



HAL
open science

Altérations anatomo-fonctionnelles des interneurones à parvalbumine dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer

Vanessa Cattaud

► **To cite this version:**

Vanessa Cattaud. Altérations anatomo-fonctionnelles des interneurones à parvalbumine dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer. Médecine humaine et pathologie. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2018. Français. NNT : 2018TOU30293 . tel-02383984

HAL Id: tel-02383984

<https://theses.hal.science/tel-02383984v1>

Submitted on 28 Nov 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.



THÈSE

En vue de l'obtention du DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

Présentée et soutenue par

Vanessa CATTAUD

Le 18 décembre 2018

Altérations anatomo-fonctionnelles des interneurones à parvalbumine dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer.

Ecole doctorale : **BSB - Biologie, Santé, Biotechnologies**

Spécialité : **NEUROSCIENCES**

Unité de recherche :

CRCA - Centre de Recherches sur la Cognition Animale

Thèse dirigée par

Lionel DAHAN et Laure VERRET

Jury

Antoine Adamantidis, Rapporteur

Marie-Claude Potier, Rapportrice

Anne Lorsignol, Examinatrice

Julien Chuquet, Examineur

Lionel Dahan, Directeur de thèse

Laure Verret, Directrice de thèse

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier les rapporteurs et membres du jury de cette thèse qui ont accepté ce travail qui concrétise mon cursus universitaire. Ce fut un réel plaisir de pouvoir soutenir dans ces conditions et de pouvoir discuter avec eux de mon travail.

Depuis mon entrée au CRCA, j'ai pu rencontrer beaucoup de personnes exceptionnelles qui m'ont soutenue, aidée durant toutes ces années. Ainsi, j'aimerais les remercier toutes comme il se doit, en commençant par celles de mon laboratoire d'accueil, le CRCA.

En premier lieu, Martin Giurfa sans qui je n'aurais pu accéder au master 1 à Toulouse, et Claire Rampon de m'avoir acceptée dans son équipe pendant toutes ses années.

Évidemment, ce n'est pas sans une certaine émotion que je remercie extrêmement chaleureusement Laure et Lionel pour leur encadrement. Toutes les thèses sont difficiles, les relations peuvent se dégrader, les obstacles semblent insurmontables mais entourée de mes deux directeurs de thèse, je pense que je n'avais aucune crainte à avoir. Le stage de M2 m'avait déjà donné un aperçu de ce qui m'attendait en thèse mais ces 3 dernières années auprès de vous, scientifiquement et humainement parlant, ont été incroyables. Je pense, sans exagération, que je suis extrêmement chanceuse de vous avoir tous les deux en tant que directeurs de thèse. Vous êtes très complémentaires tout en entretenant de très bonnes relations permettant une ambiance au top, même dans les moments difficiles ou tendus. J'ai beaucoup appris, j'ai beaucoup mûri, (beaucoup ri) et j'ai surmonté l'impossible plusieurs fois à vos côtés... Même si les derniers mois ont été très (très) difficiles, je vous suis profondément reconnaissante de tous les efforts, toutes l'énergie et le cœur que vous avez fourni jusqu'à la dernière minute et ce qui représente mes trois ans de travail avec vous. En bref, vous avez clairement une place privilégiée dans mon cœur, et j'ai le grand espoir d'avoir la chance de retravailler avec vous ! (et vu que la neuroscience est un monde « consanguin », je suis sûre que cela arrivera ☺).

Au laboratoire, les directeurs de thèses sont importants mais l'équipe aussi ! Je remercie toutes les doctorantes qui ne sont malheureusement plus au laboratoire mais avec qui j'ai passé d'agréablement moment dans notre bureau des doctorants du 1^{er} étage, Hélène, Charlotte, Petnoi, et Trinovita ! Et je remercie tous ceux qui ont contribué à la bonne ambiance dans le nouveau bureau des doctorants/stagiaires du 2^{ème} étage, Basile, Robin, Farès, Simon, Clara, Pauline et beaucoup d'autres stagiaires. Ce bureau était plein de rires, plein de discussions animées autour de la science mais pas seulement ! Je remercie bien sûr les deux doctorants qui sont arrivés juste après moi et avec qui j'aurais partagé la majorité de ma thèse : Benjamin et Christophe. J'espère vous retrouver aux congrès neuroscientifiques dans le futur (je suis sûre que vos thèses vont bien aboutir). Vous entamez l'année la plus difficile mais en

apprenant de mes erreurs (#ne pas commencer à écrire sa thèse 3 mois avant le rendu), tout sera « peeeerfeeect » ! Si je peux, j'aimerais venir vous voir soutenir !!!!!!!

Je tenais à remercier particulièrement Gérard Latil, de l'équipe PAMI, avec qui j'ai eu la chance et le bonheur de travailler pour les événements de vulgarisation scientifique.

Une attention particulière à Camille Lejards qui est arrivée peu après le début de ma thèse et m'a déchargée de beaucoup de travail mais surtout m'a énormément soutenue sur le terrain et psychologiquement. Nos discussions à l'animalerie, en pause-café, ou en montage de lames étaient des bouffées d'oxygène. Jamais ma thèse n'aurait été si agréable si tu n'avais pas été là ! Nos karaokés Disney pendant les perfusions ou les montages de lames resteront à jamais gravés dans mon cœur ! Merci Camille !

Je remercie aussi Sébastien Lopez, qui est arrivé plus tard mais avec qui j'ai apprécié nos discussions de couloirs et toute l'aide qu'il m'a apportée scientifiquement ! Il m'a permis d'aller au bout de mon projet, merci mille fois !

Je remercie évidemment Stella, Bruno, Lionel (M) et Cédric pour la bonne ambiance générale de l'équipe ! Et bien sûr, Christine et Alix de leur gentillesse, de leur patience et sans qui tout serait bien plus difficile au laboratoire !

Enfin, je tiens à remercier ma famille, ma belle-famille et mes ami.e.s qui m'ont soutenue pendant ces trois années, voir bien avant.

Merci particulièrement Michèle et Christian pour la correction finale de mon manuscrit ! C'est un vrai poids qui s'est envolé de mes épaules !

Particulièrement, merci à ma maman, Christine ! Jamais je n'aurais pu aller aussi loin sans ton soutien ininterrompu depuis que, petite, j'avais décidé que je ferai des études ! Tu m'as donné ton cœur, ta force, ton courage, ta persévérance, tout ce qu'il fallait pour m'accrocher malgré les difficultés. Je pense que j'ai de qui tenir et tu as été un vrai exemple de la femme que je voulais devenir plus tard. Jamais je ne pourrais te rendre tout ce que tu m'as offert. Il me faudrait plus d'une vie à te couvrir d'amour et de cadeaux !

Merci à mon papoune, Rodrigue, pour son soutien envers sa petite fille ! Je sais bien que ce n'est pas tous les papas qui encourage leur petite fille à aller jusqu'au bout de leur rêve (qui a duré 8 bonnes années), j'ai bien de la chance <3

Un grand merci à ma marraine Delphine, sa fille Éléonore. J'ai eu la chance d'avoir une marraine formidable qui encore aujourd'hui me suit et m'encourage de tout son cœur <3

Un très grand merci à mon frère Jérémy, qui m'a permis de rester en contact avec la famille pendant ces 3 ans (vive discord !). À mes tantes Dominique et Nadia qui m'ont toujours

soutenu et donné plein de coup de pouce au moment où j'en avais besoin ! Je ne serais peut-être pas là où j'en suis aujourd'hui sans leur aide. À mes grand-mères (mémé Thouars et Rosny) qui ont aussi cru en moi et m'ont donné tout leur soutien depuis si longtemps. Merci à ceux qui ne sont plus là mais qui auraient été heureux de ce moment, Philippe, Angélique et mon grand-père, Pépé Rosny.

Merci Sylvain ! Notre rencontre a été un tournant dans ma vie. Grâce à toi j'ai connu Angélique, qui a été un rayon de soleil à ce moment-là. C'est elle qui a été à l'origine de mon choix pour aller à l'université après avoir été fortement déprimée par mon échec à la prépa « véto ». Elle m'a remonté le moral, elle a cru en moi. Elle m'a convaincu que d'arrêter maintenant serait du gâchis, et que de grandes choses restaient possibles. Et elle n'avait pas tort. La vie c'est de la chance, et j'ai eu celle de vous rencontrer tous les deux. Vous m'avez apporté une nouvelle perspective et vous m'en avez donné les moyens. Je suis sûre que si elle était encore parmi nous, elle serait très fière de ce moment, jamais je ne l'oublierai, je vous aime tous les deux !

Merci à mes ami.e.s qui m'ont soutenue psychologiquement (et il en a fallu du boulot !), ceux proches de Toulouse, Hélène, Marine, Camille, sans vous cette ville ne serait pas pareille, ma vie non plus... J'aimerais faire un aparté pour chacune de vous, mais vous savez que je vous aime <3 oh et puis, non, faisons l'aparté, ce sont mes remerciements après tout !

Hélène, notre rencontre en M2 a bouleversé ma façon de voir la ville et de m'y amuser, avec toi, tout devient plus fun ! Tu m'as LIBEREE, DELIVREE :D Tu me fais toujours découvrir plein de nouvelles choses/musiques/bouffes/cocktails/ bien d'autres encore. Pouvoir discuter ensemble pendant des heures, sortir, se balader, passer du temps à traîner dans les magasins etc... Je ne peux pas m'imaginer ne plus faire cela avec toi :(Je suis sûre que la chance tournera pour toi (et peut être, est-elle au Canada avec moi <3).

Camille, ma Camille ! Je connais tellement de Camille super cool que je commence à me demander si ce n'est pas une spécificité de ce prénom ! Parmi toutes les personnes que ma thèse m'a donné l'occasion de rencontrer, tu es vraiment celle dont je suis la plus heureuse. Cette passion lecture, cette folie que l'on partage m'a permis de voir bien au-delà de mon train-train quotidien et de me reconcentrer sur ce que j'aime vraiment (et de dépenser des mille et des cents au passage...). La distance ne fait clairement pas peur et je suis sûre que tu réussiras tout ce que tu entreprendras. Courage, pour toi aussi les études c'est bientôt fini <3

Marine, on se connaît depuis tellement longtemps que tu dois déjà savoir ce que je vais dire ;) (*imagine une pluie de pétales de rose rouge en lisant cela). On a vécu des hauts et des bas dans notre relation et pourtant, nous sommes toujours là pour nous soutenir l'une l'autre... Avec toi j'ai pu partager parmi les plus beaux souvenirs de ma thèse, les voyages et ce n'est

pas fini ! Je te dirai bien que la distance ne nous affectera pas, mais je sais bien qu'après 6 mois tu seras avec moi au Canada <3.

Merci aussi à Jean-Laurent avec qui on a partagé tous les déboires de nos thèses et passé beaucoup de temps à s'entraider. Travailler à un, c'est dur mais à deux c'est mieux ! Nous sommes aujourd'hui enfin deux docteurs bien mérité =)D.

Blandine, ma Blandine ! La distance, le temps, les amours, les bébés, tout cela bouleverse nos vies et pourtant depuis de très nombreuses années cela ne nous a jamais empêché d'être proche l'une de l'autre psychologiquement. Merci pour tes appels, ton soutien, ton amour pendant ma thèse (et bien avant).

Ma M, Alias Manon, pour toutes ses années de soutien depuis la licence, deux cerveaux valent mieux qu'un :D On en a traversé des épreuves ensemble, on a beaucoup changé en 8 ans aussi et pourtant même si nos vies diffèrent complètement maintenant c'est toujours un plaisir de pouvoir la partager avec toi <3.

Merci aussi à ceux qui sont plus loin en kilomètres ou que je vois moins souvent, Florian, Dalia, Pierre (C), Anna, Adrien, Pierre (M), Anaïs, Anthony, Maëla, et bien d'autres !

Et un merci particulier à ma bande de salés : El Tita, Enaxor, Klouck qui ont animé mes soirées et mes week-ends ! Vive le sel !!!

Enfin, merci à mon chéri, Loïc, qui non seulement ne s'est pas enfui à la fin de mon M2 mais en plus est resté jusqu'au bout de la thèse ! La plus belle preuve d'amour ! Sans ton soutien, je n'aurais clairement pas tenu... Tu me ramasses à la petite cuillère presque un jour sur deux ces derniers temps et pourtant tu es toujours là pour me ramasser encore et encore... Tu corriges mes fautes, tu restes éveillé avec moi jusqu'au petit matin, tu me forces à me lever quand je n'ai plus d'énergie, tu me câlines quand je pleure (et je pleure souvent !), tu me nourris, tu me fais rire même quand je touche le fond... Bref, sans toi, je ne sais pas dans quel état j'aurais fini cette thèse... J'ai hâte qu'on fasse ce voyage ensemble, ce sera une magnifique récompense pour tout ce que nous avons traversé ensemble pendant ces trois années, le meilleur comme le pire. Merci mon chéri, je t'aime !

Enfin, un remerciement spécial pour mes amours qui m'ont aussi soutenu psychologiquement à leur manière, ma grande Hina et ma petite Mara. Et Gérard le squatteur !

Et le dernier remerciement est pour Alexandra Elbakyan. Sans elle, ma thèse n'aurait pas du tout été ce qu'elle est scientifiquement parlant. Vive la science libre pour tous !

SOMMAIRE

Table des matières

INTRODUCTION	1
I. La maladie d'Alzheimer	1
a. Historique	1
b. Les caractéristiques de la maladie d'Alzheimer	4
La prévalence.....	4
Les signes cliniques.....	4
Protéine Tau.....	8
Peptides amyloïde-bêta	10
c. La cascade amyloïde	11
Les modèles murins d'amyloïdopathie comme modèles de la MA.....	12
L'hypothèse de la cascade amyloïde	12
Rôle de l'amyloïde-beta	14
II. La mémoire, l'hippocampe.....	16
a. Le Gyrus Denté	18
b. Les aires CA1 et CA3.....	19
c. L'aire CA2.....	21
III. La balance excitation/inhibition	24
a. Hypersynchronie/Epilepsie.....	27
b. Crises d'épilepsie et pointes interictales.....	28
c. Epilepsie et Alzheimer.....	29
Occurrence des IIS en fonction du cycle veille-sommeil.....	29
Prévalence de l'épilepsie dans la MA et impact cognitif	31
Activités cérébrales aberrantes dans les modèles animaux de la MA	33
Utilisation d'antiépileptiques dans le cadre de la MA.....	36
IV. Les oscillations cérébrales et Maladie d'Alzheimer, en fonction des états de vigilance.....	38
a. Caractéristiques des oscillations.....	38
b. Les oscillations Alpha et Bêta	39
c. Les oscillations Delta	40
d. Les oscillations Thêta.....	43
Notion de cohérence, de phase de précession et de couplage.....	43
Thêta et Alzheimer	46
e. Les oscillations Gamma	47
Couplage thêta gamma et Alzheimer	49
V. Les interneurones à parvalbumine	52
a. Interneurones PV et plasticité cérébrale.....	54
Plasticité des interneurones PV et apprentissage.....	57
b. Interneurones PV et maladie d'Alzheimer	58

VI.	Les peri-neuronal nets	62
a.	•Structure.....	62
b.	Implication des PNN dans la plasticité des interneurons PV	63
c.	PNN et maladie d'Alzheimer	66
	OBJECTIFS.....	69
	METHODES.....	73
I.	Les souris Tg2576, modèles de la Maladie d'Alzheimer.....	74
II.	Manipulations comportementales.....	76
a.	Habituation et Oubli dans un Openfield (HOO)	76
b.	Test de reconnaissance sociale (Test à trois chambre).....	77
c.	Environnement enrichi	78
d.	Chirurgie	81
e.	Activation spécifique des neurones PV par optogénétique.....	82
	Les souris PV::Cre et PV::Cre ^{+/-} /Tg2576.....	82
	Injection virale	83
	Stimulations Optogénétiques.....	85
f.	Mesures de l'activité cérébrale par EEG	86
	Système filaire d'enregistrement EEG	86
	Système d'enregistrement EEG sans-fil.....	88
g.	Analyse EEG	89
	Détermination des états de vigilance	89
	Détections des pointes interictales	90
	Analyse spectrale.....	91
	Analyse du couplage thêta-gamma.....	92
h.	Histologie et immunohistochimie	93
	Perfusion et préparation des tissus	93
	Immunohistochimie	93
i.	Analyse statistiques.....	95
j.	Statut éthique des expériences.....	95
	RESULTATS.....	96
I.	Partie 1 – Améliorer les capacités mnésiques des souris Tg2576 en restaurant les oscillations gamma par l'activation spécifique des interneurons PV	97
a.	Caractérisation des altérations des oscillations gamma, lors d'une tâche comportementale chez les souris Tg2576	97
b.	Manipuler les neurones à parvalbumine pour manipuler les oscillations gamma chez les souris Tg2576	102
	Spécificité de l'injection virale	102
	Les stimulations lumineuses.....	104
	Caractérisation du phénotype comportementale des souris Tg2576/PV::Cre ^{+/-}	106
c.	Discussion	112

II. Partie 2 - Caractériser les altérations des interneurones à parvalbumine et des perineuronal nets au cours de la pathologie chez les souris Tg2576 : impact de l'environnement enrichi	117
a. Méthodes.....	118
b. Résumé des conclusions de l'article.....	118
c. Article publié.....	118
III. Partie 3 - Caractériser les oscillations gamma et le couplage thêta-gamma lors d'une expérience comportementale et du sommeil paradoxal chez les souris Tg2576.....	131
a. Résultats.....	133
b. Discussion	138
DISCUSSION.....	141
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	155

ABBREVIATIONS

ACh	Acétylcholine
AICD	Amyloid precursor protein intracellular domain
ALV	Alvéole
aMCI	Amnesic mild cognitive impairment
AMTS	Abbreviated Mental Test Score
APP	Amyloid protein precursor
A β	Beta-amyloïd
BACE-1	Beta-site APP cleaving enzyme 1
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
CA	Corne d'Amon
CFC	Cross-frequency coupling
ChABC	Chondroïtinase-ABC
ChETA	Channelrhodopsin-2 with E123T mutation
Cre	Cre-recombinase
CSPG	Chondroïtines sulfate protéoglycanes
Cx	Cortex
DAB	3,3'-diaminobenzidine
DG	Gyrus denté
DNMP	Delayed non-matching-to-position test
EC	Cortex entorhinal
EE	Environnement enrichi
EEG	Électroencéphalogramme
EMG	Électromyogramme
Ev	Eveil

FAD	Familial Alzheimer's Disease
FFT	Transformée de Fourier
FIM	Fimbria
GABA	Acide γ -aminobutyrique
GAD	Glutamate décarboxylase
GAG	GlycoAminoGlycanes
GFAP	Glial fibrillary acidic protein
GMS	Geriatric mental state exam
HF	Fissure hippocampique
Hz	Hertz
IIS	Inter Ictal Spikes
ILAE	International League Against Epilepsy
IP	Injection intrapéritonéale
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LFP	Local Field Potential
LTP	Long Term Potentiation
MA	Maladie d'Alzheimer
mAh	Milliampère-heure
MCI	Mild cognitive impairment
MCT	Mémoire à court terme
MI	Modulation index
MLT	Mémoire à long terme
MMP	Métalloprotéinase matricielle

MMSE	Mini Mental State Examination
MPA	3-mercaptopropionate
NDS	Normal donkey serum
NFT	Neurofibrillary Tangles
NPY	Neuropeptide Y
NREM	Non-rapid eye movement sleep
PB	Phosphate buffer
PBS	Phosphate buffer saline
PBST	Phosphate buffer saline Triton
PCP4	Purkinje Cell Protein 4
PFA	Paraformadéhyde
PNN	Perineuronal net
PS1	Préséniline 1
PS2	Préséniline 2
PTZ	Pentylenetetrazol
PV	Parvalbumine
REM	Rapid eye movement sleep
SL	Sommeil lent
SNC	Système nerveux central
SOD 1	Superoxyde dismutase 1
SOD 2	Superoxyde dismutase 2
SP	Sommeil paradoxal
Sub	Subiculum
SWR	Sharp Waves Ripples

TEP	Tomographie par émission de positons
V	Volt
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VGSC	Voltage-Gated Sodium Channel
VIP	Vasoactive intestinal polypeptide
VTA	Aire Tegmentale Ventrale

INTRODUCTION

« I have lost myself » Auguste Deter, 29 Novembre 1901

I. La maladie d'Alzheimer

a. Historique

Avec le vieillissement de la population, lié à l'amélioration des conditions de vie *via* les progrès de la médecine et de l'hygiène, un nouveau problème de santé majeur a été mis en lumière : la démence sénile pathologique.



Figure 1 : Le Dr Alois Alzheimer (Gauche) et sa patiente Auguste Deter, après son admission à l'hôpital de Francfort (droite).

C'est en 1906 que le Dr Alois Alzheimer (1864-1915) (Figure 1 : gauche) décrit pour la première fois une maladie liée au vieillissement qu'il a nommé « maladie de l'oubli », et qui sera appelé plus tard la maladie d'Alzheimer (MA), suite à sa rencontre avec une patiente du nom d'Auguste Deter (1850-1906) (Figure 1 : droite). Celle-ci est admise à l'hôpital de Francfort, en Allemagne, en novembre 1901, alors qu'elle est âgée de 51 ans. Le Dr Alzheimer note qu'elle présente de lourdes pertes de mémoire, de la désorientation, de l'aphasie, des comportements imprévisibles ainsi que de la paranoïa, des hallucinations et un isolement social prononcé. Durant le suivi de sa patiente, il lui demande de réaliser des tests psychophysiques et lui pose un panel de questions dont l'échange, publié en 1997 (Maurer et al., 1997), retranscrit parfaitement toute l'emprise de la pathologie sur sa patiente. Si elle était toujours capable d'effectuer des calculs simples, de répondre à certaines questions correctement, si l'on tarde trop à lui demander la réponse, elle répond hors-sujet :

« Je lui montre 3 doigts; combien de doigts ? 3. Êtes-vous toujours anxieuse ? *Oui*. Combien de doigts est-ce que je vous ai montré ? *Eh bien, c'est Francfort-sur-le-Main.* »

Elle présente également de grosses difficultés de lecture. Si elle déchiffre correctement les lettres, elle n'a pas l'air de comprendre le sens des mots, et relit les mêmes 3 premières phrases continuellement. Les facultés d'écriture sont également altérées. Lorsqu'on lui demande d'écrire son nom/prénom, les mots doivent être répétés de nombreuses fois car

l'oubli est rapide. C'est en essayant d'écrire son nom qu'elle répète cette fameuse phrase : « Je me suis perdue ».

À la mort d'Auguste, en Avril 1906, le Dr Alzheimer demande la permission à la famille de pouvoir l'autopsier afin d'entreprendre l'étude approfondie de son cerveau et des causes du mal qui la rongait. Il observe alors un cerveau atrophié, sans dégénérescence focale macroscopique (Figure 2), et les tissus vasculaires montrent un changement artériosclérotique (Alzheimer, 1907; Alzheimer et al., 1995).

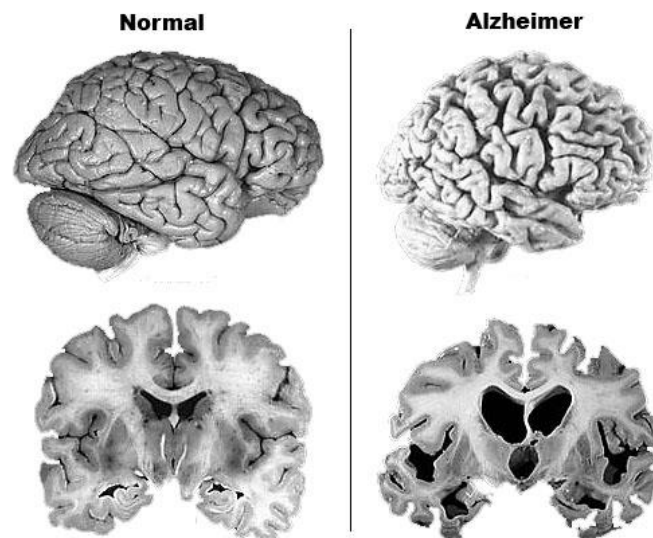


Figure 2 : Photographies d'un cerveau sain (panel de gauche, haut) et d'une coupe coronale du même cerveau (gauche, bas), comparé à celui d'un patient au stade avancé de la MA présentant une atrophie cérébrale (panel de droite, haut et bas). D'après (Mayur et al., 2013).

L'observation microscopique permet au Dr Alzheimer de constater la présence d'une ou plusieurs épaisses fibrilles à l'intérieur d'une cellule qui paraissait *a priori* tout à fait normale (Figure 3 ; A). Parfois, il apparaît seulement un enchevêtrement de fibrilles à l'endroit où un neurone se trouvait auparavant (Figure 3 ; B). C'est ce qu'on appelle aujourd'hui les enchevêtrements neurofibrillaires (Neurofibrillary Tangles, NFT) (Figure 3 ; C). Environ 1/4 à 1/3 de tous les neurones du cortex montre ces changements. Outre ces NFT, le Dr Alzheimer observe dans le tissu cérébral d'Auguste de minuscules foyers miliaires causés par le dépôt d'une substance particulière répartis sur tout le cortex mais plus particulièrement dans les couches supérieures (Figure 4 ; A). Ces dépôts extracellulaires sont appelés plaques séniles (Figure 4 ; B-C) (Alzheimer, 1991).

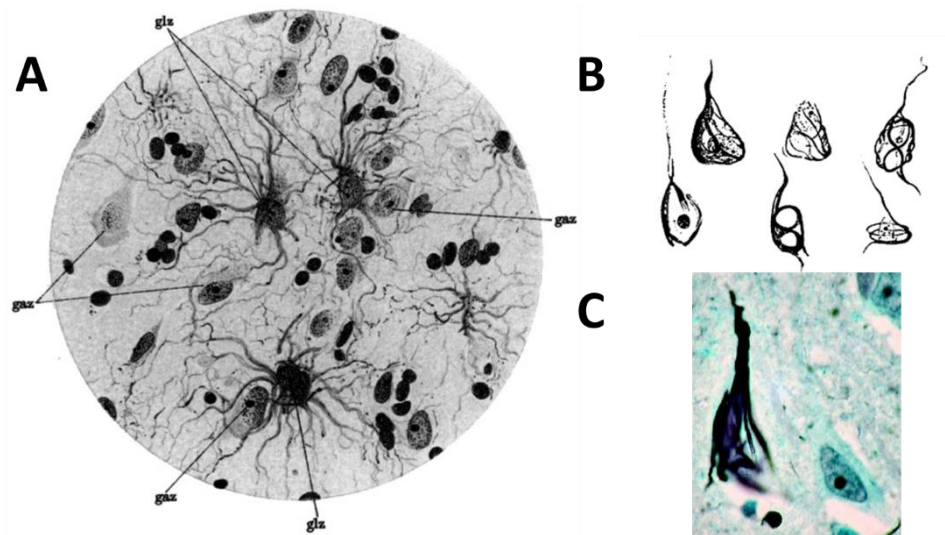


Figure 3 : Dessins des dégénérescences neurofibrillaires observées dans le cerveau d'Auguste D., réalisés par Dr Alzheimer (A, B), et microphotographie d'un neurone comportant des NFT (C). Adapté de (Alzheimer, 1907; Alzheimer et al., 1995) et <http://maladie-alzheimer-bude.e-monsite.com>.

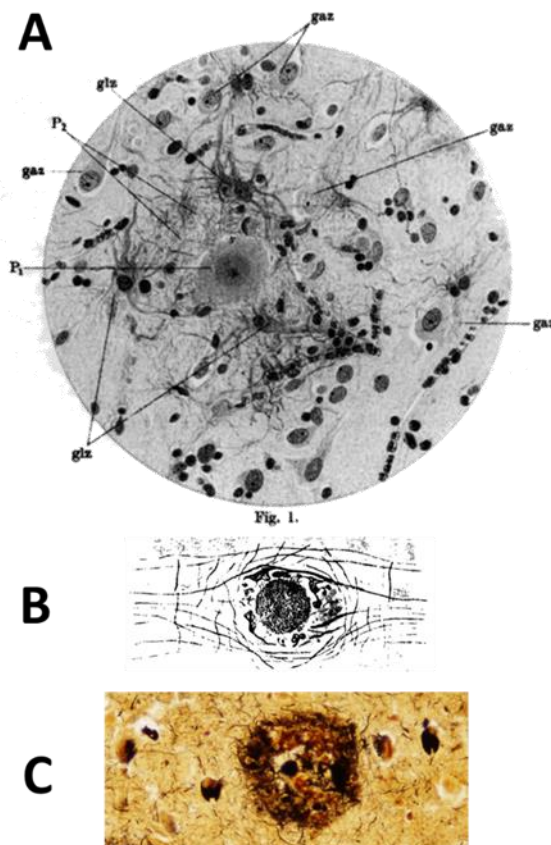


Figure 4 : Dessins des plaques séniles observées dans le cerveau d'Auguste D., réalisés par Dr Alzheimer (A, B), et microphotographie d'une plaque sénile (C) Adapté de (Alzheimer, 1907; Alzheimer et al., 1995) et <http://neuropathology-web.org>.

C'est ainsi que le Dr Alzheimer décrit pour la première fois les caractéristiques neuropathologiques de la MA, qui sont retrouvées plus tard chez d'autres patients présentant les mêmes symptômes que sa patiente Auguste Deter.

b. Les caractéristiques de la maladie d'Alzheimer

La prévalence

La maladie d'Alzheimer est aujourd'hui devenue un problème de société majeur, de par sa forte prévalence liée à l'âge. Ainsi, selon l'étude française de PAQUID, on estime qu'au-delà de 75 ans, il y a 17.8% de chance de développer la MA (Helmer et al., 2006; Ramarosan et al., 2003). Parmi les démences apparaissant lors de la vieillesse, 1 sur 2 serait diagnostiquée en tant que MA, tous stades confondus. Avec l'augmentation de l'espérance de vie et du vieillissement de la population, on évalue à 850 000 le nombre de personnes âgées de plus de 65 ans atteintes de la MA en France. D'après le rapport OPEPS de 2005, ce chiffre pourra dépasser les 2 millions en 2040 (Figure 5). Les femmes sont aussi plus touchées que les hommes par la maladie après 80 ans (Figure 5) mais cela pourrait s'expliquer par une meilleure espérance de vie avant 90 ans par rapport aux hommes (Larson et al., 2004).

Age	En 2040		
	Hommes	Femmes	Ensemble
65-69	14 215	24 441	38 656
70-74	31 131	63 997	95 128
75-79	119 925	110 730	230 655
80-84	155 024	289 551	444 575
85-89	194 337	418 838	613 175
90 et +	142 395	592 034	734 429
65 et +	657 027	1 499 591	2 156 618
75 et +	611 681	1 411 153	2 022 834

Figure 5 : Estimation du nombre de cas diagnostiqués MA en France réalisée sous l'hypothèse d'une prévalence constante de la démence d'après le rapport OPEPS de 2005.

Les signes cliniques

Parmi les symptômes que présentait Auguste Deter, l'altération de sa mémoire était le plus impressionnant et handicapant. C'est aussi historiquement un des premiers symptômes qui aide à la caractérisation clinique de la MA. Ainsi, avant le XXI^{ème} siècle, la MA était diagnostiquée à partir d'un système d'exclusion, c'est-à-dire qu'on éliminait toutes autres démences ou causes de démence possible avant de pouvoir affirmer que le patient souffrait bien de la MA. En 1975, Folstein publie un test permettant de faire un bilan neuropsychologique des patients et de détecter l'apparition des démences, le mini examen de

l'état mental (MMSE) (Folstein et al., 1975). Ce test permet en 5-10 minutes d'évaluer les fonctions cognitives, dont l'attention, le calcul, le rappel, le langage, la capacité à suivre des commandes simples, et l'orientation. Le score maximal du test est de 30; si le score est inférieur à 10, l'atteinte cognitive est jugée sévère; si le score est inférieur à 18, l'atteinte cognitive est modérée; si le score est supérieur ou égal à 23, l'atteinte cognitive est légère. En pratique, on considère qu'il existe une probabilité de développer la MA si le MMSE est inférieur à 26 (Figure 6) (Feldman et Woodward, 2005).

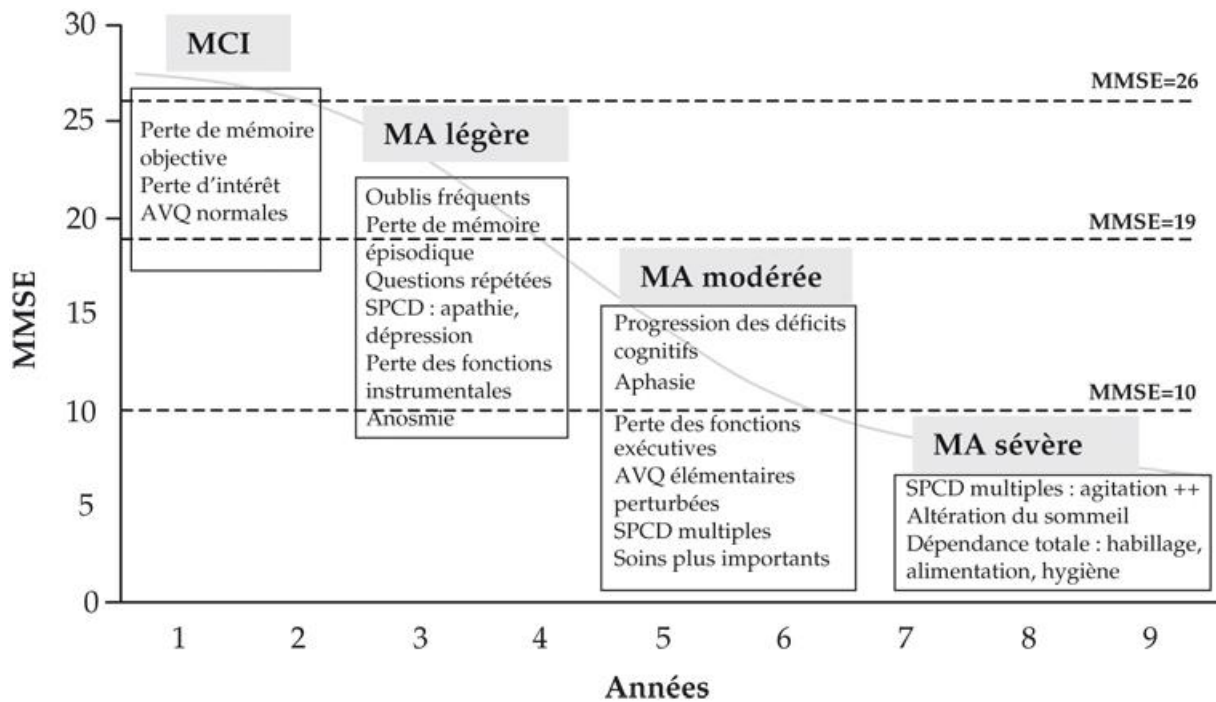


Figure 6 : Progression des symptômes de la MA et scores MMSE correspondant à chaque stade de la pathologie. MMSE : mini examen de l'état mental; MCI : Mild Cognitive Impairment; AVQ : Activité de la vie quotidienne; SPCD : Symptômes psychologiques et comportement. D'après (Feldman et Woodward, 2005).

Aucun équipement spécialisé, ni de formation, n'est nécessaire pour faire passer ce test, rendant l'évaluation longitudinale de la MA plus réalisable. Cependant, le MMSE est grandement affecté par certains facteurs démographiques, particulièrement l'âge et l'éducation, en plus de son manque de sensibilité aux troubles cognitifs légers. Ainsi, des tests complémentaires sont utilisés pour identifier les patients aux stades précoces de la MA, comme le score de test mental abrégé (AMTS) (Hodkinson, 1972), ou le test d'état mental gériatrique (GMS) (Copeland et al., 1988). D'autres critères diagnostiques existent, qui permettent l'exclusion ou l'inclusion des patients, comme le CIM10 (Classification internationale des maladies de l'Organisation Mondiale de la Santé, 1993), le Manuel de Diagnostic et Statistique des troubles mentaux, DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 1994), ou le NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984) qui se base sur les résultats du test MMSE avant d'ajouter d'autres critères (Figure 7)...

1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :
 - syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le *Mini-Mental State Examination*, le *Blessed Dementia Scale* ou tout autre test équivalent et confirmé par des preuves neuropsychologiques
 - déficit d'au moins deux fonctions cognitives
 - altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
 - absence de trouble de conscience
 - survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans
 - en l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs

2. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :
 - la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie)
 - la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
 - une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement
 - le résultat aux examens standards suivants :
 - normalité du liquide céphalo-rachidien
 - EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes
 - présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive

3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :
 - période de plateaux au cours de l'évolution
 - présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.
 - crises comitiales aux stades tardifs
 - scanner cérébral normal pour l'âge

4. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :
 - début brutal
 - déficit neurologique focal tel que hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce
 - crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie

5. Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :
 - peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie ;
 - peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence ;
 - et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

6. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :
 - les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable ;
 - et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

Figure 7 : Critères NINCDS-ADRA d'exclusion ou d'inclusion permettant de conclure au diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Cependant, la MA est une pathologie dont l'évolution présente de grandes différences interindividuelles, comme illustrées par les différentes pentes de déclin cognitif qui peuvent être observées (Figure 8) (Behl et al., 2005; Wilson et al., 2000). En conséquence, il est plus aisé de diagnostiquer un patient aux stades sévères de la pathologie qu'aux stades précoces.

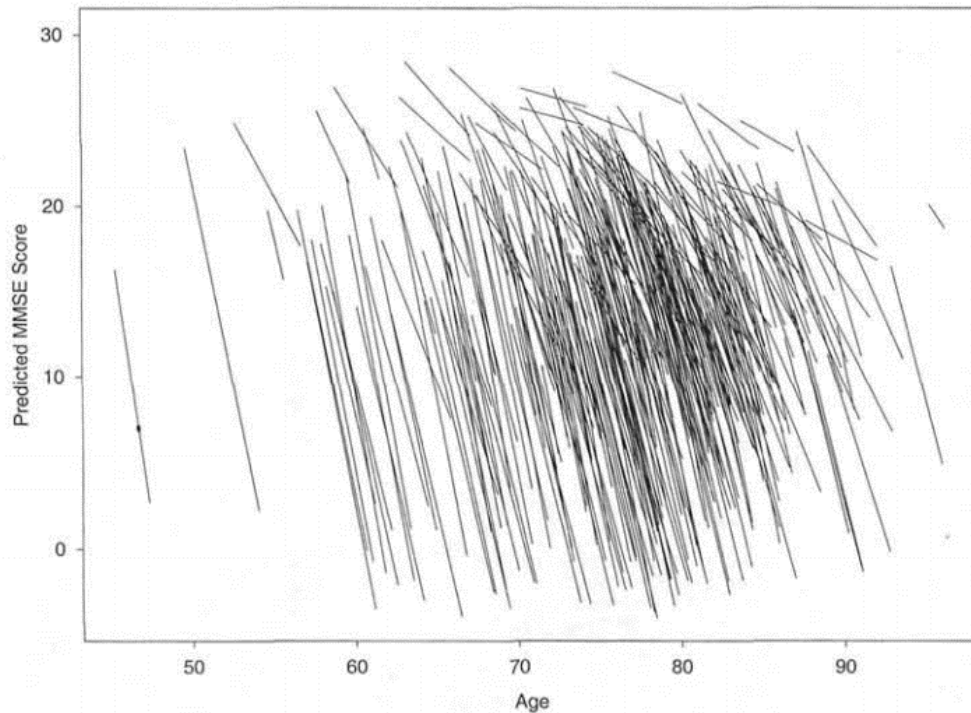


Figure 8 : Représentation de l'évolution de l'examen MMSE (mini examen de l'état mental) en fonction de l'âge des patients MA après leur premier diagnostic de MA probable. Chaque droite correspond à un patient. Le premier point de chaque droite correspond au score MMSE lors de leur diagnostic et le dernier point de chaque droite correspond au score MMSE au bout de 4 ans (1 test par an, donc 4 points par droite). La pente correspond à l'évolution du déclin cognitif. D'après (Wilson et al., 2000).

Cependant, de nouveaux outils diagnostiques développés au cours de la dernière décennie ont permis de considérablement améliorer la fiabilité du diagnostic de la MA, y compris à des stades précoces. Une approche nouvelle fondée sur le concept d'un diagnostic clinico-biologique est de plus en plus reconnue et permet d'identifier un patient MA, indépendamment du stade de démence comme cela était le cas jusqu'à présent. Ce diagnostic repose sur la mise en évidence d'un phénotype clinique centré sur le symptôme amnésique lié à un dysfonctionnement de l'hippocampe, associé à la présence de biomarqueurs topographiques et/ou physiopathologiques (Dubois et al., 2013). Ainsi, l'arrivée des nouvelles technologies dans le monde clinique au cours des années 2000 a permis la mise au point d'examens :

- L'imagerie structurale telle que l'imagerie par résonance magnétique (IRM), permet de mesurer l'atrophie du lobe temporal médian, l'hippocampe et l'amygdale (Colliot et al., 2013; Dolek et al., 2012).

- L'imagerie fonctionnelle telle que la tomographie par émission de positons (TEP) permettant de mesurer une baisse de la consommation de glucose (La Joie et al., 2013) ou d'oxygène (Ishii et al., 1996) qui est un reflet d'une réduction du métabolisme neuronal observée dans la MA ou encore d'analyser quantitativement des molécules d'intérêts (Aschenbrenner et al., 2018; Perrotin et al., 2017).
- L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) permettant de mesurer les biomarqueurs de la MA (Duits et al., 2015; Olsson et al., 2005; Taricotti et al., 2018).

Cependant, comme pour un examen neuropsychoclinique, aucune des modifications constatées au cours de la MA ne peut être considérée comme spécifique de la pathologie. Aujourd'hui encore, le seul moyen de s'assurer du diagnostic de la MA est l'analyse *post-mortem* du cerveau, où l'on doit retrouver les caractéristiques décrites par le Dr Alzheimer : une atrophie cérébrale et particulièrement du lobe temporal, dont la région hippocampique (Cf introduction I.a) et l'amygdale temporale (Dickson et Weller, 2011; McKhann et al., 1984), associée à une dilatation des ventricules (Hubbard et Anderson, 1981), ainsi que la présence de plaques séniles et de NFT dans les tissus cérébraux. Ainsi, la recherche s'est naturellement intéressée à la nature de ces plaques séniles et de ces enchevêtrements neurofibrillaires, et a pu définir que les plaques séniles sont composées de l'accumulation extracellulaire de peptides bêta-amyloïdes (A β) (Albani et al., 2018; Divry, 1934; Terry et al., 1964), alors que les NFT sont composés de protéines tau hyperphosphorylées (Brion et al., 1985; Cho et al., 2018; Delacourte et Defossez, 1986).

Protéine Tau

La protéine tau est une composante intégrale du cytosquelette neuronal (Hirokawa et al., 1988) et est responsable de la promotion de l'assemblage des microtubules dans le cerveau normal (Figure 9) (Elie et al., 2015). L'assemblage des microtubules est étroitement régulé par une combinaison de protéines kinases et phosphatases qui équilibrent la quantité de phosphorylation de tau (Li et al., 2013; Whiteman et al., 2009). Dans le cerveau de patients atteints de la MA, la protéine tau existe à l'état hyperphosphorylé, ce qui mène à la formation de structures secondaires aberrantes et une perte de fonction de la protéine, entraînant une diminution de sa capacité à se lier aux microtubules et à favoriser leur assemblage (Figure 9) (Mokhtar et al., 2013; Terry, 1998).

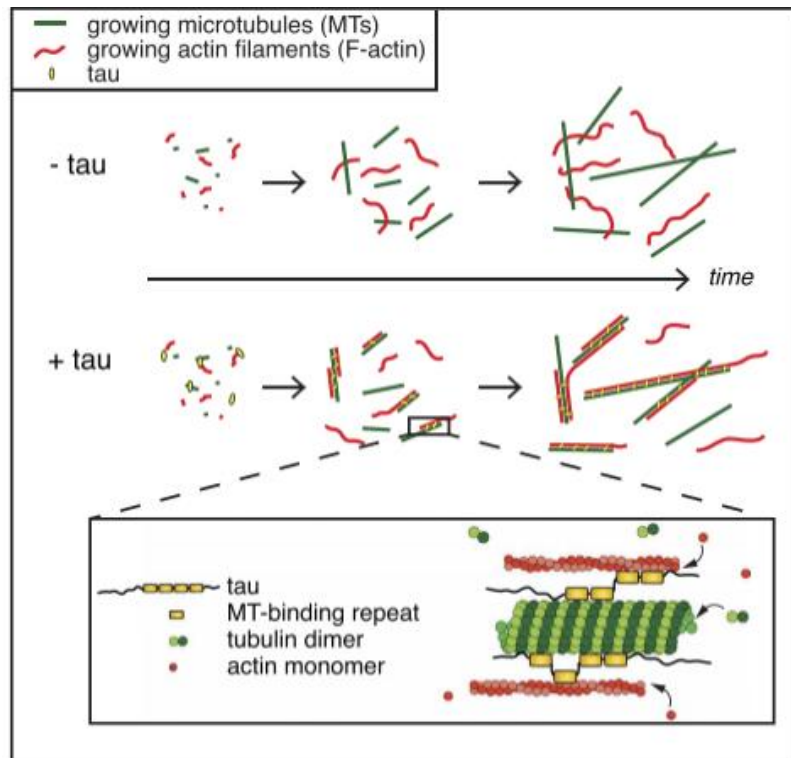


Figure 9 : Modèle de coordination des microtubules et du cytosquelette par la protéine tau. En l'absence de la protéine tau, il n'y a pas d'établissement de lien entre les microtubules (vert) et les filaments d'actine (rouge). La présence de la protéine tau favorise le co-alignement et la croissance couplée de microtubules et de filaments d'actine. La protéine tau permettrait d'établir le lien structural entre les deux polymères du cytosquelette. D'après (Elie et al., 2015).

Cette phosphorylation va alors anormalement permettre la translocation de la protéine tau des microtubules axonaux aux corps cellulaires et aux dendrites, formant des agrégats de protéines tau qui constituent les marqueurs cytopathologiques observés chez les patients MA (Figure 10). Le fonctionnement des microtubules est alors altéré, bloquant le transport neuritique rapide pouvant jouer un rôle dans la perte de la connectivité neuronale (Velasco et al., 1998). Le mécanisme par lequel tau exercerait sa toxicité neuronale est toujours controversé (Amadoro et al., 2011). Il a été suggéré qu'une série de signaux dégénératifs tels que l'agrégation d'A β (Amadoro et al., 2011), les radicaux libres d'oxygène (Zambrano et al., 2004), les problèmes de stress oxydatifs ou d'obésité (Verdile et al., 2015) peuvent activer la réponse immunitaire innée. L'activation des cellules microgliales, par exemple, entraînerait la libération ultérieure de cytokines pro-inflammatoires qui modifieraient les réponses neuronales par des cascades de signalisation anormales, avec pour résultat final la promotion de l'hyperphosphorylation de la protéine tau (Figure 10) (Mokhtar et al., 2013).

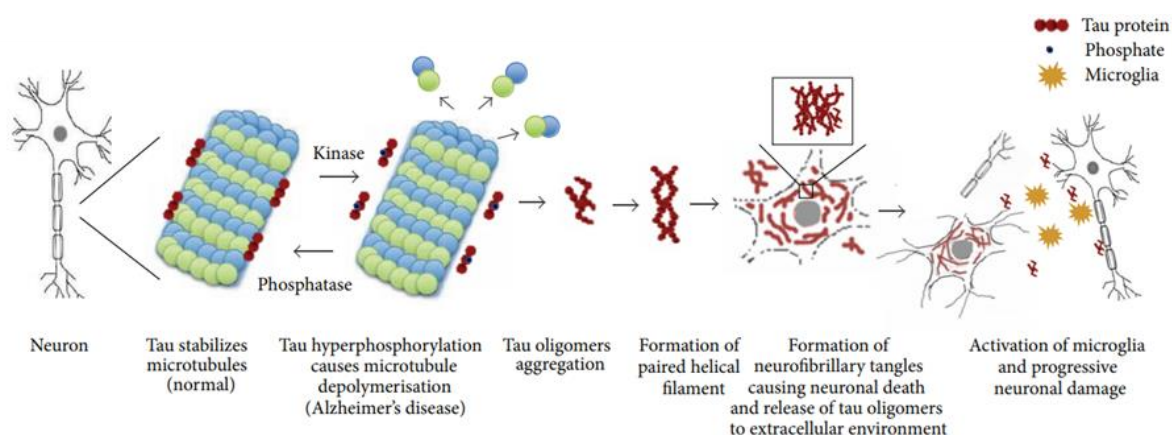


Figure 10 : Modèle de régulation et stabilisation des microtubules par la protéine tau, les kinases et les phosphatases. L'hyperphosphorylation des protéines tau provoque une dépolymérisation des microtubules et la formation d'oligomères cytoplasmiques de tau insolubles, qui s'agrègent entre eux. Les protomères vont former des filaments hélicoïdaux qui s'assemblent pour produire des enchevêtrements neurofibrillaires (NFT). Enfin, la mort de la cellule libérera les NFT dans la matrice extracellulaire, provoquant des réactions inflammatoires, telles que le recrutement de la microglie, pouvant avoir un effet délétère sur les neurones environnants. D'après (Mokhtar et al., 2013).

Dans le cadre des tauopathies, certaines mutations du génome vont provoquer une hyperphosphorylation de la protéine tau qui va s'agréger en faisceaux de filaments (Grundke-Iqbal et al., 1986) et mener à une dégénérescence neurofibrillaire (Buee et al., 2000; Buee et Delacourte, 2006; Lee et al., 2001). S'il y a aujourd'hui 44 gènes identifiés dont la mutation permet de développer une démence fronto-temporale, il n'y en a aucun qui, seul, permet de développer la MA (<http://www.molgen.ua.ac.be/FTDmutations/>). Ainsi, si la protéine tau joue un rôle majeur dans la neurodégénérescence au cours de la MA, elle n'est pas suffisante pour développer toutes les caractéristiques cliniques de la pathologie seulement à partir d'une mutation du gène tau (MAPT). Cependant, elle reste une part importante de la pathologie, car d'après les hypothèses actuelles, elle potentialiserait et serait même indispensable à la mise en place de l'effet nocif du peptide bêta-amyloïde, qui a lui aussi un rôle crucial dans la mise en place de la MA (Buee et Delacourte, 2006; Roberson et al., 2007).

Peptides amyloïde-bêta

Les peptides bêta-amyloïdes, ou A β , sont les constituants principaux des plaques séniles. Ils sont normalement produits dans le corps humain, non seulement dans le cerveau, mais aussi dans des organes périphériques (Benson et Kleiner, 1980). Le peptide A β , qui dérive de la Protéine Précurseur de l'Amyloïde (APP), est encore mal connu mais la voie protéolytique conduisant à sa production est bien déterminée. La protéine APP mature peut être métabolisée par deux voies distinctes (Figure 11) : une voie majoritaire (ou non-amyloïdogène), considérée comme « non-pathogène » car ne produisant pas de peptide A β , et une voie minoritaire (ou amyloïdogène) produisant de l'A β et impliquée dans la MA.

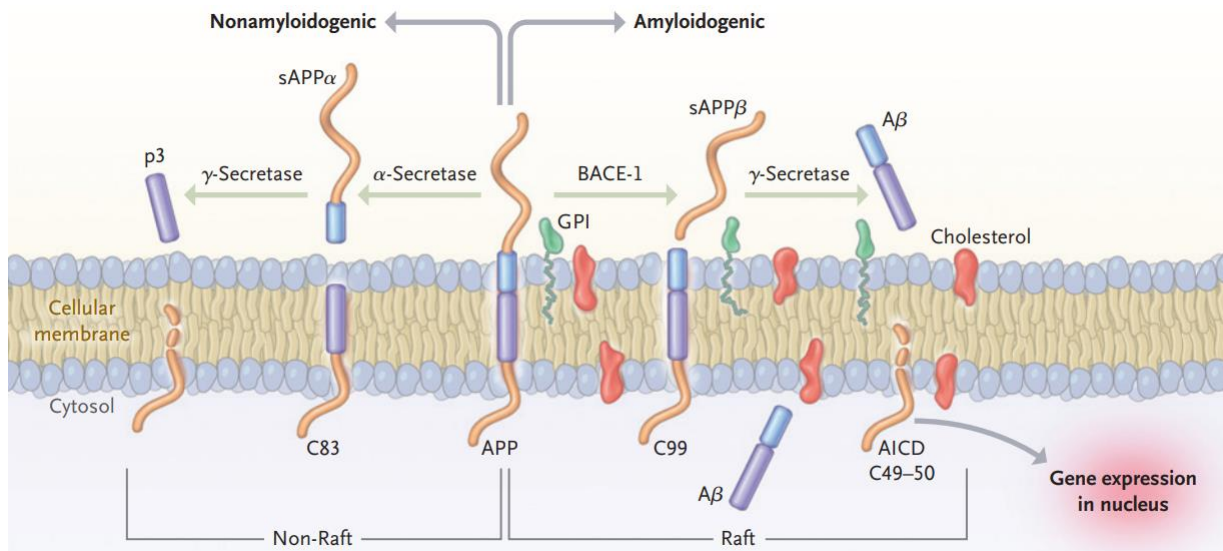


Figure 11 : Modèle de protéolyse du précurseur du peptide amyloïde (APP). Voie non-amyloïdogène vers la gauche et amyloïdogène vers la droite. Le clivage de l'APP par la α -sécrétase initie le traitement non-amyloïdogène de la protéine qui resultera en la libération dans le milieu extracellulaire du peptide p3 et le domaine intracellulaire de l'amyloïde (AICD). La voie amyloïdogène est initiée par la β -sécrétase (BACE-1) libérant au final le peptide A β et l'AICD. D'après (Querfurth et LaFerla, 2010).

c. La cascade amyloïde

En condition physiologique, APP subit un clivage protéolytique par les enzymes sécrétases Alpha (α) et Gamma (γ) successivement (Figure 11) (Querfurth et LaFerla, 2010). Le clivage de l'APP par la α -sécrétase initie le traitement non-amyloïdogène de la protéine en formant une nouvelle protéine précurseur sAPP α et un fragment carboxy-terminal de 83 résidus, C83 qui sera lui-même clivé par la protéase γ , libérant dans le milieu extracellulaire le peptide p3 et le domaine intracellulaire de l'amyloïde (AICD).

Dans la voie amyloïdogène, c'est la β -sécrétase, aussi appelée enzyme de clivage de l'APP du site beta-1 (BACE-1), qui initie le clivage de l'APP, libérant une version raccourcie de la sAPP β et un plus long fragment carboxy-terminal de 99 résidus, C99. C'est ce fragment C99 qui sera digéré par la γ -sécrétase en peptide A β et AICD (Figure 11) (Querfurth et LaFerla, 2010).

Le peptide A β libéré peut se présenter sous de multiples formes, y compris A β 40 et A β 42, A β 42 étant beaucoup plus enclin à l'agrégation sous forme de plaque. La grande majorité des cas de MA (96 à 97%) survient de manière sporadique, et pour ces cas la raison du basculement de la voie non-amyloïdogène vers la voie amyloïdogène reste inconnue. Cependant, certains rares cas résultent de mutations génétiques dans le gène codant pour l'APP ou dans les gènes codant pour les présénilines 1 et 2 (PS1 et PS2), faisant partie du corps catalytique du complexe γ -sécrétase. Toutes ces mutations autosomales dominantes entraînent la surproduction du peptide A β 42 plus long aux dépens de l'A β 40 et peuvent affecter

leur capacité à s'agréger (Schmidt et al., 2009). Chez les patients atteints d'une de ces formes familiales de la MA (FAD), les anomalies neuropathologiques et cognitives sont généralement similaires à celles des formes sporadiques de la MA. Cependant, l'apparition des symptômes est très précoce dans les cas familiaux (avant 45 ans), et le déclin cognitif est également plus rapide. On sait d'ailleurs aujourd'hui qu'Auguste Deter, âgée seulement de 51 ans au moment de son hospitalisation à Francfort, était atteinte d'une FAD (Müller et al., 2013).

Les modèles murins d'amyloïdopathie comme modèles de la MA

L'identification des cas familiaux de MA a fourni une ressource puissante pour l'avancement des recherches permettant le développement de souris transgéniques modèles de la maladie. Avec l'âge, les souris de souche sauvage ne développent jamais la pathologie de façon spontanée. En revanche, l'exposition du cerveau d'un rongeur à des niveaux élevés d'A β humain induit des changements ressemblant à la MA, tels que la formation de plaques amyloïdes (Frautschy et al., 1991), des déficits synaptiques et des altérations comportementales. Ainsi, les souris exprimant un gène APP humain (hAPP) portant une ou plusieurs mutations liées à FAD se révèlent présenter des symptômes et des signes de la maladie.

Quelques années après la découverte du rôle d'APP dans la formation de A β et le clonage du gène *APP* (Goldgaber et al., 1987; Robakis et al., 1987; Tanzi et al., 1987), les premières descriptions de mutations FAD de l'APP (V717I, mutation London; Goate et al., 1991; mutation Indiana V717F; Murrell et al., 1991) ont rapidement conduit au développement du premier modèle de souris transgéniques (souris PDAPP; Games et al., 1995). Aujourd'hui, environ 20 mutations du gène *APP* liées à la pathologie de la MA, 180 mutations de *PS1* et 14 mutations de *PS2* ont été décrites (pour une liste complète et actualisée, voir <http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations>). Presque toutes ces mutations ont conduit au développement d'une ou plusieurs lignées transgéniques, avec des constructions multiples (<http://www.alzforum.org/res/com/tra/default.asp>).

L'hypothèse de la cascade amyloïde

L'hypothèse de la cascade amyloïde (Hardy et Selkoe, 2002; Hardy et Higgins, 1992) part alors du principe que l'accumulation du peptide amyloïde sous forme de plaques serait à l'origine des dégénérescences neurofibrillaires, du dysfonctionnement des neurones et des synapses, de la perte neuronale, et enfin des symptômes démentiels de la MA (Figure 12). Ainsi, la majorité des modèles de souris transgéniques de la MA a été conçue sur l'idée que la surexpression d'une APP humaine portant une ou plusieurs mutations liées au FAD, pourrait entraîner une pathologie amyloïde semblable à la MA chez ces rongeurs. Ces modèles ont

permis une validation partielle de l'hypothèse car ils récapitulent une grande partie de la pathologie amyloïde observée chez l'humain.

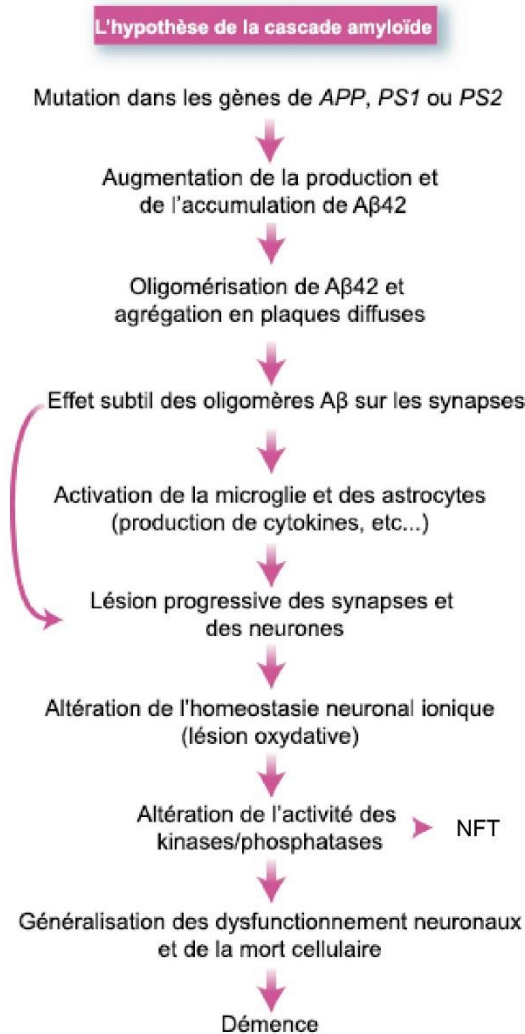


Figure 12 : Séquence temporelle des événements pathogènes conduisant à la MA proposée par l'hypothèse de la cascade amyloïde. NFT: Enchevêtrements NeuroFibrillaires; APP, Amyloid precursor protein; PS1, Préséniline 1; PS2, Préséniline 2. D'après (Hardy et Selkoe, 2002).

Cependant, l'hypothèse amyloïde a aussi ses limitations (Delacourte et Buée, 2005; Götz et al., 2018; LaFerla et Green, 2012). L'idée selon laquelle la MA serait causée seulement par l'agrégation du peptide Aβ a été rapidement critiquée. En effet, le nombre de plaques séniles et le degré de sévérité de la démence chez les patients ne sont pas corrélés (Rabinovici et Jagust, 2009), et peu de modèles murins de l'amyloïdopathie présentent une mort neuronale massive, qui est pourtant une des caractéristiques de la pathologie humaine (Duyckaerts et al., 2008; Games et al., 2006; Wirths et Bayer, 2010). Les récents échecs des essais de médicaments candidats dont la cible est le peptide Aβ ont continué d'encourager ses critiques (Makin, 2018). Cependant, malgré ces limitations, les souris transgéniques modèles de la MA montrent des anomalies neuroanatomiques et comportementales qui

rappellent la pathologie humaine, et ont largement contribué à la compréhension de l'impact de la présence du peptide amyloïde sur le fonctionnement cérébral.

Rôle de l'amyloïde-beta

Le rôle du peptide A β en condition physiologique est encore mal connu mais il semblerait pouvoir moduler l'activité synaptique. Ainsi, il a été démontré que quelques pico-molaires du peptide A β pouvaient positivement moduler l'activité synaptique et la mémoire en facilitant la potentialisation à long terme (LTP) des synapses de l'hippocampe (Garcia-Osta et Alberini, 2009; Puzzo et al., 2008). Cependant son effet sur l'activité synaptique semble plus complexe. En effet, stimuler l'activité des neurones hippocampiques sur préparation en tranche augmente la production d'A β , principalement en favorisant la voie amyloïdogénique. A β exerce alors un rétrocontrôle négatif en diminuant l'activité de la synapse par un mécanisme qu'il reste à élucider (Kamenetz et al., 2003). Ainsi, la surexpression d'A β , comme c'est le cas dans le contexte de la MA, entrainerait une dépression de la transmission synaptique. De plus, la surexpression d'A β induirait l'activation de voies de signalisation favorisant l'inflammation et l'apoptose (Querfurth et LaFerla, 2010). Le peptide A β peut également directement interagir avec les membranes cellulaires et perturber leur intégrité, soit en formant une barrière physique à leur surface (Drolle et al., 2014), soit en s'agglomérant pour former un canal ionique qui perturbe l'homéostasie de la cellule (Kayed et al., 2009) (Figure 13). Tout cela pourrait alors contribuer aux déficits cognitifs observés lors des premiers et derniers stades de la MA.

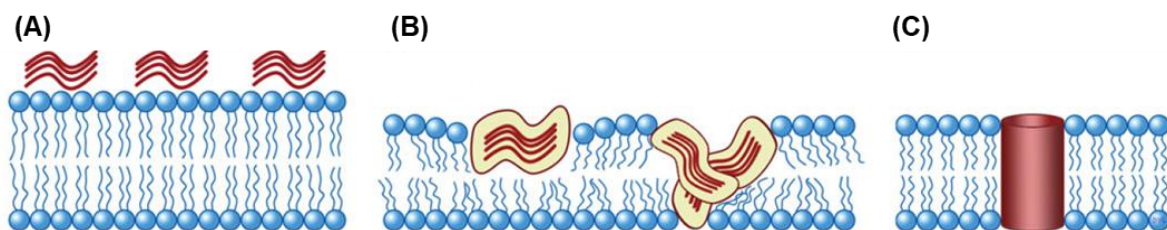


Figure 13 : Schéma représentant les mécanismes proposés d'interactions du peptide amyloïdes avec la membrane lipidique. A - Absorption de A β à la surface de la membrane lipidique, dépôts sur le dessus de la membrane, B - Pénétration partielle à l'intérieur de la membrane, induisant des perturbations de celle-ci et des pores irréguliers, C - Formation de canaux perméables aux ions. D'après (Drolle et al., 2014)

De récentes études ont mis en avant l'importance des différentes isoformes d'A β , de leur concentration et de leur état d'agrégation, sur la plasticité synaptique et la mémoire (Cleary et al., 2005; Gulisano et al., 2018; Peineau et al., 2018). Initialement, l'attention s'était concentrée sur les fibrilles d'A β qui forme les plaques (Lorenzo et Yankner, 1994; Tipping et al., 2015). Ainsi, *in vitro* et *in vivo*, les études sur les fibrilles d'A β ont montré qu'elles pouvaient altérer la plasticité synaptique, inhiber la croissance des neurites et contribuer à l'hyperactivité des neurones dans la région environnant les plaques séniles (Busche et al., 2008; Carpenter et al., 1993; Chapman et al., 1999). Cependant, les études accumulées au cours des dernières

années montrent qu'un niveau inférieur d'assemblage d'A β serait finalement plus neurotoxique que les plaques séniles elles-mêmes (Busche et al., 2012; Dahlgren et al., 2002; Hsia et al., 1999; Larson et Lesné, 2012; Walsh et al., 2002). En effet, les symptômes de la MA, tels que les déficits cognitifs et le dysfonctionnement synaptique, sont mieux corrélés avec les quantités de formes solubles d'A β , particulièrement les oligomères, qu'avec la présence de plaques insolubles, que ce soit dans les souris modèles de la pathologie comme chez les patients (Figure 14) (Lesné et al., 2013; Walsh et al., 2002; Wang et al., 2016). Ces observations permettent de porter un nouveau regard sur l'hypothèse de la cascade amyloïde, d'appréhender différemment les données obtenues à partir des lignées de souris modèles, ainsi que le diagnostic de la MA et ses traitements thérapeutiques potentiels (Brouillette, 2014; Hefti et al., 2013; Lesné, 2014).

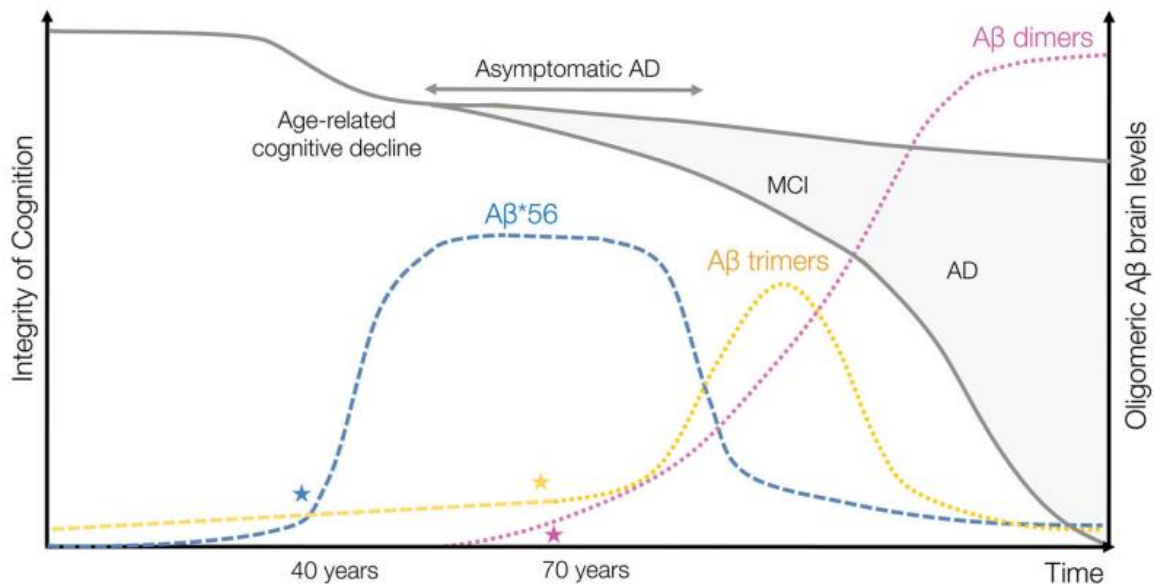


Figure 14 : Modèle représentant l'intégrité de la cognition au cours du vieillissement normal et pathologique (MCI et MA; échelle de droite, ligne noire) et quantité des oligomères A β dans le cerveau des patients (échelle de droite, ligne de couleur). Les étoiles (★) indiquent les âges auxquels des changements des niveaux respectifs d'oligomères d'A β ont été statistiquement observés. MCI : Mild cognitive impairment. D'après (Lesné, 2014).

II. La mémoire, l'hippocampe

Schacter et Tulving (Schacter et Tulving, 1994) ont distingué cinq systèmes de mémoire sur la base de différentes fonctions comportementales et cognitives, du type d'information ou des connaissances qu'elles traitent, de la façon dont l'information est représentée et de leurs substrats anatomiques (Figure 15) (Jaffard, 2011). L'un des symptômes caractéristiques de la MA est l'altération de ces mémoires. Progressivement, les patients MA vont montrer des difficultés à assimiler de nouvelles informations et à les retenir, c'est-à-dire une altération de la capacité d'apprentissage et de rappel de la mémoire déclarative à court terme (MCT), une altération de la mémoire des faits anciens, remontant petit à petit le fil de la vie, c'est-à-dire de la mémoire déclarative à long terme (MLT). Ainsi, les patients se détachent de la réalité et vivent dans un monde qui appartient à leur passé, cela correspond à l'altération de la mémoire à long terme épisodique, c'est-à-dire la mémoire des événements vécus avec leur contexte (date, lieu, état émotionnel), et sémantique, qui est la mémoire des faits et des concepts (Figure 15). Parallèlement, les patients MA vont aussi présenter une altération de la mémoire non-déclarative procédurale et des difficultés d'apprentissage en général.

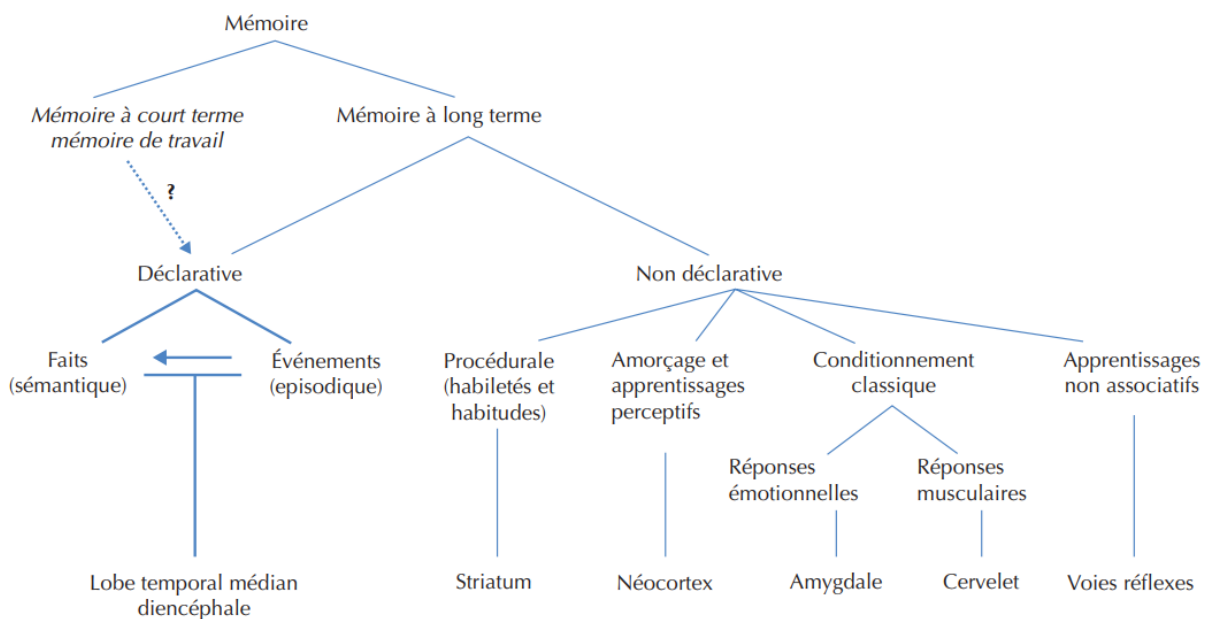


Figure 15 : Modèle des systèmes de mémoire à court et long terme et corrélats neuro-anatomiques de ces systèmes selon (Squire, 1992). D'après (Jaffard, 2011).

D'un point de vue anatomique, les patients MA présentent une atteinte du lobe temporal médian, en particulier des régions subhippocampiques et de l'hippocampe (Figure 16), qu'on peut associer au déficit prononcé de la mémoire épisodique lors des stades précoces de la pathologie (Dubois et Albert, 2004), et aux troubles de la mémoire sémantique qui surviennent plus tard (Hirni et al., 2013). Ces altérations de la mémoire déclarative sont potentialisées par une fragilité de l'encodage de l'information et de sa récupération (Sahakian et al., 1988) qui

sont des processus « non-hippocampiques » (DeVilleville et al., 2018; Dolan et Fletcher, 1997; Tulving et al., 1994) mais qui engagent des communications avec l'hippocampe (Reagh et Ranganath, 2018).

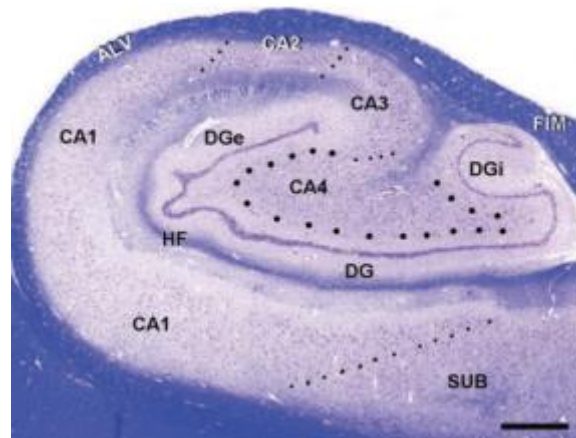


Figure 16 : Microphotographie d'un hippocampe humain. CA : corne d'Ammon. DG : gyrus denté. Sub : subiculum. EC : cortex entorhinal. HF : fissure hippocampique. ALV : alvéole. FIM : fimbria. D'après (Blümcke et al., 2013)

L'hippocampe est donc une des structures les plus étudiées en rapport à la MA de part son rôle central dans les processus mnésiques. Ce rôle est mis en évidence en 1953, grâce au célèbre cas du patient H.M. Ce patient, de son vrai nom Henri Molaison, souffrait d'épilepsie résistant à tous traitements, et a dû subir une ablation des deux hippocampes et d'une large portion des tissus environnants (région para-hippocampique et une partie des lobes temporaux). Après l'opération, bien que complètement guéri des crises d'épilepsie, il souffrait d'une amnésie antérograde quasi-totale, soit une incapacité à former des nouveaux souvenirs, et d'une amnésie rétrograde plus légère d'environ 11 ans (Corkin, 1984).

Les recherches sur l'hippocampe ont permis aujourd'hui de mettre en lumière son organisation histologique unique (Figure 17). Celui-ci est découpé en plusieurs sous-structures : le subiculum, la corne d'Ammon (CA) (composée des aires CA1, CA2 et CA3) et le gyrus denté (DG). Sur le plan anatomique, l'hippocampe est une région dont l'organisation reflète parfaitement son rôle dans le traitement de l'information. La voie perforante, principale voie afférente en provenance du cortex entorhinal, garantit l'entrée des signaux multisensoriels à l'hippocampe, *via* la couche moléculaire du DG, contenant les dendrites des neurones granulaires. Ces neurones sont de petites cellules de forme arrondie dont les projections axonales se regroupent pour former les fibres moussues, et se projettent vers le stratum radiatum de CA3 (Figure 17). À partir de là, les axones des neurones pyramidaux de CA3, nommés collatérales de Schaeffer, s'étendent jusqu'aux dendrites des neurones pyramidaux de CA1, mais d'autres s'étendent jusqu'aux dendrites des neurones pyramidaux de CA2.

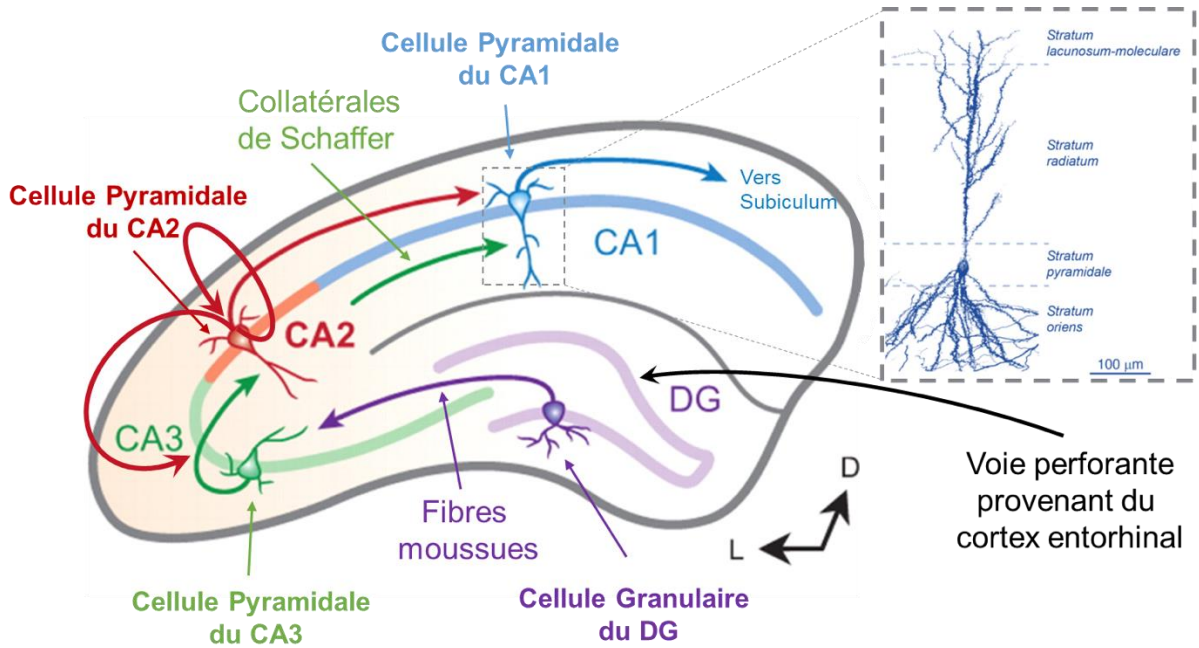


Figure 17 : Modèle simplifié du réseau hippocampique de souris et agrandissement d'un neurone pyramidal en CA1 illustrant les différentes couches laminaires. D'après (Caruana et al., 2012; Megías et al., 2001)

a. Le Gyrus Denté

Le Gyrus Denté (DG) est communément désigné comme étant la « porte d'entrée » de l'hippocampe. Une particularité du DG est que sa couche sous-granulaire contient une population de progéniteurs neuraux, source de la neurogénèse adulte (Kaplan et Hinds, 1977). Cette neurogénèse adulte peut être réparatrice, suite à un traumatisme cérébral (Thored et al., 2006; Zhang et al., 2004; Zhang et al., 2001) ou aider à la formation de la mémoire dans son rôle crucial dans le « pattern separation », c'est-à-dire la capacité à faire la distinction entre des expériences similaires mais pas identiques, ainsi que dans des tâches de mémoire épisodique ou contextuelle (Aimone et al., 2011; Deng et al., 2010; Leutgeb et al., 2007; Reagh et al., 2018; van Dijk et Fenton, 2018). Bien que peu d'études sur la neurogénèse adulte hippocampique aient été conduites chez les patients atteints de la MA, il semble que la présence de la pathologie soit associée à l'augmentation de l'expression des marqueurs protéiques de neurones immatures dans le DG (Jin et al., 2004b; Li et al., 2008).

En ce qui concerne les souris modèles de la MA, il a été mis en évidence une diminution de la prolifération des cellules néoformées chez les souris 3xTg-AD et APP^{swe}/PS1^{DeltaE9} (Demars et al., 2010; Rodríguez et al., 2008). En revanche, cette prolifération est évaluée soit inchangée dans une autre étude sur les APP^{swe}/PS1^{DeltaE9} (Verret et al., 2007), soit augmentée chez les souris hAPP^{J20} et Tg2576 (Jin et al., 2004a; Krezmon et al., 2013). En ce qui concerne la survie de ces nouveaux neurones, il y a un consensus pour dire qu'elle est diminuée à long terme dans la plupart des souris modèles de la MA (Krezmon et al., 2013;

Verret et al., 2007), probablement parce qu'ils ne sont pas en mesure de se développer normalement dans l'environnement pathogène (amyloïdopathie). Cela s'observe par un développement morphologique aberrant des nouveaux neurones, particulièrement des dendrites et de leurs épines (Bonds et al., 2015; Krezymon et al., 2013; Richetin et al., 2015; Sun et al., 2009), traduisant un déséquilibre de la balance excitation/inhibition dans le réseau préexistant (Sun et al., 2009). Ainsi, cette altération d'une des fonctions du DG pourrait participer aux déficits cognitifs observés dans la MA. En accord avec cette idée, la surexpression de NeuroD1, un facteur favorisant le destin neuronal, spécifiquement dans les cellules néoformées permet de rétablir un développement morphologique normal des nouveaux neurones, d'augmenter leur survie, et d'améliorer les performances de mémoire spatiale des souris APPswe/PS1DeltaE9 (Richetin et al., 2015).

b. Les aires CA1 et CA3

Parmi les fonctions qu'assurent l'hippocampe, l'aire CA1 est impliquée dans la détection de changements de configuration et/ou d'organisation spatiale d'objets familiers dans des environnements connus comme inconnus. Plus précisément, l'aire CA1 de l'hippocampe interagirait avec le cortex postrhinal pendant l'exploration d'objets familiers placés dans une nouvelle configuration, alors que l'exploration d'un objet inconnue active fortement le cortex périrhinal seul (Wan et al., 1999). D'autre part, l'aire CA1 est aussi impliquée dans les processus de consolidation de la mémoire contextuelle. De façon complémentaire, l'aire CA3 est plutôt impliquée à l'élaboration de la représentation du contexte lors de l'acquisition (Daumas et al., 2005). Cette région apparaît aussi comme fondamentale dans la reconstitution d'un contexte connu à partir d'indices de l'environnement, le « pattern completion » (Guzman et al., 2016; Leutgeb et Leutgeb, 2007). De récents articles ont aussi mis en évidence que CA3, en interaction avec le DG, contribue à la fonction de « pattern separation » (Cf paragraphe ci-dessus) (Leutgeb et al., 2007; Reagh et al., 2018).

Les aires CA1 et CA3 sont ainsi très étudiées pour leur rôle dans la mémoire spatiale et la représentation spatiale de l'environnement. Dans les années 1970, il a été décrit un nouveau type de cellule parmi les cellules pyramidales de l'hippocampe : les cellules de lieu (« place cells ») (O'Keefe et Dostrovsky, 1971). Ces cellules de lieu augmentent leur fréquence de décharge lorsque l'animal entre dans une place particulière de son environnement (Figure 18 ; A). On peut alors créer une carte de l'environnement retraçant le trajet de l'animal et permettant de visualiser la distribution spatiale de l'activation d'une cellule de lieu (Figure 18 ; B) permettant de déterminer son champ de lieu (Figure 18 ; C). Ainsi, chaque cellule de lieu va avoir un champ de lieu particulier dans l'environnement exploré par l'animal (Fenton et al., 2008). Les cellules de lieu de l'aire CA1 et CA3 ont été très étudiées et des différences subtiles

dans l'activité de leurs champs de lieu ont pu mettre être mises en évidence. Ainsi, le champ de lieu des cellules de lieu de CA1 seraient modulées en fonction de la motivation de l'animal à se déplacer. Plus la motivation de l'animal est forte, plus les cellules de lieu du CA1 s'activent, remodelant leur champs de lieu (Kennedy et Shapiro, 2009; Kobayashi et al., 2003). Cela suggère que la représentation spatiale dans l'aire CA1 serait relativement flexible. Inversement, les champs de lieu de CA3 seraient très peu modulables, suggérant que les cellules de lieu de CA3 coderaient plutôt pour une représentation purement spatiale de l'environnement (Dupret et al., 2010). De par ces propriétés de CA1 et CA3, l'hippocampe est fortement impliqué dans la navigation et dans la mémoire spatiale.

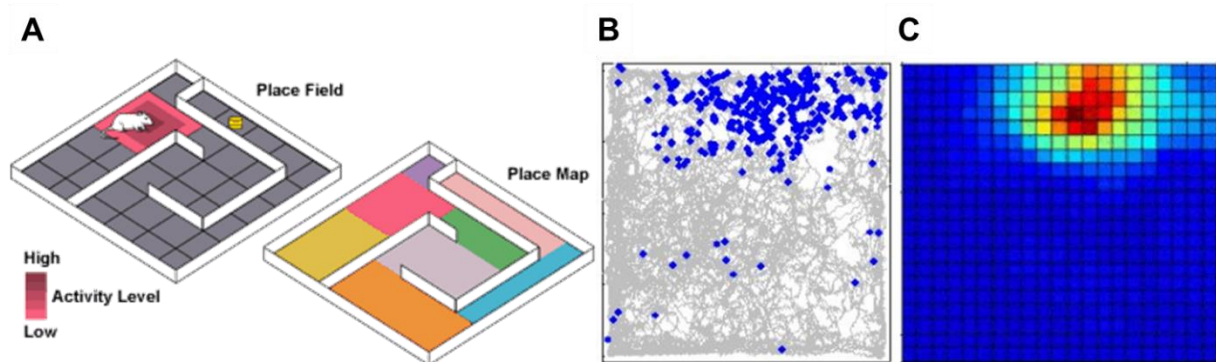


Figure 18 : (A) Schéma de l'activation d'une cellule de lieu d'un rat en mouvement dans un labyrinthe et analogie avec une carte représentant les champs de lieu de différentes cellules de lieu. (B) Représentation des déplacements d'un animal dans un open field (tracé gris) et des potentiels d'action (rond bleu) d'une cellule de lieu lors de ce trajet. (C) Carte de chaleur en fonction de la fréquence de décharge de la cellule de lieu représentée en (B). D'après <http://hargreaves.swong.webfactional.com/place.htm> et brainconnection.brainhq.com/2006/01.

Dans le cadre du vieillissement normal, des déficits subtils de navigation apparaissent dans un groupe de personnes âgées (73 ans), que ce soit dans un environnement réel ou virtuel, comparé à un groupe de personnes jeunes (23 ans), alors que ces deux groupes présentent un score MMSE semblable (Cushman et al., 2008). Les patients MA présentent en revanche de grandes difficultés dans les tests d'orientation et de localisation spatiale par rapport à des individus non-MA du même âge (Cushman et al., 2008; Possin et al., 2016; Zakzanis et al., 2009). Les souris modèles de la MA présentent elles aussi de forts déficits de mémoire spatiale (Cacucci et al., 2008; O'Leary et Brown, 2009; Possin et al., 2016; Walker et al., 2011), ce qui fait de la navigation spatiale un paradigme translationnel particulièrement intéressant pour étudier la MA (Possin et al., 2016).

La MA s'accompagne également d'une diminution du volume général de l'hippocampe (Aschenbrenner et al., 2018; La Joie et al., 2013), et toutes les régions sont impactées (Bobinski et al., 1995). Les aires CA1 et CA3 sont très touchées par la perte neuronale liée à la pathologie (Padurariu et al., 2012), et les neurones persistants présentent des altérations synaptiques (Scheff et al., 2007). Cela peut se refléter chez les patients MA, par l'altération de

la mémoire de reconnaissance d'objet dans un premier temps, puis par des perturbations de la mémoire spatiale (Didic et al., 2011). En effet, une étude longitudinale indique que des sujets porteurs de mutations FAD présentent une altération des performances de mémoire de reconnaissance des mots ou des visages 6 ans avant le diagnostic de MA (Fox et al., 1998). De même, les mémoires de reconnaissance d'objet, de localisation d'objet, ou de lieu sont aussi altérées par la pathologie que ce soit chez les patients (Cushman et al., 2008; Zakzanis et al., 2009) ou les souris modèles de la MA (Dodart et al., 1999; Wang et al., 2009; Zhang et al., 2012).

c. L'aire CA2

La sous-structure CA2 de l'hippocampe a été initialement identifiée par Lorente de Nò (Lorente de Nò, 1934), lui-même disciple de Santiago Ramón y Cajal, comme une région anatomiquement distincte de CA1 et CA3 (Kohara et al., 2013). Bien qu'il existe une littérature abondante sur les autres régions de l'hippocampe (CA1, CA3, et DG), les propriétés physiologiques et développementales du CA2 sont comparativement peu connues. Ce n'est que récemment que l'aire CA2 a été rétablie dans le circuit du traitement de l'information hippocampique (San Antonio et al., 2014). Bien que des cellules de lieu aient été signalées dans toutes les régions de la Corne d'Amon, des études récentes chez le rat ont montré que les cellules de lieu de l'aire CA2 ne semblent pas coder les lieux aussi efficacement que celles présentes dans CA1 et CA3. En effet, les champs de lieu des neurones de CA2 seraient réactualisés en réponse à un conflit entre un contexte connu par le passé et l'expérience actuelle de ce même contexte. Ainsi, les cellules de lieu seraient plus sensibles aux changements contextuels qu'aux changements spatiaux à proprement parlé (Lu et al., 2015; Wintzer et al., 2014), suggérant une contribution de l'aire CA2 dans la formation de la mémoire contextuelle (Alexander et al., 2016). De plus, il a été récemment mis en évidence qu'il existe dans l'aire CA2 une population de neurones particulièrement active lors de l'immobilité spécifiquement, suggérant un rôle dans la représentation de l'environnement lors de l'immobilité mais aussi dans le traitement mnésique lié à l'expérience (Kay et al., 2016).

Les neurones pyramidaux de l'aire CA2 expriment des protéines différentes de ceux de CA1 et CA3 (Dudek et al., 2016; Piskorowski et Chevaleyre, 2013), permettant d'une part de délimiter ces sous-régions, et d'autre part de développer des souris transgéniques permettant la manipulation spécifique de l'aire CA2. Grâce à cette dernière approche, il a pu être démontré que l'aire CA2 joue un rôle crucial dans la mémoire sociale (Alexander et al., 2016; Hitti et al., 2014; Stevenson et Caldwell, 2014), ainsi que dans la modulation de la plasticité hippocampique (Boehringer et al., 2017; Caruana et al., 2012). Très récemment, il a même été mis en évidence le rôle de l'activité de la région CA2 dans la formation des « Sharp Waves

Ripples » (SWR) pendant l'éveil. Ces SWR hippocampiques sont des événements fortement associés à la consolidation de la mémoire, représentant un mécanisme probable de transfert de la trace mnésique de l'hippocampe au néocortex pendant le sommeil (Buzsáki, 2015; Girardeau et Zugaro, 2011), ou pendant l'immobilité au cours de l'éveil (Kay et al., 2016).

Dans le cadre de la MA, des altérations ont également été observées dans l'aire CA2. Il a été mis en avant que les patients MA présentent des diminutions de la calbindine D28K, une protéine de fixation du calcium, dans cette aire hippocampique (Maguire-Zeiss et al., 1995). Ces changements de l'homéostasie calcique affectent de nombreux processus cellulaires et peuvent participer à la cascade d'événements conduisant à un dysfonctionnement neuronal et à la mort des cellules (Heizmann et Braun, 1992). Une autre étude montre que des sujets porteurs de l'allèle ApoE4, et donc avec une forte probabilité de développer la MA, ont une diminution de l'activité du CA2 gauche avant même l'apparition des déficits cognitifs (Suthana et al., 2010). Or, il a été démontré qu'une perte de la transmission de l'aire CA2 menait à une hyperexcitabilité de l'hippocampe (Boehringer et al., 2017) pouvant ainsi contribuer aux déficits cognitifs précoces observés dans la MA. Lors de la progression de la MA, l'hippocampe en entier est impacté et donc l'aire CA2 aussi subit, comme les aires CA1 et CA3, une perte neuronale (Bobinski et al., 1995).

Étant donné l'importance de l'intégrité de l'aire CA2 pour le bon fonctionnement de la mémoire sociale (Hitti et al., 2014), le fait que cette région soit impactée au cours de la MA suggère un effet direct sur la mémoire sociale des patients. En effet, les patients MA ont de grandes difficultés à reconnaître les visages familiers (Kurth et al., 2015; Mendez et al., 1992; Roudier et al., 1998). Cependant, la mémoire sociale en elle-même est peu étudiée chez les patients atteints de la MA car les difficultés à reconnaître des visages sont considérées comme associées soit à la prosopagnosie (Ringman et al., 2017), soit à l'altération de la mémoire épisodique et sémantique (Werheid et Clare, 2007). Chez les souris modèle de la MA, quelques études ont mis en évidence une altération de la mémoire sociale chez les souris Tg2576 (Deacon et al., 2009), voir même une altération de la sociabilité dans un autre modèle, les APP^{swe}/PS1(A246E) (Filali et al., 2011). Des travaux en cours dans l'équipe (thèse de C. Rey sous la direction de L. Verret et C. Rampon) indiquent que l'altération de la mémoire sociale chez les souris Tg2576, modèles de la MA, est bien liée à un dysfonctionnement de l'aire CA2, comme c'est le cas chez les souris Df(16)A^{+/-} modèles de la schizophrénie (Piskorowski et al., 2016).

L'hippocampe est donc une structure impliquée dans la mémoire contextuelle, épisodique et sociale mais cette liste n'est pas exhaustive. Son bon fonctionnement, comme celui de

l'ensemble du cerveau, repose sur un équilibre entre excitation et inhibition (E/I). La régulation E/I au sein de l'hippocampe est extrêmement fine et complexe, et d'importants dysfonctionnements peuvent survenir si l'une ou l'autre des composantes de cette balance est altérée (Boehringer et al., 2017), ce qui est le cas dans la MA (Brady et Mufson, 1997).

III. La balance excitation/inhibition

Dans le cortex et l'hippocampe, on trouve plusieurs types de neurones qui peuvent être classés en 3 grandes catégories : les cellules granulaires, les cellules pyramidales et les interneurones (sous-entendu, inhibiteurs). La distinction entre ces types fondamentaux de cellules nerveuses a été faite il y a près de 100 ans par le neurobiologiste espagnol Santiago Ramón y Cajal, sur la base de critères morphologiques (Figure 19) (Lopez-Munoz et al., 2006). Aujourd'hui, on les différencie aussi par leur capacité à activer les neurones post-synaptiques, pour les cellules pyramidales et granulaires, ou à inhiber l'activation des neurones post-synaptiques, pour les interneurones.

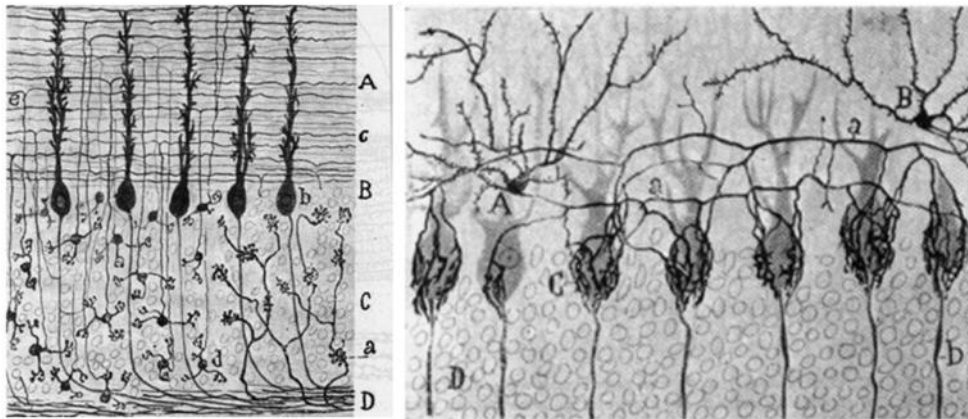


Figure 19 : Dessins originaux de coupe de cervelet des premiers travaux de Santiago Ramón y Cajal (1898). D'après (Lopez-Munoz et al., 2006).

Les neurones pyramidaux (Figure 20), cellules excitatrices, représentent environ 80-90% du nombre total de neurones en fonction des régions cérébrales. Ces neurones possèdent une longue dendrite apicale, orientée verticalement, plusieurs dendrites basales et un axone qui peut se projeter à de grandes distances dans d'autres régions du cerveau (Bekkers, 2011; Spruston, 2008). Si toutes les cellules pyramidales ont une morphologie commune, de nouvelles approches génétiques et moléculaires ont permis de mettre en évidence des sous-types distincts (Nelson et al., 2006; Spruston, 2008). Les cellules pyramidales reçoivent des milliers de contacts synaptiques et utilisent le glutamate comme neurotransmetteur permettant la dépolarisation de la membrane des neurones post-synaptiques (Figure 21 ; A). Elles sont en quelque sorte le support essentiel au traitement et à la transmission d'informations.

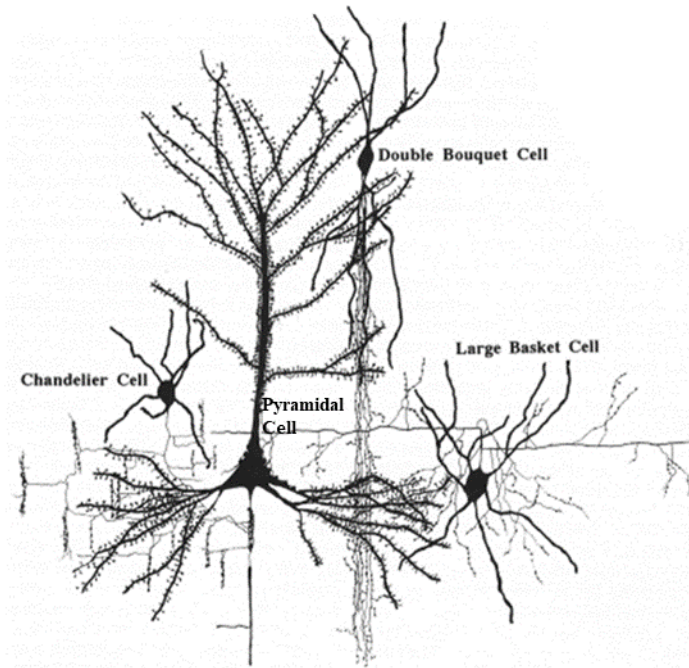


Figure 20 : Relations entre des cellules inhibitrices (cellule bistratifiée, cellule chandelier et cellule à panier) et une cellule pyramidale. D'après (DeFelipe et Farinas, 1992)

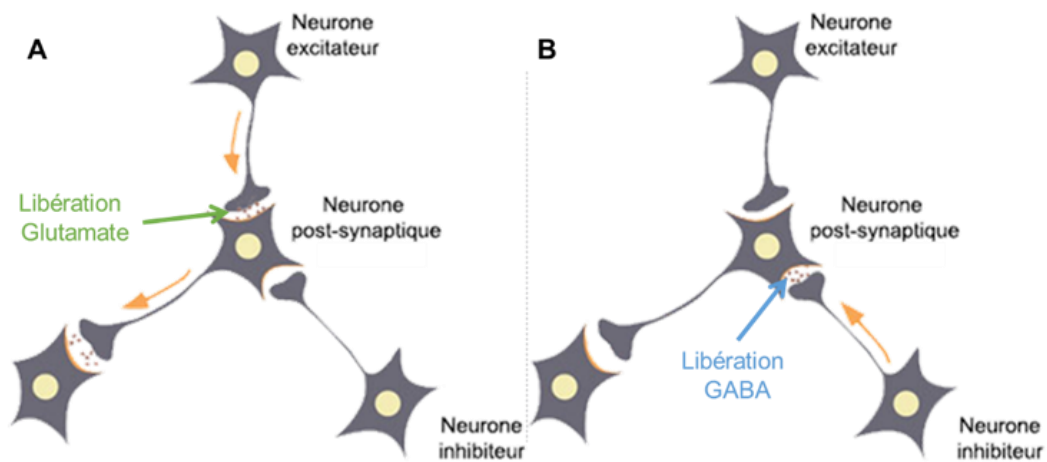


Figure 21 : Modèles d'un réseau neuronal simplifié en fonction de l'activation d'un neurone exciteur (A) ou inhibiteur (B)

Les interneurons (Figure 20) sont en comparaison peu nombreux (environ 10-20% du nombre total de neurones), mais chacun d'entre eux peut contrôler l'activité de plusieurs centaines voire milliers de cellules pyramidales par le biais de connexions synaptiques dendritiques, somatiques, péri-somatiques, ou axo-axoniques. L'activation d'un interneuron provoque la libération de neurotransmetteurs, GABA ou glycine, induisant une hyperpolarisation des neurones post-synaptiques (Figure 21 ; B). Ce sont donc les neurones responsables du contrôle « local » de l'activité d'autres neurones et sont très variés dans leur forme et leur fonction (Alger et Nicoll, 1982; Andersen et al., 1963; DeFelipe et Farinas, 1992) (cf introduction 4.e). Ils permettent le contrôle temporel et donc la synchronisation de la

succession de charges/décharges des neurones post-synaptiques, faisant émerger une activité neuronale rythmique/répétitive qui est appelée oscillation (Figure 22).

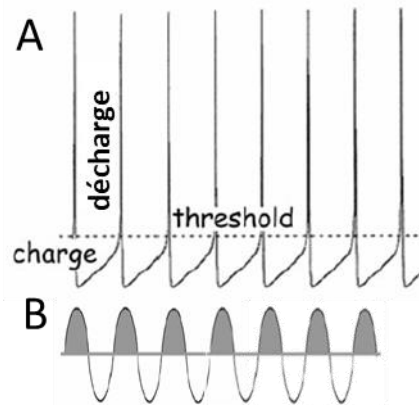


Figure 22 : Modèle d'activation d'une seule cellule générant des potentiels d'actions permettant de former une oscillation. Un potentiel d'action peut se former lors que la membrane de repos se charge positivement jusqu'au seuil d'activation de la cellule correspondant à la phase ascendante (A : charge, B : zone grise) avant de retourner à son potentiel de membrane au repos en se chargeant négativement correspondant à la phase descendante (A : décharge, B : zone blanche). La succession de cette action permet la visualisation d'une oscillation. D'après (Buzsáki, 2006).

Les oscillations cérébrales, que l'on peut observer sur les enregistrements de grandes populations de neurones comme un électroencéphalogramme (EEG) ou un potentiel de champ (Local Field Potential, LFP), sont donc la conséquence de l'activation synchrone de populations de neurones. Selon Buzsáki: « la synchronisation est l'un des moteurs les plus persuasifs de la nature, allant des atomes aux neurones, du marché boursier à l'ouragan. La synchronie se produit lorsque certaines forces rassemblent les événements dans une fenêtre temporelle donnée, déterminée par une constante de temps systématique intégrée dans le système » (Buzsáki, 2006). Des oscillations peuvent ainsi être observées à toutes les échelles du vivant et de l'environnement, et nous ne pouvons imaginer un monde sans elles. En neurobiologie, la synchronisation de populations neuronales est un événement important voire indispensable au bon fonctionnement du système nerveux central (Buzsaki et Watson, 2012; Yizhar et al., 2011b). Dans toutes les aires cérébrales, l'activité des populations neuronales est constamment en changement entre synchronie et asynchronie en fonction des différents stimuli reçus du monde extérieur (Zheng et al., 2016; Zold et Hussain Shuler, 2015), mais aussi des signaux internes (Colgin et al., 2009; Kim et al., 2013; Stenner et al., 2014).

La synchronisation de l'activité neuronale est essentielle à la bonne propagation des informations mais aussi aux processus cognitifs (Singer, 1993). Par ailleurs, il a été mis en évidence que plusieurs pathologies associées à des troubles cognitifs, comme la schizophrénie (Chen et al., 2014; Nakazawa et al., 2012; Woo et al., 1998), l'autisme (Pizzarelli et Cherubini, 2011; Rapanelli et al., 2017; Takano, 2015), ou encore la MA (Brown et al., 2018; Frere et Slutsky, 2018; Lam et al., 2017; Palop et Mucke, 2009; Styr et Slutsky, 2018; Verret

et al., 2012) présentent une altération du fonctionnement des interneurons qui entraîne un déséquilibre de la balance E/I.

Ainsi, l'équilibre de la balance E/I est complexe, fragile, et peut être perturbée par l'altération du fonctionnement des neurones inhibiteurs et/ou excitateurs. Par exemple, bloquer l'inhibition par le biais d'antagonistes des récepteurs au GABA (bicuculline, picrotoxine, pentylentétrazole (PTZ)) provoque une activité anormale des cellules excitatrices, résultant en une hypersynchronie pouvant conduire à une crise d'épilepsie (Dhir, 2012; Klioueva et al., 2001; Ramwell et Shaw, 1965; Soderfeldt et al., 1981). De la même manière, amplifier l'excitation par le biais d'agonistes des récepteurs glutamatergiques (acide kainique) aboutit aux mêmes résultats (Bertoglio et al., 2017; Sperk et al., 1983; Sperk et al., 1985). Par ailleurs, ces agents pharmacologiques sont utilisés pour mimer l'épilepsie dans des modèles animaux. Ainsi, une des conséquences de l'altération de la balance E/I que l'on peut retrouver dans la MA est l'hypersynchronie neuronale plus communément appelée épilepsie.

« Epilepsy is an illness of various shapes— and horrible. » « L'épilepsie est une maladie de diverses formes— et horrible. » —Aretaeus of Cappadocia, ancient Greek physician (Temkin O (1994) *The falling sickness: a history of epilepsy*)

a. Hypersynchronie/Epilepsie

Jusqu'en 2005, l'épilepsie était définie comme une maladie cérébrale caractérisée par l'apparition non prédictible et récurrente de l'interruption du fonctionnement « normal » du cerveau (Fisher et al., 2005). La première description acceptée par la communauté scientifique est proposée par la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (ILAE), définissant la crise d'épilepsie comme étant une manifestation transitoire de signes et / ou de symptômes dus à une activité neuronale excessive ou une activité neuronale hypersynchrone dans le cerveau. L'épilepsie se caractérise par une prédisposition à générer au moins une crise d'épilepsie (Fisher et al., 2005). Cependant, une nouvelle définition est proposée en 2014 par l'ILAE (Fisher et al., 2014) ajoutant de nouveaux critères. Ainsi, il faut maintenant présenter au moins deux crises en moins de 24 heures pour être considéré épileptique. En effet, ces crises devraient augmenter le risque général de récurrence (60%) d'une nouvelle crise spontanée dans les 10 ans. Cependant, si aucune crise ne survient après 10 ans (dont 5 ans sans médication contre l'épilepsie), le patient est considéré comme guéri. Ayant ses avantages et ses limites, cette définition verra sûrement de nouvelles versions dans les années à venir (Malkan et Beran, 2014).

L'étiologie de l'épilepsie peut se diviser globalement en 3 catégories : les causes génétiques, structurelles ou métaboliques, ou encore les causes idiopathiques. Les cas des causes

généétiques impliquent la présence d'une ou plusieurs mutations entraînant une augmentation de l'incidence de l'apparition de la maladie. Le cas le plus connu est le syndrome de Dravet qui a été décrit pour la première fois en France et dont l'étiologie fut découverte en 2001 (Claes et al., 2001; Dravet, 2011). Ce syndrome se caractérise par de sévères crises myocloniques (contraction et relaxation très rapides des muscles) chez l'enfant causées par une mutation du gène *SCN1A* (Marini et al., 2011; Ohmori et al., 2006). Ce gène code pour la sous-unité du canal sodique voltage-dépendant Nav1.1 (Goldin et al., 2000), qui est un élément critique pour l'initiation et la propagation des potentiels d'actions, puisqu'il est responsable de la dépolarisation initiale de la membrane cellulaire. La sous-unité Nav1.1 est présente principalement sur les axones des interneurons à parvalbumine (PV) (Ogiwara et al., 2007a). Dans le cadre d'une mutation *SCN1A*, la fonction du canal sodique voltage-dépendant peut être perdue ou modifiée (Depienne et al., 2009; Yamakawa, 2005), résultant en une perturbation de l'activité des interneurons PV et un déséquilibre de la balance E/I à l'origine des crises épileptiques (Yu et al., 2006).

Certaines maladies ou évènements structurels ou métaboliques peuvent également affecter le cerveau et être associés à une augmentation des risques de développement de l'épilepsie. Ainsi, la présence de tumeurs, de lésions, de scléroses, ou encore les accidents vasculaires cérébraux peuvent être des éléments initiateurs de l'épilepsie (Falconer et al., 1964; Luhdorf et al., 1986; Luyken et al., 2003). C'est le cas également d'autres perturbations neurologiques, comme la maladie d'Alzheimer (Cf introduction 3.a et 3.c)

b. Crises d'épilepsie et pointes interictales

Une crise épileptique peut avoir des conséquences plus ou moins visibles sur le comportement de l'individu (crise tonico-clonique avec contraction/relaxation des muscles à une fréquence très rapide, crise partielle avec ou sans perte de conscience...). Sur le plan électroencéphalographique, une crise épileptique commence par une perte de l'activité de « fond » du cerveau, qui va être associée à une activité rythmique de haute amplitude (ondes rapides et lentes), puis devenir une activité rapide de faible amplitude avant d'atteindre des activités paroxystiques dues à des synchronisation excessives durant plusieurs secondes (Figure 23 ; B) (Engel, 1996; Raimondo et al., 2015). En dehors de ces crises, des évènements sans signe clinique observé et de plus courte durée peuvent se produire : des décharges interictales, ou complexes d'ondes interictales qui sont des évènements rythmiques de grande amplitude durant de 1 à 5 s (Ebus et al., 2012; Zilberter et al., 2013), ou encore des pointes interictales, appelées pointes-ondes ou anomalies épileptiformes, qui sont des déflexions positives ou négatives de l'EEG d'amplitude supérieure à la ligne de base durant moins de 50 ms (Figure 23 ; C) (Bezzina et al., 2015b; Javidan, 2012; Williamson et al., 1993).

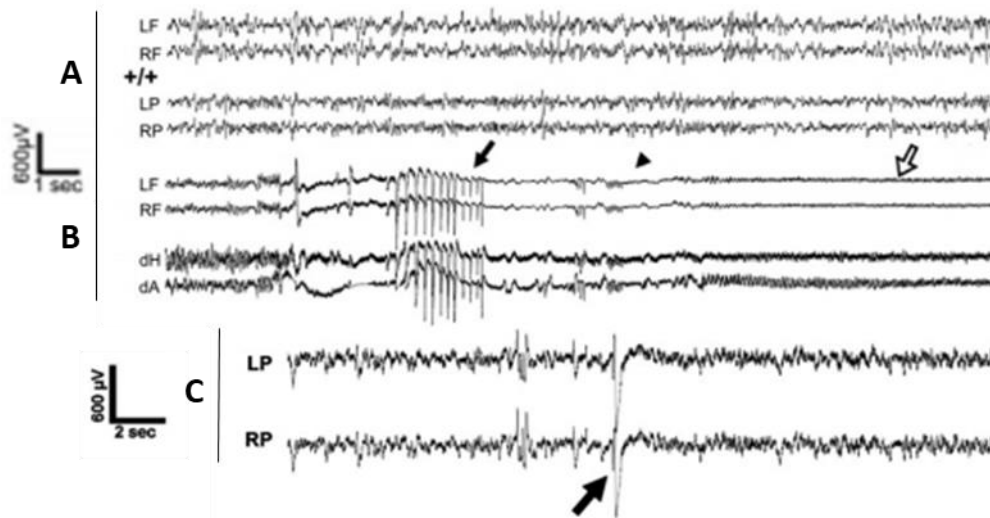


Figure 23 : Traces de l'enregistrement EEG provenant de (A) une souris de souche sauvage, (B) une souris portant la mutation hétérozygote *Scn8a*, gène responsable de l'encéphalopathie épileptique, au cours d'une crise d'épilepsie, et (C) une souris portant la même mutation génétique et présentant une pointe épileptiforme. D'après (Wagnon et al., 2015).

Dans cette thèse nous parlerons essentiellement des pointes interictales (Inter Ictal Spikes, IIS) comme phénomène épileptique observable dans la MA.

c. Epilepsie et Alzheimer

Occurrence des IIS en fonction du cycle veille-sommeil

Le lien entre épilepsie et cycle veille-sommeil a été remarqué dès l'Antiquité (Passouant, 1984; Temkin, 1994), et soutenu depuis par de nombreuses études scientifiques (Ahmed et Vijayan, 2014; Chokroverty, 2017; Lambert et al., 2018; Sen et al., 2018).

On peut différencier plusieurs états de vigilance chez les mammifères : l'éveil (Ev), et le sommeil, dont le sommeil paradoxal (SP), aussi appelé sommeil aux mouvements oculaires rapides (Rapid Eye Movement), et le sommeil lent (SL). Pendant un épisode de SL, les enregistrements EEG sont marqués par une activité oscillatoire à basse fréquence (ondes lentes) mais très grande amplitude. En revanche, l'activité EEG lors du SP ressemble à l'activité observée lors de l'éveil; il est caractérisé par des oscillations à plus hautes fréquences que le sommeil lent, mais moins amples, une activité proche de l'activité lors de l'éveil actif (Figure 24) (Brown et al., 2012).

L'hypothèse actuelle est que le sommeil favoriserait les IIS. En effet, des études chez des patients adultes atteints d'épilepsie focale montrent que la fréquence de ces IIS augmente avec la profondeur du SL, mais diminue lors du SP, au cours duquel l'activité cérébrale est très proche de celle observée pendant l'éveil (Baghbani et al., 2018; Foldvary-Schaefer et

Grigg-Damberger, 2009; Jain et Kothare, 2016; Lambert et al., 2018; Malow et al., 1998; Ng et Pavlova, 2013; Sammaritano et al., 1991).

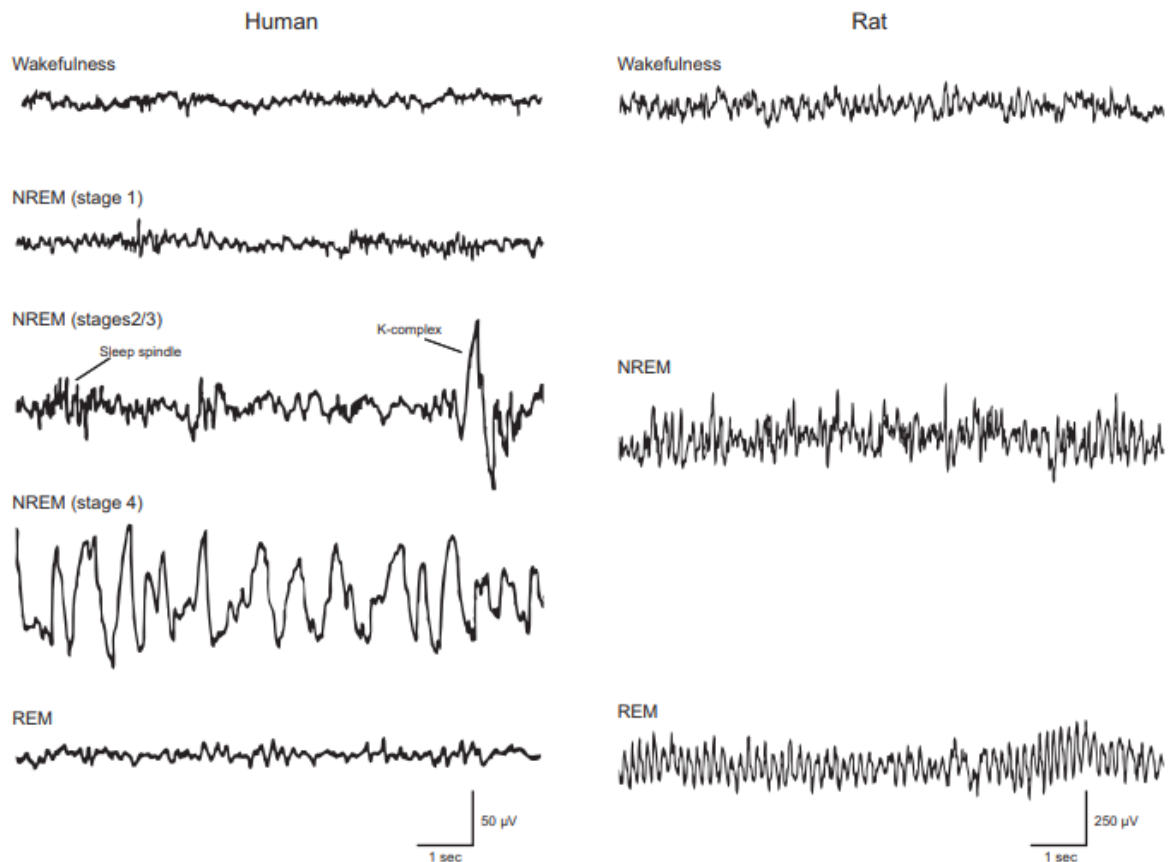


Figure 24 : Enregistrement EEG d'un cerveau humain (gauche) et de rat (droite) au cours des différents états de vigilance (Wakefulness : éveil, NREM : sommeil lent, REM : sommeil paradoxal). D'après (Brown et al., 2012).

Cette augmentation de la fréquence des IIS préférentiellement lors du SL est aussi retrouvée chez les patients MA souffrant d'épilepsie (Lam et al., 2017; Mendez et Lim, 2003). Par ailleurs, le premier enregistrement intra-hippocampique chez des patients MA sans historique de crises d'épilepsie, a été récemment réalisé et indique la présence de pointes IIS pendant le sommeil (Lam et al., 2017). Brown et collaborateurs ont repris ces résultats pour les comparer à une autre patiente présentant une altération modérée des capacités mnésiques (aMCI : amnesic mild cognitive impairment) représentant un stade précoce de la MA. Ils ont analysé les IIS en fonction des différents états de vigilance (Figure 25) (Brown et al., 2018) et confirmé que ces événements interictaux ont lieu majoritairement lors du SL et que leur occurrence diminue au cours du SP et de l'éveil. La présence des phénomènes épileptiques chez les patients MA pourrait avoir un impact sur l'avancé des troubles cognitifs voir même les amplifier.

Sleep stage	Patient 1 (AD dementia)		Patient 2 (aMCI)	
	Total hours in record	Average spike rate (spikes/hour)	Total hours in record	Average spike rate (spikes/hour)
Wake	4.7	11	5.2	329
NREM1	0.7	31	1.5	670
NREM2	2.1	80	3.8	739
NREM3	1.4	62	3.1	903
REM	0	n/a	0.7	159

Figure 25 : Fréquence moyenne d'IIS (spike) dans le cortex median-temporal-lateral au cours des différent états de vigilance chez un patient Alzheimer (patient 1) et un sujet aMCI (patient 2). D'après (Brown et al., 2018)

Prévalence de l'épilepsie dans la MA et impact cognitif

Beaucoup de temps s'est écoulé entre la description de la MA et l'acceptation scientifique de sa forte prévalence avec l'épilepsie. Pourtant, dès les années 50, plusieurs études ont souligné la présence de crises d'épilepsie chez certains patients atteints de la MA (Frey et Sjogren, 1959; Gordon et Sim, 1967). Au fur et à mesure de l'avancée des recherches et des moyens d'investigation de l'activité cérébrale, de plus en plus de cas d'épilepsie sont diagnostiqués chez les patients MA (Figure 26) (Armon et al., 2000; Berkovic et al., 1995; Chandra et al., 1986; Hauser et al., 1986; McAreavey et al., 1992; Mendez et al., 1994; Risse et al., 1990; Romanelli et al., 1990; Volicer et al., 1995).

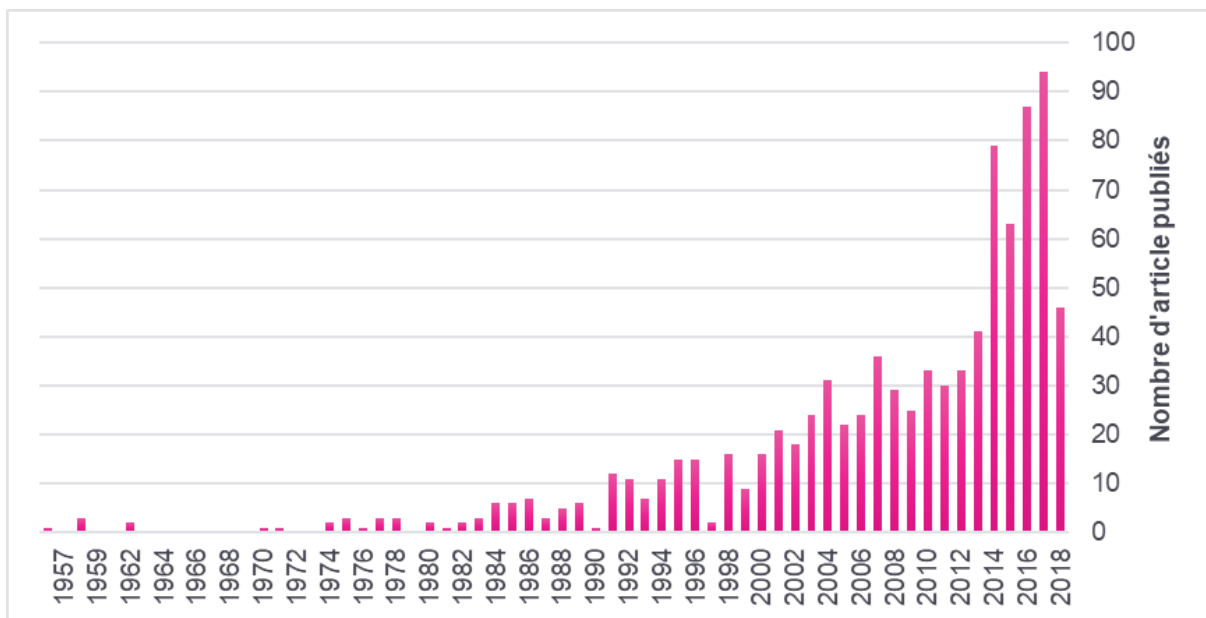


Figure 26 : Nombres d'articles publiés dans PubMed depuis 1956 avec les mots clefs : "Alzheimer" et "epilepsy". D'après <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.

Aujourd'hui, il est reconnu que les patients atteints de la MA ont une prévalence à l'épilepsie pouvant aller de 1.5 à 64 % suivant les cohortes (Amatniek et al., 2006; Bernardi et al., 2010; Cheng et al., 2015; Friedman et al., 2012; Volicer et al., 1995). Malgré la variabilité de certaines

études, la moyenne de cette prévalence est estimée entre 10 et 20 % (Amatniek et al., 2006; Beagle et al., 2017; Palop et Mucke, 2009; Scarneas et al., 2009) pour les cas de MA sporadique. En effet, l'activité épileptique est encore plus marquée dans lors des stades précoces de la MA de type FAD autosomique (Noebels, 2011; Palop et Mucke, 2009; 2010). Ainsi, il a été rapporté des convulsions chez quelques patients atteints de FAD et porteurs d'une mutation sur le gène *PSEN1* (66 mutations différentes) (Larner et Doran, 2006; Zarea et al., 2016), chez 31% des patients MA porteurs d'une mutation sur le gène *PSEN2* (Jayadev et al., 2010; Zarea et al., 2016), et chez 58% des patients FAD porteurs de duplications du gène *APP* (Cabrejo et al., 2006; McNaughton et al., 2012; Zarea et al., 2016).

Lorsqu'il a été demandé à des patients seulement épileptiques (1023 patients au total) de classer par rang et de façon subjective les problèmes potentiels qu'ils avaient rencontrés, l'altération des capacités cognitives a été classée au plus haut rang (Fisher et al., 2000). De nombreuses études ont confirmé ce que les patients ressentent par des batteries de tests neuropsychologiques évaluant les fonctions intellectuelles (QI), l'attention, les fonctions exécutives, les perceptions visuelles et spatiales, le langage, l'apprentissage, la mémoire et l'oubli (Bell, 2012; Blake et al., 2000; Glikmann-Johnston et al., 2008; Gregory et al., 2015; Helmstaedter et al., 1991; Hermann et Seidenberg, 2007; Hermann et al., 1997; Marques et al., 2007; Muhlert et al., 2011; Oyegbile et al., 2004; Wilkinson et al., 2012; Zhang et al., 2009). Plusieurs études établissent effectivement un lien entre événements épileptiques et mémoire (Binnie, 2003; Gelinias et al., 2016; Holmes et Lenck-Santini, 2006; Kleen et al., 2013; Shewmon et Erwin, 1988).

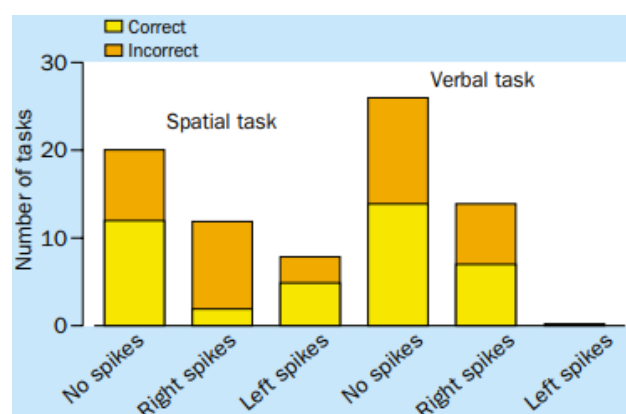


Figure 27 : Nombre de réponses correctes ou incorrectes à différentes tâches cognitives en fonction de la présence ou de l'absence d'IIS sur l'EEG d'une enfant de 13 ans atteinte d'épilepsie infantile bilatérale. La présence d'IIS dans l'hémisphère droit lors d'une tâche spatiale augmente le nombre d'erreurs alors que la tâche verbale réprime l'apparition d'IIS. D'après (Binnie, 1993; 2003)

Ainsi, la présence d'IIS dans l'hémisphère droit s'associe à une augmentation du nombre d'erreurs lors d'une tâche spatiale, alors que l'exécution d'une tâche verbale apparaît réprimer l'apparition d'IIS dans l'hémisphère gauche (Figure 27) (Binnie, 1993; 2003). Chez les patients

épileptiques, les IIS pourraient perturber les fonctions cognitives et inversement l'activité cognitive pourrait réprimer ou faciliter l'apparition des IIS dans les aires corticales concernées.

Les mécanismes par lesquels les activités épileptiques perturbent les fonctions cognitives restent largement incompris. En effet, il est possible que les hypersynchronies, sous la forme de crises ou des IIS, perturbent de façon ponctuelle les processus mnésiques; les remodelages anatomo-fonctionnels induits par l'épilepsie au sein de l'hippocampe peuvent suffire à expliquer des troubles de la mémoire; ou encore, les déficits mnésiques peuvent être associés à la cause de l'épilepsie (accident cérébral, ...) sans être reliés directement aux crises ni aux IIS elles-mêmes. Ce lien entre activités épileptiques et troubles cognitifs pose la question de la contribution de ces activités cérébrales aberrantes dans les déficits mnésiques chez les patients MA. Cependant peu d'études ont à ce jour cherché la présence de IIS chez les patients MA, malgré l'intérêt que cela pourrait représenter pour la compréhension de l'origine des déclin cognitifs associés à la pathologie. Keith Vossel et ses collaborateurs ont récemment montré que la présence de crises d'épilepsies (au moins 2 crises) chez les patients atteints de la MA est associée à un déclin cognitif plus précoce (64.8 vs 70.3 ans par rapport aux patients ne présentant pas d'épilepsie), et il en va de même avec les patients MA présentant seulement des activités épileptiformes (58.9 vs 70.3 ans) (Vossel et al., 2013). Dans une autre étude, Vossel et collaborateurs ont étudié l'incidence des IIS chez des patient MA n'ayant jamais eu de crises d'épilepsie. Ils ont pu détecter des IIS chez 42.3% des patients MA et 10.5% des sujets contrôles. Ils ont suivi ses patients sur plusieurs années et ont observé que ceux présentant des IIS montrent un déclin cognitif plus rapide sur l'échelle de MMSE (3.9 points par an) comparés aux patients ne présentant pas de IIS (1.6 point par an) (Vossel et al., 2016).

Ces observations ont permis de consolider l'hypothèse émise par Jorge Palop et ses collaborateurs quelques années auparavant, établie sur la base d'observations sur les modèles animaux de la MA, et selon laquelle la présence d'activités cérébrales anormales contribue aux troubles cognitifs observés chez les patients atteints de la MA (Palop et Mucke, 2009).

Activités cérébrales aberrantes dans les modèles animaux de la MA

L'utilisation d'animaux modèles de l'épilepsie ou de la MA a largement contribué à la compréhension des mécanismes sous-tendant le lien entre crises/IIS et altération des fonctions cognitives (Artinian et al., 2015; Chapman, 2000; Frautschy et al., 1991; Holmes et Lenck-Santini, 2006; Hsiao et al., 1996; Hsiao, 1995; Khan et al., 2010; Kleen et al., 2010; Raber et al., 2000).

Par exemple, l'effet des IIS sur les propriétés des cellules de lieu a été étudié chez des rats modèles de l'épilepsie. Comme dit précédemment, les cellules de lieu de CA1 et CA3 déchargent préférentiellement lorsque l'animal se trouve dans un endroit spécifique de l'environnement, le champ de lieu. Plus l'animal est familier avec un environnement et plus les champs de lieu sont stables dans le temps et l'espace (Figure 28 ; A). Cependant, dans l'hippocampe de rats épileptiques (modèle lithium/pilocarpine), ces champs de lieu sont moins précis dans l'espace et sont moins stables dans le temps, et la performance des animaux en mémoire spatiale est altérée (Figure 28 ; B) (Liu et al., 2003). De la même manière, les souris modèles de la MA (lignée Tg2576) présentent à un âge avancé (16 mois) une dégradation de la précision des champs de lieu qui serait liée à leurs mauvaises performances cognitives spatiales, contrairement aux souris MA jeunes (3 mois) et des souris âgées NTg (Figure 28 ; C-D) (Cacucci et al., 2008). Ces souris MA ont donc, comme les rats modèles d'épilepsie, une représentation altérée de leur environnement au sein de leur hippocampe. Ces études mettent en lumière le lien étroit entre précision et stabilité des cellules de lieu, et la performance en mémoire spatiale. La question de pourquoi cette stabilité est altérée dans les deux modèles reste cependant ouverte.

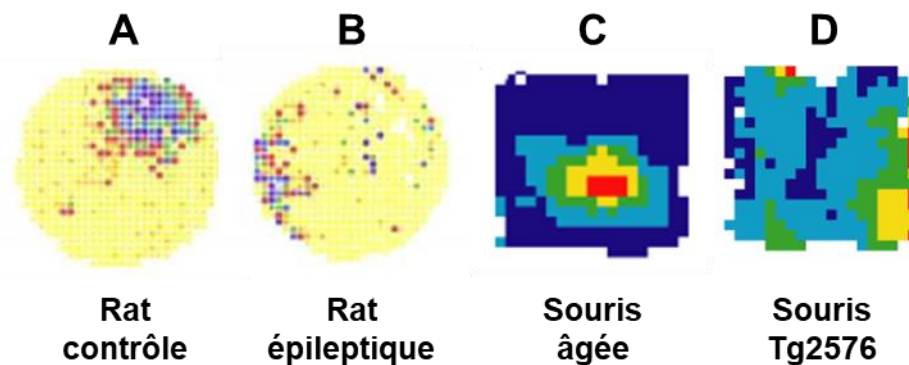


Figure 28 : Champs de lieu dans un open field d'un rat contrôle (A) et d'un rat modèle d'épilepsie (injection IPlithium/pilocarpine) (B) d'après (Liu et al., 2003), et d'une souris âgée (C) et d'une souris Tg2576 modèle de la MA (D) d'après (Cacucci et al., 2008).

Une explication potentielle sur l'impact des activités épileptiques sur les capacités cognitives pourrait résider dans les modifications structurales induites par l'épilepsie. En effet, l'hypersynchronie engendre de nombreuses réorganisations cérébrales, particulièrement dans l'hippocampe. Ainsi, chez l'humain, les premières observations montrent une diminution du nombre d'interneurones exprimant la somatostatine dans le DG (Robbins et al., 1991), mais aussi de ceux exprimant le neuropeptide Y et la calrétinine dans le hile (Figure 29) (de Lanerolle et al., 1989; Magloczky et al., 2000; Toth et al., 2010). Cependant si certains types d'interneurones ne semblent pas diminués en nombre, comme ceux exprimant la PV, ils subissent néanmoins des réorganisations morphologiques de leurs projections (Andrioli et al., 2007; Babb et al., 1989; Sloviter et al., 1991; Toth et al., 2010). Ainsi, il est admis que la

perturbation des interneurons entraîne une hyperexcitabilité de cellules excitatrices et une réorganisation du réseau neuronal, ou inversement (Hedrich et al., 2014; Kumar et Buckmaster, 2006; Woo et al., 2002).

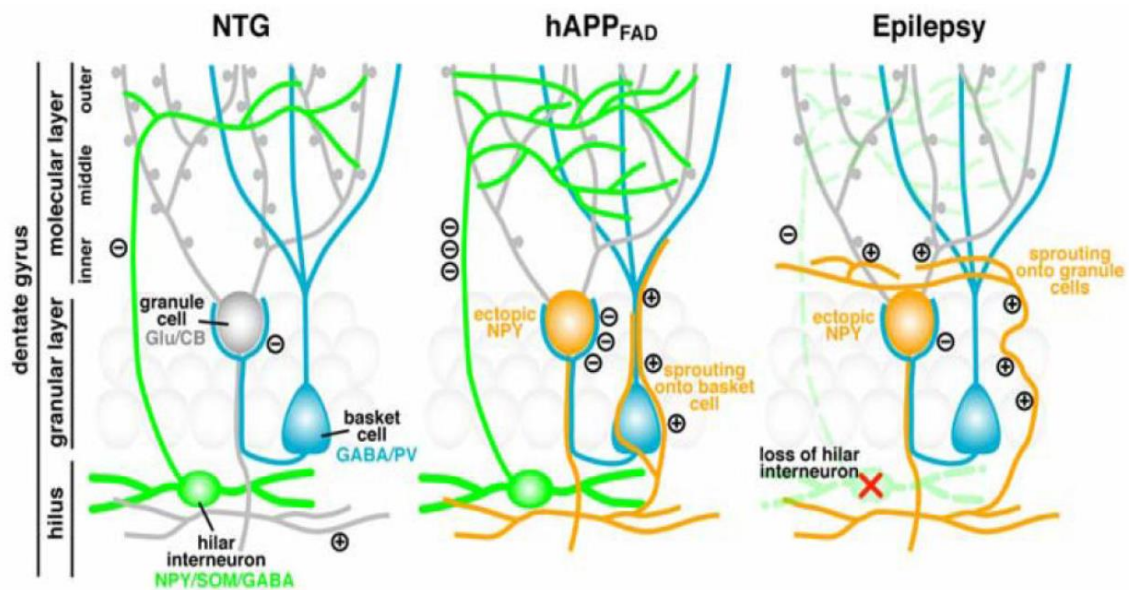


Figure 29 : Altérations cellulaires et moléculaires au niveau du gyrus denté hippocampique chez les souris MA et modèle d'épilepsie. CB : calbindine, PV : parvalbumine, SOM : somatostatine, NPY : neuropeptide Y. hAPP_{FAD} : modèle murin de la forme familiale de la maladie d'Alzheimer. Orange : expression du NPY dans les cellules granulaires, bleu : interneurone en panier exprimant la parvalbumine, Vert : interneurone hilare. D'après (Palop et al., 2007)

Si ceci est vrai pour l'épilepsie, cela l'est aussi pour la MA mais avec des conséquences différentes dans le réseau neuronal (Figure 29). Cela a en premier été mis en évidence chez les souris modèles de la MA par l'administration d'agents pharmacologiques proconvulsifs qui provoquent une hyperexcitabilité neuronale (PTZ, kainate), ce qui résulte en une augmentation de la sévérité des crises d'épilepsie chez les souris modèles de la MA par rapport aux souris contrôles. Ce constat permet de mettre en évidence de façon indirecte un déséquilibre entre inhibition et excitation neuronales dans les modèles murins de la MA (Born et al., 2014; Chan et al., 2015; Del Vecchio et al., 2004; Palop et al., 2007; Roberson et al., 2011; Westmark et al., 2008). Puis, Palop et ses collaborateurs ont montré pour la première fois en 2007 que des souris modèles de la MA, issues de la lignée hAPPJ20, présentent une activité neuronale excitatrice aberrante, c'est-à-dire des crises épileptiques non-convulsives spontanées dans les réseaux corticaux et hippocampiques, et que cela était associé au bourgeonnement ectopique des synapses GABAergiques induisant des déficits de plasticité synaptique dans le DG (Figure 29) (Palop et al., 2007). Cet article a été le déclencheur de nombreuses autres recherches sur la transmission GABAergique dans la MA, son rôle dans l'occurrence des activités cérébrales aberrantes, ainsi que son lien avec les déficits cognitifs observés (Noebels, 2011; Palop et Mucke, 2009; 2016; Siskova et al., 2014; Verret et al., 2012). En effet, bien que l'on ne sache pas encore précisément comment les activités épileptiques

s'installent dans la MA, plusieurs études ont mis en évidence une dérégulation précoce de la balance E/I au cours de la MA (Figure 30). Ainsi, il a récemment été montré dans notre équipe que les souris Tg2576 présentent des IIS dès 6 semaines sur leur EEG, c'est-à-dire avant l'apparition des dépôts amyloïdes et des troubles cognitifs (Bezzina et al., 2015b). Cela a été confirmé chez le même modèle de souris à un âge encore plus précoce (5 semaines) peu de temps après (Kam et al., 2016).

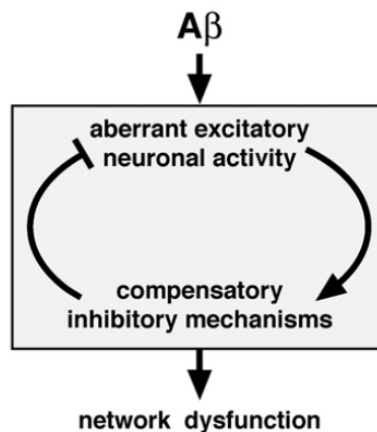


Figure 30 : Modèle du dysfonctionnement du réseau neuronal induit par A β . La surproduction du peptide A β induirait une hyperexcitabilité neuronale qui mettrait en place de phénomène compensatoire inhibiteur qui finalement participerait à l'hyperactivité du réseau. D'après (Palop et al., 2007).

Ainsi, il paraît intuitivement évident que la prévention ou l'interruption des activités épileptiques pourrait se révéler être une nouvelle approche intéressante pour ralentir la progression du déclin cognitif chez les souris et les patients atteints de la MA.

Utilisation d'antiépileptiques dans le cadre de la MA

En accord avec l'hypothèse selon laquelle les crises d'épilepsie et/ou les activités IIS sont délétères pour les fonctions mnésiques (Holmes et Lenck-Santini, 2006), certains traitements antiépileptiques ont été utilisés avec succès afin de réduire les troubles mnésiques de sujets aMCI (Bakker et al., 2012), ou de rongeurs modèles de la MA (Sanchez et al., 2012; Vossel et al., 2017). Cependant, le choix de l'antiépileptique est crucial. Si le levetiracetam est en mesure de diminuer la fréquence des IIS sur le modèle hAPPJ20 de la MA, d'autres antiépileptiques se sont montrés inefficaces pour réduire les activités épileptiques dans ce modèle (vigabatrin, gabapentin, ...), voire induisent une aggravation du phénotype épileptique des souris MA (phénytoïne, pregabalin, carbamazépine) (Sanchez et al., 2012; Verret et al., 2012). De manière intéressante, la phénytoïne, qui aggrave le phénotype épileptique des souris hAPPJ20, fait partie des antiépileptiques mal tolérés par les patients MA (Vossel et al., 2013). Or, les souris hAPPJ20, comme les patients MA, présentent une diminution de la quantité du canal sodique Nav1.1 sur les interneurons PV qui est en partie responsable de la dérégulation de la balance E/I et de l'apparition de ces événements épileptiques (Verret et

al., 2012), comme observé chez souris modèles d'épilepsie (Yu et al., 2006). La phénytoïne fait partie de la classe des bloqueurs de canaux sodium voltage-dépendants (Voltage-Gated Sodium Channel, VGSC). Sa présence induit donc un blocage des canaux sodiques restant sur les interneurons, ce qui aurait pour conséquence d'aggraver le phénotype épileptique chez les souris hAPPJ20 et les patients MA. Cependant, un travail récent rapporte que la phénytoïne induit à l'inverse une diminution de la fréquence des IIS des souris APPswexPS1dE9, un autre modèle de la MA (Ziyatdinova et al., 2011). Il est possible que ces souris, qui portent une mutation affectant directement l'activité sécrétase en plus de la surexpression d'une forme d'APP mutée, ne présentent pas les mêmes altérations des canaux sodiques sur les interneurons et donc les bloqueurs de VGSC n'auraient pas le même effet dans ce modèle. En effet, en plus de leur rôle dans le métabolisme de l'APP, les sécrétases sont impliquées dans le clivage de la sous-unité Nav β 2 de Nav1.1 (Kim et al., 2007), et la mutation PS1dE9 pourrait altérer différemment la régulation de l'excitabilité des interneurons et donc la balance E/I.

Un autre exemple de potentialisation de l'épilepsie chez les souris MA est la réaction inflammatoire. Nous avons vu (Cf introduction 1.c) que c'est un des phénomènes de la MA qui pourrait participer à l'altération des synapses, et par conséquent contribuer indirectement à l'hyperexcitabilité des neurones (Palop et Mucke, 2010; Vezzani et al., 2011). Cependant, un travail récent indique que les souris APPswexPS1dE9 génétiquement déficientes en IL-18, une cytokine pro-inflammatoire, développent une épilepsie létale précoce due à une augmentation de la transmission neuronale (Tzeng et al., 2018).

Nous avons vu que l'altération de la balance E/I est un événement précoce au cours de la MA, et que cela contribuerait aux déficits cognitifs observés. Certaines des anomalies du fonctionnement cérébral sont facilement observables comportementalement (crise épileptique myoclonique) ou sur un EEG (IIS, crises non-convulsives). Cependant ces modifications de l'activité cérébrale peuvent n'être que la partie émergée de conséquences plus subtiles d'une perturbation de la balance E/I, comme sur les oscillations cérébrales.

IV. Les oscillations cérébrales et Maladie d'Alzheimer, en fonction des états de vigilance

a. Caractéristiques des oscillations

L'activité du système nerveux central est basée sur l'activité synchrone de grandes populations de neurones plus ou moins éloignées anatomiquement. Ces activités synchrones se traduisent par la présence de différentes oscillations qui sont variables en fréquences (en Hertz : Hz), et dont la puissance sur l'EEG reflète le statut comportemental de l'animal (Buzsáki et Watson, 2012).

Les différentes oscillations cérébrales se caractérisent principalement par leur bande de fréquence, dont les limites peuvent varier sensiblement en fonction de l'espèce étudiée. Par exemple, on distingue chez l'humain les oscillations delta (1,5-4 Hz), les oscillations thêta (4-8 Hz), les oscillations alpha (8-12 Hz), les oscillations bêta (10-25 Hz), les oscillations gamma (30-80 Hz), les oscillations rapides (80-200 Hz) et ultra-rapides (200-600 Hz). Dans mon travail de thèse, nous considérerons les bandes de fréquence suivantes : les oscillations delta (1-3 Hz), les oscillations thêta (4-12 Hz), les oscillations bêta (13-30 Hz) et les oscillations gamma (30-100 Hz) et plus précisément les oscillations gamma dites « lentes » (40-80 Hz) et « rapides » (80-100 Hz), déterminées à partir d'études spectrales réalisées chez la souris et le rat (Buzsaki et Draguhn, 2004; Zheng et al., 2016) et adaptées aux spectres obtenus chez les souris Tg2576 (Bezzina et al., 2015a).

Chacune de ces différentes oscillations qui composent le signal EEG peuvent être analysées par une transformée de Fourier (FFT) permettant d'en mesurer la puissance. En effet, la FFT décompose un signal oscillatoire complexe en la somme de fonctions sinusoïdales d'une fréquence donnée (Figure 31 ; A). Le spectre du signal (Figure 31 ; B) est alors la représentation de l'amplitude de chaque fonction sinusoïdale de fréquence donnée (Figure 31 ; C). La puissance est le carré de l'amplitude, mesure qui peut varier avec le temps. Une oscillation peut être découpée en phase qui indique où l'on se trouve à un instant t dans le cycle (de 0 à 360°) (Figure 31 ; C). Si on considère l'ensemble des oscillations de fréquences différentes de l'EEG (spectre), l'amplitude des oscillations EEG diminue avec la fréquence de celles-ci (Freeman et al., 2000).

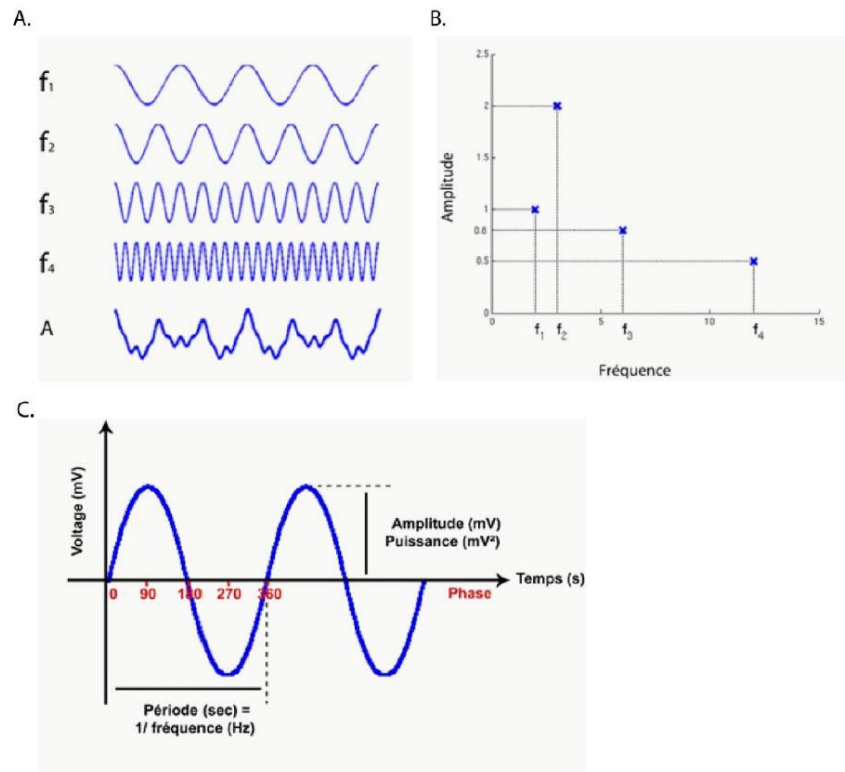


Figure 31 : Décomposition du signal EEG par la transformée de Fourier et mesure d'une fonction oscillante (A) Décomposition d'un signal complexe nommé A en oscillations (fonctions sinusoïdales) de fréquence 1 à 4. (B) Spectre du signal A, représentation de l'amplitude de chacune des fonctions sinusoïdales en fonction de leur fréquence. (C) Principales mesures caractéristiques d'une oscillation. D'après <http://xymaths.free.fr/MathAppli/Fourier/Transformee-de-Fourier.php>.

b. Les oscillations Alpha et Bêta

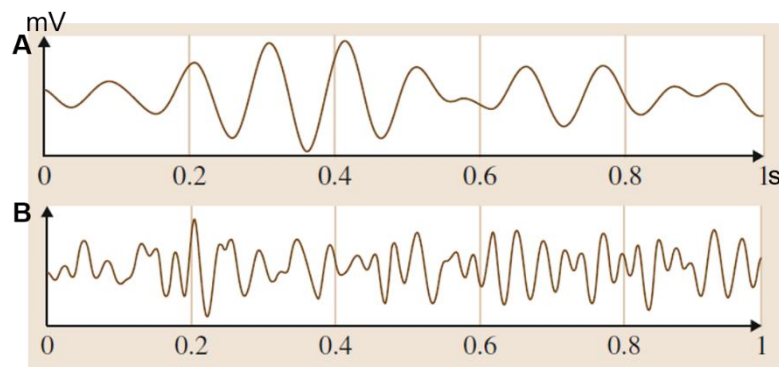


Figure 32 : Signal EEG filtré pour les bandes de fréquences correspondants aux oscillations Alpha (A) et bêta (B). D'après (Georgieva et al., 2014).

Les premières oscillations cérébrales qui ont été mises en évidence sont les ondes alpha (8-12 Hz) et les ondes bêta (13-30 Hz) (Berger, 1929) (Figure 32). Les oscillations alpha proviennent principalement du lobe occipital. Elles sont généralement présentes pendant la relaxation éveillée avec les yeux fermés (Lagopoulos et al., 2009). Plus récemment, il leur a été attribué des rôles dans l'« inhibition » des autres oscillations, ce qui seraient étroitement liés aux fonctions de l'attention correspondant à la suppression et sélection des informations

pertinentes (Hanslmayr et al., 2011; Klimesch, 2012; Milton et Pleydell-Pearce, 2016; Samaha et al., 2017). Or, il a été mis en évidence dès le début des années 80 une diminution de la puissance des oscillations alpha pendant un état de repos chez les patients MA (Giaquinto et Nolfe, 1986), ce qui a été par la suite confirmé par de plus récentes études (Babiloni et al., 2004; Babiloni et al., 2011; Moretti et al., 2004). Cette altération des oscillations alpha pourrait révéler une perturbation de l'état de relaxation dans le cadre de la MA, mais aussi une possible altération des processus attentionnels.

On associe souvent les oscillations alpha aux oscillations bêta, car ce sont des activités cérébrales qui s'observent souvent l'une à la suite de l'autre. En effet, la puissance des ondes alpha est élevée lors des états de relaxation alors que les ondes bêta sont puissantes pendant les mouvements, la marche normale ou pendant des moments d'excitation, de concentration et d'attention (Timbal-Duclaux, 1987). Les ondes bêta sont souvent présentes dans le cortex moteur lors de contractions musculaires (Baker, 2007), et serait la signature d'un « feedback » du signal sensoriel (Lalo et al., 2007), mais elles sont aussi présentes lors de la répression d'un mouvement (Zhang et al., 2008). Tout comme pour les oscillations alpha, les patients MA présentent une diminution de la puissance des oscillations bêta (Babiloni et al., 2004; Babiloni et al., 2011; Coben et al., 1990; Coben et al., 1983; Giaquinto et Nolfe, 1986). Cependant, il est important de noter que, dans ces travaux sur les patients MA, seul l'état de repos (relaxation consciente) a été analysé, et ce pendant des fenêtres de temps assez courtes (5 minutes à 1 heure). Si cela peut paraître pertinent afin d'étudier les oscillations alpha, il serait intéressant d'étudier les oscillations bêta dans d'autres conditions chez des sujets humains. En l'absence de telles études, les modèles de souris MA permettent d'examiner l'activité cérébrale dans de nombreuses conditions expérimentales, et des fenêtres de temps plus longues. Cependant, ces oscillations ont été très peu étudiées chez les souris modèle de la MA, pour l'instant.

c. Les oscillations Delta

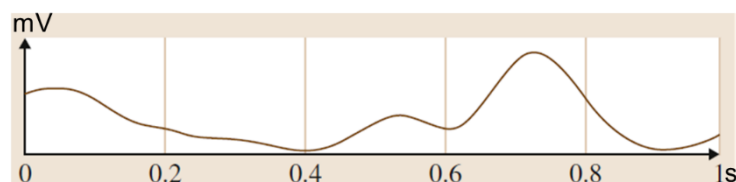


Figure 33 : Signal EEG filtré pour les bandes de fréquences correspondant aux oscillations Delta. D'après (Georgieva et al., 2014).

Les oscillations delta (slow waves) sont de grandes amplitudes et basses fréquences (0,5-3 Hz) (Figure 33) (Berger, 1929). Leur présence sur l'EEG varie fortement en fonction des états de vigilance : la puissance des oscillations delta est élevée au cours de l'Ev calme et du SL,

mais cette activité oscillatoire est quasiment absente au cours du SP (Smith et al., 1977). La raison d'être des ondes delta au cours de l'éveil est mal connue mais de plus en plus de travaux mettent en évidence des liens entre ces oscillations et les processus motivationnels (Knyazev, 2012; Schutter et Knyazev, 2012; Tyree et al., 2018). De nos jours les ondes delta lors du SL sont bien caractérisées et sont présentes dans le thalamus et le cortex (Crunelli et al., 2015; Destexhe et Sejnowski, 2003; Steriade, 1999). Au cours du sommeil, les oscillations delta permettraient l'émergence de phénomènes de synchronisation discrets et rapides tels que les « sharp waves ripples » (SWR) (140-200 Hz), c'est-à-dire des ondes très rapides et amples au creux desquelles sont nichées des oscillations de faible amplitude et de haute fréquence (ripples), qui joueraient un rôle important notamment dans la consolidation des souvenirs (Buzsaki et al., 1992; Girardeau et Zugaro, 2011; Marshall et al., 2006). Les ondes delta peuvent aussi être associées aux complexes-K, qui consistent en un bref pic de dépolarisation de grande amplitude suivi par une repolarisation lente (Cash et al., 2009), souvent suivi par des « sleep spindles » (fuseaux de sommeil) qui sont des bouffées d'ondes à 11-15 Hz et durant au moins 500ms (De Gennaro et Ferrara, 2003). Ces fuseaux auraient aussi un rôle dans la consolidation mnésique (Mednick et al., 2013). En effet, on observe une augmentation de la présence de ces fuseaux au cours du sommeil qui suit un apprentissage (Mölle et al., 2009), ce qui constituerait un mécanisme clef de la facilitation synaptique des cellules pyramidales (Rosanova et Ulrich, 2005; Werk et al., 2005). De plus, les fuseaux permettraient aussi de moduler la réponse aux stimuli sensoriels pendant le SL afin de renforcer la consolidation (Cairney et al., 2018; Luthi, 2014). Ainsi, une altération des oscillations delta pourrait avoir de lourdes conséquences sur la consolidation des souvenirs pendant le SL, du fait qu'elles permettent l'occurrence des SWR et des fuseaux au cours desquels on observe une réactivation (« replay ») des réseaux neuronaux activés lors de l'apprentissage (Cairney et al., 2018; Girardeau et Zugaro, 2011; Mednick et al., 2013; Pavlides et Winson, 1989).

Chez les patients MA, on observe une diminution de la fréquence des complexes-K au cours du SL (Crowley et al., 2005), mais aussi une diminution de la densité des fuseaux en sommeil, et plus particulièrement de ceux de fréquence rapide (13-15 Hz) qui sont positivement corrélés avec les performances de rappel immédiat mais aussi avec le score de MMSE (Gorgoni et al., 2016; Rauchs et al., 2008). Il est aussi important de noter que la durée du sommeil pourrait être un facteur à prendre en compte lorsqu'on s'intéresse à l'occurrence des SWR et des fuseaux. En effet, troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie) et altération du rythme circadien sont identifiés comme des facteurs de risque majeurs pour le développement de démences (Elwood et al., 2011; Foley et al., 2001; Sterniczuk et al., 2013; Tranah et al., 2011), et 25 à 66% des patients MA souffrent de troubles du sommeil (Bianchetti et al., 1995;

Guarnieri et al., 2012). Plus précisément, les patients MA présentent une augmentation de leur temps d'Ev associée à une diminution du temps passé en SL et en SP (Bonanni et al., 2005; Liguori et al., 2014; Lim et al., 2014; Moe et al., 1995; Vitiello et al., 1990). Cette diminution du temps de SL chez les patients MA pourrait donc contribuer à une diminution du nombre de SWR et/ou de fuseaux en sommeil.

Dans le but de déterminer si une altération du sommeil pourrait être un facteur de diagnostic de la MA en phase prodromique, une étude a quantifié les dépôts d'A β parallèlement à l'évolution de la qualité du sommeil autoévaluée chez des patients sains âgés (62.4 ± 5.7 ans). Ils ont pu remarquer que les participants reportant un ressenti de quantité de sommeil insuffisante, des problèmes de réveils fréquents et une plus grande somnolence présentaient des dépôts d'A β dans certaines régions cérébrales sensibles à la MA (Sprecher et al., 2015). Cependant, l'ampleur de cette déposition d'A β n'est pas corrélée avec le temps de sommeil total (Spira et al., 2014; Sprecher et al., 2015), mais plutôt avec le temps d'éveil (Holth et al., 2017; Liguori et al., 2014).

Chez les souris modèle de la MA, de nombreux modèles présentent aussi une augmentation de l'Ev et une diminution de SL et de SP (Colby-Milley et al., 2015; Huitrón-Reséndiz et al., 2002; Platt et al., 2011; Roh et al., 2012; Schneider et al., 2014; Sethi et al., 2015; Zhang et al., 2005). Une étude a mis en évidence une altération de la puissance des oscillations delta qui varie en fonction du nyctémère (Wisor et al., 2005). Ainsi, la puissance de delta est au plus bas le matin, évoluant vers une augmentation en fin de journée. Par ailleurs, la puissance de delta pendant le SL est aussi augmentée (Wisor et al., 2005) mais diminuée pendant l'éveil (Kent et al., 2018; Schneider et al., 2014; Wisor et al., 2005) montrant ainsi que la perturbation des oscillations delta semble être dépendante de l'état de vigilance. S'il n'y a actuellement pas d'étude sur les fuseaux en sommeil chez les souris MA, quelques études ont pu démontrer que la fréquence et la structure temporelle des SWR sont altérées dans un modèle de souris portant une mutation de la protéine tau (rTg4510) ce qui serait dû à une réduction du contrôle inhibiteur dans le réseau hippocampique (Witton et al., 2016). D'autre part, l'injection d'oligomères A β dans les ventricules cérébraux de souris de souche sauvage induit une altération de la mémoire spatiale et du « replay » lors des SWR pendant le SL post-apprentissage (Nicole et al., 2016). Ainsi, l'altération du SL au cours de la MA, que ce soit chez les patients ou les souris modèles de la MA, pourrait participer aux déficits cognitifs mais ces mécanismes sont toujours en cours d'étude.

d. Les oscillations Thêta

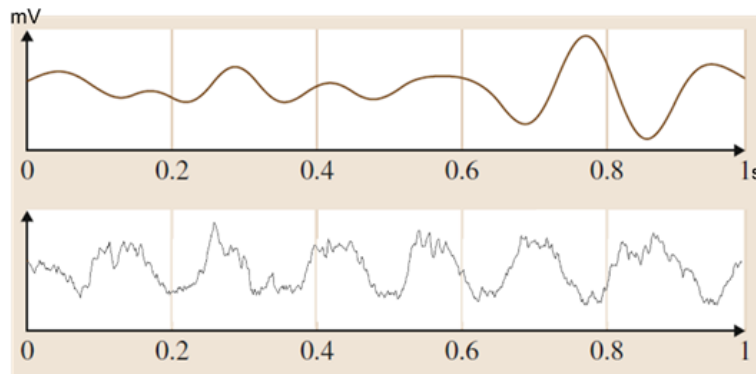


Figure 34 : Signal EEG filtré pour les bandes de fréquences correspondant aux oscillations thêta en éveil (haut), d'après (Georgieva et al., 2014), et signal EEG non filtré pendant le sommeil paradoxal (bas).

La fonction hippocampique est fortement sous-tendue par l'activité oscillatoire thêta (Figure 34). En 1975, Kramis, Bland et Vanderwolf proposent qu'il existe deux types de thêta dans l'hippocampe, associés à des réponses comportementales et pharmacologiques différentes (Kramis et al., 1975). Le thêta de type 1 ("résistant à l'atropine") ne serait pas affecté par un traitement anticholinergique, l'atropine. Il apparaîtrait pendant la locomotion, les comportements "volontaires" et le SP, à une fréquence d'environ 8 Hz. Le thêta de type 2 ("sensible à l'atropine") serait éliminé par l'administration d'atropine et apparaîtrait pendant l'immobilité et pendant l'anesthésie induite par l'uréthane, à une fréquence de 4 à 7 Hz.

Les oscillations thêta de l'hippocampe dépendent essentiellement des projections de la zone septale médiane, qui reçoit elle-même des afférences provenant de l'hypothalamus et de plusieurs zones du tronc cérébral (Stewart et Fox, 1990). Par ailleurs, une lésion du septum médian ou son inactivation pharmacologique élimine les deux types de thêta. La plupart des projections du septum médian sur l'hippocampe sont cholinergiques, d'autres sont GABAergiques ou glutamatergiques. Il est communément admis que l'activité des neurones cholinergiques n'est pas assez rapide pour que ceux-ci soient à l'origine des ondes thêta et que, par conséquent, les neurones GABAergiques et/ou glutamatergiques doivent jouer un rôle central dans l'apparition de ces oscillations (Kullmann, 2011; Mann et Paulsen, 2007; Ujfalussy et Kiss, 2006).

Notion de cohérence, de phase de précession et de couplage

Les oscillations thêta sont connues pour être fortement présentes lors des comportements actifs, les comportements exploratoires, lors de la formation de la mémoire sémantique, et elles sont aussi les oscillations principales du SP (Bohbot et al., 2017; Buzsáki, 2005; Mitchell et al., 2008). D'après des études électrophysiologiques, la plasticité synaptique peut être modulée par ces oscillations thêta. En effet, dans la région CA1 hippocampique, la

potentialisation à long-terme (LTP) est préférentiellement induite lors du pic d'oscillation thêta chez l'animal anesthésié, comme en comportement (Hölscher et al., 1997; Hyman et al., 2003; Zilli et Hasselmo, 2006). Ainsi, les oscillations thêta peuvent être le vecteur d'une plasticité synaptique dans l'hippocampe. De plus, les oscillations thêta contribueraient à l'intégration des informations sensorielles telle que la nouveauté. En effet, lorsque l'on stimule le système visuel avec un pattern on/off de stimulation lumineuse et que l'on enregistre dans les corps géniculés latéraux et l'hippocampe, on peut observer un pic d'oscillation thêta lors des changements d'état du stimulus, de on à off et de off à on, dans 100% des cas lors de l'éveil (Gambini et al., 2002; Pedemonte et al., 2005; Spyropoulos et al., 2018). Quant au rôle du thêta pendant le SP, celui-ci était débattu au début des années 2000 (Siegel, 2005; Vertes, 2004), mais nombres d'évidences se sont accumulés ces dernières années sur le rôle des oscillations thêta dans le traitement des informations sensorielles pendant le SP (Montgomery et al., 2008) pouvant participer aux processus de la consolidation mnésique (Louie et Wilson, 2001). Récemment, il a été montré que l'inhibition spécifique des neurones GABAergiques du septum médian pendant le SP suivant un apprentissage empêche la mise en place des oscillations thêta dans l'hippocampe et altère les performances mnésiques au rappel dans les tests hippocampo-dépendants de localisation d'objet et de mémoire de peur au contexte (Boyce et al., 2016). Ainsi, les oscillations thêta pendant le SP seraient nécessaires à la consolidation mnésique.

Ces dernières années, de nouvelles méthodes d'analyse des oscillations cérébrales, et en particulier du thêta, ont permis de proposer de nouvelles hypothèses sur leur fonction physiologique. Contrairement à d'autres activités cérébrales, les oscillations thêta peuvent être enregistrées dans de nombreuses régions cérébrales. Ainsi la notion de « cohérence » des ondes thêta entre les régions cérébrales est apparue, c'est-à-dire le « phase-phase coupling » (Fries, 2005; Womelsdorf et al., 2007). Cette cohérence serait en fait le reflet de la communication intra-cérébrale, où cours de laquelle deux régions cérébrales qui oscillent fortement en thêta ont une augmentation de l'expression de gènes liés à la plasticité synaptique (Bazelot et al., 2015; Hutchison et Rathore, 2015). Par exemple chez l'humain, une forte cohérence en thêta entre les cortex pariétal et frontal est associée à la mise en place de la mémoire de travail lors d'une tâche visuo-spatiale (Sauseng et al., 2005). Chez le rat, on peut observer un pic de cohérence des oscillations thêta entre le cortex préfrontal et l'hippocampe au moment du choix entre deux chemins après l'apprentissage d'une nouvelle règle dans un labyrinthe en Y (Benchenane et al., 2010).

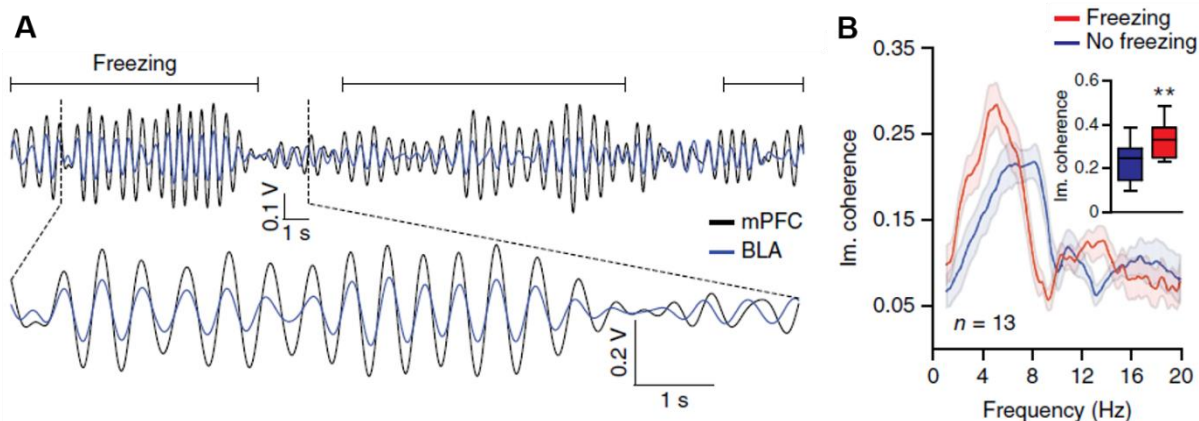


Figure 35 : Synchronisation des oscillations du préfrontal cortex médian (mPFC en noir) et de l'amygdale basolatérale (BLA en bleu) à 4 Hz pendant le comportement de freezing. (A) Traces LFP filtrées (2-6 Hz) du mPFC et de la BLA. (B) Cohérence « imaginaire » moyenne (Im. coherence) des deux régions pendant le freezing ou en dehors lors de la tâche de rappel après un conditionnement de peur au contexte. D'après (Colgin, 2013).

Ces travaux et d'autres ont mis en lumière l'importance de la cohérence entre deux régions cérébrales sur le comportement (Adhikari et al., 2010; Karalis et al., 2016; Padilla-Coreano et al., 2016). Ainsi, Karalis et ses collaborateurs ont montré que la cohérence à 4 Hz (à la limite du thêta et du delta) entre l'amygdale et le cortex préfrontal pouvait permettre de prédire un comportement de « freezing », immobilité due à la peur, chez les souris (Figure 35) (Karalis et al., 2016). Dans le même axe de recherche, un autre article indique même que ce comportement peut être finement modulé par la seule inhibition des cellules pyramidales du cortex préfrontal dorso-médian pendant la phase ascendante ou descendante de l'oscillation à 4 Hz (Dejean et al., 2016).

Ces travaux montrent l'importance d'un phénomène différent, le « theta phase precession », au cours duquel des décharges de cellules individuelles se produisent progressivement sur la phase thêta à travers des cycles successifs (Figure 36). Cette organisation temporelle de l'activité neuronale permettrait, par exemple, la représentation d'une carte cognitive de l'environnement en fonction de la localisation passée, actuelle et future (Colgin, 2013; Dragoi et Tonegawa, 2010; O'Keefe et Recce, 1993; Skaggs et al., 1996).

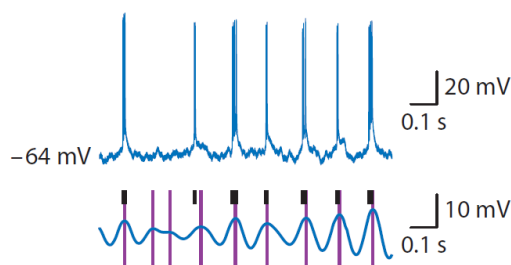
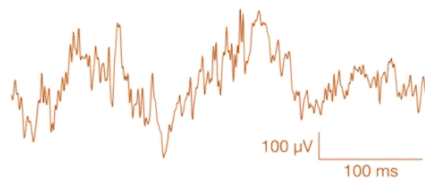


Figure 36 : Exemples d'enregistrements de potentiel de membrane (haut) et EEG filtré en thêta (en bas) illustrant le verrouillage de phase ascendante de thêta. Les lignes verticales noires indiquent les potentiels d'action et les lignes verticales violettes les pics de la phase ascendante de thêta. D'après (Colgin, 2013).

S'ajoutant donc au phénomène de « phase-phase coupling » et « theta phase precession », le « gamma nested in theta » ou « theta-gamma coupling » met en avant la possibilité de couplage entre deux oscillations cérébrales différentes, ici entre thêta (ondes lentes) et gamma (ondes rapides), dans une même région (Figure 37). Des travaux récents indiquent que le thêta modulé par gamma est un modèle optimal pour la propagation du signal dendritique (Vaidya et Johnston, 2013). Ainsi, au sein même des oscillations thêta, la fréquence des oscillations gamma aurait des rôles physiologiques différents. C'est ce qu'ont exploré Zheng et collaborateurs, démontrant que les séquences de thêta associées à un gamma lent activées sur une échelle de temps compressée représentent des chemins relativement longs s'étendant en avant de la position actuelle (Figure 37 ; bleu), alors que les séquences thêta associées à un gamma rapide suivent de plus près l'emplacement actuel de l'animal en temps réel (Figure 37 ; rouge) (Zheng et al., 2016). Ainsi, tous ses phénomènes de cohérence, de phase de précession et de couplage permettent le bon déroulement des processus cognitifs tels que la mémoire.

**Gamma rapide
(60–100 Hz)
dans le
rythme thêta**



**Gamma lent
(25–55 Hz)
dans le
rythme thêta**

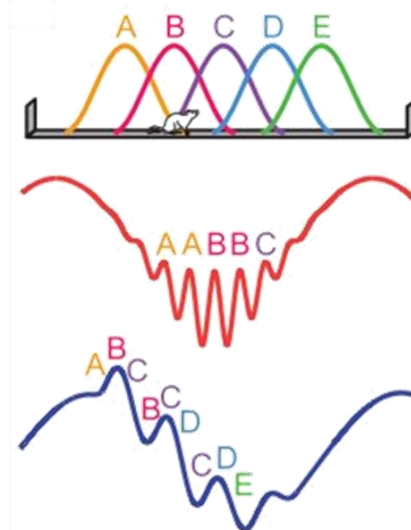
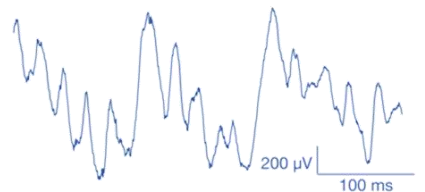


Figure 37 : Schémas illustrant la théorie des rythmes gamma rapide (rouge, trace brute puis théorique) et lent (bleu, trace brute puis théorique) imbriqués dans les oscillations thêta et leur rôle fonctionnel dans le codage des séquences de localisation passée, actuelle et future. D'après (Zheng et al., 2016).

Thêta et Alzheimer

Il n'existe pas à notre connaissance d'étude mesurant la fréquence des oscillations thêta de patients MA. Cependant une augmentation globale de l'amplitude des oscillations thêta lors d'un état de repos est observée au cours de la pathologie (Babiloni et al., 2007; Babiloni et al., 2011; Coben et al., 1990; Coben et al., 1983; Giaquinto et Nolfe, 1986; Moretti et al., 2004; Rodriguez et al., 2014).

Parmi les souris modèles de la MA, il a été montré chez les souris Tg5xFAD que le thêta de type 2 (« sensible à atropine ») était plus longuement induit par l'uréthane comparé aux souris contrôles (Siwek et al., 2015). Cela traduirait une hyper excitabilité du réseau générant les oscillations thêta. Ces souris présentent aussi une diminution de la fréquence de thêta (Siwek et al., 2015), retrouvée aussi dans la lignée TgCRND8 (Goutagny et al., 2013). Or, il a été suggéré que la fréquence de thêta dans l'hippocampe d'un individu pourrait évoluer en fonction de la nouveauté et de la familiarité d'un environnement (Jeewajee et al., 2008). Ainsi, la diminution significative de la fréquence de thêta dans le cadre de la MA pourrait fausser considérablement le délicat équilibre de la dynamique des fréquences thêta entre nouveauté et familiarité. Une altération des oscillations thêta entraînerait un traitement anormal de l'information dans les circuits neuronaux et un dysfonctionnement cérébral conséquent (Colom, 2006; McNaughton et al., 2006). De plus, les souris Tg2576 présentent également une augmentation de la puissance des ondes thêta dans les stades tardifs de la pathologie, comme observé chez les patients MA (Wisor et al., 2005). Cependant, d'autres modèles de souris, APP^{swe}/PS1^{dE9} et APP, présentent la tendance inverse : une diminution de la puissance des oscillations thêta (Scott et al., 2012; Wang et al., 2002). En conclusion, les oscillations thêta sont altérées chez les patients MA et les souris modèles de la MA, et cela va forcément avoir un impact sur les phénomènes de synchronisation avec d'autres activités cérébrales telles que les oscillations gamma.

e. Les oscillations Gamma

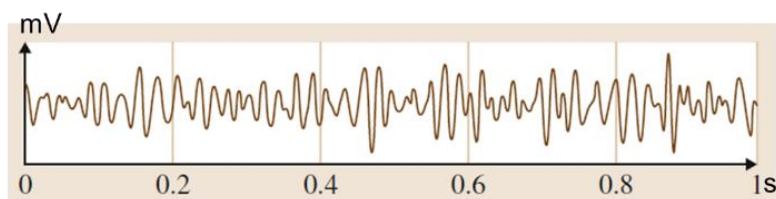


Figure 38 : Signal EEG filtré pour les bandes de fréquences correspondant aux oscillations gamma. D'après (Georgieva et al., 2014).

Parmi toutes les oscillations cérébrales, les oscillations gamma sont les plus rapides mais aussi les moins amples (Figure 38). Ces dernières années, ces oscillations ont fait l'objet de nombreuses études. L'intérêt pour ces oscillations provient du fait que l'activité gamma est étroitement corrélée aux fonctions cognitives (Engel et Singer, 2001; Fries, 2005; Fries, 2009; Lundqvist et al., 2016; Varela et al., 2001). Par exemple, la puissance de l'activité oscillatoire gamma augmente sur l'EEG pendant le traitement sensoriel, et a même été corrélée positivement à la prédiction d'un encodage réussi dans la seconde suivant la présentation d'un mot à retenir chez l'humain (Sederberg et al., 2007). Chez la souris dans un labyrinthe en T, l'augmentation de la puissance de gamma dans l'aire CA1 de l'hippocampe et le cortex

entorhinal, à la jonction du labyrinthe en T, permet de prédire le succès de la souris dans une tâche de mémoire spatiale (Figure 39) (Yamamoto et al., 2014). D'autre part, des perturbations des oscillations gamma sont observées dans le cadre de nombreuses maladies neuropsychiatriques (Herrmann et Demiralp, 2005; Uhlhaas et Singer, 2006).

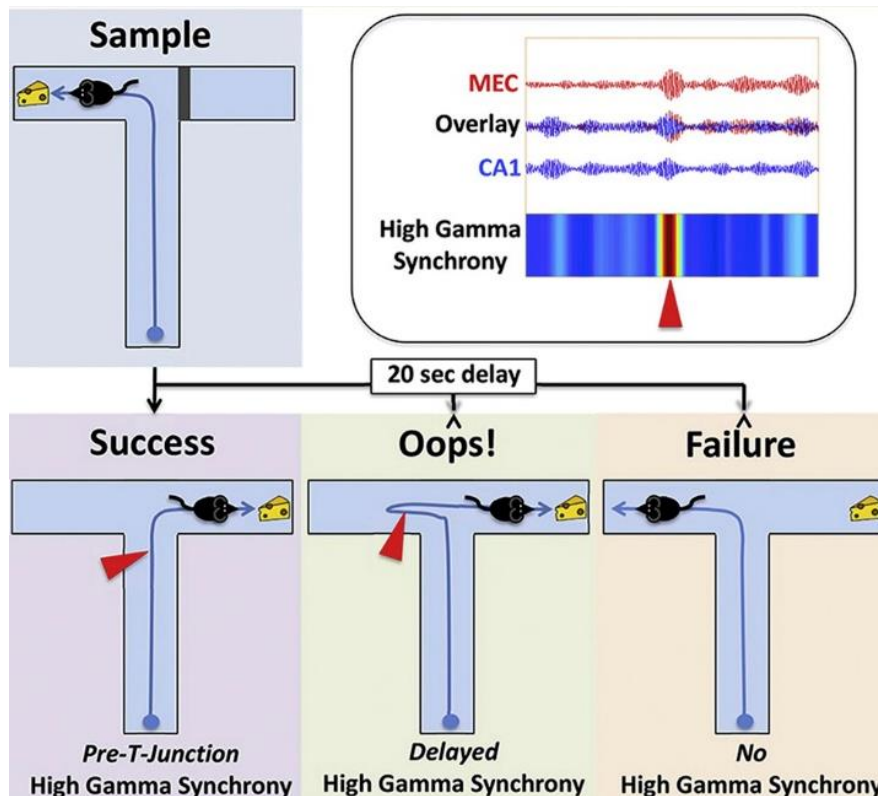


Figure 39 : Schéma représentant l'augmentation de la puissance des oscillations gamma de façon synchrone entre l'aire CA1 hippocampique et le cortex entorhinal médian pendant le rappel correct de la mémoire de travail (success), ou lorsque l'animal se rend compte de son erreur (oops). Il n'y a aucune synchronisation en gamma si l'animal n'a pas réussi la tâche (failure). D'après (Yamamoto et al., 2014).

Dans l'hippocampe et le cortex entorhinal, les oscillations gamma peuvent apparaître à des phases spécifiques des oscillations thêta; c'est ce qu'on appelle le couplage thêta-gamma (Figure 40 ; B) (Canolty et al., 2006; Chrobak et Buzsáki, 1998; Mormann et al., 2005). Le « verrouillage de phase » de gamma correspond à la présence de potentiels d'actions coïncidant avec une phase spécifique des oscillations thêta (Figure 40 ; C). Les modèles computationnels suggèrent que le couplage thêta-gamma serait le mécanisme idéal et le plus efficace pour le transfert intracérébral d'informations (Akam et Kullmann, 2012; Lisman et Jensen, 2013). En effet, les oscillations thêta, plus lentes que le gamma, peuvent se propager sur des distances plus grandes et synchroniser des régions cérébrales distales qui pourront elles-mêmes activer les générateurs locaux des oscillations gamma (Lisman et Buzsaki, 2008; Lisman et Jensen, 2013). Dans le circuit entorhinal-hippocampique, l'hypothèse la plus acceptée est que les oscillations thêta coordonnent l'activité des générateurs gamma au sein du cortex entorhinal et de l'hippocampe, alors que les générateurs des oscillations gamma

coordonnent le rythme des populations neuronales dans chaque région. En raison de la coordination de plusieurs oscillateurs gamma par un rythme thêta commun, les oscillations gamma montrent souvent une synchronisation entre différentes régions, c'est-à-dire de « couplage gamma » au sein de au moins deux régions différentes (Figure 40 ; D) (Nakazono et al., 2017).

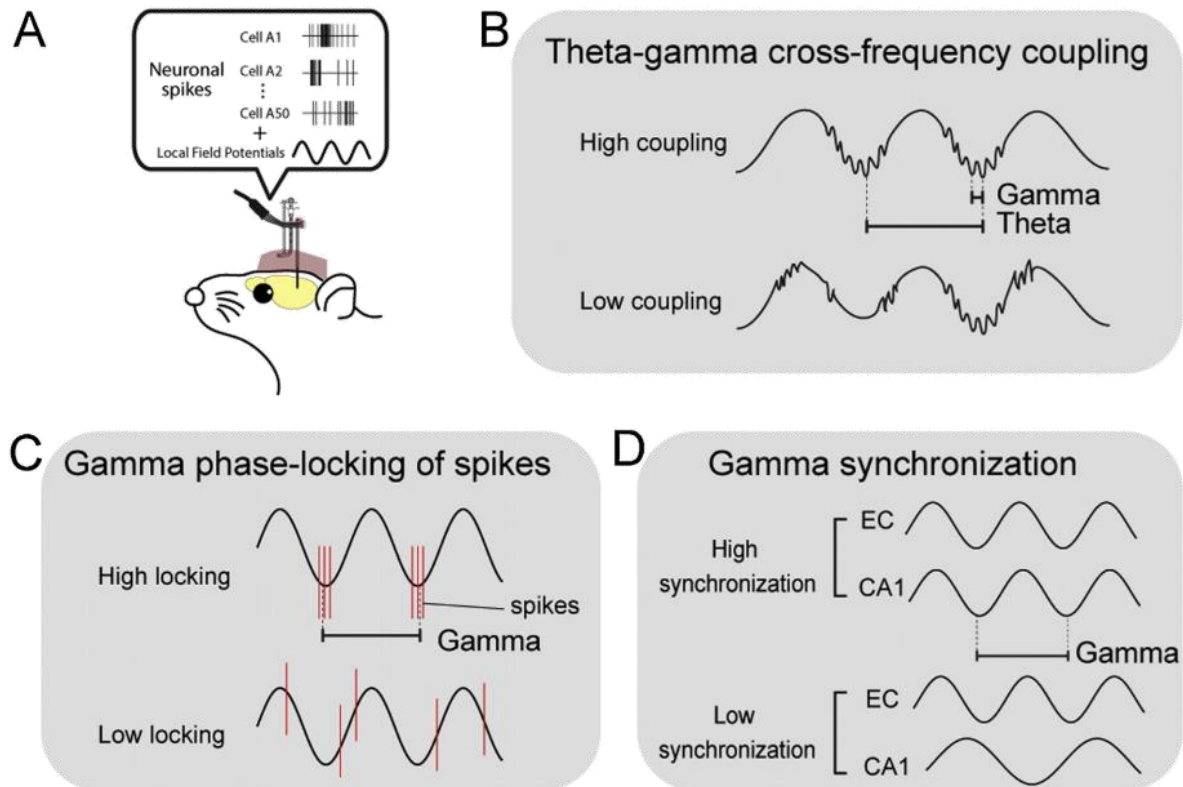


Figure 40 : (A) Schéma représentant des enregistrements de potentiel d'action et potentiels de champ local (LFP) de rongeurs en comportement. (B) Couplage des fréquences entre thêta et gamma. (C) Verrouillage en phase gamma des décharges neuronales. La ligne rouge correspond à des potentiels d'actions. (D) Synchronisation des oscillations gamma entre différente région intracérébrale. D'après (Nakazono et al., 2017).

Ainsi, tous ces phénomènes sont utilisés comme des moyens d'étude des oscillations gamma, dans le but de mieux comprendre les liens entre cette activité oscillatoire et les fonctions cognitives (Belluscio et al., 2012; Headley et Paré, 2017).

Couplage thêta gamma et Alzheimer

Plusieurs études ont montré que le renforcement du couplage thêta-gamma ou de la synchronisation gamma est parallèle à la formation et la consolidation de la mémoire (Bott et al., 2016; Lisman et Buzsaki, 2008; Lisman et Jensen, 2013). En effet, la force du couplage thêta-gamma dans l'hippocampe est corrélée à la taille de l'empan dans une tâche de mémoire de travail chez l'humain (Axmacher et al., 2010). Chez le rat, le degré de couplage thêta-gamma dans l'hippocampe est corrélé à la quantité de tâches requises pour résoudre un problème (Tort et al., 2009). Dans le cortex entorhinal des rats, le renforcement du couplage

thêta-gamma se produit notamment au cours de l'apprentissage d'une association olfactive (Igarashi et al., 2014). Ce couplage est également très présent au cours du comportement exploratoire, du traitement cognitif (Bott et al., 2016; Tort et al., 2009) et du SP (Bandarabadi et al., 2017; Montgomery et al., 2008; Scheffzük et al., 2011).

Chez les patients atteints de la MA, une réduction globale de la puissance des oscillations gamma a été enregistrée que ce soit pendant une tâche passive (écoute de musique, visionnage de film) ou pendant un éveil calme (Herrmann et Demiralp, 2005). Cependant, une autre équipe a observé le phénomène inverse : une augmentation de la puissance de gamma pendant ces mêmes états comportementaux (van Deursen et al., 2008). Ces différences peuvent cependant être liées à de nombreux facteurs, tel que le traitement suivi par ces sujets, ou encore les grandes différences dans le stade de la pathologie au sein des échantillons étudiés.

Afin de déterminer si la seule présence du peptide amyloïde est en mesure de modifier les oscillations gamma, le peptide A β a été appliqué sur des préparations de tranches d'hippocampe de souris sauvages. Dans ces conditions, la puissance des oscillations gamma évoquées diminue avec l'augmentation de la complexité de l'agrégation du peptide, révélant un impact direct des formes oligomériques d'A β sur la capacité de l'hippocampe à générer des oscillations gamma (Kurudenkandy et al., 2014). En ce qui concerne les souris modèles de la MA, les premières études réalisées ont mis en évidence une diminution globale de la puissance de gamma sur l'EEG, que ce soit chez les souris hAPPJ20 (gamma étudié : 20-80 Hz) (Verret et al., 2012), les souris Tg5xFAD (gamma >38Hz) (Schneider et al., 2014), ou les souris TgCRND8 (gamma : lent, 25-45 Hz, et rapide, 60-100 Hz) (Hamm et al., 2017). En utilisant une approche *in vitro* sur tranches de cerveau de souris APP/PS1, une autre étude a permis d'observer une diminution de la fréquence des oscillations gamma évoquées à un stade précoce de la maladie (4-5 mois) (contrôle : 42 \pm 3 Hz et Tg : 30 \pm 3 Hz) (Klein et al., 2016). En revanche, une autre étude sur les souris APP23 âgées de 4 mois, c'est-à-dire avant l'apparition des plaques amyloïdes, montre une augmentation de la puissance de gamma (25-100 Hz) sur la période diurne, accompagnée d'une forte diminution du couplage thêta-gamma (Ittner et al., 2014). Ce couplage thêta-gamma (30-100 Hz) est également diminué chez les souris APP-KI anesthésiées (Nakazono et al., 2017), ainsi que sur des préparations septo-hippocampiques de souris TgCRND8, et cela avant même l'apparition de dépôts A β (Goutagny et al., 2013).

Malgré certaines contradictions, toutes ces études montrent une perturbation des oscillations gamma dans les souris modèles de la MA, que ce soit au niveau de leur puissance basale, de leur capacité à répondre à une stimulation, ou encore de leur synchronisation avec l'activité

thêta. Cela suggère que les générateurs des oscillations gamma sont perturbés dans ces modèles murins de la MA.

Que ce soit chez les sujets humains ou chez l'animal, les oscillations gamma peuvent être observées au sein de multiples régions cérébrales, et particulièrement le cortex (Gray et al., 1989), le thalamus (Pinault et Deschênes, 1992), et l'hippocampe (Bragin et al., 1995). Cette ubiquité dans la genèse des oscillations gamma est probablement liée au fait que leur génération dépend de l'activité des interneurons PV. En effet, inhiber l'activité des interneurons PV supprime les oscillations gamma *in vivo*, et à l'inverse, activer ces neurones spécifiquement par le biais des techniques d'optogénétique est suffisant pour générer des ondes gamma (Cardin et al., 2009; Sohal et al., 2009). De plus, simplement activer les cellules pyramidales du cortex préfrontal aux fréquences gamma permet d'activer indirectement les interneurons PV permettant une diminution de la variabilité de la réponse et de l'entropie du bruit, et par conséquent une meilleure transmission de l'information (Figure 41 ; A) (Sohal et al., 2009). Une autre étude princeps établissant l'implication des interneurons PV dans la genèse des oscillations gamma a permis de montrer que le moment de l'entrée d'une information sensorielle (stimulation d'une vibrisse) dans un cycle de gamma influe sur l'amplitude et la précision de la réponse évoquée (Figure 41 ; B) (Cardin et al., 2009).

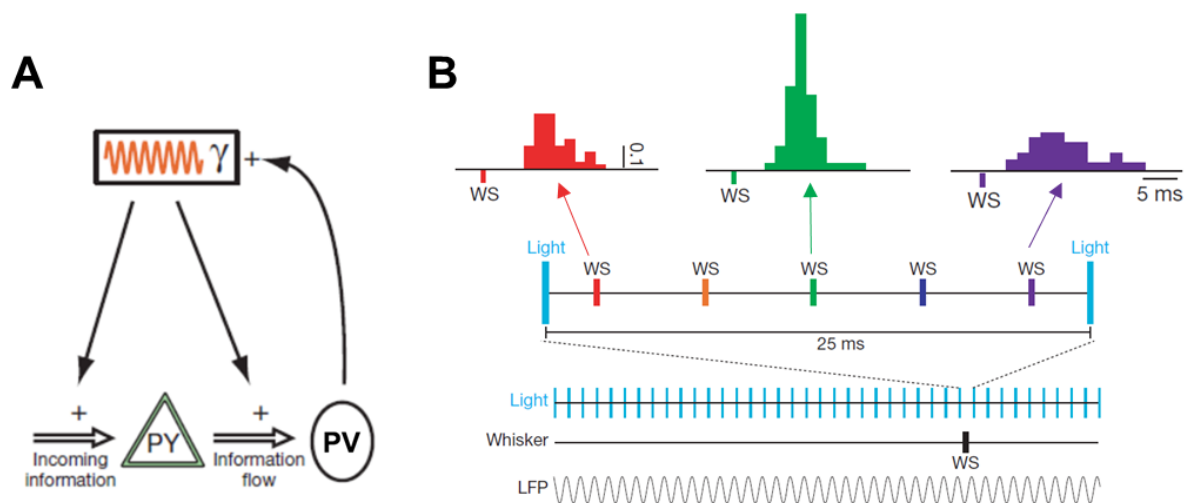


Figure 41 : (A) Schéma des interactions des oscillations gamma et des interneurons à parvalbumine (PV) sur la transmission d'information. D'après (Sohal et al., 2009) (B) les oscillations gamma modulent les réponses sensorielles des neurones excitateurs. La stimulation d'une vibrisse lors d'une stimulation optogénétique des interneurons PV du cortex pariétal provoque des réponses d'amplitudes différentes selon le moment de leur occurrence au cours de la phase de gamma. La réponse à la stimulation sensorielle est plus forte lors que la stimulation sensorielle (vibrisse) coïncide avec le pic de la phase de gamma (vert), inversement, elle est la plus faible en début et fin de phase (rouge et violet) WS : Wisker stimulation (stimulation d'une vibrisse). D'après (Cardin et al., 2009).

V. Les interneurones à parvalbumine

Il existe plus de 20 classes différentes d'interneurones. On peut les distinguer par leurs caractéristiques morphologiques, électrophysiologiques ou encore par leurs natures neurochimiques (glycinergique ou GABAergique). Chacun de ces types d'interneurones modulent l'activité des cellules principales de manière unique, par le biais de rythmes de décharge différents, de lieux de contacts synaptiques spécifiques, ou encore par l'induction de l'expression de facteurs de transcription différents (Freund et Buzsáki, 1996; Kawaguchi et Kubota, 1997; Marin, 2012; Markram et al., 2004; Somogyi et Klausberger, 2005).

L'utilisation de techniques de marquage histologique, telles que l'imprégnation de Golgi et l'injection intracellulaire de colorant, a permis d'établir une classification des interneurones inhibiteurs hippocampiques selon la morphologie de leur axone et de leur arborisation dendritique (Freund et Buzsáki, 1996; Lopez-Munoz et al., 2006) (Figure 42):

- Les neurones axo-axoniques, aussi appelés chandeliers en raison de la forme spécifique de leurs axones terminaux formant des réseaux distincts appelés « cartouches », faisant penser à un chandelier. Ils ont leur corps cellulaire dans la couche pyramidale et sont caractérisés par une arborisation dendritique multi-laminaire ;
- Les neurones horizontaux, que l'on appelle aussi interneurones OLM (oriens lacunosum-moleculare) ont leur corps cellulaire dans la couche oriens. Leurs dendrites se prolongent horizontalement dans la couche oriens et se subdivisent en plusieurs branches ;
- Les neurones verticaux, qui incluent les neurones bistratifiés et trilaminaires, constituent un autre type d'interneurones dont le corps cellulaire est situé dans les couches pyramidale ou oriens ;
- Les neurones étoilés dont le corps cellulaire est situé à la bordure des couches radiatum et lacunosum moleculare. Ils ont une arborisation axonale très étendue surtout dans les couches radiatum et lacunosum moleculare et font principalement des contacts synaptiques sur les dendrites des cellules pyramidales ;
- Les neurones à panier, ou « basket cells », en raison de leurs projections péri-somatiques ramifiées apparaissant comme des paniers entourant le soma de la cellule cible. Le corps cellulaire des cellules à panier est situé dans la couche pyramidale.

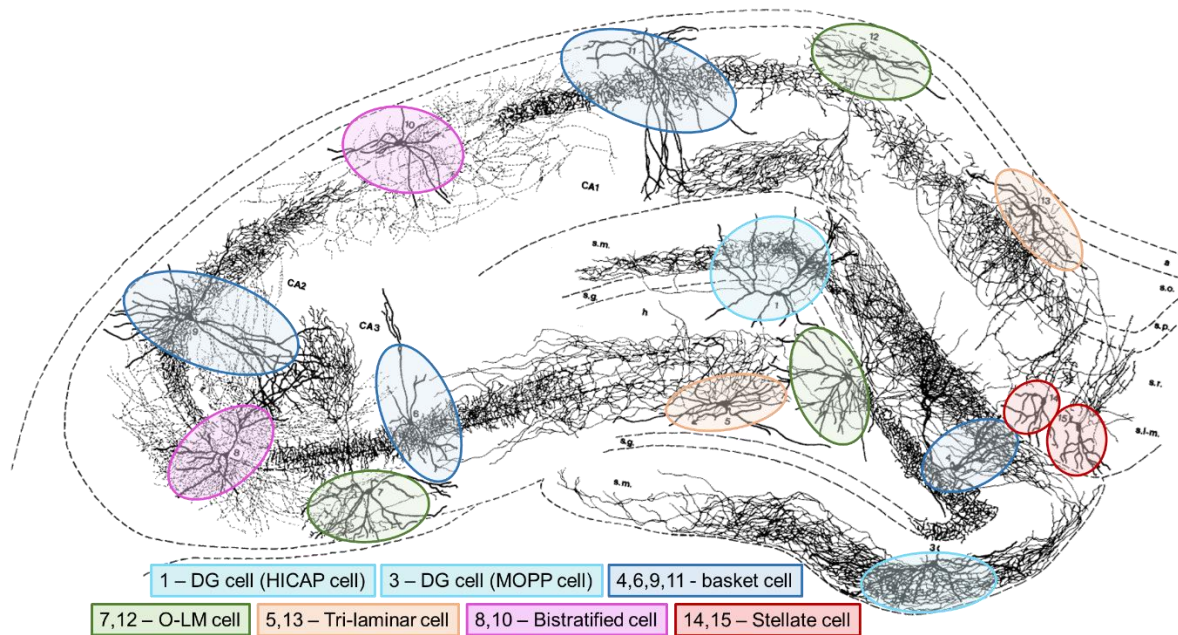


Figure 42 : Diversité des interneurons hippocampiques. En bleu ciel : les interneurons spécifiques au DG. En Bleu foncé : les cellules à panier et chandeliers. En vert : les interneurons horizontaux (OLM). En orange et rose : les interneurons verticaux (orange : tri-laminaire, rose : bistratifié). En rouge : les interneurons étoilés. D'après (Freund et Buzsáki, 1996).

La première classe de neurones inhibiteurs identifiée a été les cellules à panier. En effet, Andersen et ses collaborateurs, sur la base de leurs enregistrements de potentiels de champ *in vivo* et des descriptions anatomiques de Santiago Ramón y Cajal, ont conclu que ces cellules à panier exercent un contrôle inhibiteur sur leurs cibles post-synaptiques (Andersen et al., 1963). On sait aujourd'hui que la grande majorité des cellules à panier de l'hippocampe exprime la parvalbumine (PV), une protéine proche de l'albumine et qui fixe le calcium. Outre les neurones en panier, on retrouve la protéine PV dans les muscles à contraction rapide où ses concentrations sont les plus hautes (Kawaguchi et al., 1987).

Comme succinctement décrit précédemment (Cf introduction 4.e), les interneurons PV ont la propriété d'être à décharge rapide (fast-spiking), ce qui leur confère la capacité à synchroniser l'activité de populations de neurones post-synaptiques à de hautes fréquences (Figure 43).

Dans la région hippocampique CA1 et CA3, 11% des neurones sont GABAergiques et seulement 14% de ceux-ci sont PV-positifs. Ainsi, les interneurons PV ne représentent que 2.6-4 % de la population totale de l'aire CA1 (Baude et al., 2007; Bezaire et Soltesz, 2013; Huh et al., 2016). Cependant, chacun de ces neurones PV reçoit de nombreuses connexions axo-axoniques et péri-somatiques. Ainsi, les interneurons PV hippocampiques de rat possèdent entre 16,000 et 34,000 connexions post-synaptiques, dont 94% seraient excitatrices et 6% inhibitrices (Gulyás et al., 1999; Megias et al., 2001).

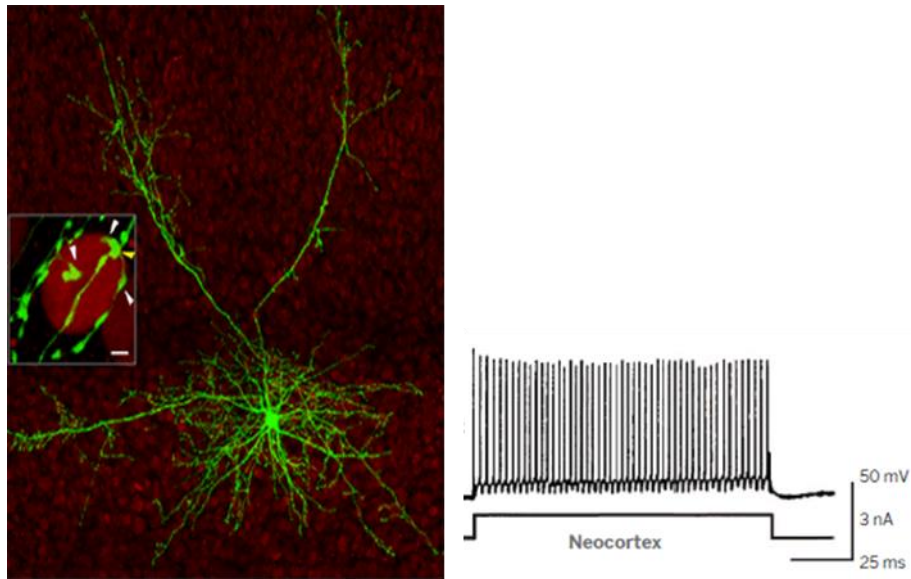


Figure 43 : Microphotographie d'un interneurone PV (vert) et la coloration DAPI (rouge) avec un zoom sur le corps cellulaire d'un neurone entouré par les axones PV (Gauche) Potentiels d'action générés par un interneurone PV du néocortex enregistré in vitro, démontrant sa capacité de décharge rapide. D'après (Hu et al., 2014)

Les neurones PV ont aussi la particularité de posséder un long axone très ramifié, permettant de contacter une large population de neurones post-synaptiques, et établissant de nombreuses connexions péri-somatiques en entourant chacun de ces neurones (d'où l'appellation « en panier ») (Klausberger et Somogyi, 2008; Somogyi et Klausberger, 2005). Les neurones PV expriment en outre différents types de canaux voltage-dépendants leur conférant la capacité d'être « fast-spiking », comme par exemple les canaux potassiques Kv3 et Kv1 (Du et al., 1996), ou encore les canaux sodiques Nav1.1 et Nav1.6 (Hu et Jonas, 2014; Ogiwara et al., 2007b) (Cf introduction 3.c).

a. Interneurones PV et plasticité cérébrale

Au cours de la dernière décennie, la recherche sur la fonction des interneurones PV a bénéficié d'un bond en avant grâce au développement d'une lignée de souris PV-Cre par le groupe de Silvia Arber (Hippenmeyer et al., 2005), ouvrant la possibilité de manipuler cette population de neurones spécifiquement, et d'en observer les conséquences tant sur l'activité cérébrale que sur le comportement des animaux. Ainsi, au-delà d'avoir permis la réalisation des travaux princeps qui ont établi le lien de causalité entre l'activité des interneurones PV et l'émergence des oscillations gamma (Cardin et al., 2009; Sohal et al., 2009), ces souris se sont avérées être un outil précieux pour étudier la contribution des neurones PV dans la plasticité cérébrale en général, et dans les processus mnésiques en particulier.

La première mise en évidence du rôle des interneurones PV dans la régulation de la plasticité cérébrale concerne le système visuel, et plus précisément la mise en place de la dominance

oculaire au sein du cortex visuel primaire. En effet, le système visuel des mammifères juvéniles nécessite une maturation post-natale qui dépend de l'expérience et qui s'observe sur l'ensemble des voies visuelles aux niveaux cortical et sous-cortical. Il existe une période sensible, ou période critique, au cours de laquelle l'organisation des circuits corticaux est particulièrement influencée par l'expérience sensorielle (Figure 44) (Micheva et Beaulieu, 1997). Cette période critique a été largement étudiée en privant les animaux de vision par tarsorrhaphie, suture des paupières. Par cette approche, il a été montré qu'une privation monoculaire de quelques jours chez le singe, pratiquée avant sa huitième semaine, conduit à une amblyopie durable, c'est-à-dire à un déséquilibre d'acuité visuelle entre les deux yeux. Cependant, une inversion des sutures pratiquées pendant cette période (8 semaines post-natal) permet de restaurer la fonction de l'œil amblyope, ce qui constitue la démonstration d'une plasticité cérébrale dépendante de l'expérience (Hubel et al., 1977; Le Vay et al., 1980). Un autre moyen d'étudier la période critique est de priver les animaux d'informations visuelles en les élevant dans l'obscurité totale, ce qui a pour conséquence de prolonger la période de sensibilité de la dominance oculaire et donc de repousser dans le temps cette période critique (Figure 44) (Cynader et Mitchell, 1980; Fagiolini et al., 1994; Mower, 1991). Chez les souris déficientes pour une isoforme de l'enzyme de synthèse du GABA (GAD65-KO), il n'y a pas de décalage de la période critique malgré l'obscurité. De plus, la privation monoculaire chez ces souris ne provoque pas de déséquilibre d'acuité visuelle entre les deux yeux (Hensch et al., 1998). Ces travaux indiquent que la présence de GABA est critique, voire nécessaire, pour la mise en place de la plasticité corticale dépendante de l'expérience au cours de cette période critique. Afin de vérifier cette hypothèse, les auteurs ont par la suite injecté un activateur allostérique (diazépam) des récepteurs aux benzodiazépines, permettant de potentialiser la réponse des récepteurs GABA, dans le cortex visuel de souris GAD65-KO soumises à une privation monoculaire, et ont montré que cela était en mesure de rétablir une dominance oculaire et donc la maturation corticale (Hensch et al., 1998). Inversement, réduire la transmission inhibitrice dans le cortex visuel de rat adulte (>P85), par le biais d'un inhibiteur de la GAD (3-MPA), permet de rouvrir la période critique en réponse à la privation monoculaire (Harauzov et al., 2010). Cela suggère que la période critique serait modulée par la transmission GABAergique, et donc par l'activité des interneurons inhibiteurs (Figure 44).

Parmi les interneurons présents dans le cortex visuel, les interneurons PV sont ceux innervant les somas (pour les cellules à panier) ou les axones (pour les cellules chandeliers) des neurones pyramidaux. De plus, l'expression de PV dans le cortex visuel des rongeurs ne commence que 12 jours après naissance, soit légèrement avant le début de la période critique (Del Rio et al., 1994). Cette observation suggère un rôle de la maturation des neurones PV dans la mise en place de la période critique. En effet, les souris sur-exprimant le facteur

neurotrophique BDNF, connu pour accélérer la maturation du système visuel et donc d'avancer la période critique (Figure 44) (Cabelli et al., 1995), montrent une maturation accélérée des interneurons PV par rapport aux souris de souche sauvage (Huang, Z. J. et al., 1999). Les interneurons PV dans le cortex visuel controlatéral à la privation monoculaire présentent moins de marqueurs d'activation cellulaire (C-Fos et Arc) après stimulation visuelle, que dans le cortex ipsilatéral (Mainardi et al., 2009; Yazaki-Sugiyama et al., 2009). Ainsi, le recrutement bilatéral des interneurons PV du cortex visuel semble être nécessaire pour permettre la plasticité dépendant de l'expérience.

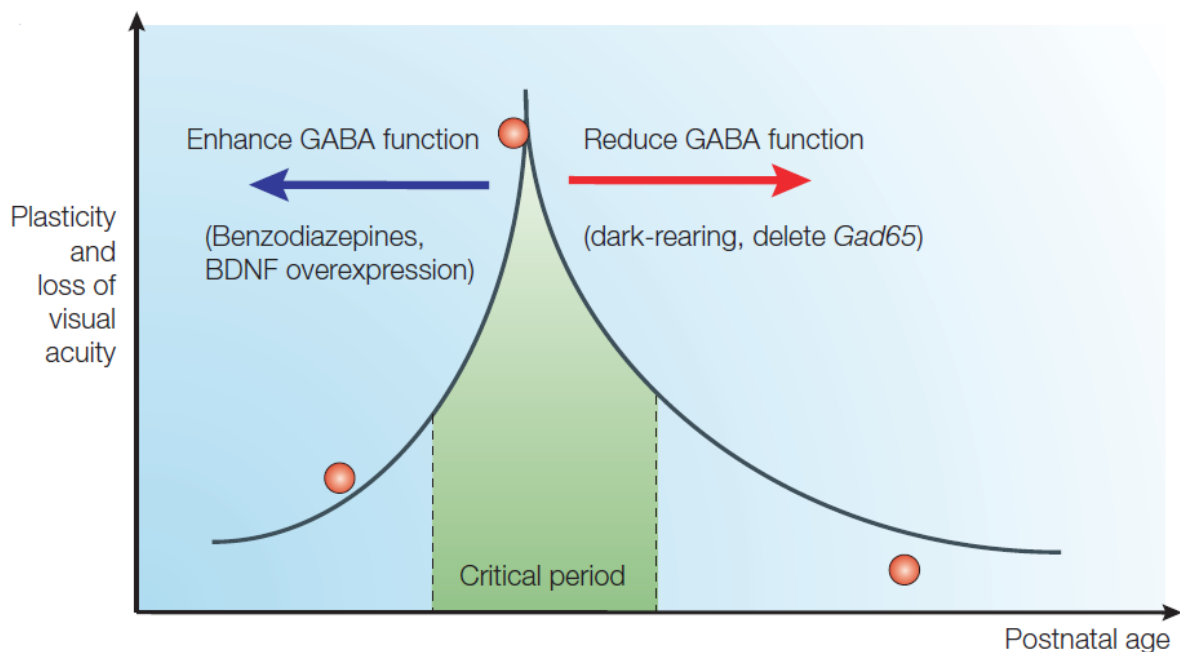


Figure 44 : Évolution temporelle de la période critique de dominance oculaire en fonction de la privation monoculaire ou de l'application d'agents pharmacologiques. La sensibilité à la privation monoculaire est limitée à une période critique qui commence chez la souris environ une semaine après l'ouverture des yeux (au 13^{ème} jour après la naissance) et atteint son maximum un mois après la naissance. La privation monoculaire ne provoque l'amblyopie que si elle a lieu au cours de la période critique. Les cercles rouges indiquent l'apparition, le pic et la fin de l'amblyopie résultant d'une privation monoculaire. L'apparition de la plasticité peut être retardée en empêchant directement la maturation de la transmission médiée par le GABA (par suppression ciblée du gène de Gad65), ou par l'élevage à l'obscurité dès la naissance (flèche rouge). À l'inverse, la période critique peut être avancée en potentialisant la transmission du GABA avec des benzodiazépines juste après l'ouverture des yeux ou en favorisant la maturation rapide des interneurons par le biais de la surexpression du facteur neurotrophique BDNF (flèche bleue). D'après (Hensch, 2005).

En conclusion, pendant le stade juvénile, la mise en place de la période critique de plasticité corticale est intimement liée à la maturation des interneurons PV. Sachant que les interneurons PV sont aussi impliqués dans la modulation des réponses sensorielles chez l'adulte (Cardin et al., 2009), on pourrait poser l'hypothèse que la plasticité induite par l'expérience récente, nécessaire au bon déroulement des processus cognitifs, est sous-tendue par une régulation de l'état de maturation des interneurons PV d'un individu adulte.

Plasticité des interneurons PV et apprentissage

Parmi les processus cognitifs dépendant de la plasticité et de l'expérience, l'apprentissage et la consolidation chez l'adulte sont les mécanismes les plus étudiés. Nous avons vu précédemment que les oscillations gamma, et par conséquent l'activité des interneurons PV qui les génèrent, sont très présentes lors de ces processus cognitifs (Cf.4.e).

Une étude récente s'est intéressée au rôle des neurones PV de l'aire CA3 hippocampique dans la mise en place de la mémoire épisodique contextuelle chez des souris adultes. Donato et ses collaborateurs ont ainsi démontré que l'activation des interneurons PV est modulée par l'expérience récente, et met en lumière l'existence d'un état bistable des cellules PV (Donato et al., 2013). Ainsi, l'apprentissage, ou un passage dans un environnement enrichi (EE), favorise une faible concentration de protéines PV et de GAD67 dans les interneurons PV (Figure 45), associée à une faible densité de contacts synaptiques excitateurs et une forte densité de contacts synaptiques inhibiteurs. Cet état appelé « low-PV », serait le reflet d'une réduction de l'activité des neurones PV, et donc d'une désinhibition des neurones principaux excitateurs, ce qui favoriserait l'établissement d'un nouvel apprentissage.

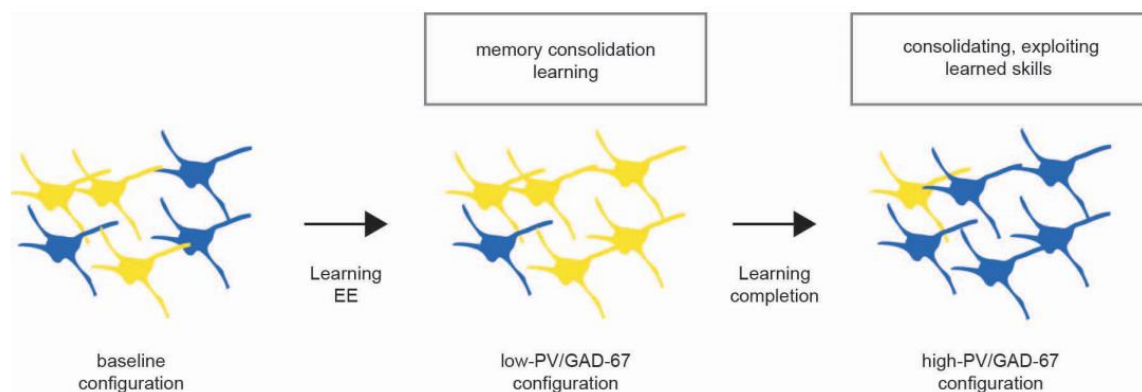


Figure 45 : Schéma illustrant comment la plasticité des neurones PV est induite par l'expérience pour moduler l'apprentissage. Ainsi, l'apprentissage, ou un passage dans un environnement enrichi (EE), favorise une configuration du réseau des cellules PV avec une faible concentration de protéines PV et de GAD67 dans les interneurons PV. Inversement, lors de l'exploitation des compétences acquises, ou de la consolidation de nouvelles informations, le réseau des cellules PV change de configuration pour être dans état de forte concentration de la protéine PV et de GAD67. D'après (Donato et al., 2013).

À l'inverse, lorsque les animaux exploitent des compétences acquises, ou ont consolidé de nouvelles informations, les concentrations de la protéine PV et de GAD67 sont hautes dans les cellules PV (Figure 45), et ces cellules sont aussi plus contactées par des synapses excitatrices qu'inhibitrices. Cet état du réseau hippocampique appelé « high-PV » serait le reflet d'une forte inhibition des cellules principales qui ne leur permettrait plus d'être recrutées pour un nouvel apprentissage.

En conclusion, cet article montre que cet état bistable des interneurones PV induit par l'expérience récente vécue par les individus pouvait être le support de l'apprentissage chez l'adulte. La configuration « low-PV » permettrait au réseau hippocampique d'être modulé par les essais et les erreurs durant l'apprentissage, alors qu'un basculement vers un état « high-PV » permettrait la consolidation et le maintien des informations acquises en empêchant l'acquisition de nouvelles informations qui seraient alors perturbatrices. Ainsi, l'état du réseau des interneurones PV est un élément à prendre en compte dans la compréhension des processus mnésiques, que ce soit dans un cadre normal ou pathologique.

b. Interneurones PV et maladie d'Alzheimer

Le fait que les oscillations gamma soient altérées chez les souris modèles de la MA, comme chez les patients MA, suggère que le fonctionnement des interneurones PV est altéré au cours de cette pathologie (Cf introduction 4.e).

C'est en 2012 qu'a été établi le lien entre interneurones PV et troubles cognitifs dans le cadre de la MA (Verret et al., 2012). En effet, les auteurs de ce travail ont constaté que la puissance des oscillations gamma présentait des fluctuations aberrantes sur l'EEG de souris hAPPJ20, avec des épisodes successifs de creux et de pics d'intensité, sans lien avec l'état comportemental de l'animal. D'autre part, ils ont observé que les activités épileptiques apparaissaient préférentiellement au cours des creux d'activité des ondes gamma, suggérant une altération de la balance E/I qui serait liée aux oscillations gamma, et donc aux interneurones PV (Figure 46). En effet, les souris hAPPJ20 présentent une altération de la transmission inhibitrice et les propriétés physiologiques intrinsèques de leurs interneurones PV sont altérées par rapport à ceux des souris NTg. Or, l'excitabilité neuronale est contrôlée par les canaux sodium voltage-dépendants composés de sous-unités Nav, et les patients MA et les souris hAPPJ20 sous-expriment la sous-unité Nav1.1 (Verret et al., 2012), qui est préférentiellement exprimée par les neurones PV (Figure 46) (Cf introduction 3.c) (Ogiwara et al., 2007a). En croisant les souris hAPPJ20 avec des souris surexprimant le canal Nav1.1 (Nav1.1-BAC de Tang et al., 2009), ils ont pu démontrer que la restauration de l'expression de Nav1.1 spécifiquement dans les neurones PV des souris hAPPJ20 améliore la transmission synaptique inhibitrice, augmente l'intensité des oscillations gamma, réduit les phénomènes épileptiques, et permet une amélioration significative des performances cognitives des souris hAPPJ20 (Figure 46) (Verret et al., 2012). Plus récemment, le même groupe a démontré que la greffe intracérébrale de progéniteurs d'interneurones modifiés et exprimant des niveaux différents de Nav1.1 (Nav1.1 de souche sauvage, Nav1.1-surexprimé, Nav1.1-déficient) induit des effets très différents sur le réseau neuronal et les fonctions cognitives des souris MA. En effet, seuls les progéniteurs d'interneurones surexprimant Nav1.1 sont en mesure de prévenir

les déficits comportementaux lorsqu'ils sont transplantés dans le cerveau de souris hAPPJ20 (Figure 46) (Martinez-Losa et al., 2018).

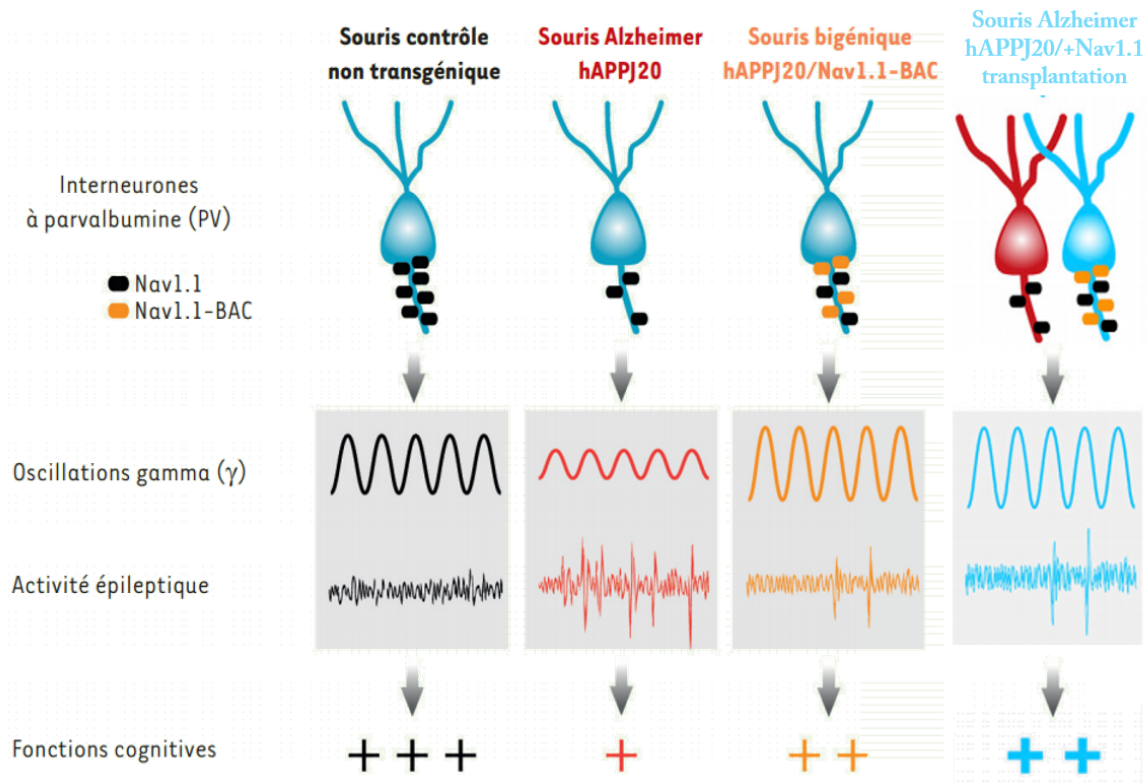


Figure 46 : Implication des interneurons PV dans le contrôle de l'activité cérébrale et conséquences comportementales. Chez les souris contrôles non transgéniques (noir, gauche), les souris hAPPJ20 modèles de la maladie d'Alzheimer (rouge, centre), les souris hAPPJ20/Nav1.1-BAC bigéniques (orange, droite) et les souris hAPPJ20 ayant reçu une transplantation d'interneurones PV surexprimant Nav1.1 (bleu, droite). D'après (Martinez-Losa et al., 2018; Verret, 2012).

Toujours dans l'idée que les interneurons PV jouent un rôle important dans la pathologie Alzheimer, Iaccarino et ses collaborateurs ont montré en 2016 que provoquer l'apparition d'oscillations gamma (40 Hz) par le biais de stimulations optogénétiques des interneurons PV permet d'atténuer la charge amyloïde des souris 5XFAD âgées de 3 mois (Figure 47) (Iaccarino et al., 2016). Les auteurs ont également montré que cette réduction de la présence d'A β après l'induction d'oscillations gamma s'associe à une activation des cellules microgliales, qui seraient alors plus efficaces pour évacuer le peptide A β de l'espace extracellulaire. Cette étude met en évidence le fait que les oscillations gamma, au travers de l'activité des neurones PV, sont en mesure de modifier l'homéostasie cérébrale par le biais du recrutement de cellules non-neurales dans le système nerveux central, en plus de participer de façon déterminante au traitement de l'information lors d'une tâche cognitive (Cf introduction 4.e).

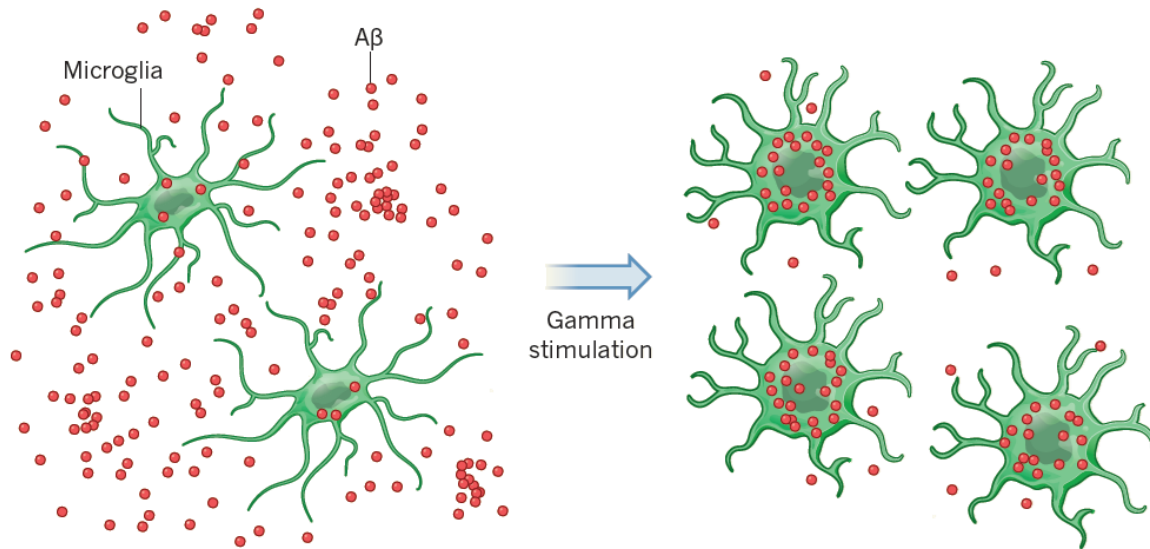


Figure 47 : Stimuler les interneurons PV à la fréquence gamma (40 Hz) permet de stimuler la clairance des dépôts de protéines amyloïdes- β par l'activation de la microglie. D'après (Aron et Yankner, 2016)

En ce qui concerne la densité des interneurons PV, chez les patients MA, les quelques études réalisées *post mortem* ont des résultats contradictoires. Deux études concluent que les cellules PV ne sont pas affectées par la MA dans les cortex préfrontal et temporal quel que soit le degré d'avancement de la pathologie (Baig et al., 2005; Hof et al., 1991), et une autre étude se concentrant sur l'hippocampe montre une diminution de 60% du nombre de cellules PV dans les régions CA1/2/4 et le DG (Brady et Mufson, 1997).

Chez les souris modèles de la MA, une réduction du nombre visible des neurones PV (environ 40 %) a été mise en évidence dans la région CA1/2 de l'hippocampe de souris de 10 mois portant les mutations PS1^{ho} KI, PS1^{ho} KI et APP^{SL}/PS1^{ho} KI (Takahashi et al., 2010). La même observation a été faite chez les souris Tg2576 dès 6-7 mois sur l'ensemble des CA (Huh et al., 2016). En revanche, la pathologie ne semble pas avoir d'impact sur les cellules PV de l'hippocampe des souris portant les mutations APP^{SL}/PS1(M146L) ou PS1(M146L) seule (Ramos et al., 2006), ni sur les souris APP^{swe}/PS1^{dE9} (Vegh et al., 2014; Verdaguer et al., 2015). Ainsi, il est possible que les régions cérébrales soient impactées de façon hétérogène pendant le décours de la pathologie. Cependant, malgré ces études, on ne peut toujours pas conclure sur l'impact de la MA sur le nombre de cellules PV dans l'hippocampe au cours de la pathologie.

L'ensemble de ces résultats indique que des altérations considérables des interneurons PV, et par conséquent des oscillations gamma, dans l'hippocampe surviennent au cours de la MA, et ce parfois même avant l'apparition des plaques amyloïdes. Les mécanismes conduisant à

cette altération des interneurons PV restent cependant largement inconnus, et de nombreuses recherches sont encore nécessaires. Cependant, nous pouvons supposer que l'environnement proche des interneurons PV pourrait jouer un rôle important dans l'intégrité de ces cellules.

VI. Les peri-neuronal nets

Dans le cerveau des mammifères adultes, les neurones PV sont très souvent associés à une matrice extracellulaire qui leur est spécifique, appelée peri-neuronal nets (PNN). La première description des PNN a été donnée par Golgi dans deux de ses articles sur la moelle épinière parus en 1882, sans pour autant y prêter une attention particulière. Il faudra attendre 1898 pour que Golgi attire l'attention de son élève, Santiago Ramón y Cajal, sur les PNN, les décrivant comme « une délicate structure principalement réticulée, mais aussi prenant la forme de petits carreaux imbriqués ou d'une enveloppe continue enveloppant le corps de toutes les cellules nerveuses qui s'étendent des prolongements protoplasmiques jusqu'aux arborisations de deuxième et troisième ordre » (Figure 48) (Vitellaro-Zuccarello et al., 1998). Ils nommèrent ces structures les « peri-cellular nets », qui seront renommés PNN après l'introduction du mot « neurone » par Waldeyer en 1891 (Scheuerlein et al., 2017). C'est en 1931 qu'une première étude comparative indique que les PNN se retrouvent dans le système nerveux central des mammifères, mais aussi celui des amphibiens, des reptiles et des oiseaux (Rondinini, 1931a; 1931b). Cependant, ces PNN ont longtemps été considérés comme des artefacts engendrés par les techniques cytologiques. Il faudra attendre quelques décennies pour que la communauté scientifique accepte l'idée de la présence de matrices extracellulaires dans le système nerveux central (Atoji et al., 1989; Hockfield et McKay, 1983; Nicholson et Syková, 1998; Van Harreveld et Steiner, 1970), et établisse les premières descriptions des spécificités des PNN (Atoji et Suzuki, 1992; Luth et al., 1992).

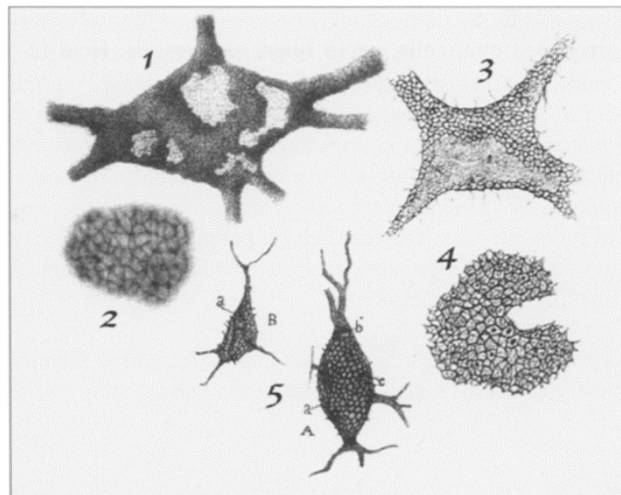
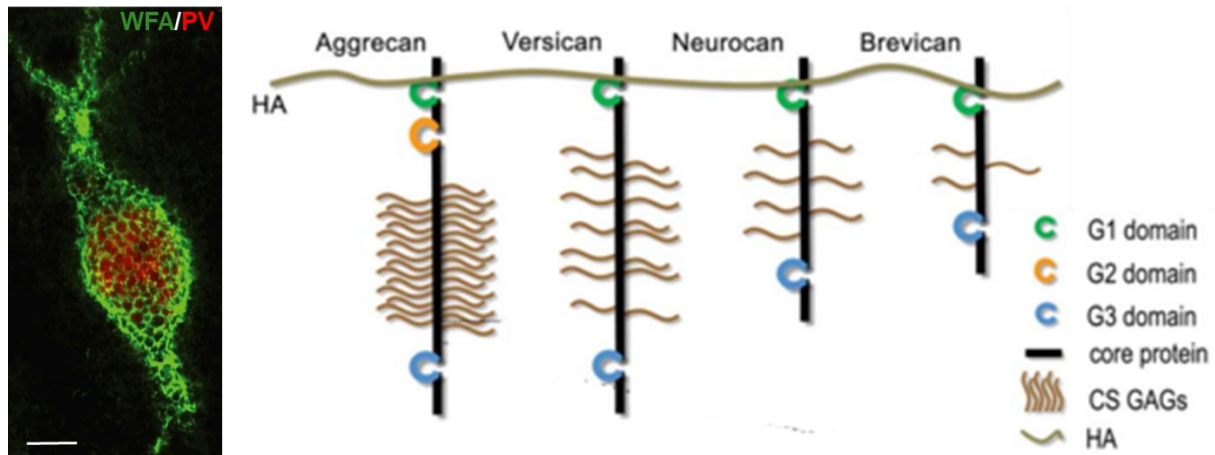


Figure 48 : Dessins tirés des articles de Golgi, Donaggio et Ramón y Cajal représentant les peri-neuronal nets. D'après (Vitellaro-Zuccarello et al., 1998)

a. •Structure

Les PNN constituent une matrice extracellulaire unique qui est majoritairement trouvée autour des interneurones à panier, et préférentiellement ceux exprimant la PV (Figure 49) (Brückner

et al., 1993; Celio, 1993; McRae et al., 2007; Morris et Henderson, 2000; Wintergerst et al., 1996). Les composants majoritaires des PNN sont des chondroïtines sulfate protéoglycanes (CSPG). À la « base » des PNN réside l'hyaluronan, sur lequel s'associent des chaînes de molécules de lectican, brevican, neurocan, versican, aggrecan, ou encore phosphacan, pouvant être identifiées en fonction de leur chaîne de GlycoAminoGlycanes (GAG). Ces chaînes GAG sont ancrées aux CSPG via la tenascin-R, et différentes protéines de lien, Link (Figure 49).



b. Implication des PNN dans la plasticité des interneurons PV

Bien que la signification fonctionnelle de la présence de PNN reste largement inexpliquée, il a été montré que cette matrice apparaît graduellement autour des cellules du système visuel au cours de la maturation corticale postnatale, à la fin de la période critique de la dominance oculaire (Hockfield et al., 1990). L'élevage dans l'obscurité complète permet de décaler l'apparition des PNN (Guimaraes et al., 1990; Lander et al., 1997), suggérant qu'ils auraient un rôle dans la plasticité cérébrale. En effet, la dégradation des PNN par l'injection de la chondroïtinase-ABC (ChABC) chez les rats adultes permet d'induire une dominance oculaire après une privation monoculaire (Pizzorusso et al., 2002), ou encore la récupération structurale et fonctionnelle du cortex visuel après une privation monoculaire précoce (Pizzorusso et al., 2006). Ainsi, la présence des PNN empêcherait la mise en place de la plasticité dépendante de l'expérience et leur dégradation permettrait de réactiver cette plasticité (Figure 50).

Plusieurs articles ont démontré que le développement des PNN est un processus dépendant de l'activité neuronale. En effet, l'expérience sensorielle influence l'établissement des PNN, et la privation sensorielle, qu'elle soit visuelle (Ye et Miao, 2013), ou somatosensorielle (McRae

et al., 2007; Nowicka et al., 2009), limite la formation des PNN, spécifiquement dans les cortex associés à la modalité sensorielle supprimée. Ces travaux ont en plus démontré que l'apparition des PNN se faisait exclusivement autour des interneurones PV, suggérant que présence de PNN et maturation des neurones PV sont intimement liées (Figure 50). Une hypothèse est que, la dépolarisation neuronale, ici celle des cellules PV, provoque la formation des PNN par élévation du potassium extracellulaire (Bruckner et Grosche, 2001). Ainsi, ce serait l'activation des interneurones PV par les stimulations sensorielles qui provoquerait la formation de PNN autour de leur soma et de leurs neurites proximales (Dityatev et al., 2007).

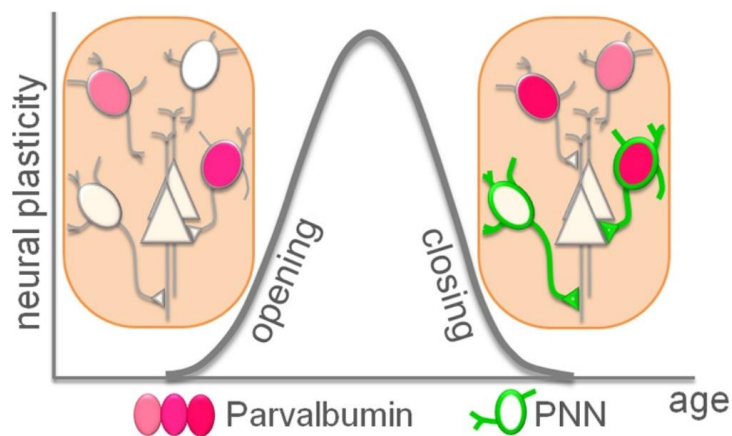


Figure 50 : Schéma de la modulation de la période critique de la dominance oculaire en fonction de la maturation des cellules PV (rose) et de l'apparition des PNNs (vert). D'après (Umemori et al., 2015).

Cependant, les PNN autour des neurones PV exercent en retour une influence sur leur activité. Il a été montré que la présence de PNN assure la stabilisation des synapses existantes sur les neurones PV, tout en empêchant la formation de nouvelles synapses (Kwok et al., 2011). Il semble en outre que la présence de PNN stabilise principalement, voire exclusivement, les synapses excitatrices sur ces neurones, entraînant une augmentation de leur taux maximum de décharge et de l'expression de la protéine PV (Favuzzi et al., 2017; Yamada et al., 2015).

Les PNN, comme les interneurones PV, pourraient donc être dynamiquement régulés par l'expérience. Il a par exemple été montré que dans l'amygdale, région cérébrale nécessaire à l'établissement d'un comportement de peur conditionnée à un stimulus, l'apparition des PNN au cours du développement post-natal coïncide avec la capacité à mettre en place une mémoire associative de peur conditionnée chez les animaux juvéniles (Gogolla et al., 2009). Afin d'établir un lien de cause à effet entre la présence de PNN dans l'amygdale et le maintien de la trace d'une peur conditionnée, les auteurs de cette étude ont injecté l'enzyme ChABC dans l'amygdale de rats adultes ayant subi un conditionnement de peur. La dégradation des PNN dans l'amygdale de ces individus a eu pour conséquence de supprimer leur comportement de peur conditionnée, suggérant que les PNN pourrait avoir pour fonction de protéger la trace de cette mémoire associative (Gogolla et al., 2009). Ainsi la présence de

PNN semble être importante pour la stabilité des réseaux neuronaux qui sous-tendent les processus mnésiques chez l'adulte.

D'autre part, il a été montré que la proportion d'interneurones PV hippocampiques entourés de PNN est réduite suite à une exposition à un EE de 30 jours ou suite aux premières sessions d'un apprentissage séquentiel (Favuzzi et al., 2017). À l'inverse, suite aux dernières sessions de l'apprentissage séquentiel et donc une fois la tâche acquise et consolidée, des PNN se retrouvent à nouveau autour des interneurones PV. Les auteurs ont alors fait le constat que la diminution des PNN autour des cellules PV en début d'apprentissage s'accompagne d'une diminution des terminaisons excitatrices sur les interneurones PV, indiquant que l'absence de PNN est associée à une diminution de l'activation de ces neurones. Ceci est en accord avec le fait que la dégradation des PNN par l'enzyme ChABC favorise l'apparition de nouvelles synapses inhibitrices sur les cellules PV (Donato et al., 2013). Or nous avons vu précédemment que l'apprentissage ou l'exposition à un EE plaçait le réseau hippocampique dans un état « low-PV » (Cf introduction 5.a) (Figure 51) (Donato et al., 2013).

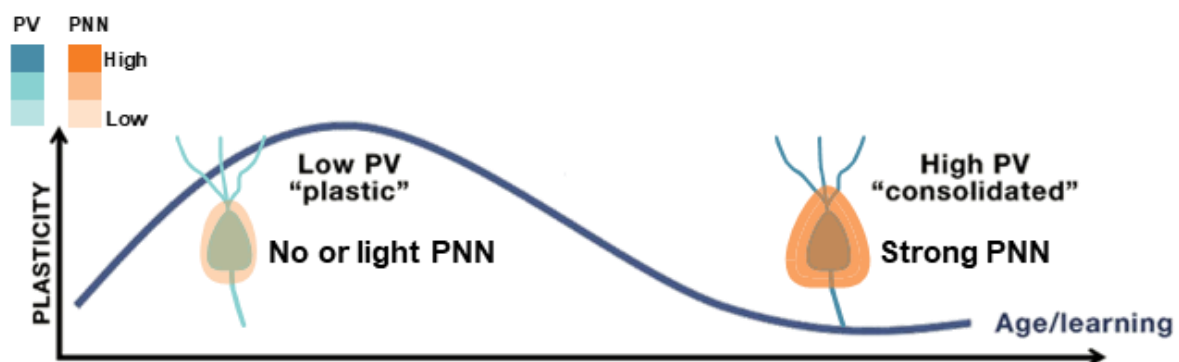


Figure 51 : Configuration bistable du réseau d'interneurones PV et implication des PNN dans la plasticité cérébrale. Le réseau hippocampique dans un état « low-PV » et « low-PNN » permettrait une grande plasticité du réseau alors que la configuration « High-PV » et « High-PNN » serait associée à une faible plasticité. D'après (Hensch, 2014).

Sachant que le niveau d'expression de la protéine PV est dépendant de l'activité des interneurones PV (Cf introduction 5.a), il est possible que la présence ou l'absence des PNN autour des interneurones PV participe à la mise en place de la bistabilité des cellules PV en régulant la présence des entrées excitatrices et inhibitrices sur ces neurones. Cette hypothèse n'a pas été démontrée à l'heure actuelle (Hensch, 2014).

Ainsi, l'intégrité des PNN autour des cellules PV apparaît cruciale pour le fonctionnement de ces interneurones. Récemment, Favuzzi et ses collaborateurs ont caractérisé les propriétés fonctionnelles des interneurones PV chez des souris avec une invalidation du gène codant pour brevicane ($Bcan^{-/-}$), qui est un des composants fondamentaux des PNNs (Favuzzi et al., 2017). Les auteurs de cette étude ont observé que la délétion de brevicane changeait non seulement la nature des terminaisons synaptiques sur les interneurones PV, mais aussi les

propriétés intrinsèques de ces neurones. Les interneurons PV des souris $Bcan^{-/-}$ présentent une diminution de la fréquence de la génération spontanée de leurs potentiels d'actions, associée à une diminution de l'intensité du marquage pour la protéine PV illustrant une diminution du niveau d'expression de cette protéine. Ainsi, les interneurons PV des souris $Bcan^{-/-}$ seraient de base dans une configuration « low-PV » et « low-PNN » ressemblant à ce qui est observé après un apprentissage ou le séjour dans un EE (Donato et al., 2013). Cependant, si cette configuration semble optimale pour l'acquisition de nouveaux apprentissages, un passage vers une configuration « high-PV » apparaît nécessaire pour la consolidation de cette mémoire (Donato et al., 2013). L'incapacité à reformer des PNN chez les souris $Bcan^{-/-}$ pourrait donc avoir un effet délétère sur les processus mnésiques. En effet, ces souris présentent une altération de la mémoire de travail et de la mémoire à court terme (Favuzzi et al., 2017). En conclusion, les PNN participeraient à la bistabilité du réseau des interneurons PV et donc aux processus mnésiques par le maintien d'une configuration « low-PV » et « low-PNN » pour favoriser l'apprentissage et le passage à une configuration « high-PV » et « high-PNN » pour favoriser la consolidation (Figure 51) (Yamada et al., 2015).

Cependant il ne faut pas oublier que la fonction la plus évidente des PNN est celle de la barrière physique autour des neurones PV. En effet, l'élimination des PNN par la ChABC rend les neurones PV plus vulnérables au stress oxydatif (Cabungcal et al., 2013). Les PNN joueraient le rôle de réservoir tampon local pour les ions (Morawski et al., 2015), de protection contre des protéines toxiques (Miyata et al., 2007) et contre le stress oxydatif (Cabungcal et al., 2013). Ainsi, la présence ou l'absence des PNN apparaît être importante pour la plasticité des cellules PV mais aussi pour leur intégrité.

c. PNN et maladie d'Alzheimer

Il est bien admis que le peptide $A\beta$ exerce un effet neurotoxique sur les neurones (Larson et Lesné, 2012). Or, cet effet neurotoxique du peptide $A\beta$ est exacerbé en absence de PNN après un traitement avec l'enzyme ChABC (Miyata et al., 2007). Ces observations peuvent être mises en relation avec le fait que, chez les patients MA, les pertes neuronales sont moins importantes dans les régions cérébrales ayant conservé leurs PNN (Brückner et al., 1999; Morawski et al., 2010a; Morawski et al., 2012).

Il y a cependant peu d'études sur l'intégrité des PNN chez les patients MA, et ce manque est probablement dû au fait que les PNN peuvent être rapidement dégradés par différents facteurs externes, limitant leur détection dans le cerveau *post-mortem*. En effet, les PNN semblent être très sensibles à la décomposition et seraient dégradés dans les 4 à 8 heures après le décès (Morawski et al., 2012). En raison de cette sensibilité, 52 cerveaux sur 100 provenant de patients atteints de la MA ont été exclus de l'étude principale évaluant les PNN parce qu'ils ne

présentaient aucune trace de coloration spécifique (Baig et al., 2005). Cependant, une étude a utilisé un traitement ChABC afin de libérer les CSPGs de la structure des PNN, permettant d'observer que les marquages des CSPGs étaient associés aux plaques séniles et aux enchevêtrements neurofibrillaires (DeWitt et al., 1993). Ainsi, la MA pourrait avoir un impact sur la concentration de CSPGs dans la matrice extracellulaire, et donc sur la formation des PNN.

Certaines études ont par ailleurs documenté une diminution de PNN chez les patients et les souris modèles de la MA (Baig et al., 2005; Kobayashi et al., 1989; Lendvai et al., 2013). Cependant, ces résultats sont contestés par un nombre égal d'études rapportant qu'il n'y a aucune altération des PNN (Morawski et al., 2012; Morawski et al., 2010b), voire même la présence d'une régulation positive des protéines qui forment les PNN (Howell et al., 2015; Vegh et al., 2014). De façon intéressante, parmi ces études, l'une d'elles ne mettant en évidence aucune altération des PNN, a aussi montré que parmi les cellules présentant des enchevêtrements neurofibrillaires, presque aucune n'était entourée de PNN, soulignant ainsi le rôle possiblement protecteur des PNN pour les neurones (Morawski et al., 2012).

Ainsi, les résultats ne sont pas plus concluants chez les souris modèles de la MA que chez les patients. Une étude a signalé qu'aucune altération des PNN n'était détectée dans le cortex de souris Tg2576 âgées de 12 mois (Morawski et al., 2010b), tandis que deux études portant sur des souris APP^{swe}/PS1^{dE9} ont rapporté des altérations évolutives : Lendvai *et al.* ont observé une tendance à la diminution de Brevican et CRTL-1, deux constituants des PNN, dans l'hippocampe de souris APP^{swe}/PS1^{dE9} âgées de 7 mois, mais l'effet inverse a été observé chez les souris âgées de 10 mois (Lendvai et al., 2013). Vegh *et al.* ont signalé une augmentation des protéines de la matrice extracellulaire, y compris des protéines formant les PNN, dans les synaptosomes de l'hippocampe des souris APP^{swe}/PS1^{dE9} par rapport aux souris non transgéniques, chez les souris âgées de 3 et 6 mois mais pas chez celles âgées de 1,5 ou 12 mois (Vegh et al., 2014). De façon surprenante, l'injection intra-hippocampique de ChABC chez les souris APP^{swe}/PS1^{dE9}, présentant une augmentation de l'expression des PNN, a permis non seulement d'améliorer les performances de mémoire contextuelle et de restaurer une partie de la potentialisation à long terme de l'aire CA1 (Vegh et al., 2014), mais aussi de diminuer la charge amyloïde chez ces souris (Howell et al., 2015).

Ainsi, bien qu'il y ait quelques études disponibles aujourd'hui, les résultats restent difficiles à interpréter. L'ensemble de ces travaux semblent pourtant converger vers la conclusion que les PNN peuvent protéger les cellules de l'effet délétère de la MA, et que les composants des PNN interagissent avec les fibrilles d'A β . Un des éléments manquant à toutes ces études est

l'interaction des interneurons PV avec les PNN car comme nous l'avons vu précédemment, leurs fonctions semblent étroitement liées.

Ainsi, un des objectifs de cette thèse consiste à déterminer comment les cellules PV et leurs PNN sont affectés dans l'hippocampe du modèle de souris Tg2576 de la MA à différents âges représentatifs des différents stades de la maladie.

OBJECTIFS

Lors des dernières décennies, l'élargissement de l'utilisation de l'électrophysiologie a permis d'améliorer la compréhension des activités cérébrales en conditions normales et pathologiques. Ainsi, dans le cadre de la MA, le nombre d'articles sur les altérations de l'activité des réseaux neuronaux s'est multiplié, que ce soit sur des souris modèles de la MA ou des patients atteints de la pathologie. Les résultats de ces études convergent vers une même conclusion : une altération de la balance excitation-inhibition (E/I) dans le cerveau (Bezzina et al., 2015b; Busche et al., 2012; Minkeviciene et al., 2009; Palop et al., 2007; Palop et Mucke, 2009; Reyes-Marin et Nunez, 2017; Verret et al., 2012; Vossel et al., 2013; Westmark et al., 2008). Ainsi, de nouveaux axes de recherche se sont développés dans le cadre de la MA, centrant leur attention sur ce déséquilibre E/I et leurs conséquences sur les oscillations cérébrales, qui pourraient être liées aux déficits cognitifs observés. Parmi les oscillations fortement associées aux capacités cognitives (Buzsaki et Draguhn, 2004), les oscillations gamma (30-100 Hz) sont celles qui sont particulièrement liées à l'apprentissage, au rappel de souvenirs, et à l'attention (Lapray et al., 2009; Sederberg et al., 2007; Tort et al., 2009). Comme toutes les oscillations cérébrales, les ondes gamma sont le reflet de l'activité synchrone des neurones excitateurs (Buzsáki et Wang, 2012) mais ce rythme rapide est imposé par l'activité des neurones inhibiteurs, et plus particulièrement les interneurones à parvalbumine (PV) (Cardin et al., 2009; Sohal et al., 2009).

L'altération de ces interneurones PV a été mise en évidence dans plusieurs maladies neuropsychiatriques telles que la schizophrénie (Chen et al., 2014; Lodge et al., 2009; Nakazawa et al., 2012) ou l'autisme (Filice et al., 2016; Hashemi et al., 2017; Marin, 2012), mais aussi plus récemment dans la MA (Brady et Mufson, 1997; Verret et al., 2012). En effet, un dysfonctionnement des interneurones PV à l'origine des perturbations des oscillations gamma et des déficits cognitifs a été observé chez des souris modèles de la MA (hAPPJ20), et cela pourrait être aussi le cas chez les patients atteints de la MA (Verret et al., 2012). D'autre part, restaurer le fonctionnement des interneurones PV permet une augmentation des courants synaptiques inhibiteurs et de la puissance de l'activité gamma, mais aussi des performances cognitives chez les souris hAPPJ20 (Verret et al., 2012).

Le but de mon travail a été de comprendre plus précisément le lien entre les neurones PV, l'état de leur matrice extracellulaire, les activités cérébrales aberrantes et les déficits mnésiques chez les souris modèles de la MA. Pour cela, nous avons étudié ces paramètres chez les souris Tg2576 à différents stades de la pathologie et en fonction de l'expérience vécue par les individus. Cette thèse s'est ainsi organisée autour de 3 objectifs :

1) Améliorer les capacités mnésiques des souris Tg2576 en restaurant les oscillations gamma par l'activation spécifique des interneurones PV

Dans le cadre de la MA ou les perturbations des interneurons PV sous-tendent celle des oscillations gamma et des troubles cognitifs, modifier les oscillations gamma en stimulant les interneurons PV pourrait avoir un effet bénéfique sur les fonctions cognitives. Nous avons commencé par enregistrer l'activité gamma au cours d'une tâche comportementale afin de **préciser la nature des altérations des oscillations gamma dans notre modèle de la MA : les souris Tg2576**. Nous avons ensuite adapté l'approche optogénétique à l'utilisation d'un modèle animal de la MA en croisant les souris Tg2576 avec des souris PV::Cre afin de pouvoir **manipuler l'activité des neurones PV et donc les oscillations gamma au cours d'une tâche comportementale dans le but améliorer les performances mnésiques**.

2) Caractériser les altérations des interneurons à parvalbumine et des perineuronal nets au cours de la pathologie chez les souris Tg2576 : impact de l'environnement enrichi

De nombreuses études ont mis en lumière l'importance de l'intégrité de la plasticité des interneurons PV pour leur bon fonctionnement. Si la concentration de la protéine parvalbumine est le reflet de la plasticité des neurones PV (Donato et al., 2013), il a été récemment mis en évidence que la matrice extra cellulaire qui leur est spécifique, les perineuronal nets (PNN), l'est tout autant. La présence ou l'absence de cette matrice a non-seulement des conséquences sur la protection des neurones PV face au stress oxydatif (Cabungcal et al., 2013), mais a aussi un impact direct sur leur activité (Favuzzi et al., 2017; Yamada et Jinno, 2015). Ainsi, nous avons recherché des altérations des neurones PV chez les souris Tg2576. Nous avons pour cela **quantifié le nombre de neurones exprimant la PV et les PNN à différents âges**, correspondants, dans ce modèle, à différents stades de l'amyloïdopathie.

De plus, notre équipe a montré qu'un enrichissement environnemental (EE) précoce, réalisé entre l'âge de 3 et 5,5 mois, améliore les performances mnésiques des souris Tg2576 plusieurs mois après la fin de l'enrichissement (Verret et al., 2013). Nous avons donc fait l'hypothèse que l'effet bénéfique de l'EE observé chez les souris Tg2576 peut être dû à une modification de la plasticité des neurones PV. Nous avons donc **étudié l'effet de l'enrichissement environnemental sur le nombre de neurones exprimant la PV et les PNN**.

3) Caractériser les oscillations gamma et le couplage thêta-gamma lors du sommeil paradoxal chez les souris Tg2576

Un fort couplage entre les oscillations thêta (6-12 Hz) et gamma a récemment été mis en évidence lors des comportements exploratoires, lors des processus cognitifs, mais aussi au cours du sommeil paradoxal (SP), (Bott et al., 2016; Colgin, 2015; Scheffzük et al., 2011; Tort et al., 2009; Tort et al., 2013). Des perturbations (à la hausse ou à la baisse) du couplage thêta-gamma ont été démontrées dans différents modèles murins de la MA : APP23, TgCRND8 et APP-KO (Goutagny et al., 2013; Ittner et al., 2014; Zhang et al., 2016). Dans la troisième partie de cette thèse, **nous avons cherché à caractériser les problèmes oscillatoires (oscillations gamma et couplage thêta-gamma) des souris Tg2576**. Nous avons réalisé ces analyses cours du SP car l'activité gamma et les phénomènes associés y sont prononcés, permettant ainsi de les observer dans une condition stable, laissant peu de place à la variabilité interindividuelle. **Ces mesures ont été réalisées à différents âges afin de rechercher des similitudes entre l'âge d'apparition de ces dysfonctionnements et celui de l'apparition des troubles cognitifs**, bien documenté chez ces souris.

METHODES

I. Les souris Tg2576, modèles de la Maladie d'Alzheimer

Parmi les modèles transgéniques murins de la MA, l'un des plus étudiés est la lignée Tg2576 (Hsiao et al., 1996). Ces souris surexpriment le gène humain de la protéine précurseur du peptide amyloïde (hAPP) portant une mutation identifiée dans une famille suédoise (APP^{swe}, Lys670->Asn, Met671->Leu, double mutation) sous contrôle du promoteur de la protéine du prion de hamster. En conséquence, le transgène est exprimé de manière constitutive dans la plupart des tissus, mais de façon plus importante dans le cerveau (Borchelt et al., 1996).

La colonie est maintenue au sein de notre animalerie sous un fond génétique 50% C57Bl6 / 50%SjL, en croisant des souris Tg2576 mâles avec des femelles C57Bl6/SjL F1 (Charles River, L'Arbresle, France). La progéniture est génotypée pour confirmer la présence de la séquence d'ADN hAPP par PCR. Après sevrage, les souris non-transgéniques (NTg) et transgéniques (Tg2576) sont regroupées dans des cages en polycarbonate (32x16x14 cm) placées à température constante (23±1°C). Dans l'animalerie, la rythmicité circadienne est basée sur un cycle jour-nuit d'une durée de 12h/12h, le début de la phase lumineuse étant à 8h00, et la nourriture et l'eau sont données *ad libitum*.

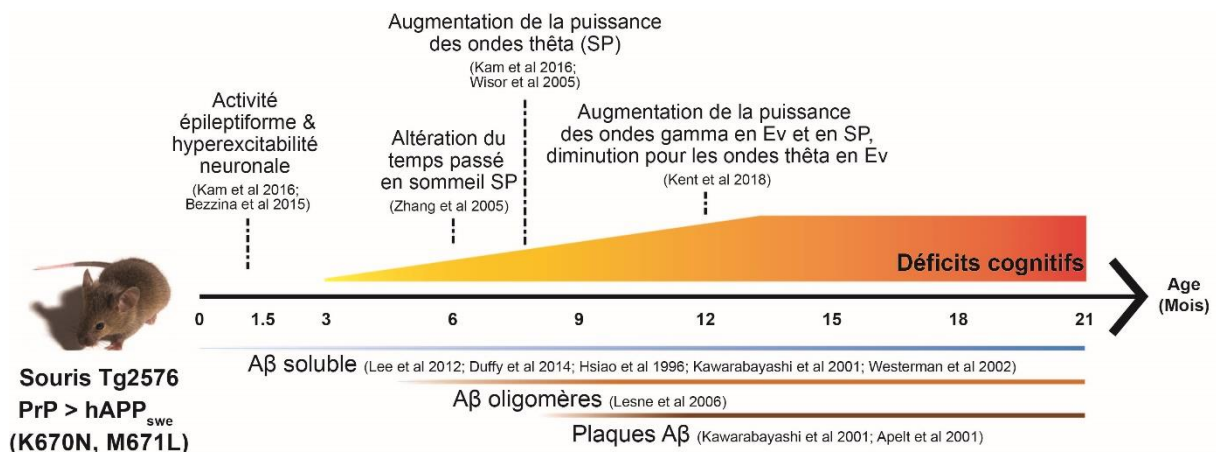


Figure 52 : Schéma récapitulatif du déroulement de la pathologie amyloïde et des altérations liées aux oscillations cérébrales en fonction des différents états de vigilance chez les souris Tg2576. Ev : éveil, SL : Sommeil lent, SP : Sommeil paradoxal.

L'intérêt principal de ce modèle est l'évolution progressive, liée à l'âge, de la pathologie amyloïde (Figure 52). Les souris Tg2576 permettent donc d'étudier les phases précoces de la MA, ce qui présente un intérêt notamment pour la recherche de marqueurs précoces de la pathologie, ainsi que pour la mise en place de stratégies préventives. Cette progression lente permet aussi de comparer les atteintes provoquées par la pathologie à celles d'un vieillissement physiologique. Ces raisons nous ont poussés à travailler sur ce modèle, plutôt que sur d'autres développant une forme « agressive » et précoce de la pathologie amyloïde, comme les souris APP^{swe}/PS1dE9 ou les Tg_x5FAD (Garcia-Alloza et al., 2006; Oakley et al., 2006).

Age	Capacités mnésiques	Références	Modifications cellulaires et moléculaires	Références
3-4 mois	Première altération de la mémoire spatiale et contextuelle : Alternance spontanée dans un labyrinthe-Y (mémoire de travail), Conditionnement de peur au contexte Location d'objet	(Holcomb et al., 1998); (Jacobsen et al., 2006); (D'Amelio et al., 2010); (Duffy et al., 2015)	Diminution de la densité des épines dendritiques (CA1/DG), Expression ectopique de NPY, Altération de la neurogenèse adulte, Vulnérabilité des mitochondries synaptiques (CA1)	(D'Amelio et al., 2010); (Jacobsen et al., 2006); (Bezzina et al., 2015b) (Krezymon et al., 2013); (Baliotti et al., 2013);
6-10 mois	Altération de la mémoire spatiale et contextuelle : Évitement passif, Préférence de place Conditionnement de peur au contexte Piscine de Morris Alternation spontanée dans un labyrinthe-Y	(King et al., 1999); (Ikarashi et al., 2004) (Nobili et al., 2017); (Zhang et al., 2005); (Lesne et al., 2006); (Westerman et al., 2002); (Hsiao et al., 1996); (Hsiao et al., 1996)	Diminution du nombre de neurones PV (CA), Diminution de l'expression de VEGF (Hip&Cx), Diminution du nombre de neurones DA (VTA), Diminution du taux d'ACh	(Huh et al., 2016); (Guo et al., 2018); (Nobili et al., 2017); (Cordella et al., 2018); (Ikarashi et al., 2004)
11-24 mois	Forte altération de la mémoire spatiale, contextuelle et de l'apprentissage : Piscine de Morris Alternance spontanée dans un labyrinthe-T (mémoire de travail)	(Lesne et al., 2006); (Westerman et al., 2002); (Cacucci et al., 2008);	Diminution du taux de Calbindine, Augmentation de l'expression de GFAP et de SOD1/SOD2, Augmentation de l'astroglie et du taux des cytokines pro-inflammatoires autour des plaques, Mort cellulaire (DG) et hyperphosphorylation de tau autour des plaques A β Dégénération des axones cholinergiques (Cx)	(Krezymon et al., 2013); (Porcellotti et al., 2015); (Apelt et Schliebs, 2001); (Patel et al., 2005); (Otth et al., 2002); (Lüth et al., 2003)

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des altérations cognitives, cellulaires et moléculaires en fonction de trois stades de la pathologie Alzheimer chez les souris Tg2576. Le stade 3-4 mois correspond à l'apparition des premiers déficits cognitifs; à 6-10 mois apparaissent l'augmentation du taux d'A β soluble et de son agrégation en oligomères et des déficits cognitifs avérés; et le stade 11-24 mois se situe après l'apparition des premières plaques amyloïdes. CA : Corne d'amon, DG : Gyrus denté, Cx, Cortex, NPY : Neuropeptide Y, VEGF; Vascular endothelial growth factor, VTA: Aire Tegmentale Ventrale, ACh : Acétylcholine, SOD : Superoxyde dismutase, GFAP : Glial fibrillary acidic protein.

Avec le vieillissement, ces souris vont développer certaines caractéristiques physiologiques et comportementales de la MA. Il existe de nombreuses données publiées sur les capacités cognitives et mnésiques, les niveaux d'accumulation des peptides amyloïdes, ainsi que sur les atteintes synaptiques et cellulaires des souris Tg2576. Les principaux résultats consensuels sont présentés dans un schéma (Figure 52) permettant de visualiser le déroulement de la pathologie amyloïde et de l'apparition des altérations oscillatoires chez les souris Tg2576. Le Tableau 1 récapitule les observations clés sur l'évolution des capacités cognitives en parallèle des altérations cellulaires et moléculaires en fonction de trois stades de la pathologie, comme définie dans la partie 2 des résultats (Cf résultats p.117).

II. Manipulations comportementales

a. Habituation et Oubli dans un Openfield (HOO)

Le but de ce test est de mettre en évidence un apprentissage simple par le biais d'une approche naturaliste (aucune tâche n'est demandée, l'animal est libre de son comportement) en mesurant l'activité locomotrice spontanée (par Ethovision, Noldus) des animaux dans un open field (OF) circulaire transparent (50 cm de diamètre) dans lequel ils sont placés de manière répétitive, et d'en évaluer l'oubli après un délai de plusieurs jours ou plusieurs semaines (Figure 53). Des indices spatiaux sont placés sur chaque pan de mur de la pièce afin que la souris puisse se localiser dans l'espace.

Nous avons choisi d'utiliser ce test car il permet d'évaluer les capacités de mémoire contextuelle à long terme sur la base d'un comportement simple et en l'absence de règle. Il a été démontré que, dans ce test, des souris modèles de la MA montrent une habituation comparable aux souris NTg, indiquant qu'elles sont capables d'apprentissage d'un contexte simple, pourtant suivie d'un rebond d'activité après un délai allant de 5 jours à 2 semaines, signifiant l'oubli du contexte (Martinez-Losa et al., 2018; Orr et al., 2015; Sanchez et al., 2012; Verret et al., 2012).

La première phase du test (Habituation, Figure 53), se déroule sur deux jours (2 sessions de 5 min espacées de 4h par jour). Cette phase permet de déterminer si les animaux montrent bien une habituation à l'OF, s'exprimant par une diminution de leur activité locomotrice entre les sessions 1 et 4, témoignant du fait qu'ils se souviennent de cet environnement simple.

La deuxième partie du test consiste à mesurer la persistance à long terme de cette mémoire contextuelle (Oubli, Figure 53). Pour cela, les animaux sont placés dans le même OF après 7 jours (sessions 5 et 6), puis 14 jours (4 sessions sur 2 jours, sessions 7 à 10). L'oubli du contexte est alors évalué par un indice de rétention, c'est-à-dire le ratio entre les distances parcourues lors des sessions 5 et 1, ou 7 et 1. Si cet indice est inférieur 1, alors on estime que l'animal a souvenir de l'environnement.

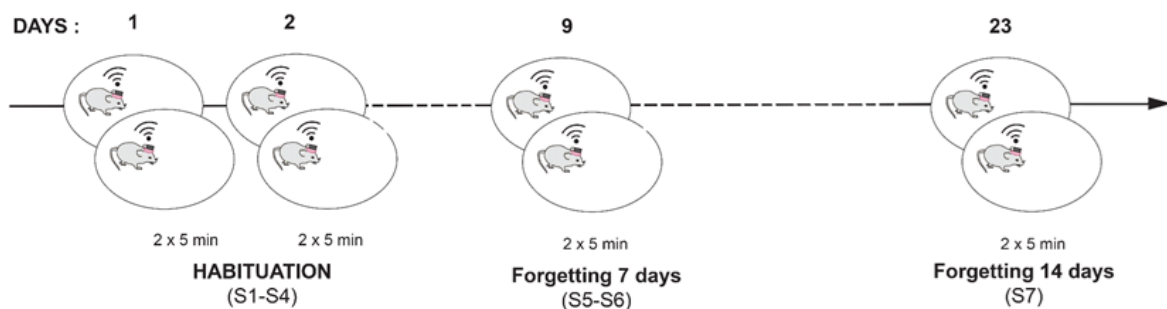


Figure 53 : Protocole d'Habituation et Oubli dans un Openfield (HOO)

Enfin, dans le but de déterminer si les déficits comportementaux éventuels des souris Tg2576 s'accompagnent de perturbations de l'activité cérébrale, des enregistrements EEG sans fil sont réalisés au cours des sessions 1, 4 et 7 (voir p.88 des méthodes et p.97 des résultats). Dans le cadre de ce travail de thèse, ce dispositif nous a donc permis de comparer l'activité cérébrale des souris NTg et souris Tg2576 dans des conditions familières ou non, et en l'absence de tâche complexe.

b. Test de reconnaissance sociale (Test à trois chambre)

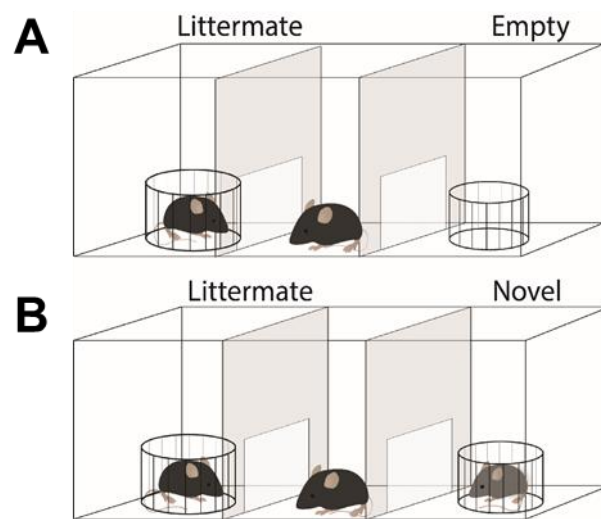


Figure 54 : Protocole de test à trois chambres mesurant (A) la capacité de préférence sociale en présence d'un congénère familier (à gauche) et d'une cage vide (à droite) et (B) la capacité de reconnaissance sociale entre un congénère familier et une souris inconnue.

Le test à trois chambres est inspiré du dispositif décrit dans la littérature (DeVito et al., 2009; Hitti et Siegelbaum, 2014). Ce dispositif met d'abord en évidence le degré de sociabilité (préférence sociale, Figure 54 ; A), puis la capacité de la souris à distinguer ses congénères (reconnaissance sociale, Figure 54 ; B). Pour ce faire, nous utilisons un dispositif composé de 3 compartiments de taille égale dans lesquels la souris testée peut être placée en présence d'un congénère familier (souris de la même cage) et / ou d'une souris étrangère (nouvelle) placées dans des cages à barreaux (8 cm x 16 cm).

Pour évaluer la sociabilité, une cage contenant une souris familière est placée dans l'un des compartiments et une cage vide dans le compartiment opposé (Figure 54 ; A). Après une phase d'habituation (10 min) à l'environnement 24h plus tôt, la souris testée explore librement les 3 compartiments pendant 10 min. Les souris révélant une sociabilité normale passent plus de temps à interagir avec la cage contenant la souris familière.

Le lendemain, les mêmes souris sont soumises au test de reconnaissance sociale (Figure 54 ; B). Ce test révèle la capacité des souris à faire la distinction entre un individu connu et un individu inconnu. La souris testée est exposée à une cage contenant un congénère familier et

une cage contenant une nouvelle souris, jamais rencontrée auparavant. Les souris présentant une capacité de reconnaissance sociale sont plus susceptibles d'interagir avec la nouvelle souris. Il a été montré dans l'équipe que les souris Tg2576 âgées de 6 mois ont une sociabilité comparable à celle des souris NTg, mais elles ont de faibles performances dans le test de reconnaissance sociale (Thèse de Christophe Rey en cours).

La distance totale parcourue par les souris et le temps passé dans chaque compartiment sont calculés à l'aide du logiciel Ethovision (Noldus). Le pourcentage de temps d'interaction exprime le temps d'interaction d'une cage par rapport au temps d'interaction total.

c. Environnement enrichi

C'est le neuropsychologue canadien Donald Hebb, qui a fait le premier le constat en 1947 des effets bénéfiques de ce qu'on appelle aujourd'hui l'environnement enrichi (EE) (Hebb, 1947). Hebb avait pour habitude de ramener des rats du laboratoire chez lui, pour amuser ses enfants. Il fit le constat que les rats qui avaient eu l'opportunité d'interagir et de jouer avec ses enfants, résolvaient ensuite mieux des problèmes comportementaux auxquels il les soumettait que des rats restés dans leur cage de laboratoire.

Depuis il a été montré que l'EE améliore l'apprentissage et la mémoire des souris (Garthe et al., 2016; Nilsson et al., 1999), réduit le déclin mnésique des animaux âgés (Morse et al., 2015), diminue l'anxiété et augmente l'activité exploratoire (D'Andrea et al., 2010; Friske et Gammie, 2005). D'autre part, de nombreuses études ont décrit les modifications anatomiques, cellulaires et moléculaires (Diamond et al., 1964; Kempermann et al., 1997; Rampon et al., 2000; Rosenzweig et Bennett, 1996) qui accompagnent le séjour dans un environnement riche en stimulations sensorielles et sociales (Figure 55) et qui pourraient expliquer ses effets bénéfiques sur les fonctions cognitives.

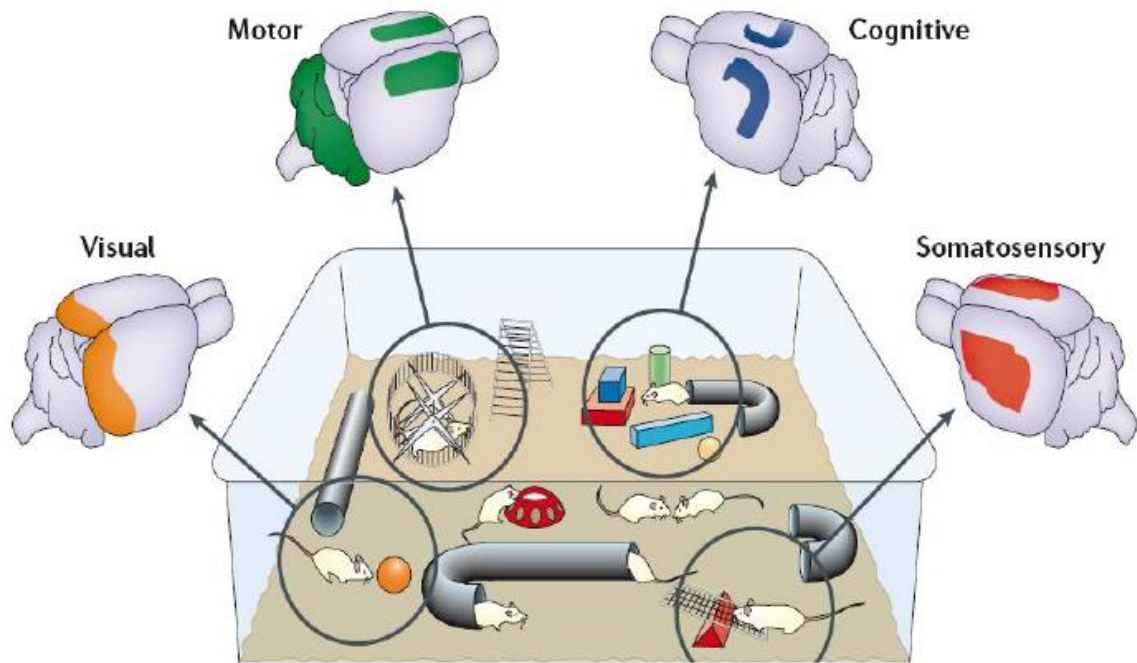


Figure 55 : Environnement enrichi et zones cérébrales sollicitées par ses différentes composantes. Cet environnement induit une activation neuronale et une plasticité dans diverses régions cérébrales. Les stimulations visuelles et somatosensorielles favorisent la plasticité des cortex sensoriels concernés (orange et rouge). L'exploration de l'environnement et des objets, la modulation de l'attention par la nouveauté, constituent des stimulations cognitives qui vont activer notamment l'hippocampe (bleu) et le cortex entorhinal. De plus, l'exploration implique une activité motrice accrue qui sollicite le cortex moteur et le cervelet (vert). Il s'agit donc d'un enrichissement en stimulations multi-sensorielles, en comparaison avec les conditions d'élevage standard des animaux (Nithianantharajah et Hannan, 2006).

Dans le cadre de la MA, la plupart des patients atteints de la forme sporadique de la pathologie développent des symptômes détectables après 65 ans. Plusieurs facteurs environnementaux pourraient influencer le développement de la MA. En effet, la réussite scolaire et professionnel semble diminuer le risque d'incidence de la MA (Stern et al., 1994). D'autre part, le comportement actif comme la pratique de loisirs, les activités sociales et l'activité physique, est associé à un risque réduit de démence (Foubert-Samier et al., 2014) confirmé par les études du PAQUID (Ramaroson et al., 2003). Or, la corrélation inverse entre le niveau de performances cognitives et la surface totale occupée par les plaques amyloïdes est très faible chez les individus ayant un niveau d'éducation et une intelligence verbale supérieure (Rentz et al., 2010). Ces études montrent qu'un mode de vie cognitivement stimulant peut conférer une protection contre la détérioration cognitive liée à l'atteinte neuropathologique de la MA, qu'on appelle « réserve cognitive », expliquant ainsi l'inadéquation entre atteintes cérébrale et cognitive. Cependant, bien que très explorés, les mécanismes cérébraux qui sous-tendent cette réserve cognitive demeurent largement incompris (Bezzina et Rampon, 2013).

Dans ce contexte, l'étude des effets de l'EE sur les souris modèles de la MA se révèle une approche de choix pour comprendre les modifications associées à une augmentation des stimulations environnementale. En effet, le séjour dans un EE permet d'atténuer les déficits mnésiques des souris modèles de la MA, et ce malgré le fait que la pathologie soit alors associée à une forme génétique (Berardi et al., 2007; Costa et al., 2007; Nithianantharajah et Hannan, 2006; Verret et al., 2013). Cependant, les études sur les effets de l'EE sur l'amyloïdopathie ont donné lieu à des observations variables, par exemple sur la surface occupée par les plaques amyloïdes, ou encore sur la présence de peptides amyloïdes solubles ou oligomériques (Jankowsky et al., 2003; Lazarov et al., 2005; Mainardi et al., 2014; Wolf et al., 2006), suggérant que les effets bénéfiques de l'EE sur la mémoire ne sont pas sous-tendus par une modification des processus amyloïdogéniques (Nithianantharajah et Hannan, 2006).

Ainsi, les substrats neuronaux sous-tendant les effets bénéfiques de l'EE sur les fonctions cognitives sont toujours peu connus. Récemment, il a été montré que, chez des souris saines, le séjour dans un EE modifie le niveau d'excitation des neurones PV de l'hippocampe, permettant une désinhibition des neurones principaux, ce qui permettrait de faciliter les nouveaux apprentissages (Donato et al., 2013). D'autre part, la présence des PNN autour des interneurons PV de l'hippocampe diminue après le séjour dans un EE (Favuzzi et al., 2017). Ainsi, les interneurons PV et leur PNN seraient peut-être des cibles intéressantes à étudier pour mieux comprendre les substrats neuronaux de l'effet bénéfique de l'EE sur les fonctions cognitives.

Au cours de cette thèse, nous avons placé des souris Tg2576 et NTg dans un EE pendant 10 semaines, à partir de l'âge de 3 mois. L'hébergement est réalisé dans une cage de grande dimension (150 x 80 x 80 cm) par groupes de 7 à 12 souris femelles NTg et Tg2576 en essayant d'équilibrer la proportion de souris des deux génotypes. Le sol est tapissé de sciure standard puis divers objets sont disposés dans la cage : les objets doivent être de taille, texture (bois, plastique, métal, verre), couleur et forme différentes (Figure 56). L'environnement créé doit être tridimensionnel par l'emploi de tubes ou de ponts entre différentes plateformes pour favoriser l'exploration. L'alimentation est identique à celle de l'élevage standard à la différence que la nourriture est placée dans un ou plusieurs récipients disposés dans différents endroits de la cage. Enfin, des petits morceaux de papier essuie-tout sont éparpillés dans la cage. Deux fois par semaine (lundi et mercredi par exemple), deux nouveaux objets de petites tailles sont placés dans la cage, et deux objets préexistants sont déplacés, la nourriture ou le biberon d'eau sont déplacés. Une fois par semaine (vendredi par exemple), l'intégralité des objets est changée, l'eau et la nourriture sont renouvelées, et la sciure est remplacée aux deux tiers. Le maintien de sciure sale permet d'éviter un excès d'agressivité chez les animaux Tg2576 probablement grâce à la conservation de repères olfactifs territoriaux importants pour le

maintien d'une hiérarchie sociale. D'une semaine à l'autre, les objets, la configuration tridimensionnelle globale de l'environnement et l'emplacement de la nourriture et de la boisson sont modifiés le plus possible afin de favoriser la nouveauté. Cet EE ne comprend pas de roue d'exercice pour éviter d'induire une disparité d'activité entre les animaux. L'ensemble de ces expériences a été réalisé par Charlotte Bezzina au cours de son travail de thèse.



Figure 56 : Gauche : Hébergement standard de laboratoire, Droit : Environnement enrichi

d. Chirurgie

Cette procédure a été utilisée pour les injections adénovirales (Cf méthodes p.82), la pose des électrodes pour les enregistrements EEG (Cf méthodes p.86), ainsi que pour les manipulations optogénétiques (Cf méthodes p.82).

Les souris sont d'abord placées 3 minutes dans la chambre d'induction sans gaz anesthésiant avec un débit d'air et d'oxygène de 1ml/min chacun, afin d'habituer l'animal à la cage et diminuer son stress au moment d'induire l'anesthésie. L'induction est réalisée avec une concentration en gaz d'isoflurane de 4 % jusqu'à ce que l'animal soit immobile et respire régulièrement (environ 3 minutes). Puis la souris est placée dans le masque de l'appareil stéréotaxique (Stoelting ou Kopf). Le débit des gaz est alors abaissé à 0,2ml/min, et la concentration en isoflurane est maintenue à 3% dans les premières minutes pour aider le maintien de l'anesthésie au moment du placement dans le cadre stéréotaxique. Puis lorsque l'anesthésie de l'animal est stabilisée, la concentration est baissée à 1,5%. Une couverture chauffante est positionnée sous l'animal pour éviter l'hypothermie et dès lors, la température corporelle est régulièrement surveillée. Pour éviter le dessèchement des yeux, un gel oculaire (Ocrygel) est appliqué. Avant de pratiquer l'incision de la peau du crâne, l'absence de réflexe (pincement d'un orteil) est vérifiée. Une injection de lidocaïne (7mg/Kg) en sous-cutané est faite avant d'inciser la peau. Puis les coordonnées stéréotaxiques sont déterminées grâce au bregma avant de pratiquer la chirurgie nécessaire (injection virale, pose d'électrodes).

Après l'opération, chaque animal est soit sacrifié immédiatement afin de prélever son cerveau (après les stimulations optogénétique), soit isolé dans une cage propre avec du papier et maintenu au chaud sous contrôle de l'expérimentateur qui prend notamment soin à son état d'hydratation. Les animaux sont surveillés jusqu'à leur réveil complet (déplacements spontanés dans la cage, prise d'eau et de nourriture). Lorsque l'animal présente un comportement moteur et exploratoire normal, il est replacé avec ses congénères pour éviter un isolement trop prolongé. Le jour de la chirurgie puis une fois par jour durant la semaine suivant la chirurgie, les critères physiques, comportementaux et physiologiques permettant d'estimer la souffrance de l'animal sont relevés ainsi que les tremblements et pertes d'équilibre qui pourraient être induits par l'opération. Si l'animal montre des signes de souffrance quels qu'ils soient, l'animal est pris en charge (soin, injection d'anti-douleur et d'anti-inflammatoire) et si son état ne s'améliore pas, il est sacrifié.

e. Activation spécifique des neurones PV par optogénétique

Les souris PV::Cre et PV::Cre^{+/-}/Tg2576

Afin de pouvoir contrôler l'activité des interneurons PV chez les souris Tg2576, nous avons généré une lignée de souris exprimant à la fois hAPP^{sw}, et la Cre recombinase sous le contrôle du promoteur PV (soit des souris Tg2576/PV::Cre^{+/-}). Cela permet d'assurer l'expression des canaux rhodopsines spécifiquement dans les interneurons PV après l'injection d'un adenovirus Cre-dépendant. Pour cela, des femelles homozygotes PV::Cre^{+/+} (lignée Bl6;129P2-Pvalb^{tm1(cre)Arbr}/J de Jackson Labs, Hippenmeyer et al., 2005) sont croisées avec des mâles hétérozygotes Tg2576. Pendant cette thèse, nous avons utilisé la génération F1 de ce croisement (souris Tg2576/PV::Cre^{+/-} et NTg/PV::Cre^{+/-}) ayant donc un fond génétique 75%-C57Bl6 / 25%-SJL (Figure 57 ; A). Comme attendu, 50% des souris de la F1 expriment hAPP et PV::Cre^{+/-} (Figure 57 ; A), ces souris ont été utilisées pour les expériences sur animal anesthésié (Cf résultats p.102) et aussi en comportement (résultats p.97).

Suite à des problèmes d'expression du phénotype comportemental de la MA dans la génération F1 (75%-C57Bl6 / 25%-SJL) (Cf. résultats p.102), une nouvelle lignée a été générée pour se rapprocher du fond génétique des souris Tg2576, à savoir 50%-C57Bl6 / 50%-SJL. Pour cela, nous avons croisé des femelles C57Bl6/PV::cre^{+/+} avec des mâles SJL, puis croisé leur progéniture femelle 50%-C57Bl6-50%SLJ/PV::cre^{+/-} avec des mâles Tg2576 50%-C57Bl6 / 50%-SJL (Figure 57 ; B). A l'issue de ces croisements, nous avons obtenu des souris NTg ou Tg2576 qui peuvent être PV::Cre^{+/-} ou PV::Cre^{-/-}, avec un fond génétique 50%-C57Bl6 / 50%-SJL (Figure 57 ; B). Les individus de cette lignée, nommée B6SJL-Tg2576/PV::Cre, ont été utilisés pour une batterie de tests comportementaux (Cf résultats p.102).

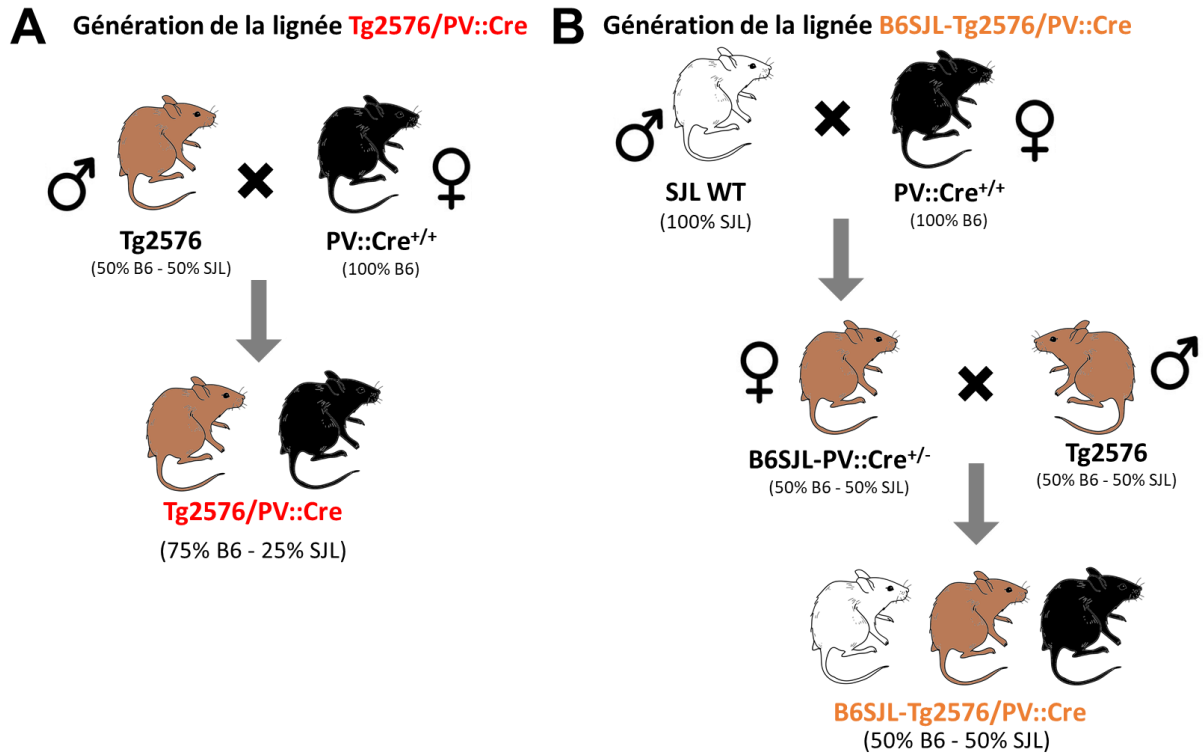


Figure 57 : Schéma des croisements réalisés pour l'obtention des lignées **Tg2576/PV::Cre^{+/-}** et **B6SJL-Tg2576/PV::Cre**, associées à leur fond génétique.

Injection virale

Afin de pouvoir contrôler l'activité des interneurons PV spécifiquement, nous avons injecté un virus contenant une séquence d'ADN codant pour un canal rhodopsine sensible à la lumière (ChETA: AAVdj-EF1a-DIO-ChETA-eYFP, UNC Vector Core). ChETA est un variant de la channelrhodopsine qui est un canal cationique activé par la lumière bleue (470nm) et permettant un contrôle ultrarapide des cellules (Gunaydin et al., 2010). La séquence de ChETA est encadrée par des sites «lox P» et «lox2722» qui, en présence de la Cre-recombinase, permettent la recombinaison du vecteur viral et l'expression spécifique de ChETA et de eYFP dans les cellules exprimant la Cre (Figure 58).

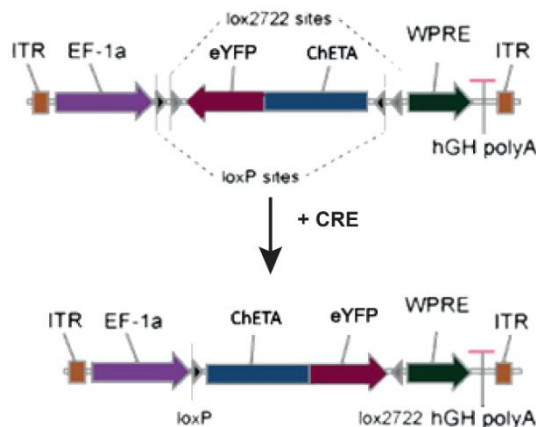


Figure 58 : Expression spécifique de ChETA dans les cellules exprimant la Cre. Après insertion du virus dans toutes les cellules à proximité du site d'injection, seules celles exprimant la Cre-recombinase vont permettre la recombinaison du vecteur via les sites lox2722 et loxP (d'après Cardin et al., 2009).

Dans le cadre des souris PV::Cre, l'utilisation de ce virus induit donc l'expression spécifique de ChETA dans les interneurons PV, permettant un contrôle précis de ces interneurons même à de hautes fréquences, sans perte de potentiel d'action jusqu'à 200Hz (Yizhar et al., 2011a). De plus, l'expression d'eYFP permet *a posteriori* de contrôler la spécificité de l'expression virale, et d'évaluer la diffusion de celle-ci. Dans notre étude, les injections d'AAV-ChETA-eYFP sont faites dans les cortex pariétaux. En effet, plusieurs études ont démontré que la stimulation optogénétique des interneurons PV dans ce cortex permet d'induire des oscillations gamma *in vivo* (Cardin et al., 2009; Sohal et al., 2009). D'autre part, nous envisageons de faire des expériences comportementales chez l'animal vigile basées sur l'exploration spontanée des souris. Dans ces tests, la souris utilise principalement ses vibrisses, or le cortex pariétal joue un rôle important dans l'intégration des informations sensorielles provenant des vibrisses chez le rongeur.

Afin de déterminer les coordonnées stéréotaxiques induisant une infection optimale des interneurons PV du cortex pariétal, un premier lot de souris PV::Cre (n=4) a été injecté avec un virus contrôle contenant un rapporteur fluorescent et dépourvu du gène ChETA (AAVdj-EF1a-DIO-mCherry, UNC Vector). Différentes coordonnées ont été testées et une a été retenue (AP: -1.5, ML: ± 3 , DV: -1.4 et -1.25) avec un bolus de 0.4 μ L par site d'injection.

Une fois les meilleures conditions établies pour maximiser l'infection du virus, nous avons procédé à l'injection de l'AAV-ChETA-eYFP sur un deuxième lot de souris.

Des souris Tg2576/PV::Cre (n=6) et NTg/PV::Cre (n=5) âgées de 2 à 5 mois sont placées sous anesthésie générale dans un appareil stéréotaxique (Stoelting). Après avoir réalisé une craniotomie au-dessus du cortex pariétal (AP:-1.5, ML: ± 3), le virus est délivré par une seringue Hamilton. Deux bolus de 0,4 μ l du virus (AAV DIO-ChETA-eYFP; $2 \cdot 10^{12}$ molécules virales par

ml) sont injectés dans les cortex pariétaux à la vitesse de $0,1 \mu\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$ (DV: -1.4mm et -1.25mm). La seringue est maintenue en place pendant 4 minutes après chaque injection avant d'être retirée du cerveau. L'incision est ensuite suturée (Safil) et le protocole post-opératoire est appliqué.

Stimulations Optogénétiques

Un mois après les injections virales, les souris sont maintenues sous anesthésie générale avec de l'isoflurane (2-5%) dans un appareil stéréotaxique placé dans une cage de Faraday afin de tester si l'on peut induire des oscillations gamma par le biais de stimulation lumineuse. Pour cela, une fibre optique de 200 μm de diamètre (Thorlabs) reliée à un laser DPSS 473nm (Laserglow) est placée aux coordonnées stéréotaxiques du cortex pariétal (voir plus haut), 100 μm sous la surface du cerveau. Une fibre composée de deux fils de tungstène torsadés et gainés de téflon de 50 μm de diamètre chacun est placée 100 à 300 μm autour de la fibre afin d'enregistrer les potentiels de champs locaux (Local Field Potential: LFP) dans le cortex pariétal (Figure 59).

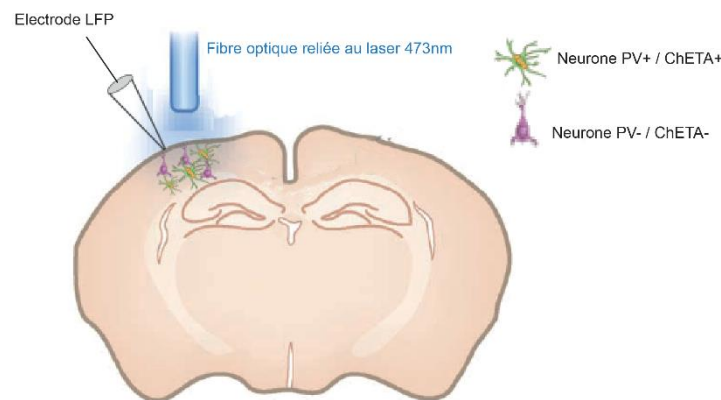


Figure 59 : Stimulation optogénétique des interneurons PV et enregistrement des potentiels de champs locaux (LFP) dans le cortex pariétal. La présence de ChETA dans les neurones PV induit la dépolarisation de ces cellules lorsque de la lumière bleue est émise. La réponse du circuit local à cette activation spécifique des neurones PV est enregistrée par une électrode de LFP.

L'impédance des électrodes est vérifiée avant chaque session d'enregistrement et doit être comprise entre 0,1 et 0,3 M Ω pour pouvoir enregistrer une réponse exploitable. Une électrode de référence en argent est placée au niveau de la surface du cervelet. Le signal est d'abord filtré (bande passante 0,3Hz-3kHz) puis amplifié (x1000, Grass P511). Nous nous affranchissons du 50Hz généré par le secteur grâce à un éliminateur de bruit (Hum Bug, Quest Scientific), puis le signal est transmis à un ordinateur par un convertisseur analogique/digital (CED micro3 1401). Les enregistrements LFP sont recueillis puis traités à l'aide du logiciel Spike2. Les stimulations lumineuses sont déclenchées par le logiciel qui commande un stimulateur (A-M Systems, modèle 2100) relié au laser, permettant le contrôle des stimulations lumineuses. Différents protocoles de stimulation sont réalisés, utilisant des flashes lumineux

d'une durée de 1ms et de 5, 10 et 17 mW de puissance. Des trains de stimulation d'une durée de 1s, 10s et 30s sont appliqués à différentes fréquences (20, 40, 80 Hz). Nous mesurons la puissance de gamma pour chaque stimulation et plus particulièrement aux fréquences 40 et 80 Hz sensées induire du gamma *in vivo* d'après la littérature (Cardin et al., 2009; Cho et al., 2015; Sohal et al., 2009). Enfin, les souris sont perfusées 1h30 après la dernière stimulation avec une solution de paraformaldéhyde 4% (PFA) pour de futures analyses histologiques (Cf méthodes p.93).

f. Mesures de l'activité cérébrale par EEG

Au cours de ce travail de thèse, nous avons cherché à enregistrer l'activité cérébrale dans des conditions expérimentales différentes. Une partie de nos travaux vise à observer l'activité cérébrale au cours des états de vigilance des animaux. Pour ce faire, nous avons utilisé un système d'enregistrement EEG filaire, classique (méthodes p.86, résultats p.131). Cependant, nous avons également cherché à observer l'activité cérébrale des animaux alors qu'ils sont engagés dans une tâche comportementale; pour cela, nous avons utilisé un système sans-fil (méthodes p.88, résultats p97).

Système filaire d'enregistrement EEG

- *Chirurgie*

Les animaux sont placés sous-anesthésie dans le cadre stéréotaxique selon la procédure décrite précédemment (p.81). Après incision de la peau du crâne, et afin d'augmenter l'adhérence du cimentage des électrodes, le périoste est retiré par grattage et de fines entailles sont faites dans l'os, à l'aide d'une lame de scalpel. Puis deux petites perforations du crâne sont réalisées avec des fraises de 0,5 mm au niveau de l'os pariétal droit et gauche et une perforation osseuse de 0,75 mm de diamètre au niveau du cervelet pour la vis de référence (plus petite que le diamètre de la vis). En effet, la vis doit s'imbriquer fermement dans l'os pour assurer la solidité du montage mais aussi éviter les artefacts de mouvement. Ces perforations sont situées dans des zones éloignées des principaux vaisseaux de la surface du cerveau pour éviter les saignements excessifs.

Les deux électrodes d'EEG sont placées dans la zone subdurale au niveau des cortex pariétaux droit et gauche, la vis de référence est positionnée au niveau de l'os occipital et une électrode musculaire est insérée entre les muscles du cou. Chacune de ces quatre électrodes est insérée par son contact plaqué or dans un connecteur multicanal (cylindre de 6mm de diamètre et 7mm de haut). De la colle dentaire (Superbond, Sun Medical) est appliquée à la base des électrodes subdurales et sur les $\frac{3}{4}$ de la surface du crâne afin de créer un ancrage solide des électrodes. Puis un ciment dentaire à base de méthylméthacrylate (Duralay) est

placé pour recouvrir l'ensemble des électrodes et de solidariser le connecteur multicanal au crâne formant une sorte de casque.

Un casque doit idéalement être le moins haut et le plus droit possible pour diminuer au maximum les forces exercées par le câble d'enregistrement sur le casque (effet de levier) ce qui pourrait participer aux artefacts de mouvement. Ce casque doit également être le plus lisse possible pour éviter que l'animal ne se blesse. Une fois le ciment sec, les sutures sont réalisées avec un fil résorbable aseptique pour refermer le site et les animaux ont 7 jours de récupération avant de commencer les sessions d'enregistrement.

- *Sessions d'enregistrement*

Pour cela, nous avons enregistré leur EEG sur 24h à différents âges représentant différents stades de la maladie : 1.5 mois (souris mâles, NTg; n=14, Tg2576; n=17), lorsque les souris n'ont aucun problème de mémoire mais présentent de l'hypersynchronie, à 6-7 mois (souris mâles, NTg; n=9, Tg2576; n=11), quand on peut observer des déficits mnésiques consistants et une augmentation du taux circulant d'A β et de son oligomérisation, à 9-10 mois (souris mâles, NTg; n=7, Tg2576; n=13), après l'apparition des premières plaques amyloïdes et une augmentation des déficits cognitifs, et à 11-15 mois (souris mâles, NTg; n=7, Tg2576; n=13 et femelles, NTg; n=5, Tg2576; n=7) lorsque les souris présentent un fort déficit cognitif, de nombreuses plaques et un très fort taux d'A β circulant et d'oligomérisation (Cf méthodes 74).

Les souris sont placées dans des cages en Plexiglas transparent de dimension 21x20x25 cm dont le sol est recouvert de sciure, avec un accès à l'eau (biberon) et à la nourriture (3 à 4 croquettes). Chaque cage est placée dans une cage de Faraday de 40,5x40,5x50,5 cm connectée à la terre pour éviter la pollution du signal EEG par du bruit électrique 50 Hz. Chaque souris est connectée par un câble souple à un commutateur (PlasticsOne) c'est-à-dire un connecteur tournant fixé à l'intérieur d'une cage de Faraday maintenant l'intégrité du circuit électrique malgré la rotation du câble accompagnant les déplacements de l'animal. Puis un câble relie le commutateur (à l'extérieur de la cage de Faraday) à l'amplificateur AM system 3600. L'amplificateur, qui amplifie le voltage du signal physiologique de la souris, est lui-même connecté par des câbles BNC à la carte d'acquisition CED Power 1401 mk II. La carte d'acquisition est reliée par câble USB à l'ordinateur, transformant ainsi le signal analogique en signal numérique.

L'extrémité du câble souple connecté à la souris est munie d'un amplificateur opérationnel d'un gain de 1 (suiveur de tension) dont le but est d'augmenter le courant en tout début de chaîne afin de minimiser l'impact des charges électriques externes liées au mouvement du câble et donc limiter les artefacts sur le tracé EEG. Au niveau de l'amplificateur, pour chacun des trois câbles donc, le signal de la référence est soustrait à celui de l'électrode et filtré entre

0,3 et 100 Hz pour les EEG et entre 3 Hz et 20 kHz pour l'EMG. Le gain de l'amplificateur est de 1000. Le signal EEG est échantillonné à 1KHz si 4 souris sont traitées simultanément, et 200 Hz pour 5 souris, limitation due à la carte d'acquisition. Le logiciel Spike 2 a servi d'interface pour visualiser les tracés EEG mais aussi pour réaliser les analyses du signal présentées dans ce travail de thèse.

Systeme d'enregistrement EEG sans-fil

- *Chirurgie*

Afin d'enregistrer l'activité cérébrale au cours des tâches comportementales, les souris sont préalablement implantées pour les enregistrements EEG. Pour cela, les souris NTg et Tg2576 âgées de 6 à 9 mois sont placées sous anesthésie générale dans un cadre stéréotaxique (Cf méthodes p.81). Deux électrodes d'enregistrement EEG en fil d'argent (0.125mm de diamètre gainé de téflon) sont placées dans la zone subdurale au niveau des cortex pariétaux droit et gauche (AP:-1.5, ML:±3), ainsi qu'une électrode de référence au niveau du cervelet (AP:-6.5, ML:0). Une électrode de cuivre (0.15mm de diamètre) recouverte d'or est placée entre les muscles de la nuque afin d'effectuer les enregistrements électromyographiques. Enfin, un fil d'argent est inséré sous la peau afin de servir de terre. L'ensemble est consolidé par de la Superbond (SunMedical) et relié à un dispositif maintenu dans du ciment dentaire (Duralay) permettant la fixation ultérieure d'un transmetteur sans fil (Multi Channel Systems). Les animaux ont 7 jours de récupération avant de commencer les sessions comportementales.

- *Sessions d'enregistrement*

L'utilisation d'un transmetteur sans fil (Multi Channel System) permet d'enregistrer l'EEG sans limiter la mobilité de la souris. Le dispositif est fixé sur la tête de la souris avant le début des sessions de comportement. Le transmetteur est petit et léger (13x13x5.5 mm pour 1.8g) et malgré l'ajout de la batterie un peu plus lourde (31x21x5 mm et 5.1g), l'animal ne présente aucun mal à se déplacer.

L'acquisition se fait avec le système W2100 à une fréquence d'échantillonnage de 2000 à 5000Hz pour l'HOO via le système Multi Channel Experimenter. L'analyse des données EEG, se fait grâce au logiciel Spike2.7.

Pour les données obtenues lors de l'HOO, chaque EEG est fragmenté en épisodes de 30s pour analyse de spectre de fréquences. Sur chacun de ces segments une transformée de Fourier rapide (FFT) de fenêtre 4096 (analyse sur des événements de 0,8192s de résolution 1,221Hz) permet de déterminer la puissance absolue de différentes bandes de fréquences de l'EEG, particulièrement gamma (30-100Hz).

g. Analyse EEG

Détermination des états de vigilance

Dans cette thèse nous nous sommes intéressés à 3 états de vigilance pouvant être identifiés en fonction des caractéristiques de l'activité cérébrale (EEG) et de l'activité musculaire (EMG).

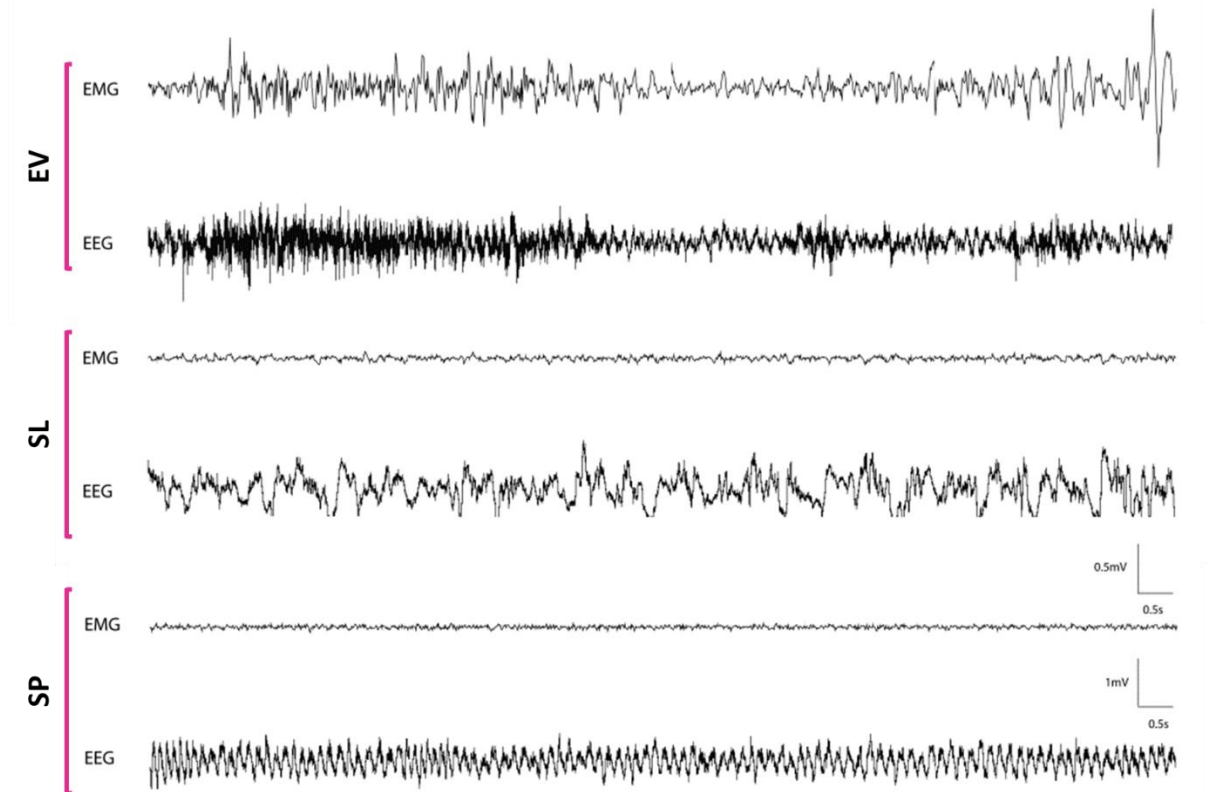


Figure 60 : Tracés EEG des différents états de vigilance (éveil (Ev), sommeil lent (SL) et paradoxal (SP)). Echelle 1mV/ 0,5s pour EMG et 0,5 mV/0,5 s pour EEG.

Au cours de l'éveil (Figure 60 ; Ev), l'animal est généralement actif, parfois engagé dans un comportement exploratoire. L'EEG se caractérise alors par la prééminence d'oscillations de 5 à 10 Hz (oscillations thêta). L'électrode musculaire (EMG) présente une activité qui dépend des mouvements de l'animal.

Au cours du sommeil lent (Figure 60 ; SL), l'activité synchrone de grandes populations de neurones thalamo-corticaux entraîne l'apparition d'oscillations de grande amplitude et de basse fréquence 0,5 à 2 Hz. L'animal étant alors immobile, l'EMG est pratiquement plat.

Enfin, le sommeil paradoxal (Figure 60 ; SP) se caractérise par une atonie musculaire (EMG plat) et la prééminence d'oscillations thêta et gamma sur l'EEG.

Sur la base de ces critères, la phase du cycle (éveil (Ev), sommeil lent (SL) ou sommeil paradoxal (SP)) est déterminée pour chaque épisode de 5 s du tracé EEG, et ce sur toute la

durée des enregistrements en utilisant un script Matlab « SlipAnalysis » développé par Julien Carponcy et Nicolas Fraize de l'équipe SLEEP du Centre de Recherches en Neurosciences de Lyon. Ce script permet de calculer la durée totale de chaque état de vigilance ainsi que la durée moyenne des épisodes d'Ev, SL et SP afin de comparer la fragmentation des états de vigilance entre les souris Tg2576 et NTg.

Détections des pointes interictales

Comme nous l'avons décrit en introduction (p.28), une IIS est une déflexion positive ou négative durant moins de 50 ms et dont l'amplitude est supérieure à deux fois la ligne de base du signal EEG (Minkeviciene et al., 2009). Pour détecter les IIS, nous avons utilisé le protocole décrit par Charlotte Bezzina (Bezzina et al., 2015b). Ainsi, nous déterminons un seuil correspondant à deux fois la ligne de base, et détectons toutes les déflexions qui dépassent ce seuil. Sur nos tracés EEG, il est arrivé que nous observions des artefacts de deux types : des artefacts de basse fréquence (<1Hz) de très grande amplitude (jusqu'à +5mV) et des artefacts musculaires pour lesquels le signal de l'EMG est visible sur le tracé de l'EEG.

Les déflexions détectées par la méthode de seuillage peuvent donc être des IIS ou des artefacts de mouvements. Dans ce contexte, l'expérimentateur sélectionne les déflexions qui possèdent la forme caractéristique d'une pointe et durent moins de 50 ms. Les artefacts de mouvements durant plus longtemps que les IIS et coïncidant, le plus souvent, avec la présence d'une forte activité EMG sont facilement détectés et éliminés. La Figure 61 illustre une IIS et un artefact de mouvement pouvant ressembler aux IIS.

Au moment de la détection/sélection manuelle des IIS, nous attribuons à chaque pointe un état de vigilance et le nombre de pointes par état est déterminé. Connaissant la durée totale de l'éveil, du sommeil lent et du sommeil paradoxal, la fréquence des pointes par minute en est déduite

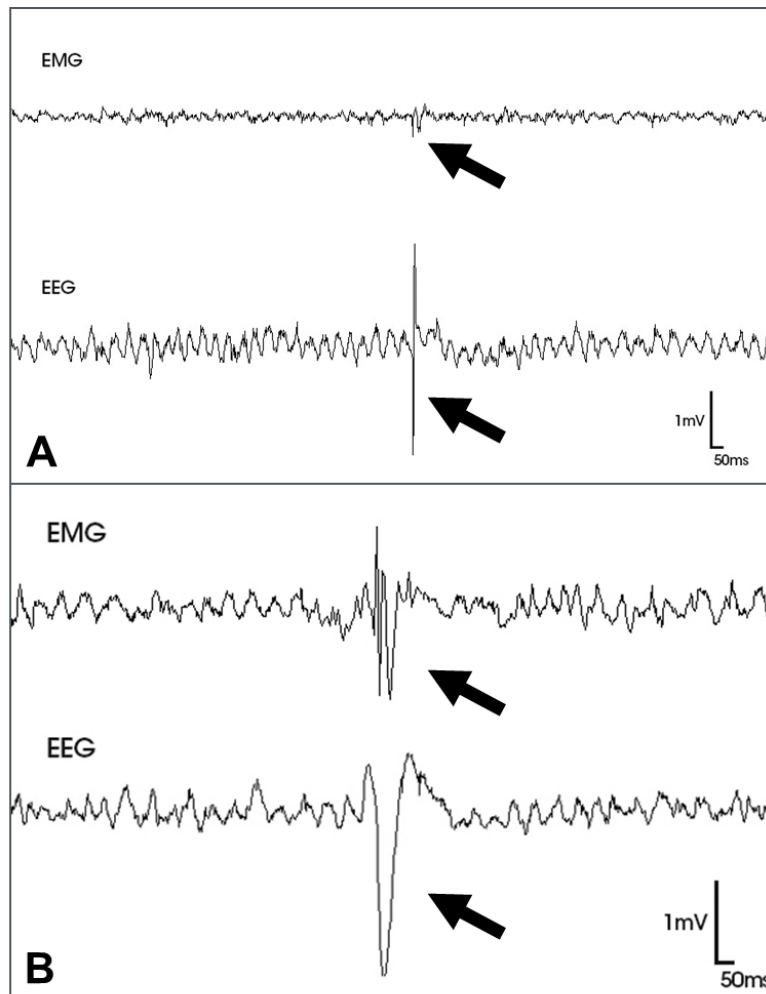


Figure 61 : Différence entre IIS et artefact de mouvement. (A) IIS durant moins de 50 ms de forme typique (flèche) sans mouvement dans l'EMG (flèche) (B) un artefact de mouvement de durée plus longue qu'une IIS, pas très aigu, pendant une période d'éveil, l'activité EMG s'accroît juste au moment de l'artefact (flèche). Echelle : 50ms, 1mV.

Analyse spectrale

Afin d'étudier la puissance des différentes oscillations du signal EEG, nous avons décomposé le signal par une transformée de Fourier rapide (FFT) afin de générer des spectres de puissances. Le spectre de puissance est défini par plusieurs paramètres : la gamme de fréquence (l'échantillonnage de l'enregistrement allant de 200 à 1000 Hz dans notre étude) et la taille de la FFT (pour un échantillonnage à 1KHz, la taille était choisie à 8192, c'est-à-dire qu'on avait une valeur de puissance tous les 0.122 Hz, pour ceux à 200Hz, le pas était de 0.9 Hz).

Dans nos études, l'analyse du spectre de puissance est réalisée entre 0 et 100 Hz car cette gamme de fréquence recouvre la plupart des oscillations physiologiques classiquement retrouvées pendant les trois états de vigilance. Ce spectre est réalisé soit sur les 5 minutes des sessions 1, 4 et 7 du test HOO afin d'analyser la puissance des oscillations gamma au cours d'une tâche comportementale, soit sur 10 minutes de sommeil paradoxal associé à un

fort couplage thêta-gamma (Scheffzük et al., 2011). Ces dix minutes sont obtenues à partir de 4 segments de durée allant de 100 à 250 secondes. Les segments analysés ne doivent pas contenir de IIS détectées par la méthode de seuillage précédemment décrite.

Analyse du couplage thêta-gamma

Le couplage thêta-gamma (cross-frequency coupling : CFC) entre la phase de thêta et l'amplitude gamma a été analysé comme décrit par l'équipe de Zhang et collaborateur (Zhang et al., 2016). Pour cela, l'utilisation d'un script Matlab développé par Romain Goutagny et son équipe au laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives de Strasbourg nous permet de déterminer, dans un premier temps, les fréquences entourant le pic de thêta (sur 2 Hz) sur un segment d'EEG, et dans un second temps l'index de modulation (MI).

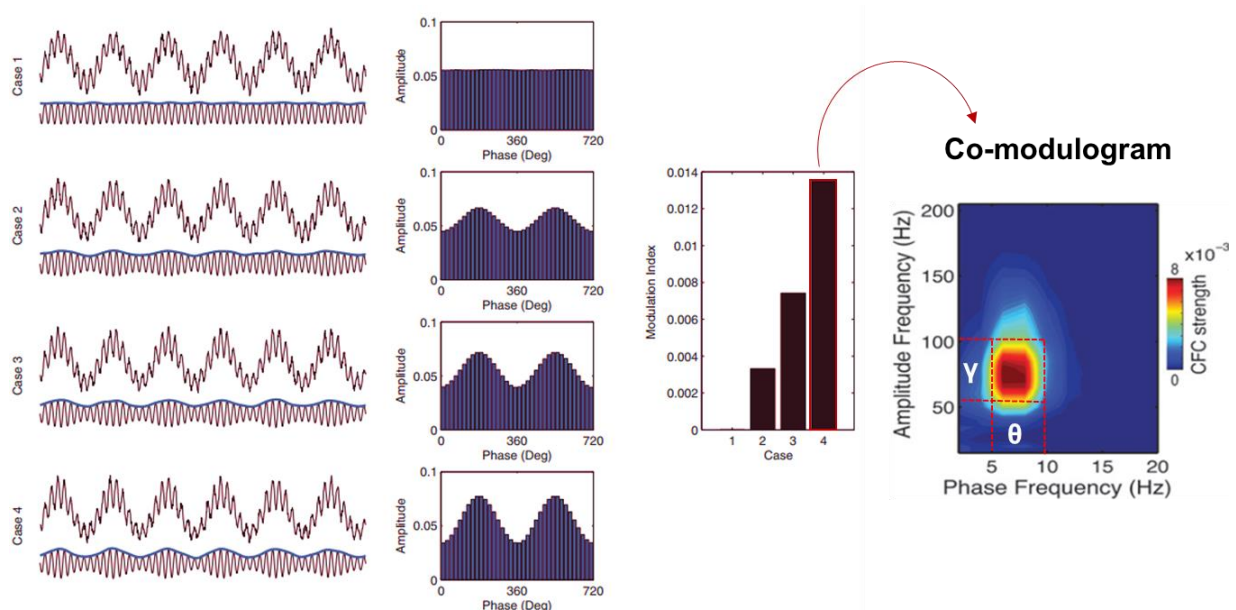


Figure 62 : Visualisation d'EEG filtré pour les oscillations thêta et gamma avec une augmentation de l'amplitude du gamma sur la phase du thêta du cas 1 (amplitude faible) au cas 4 (amplitude forte), associé à leur gauche à une représentation graphique de la modulation de la phase de thêta en fonction de l'amplitude du gamma. Plus à droite, index de modulation correspondant aux différents cas présentés, et visualisation du cas 4 avec un co-modulogramme. D'après (Scheffer-Teixeira et al., 2012) et (Tort et al., 2010).

Le MI est une mesure permettant de savoir jusqu'à quelle étendue la distribution de l'amplitude de gamma sur la phase de thêta est divergente d'une distribution uniforme (Tort et al., 2010). Ainsi, plus la phase de thêta module l'amplitude gamma, plus le MI est élevé (Figure Q, cas 3 et 4). Pour chaque souris, nous avons évalué le MI sur 3-8 épisodes REM pour atteindre une durée totale de 5 à 10 minutes d'EEG (en moyenne 100-150s). Nous avons calculé le MI pour évaluer le couplage entre les oscillations thêta (soit en 4-12 Hz, soit au pic de thêta +/- 1 Hz spécifiquement pour chaque souris) et le gamma lent (55-80 Hz). Chaque épisode de REM nous donne alors deux figures; la phase de thêta en fonction de l'amplitude du gamma (Figure 62) et un co-modulogramme nous permettant de visualiser la puissance du couplage (Figure

62). Dans cette thèse, le MI est évalué pour les souris lors du SP des sessions d'enregistrement de 24h (résultats p.131)

h. Histologie et immunohistochimie

Perfusion et préparation des tissus

Les animaux sont profondément anesthésiés par une injection intrapéritonéale de pentobarbital sodique (150mg/kg). Ils sont ensuite perfusés par voie intracardiaque avec une solution NaCl 0.9% (20-30s, 20ml/min, température ambiante). Les souris utilisées dans le cadre des stimulations optogénétiques sont également perfusées avec 150 ml d'une solution de paraformaldéhyde (PFA) 4% dans du tampon phosphate 0.1M (PB 0.1M) maintenue à 4°C. Le cerveau des animaux est ensuite prélevé et placé dans une solution PFA 4% pour post-fixation pendant 48h à 4°C, puis transférés dans une solution de PB 0,1M contenant 30 % de saccharose et 0,1 % d'azide de sodium pendant au moins deux jours à 4°C.

Les cerveaux sont ensuite sectionnés en coupes de 30 µm d'épaisseur avec un microtome (Leica SM2010R) équipé d'une plateforme de congélation (Physitemp). Les coupes sont conservées dans une solution cryoprotectrice (PB 0.1M, éthylène glycol et glycérol) à -20°C jusqu'à utilisation pour immunohistochimie.

Immunohistochimie

Quel que soit le marquage effectué *a posteriori*, toutes les coupes sont d'abord rincées dans du PB 0.1M et contenant 0.9% de NaCl (PBS) avant d'être rincées une seconde fois dans du PBS avec 0.25% de triton-X (PBST). Elles sont alors placées 10 minutes dans une solution bloquant la peroxydase endogène (3% H₂O₂, 10% méthanol dans du PBS). Après 2 rinçages de 20 min au PBST, les coupes sont placées dans une solution de 5% de sérum d'âne dans du PBST et contenant 0.1% de sodium azide (5% NDS) pendant 1h. Cette étape permet de saturer les sites de liaison antigénique non-spécifiques.

- *Vérification histologique après optogénétique*

Afin de déterminer l'étendue de l'expression virale chez les individus ayant été injectés avec une solution d'AAV permettant de manipuler les neurones PV par optogénétique (résultat p.102), des coupes sériées espacées de 90µm sont incubées toute la nuit sous agitation et à température ambiante dans une solution de 5% NDS contenant une solution d'anticorps primaires anti-mCherry à 1:5000 (chèvre anti-mCherry, AB0081-200, SICGen) ou anti-YFP 1:5000 (chèvre anti-YFP, 600-101-215, Rockland). Le lendemain, les coupes sont rincées 2 fois dans du PBST (20 min/rinçage) avant d'être placées dans une solution contenant les anticorps secondaires biotinylés (1:1000 lapin anti-chèvre, Vector Labs) pendant 1h30. Enfin, les coupes sont rincées 2 fois dans du PBST avant d'être transférées dans une solution d'ABC

(1:500, Vector Labs) pendant 1h30. Deux rinçages au PBST sont effectués avant la révélation avec la diaminobenzidine (DAB) (0.02% dans Tris-HCl 0.05M pH 7.6). Enfin, les coupes sont montées sur les lames d'observation microscopique, et déshydratées dans des bains d'alcool de concentration croissante avant d'être placées sous lamelles scellées par une solution d'Eukitt.

Afin de vérifier la spécificité de l'expression virale pour les cellules PV, une autre série de coupes espacées de 90µm est utilisée, et incubée toute la nuit sous agitation et à température ambiante dans une solution contenant 1:5000 d'anticorps primaires de lapin anti-PV (PV27, Swant), et 1:5000 d'anticorps de chèvre anti-mCherry (AB0081-200, SICGen) ou 1:5000 d'anticorps de chèvre anti-YFP (600-101-215, Rockland). Le lendemain, les coupes sont rincées 2 fois dans du PBST avant d'être placées dans une solution contenant les anticorps secondaires fluorescents (âne anti-lapin A488 ou A455 1:250; âne anti-chèvre A555 ou A488 1:250 dans du PBST, Molecular Probes) pendant 1h30. Enfin, les coupes sont rincées 2 fois dans du PBST avant d'être montées sur les lames d'observation microscopique puis placées sous lamelles scellées par une solution de Mowiol contenant du Hoechst (1:10000). Après séchage, les lames sont observées par le biais d'un microscope Leica DM6000 B équipé d'une lampe à fluorescence et d'une caméra.

- *Marquage des neurones PV et des PNN*

Après l'étape de blocage des sites antigéniques non-spécifiques (Cf méthodes p.93), les coupes sont incubées avec de la lectine *Wisteria floribunda agglutinin* (WFA) conjuguée à de la biotine (1:1000; Sigma, L1516), des anticorps de lapin anti-Purkinje Cell Protein 4 (PCP4, 1:250; Santa Cruz, sc-74816), et de chèvre anti-PV (1:500; Swant, PVG213) toute la nuit sous agitation et à température ambiante. La WFA a une forte affinité pour les résidus N-acétylgalactosamine des PNN, et est l'outil le plus utilisé dans la littérature pour révéler cette forme de matrice extracellulaire (Brückner et al., 1993; Hartig et al., 1992). L'anticorps anti-PCP4 permet quant à lui de marquer les neurones pyramidaux de l'aire CA2, afin de pouvoir délimiter les trois sous-structures hippocampiques CA1-CA2-CA3 dans nos analyses (Carstens et al., 2016; Celio, 1993).

Le lendemain, les coupes sont rincées deux fois pendant 20 minutes dans une solution de PBST et placées pendant une heure à température ambiante dans une solution contenant 1:500 de streptavidine couplée avec de la TRITC (Vector, SA-5549) afin de reconnaître la biotine associée à la WFA, et 1:250 d'anticorps d'âne anti-chèvre A488 pour les interneurones PV (Invitrogen, A-11055), et 1:250 d'anticorps d'âne anti-lapin A647 pour le PCP4 (Invitrogen, A-31573). Enfin, les coupes sont rincées 2 fois dans du PBST pendant 20 minutes avant d'être montées sur les lames d'observation microscopique puis placées sous lamelles scellées par une solution de Mowiol contenant du Hoechst (1:10000). Après séchage, les lames sont

observées par le biais d'un microscope Leica DM6000 B équipé d'une lampe à fluorescence et d'une caméra. Comme décrit plus précisément dans la partie résultat (p.118), le comptage des neurones PV+, PNN+ et PV+/PNN+ dans chacune des structures d'intérêt (CA1, CA2 et CA3) est réalisé selon une méthode de stéréologie (West, 1993) grâce au logiciel Mercator (Explora Nova).

i. Analyse statistiques

L'analyse statistique des résultats est réalisée à l'aide du logiciel PrismR 6.0 (GraphPad Software). Pour chaque échantillon, la normalité est préalablement vérifiée en utilisant le test d'Anderson-Darling ainsi que l'homogénéité des variances. Dans le cas de données paramétriques des ANOVA sont réalisées avec en post test des tests de Student, Bonferroni ou Sidak. Dans le cas de données non paramétriques, des tests de Wilcoxon ou de Mann-Whitney sont effectués selon que les échantillons sont appariés ou non. Le risque de première espèce α est de 5%.

j. Statut éthique des expériences

Toutes les expériences sont menées en stricte conformité avec les recommandations du Conseil Européen des Communautés (86/609/CEE), du Comité National Français (87/848) et des recommandations du comité local (C 31-555-11, Direction départementale de la protection des populations). Les expériences contenant des chirurgies et des expériences sur les souris (Lignée Tg2576 et PV::Cre) ont été autorisées par la direction française des services vétérinaires (#31e1155521, 2002, #02118.02, 2017). Une autorisation visant à minimiser les souffrances des animaux a été obtenue pour réaliser l'ensemble de ces travaux (FRBT-01).

RESULTATS

I. Partie 1 – Améliorer les capacités mnésiques des souris Tg2576 en restaurant les oscillations gamma par l'activation spécifique des interneurons PV

Les interneurons PV permettent de synchroniser de larges populations de neurones pyramidaux et de générer les oscillations gamma grâce à leur propriété « fast-spiking ». Leur activation est fortement associée aux fonctions cognitives. Récemment, le rôle des interneurons PV dans le déséquilibre de la balance E/I a été mis en évidence aussi bien chez les patients Alzheimer que chez les souris modèle de la MA.

En effet, il a été démontré que les interneurons PV des patients et des souris hAPPJ20 sous-expriment la sous-unité Nav1.1 des VGSC (Cf introduction p.33). Cela a pour conséquence de perturber les oscillations gamma, contribuant ainsi aux déficits cognitifs observés chez ces souris modèles de la MA. Surexprimer l'expression de Nav1.1 dans les interneurons PV chez ces souris permet non seulement de restaurer des oscillations gamma semblables aux souris contrôles, mais aussi d'améliorer leurs performances cognitives (Verret et al., 2012).

Bien que ce modèle de souris soit différent des souris Tg2576 que nous avons utilisé dans cette thèse, nous avons fait l'hypothèse que ces dernières présentent également une perturbation des interneurons PV qui sous-tendrait la perturbation des oscillations gamma et des troubles cognitifs. Dans ce contexte, moduler les oscillations gamma pourrait avoir un effet bénéfique sur les fonctions cognitives dans le cadre de la MA.

Ainsi, le premier objectif de cette thèse était de manipuler les interneurons PV, et par conséquent les oscillations gamma, lors d'une expérience comportementale chez souris Tg2576 afin d'améliorer leurs performances cognitives.

Pour cela, il nous a fallu mener parallèlement deux projets complémentaires : 1) identifier un test comportemental permettant de mettre en évidence un déficit mnésique associé à un défaut d'activité gamma chez la souris Tg2576; et 2) mettre en place un protocole permettant de moduler l'activité gamma par l'activation spécifique des interneurons PV, *in vivo*, avant de tenter de coupler ces deux approches.

a. Caractérisation des altérations des oscillations gamma, lors d'une tâche comportementale chez les souris Tg2576

Nous avons cherché à caractériser les altérations des oscillations gamma pendant une tâche comportementale dans laquelle les souris Tg2576 présentent un déficit mnésique. Pour cela, nous avons choisi le test d'Habituation/Oubli dans un Openfield (HOO), qui est un test

d'apprentissage simple mesurant l'activité locomotrice pendant que les souris explorent librement une arène circulaire; aucune tâche ne leur étant demandée (Orr, A. G. et al., 2015; Sanchez et al., 2012; Verret, 2012). On évalue ainsi l'habituation lors de 4 séances d'exposition au contexte, puis l'oubli de ce contexte, qui se traduit par une ré-augmentation de la locomotion lorsqu'on réexpose les animaux au contexte après un délai de 7 ou de 14 jours (Cf méthodes p.76).

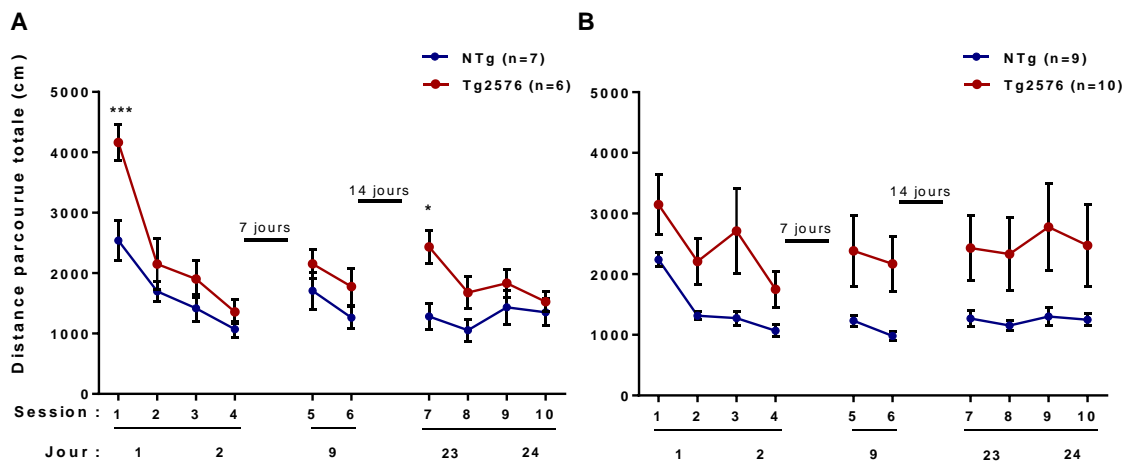


Figure 63 : Activité locomotrice dans le test d'habituation/oubli dans un openfield (HOO) des souris Tg2576. Deux lots de souris Tg2576 (en rouge) et de leurs congénères non transgéniques (NTg, en bleu) ont été soumis au test HOO : le premier lot de souris (A) n'a pas subi de chirurgie et le second lot (B) a préalablement subi une chirurgie permettant l'implantation des électrodes d'EEG. Les souris Tg2576 de 6 mois non implantées présentent une hyperactivité lors de l'introduction dans un contexte nouveau à la session 1 (ANOVA à 2 facteurs pour le génotype : $p=0.0322$), qui s'amenuise au cours de l'habituation (session 1 à 4) (ANOVA à 2 facteurs pour les sessions : $p<0.0001$). Leur locomotion augmente de nouveau après un délai de rétention de 14 jours, à la session 7, pour devenir significativement différente de celle des souris NTg; mettant en évidence un oubli spécifiquement chez les souris Tg2576. Les moyennes sont comparées à chaque session entre les deux génotypes à l'aide d'un test-t avec correction de Sidak (*: $p<0.05$; ***: $p<0.001$). Les souris Tg2576 de 7-9 mois utilisées pour les mesures d'EEG sont également hyperactives par rapport aux souris NTg (ANOVA à 2 facteurs pour le génotype : $p=0.0493$). Les deux génotypes montrent une habituation (sessions 1 à 4) (ANOVA à 2 facteurs pour les sessions : $p<0.0001$). Cependant, les données recueillies pour ces souris Tg2576 présentent une forte variabilité interindividuelle et ne permettent pas d'observer, en moyenne, d'oubli significatif (ANOVA à 2 facteurs pour l'interaction $p=0.69$). Chaque point représente le nombre de cm parcourus pendant les 5 minutes de chaque session (moyenne +/- SEM).

Un premier lot de 6 souris Tg2576 et de 7 congénères non-transgéniques (NTg) de 6 mois a été soumis au test HOO pour valider la pertinence de ce test sur cette lignée de souris (Figure 63 ; A). Les souris Tg2576 montrent une hyper activité générale par rapport aux souris NTg (ANOVA à deux facteurs pour le génotype : $p=0.0322$), conformément à ce qui a été observé dans cette lignée (Gil-Bea et al., 2007; King et al., 1999; Ognibene et al., 2005; Verret et al., 2013). Cette hyperactivité locomotrice est particulièrement marquée lors de la première session (Test de Sidak, $p=0,0004$), alors que l'openfield constitue un environnement nouveau, ce qui est en accord avec les observations faites sur les souris hAPPJ20 (Verret et al., 2012). Elles montrent ensuite, tout comme les souris NTg, une habituation : leur locomotion décroît

entre les sessions 1 à 4 (test de Tukey, S1 vs S4 NTg $p < 0.0001$, Tg2576 $p < 0.0001$). A la session 4, il n'y a plus de différence significative entre les deux génotypes (Test de Sidak, $p = 0.91$). Après 7 jours de délai, l'activité locomotrice des deux groupes de souris augmente légèrement, mais nous n'avons pas observé de différence significative entre la locomotion des deux génotypes (Test de Sidak, $p = 0.43$). Au contraire, après 14 jours de délai, la locomotion des souris Tg2576 augmente suffisamment pour qu'une différence significative entre génotypes soit détectable (Test de Sidak, $p = 0.0044$). Il semble donc qu'il est nécessaire d'attendre 14 jours pour observer un oubli de l'openfield chez les souris Tg2576.

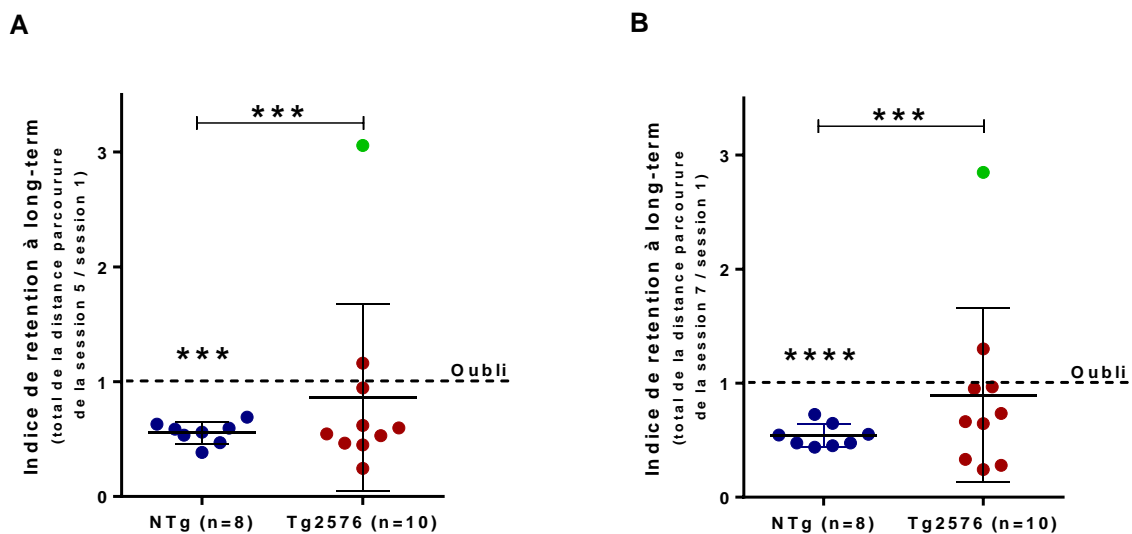


Figure 64 : Les souris Tg2576 utilisées pour les mesures EEG présentent un déficit de mémoire à long terme dans le test d'habituation/oubli dans un openfield (HOO). Nous avons calculé, pour chaque souris, un indice de rétention à 7 jours (panneau A; ratio entre l'activité locomotrice totale lors de la session 5 et celle de la session 1) et un indice de rétention à 14 jours (panneau B; ratio entre l'activité locomotrice totale lors de la session 7 et celle de la session 1). Les indices de rétention moyens à 7 ou 14 jours des souris NTg sont significativement inférieurs au score de non rétention (t -test vs 1, $***p < 0.0001$), démontrant un maintien à long terme de l'habituation à l'openfield. Les scores des souris Tg2576 ne sont pas significativement différents du score de non rétention (t -test vs 1, $p > 0.05$) et sont significativement différents de ceux des souris NTg (test non-paramétrique Mann-Whitney $p < 0.0001$); ainsi, contrairement aux souris NTg, les souris Tg2576 présentent un oubli à ces deux délais. Il faut cependant noter une forte variabilité interindividuelle chez les souris Tg2576, la plupart des souris (7/10) montrant un score de rétention à 7 jours similaire à celui des souris NTg, alors qu'une souris présente une locomotion beaucoup plus élevée en session 5 qu'en session 1 (symbole vert). Les points indiquent les valeurs individuelles, les barres horizontales représentent la moyenne \pm SEM.

Pour analyser les activités oscillatoires sur l'EEG pendant le test comportemental, nous avons placé chirurgicalement des électrodes sous la surface de l'os pariétal d'un second lot de souris Tg2576 ($n = 10$) et de leurs congénères NTg ($n = 9$).

Nous avons commencé par observer leur comportement (Figure 63 ; B). Comme les souris du lot précédent, ces souris Tg2576 ont présenté une hyperactivité générale par rapport au souris NTg (ANOVA à deux facteurs pour le génotype : $p = 0.0421$), mais avec une plus grande variabilité interindividuelle malgré un effectif plus important. Les deux génotypes semblent

montrer une habitude, mais la forte variabilité observée pour le groupe Tg2576 ne permet pas d'observer d'oubli significatif lors de la 5^{ème} et de la 7^{ème} session. Pour mieux visualiser le déficit de mémoire contextuelle, aussi bien au niveau du groupe qu'au niveau individuel, nous avons calculé deux scores de rétention à long-terme : un indice de rétention à 7 jours, correspondant au ratio entre l'activité locomotrice totale lors de la session 5 et celle de la session 1, et un indice de rétention à 14 jours, correspondant au ratio entre l'activité locomotrice totale lors de la session 7 et celle de la session 1 (Figure 64). Les scores de rétention des souris NTg à 7 et 14 jours sont significativement inférieurs à 1 (Moyenne NTg à 0.56 ± 0.03, test-t, p<0.0001), ce qui illustre le fait qu'elles n'ont pas oublié le contexte. À l'inverse, les scores des souris Tg2576 ne sont pas, en moyenne, différents de 1 (Moyenne Tg2576 à 0.86 ± 0.26, test-t; p>0.05). Bien que ce score moyen suggère une absence de mémorisation à long terme de l'openfield, les 10 souris Tg2576 ne semblent pas toutes se comporter de la même façon. En effet, 7 ont des scores de rétention à 7 jours très similaires aux souris NTg, deux ont des scores proches de 1 et une présente un score étonnamment élevé, aux alentours de 3 (Figure 64 ; A). Lors du rappel à 14 jours, seulement 3 souris Tg2576 ont des scores similaires aux souris NTg; 4 souris ont des scores proches de 1; 3 souris ont des scores étonnamment bas et une souris, toujours la même, présente un score de 3 (Figure 64 ; B). Ainsi, le déficit mnésique semble plus prononcé après 14 jours qu'après 7 jours de délai.

Nous avons ensuite calculé la puissance de gamma sur l'EEG des souris pendant la totalité de la session 1 (lorsque le contexte est nouveau pour les souris), de la session 4 (lorsque le contexte est familier pour toutes les souris) et de la session 7 (quand certaines souris Tg2576 présentent un oubli du contexte).

La puissance de gamma chez les souris NTg ne varie pas au fur et à mesure des sessions (Figure 65). Les souris Tg2576 présentent une augmentation significative de la puissance des oscillations gamma à la session 1 par rapport aux souris NTg. Cette augmentation, qui va à l'encontre de notre hypothèse de départ, aurait cependant tendance à s'atténuer lorsque l'environnement devient familier, lors de la session 4; même si les tests statistiques ne le mettent pas en évidence (Test de Wilcoxon; S1 vs S4, Tg2576, p=0.22) (Figure 65). Malheureusement, la qualité des EEG lors de la session 7 (près de 4 semaines après la chirurgie) n'a permis d'obtenir des données analysables que pour 2 souris NTg et 4 souris Tg2576. On peut cependant noter un résultat intéressant concernant la souris qui présentait un score de rétention de 3, et donc une absence de mémorisation à long terme du contexte. Pour cette souris, la puissance de gamma est très élevée lorsqu'elle est dans un environnement nouveau (session 1), diminue dans un environnement familier, mais ré-

augmente à la session 7, lorsque le contexte, qui est censé être familier, paraît nouveau à la souris (Figure 64 ; B, point vert).

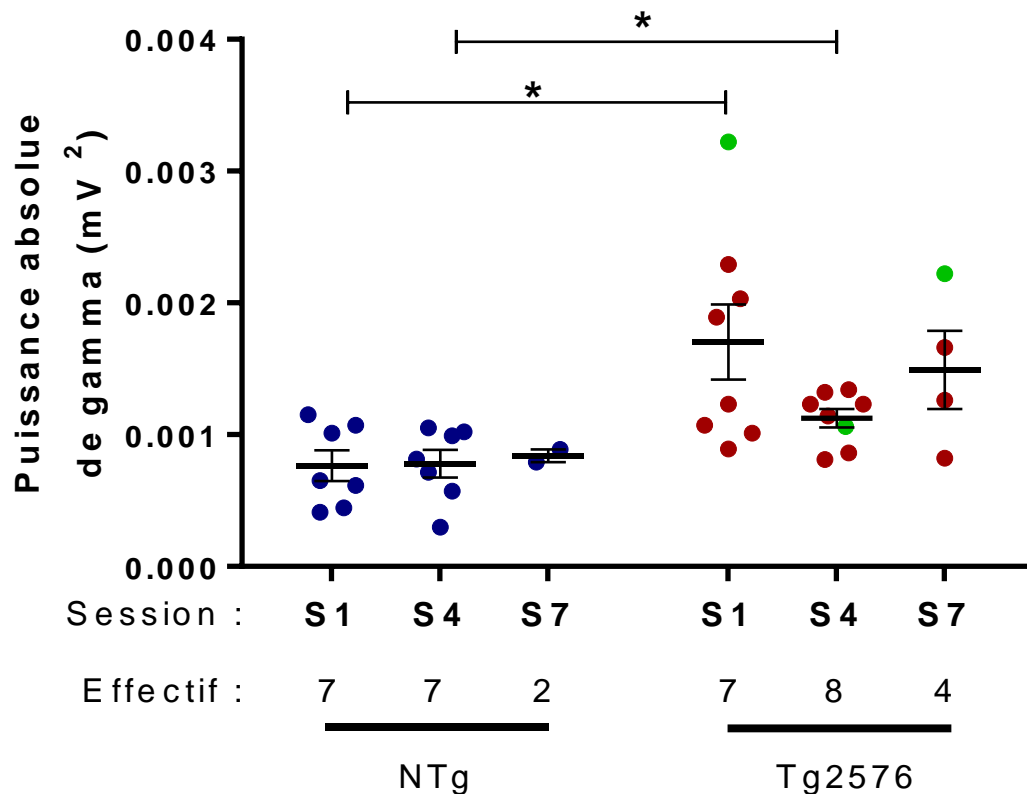


Figure 65 : L'augmentation de puissance des oscillations gamma chez les Tg2576 est plus prononcée dans un environnement nouveau que dans un environnement familier. La puissance absolue des oscillations gamma (30-100Hz) enregistrées au niveau des EEG pariétaux des souris Tg2576 et de leurs congénères NTg a été calculée sur l'ensemble de la durée des sessions 1 (lorsque l'openfield est nouveau), 4 (après habitude) et 7 (lorsque certaines souris Tg2576 ont oublié l'environnement). Plusieurs souris (5 NTg sur 7 et 4 Tg2576 sur 8) ont été exclues de l'analyse à la session 7 car la qualité des signaux EEG ne permettait pas l'analyse des oscillations gamma. Les souris Tg2576 présentent une augmentation de la puissance absolue des oscillations gamma par rapport aux NTg lors des sessions 1 et 4 (Test Mann-Whitney: $p < 0.05$). L'augmentation de la puissance des oscillations gamma chez les souris Tg2576 semble s'atténuer lorsque l'environnement devient familier à la session 4 bien que cette diminution ne soit pas significative. On notera que la souris qui présentait des scores de rétention particulièrement élevés présente aussi une puissance dans la bande gamma particulièrement élevée aux sessions 1 et 7 mais tout à fait normale à la session 4 (point vert). Les points indiquent les valeurs individuelles, les barres horizontales représentent la moyenne \pm SEM.

Ces expériences ont permis de montrer qu'il existe bien une altération des oscillations gamma chez les souris Tg2576 mais que celle-ci se caractérise par une augmentation, comme chez les souris APP^{swe}/PS1-A264E (Wang et al., 2002), plutôt que par une diminution comme cela semble être le cas dans les modèles hAPPJ20 (Verret et al., 2012) ou 5xFAD (Schneider et al., 2014). Cette augmentation chez les souris Tg2576 a été confirmée par d'autres mesures de la puissance du gamma chez les souris Tg2576 (voir partie 3 ci-dessous), excluant des problèmes liés à la qualité des EEG.

b. Manipuler les neurones à parvalbumine pour manipuler les oscillations gamma chez les souris Tg2576

Parallèlement aux mesures des oscillations gamma au cours du test HOO, nous avons mis au point une méthode permettant de manipuler les interneurons PV des souris Tg2576. Nous avons choisi la technique de l'optogénétique car elle permet un contrôle rapide et discret d'une population spécifique de neurones *in vivo*. Ainsi, pour ces expériences, nous avons utilisé des souris PV::Cre, c'est-à-dire exprimant l'enzyme cre-recombinase spécifiquement dans les interneurons PV. Ceci permet l'expression du canal ChETA, spécifiquement dans les interneurons PV afin de les activer lors des stimulations lumineuses. Nous avons choisi d'injecter le virus dans les cortex pariétaux dans le but initial d'augmenter la puissance des oscillations gamma de façon discrète lors de l'apprentissage ou du rappel d'un objet, ce qui nécessite l'activation de cortex somato-sensoriel (Cf Méthodes p.83).

Pour pouvoir contrôler les interneurons PV des souris Tg2576, nous avons croisé des souris femelle PV::Cre^{+/+} (fond génétique 100% Bl6) avec les souris mâles Tg2576 (50% Bl6 et 50% SJL), donnant naissance à une progéniture soit NTg/PV::Cre^{+/-}, soit Tg2576/PV::Cre^{+/-} (75% Bl6 et 25% SJL) (Cf méthodes p.82).

Spécificité de l'injection virale

Afin de vérifier la spécificité de notre virus, des contrôles histologiques ont été réalisés sur des coupes de cerveaux de souris NTg/PV::Cre (n=4) injectées dans le cortex pariétal avec le virus contrôle (AAV-mCherry). Trois semaines après l'injection virale, l'immunohistochimie de la mCherry met en évidence un marquage visible au moins 1mm en avant et en arrière du site d'injection, que ce soit par la présence de fibres ou plus rarement de somas marqués (Figure 66 ; A). La double-immunohistochimie PV/mCherry (Figure 66 ; B-D) nous a permis d'estimer que proches du centre de l'injection, environ 70% des interneurons PV expriment mCherry. De plus, aucune expression ectopique de la mCherry n'a été observée dans des neurones n'exprimant pas la PV. Ainsi, malgré la réduction de l'expression de la Cre dans notre lignée hétérozygote - comparativement à la lignée homozygote originale - l'efficacité de notre virus Cre-dépendant semble être similaire à ce qu'on peut trouver dans la littérature (Cardin et al., 2009).

Grâce à ces informations, nous avons pu injecter le virus contenant le canal ChETA (AAV-DIO-ChETA-eYFP) spécifiquement dans les cortex pariétaux. Si l'immunohistochimie d'eYFP indique que ChETA est fortement exprimé au niveau du site d'injection (Figure 67 ; B), nous avons pu observer la présence de fibres ou même de corps cellulaires dans des structures cérébrales relativement éloignées des sites d'injection. Ainsi la présence de fibres marquées

dans l'hippocampe met en évidence certaines projections extra-corticales des interneurons PV du cortex pariétal. Le virus pouvant avoir des propriétés antérogrades lorsqu'il est capté par les axones (Yizhar et al., 2011a), nous avons observé certains somas de neurones PV dans les noyaux thalamiques qui exerceraient une inhibition sur le cortex pariétal (Figure 67 ; D-E). Ainsi, d'après ces observations anatomiques, une stimulation lumineuse au niveau du site d'injection devrait induire non seulement une dépolarisation des interneurons PV locaux qui vont modifier l'activité neuronale pariétale, mais devrait également influencer l'activité des régions de projections extra-pariétales (ici l'hippocampe, Figure 67 ; C), voire provoquer la dépolarisation de neurones PV distaux projetant au niveau du site d'injection.

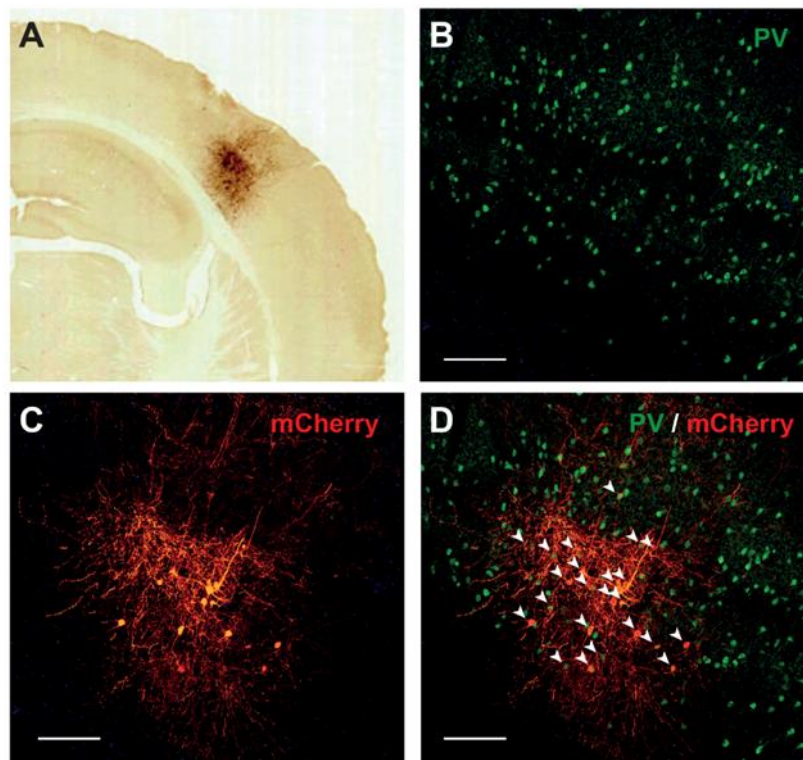


Figure 66 : Le virus AAV-DIO-mCherry est exprimé spécifiquement dans les interneurons PV. (A) L'immunohistochimie de mCherry indique que le site d'injection est correctement situé dans le cortex pariétal. (B-D) La double immunohistochimie PV/mCherry révèle que la mCherry, indiquant l'insertion de l'ADN virale dans la cellule, est présente uniquement dans les cellules qui expriment PV.

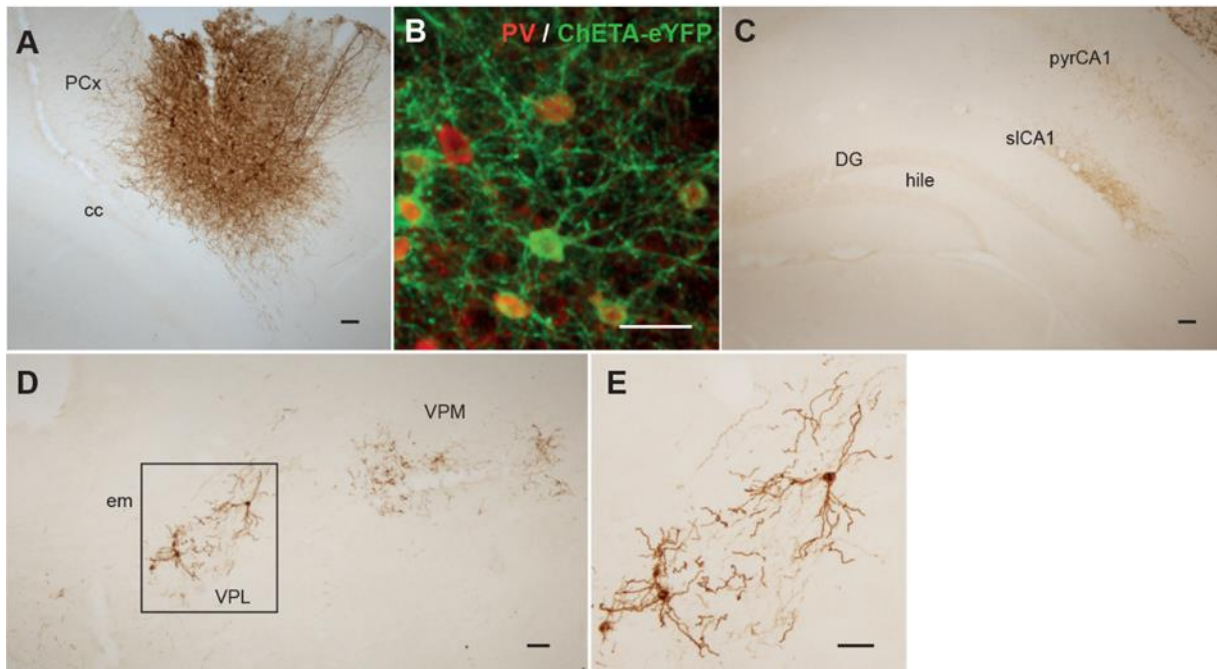


Figure 67 : L'expression du virus AAV-DIO-ChETA-eYFP n'est pas limitée au site d'injection. L'injection est circonscrite au cortex pariétal (A) et l'expression de ChETA-eYFP est spécifique aux cellules PV (B). Cependant des fibres ChETA-eYFP sont visibles dans l'hippocampe (C) témoignant de la projection des neurones PV du cortex pariétal dans cette région. Plus surprenant, des corps cellulaires sont observés dans des noyaux thalamiques (D, E), pourtant à grande distance du site d'injection. PCx: cortex pariétal; cc: corps calleux; DG: gyrus denté; slCA1: CA1 stratum lacunosum moleculare; pyrCA1: CA1 couche pyramidale; em: external medullary lamina du thalamus; VPL, VPM: noyaux thalamiques ventraux posterolatéral et posteromédian . Barres d'échelle : 25 μ m.

Les stimulations lumineuses

Après nous être assurés que nous étions capables de faire exprimer le canal ChETA dans le cortex de nos animaux, nous avons entrepris la validation du protocole de stimulation permettant d'induire localement des oscillations gamma chez l'animal anesthésié. Ainsi, des souris NTg/PV::Cre^{+/-} et Tg2576/PV::Cre^{+/-} ont reçu les injections virales permettant l'expression de ChETA dans le cortex pariétal, comme décrit précédemment (Cf méthodes p.83). Des flashes de lumière bleue (473nm, 1ms) ont été délivrés à différentes fréquences (10, 20, 40, 80 Hz) et à différentes intensités (5, 10, 17 mW) pendant 30 s *via* une fibre optique. Une électrode de LFP, placée dans la zone d'injection, permet de vérifier l'effet des stimulations lumineuses sur l'activité neuronale locale (Figure 68).

Onze souris, sous anesthésie gazeuse, ont reçu une injection de solution contenant le virus (AAV-DIO-ChETA-eYFP) dans chacun des cortex pariétaux (droit et gauche), ce qui nous a permis de tester l'effet de la stimulation optogénétique sur deux sites d'enregistrement par souris. Deux souris NTg et 5 souris Tg2576 ont été utilisées pour l'analyse des données, les autres ayant permis la mise en place du protocole expérimental. Les contrôles histologiques effectués à la suite de ces expériences ont permis de vérifier l'expression de ChETA au niveau des 4 sites d'enregistrement des 2 souris NTg et au niveau de 8 des 10 sites d'enregistrement

pour les 5 souris Tg2576 (les deux sites ne présentant pas d'expression de ChETA n'ont pas montré d'effet de la stimulation lumineuse).

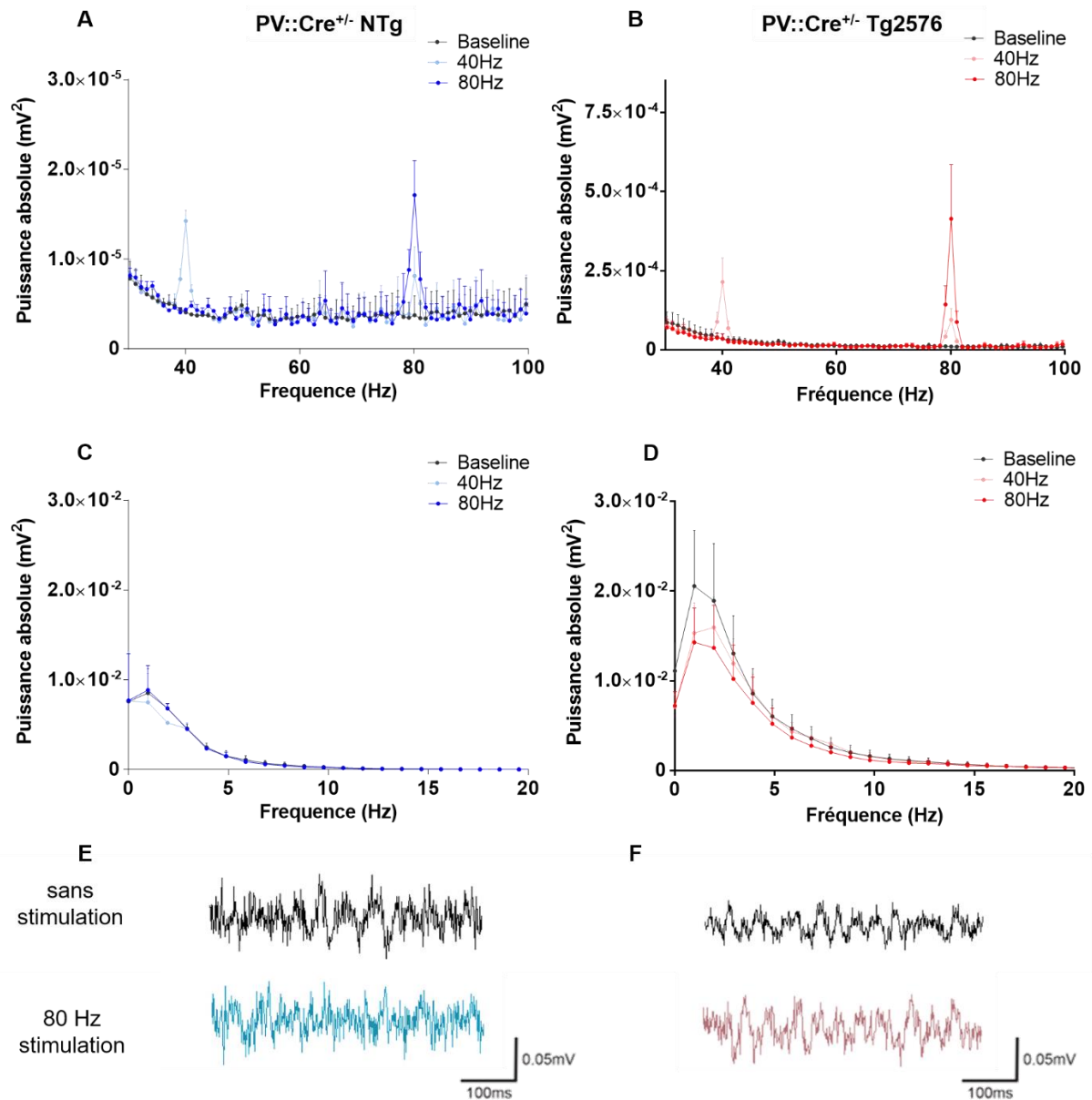


Figure 68 : L'activation des interneurons PV dans le cortex pariétal génère des oscillations gamma, chez l'animal anesthésié. Pendant 30s, des trains de flashes lumineux (1ms, 473nm, 10 mW) sont délivrés à une fréquence de 40Hz ou 80Hz au niveau du cortex pariétal des souris NTg/PV::Cre^{+/-} et Tg2576/PV::Cre^{+/-} ayant reçu une injection de virus AAV-DIO-ChETA-eYFP. **(A et C)** Les spectres de puissance absolue dans la bande de basse fréquence (0-20Hz, C) et de gamma (30-100Hz, A) des souris NTg/PV::Cre^{+/-} montrent seulement une nette augmentation à 40Hz ainsi qu'un effet plus faible à 80Hz lorsque la stimulation à 40Hz est appliquée (n=4 site, sur 2 souris); courbe bleu clair). La stimulation à 80 Hz induit une nette augmentation à 80Hz (courbe bleu foncé). **(B et D)** Les mêmes résultats sont observés chez les souris Tg2576/PV::Cre^{+/-} (n=8 sites, sur 5 souris). Cependant, ces souris montrent une activité gamma beaucoup plus élevée en l'absence de stimulation (en noir; notez les différences d'échelle avec les souris NTg/PV::Cre^{+/-}), et semble répondre plus amplement aux stimulations lumineuses délivrées à 40 et 80 Hz comparées aux souris NTg/PV::Cre^{+/-} (courbes bleu clair et foncé). **(E et F)** Exemples de LFP (0,5s; filtre passe haut de 3 Hz) sans ou avec stimulation lumineuse à 80 Hz pour chaque génotype illustrant les oscillations gamma induites par la stimulation lumineuse des interneurons PV. Notez ici encore les différences d'échelle entre génotypes.

Nous avons calculé le spectre de puissance du signal EEG enregistré pendant 30s de ligne de base et pendant 30s de stimulations lumineuses pour chaque fréquence et puissance de stimulation. Seules les stimulations à 40 et 80 Hz ont montré un effet flagrant sur l'activité oscillatoire, comme décrit dans la littérature (Cardin et al., 2009; Sohal et al., 2009). Sur l'ensemble des souris NTg/PV::Cre^{+/-} testées, un pic de puissance aux fréquences 40 ou 80 Hz est observé lors de la stimulation lumineuse à la fréquence correspondante (Figure 68 ; A et C). En revanche, lors de la stimulation lumineuse à 20Hz, nous n'avons pas observé d'effet très net sur la puissance des oscillations à cette fréquence, mais plutôt une augmentation de la puissance à 40, 60 et 80 Hz. Ces données indiquent que les stimulations lumineuses délivrées à des fréquences de 40 ou 80 Hz entraînent la dépolarisation synchrone des interneurons PV aux fréquences correspondantes, se traduisant par l'augmentation de la puissance de gamma dans le réseau local. Lors de l'exécution du même protocole chez les souris Tg2576/PV::Cre^{+/-} (Figure 68 ; B et D), nous avons observé une puissance de gamma en absence de stimulation très supérieure à celle mesurée sur les souris NTg/PV::Cre^{+/-} (NTg : 10⁻⁶ mV² et Tg2576 : 10⁻⁵ mV²). Cette augmentation de la puissance des activités entre 30Hz et 100Hz est en accord avec les observations sur l'animal vigile qui ont été réalisées en parallèle (Cf Résultats p.97). Les stimulations lumineuses à 40Hz et 80Hz parviennent toutefois à décupler la puissance des activités locales aux fréquences correspondantes (Figure 68 ; B).

Ainsi, nous avons bien réussi à induire des oscillations gamma aussi bien chez les souris NTg/PV::Cre^{+/-} que Tg2576/PV::Cre^{+/-} (Figure 68). Nous avons pu déterminer chez les souris NTg/PV::Cre^{+/-} que des stimulations de 1 à 5mW/mm² aux fréquences de 40 ou 80Hz sont suffisantes pour induire une robuste augmentation de la puissance du gamma aux fréquences correspondantes. Nous pouvons noter que les souris Tg2576/PV::Cre^{+/-} auraient tendance à être plus sensibles aux stimulations lumineuses que les souris NTg/PV::Cre^{+/-}.

Caractérisation du phénotype comportemental des souris

Tg2576/PV::Cre^{+/-}

Parallèlement aux expériences présentées précédemment, et avant de pouvoir manipuler les interneurons PV chez l'animal vigile, nous avons voulu nous assurer de l'expression du phénotype comportemental de la nouvelle lignée de souris Tg2576/PV::Cre^{+/-}. Nous avons donc commencé par soumettre des souris Tg2576/PV::Cre^{+/-} de 6 mois au test HOO présenté ci-dessus. Nous avons montré précédemment qu'un délai de 14 jours permettait de mieux mettre en évidence l'oubli chez les souris Tg2576 de 6 mois (Cf Résultats I.a ci-dessus; Figure 63 ; A). Ainsi, nous avons décidé, pour les expériences réalisées sur les souris Tg2576/PV::Cre^{+/-} de 6 mois, de ne plus faire le test d'oubli après un délai de 7 jours et de

passer directement à la mesure de l'oubli après un délai de 14 jours. Par ailleurs, les souris Tg2576 utilisées pour les enregistrements électrophysiologiques présentaient toujours une locomotion plus élevée que les souris NTg à la fin de la phase d'habituation (Cf Résultats I.a ci-dessus; Figure 63 ; B). Dans le but de tester si les souris Tg2576/PV::Cre^{+/-} étaient capables d'atteindre un plateau d'activité locomotrice comparable à celle des souris NTg dans un environnement familier, nous avons augmenté la durée de la période d'habituation en passant de 4 à 6 séances d'habituation.

Le premier résultat surprenant fut que les souris Tg2576/PV::Cre^{+/-} présentent une activité locomotrice similaire à celle des souris NTg/PV::Cre^{+/-} pendant toutes les sessions de l'HOO (Figure 69 ; A). Nous pouvons en conclure que, contrairement aux souris Tg2576, les souris Tg2576/PV::Cre^{+/-} ne présentent pas d'hyperactivité à 6 mois. Cependant, les souris Tg2576/PV::Cre^{+/-} semblent présenter un rebond de l'activité locomotrice après un délai de 14 jours qui n'est toutefois pas significatif (locomotion à la session 7, Tg2576/PV::Cre^{+/-} vs NTg/PV::Cre^{+/-} : t-test: $p = 0.38$).

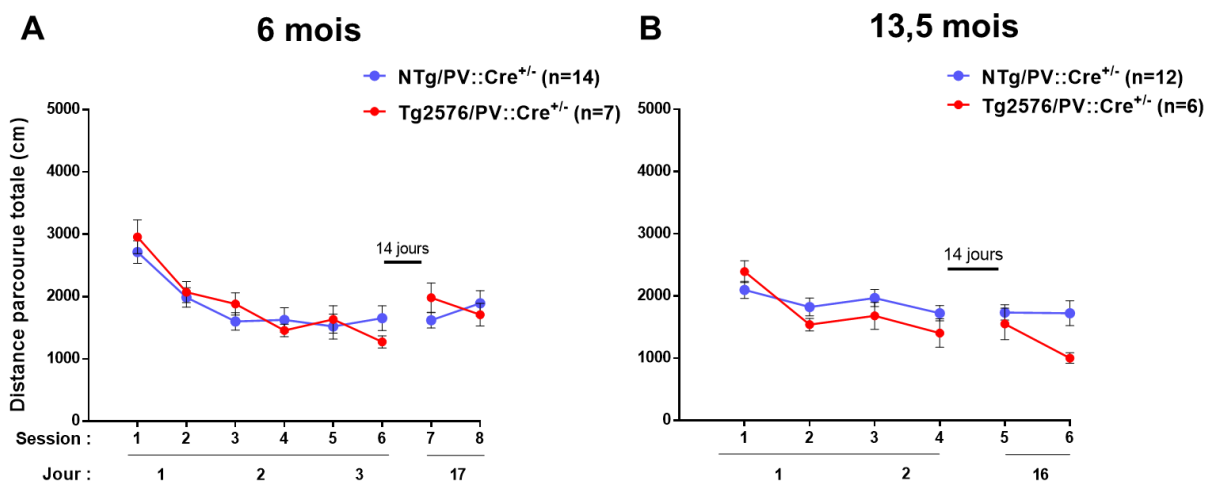


Figure 69 : **Phénotypes comportemental de la lignée Tg2576/PV::Cre^{+/-} dans le test d'habituation/oubli dans un openfield (HOO).** Les souris ont été soumises au test HOO une première fois à l'âge de 6 mois (A) puis une seconde fois à l'âge de 13.5 mois (B). Les distances parcourues dans l'openfield sont indiquées en rouge pour les souris Tg2576/PV::Cre^{+/-} et en bleu pour leurs contrôles respectifs non transgéniques. Les souris Tg2576/PV::Cre^{+/-} ne présentent ni hyper-locomotion, ni oubli. Chaque point représente le nombre de cm parcourus pendant les 5 minutes de chaque session (moyenne +/- SEM). Les moyennes sont comparées à chaque session entre les deux génotypes à l'aide d'un test-t avec correction de Sidak (aucune différence significative n'a été observée).

Ainsi, nous avons estimé que ces souris pourraient présenter un déficit de mémoire contextuelle à 6 mois. Dans le but de confirmer ces résultats, nous avons de nouveau testé ces mêmes souris à 13.5 mois, en supposant que les déficits mnésiques devraient être plus flagrants à un âge plus avancé. Cette fois-ci, nous avons fait 4 sessions d'habituation seulement car les souris des deux génotypes présentaient un plateau d'activité locomotrice dès la session 4. A cet âge, nous n'avons observé chez les souris Tg2576/PV::Cre^{+/-} ni

d'hyperactivité locomotrice ni de rebond d'activité à la session 5 (qui suit le délai de 14 jours sensé provoquer un oubli) (Figure 69 ; B). Ces souris ne présentent donc pas d'hyperactivité, ni de déficit de la mémoire contextuel à 13.5 mois. Nous pouvons alors conclure que la lignée Tg2576/PV::Cre^{+/-} présenterait un phénotype comportemental différent que la lignée Tg2576.

Afin de nous assurer que cette conclusion n'est pas restreinte à un seul test comportemental, nous avons aussi testé la mémoire sociale d'un lot de souris de la lignée Tg2576/PV::Cre^{+/-} à 6, 10 et 14 mois. Ce test permet d'évaluer la capacité des souris à faire la distinction entre un individu familier et un individu inconnu. Après avoir vérifié que les souris ont une sociabilité normale (test de préférence sociale, Méthodes p.77), le temps d'interaction de la souris testée avec deux autres souris qui lui sont présentées, l'une familière et l'autre inconnue, est mesuré. Dans ce test, des souris capables de mémoire sociale passent plus de temps à interagir avec la souris inconnue qu'avec la souris familière (test de reconnaissance sociale, voir Méthodes p.77).

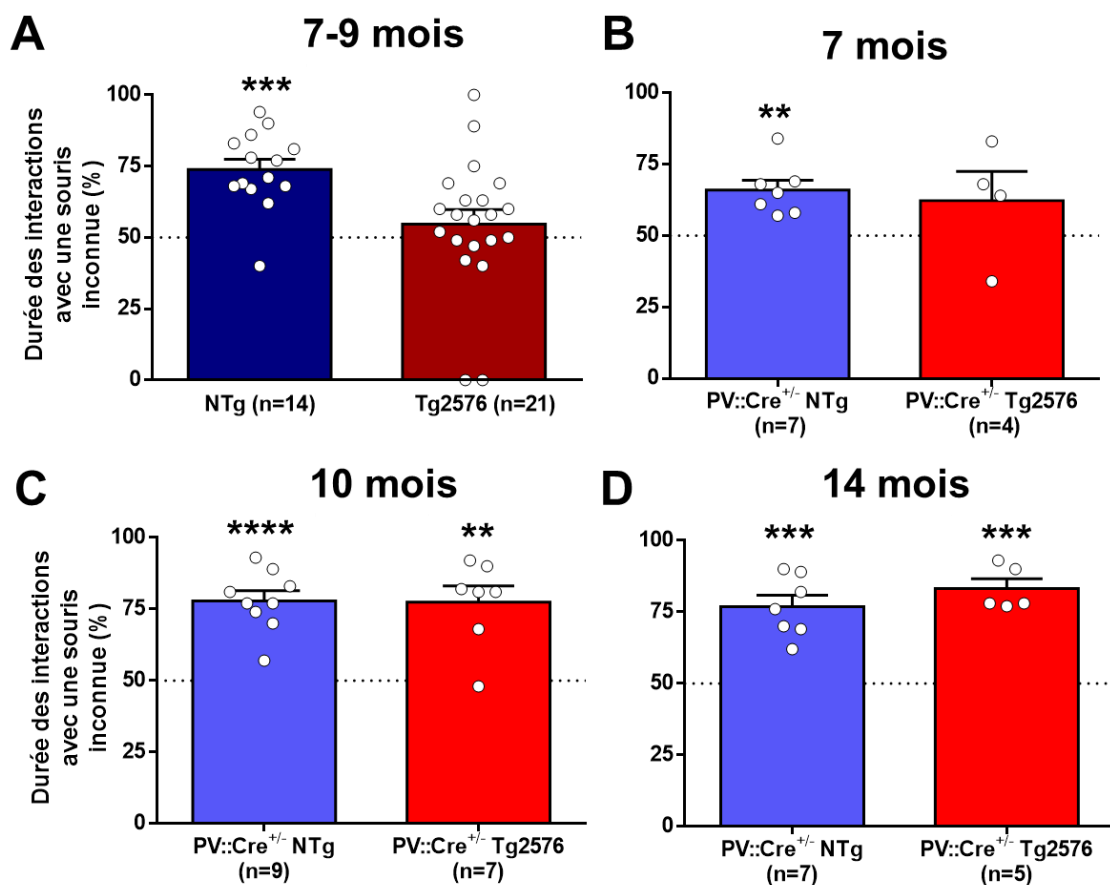


Figure 70 : Contrairement aux souris Tg2576, les souris Tg2576/PV::Cre^{+/-} ne présentent pas de déficit dans le test de reconnaissance sociale dans le dispositif à trois chambres. Les souris transgéniques (en rouge) ou leurs congénères non transgéniques respectifs (en bleu) sont placées en présence d'un congénère familier et d'une souris inconnue. Les durées d'interaction avec la souris nouvelle sont exprimées en pourcentage de la somme des durées d'interaction avec les deux souris. Les souris Tg2576 âgées de 7-9 mois (A) présentent un déficit significatif de mémoire sociale; alors que les souris Tg2576/PV::Cre^{+/-} de 7 mois (B), 10 mois (C) et 14 mois

(D) n'en présentent pas. Les barres représentent les moyennes \pm SEM et les ronds les valeurs individuelles. Chaque moyenne est comparée à 50 ainsi qu'à son groupe contrôle non-transgénique respectif (*: $p > 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$).

Ainsi, grâce à ce test, Christophe Rey, doctorant au sein de l'équipe, a montré que les souris NTg âgées de 7 à 9 mois présentent une mémoire sociale normale (Figure 70 ; A). En revanche, les souris Tg2576 du même âge passent autant de temps à explorer les deux souris, illustrant leur incapacité à différencier une souris familière d'une souris nouvelle (Figure 70 ; A). Leur préférence pour la souris inconnue n'est pas significativement différente du hasard (test par rapport à 50%, $p = 0.36$) et est significativement plus basse que celles de leurs congénères NTg (test par rapport à 50%, $p = 0.0024$). Les souris Tg2576 présentent donc un déficit de la mémoire sociale entre 7 et 9 mois.

Au contraire, les résultats obtenus pour les souris Tg2576/PV::Cre^{+/-} à différents âges ne montrent pas de différence entre ces souris et leur congénères NTg (Figure 70 ; C-D). Ainsi, les souris de la lignée Tg2576/PV::Cre^{+/-} ont un phénotype comportemental différent de la lignée Tg2576, avec une absence de déficit mnésique, dans au moins deux tests dépendants de l'hippocampe (Hitti, F. L. et Siegelbaum, S. A., 2014; Verret et al., 2012).

Pour essayer de comprendre l'origine de cette différence entre les deux lignées, nous avons vérifié la présence de plaques amyloïdes chez ces souris. Nous avons bien observé la présence de ces plaques dans le cortex et l'hippocampe à 14 mois, un défaut d'expression du transgène hAPP n'est donc vraisemblablement pas la cause de l'absence de trouble mnésique. Nous nous sommes alors intéressés à l'influence du fond génétique. En effet, il a été démontré quelques années auparavant dans l'équipe qu'il pouvait y avoir un impact du fond génétique sur l'expression du phénotype comportemental des souris Tg2576 (Lassalle et al., 2008).

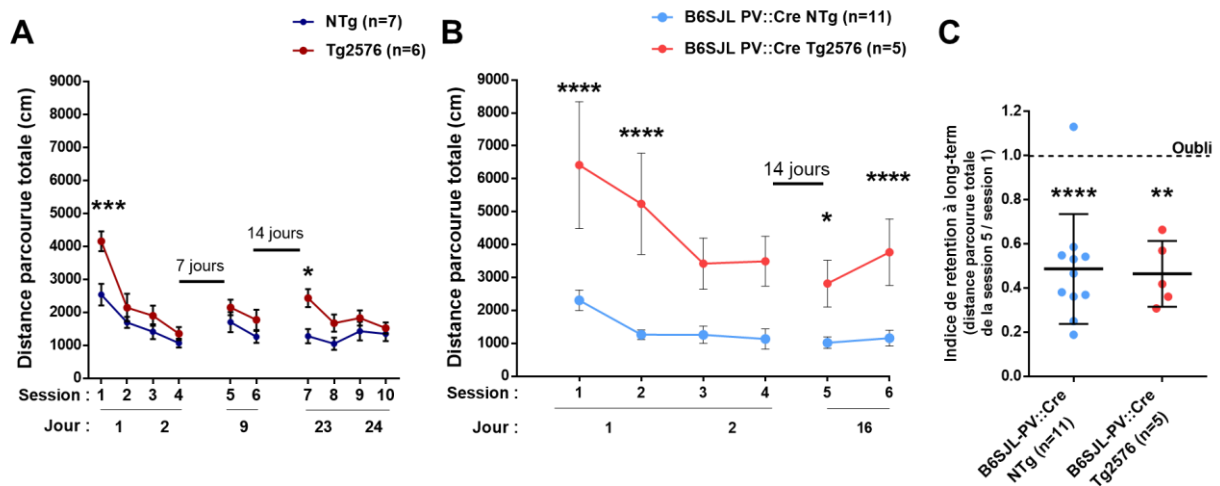


Figure 71 : Comparaison des phénotypes comportementaux des lignées Tg2576 et B6SJL-Tg2576/PV::Cre dans le test d'habituation/oubli dans un openfield (HOO). Ces deux graphiques présentent les distances moyennes parcourues (en cm \pm SEM) pour chaque session du test d'habituation/oubli dans un openfield (HOO). Le panneau A reprend, à titre de comparaison, les données présentées dans la Figure 63 pour la lignée Tg2576 mais avec une échelle comparable à celle du panneau B représentant les valeurs obtenues pour la lignée B6SJL-Tg2576/PV::Cre. Les souris de la lignée B6SJL-Tg2576/PV::Cre^{+/-} présentent une hyperactivité en session 1. Celle-ci s'amenuise au cours des sessions d'habituation (1 à 4), sans pour autant atteindre les niveaux de locomotion de leurs congénères non transgéniques comme c'est le cas pour la lignée Tg2576. Ces souris sont ainsi capables d'apprentissage. Les souris B6SJL Tg2576/PV::Cre^{+/-} et leurs congénères non transgéniques ne montrent pas non plus d'oubli à la session 5, 14 jours après la dernière session d'apprentissage, contrairement aux souris Tg2576. Le panneau C représente le calcul de l'indice de rétention à long-terme (distance parcourue totale de la session 5 / session 1). Les indices de rétentions moyens à 14 jours des souris NTg/PV::Cre^{+/-} et Tg2576/PV::Cre^{+/-} sont significativement inférieurs au score de non rétention (*t*-test vs 1, ***p*<0.01 et ****p*<0.0001), démontrant un maintien à long terme de l'habituation à l'openfield. Les moyennes sont comparées à chaque session entre les deux génotypes à l'aide d'un test-*t* avec correction de Sidak (* : *p*<0.05, *** : *p*<0.001, **** : *p*<0.0001).

Ainsi, nous avons généré une nouvelle lignée avec un fond génétique plus proche de la lignée Tg2576 d'origine (50%BI6 et 50%SJL) en croisant une première fois les souris femelles BI6/PV::Cre (100%BI6) avec des mâles SJL (100%SJL) pour donner naissance à une lignée BI6(50%)-SJL(50%)/PV::Cre^{+/-} dont les femelles ont été croisées avec un mâle BI6(50%)-SJL(50%)/Tg2576. Leur descendance présente alors un fond génétique BI6(50%)-SJL(50%) pouvant donner des souris Tg2576 et NTg qui sont soit PV::Cre^{+/-}, soit PV::Cre^{-/-}. Cette lignée, dont le fond génétique est plus proche de celui de la lignée Tg2576, est alors nommée B6SJL-Tg2576/PV::Cre (Méthodes p.82).

Nous avons passé ces souris dans une batterie de tests comportementaux. Dans le test de l'HOO (Figure 71 ; A), les souris B6SJL-Tg2576/PV::Cre^{+/-} sont hyperactives comparativement à leurs congénères NTg (Test de Sidak; B6SJL-Tg2576/PV::Cre^{+/-} vs B6SJL-NTg/PV::Cre^{+/-} S1, *p*=0.0003 et S2 *p*=0.0004) (Figure 71 ; B). Elles sont aussi capables de s'habituer progressivement à l'environnement, sans toutefois atteindre le même niveau d'activité locomotrice que leurs congénères NTg à la dernière session de l'habituation (Test de Tukey;

S1 vs S4, B6SJL-NTg/PV::Cre^{+/-}, p= 0.011; B6SJL-Tg2576/PV::Cre^{+/-}, p<0.0001) (Figure 71 ; B).

Après un délai de 14 jours, les souris B6SJL-NTg/PV::Cre^{+/-} et leurs congénères Tg2576 ne présentent pas de rebond de l'activité locomotrice, signifiant qu'elles ne présentent pas de déficit mnésique dans ce test de mémoire contextuelle (Figure 71 ; B). Il faut cependant noter que l'activité locomotrice des souris B6SJL-Tg2576/PV::Cre^{+/-} est sujette à une très grande variabilité interindividuelle, comme c'était le cas pour les souris Tg2576 utilisées pour les mesures électrophysiologies décrites plus haut. Nous avons alors calculé l'indice de rétention à 14 jours (Figure 71 ; C). Les scores de rétention des souris B6SJL-NTg/PV::Cre^{+/-} et B6SJL-Tg2576/PV::Cre^{+/-} à 14 jours sont significativement inférieurs à 1 (moyenne ± SEM : B6SJL-NTg/PV::Cre^{+/-}: 0.49 ± 0.08; B6SJL-Tg2576/PV::Cre^{+/-}: 0.47 ± 0.07), ce qui illustrent qu'elles n'ont pas oublié le contexte, et cela malgré une forte hyperactivité chez les souris B6SJL-Tg2576/PV::Cre^{+/-}.

Quelques souris de cette lignée (B6SJL-Tg2576/PV::Cre^{+/-}: n=3; B6SJL-NTg/PV::Cre^{+/-}: n=7) ont été soumises à des tests de localisation d'objet et de mémoire sociale à des âges plus avancés (9 et 12 mois), mais la faiblesse des effectifs ne permet pas de confirmer l'absence ou la présence de déficit mnésique chez ces souris (données non montrées en raison de la faiblesse des effectifs). Cependant un autre test de mémoire sociale a été réalisé chez ces mêmes souris (test à 5 essais; Kogan et al., 2000), ne révélant pas de déficit des souris B6SJL-Tg2576/PV::Cre^{+/-} que ce soit à 9 ou 12 mois (données non montrées en raison de la faiblesse des effectifs). Ainsi, malgré un fond génétique, en théorie identique à celui des souris Tg2576, les souris B6SJL-Tg2576/PV::Cre^{+/-} présentent un phénotype comportemental différent de celui des souris de la lignée Tg2576, sans déficit de mémoire avéré. Elles ne peuvent donc pas être utilisées pour répondre à notre question de départ : la modulation des oscillations gamma pourrait-elle avoir un effet bénéfique sur les fonctions cognitives dans le cadre de la MA ?

Ce projet a alors été interrompu. Cependant d'autres auteurs ont corroboré notre hypothèse de travail. En effet, Iaccarino et ses collaborateurs ont montré en 2016, que stimuler les interneurons PV aux fréquences gamma (40 Hz) permettaient de stimuler la clairance des dépôts du peptide amyloïde β par le biais de l'activation de la microglie dans la lignée de souris 5xFAD/PV::Cre (Iaccarino et al., 2016). Ils ont aussi montré que ces oscillations gamma peuvent être induites par des stimuli sensoriels, par exemple des stimuli visuels (« flickering » ou stroboscope à 40 Hz), et que cela a, dans le cortex visuel, le même effet qu'une stimulation optogénétique des interneurons PV à 40 Hz. Ils n'ont cependant pas montré d'amélioration

des capacités cognitives des souris modèles de la MA avec cette manipulation. Ceci n'a pas empêché la mise en place d'études cliniques, chez l'homme, visant à stimuler les oscillations gamma dans les aires corticales par le biais de stimuli externes auditifs, vibratoires et visuels afin de traiter cette maladie (McDermott et al., 2018) (NCT03556280, NCT03661034, NCT03543878, NCT03657745, et NCT02663531; <https://clinicaltrials.gov/>).

c. Discussion

Le but de cette partie était, dans un premier temps, de mettre en place un protocole expérimental permettant de révéler des déficits de mémoire à long-terme chez les souris Tg2576 âgées de 6 à 9 mois, correspondant à une pathologie Alzheimer modérée, et de déterminer si ces troubles comportementaux sont associés à des perturbations de l'activité cérébrale, notamment des oscillations gamma, observables sur l'EEG. Dans un second temps, nous avons cherché à mettre en place un protocole permettant de moduler l'activité gamma par l'activation spécifique des interneurons PV *in vivo*, chez l'animal anesthésié.

Le paradigme comportemental utilisé dans cette étude a permis de confirmer le phénotype hyperactif des souris Tg2576 décrit dans plusieurs études (Gil-Bea et al., 2007; King et al., 1999; Ognibene et al., 2005; Verret et al., 2013). Nous avons également pu révéler que les souris Tg2576 sont capables de mémoriser un environnement simple lorsqu'elles y sont placées de manières répétées et rapprochées dans le temps, comme en témoigne leur habituation entre les sessions 1 et 4 de l'HOO, et conformément à ce qui a été décrit dans différentes études sur les souris hAPPJ20 (Martinez-Losa et al., 2018; Orr et al., 2015; Sanchez et al., 2012; Verret et al., 2012). Toujours en accord avec ces études, nos données indiquent que les souris Tg2576 présentent un oubli lié au contexte dans l'openfield à partir de 7 jours, oubli qui semble plus prononcé après un délai de 14 jours. Nous avons choisi ce test d'HOO pour son approche naturaliste qui consiste à observer le comportement d'un animal libre de ces mouvements dans un environnement où aucune tâche n'est demandée. Cette approche a permis en outre de révéler de fortes différences interindividuelles chez les souris Tg2576. Cela peut s'expliquer par le fait que les souris sont âgées de 6 à 9 mois lors de nos expériences, qui est un âge où les premiers troubles cognitifs peuvent être mesurés dans cette lignée (Lesne et al., 2006; Westerman et al., 2002). Ainsi, à cet âge, les souris Tg2576 peuvent montrer 2 phénotypes comportementaux différents dans l'HOO : certaines souris n'ont pas de déficits et sont comparables aux souris NTg du même âge, alors que d'autres souris présentent des troubles majeurs cognitifs dès le début des expériences. On peut donc classer le comportement des souris sur une échelle allant des troubles mnésiques mineurs aux troubles majeurs qui correspondrait respectivement à une altération de la mémoire à 14 jours seulement, une altération de la mémoire à 7 et 14 jours et enfin une altération de

l'apprentissage. Il semblerait donc que 6-9 mois soit une fenêtre permettant de mettre en évidence cette échelle des troubles cognitifs dans la pathologie chez les souris Tg2576, c'est pour cela que nous avons décidé de n'exclure aucune souris quel que soit leur comportement afin de pouvoir corrélérer leurs performances comportementales avec leurs enregistrements EEG.

Grâce au couplage de l'HOO avec des techniques d'EEG, nous nous sommes intéressés aux différences d'activités oscillatoires entre les souris NTg et Tg2576 placées dans un environnement nouveau, puis familier, et enfin lors d'un rappel à long-terme de 14 jours. Nous nous sommes particulièrement intéressés aux oscillations gamma qui sont fortement associées aux facultés cognitives (Sederberg et al., 2007; Yamamoto et al., 2014). Nos analyses de l'EEG ont mis en évidence une augmentation de la puissance des fréquences gamma (40-80 Hz) dans un environnement nouveau chez les souris Tg2576 par rapport aux souris NTg. Ces données sont confirmées par les enregistrements électrophysiologiques des souris anesthésiées. Ainsi, cet état de forte puissance de gamma serait un état basal pour les souris Tg2576. En outre, cette augmentation semble exacerbée dans un environnement nouveau chez des souris présentant des troubles mnésiques qui aurait tendance à s'atténuer lorsque l'environnement devient familier, donc dans son état basal. Cette augmentation de la puissance des oscillations gamma, que ce soit dans un environnement familier ou nouveau, va à l'inverse de notre hypothèse de départ, et de ce qui a été observé chez les souris hAPPJ20 (Verret et al., 2012), 5XFAD (Schneider et al., 2014), et TgCRND8 (Hamm et al., 2017). Cependant, d'autres modèles de souris de la MA montre aussi une augmentation de la puissance des oscillations gamma, comme les souris APP23 (Ittner et al., 2014), les Tg(APP695.K595N-M596L) et APP695/PS1A246E (Wang et al., 2002) et cela semble aussi être le cas pour les souris APP^{swe}/Ps1dE9 (Gurevicius et al., 2013). Cependant, Wang et collaborateurs ont montré que les souris Tg(APP695.K595N-M596L) et APP695/PS1A246E présentaient une augmentation des oscillations de 14 à 40 Hz dès 7 mois alors que les souris ayant seulement la mutation PS1A246E ne montraient pas de différence par rapport aux souris NTg. De plus, cette augmentation aurait tendance à s'atténuer avec l'âge (Wang et al., 2002). Parallèlement aux enregistrements EEG, Wang et collaborateurs ont aussi quantifié, dans le cortex et l'hippocampe, une augmentation d'A β soluble à 13 mois entre les souris portant la mutation APP ou PS1 seule, et qui est fortement amplifié chez les souris portant la double mutation de APP et PS1. Ils émettent alors l'hypothèse que l'altération des oscillations seraient plus dépendante de la mutation sur APP que la charge amyloïde du cerveau (Wang et al., 2002). Ainsi, dans notre modèle de souris MA, les souris Tg2576 présentent une augmentation de la puissance des oscillations gamma, se rapprochant du phénotype des souris APP23. Cela suggère que l'état du réseau neuronal des souris Tg2576 est différent des souris d'autres

modèles présentant une diminution de la puissance des oscillations gamma. La réponse aux stimulations sensorielles ou externes des interneurons PV pourrait alors être différentes. Malheureusement, parmi les modèles de souris MA présentant une augmentation de gamma, il n'y a pas de résultats disponibles sur les propriétés intrinsèques des interneurons PV. On ne peut donc pas conclure sur la raison de cette augmentation de la puissance des oscillations gamma dans notre modèle.

Parallèlement, nous avons mené à bien les expériences d'optogénétique dans le but de manipuler l'activité gamma afin de restaurer les fonctions cognitives chez les souris Tg2576. Ainsi, l'activation optogénétique des interneurons PV dans le cortex pariétal de souris NTg/PV::Cre^{+/-} et les Tg2576/PV::Cre^{+/-} permet d'induire une augmentation spécifique de la puissance de gamma. Ceci confirme les résultats d'une autre étude utilisant la même approche chez les souris 5XFAD (Iaccarino et al., 2016). D'autre part, nos résultats indiquent que les interneurons PV des souris Tg2576 répondent plus facilement aux stimulations lumineuses que ceux des souris NTg (Figure 68). Plusieurs hypothèses peuvent être mises en avant pour expliquer ce phénomène. La première est que le réseau des interneurons PV serait plus excitable que celui des souris NTg, conduisant à une augmentation du nombre de cellules recrutées pour une stimulation et donc une augmentation de la puissance des oscillations gamma. Pour cela, il serait intéressant d'analyser les propriétés intrinsèques des interneurons PV afin de mieux comprendre leur dysfonctionnement. Une autre hypothèse se base sur les résultats des contrôles immunohistochimiques qui ont permis de mettre en évidence des interneurons PV exprimant ChETA dans des régions extra-corticales, notamment dans des noyaux thalamiques. Les relations entre le cortex pariétal et thalamus ont été très étudiées (Pala et Petersen, 2015; Poulet et al., 2012). Par exemple, lors de l'exploration directe d'un objet, les interneurons PV de la couche 2/3 du cortex pariétal reçoivent de fortes et rapides entrées synaptiques excitatrices provenant du thalamus permettant la transition d'un état cérébral synchronisé à désynchronisé. Ainsi, il est possible que les oscillations déclenchées par la stimulation optogénétique soit le fait des entrées thalamiques au cortex. Pour estimer ce potentiel biais une analyse plus poussée des marquages extra-corticaux devrait être mise en place que ce soit chez les souris NTg ou Tg2576.

Enfin, dans le but de moduler les interneurons PV lors d'une tâche comportementale par le biais de l'optogénétique, nous avons généré la lignée de souris Tg2576/PV::Cre (75%Bl6 et 25%SJL). Cependant, si nous avons pu moduler les oscillations gamma par le biais de l'activation des interneurons PV, nous n'avons pas pu mettre en évidence les déficits cognitifs normalement présents dans la lignée Tg2576, et ce, même à des stades avancés de la pathologie. Le fond génétique d'une lignée a un rôle important lors de l'expression du

phénotype comportemental car il permet d'éviter la variabilité interindividuelle et influe sur la régulation de l'expression génique et/ou l'expression phénotypique de cette régulation. Au laboratoire, nous avons mis en évidence que le fond génétique avait une influence sur le comportement des souris MA (Lassalle et al., 2008). Ainsi, nous avons généré une nouvelle lignée avec un fond génétique plus proche de la lignée Tg2576 (50%Bl6 et 50%SJL), la lignée B6SJL-Tg2576/PV::Cre (50%Bl6 et 50%SJL). Nous avons bien retrouvé des caractéristiques comportementales de la lignée Tg2576 chez les souris B6SJL-Tg2576/PV::Cre, notamment leur hyperactivité locomotrice. Les tests mnésiques réalisés n'ont cependant pas permis de mettre en évidence un déficit pour la majorité des souris. Malheureusement, lors de la dernière reproduction, peu de souris B6SJL-Tg2576/PV::Cre sont nées, et les faibles effectifs n'ont pas pu nous aider à conclure sur la présence d'altération chez ces souris à des âges plus avancés. Il est important de noter que lors des reproductions, la génération F2 présentait des couleurs anormales pour la lignée. En effet, lorsqu'on croise des souris Bl6 de fond génétique pur, c'est à dire avec au moins 5 à 10 rétrocroisements dans la même lignée, avec des souris de fond SJL pur, leurs petits peuvent être de couleur blanche, noire ou marron. Dans les portées issues des croisements que nous avons réalisés, des souris de couleur grise et champagne étaient également présentes. Cela signifie alors qu'un des parents n'est pas de lignée pure et cela peut augmenter très fortement les variabilités interindividuelles et altérer l'expression du phénotype Alzheimer (Bailey et al., 2006). En effet, après examen, les souris Bl6/PV::Cre n'avaient pas été suffisamment rétrocroisées. Ainsi, elles sont actuellement en rétrocroisement pour au moins 5 générations avant de pouvoir être utilisées au laboratoire pour d'autres expériences.

Si le projet initial a été arrêté suite au constat de l'absence de déficit mnésique chez les souris B6SJL-Tg2576/PV::Cre, et à la publication de l'article de Iaccarino et collaborateurs (Iaccarino et al., 2016), les souris B6SJL-Tg2576/PV::Cre peuvent s'avérer être utiles pour répondre à beaucoup d'autres questions. Par exemple, Iaccarino *et al.* ont montré qu'augmenter la puissance des oscillations gamma permet d'activer la microglie, induisant une amélioration de la clairance d'A β (Iaccarino et al., 2016). Cependant, nos souris ont déjà une puissance augmentée de gamma. On peut alors se demander si cette augmentation de puissance de gamma basale pourrait induire une activation microgliale qui pourrait permettre une meilleure clairance de l'A β au début de l'amyloïdopathie, qui serait responsable du phénotype MA progressif des souris Tg2576. Ainsi, il serait intéressant d'étudier l'état d'activation basale de la microglie et la clairance de l'A β dans cette lignée. Il devrait être possible de corrélérer l'activation microgliale à l'augmentation de la puissance de gamma, en tirant partie de la forte variabilité interindividuelle des souris Tg2576 en termes de puissance de gamma. Nous

pourrions aussi comparer l'activation microgliale des souris Tg2576 à celle d'autres lignées MA qui ne présentent pas cette augmentation de puissance des oscillations gamma.

II. Partie 2 - Caractériser les altérations des interneurons à parvalbumine et des perineuronal nets au cours de la pathologie chez les souris Tg2576 : impact de l'environnement enrichi

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés à l'altération de l'activité des interneurons PV dans le cadre de la MA et leurs liens avec les troubles cognitifs en prenant un autre point de vue : le rôle de la matrice extracellulaire qui leur est spécifique, les PNN. Cette matrice entoure le soma et les dendrites proximales des cellules PV et n'apparaît autour des neurones PV qu'à la fin de la période de plasticité corticale (Hensch, 2005). Les PNN auraient un rôle dans la plasticité cellulaire. Leur présence autour des interneurons PV permet à ces cellules de conserver un état mature (Celio, 1993) en stabilisant les synapses existantes et en empêchant de nouvelles synapses de former des contacts sur les cellules PV matures (Kwok et al., 2011).

Des études très récentes ont même démontré que l'absence ou la présence des PNN autour des interneurons PV avait une influence sur l'activité des cellules PV, plus précisément sur le taux d'afférences excitatrices ou inhibitrices qu'ils reçoivent (Favuzzi et al., 2017). De plus, la présence des PNN serait fortement influencée par l'expérience. Ainsi, lors d'un apprentissage ou d'une exposition à un environnement enrichi, le pourcentage d'interneurons PV entourés de PNN diminue, alors que lorsque la mémoire est consolidée après l'apprentissage, ce pourcentage ré-augmente (Favuzzi et al., 2017). La perte de cette matrice, induite par l'injection d'une enzyme permettant sa dégradation (ChABC), semble suffisante pour induire une plasticité hippocampique aberrante et des déficits mnésiques (Dominguez et al.; Donato et al., 2013). De plus, les PNN ont aussi un rôle protecteur vis-à-vis des interneurons PV en les protégeant du stress oxydatif (Cabungcal et al., 2013), leur absence pourrait donc altérer l'intégrité des interneurons PV.

Les PNN ont été très peu étudiés dans le cadre de la MA et les résultats des quelques études disponibles ne permettent pas de conclure quant à leur éventuelle altération chez les patients atteints de la MA ou chez les souris modèles (Baig et al., 2005; Lendvai et al., 2013; Morawski et al., 2010b), et une partie des divergences observées entre les différentes études pourraient s'expliquer par les différences de stades de la maladie.

Les souris Tg2576 présentent l'avantage d'être un modèle très progressif de la MA. Il est ainsi possible, en travaillant à différents âges, de détailler quels éléments de la physiopathologie amyloïde précèdent ou suivent l'apparition des troubles mnésiques.

De plus, il avait déjà été démontré au laboratoire qu'un séjour transitoire dans un environnement enrichi entre 3 et 5.5 mois permet de préserver la mémoire spatiale des souris Tg2576 jusqu'à 8 mois après leur sortie d'enrichissement (Verret et al., 2013). Ainsi, nous

avons fait l'hypothèse que l'effet bénéfique de l'environnement enrichi sur les souris Tg2576 pourrait être dû à une modulation des interneurons PV et/ou de leur PNN.

L'objectif de cette partie est d'examiner 1) comment les PNN entourant les interneurons PV hippocampiques sont affectés pendant le décours de la pathologie Alzheimer; et 2) comment les PNNs autour des interneurons PV sont modulés après un séjour dans un environnement enrichi dont on sait qu'il améliore les performances cognitives des souris Tg2576.

a. Méthodes

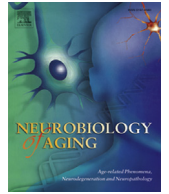
Nous avons compté le nombre d'interneurons PV pourvus de PNN (PNN+/PV+), ainsi que le nombre total d'interneurons PV (PV+), dans les aires CA1, CA2 et CA3 de l'hippocampe de souris Tg2576 femelles élevées dans leur cage de laboratoire standard. Nous avons choisi les âges : 3 mois, lorsqu'il n'y a pas de déficit cognitif avéré, 6 mois, donc après l'apparition des premiers déficits mnésiques consistants et l'augmentation d'A β , et à 13-15 mois lorsque les souris présentent un fort déficit cognitif, et de nombreuses plaques amyloïdes, un fort taux d'A β circulant et oligomérique. Un autre lot de souris femelles a été placé dans un environnement enrichi (EE) entre 3 et 5.5 mois, avant d'être sacrifiées à 6 mois.

b. Résumé des conclusions de l'article

Nos travaux ont permis de montrer qu'il existe une altération précoce (dès 3 mois) des interneurons PV dans l'hippocampe des souris Tg2575, et que l'altération de leurs PNN précède celle de l'expression de PV. De plus, le séjour dans l'EE a permis une restauration du nombre d'interneurons PV et de leur PNN par rapport aux souris contrôles. Cependant, le résultat le plus surprenant est l'effet opposé de l'EE sur les cellules PV et leur PNN des souris Tg2576 et NTg. En effet, si l'EE diminue le nombre de cellules PV et de leur PNN chez les souris NTg, celui-ci augmente ces paramètres chez les souris Tg2576. Dans les deux cas, l'EE a été montré comme ayant des effets bénéfiques sur la mémoire (Verret et al., 2013). Ainsi, cela pourrait signifier que l'effet bénéfique de l'EE est sous-tendu par une modulation du réseau des cellules PV et de leur PNN.

Ces travaux font l'objet d'une publication parue en Septembre 2018, dans la revue *Neurobiology of Aging* (<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.08.024>)

c. Article publié



Early disruption of parvalbumin expression and perineuronal nets in the hippocampus of the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease can be rescued by enriched environment



Vanessa Cattaud, Charlotte Bezzina, Christophe C. Rey, Camille Lejards, Lionel Dahan, Laure Verret*

Centre de Recherches sur la Cognition Animale, Centre de Biologie Intégrative, Université de Toulouse; CNRS, UPS, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 March 2018
Received in revised form 28 August 2018
Accepted 28 August 2018
Available online 5 September 2018

Keywords:

Hippocampus
Parvalbumin-expressing interneuron
Perineuronal net
Alzheimer's disease
Enriched housing

ABSTRACT

Recent findings show that parvalbumin (PV) interneuron function is impaired in Alzheimer's disease (AD), and that this impairment in PV function can be linked to network dysfunction and memory deficits. PV cells are often associated with a specific extracellular matrix, the perineuronal net (PNN). PNNs are believed to protect PV cell integrity, and whether the amyloidopathy affects PNNs remains unclear. Here, we evaluated the number of PV cells with and without PNNs in the hippocampus of the Tg2576 mouse model of AD at different stages of the disease. We show a deficit of PV+ and/or PV+/PNN+ cells in the areas CA1, CA2, and CA3 in Tg2576 as young as 3 months of age. Importantly, transient exposure to an enriched environment, which has proven long-lasting beneficial effects on memory in AD subjects, rescues the PV/PNN cell number deficits. We conclude that cognitive improvements induced by enriched environment in AD mouse models could be supported by a remodeling of hippocampal PV cell network and their PNNs.

© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia in the elderly. This progressive neurodegenerative disease leads to impairment of learning and retrieval of memories (Lim et al., 2014), which have been linked to the alteration of hippocampal function (Hirjak et al., 2017).

Learning and memory retrieval are supported by information processing that requires a highly coordinated synchronous activity of neuronal assemblies, causing structural, physiological, cellular, and molecular modifications within the hippocampus, and elsewhere (Bontempi et al., 1999; Gould et al., 1999; Hall et al., 2000). During the last decade, it has been shown that both patients and mouse models of AD exhibit spontaneous epileptiform activity reflecting alterations in excitation/inhibition balance and suggesting dysfunction of glutamatergic and/or GABAergic transmissions (Bezzina et al., 2015b; Irizarry et al., 2012; Ittner et al., 2010; Krantic et al., 2012; Kumar-Singh et al., 2000; Minkeviciene et al., 2009; Palop et al., 2007; Vogt et al., 2011; Vossel et al., 2013; Ziyatdinova et al., 2016).

We recently described a link between cognitive impairments and alteration of parvalbumin (PV)-positive cells in AD mice (Verret et al., 2012). PV cells are GABAergic fast-spiking interneurons that are able to synchronize the activity of large populations of excitatory neurons and influence neuronal plasticity of their targets (Chevalyere and Piskowski, 2014; Karunakaran et al., 2016; Kim et al., 2016; Yazaki-Sugiyama et al., 2009). Interference of PV cell functioning in the hippocampus of wild-type mice leads to an alteration of spatial representations and working memory, illustrating their contribution to cognitive functions (Korotkova et al., 2010; Mann and Paulsen, 2007). Notably, PV interneurons in both AD mice and patients exhibit decreased levels of the voltage-gated sodium channel subunit Nav1.1; and restoring Nav1.1 levels in AD mice ameliorates PV cell function and cognitive performances (Verret et al., 2012). Thus, PV cells play a pivotal role in the disruption of inhibitory control in the AD brain, leading to major deficits in cognitive function such as learning and memory.

Although PV cell function is largely studied, it is only recently that their specific extracellular matrix called perineuronal net (PNN) reclaimed interest. First described in 19th century (Golgi, 1893), the PNN is a specialized matrix composed of chondroitin sulfate associated with proteoglycans (brevican, neurocan, versican, aggrecan, phosphacan) and enwrapping the surface of the soma and dendrites. Although the functional significance of PNNs has

* Corresponding author at: CNRS Université de Toulouse, Centre de Recherches sur la Cognition Animale, 118 route de Narbonne, Bat 4R3, 31062 Toulouse cedex 4, France. Tel.: +33 0561556429; fax: +33 0561556154.

E-mail address: laure.verret@univ-tlse3.fr (L. Verret).

remained unexplained for over a century, it is now established that PNNs ensure the stabilization of existing synapses and prevent the formation of new ones on mature PV interneurons (Kwok et al., 2011). As PNNs stabilize excitatory inputs, they lead to an increase in the maximum firing rate of PV interneurons, and in PV protein expression (Favuzzi et al., 2017; Yamada et al., 2015). This implication in the regulation of neuronal plasticity suggests a role for PNNs in memory consolidation. PNNs are dynamically regulated by experience. For instance, learning or exposure to an enriched environment (EE) results in a reduced proportion of PV cells surrounded by PNNs in the hippocampus (Favuzzi et al., 2017). This reduction of PNNs around PV cells would allow these neurons to respond to changes of the environment. Indeed, degrading PNNs with the bacterial enzyme chondroitinase ABC promotes assembly of new inhibitory synapses onto PV cells, which would promote new learning (Donato et al., 2013) and even erase consolidated memories (Gogolla et al., 2009). Thus, PNNs regulate the stability of the PV network and therefore participate in stabilizing memories (Yamada and Jinno, 2015).

PNNs also protect PV cells from oxidative stress from which they are very subjected to because of their fast-spiking property (Cabungcal et al., 2013). Because oxidative stress is known to play a detrimental role in AD (Wright et al., 2013; Zhu et al., 2003), PNN disruption could alter PV cell integrity during AD pathology. Some studies document a decrease of PNNs in both patients and mouse models of AD (Baig et al., 2005; Kobayashi et al., 1989; Lendvai et al., 2013). However, these results are challenged by an equal number of studies reporting no alteration of PNNs (Morawski et al., 2010, 2012) or even an upregulation of proteins that form PNNs (Howell et al., 2015; Vegh et al., 2014). These differences may arise from technical issues and from differences in the age and/or stage of the disease. Thus, whether and how PNNs are altered in AD remain unclear. In this context, we first aimed to determine whether PV cells and encapsulating PNNs are affected at different ages, representative of different stages of AD, in the hippocampus of the Tg2576 mouse model.

In humans, the risk of dementia in AD is modulated by environmental factors and educational level, and practice of various leisure activities has been associated with a decreased risk of AD-related dementia (Scarmeas et al., 2001; Stern et al., 1994). Transiently housing a large group of animals in a wide cage filled with objects of different sizes, shapes, colors, and materials that are regularly renewed has been proposed as a way to model cognitive reserve in AD mouse models (Nithianantharajah and Hannan, 2006). Others and we reported that such transient enriched housing improves cognitive performance of AD mouse models (Costa et al., 2007; Montarolo et al., 2013; Verret et al., 2013). The neurobiological basis of this beneficial effect of enriched environment (EE) on cognitive performance remains unknown. Because exposure to EE was shown to modulate PNNs around PV cells in regular mice (Favuzzi et al., 2017), EE might improve cognition in AD mouse models by regulating the presence of their PNNs. Whether and how EE affects PNNs of AD mouse models remain unknown. Thus, our second aim is to determine how PNN presence around PV cells is durably modified by transient EE.

To address these 2 questions, we performed immunostainings for PV-positive cells and PNNs in areas CA1, CA2, and CA3 of the hippocampus of nontransgenic (NTg) and transgenic mice (Tg2576) at different ages, representing different stages of the pathology. The same stainings were performed in another group of Tg2576 and NTg mice that were exposed to EE as previously described (Bezzina et al., 2015a; Verret et al., 2013). Quantification of PV+ cells and PNNs in the hippocampus of Tg2576 mice indicates that PV and PNN disruptions are early events of amyloidopathy. However, following transient stay in EE, the numbers of PV+ and PV+/PNN+

cells in the hippocampus of Tg2576 mice were not different from those of NTg mice after the same EE experience, showing for the first time that cognitive improvements induced by EE in AD mouse models could be supported by a remodeling of hippocampal PV cell network and their PNNs.

2. Methods

2.1. Mouse model

Experiments were performed on 63 female mice of the transgenic line Tg2576 (Hsiao et al., 1996) from our in-house colony. Tg2576 mice overexpress a double mutant form of human APP695 (Lys670-Asn, Met671-Leu [K670N, M671L]), driven by hamster prion protein promoter. Tg2576 males were bred with C57B6/SJL F1 females (Charles River, L'Arbresle, France), and the offspring was genotyped for the hAPP transgene using DNA obtained from post-weaning tail biopsies. Polymerase chain reaction products were analyzed to confirm the presence of hAPP DNA sequence in offspring. Mice were maintained on a 12-hour light/12-hour dark cycle with free access to food and water.

2.2. Enriched environment

Three-month-old Tg2576 and NTg mice were arbitrarily divided in 2 groups. One group was housed in standard laboratory cages, by lot of 2–5 mice, until the age of 6 months. The other group was housed in EE, as previously described (Bezzina et al., 2015a; Verret et al., 2013) until mice reached the age of 5.5 months after which they were returned to their standard cages until the age of 6 months when they have been sacrificed. EE was composed of a large box (150 × 80 × 80 cm) containing various objects of different sizes, shapes, colors, and materials (wood, plastic, glass, metal), and no running wheel. Every other day, the spatial configuration of the objects was modified, and new objects were introduced to stimulate mice's exploratory behavior. Mice were exposed to the EE by groups of 7–12 individuals. All the mice were given *ad libitum* access to food and water.

2.3. Tissue preparation and immunohistochemistry

Mice were deeply anesthetized with pentobarbital solution and perfused transcardially with 0.9% saline solution. Brains were removed and postfixed in 4% paraformaldehyde in phosphate buffer (PB) 0.1 M solution for 2 days at 4 °C and then submerged in 30% sucrose solution for 2 more days. Thirty-micrometer-thick sections were cut on a sliding microtome (Leica SM2010R) equipped with a freezing stage, washed in PB with saline and 0.25% Triton-X (PBST) 2 times for 30 minutes then blocked in 10% normal donkey serum for 1 hour. Then, they have been incubated in biotin-conjugated Wisteria floribunda agglutinin (WFA) lectin (1:1000; Sigma, L1516), rabbit anti-PCP4 (1:250; Santa Cruz, sc-74816), and goat anti-PV antibody (1:500; Swant, PVG213) overnight at room temperature. Sections were washed 2 times in PBST during 20 minutes and incubated for 1 hour at room temperature with 1:500 streptavidin coupled with TRITC for PNN (Vector, SA-5549), 1:250 donkey anti-goat A488 for PV cells (Invitrogen, A-11055), and 1:250 donkey anti-rabbit A647 for PCP4 (Invitrogen, A-31573). Sections were then mounted in Mowiol solution and coverslipped.

2.4. Quantification of PV+ and PV+/PNN+ cells

Quantification of PV-immunoreactive (PV+) cells, and PV+ cells with PNN (PV+/PNN+), was conducted from a 1-in-12 series of sections spaced at 360 μm spanning the hippocampus

(approximately at -1.46 , -1.70 , -2.06 , and -2.30 mm from bregma). Slides were coded before analysis, so that the experimenter was blind to group and genotype, until all samples were counted.

For each mouse, quantification of PV+, PNN+, and PV+/PNN+ cells was assessed manually at x20 magnification with a Leica DM6000 B fluorescence microscope with controlled setting. PV-positive cells were identified without any assumptions about the size, shape, and orientation of the objects. The double immunolabeling for PV and PNNs was determined when WFA staining was entirely enveloping the soma of a PV+ cell, even if the staining was low. Changes of focal point were used by the experimenter to erase uncertainty.

The corresponding surface area of hippocampal CA1, CA2, and CA3 sampled for counting was measured using the Mercator stereology system (Explora Nova, La Rochelle, France) at magnification x5. For a better precision in the identification of the area CA2, we use the PCP4 labeling, which, in the hippocampus, is specific to the pyramidal cells of the CA2 area (Dudek et al., 2016). The reference volume for these structures was determined as the sum of the traced areas multiplied by the distance between sampled sections (360 μ m). The density of PV+ and PV+/PNN+ cells was then calculated by dividing the number of PV+ and PV+/PNN+ cells by sectional volume (30- μ m thick sections). The total number of PV+ and PV+/PNN+ cells was estimated by multiplying these densities by the reference volume (West, 1993).

To avoid experimenter bias for the identification of the PV+ and PV+/PNN+ cells, sections from 4 mice were randomly picked and PV+ and PV+/PNN+ cells were quantified by another experimenter who was also blind to the housing condition and the genotype and who found the same cell numbers as the principal experimenter.

2.5. Quantification of WFA intensity in the CA2 area

The area CA2 of the hippocampus has the particularity to have a strong and diffuse WFA staining compared with other hippocampal structures (Carstens et al., 2016; Celio, 1993; Noguchi et al., 2017). First, images of the area CA2 were acquired with a Leica DM6000 B fluorescence microscope using controlled camera settings (ProgRes CFCool; Jenoptik, Jena, Germany) on 2 sections per animal (-1.70 and -2.06 mm from bregma). The CA2 pyramidal layer was delimited with the polygon tool with ImageJ (NIH) software, and the mean gray value in this zone was measured. All images were analyzed with the same methods of quantification: identification of CA2, delimitation of the pyramidal layer, and extraction of the mean intensity of WFA fluorescence.

2.6. Ethics statement

All experiments were performed in strict accordance with the policies of the European Union (2010/63/EU), the French National Committee of Ethics (87/848 and the modification of February, 1st, 2013), for the care and use of laboratory animals. Animal facility of the Centre de Recherches sur la Cognition Animale is fully accredited by the French Direction of Veterinary Services (D 31–555–11, Sep 13, 2016), and animal surgery and experimentation conducted in this study were authorized by the French Direction of Veterinary Services (#31–11555521, 2002, #02118.02, 2017). All efforts were made to improve animal welfare and minimize animal suffering.

2.7. Statistics

All statistical analyses were performed using the Prism 5 software (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). Two-way ANOVAs,

completed with Sidak multiple comparison tests, were used to examine the effect of age and genotype on cell numbers. To display the effects of EE for each genotype and on each structure, cell numbers were normalized to the mean of the corresponding standard housed group and were compared using two-way ANOVA. For this analysis, post hoc tests consisted in one-sample *t*-tests against 100% (with Bonferroni correction). Student's *t*-tests were used to examine the differences in the absolute number of cells between NTg and Tg2576 mice after EE. For all tests, significance was determined by a *p* value of <0.05 .

3. Results

3.1. Early disruption of PV and PNN cells in the hippocampus of Tg2576 mice

Evolution of PV+ and PNN+ cell numbers was evaluated during the course of the amyloid pathology in the Tg2576 mouse model of AD compared with normal aging. To do so, we estimated the numbers of PV+ cells harboring PNNs (PV+/PNN+), and the total number of PV+ cells (i.e., PV+/PNN+ and PV+/PNN–) in the areas CA1, CA2, and CA3 of the hippocampus of Tg2576 mice and NTg littermates at 3 different ages depicting different stages of the disease: at the age of 3 months ($n = 5$ for NTg, $n = 5$ for Tg2576), hence before any clear learning and memory deficits (Deacon et al., 2008; Hsiao et al., 1996; King et al., 1999); at the age of 6 months ($n = 10$ for NTg, $n = 6$ for Tg2576), just after the onset of learning and memory deficits (Jacobsen et al., 2006; Lesne et al., 2006; Westerman et al., 2002); and at the age of 13–15 months ($n = 9$ for NTg, $n = 10$ for Tg2576), when mice exhibit severe memory deficits and senile plaque can be found throughout the neocortex (Verret et al., 2013).

3.1.1. Area CA1

We first examined the presence of PNNs around PV cells (Fig. 1A and B) in the area CA1 of the hippocampus and reported the estimated absolute number of PV+/PNN+ cells in this area for each age and per genotype (Fig. 1C; two-way ANOVA for age: $p = 0.067$; genotype: $p < 0.0001$; interaction: $p = 0.084$). In NTg mice, we found that the number of PV+/PNN+ cells is stable until 6 months of age and then observed a significant drop in 13- to 15-month-old mice (Fig. 1C; post hoc test in NTg mice: 3 mo vs. 13 mo, $p = 0.052$; 6 mo vs. 13–15 mo $p = 0.009$). In Tg2576 mice, the number of PV+/PNN+ cells in the area CA1 remained stable from 3 to 13–15 months of age (Fig. 1C). In consequence, the number of PV cells harboring PNNs in Tg2576 mice resembling early stage of the disease is significantly lower compared with age-matched NTg mice (post hoc test between Tg2576 and NTg mice at 3 mo and 6 mo: $p = 0.024$ and $p = 0.001$, respectively). However, there is no difference in the number of PV+/PNN+ cells in the area CA1 of aged Tg2576 and NTg mice (post hoc test between Tg2576 and NTg mice at 13–15 mo, $p = 0.59$).

As PNN presence is important for PV cell integrity, we investigated whether reduction of PNNs in CA1 was accompanied by a lesser number of PV+ cells during normal and/or pathological aging (Fig. 1D; two-way ANOVA for age: $p = 0.010$, genotype: $p = 0.011$, interaction: $p = 0.139$). Our data in NTg mice reveal the same pattern for total PV+ cell number (with and without PNNs) compared with our observations for PV+/PNN+ cells (Fig. 1D; post hoc test in NTg mice: 3 mo vs. 13–15 mo, $p = 0.019$; 6 mo vs. 13–15 mo, $p = 0.004$). In the CA1 of Tg2576 mice, as observed for PV+/PNN+ cells, the total PV+ cell number remained stable, and rather low, across ages (Fig. 1D). However, in contrast to what was observed for PV+/PNN+ cells, the number of total PV+ cells in CA1 significantly differed from age-matched NTg mice only at the age of

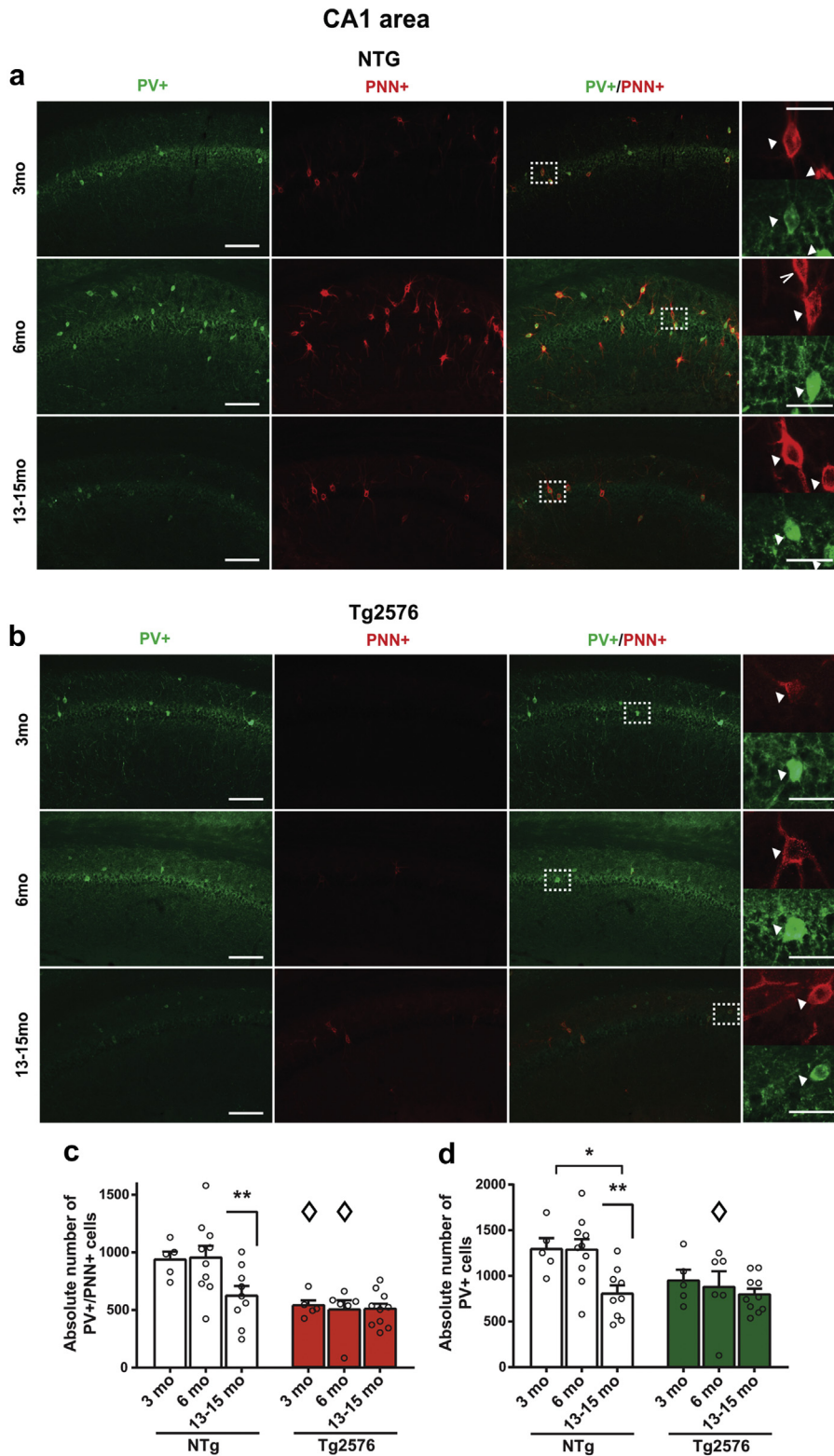


Fig. 1. The numbers of parvalbumin-positive cells with perineuronal net (PV+/PNN+), as well as total PV+ cells, are reduced in the area CA1 of young Tg2576 mice. Microphotographs illustrating PV+ (green) and PNN+ (WFA staining, red) cells in the area CA1 of 3-, 6-, and 13–15-month-old NTg (A) and Tg2576 (B) mice. Right panels are magnifications on which closed arrowheads indicate double-labeled cells, and open arrowheads show single-labeled (PV+ or PNN+) cells. The quantification of PV+/PNN+ cells (C) demonstrates a decrease in the number of these cells at 13–15 months of age compared with younger NTg mice. In contrast, there are less PV+/PNN+ cells in Tg2576 mice than in NTg mice as young as 3 months of age. The same trend is observed for the total number of PV+ cells in NTg and Tg2576 mice (D). Bar graphs represent the mean and error bars the SEM. Open circles show individual data. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ within same genotype; \diamond : $p < 0.05$ between age-matched NTg and Tg2576 mice, according to Sidak's post hoc test. No symbol means $p > 0.05$. Scale bars = 50 μ m; magnification scale bars = 25 μ m. Abbreviations: PV, parvalbumin; PNN, perineuronal net; NTg, nontransgenic; WFA, Wisteria floribunda agglutinin. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

6 months (post hoc test between Tg2576 and NTg mice at 3 mo, $p = 0.224$; at 6 mo, $p = 0.039$). This observation suggests that PNN alteration appears before the reduction of PV cells in Tg2576 mice.

3.1.2. Area CA2

The absolute number of PV+/PNN+ cells in the area CA2 of NTg mice (Fig. 2A and B) shows the same pattern as in the CA1 (Fig. 2C; two-way ANOVA for age: $p = 0.004$; genotype: $p = 0.004$; and interaction: $p = 0.049$). Specifically, it decreases significantly at the age of 13–15 months compared with younger in NTg animals (post hoc test in NTg mice: 3 mo vs. 13–15 mo, $p = 0.026$; 6 mo vs. 13–15 mo, $p = 0.0004$). In Tg2576 mice, the number of PV+/PNN+ cells remained low from 3 months of age, showing a significantly fewer number of these neurons than that in age-matched NTg mice at the age of 6 months (post hoc test between 6 mo Tg2576 and NTg mice, $p = 0.003$).

Apart from the typical PNN presence around PV basket cells, the area CA2 of the hippocampus has the particularity to exhibit a strong and diffuse PNN expression in its pyramidal layer (Celio, 1993) (Fig. 2A and B). Whether or not this staining is around PV or pyramidal cells remains unclear (Carstens et al., 2016; Celio, 1993), and it may reflect the fact that pyramidal cells of the CA2 region are more densely covered by the terminals of PV cells than those of any other hippocampal region (Chevalyere and Piskorowski, 2016). Although unknown, the functional significance of diffuse PNNs in the area CA2 might differ from that of lattice-like PNNs around PV cells. To address whether diffused PNNs in CA2 were modified by amyloidopathy, we quantified the mean intensity of WFA in the pyramidal layer of the area CA2, delimited with PCP4 staining, of NTg and Tg2576 mice (Fig. 2D; two-way ANOVA for age: $p = 0.506$; genotype, $p < 0.0001$; interaction, $p = 0.798$). No age effect on mean WFA intensity was observed, independent of the genotype. However, WFA intensity in the CA2 pyramidal layer is roughly 3-fold lower in Tg2576 (3 mo: 5.9 ± 0.4 a.u.; 6 mo: 9.13 ± 0.8 a.u.; 13–15 mo: 13.4 ± 1.1 a.u.) than NTg mice (3 mo: 26.1 ± 3.8 a.u.; 6 mo: 29.0 ± 5.4 a.u.; 13–15 mo: 29.0 ± 28.8 a.u.), resulting in a significant difference with control mice at a young age (post hoc test between Tg2576 and NTg mice at 3 mo, $p = 0.018$; at 6 mo, $p = 0.003$; at 13–15 mo, $p = 0.017$).

The number of PV+ cells in the area CA2 (Fig. 2E; two-way ANOVA for age: $p = 0.0004$; genotype: $p = 0.077$; interaction: $p = 0.104$) follows the same pattern as observed in the CA1. In NTg mice, the PV cell number decreases at the age of 13–15 months compared with younger ages (post-hoc test in NTg mice at 3 mo vs. 13–15 mo: $p = 0.005$; and 6 mo vs. 13–15 mo: $p = 0.0007$). In Tg2576 mice, it shows significant decrease compared with NTg age-matched mice only at 6 months of age (post hoc test between 6 mo Tg2576 and NTg mice, $p = 0.039$).

3.1.3. Area CA3

Fig. 3A and B shows a special pattern for PV/PNN staining during aging in the CA3 region of NTg mice (Fig. 3C; two-way ANOVA for age: $p = 0.012$; genotype: $p = 0.002$; interaction: $p = 0.008$). The absolute number of PV+/PNN+ cells is found to be increased between 3 and 6 months of age (post hoc test in NTg mice for 3 mo vs. 6 mo: $p = 0.013$). It then decreased in 13- to 15-month-old animals, as seen in other areas (6 months vs. 13–15 mo: $p < 0.0001$; 3 mo vs. 13–15 mo: $p = 0.716$). In contrast, the number of PV+/PNN+ cells in the area CA3 of Tg2576 mice does not show this age-dependent dynamic, remaining low from 3 to 13–15 months of age (Fig. 3C). The number of PV+/PNN+ cells in CA3 is significantly lower in 6-month-old Tg2576 mice than in age-matched NTg animals (post hoc test between Tg2576 and NTg mice at 6 mo, $p = 0.0001$).

Markedly, this particular age-dependent dynamic of PV+/PNN+ staining in the area CA3 of NTg animals is not observed regarding

the total number of PV+ cells (Fig. 3D; two-way ANOVA for age: $p = 0.0008$; genotype: $p = 0.225$; interaction: $p = 0.048$). We found a significant decrease of PV+ cells at 13–15 months of age in NTg mice (post hoc test in NTg mice: 3 mo vs. 6 mo, $p = 0.850$; 3 mo vs. 13–15 mo, $p = 0.037$; 6 mo vs. 13–15 mo: $p = 0.0007$). Moreover, the area CA3 is the only structure where the number of PV+ cells is significantly decreased between young (3-month-old) and old (13- to 15-month-old) Tg2576 individuals (Fig. 3D; post hoc test in Tg2576 mice at 3 mo vs. 13–15 mo, $p = 0.026$). Likewise, the number of PV+ cells is significantly lower in 6-month-old Tg2576 mice than in age-matched NTg animals (post hoc test between 6 mo Tg2576 and NTg mice, $p = 0.020$).

In summary, the number of PNNs around PV+ cells, as well as the total number of PV+ cells, significantly decreases in the hippocampus during normal aging. In contrast, the number of PV+ interneurons in the area CA1 is decreased in Tg2576 mice as young as 3 months of age compared with age-matched control mice. In CA2, the effect of age on PV cell number is less marked and, in the area CA3, the number of PV cells in the hippocampus significantly drops gradually between 3- and 13- to 15-month-old Tg2576 mice. This indicates that PV cells in the area CA1 may be more vulnerable to amyloidopathy, followed by those in the area CA2 and finally those in the area CA3. Altogether, there is a reduction of PV+/PNN+ in Tg2576 mice as young as 3 months of age compared with age-matched NTg mice, which is followed by a decrease of PV+ cell numbers at 6 months of age, suggesting that the decrease of PNNs around PV+ cells precedes the decrease in the number of PV+ cells.

3.2. Transient enriched housing rescues PV/PNN deficits in Tg2576

Enriched housing modulates the presence of PNN around PV+ cells, and PV protein expression in wild-type mice (Favuzzi et al., 2017). We previously demonstrated that a transient stay in an EE occurring between 3 and 5.5 months of age is able to preserve spatial memory of Tg2576 mice at 13 months of age (Verret et al., 2013). Here, we elaborate on these results and show that the numbers of PV+/PNN+ cells and of total PV+ cells are decreased in the areas CA1, CA2, and CA3 of 6-month-old Tg2576 mice compared with NTg ones (Figs. 1–3). We speculated whether the beneficial effect of EE on memory of Tg2576 mice could be sustained by a change in PV/PNN expression following EE. To do so, 3-month-old NTg and Tg2576 mice were placed in an EE for 10 weeks (Bezzina et al., 2015a; Verret et al., 2013). When they were 6 months old, we estimated the numbers of PV+ cells harboring PNNs, and the total number of PV+ cells in the areas CA1, CA2, and CA3 of the hippocampus of these NTg (NTg EE) and Tg2576 (Tg2576 EE) mice.

To display the effect of EE, the number of PV+/PNN+ cells and the total number of PV+ cells, for each genotype and each structure, were counted and expressed as the percentage of the mean observed for the corresponding genotype in mice raised in standard cages (presented in Figs. 1–3). These data are represented in Fig. 4A and B. Two-way ANOVAs reveal a robust effect of the genotype on the effect of EE on both the number of PV+/PNN+ cells and the total number of PV+ cells ($p < 0.001$ for genotype in both cases). There is no influence of the hippocampal subfield studied (ANOVA; $p = 0.23$ for hippocampal area factor on the effect of EE on PV+/PNN+ cells and $p = 0.91$ for total PV+ cells) or any interactions between the genotype and the hippocampal subfield studied ($p = 0.86$ for the interaction factor on the effect of EE on PV+/PNN+ cells and $p = 0.38$ for total PV+ cells). When pooling the data obtained for CA1, CA2, and CA3, EE exposure decreased the number of PV+/PNN+ cells and the number of total PV+ cells in NTg-EE mice to, respectively, $80.2\% \pm 4.4\%$ and $85.1\% \pm 3.8\%$ of the mean number observed in NTg-SH mice. Conversely, in Tg2576-EE, enriched housing increased the same 2 parameters to, respectively, $123.4\% \pm 5.8\%$ and

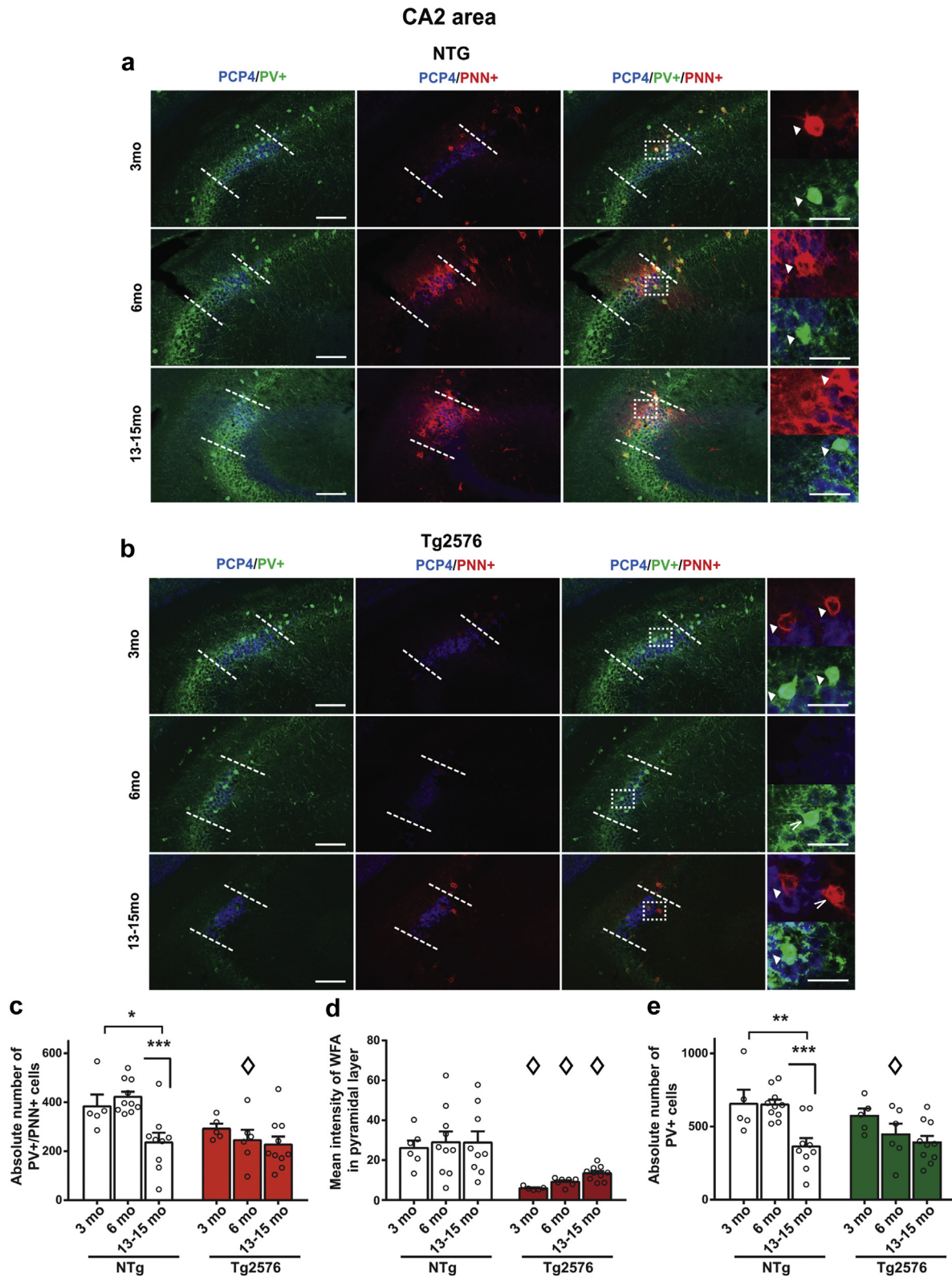
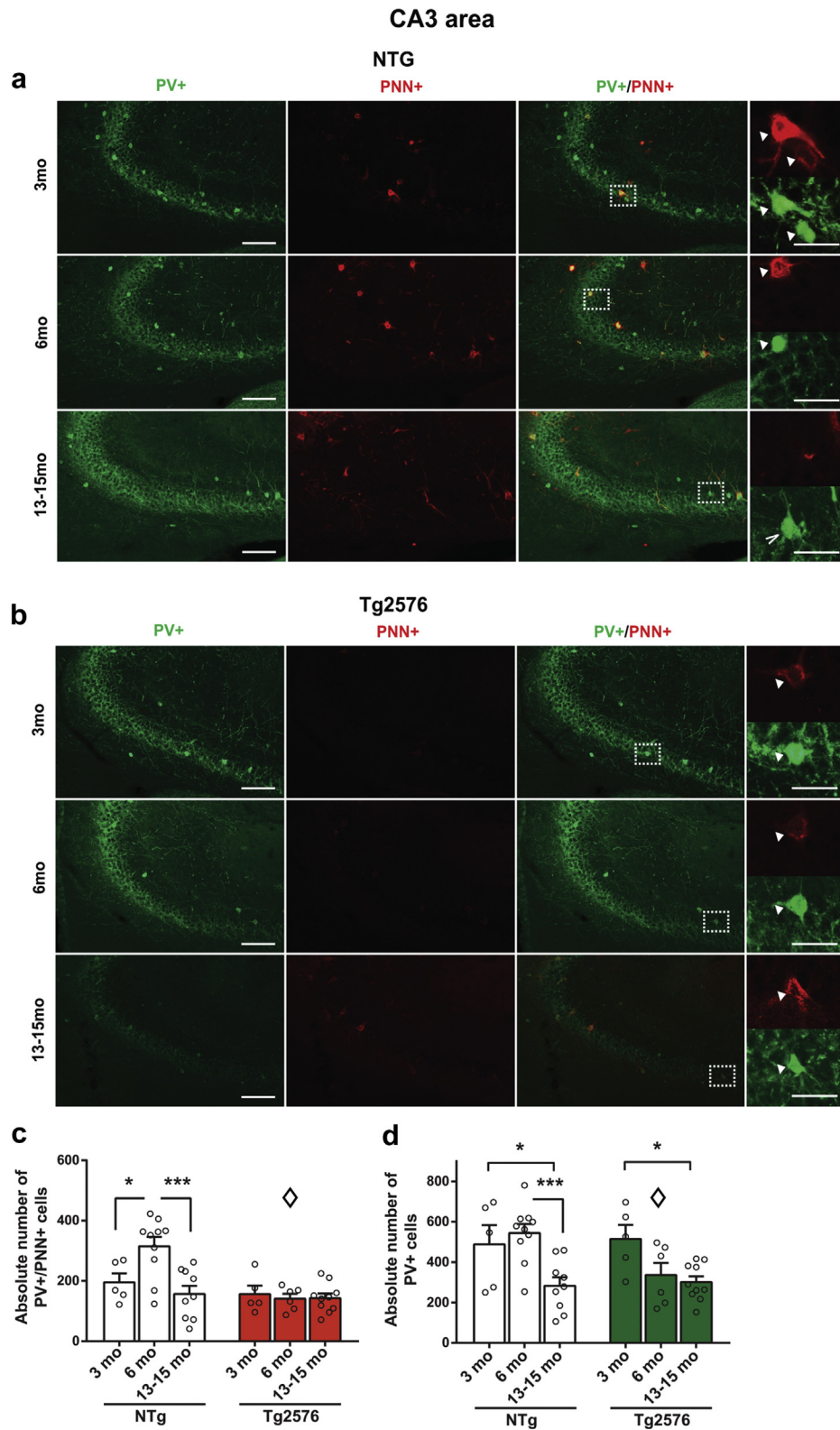


Fig. 2. Decreased numbers of parvalbumin-positive cells with perineuronal net (PV+/PNN+), total PV+ cells, and diffuse WFA staining in the area CA2 of Tg2576 mice. Microphotographs illustrating PV (green), PNN (WFA, red), and PCP4 (blue) staining in the area CA2 of 3-, 6-, and 13- to 15-month-old NTg (A) and Tg2576 (B) mice. On right panels are magnifications on which closed arrowheads indicate double-labeled cells, and open arrowheads show single-labeled (PV+ or PNN+) cells. The quantification of PV+/PNN+ cells (C) shows a decrease in the number of these cells in old NTg mice (13–15 mo). Interestingly, the number of PV+/PNN+ cells remains stable, and rather low, across aging in Tg2576 mice. Regarding the particular diffuse WFA presence in the pyramidal layer of the area CA2 (delimited by PCP4 expression) (D), NTg mice exhibit a stable WFA intensity across ages. In Tg2576 mice, this WFA staining in the pyramidal layer is constantly low and significantly decreased compared with NTg mice. Finally, the number of total PV+ cells in the area CA2 shows the same trend as for PV+/PNN+ staining for both NTg and Tg2576 mice (E). Bar graphs represent the mean and error bars the SEM. Open circles show individual data. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ within same genotype; \diamond : $p < 0.05$ between age-matched NTg and Tg2576 mice, according to Sidak's post hoc test. No symbol means $p > 0.05$. Scale bars = 50 μ m; magnification scale bars = 25 μ m. Abbreviations: PV, parvalbumin; PNN, perineuronal net; NTg, nontransgenic; WFA, Wisteria floribunda agglutinin. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)



web 4C/FPO

Fig. 3. Decreased numbers of parvalbumin-positive cells with perineuronal net (PV+/PNN+) and total PV+ cells in the area CA3 of Tg2576 mice. Microphotographs illustrating PV+ (green) cells and PNN (WFA, red) in the area CA3 of 3-, 6-, and 13- to 15-month-old NTg (A) and Tg2576 (B) mice. On right panels are magnifications on which closed arrowheads indicate double-labeled cells, and open arrowheads show single-labeled (PV+ or PNN+) cells. The quantification of PV+/PNN+ cells (C) shows an increase in the number of these cells between 3 and 6 months of age, followed by a decrease in old (13–15 mo) NTg mice. In contrast, PV+/PNN+ cell number in the CA3 of Tg2576 mice remains constantly low. Regarding the number of PV+ cells in NTg mice, it does not follow the same pattern as that for PV+/PNN+, showing as for other hippocampal structures a decrease only at 13–15 months of age (D). Interestingly, area CA3 is also the only region where there is an age-dependent reduction of PV+ cells in Tg2576 mice, hence reaching significance only at the age of 6 months when compared with age-matched NTg mice. Bar graphs represent the mean and error bars the SEM. Open circles show individual data. *: $p < 0.05$, ***: $p < 0.001$, within same genotype; and \diamond : $p < 0.05$ between age-matched NTg and Tg2576 mice, according to Sidak's post hoc test. No symbol means $p > 0.05$. Scale bars = 50 μ m; magnification scale bars = 25 μ m. Abbreviations: PV, parvalbumin; PNN, perineuronal net; NTg, nontransgenic; WFA, Wisteria floribunda agglutinin. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

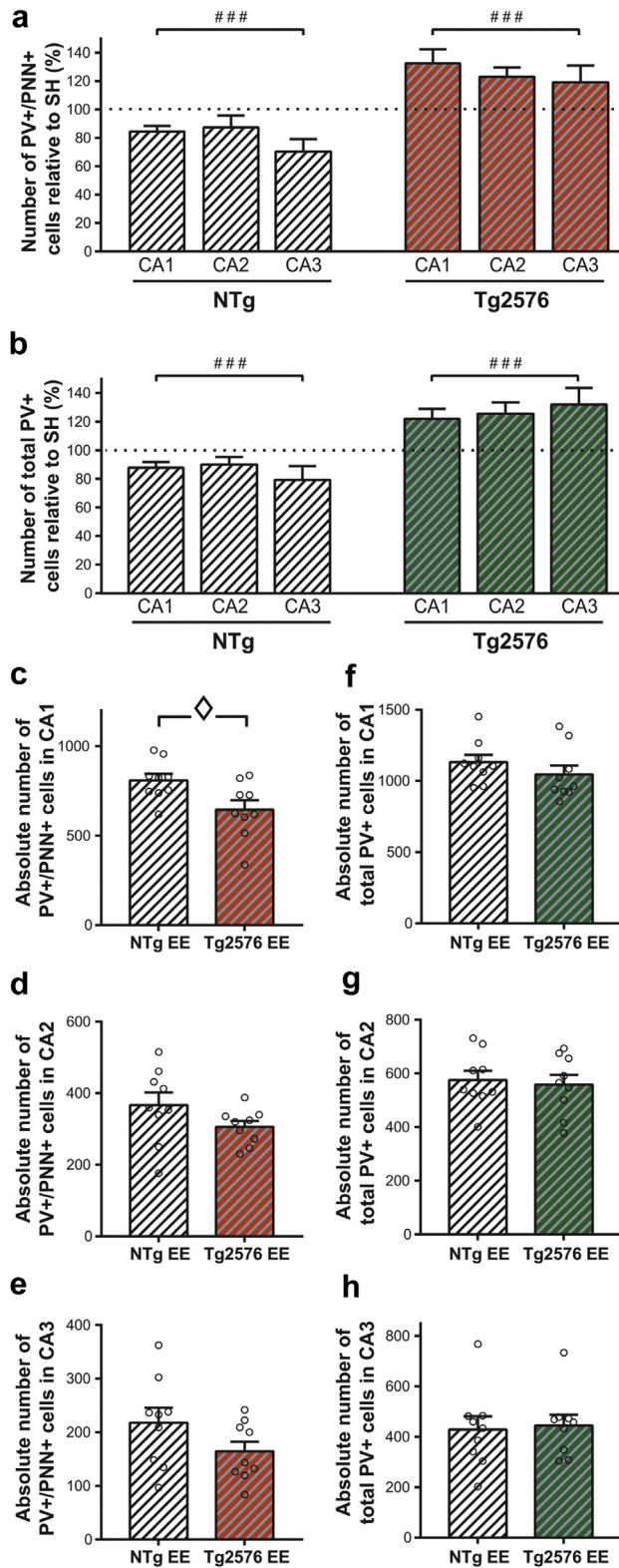


Fig. 4. Transient enriched housing abolishes the differences in the numbers of parvalbumin-positive cells with perineuronal nets (PV+/PNN+) and total PV+ cells between 6-month-old NTg and Tg2576 mice. Nine NTg and 9 Tg2576 mice were exposed to EE for 10 weeks starting at 3 months of age. For each mouse exposed to EE, we expressed the number of PV+/PNN+ cells (A) and the total number of PV+ cells (B) as a percentage of the mean observed in mice of the same genotype and age raised in SH. After a transient stay in EE, the numbers of PV+/PNN+ cells (C–E) and of total PV+ cells (F–H) globally decrease in NTg mice, whereas they increase in Tg2576 mice. This effect was homogeneous among all structures studied. Consequently, the difference

125.5% \pm 5.5% of the mean number observed in Tg2576-SH mice ($p < 0.001$ for one-sample t -tests against 100% in each condition).

The difference in the number of PV+/PNN+ cells between genotypes in EE mice remains significant for the area CA1 (Fig. 4C; two-sample t -test: $p = 0.022$), but the differences between genotypes were abolished in CA2 and CA3 after exposure to EE (Fig. 4D and E; two-sample t -test: $p = 0.14$ and 0.13 respectively). Regarding the total number of PV+ cells, there is no differences between genotypes after 10 weeks of enriched housing, in any of the studied structures (Fig. 4F–H; two-sample t -tests: $p = 0.30$ for CA1; 0.73 for CA2; and 0.82 for CA3).

Altogether, transient enriched housing globally impacts PNNs presence around PV cells and total PV+ cell numbers in both NTg and Tg2576 mice. Specifically, transient exposure to EE decreases the number of hippocampal PV+/PNN+ and PV+ cells in NTg mice, whereas it has the opposite effect in Tg2576 mice. Consequently, EE suppresses the differences in PV+/PNN+ and PV+ absolute cell numbers observed between 6-month-old NTg and Tg2576 mice housed in standard conditions.

A different profile was observed for the effect of EE on WFA intensity in the pyramidal layer of the area CA2 (data not shown). This parameter increased in both NTg-EE and Tg2576-EE mice (respectively, $115.9\% \pm 19.6\%$ and $124.1\% \pm 9.0\%$ of the mean intensity observed in the corresponding SH mice), but this increase was only significant for the Tg2576-EE group (one-sample t -tests vs. 100%: $p = 0.44$ for NTg and $p = 0.023$ for Tg2576 mice). Because the level of WFA intensity in Tg2576 raised in SH was strikingly low, this increase does not attenuate the difference in WFA intensity between genotypes (NTg EE: 33.6 ± 5.6 a.u.; Tg2576 EE: 11.3 ± 0.8 a.u.; two-sample t -test: $p = 0.0004$).

4. Discussion

The aim of this work was to study the status of hippocampal PV cells and the presence of PNNs during the course of Alzheimer's pathology. We investigated how strongly stimulating cognitive functions by placing the animals in an EE (Nithianantharajah and Hannan, 2006; van Praag et al., 2000) can durably affect PV/PNN network in AD mouse models. Our study reveals that Tg2576 mice have decreased PV+/PNN+ cells that can be detected in the hippocampus of the mice as young as 3 months of age. Strikingly, if Tg2576 mice are transiently placed in EE starting at this age, the number of PV+/PNN+ cells in their hippocampus was rescued. We hypothesize that this increased presence of PNNs around PV cells, and even of PV cells themselves, could contribute to the long-lasting beneficial effects of EE on cognitive functions that were previously observed (Verret et al., 2013).

4.1. Early PV/PNN deficit in Tg2576 mice

The first observation in Tg2576 mice raised in standard housing condition is the strong diminution of the number of PV cells surrounded by PNNs in the whole hippocampus of the Tg2576 mice as young as 3 months of age compared with age-matched NTg mice. Atypical PNN absence in AD condition may compromise the functioning of PV circuits and the associated cognitive controls such as memory retrieval (Donato et al., 2013; Favuzzi et al., 2017; Gogolla

observed between NTg and Tg2576 mice raised in SH (illustrated in Figs. 1–3) becomes undetectable, except for PV+/PNN+ in CA1 (C). Bar graphs represent the mean and error bars the SEM. Open circles show individual data. ###: $p < 0.001$ for one-sample t -tests against 100% when pooling all areas. ◇: $p < 0.05$ for two-sample t -test between genotypes. No symbol means $p > 0.05$. Abbreviations: PV, parvalbumin; PNN, perineuronal net; NTg, nontransgenic; WFA, Wisteria floribunda agglutinin; EE, enriched environment; SH, standard housing.

et al., 2009; Yamada et al., 2015). By counting all the detectable PV cells (with and without PNN) in the hippocampus of Tg2576 mice, we also reveal a decrease of PV cell number at the age of 6 months in areas CA2 and CA3, and even earlier in the area CA1. A similar reduction of PV⁺ cell number was already described in areas CA1–CA2 of very young TgCRND8 mice (Mahar et al., 2016), and even in 6-month-old Tg2576 mice when pooling all the hippocampal CAS (Huh et al., 2016). Furthermore, we noted that the diminution of PNNs around PV cells occurs before the decrease of total PV⁺ cells in Tg2576 mice. This observation is in accordance with the notion that the PNN protects PV cells against oxidative stress (Cabungcal et al., 2013; Suttkus et al., 2012). As such, our findings suggest that a decreased presence of PNNs around PV cells can trigger the loss of these interneurons. Alternatively, it is known that the absence of PNNs around PV cells leads to decreased excitatory inputs onto them, resulting in lower neuronal activity associated with reduced PV protein content (Donato et al., 2013; Favuzzi et al., 2017; Yamada et al., 2015). Therefore, our work, as corroborated by other studies using the TgCRND8 mouse model of AD (Albuquerque et al., 2015; Krantic et al., 2012; Mahar et al., 2016), suggests that hippocampal PV interneurons are still present in the hippocampus of young and adult Tg2576 mice, but that their PV protein content is not high enough for immunohistochemical detection. Our data obtained after EE support this idea given that transient EE starting at the age of 3 months, when Tg2576 mice already present low levels of PV cells in their hippocampus, results by an increase by about 20% of detectable PV⁺ interneurons 2 weeks after the end of EE period compared to standard housing condition. This suggests that, in AD condition, EE can provoke higher activity of otherwise understimulated PV cells, perhaps through an increased number of excitatory inputs onto them, favored by PNN restoration (Donato et al., 2013; Favuzzi et al., 2017). However, importantly, it is impossible to determine whether or not PV cells are still present in the hippocampus of Tg2576 animals, particularly in the oldest group of mice, only by using immunohistochemistry directed against PV protein. Further studies would be necessary to address this critical question, for instance by using a phenotypic marker for PV cells that is less linked to synaptic activity of these neurons, such as GAD65 (Chattopadhyaya et al., 2007).

PNN degradation and plasticity can be controlled by many proteases, including matrix metalloproteinases (MMPs) and ADAMTS (Dzwonek et al., 2004; Kelwick et al., 2015; Rossier et al., 2015). The level of these proteases is increased in the brain of AD mouse models (Yin et al., 2006) and patients (Backstrom et al., 1996; Miguel et al., 2005). Interestingly, increased levels of MMP protein and activity are also reported in the hippocampus after seizure activity (Wilczynski et al., 2008), which could participate to the PNN reduction associated with epilepsy (Dubey et al., 2017; Rankin-Gee et al., 2015). It is now well established that AD mouse models present spontaneous abnormal brain activity such as seizure and epileptiform spikes (Bezzina et al., 2015b; Minkeviciene et al., 2009; Palop et al., 2007; Ziyatdinova et al., 2016), and these observations have been since reproduced in AD patients (Vossel et al., 2017). Others and we recently reported that spontaneous epileptiform activity can be detected in Tg2576 mice as young as 1.5 months old (Bezzina et al., 2015b; Kam et al., 2016). It is thus possible that these A β -induced abnormal brain activities enhance the MMPs level, consequently degrading PNNs that potentially reduce PV cell activity. Alternatively, absence of PNN by itself may be sufficient to provoke hypersynchrony and hyperexcitability, through disruption of local PV cell networks and excitatory/inhibitory balance. Hence, whether PNN disruption is a cause or a consequence of aberrant network activity remains a key question in the understanding of AD pathology.

4.2. Effect of normal and pathological aging on PNNs in different hippocampal areas

In nontransgenic control subjects, we observed that aging differentially affects hippocampal areas. Specifically, PV and PNN remain stable up to 6 months and then decrease by 13–15 months in the areas CA1 and CA2. In the CA3 area, we observe an increase between 3 and 6 months of age, and then a decline between 6 and 13–15 months of age. These observations are in accordance with a previous study in wild-type mice, showing a decrease of PNN intensity between 2 and 12 months of age in the area CA1, but no changes between these same ages in the area CA3 (Yamada and Jinno, 2013). However, the increase in PNNs around PV cells is increased between 3 and 6 months of age specifically in the area CA3 of NTg mice remains unexplained.

In Tg2576 mice, the more consistent and earliest decrease of PNNs involves the well-described diffuse PNN expression into the pyramidal layer of the area CA2 (Celio, 1993). It is still unclear whether this strong presence of PNNs is due to its localization at PV interneuron terminals, which are particularly high in this hippocampal area (Botcher et al., 2014), or whether they are surrounding CA2 pyramidal neurons per se (Carstens et al., 2016). Interestingly, at the end of EE, the differences between genotypes are still pronounced for this parameter. Although the specific function and origin of diffuse PNN staining in the pyramidal layer of the CA2 remain to be determined, it is now well accepted that the CA2 plays an important, if not crucial, role in the formation of social memory (Hitti and Siegelbaum, 2014). For example, PV cell dysfunction in the CA2 area is associated with abnormal social behaviors (Piskorowski et al., 2016). Although these cognitive functions are strongly altered in AD patients, social memory and recognition have been poorly assessed so far in mouse models of the disease, and whether or not social memory is intact in Tg2576 mice after EE remains an open question.

In addition, our data indicate that the number of PV/PNN cells in the hippocampus of Tg2576 mice remains constantly low during aging. In contrast, in NTg mice, the number of PV/PNN cells declines between 6 and 13–15 months of age, then reaching the same number of PV/PNN cells as in Tg2576 mice. Consequently, and in accordance with a previous report using the same mouse line (Morawski et al., 2010), we did not find evidence for differences between the 2 genotypes at 13–15 months of age, although NTg and Tg2576 mice show different cognitive abilities at this age (Chapman et al., 1999; Lassalle et al., 2008). Some authors have suggested that the decrease of PNN intensity observed in the dorsal CA1 of 12-month-old wild-type mice may precede and participate to age-dependent memory decline (Yamada and Jinno, 2013). Similarly, alteration of PV/PNN function seems to occur before pronounced cognitive impairments in Tg2576 mice, which is around 6 months of age (Hsiao et al., 1996; Lesne et al., 2006; Westerman et al., 2002). This suggests that once the decrease of PV/PNN neurons occurs, it impacts cognitive function only after a certain amount of time both in 13–15-month-old NTg mice and 3-month-old Tg2576 mice.

4.3. Dual effect of transient EE on NTg and Tg2576 mice

Unexpectedly, our findings show an opposite impact of a transient stay in an EE on PNN presence and PV cell numbers in NTg and Tg2576 mice. However, a few weeks after EE, 6-month-old NTg and Tg2576 mice display the same number of PV/PNN and PV cells in their hippocampus (Fig. 5). Moreover, this EE protocol is able to promote long-lasting enhancement of cognitive functions of both NTg and Tg2576 mice (Verret et al., 2013). This suggests that, despite driving opposite effects on numbers of PV and PV/PNN cells depending on the genotype, EE favors the establishment of an

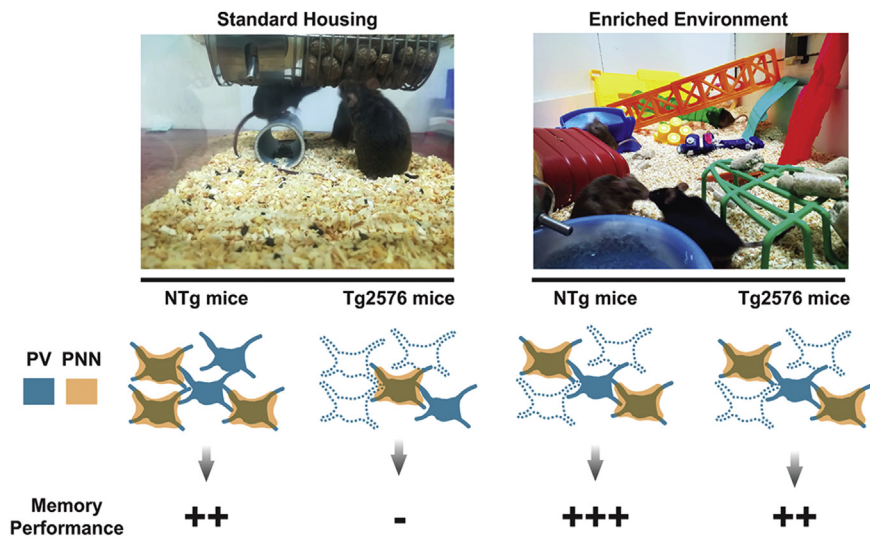


Fig. 5. Summary of the dual effect of EE on parvalbumin-positive (PV+) cells and their perineuronal nets (PNNs) in 6-month-old NTg and Tg2576 mice. At 6 months of age, the number of PNNs around PV+ cells, as well as the total number of PV+ cells, is globally decreased in the hippocampus of standard-housed Tg2576 mice compared with NTg ones. Six-month-old NTg mice that spent 10 weeks in EE exhibit decreased PNN presence around PV+ cells associated with reduction of PV protein in these cells that will favor the establishment of newly acquired hippocampal-dependent memories. In contrast, in the Tg2576 mouse model of AD, enriched housing is increasing the rather low number of hippocampal PV+/PNN+ cells observed with standard housing. This change in PV cell network could result in the long-lasting beneficial impact of EE in AD mouse models previously described (Verret et al., 2013). Abbreviations: PV, parvalbumin; PNN, perineuronal net; NTg, nontransgenic; EE, enriched environment.

“optimal” range for PV/PNN cell numbers in the hippocampus, which allows memory enhancement (Fig. 5).

Indeed, the number of PNN around PV cells and total PV+ cells declines in the hippocampus of nontransgenic animals after EE. These results are in line with recent studies reporting that enriched housing is able to remodel the PV interneuron network by increasing the number of inhibitory synapses onto CA3 PV cells, which results in a shift to low levels of PV protein in these basket cells (Donato et al., 2013; Favuzzi et al., 2017). Moreover, EE has been shown to induce a decrease of brevicin, 1 of the major components of PNNs. Interestingly, reduced levels of *Bcan* mRNA can be observed after 4 days of EE, hence, before changes in the number of excitatory synapses or the levels of brevicin and PV proteins were seen (Favuzzi et al., 2017). These observations suggest that EE gradually impacts PV cell functioning through regulation of PNN components at least in wild-type animals. Indeed, in NTg mice, decreased PNN presence associated with reduced excitatory drive of PV interneurons after EE would provide disinhibition of hippocampal pyramidal cells and favor the establishment of newly acquired hippocampal-dependent memories (Donato et al., 2013) (Fig. 5). In contrast, in the Tg2576 mouse model of AD, enriched housing while PV/PNN network is already affected by the disease differs from that observed in NTg mice. In AD mice, EE promotes the number of hippocampal PV+/PNN+ cells observed with standard housing. Interestingly, PV cell network in the hippocampus of standard-housed Tg2576 mice, that is, PV cells lacking PNN and presumably with low PV content, remarkably resembles that of juvenile brains (Donato et al., 2013; Horii-Hayashi et al., 2015; Yamada and Jinno, 2013). In young individuals, this state of PV network is accompanied by infantile amnesia and memory erasure following extinction (Gogolla et al., 2009; Guskjolen et al., 2017). This suggests that immature-like PV cell networks in AD mice may impinge on memory retrieval and perhaps even formation of new memories. However, in juvenile brains, experience-dependent non-cell-autonomous maturation of PV cells relies on surrounding GABAergic activity (Hensch et al., 1998) and is often concomitant with PNN formation (Takesian and Hensch, 2013). When juvenile animals, but also other models with low PNNs such as

sensory deprived animals, are placed in EE, the maturation of PV cells is accelerated (Bartoletti et al., 2004; Carstens et al., 2016). Similarly, by inducing a sustained involvement of hippocampal network, and in particular PV cells, EE could provoke “maturation” of PV cells in AD mice, associated with higher PV contents and PNN presence. According to our previous work, this change in PV cell network could sustain to the long-lasting beneficial impact of EE in AD mice (Verret et al., 2013) (Fig. 5).

5. Conclusion

Altogether, our work indicates that lack of PNN-enwrapped PV cells could play a critical role in the establishment of dysfunctional hippocampal network and memory deficits of AD mouse models. This eventually supports the critical role of hippocampal PV cell dysfunction in AD pathology (Verret et al., 2012) and underpins the significance of PNNs in memory and cognition (Tsien, 2013). Importantly, albeit the pathology, placing the animals in an EE restores PV cell network by triggering experience-dependent PNN formation around PV cells. This indicates that strategies aiming at enhancing PV cell function through their PNNs may be alternative therapeutic targets in AD.

Disclosure statement

The authors have no actual or potential conflicts of interest.

Acknowledgements

The authors thank Dina N. Arvanitis for critically reading the article, and H. Halley and S. Pech for animal care and technical help. Mice were housed in the ABC Facility of ANEXPLO, Toulouse. This work was supported by the Centre National de la Recherche Scientifique, the University of Toulouse, and by grants from the Fondation Fyssen; the Association France Alzheimer and the Institut Universitaire de France. VC was supported by a fellowship from the Fondation Vaincre Alzheimer [grant number 15033, 2015], and CB was supported by the Agence Régionale de Santé. These sponsors

had no involvements in study design, in collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report, or in the decision to submit the article for publication.

References

- Albuquerque, M.S., Mahar, I., Davoli, M.A., Chabot, J.G., Mechawar, N., Quirion, R., Krantic, S., 2015. Regional and sub-regional differences in hippocampal GABAergic neuronal vulnerability in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 7, 30.
- Backstrom, J.R., Lim, G.P., Cullen, M.J., Tokes, Z.A., 1996. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) is synthesized in neurons of the human hippocampus and is capable of degrading the amyloid-beta peptide (1-40). *J. Neurosci.* 16, 7910–7919.
- Baig, S., Wilcock, G.K., Love, S., 2005. Loss of perineuronal net N-acetylgalactosamine in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 110, 393–401.
- Bartoletti, A., Medini, P., Berardi, N., Maffei, L., 2004. Environmental enrichment prevents effects of dark-rearing in the rat visual cortex. *Nat. Neurosci.* 7, 215–216.
- Bezzina, C., Verret, L., Halley, H., Dahan, L., Rampon, C., 2015a. Environmental enrichment does not influence hypersynchronous network activity in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 7, 178.
- Bezzina, C., Verret, L., Juan, C., Remaud, J., Halley, H., Rampon, C., Dahan, L., 2015b. Early onset of hypersynchronous network activity and expression of a marker of chronic seizures in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One* 10, e0119910.
- Bontempi, B., Laurent-Demir, C., Destrade, C., Jaffard, R., 1999. Time-dependent reorganization of brain circuitry underlying long-term memory storage. *Nature* 400, 671–675.
- Botcher, N.A., Falck, J.E., Thomson, A.M., Mercer, A., 2014. Distribution of interneurons in the CA2 region of the rat hippocampus. *Front. Neuroanat.* 8, 104.
- Cabungcal, J.H., Steullet, P., Morishita, H., Kraftsik, R., Cuenod, M., Hensch, T.K., Do, K.Q., 2013. Perineuronal nets protect fast-spiking interneurons against oxidative stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110, 9130–9135.
- Carstens, K.E., Phillips, M.L., Pozzoli-Miller, L., Weinberg, R.J., Dudek, S.M., 2016. Perineuronal nets suppress plasticity of excitatory synapses on CA2 pyramidal neurons. *J. Neurosci.* 36, 6312–6320.
- Celio, M.R., 1993. Perineuronal nets of extracellular matrix around parvalbumin-containing neurons of the hippocampus. *Hippocampus* 55–60, 3 Spec No.
- Chapman, P.F., White, G.L., Jones, M.W., Cooper-Blacketer, D., Marshall, V.J., Irizarry, M., Younkin, L., Good, M.A., Bliss, T.V., Hyman, B.T., Younkin, S.G., Hsiao, K.K., 1999. Impaired synaptic plasticity and learning in aged amyloid precursor protein transgenic mice. *Nat. Neurosci.* 2, 271–276.
- Chattopadhyay, B., Di Cristo, G., Wu, C.Z., Knott, G., Kuhlman, S., Fu, Y., Palmiter, R.D., Huang, Z.J., 2007. GAD67-mediated GABA synthesis and signaling regulate inhibitory synaptic innervation in the visual cortex. *Neuron* 54, 889–903.
- Chevalayre, V., Piskrowski, R., 2014. Modulating excitation through plasticity at inhibitory synapses. *Front. Cell. Neurosci.* 8, 93.
- Chevalayre, V., Piskrowski, R.A., 2016. Hippocampal area CA2: an overlooked but promising therapeutic target. *Trends Mol. Med.* 22, 645–655.
- Costa, D.A., Cracchiolo, J.R., Bachstetter, A.D., Hughes, T.F., Bales, K.R., Paul, S.M., Mervis, R.F., Arendash, G.W., Potter, H., 2007. Enrichment improves cognition in AD mice by amyloid-related and unrelated mechanisms. *Neurobiol. Aging* 28, 831–844.
- Deacon, R.M., Cholerton, L.L., Talbot, K., Nair-Roberts, R.G., Sanderson, D.J., Romberg, C., Koros, E., Bornemann, K.D., Rawlins, J.N., 2008. Age-dependent and -independent behavioral deficits in Tg2576 mice. *Behavioural brain research* 189, 126–138.
- Donato, F., Rompani, S.B., Caroni, P., 2013. Parvalbumin-expressing basket-cell network plasticity induced by experience regulates adult learning. *Nature* 504, 272–276.
- Dubey, D., McRae, P.A., Rankin-Gee, E.K., Baranov, E., Wandrey, L., Rogers, S., Porter, B.E., 2017. Increased metalloproteinase activity in the hippocampus following status epilepticus. *Epilepsy Res.* 132, 50–58.
- Dudek, S.M., Alexander, G.M., Farris, S., 2016. Rediscovering area CA2: unique properties and functions. *Nat. Rev. Neurosci.* 17, 89–102.
- Dzwonek, J., Rylski, M., Kaczmarek, L., 2004. Matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors in neuronal physiology of the adult brain. *FEBS Lett.* 567, 129–135.
- Favuzzi, E., Marques-Smith, A., Deogracias, R., Winterflood, C.M., Sanchez-Aguilera, A., Mantoan, L., Maeso, P., Fernandes, C., Ewers, H., Rico, B., 2017. Activity-dependent gating of parvalbumin interneuron function by the perineuronal net protein brevican. *Neuron* 95, 639–655.e10.
- Gogolla, N., Caroni, P., Luthi, A., Herry, C., 2009. Perineuronal nets protect fear memories from erasure. *Science* 325, 1258–1261.
- Golgi, C., 1893. Intorno all'origine del quarto nervo cerebrale e una questione istologica che a questo argomento si collega. *Rendiconti della Reale Accademia dei Lincei* 21, 443–450.
- Gould, E., Tanapat, P., Hastings, N.B., Shors, T.J., 1999. Neurogenesis in adulthood: a possible role in learning. *Trends Cogn. Sci.* 3, 186–192.
- Guskjolen, A., Josselyn, S.A., Frankland, P.W., 2017. Age-dependent changes in spatial memory retention and flexibility in mice. *Neurobiol. Learn. Mem.* 143, 59–66.
- Hall, J., Thomas, K.L., Everitt, B.J., 2000. Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning. *Nat. Neurosci.* 3, 533–535.
- Hensch, T.K., Fagioli, M., Mataga, N., Stryker, M.P., Baekkeskov, S., Kash, S.F., 1998. Local GABA circuit control of experience-dependent plasticity in developing visual cortex. *Science* 282, 1504–1508.
- Hirjak, D., Wolf, R.C., Remmele, B., Seidl, U., Thomann, A.K., Kubera, K.M., Schroder, J., Maier-Hein, K.H., Thomann, P.A., 2017. Hippocampal formation alterations differently contribute to autobiographic memory deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hippocampus* 27, 702–715.
- Hitti, F.L., Siegelbaum, S.A., 2014. The hippocampal CA2 region is essential for social memory. *Nature* 508, 88–92.
- Hori-Hayashi, N., Sasagawa, T., Matsunaga, W., Nishi, M., 2015. Development and structural variety of the chondroitin sulfate proteoglycans-contained extracellular matrix in the mouse brain. *Neural Plast.* 2015, 256389.
- Howell, M.D., Bailey, L.A., Cozart, M.A., Gannon, B.M., Gottschall, P.E., 2015. Hippocampal administration of chondroitinase ABC increases plaque-adjacent synaptic marker and diminishes amyloid burden in aged APPswe/PS1dE9 mice. *Acta Neuropathol. Commun.* 3, 54.
- Hsiao, K., Chapman, P., Nilsen, S., Eckman, C., Harigaya, Y., Younkin, S., Yang, F., Cole, G., 1996. Correlative memory deficits, Abeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science* 274, 99–102.
- Huh, S., Baek, S.J., Lee, K.H., Whitcomb, D.J., Jo, J., Choi, S.M., Kim, D.H., Park, M.S., Lee, K.H., Kim, B.C., 2016. The reemergence of long-term potentiation in aged Alzheimer's disease mouse model. *Sci. Rep.* 6, 29152.
- Irizarry, M.C., Jin, S., He, F., Emond, J.A., Raman, R., Thomas, R.G., Sano, M., Quinn, J.F., Tariot, P.N., Galasko, D.R., Ishihara, L.S., Weil, J.G., Aisen, P.S., 2012. Incidence of new-onset seizures in mild to moderate Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 69, 368–372.
- Ittner, L.M., Ke, Y.D., Delerue, F., Bi, M., Gladbach, A., van Eersel, J., Wolfing, H., Chieng, B.C., Christie, M.J., Napier, I.A., Eckert, A., Staufenbiel, M., Hardeman, E., Gotz, J., 2010. Dendritic function of tau mediates amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease mouse models. *Cell* 142, 387–397.
- Jacobsen, J.S., Wu, C.C., Redwine, J.M., Comery, T.A., Arias, R., Bowlby, M., Martone, R., Morrison, J.H., Pangalos, M.N., Reinhart, P.H., Bloom, F.E., 2006. Early-onset behavioral and synaptic deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 5161–5166.
- Kam, K., Duffy, A.M., Moretto, J., LaFrancois, J.J., Scharfman, H.E., 2016. Interictal spikes during sleep are an early defect in the Tg2576 mouse model of beta-amyloid neuropathology. *Sci. Rep.* 6, 20119.
- Karunakaran, S., Chowdhury, A., Donato, F., Quairiaux, C., Michel, C.M., Caroni, P., 2016. PV plasticity sustained through D1/5 dopamine signaling required for long-term memory consolidation. *Nat. Neurosci.* 19, 454–464.
- Kelwick, R., Desanlis, I., Wheeler, G.N., Edwards, D.R., 2015. The ADAMTS (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) family. *Genome Biol.* 16, 113.
- Kim, D., Jeong, H., Lee, J., Ghim, J.W., Her, E.S., Lee, S.H., Jung, M.W., 2016. Distinct roles of parvalbumin- and Somatostatin-expressing interneurons in working memory. *Neuron* 92, 902–915.
- King, D.L., Arendash, G.W., Crawford, F., Sterk, T., Menendez, J., Mullan, M.J., 1999. Progressive and gender dependent cognitive impairment in the APP(SW) transgenic mouse model for Alzheimer's disease. *Behavioural brain research* 103, 145–162.
- Kobayashi, K., Emson, P.C., Mountjoy, C.Q., 1989. Vicia villosa lectin-positive neurons in human cerebral cortex. Loss in Alzheimer-type dementia. *Brain Res.* 498, 170–174.
- Korotkova, T., Fuchs, E.C., Ponomarenko, A., von Engelhardt, J., Monyer, H., 2010. NMDA receptor ablation on parvalbumin-positive interneurons impairs hippocampal synchrony, spatial representations, and working memory. *Neuron* 68, 557–569.
- Krantic, S., Isorce, N., Mechawar, N., Davoli, M.A., Vignault, E., Albuquerque, M., Chabot, J.G., Moysé, E., Chauvin, J.P., Aubert, I., McLaurin, J., Quirion, R., 2012. Hippocampal GABAergic neurons are susceptible to amyloid-beta toxicity in vitro and are decreased in number in the Alzheimer's disease TgCRND8 mouse model. *J. Alzheimers Dis.* 29, 293–308.
- Kumar-Singh, S., Dewachter, I., Moechars, D., Lubke, U., De Jonghe, C., Ceuterick, C., Checler, F., Naidu, A., Cordell, B., Cras, P., Van Broeckhoven, C., Van Leuven, F., 2000. Behavioral disturbances without amyloid deposits in mice overexpressing human amyloid precursor protein with Flemish (E692G) or Dutch (E693Q) mutation. *Neurobiol. Dis.* 7, 9–22.
- Kwok, J.C., Dick, G., Wang, D., Fawcett, J.W., 2011. Extracellular matrix and perineuronal nets in CNS repair. *Dev. Neurobiol.* 71, 1073–1089.
- Lassalle, J.M., Halley, H., Dumas, S., Verret, L., Frances, B., 2008. Effects of the genetic background on cognitive performances of Tg2576 mice. *Behav. Brain Res.* 191, 104–110.
- Lendvai, D., Morawski, M., Nagyessy, L., Gati, G., Jager, C., Baksa, G., Glasz, T., Attems, J., Tanila, H., Arendt, T., Harkany, T., Alpar, A., 2013. Neurochemical mapping of the human hippocampus reveals perisynaptic matrix around functional synapses in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 125, 215–229.
- Lesne, S., Koh, M.T., Kotilinek, L., Kaye, R., Glabe, C.G., Yang, A., Gallagher, M., Ashe, K.H., 2006. A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory. *Nature* 440, 352–357.
- Lim, Y.Y., Maruff, P., Pietrzak, R.H., Ellis, K.A., Darby, D., Ames, D., Harrington, K., Martins, R.N., Masters, C.L., Szoek, C., Savage, G., Villemagne, V.L., Rowe, C.C., Group AR, 2014. Abeta and cognitive change: examining the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia. J. Alzheimer's Assoc.* 10, 743–751.e1.

- Mahar, I., Albuquerque, M.S., Mondragon-Rodriguez, S., Cavanagh, C., Davoli, M.A., Chabot, J.G., Williams, S., Mechawar, N., Quirion, R., Krantic, S., 2016. Phenotypic alterations in hippocampal NPY- and PV-expressing interneurons in a presymptomatic transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 8, 327.
- Mann, E.O., Paulsen, O., 2007. Role of GABAergic inhibition in hippocampal network oscillations. *Trends Neurosci.* 30, 343–349.
- Miguel, R.F., Pollak, A., Lubec, G., 2005. Metalloproteinase ADAMTS-1 but not ADAMTS-5 is manifold overexpressed in neurodegenerative disorders as Down syndrome, Alzheimer's and Pick's disease. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 133, 1–5.
- Minkeviciene, R., Rheims, S., Dobszay, M.B., Zilberter, M., Hartikainen, J., Fulop, L., Penke, B., Zilberter, Y., Harkany, T., Pitkanen, A., Tanila, H., 2009. Amyloid beta-induced neuronal hyperexcitability triggers progressive epilepsy. *J. Neurosci.* 29, 3453–3462.
- Montarolo, F., Parolisi, R., Hoxha, E., Boda, E., Tempia, F., 2013. Early enriched environment exposure protects spatial memory and accelerates amyloid plaque formation in APP(Swe)/PS1(L166P) mice. *PLoS One* 8, e69381.
- Morawski, M., Bruckner, G., Jager, C., Seeger, G., Matthews, R.T., Arendt, T., 2012. Involvement of perineuronal and perisynaptic extracellular matrix in Alzheimer's disease neuropathology. *Brain Pathol.* 22, 547–561.
- Morawski, M., Pavlica, S., Seeger, G., Grosche, J., Kouznetsova, E., Schliebs, R., Brückner, G., Arendt, T., 2010. Perineuronal nets are largely unaffected in Alzheimer model Tg2576 mice. *Neurobiol. Aging* 31, 1254–1256.
- Nithianantharajah, J., Hannan, A.J., 2006. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 697–709.
- Noguchi, A., Matsumoto, N., Morikawa, S., Tamura, H., Ikegaya, Y., 2017. Juvenile hippocampal CA2 region expresses aggrecan. *Front. Neuroanat.* 11, 41.
- Palop, J.J., Chin, J., Roberson, E.D., Wang, J., Thwin, M.T., Bien-Ly, N., Yoo, J., Ho, K.O., Yu, G.Q., Kreitzer, A., Finkbeiner, S., Noebels, J.L., Mucke, L., 2007. Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron* 55, 697–711.
- Piskrowski, R.A., Nasrallah, K., Diamantopoulou, A., Mukai, J., Hassan, S.I., Siegelbaum, S.A., Gogos, J.A., Chevalyere, V., 2016. Age-dependent specific changes in area CA2 of the Hippocampus and social memory deficit in a mouse model of the 22q11.2 deletion syndrome. *Neuron* 89, 163–176.
- Rankin-Gee, E.K., McRae, P.A., Baranov, E., Rogers, S., Wandrey, L., Porter, B.E., 2015. Perineuronal net degradation in epilepsy. *Epilepsia* 56, 1124–1133.
- Rossier, J., Bernard, A., Cabungcal, J.H., Perrenoud, Q., Savoye, A., Gallopin, T., Hawrylycz, M., Cuenod, M., Do, K., Urban, A., Lein, E.S., 2015. Cortical fast-spiking parvalbumin interneurons enwrapped in the perineuronal net express the metalloproteinases Adamts8, Adamts15 and Nephylisin. *Mol. Psychiatry* 20, 154–161.
- Scarmeas, N., Levy, G., Tang, M.X., Manly, J., Stern, Y., 2001. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology* 57, 2236–2242.
- 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.
- Suttkus, A., Rohn, S., Jager, C., Arendt, T., Morawski, M., 2012. Neuroprotection against iron-induced cell death by perineuronal nets - an in vivo analysis of oxidative stress. *Am. J. Neurodegener. Dis.* 1, 122–129.
- Takesian, A.E., Hensch, T.K., 2013. Balancing plasticity/stability across brain development. *Prog. Brain Res.* 207, 3–34.
- Tsien, R.Y., 2013. Very long-term memories may be stored in the pattern of holes in the perineuronal net. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110, 12456–12461.
- van Praag, H., Kempermann, G., Gage, F.H., 2000. Neural consequences of environmental enrichment. *Nat. Rev. Neurosci.* 1, 191–198.
- Vegh, M.J., Heldring, C.M., Kamphuis, W., Hijazi, S., Timmerman, A.J., Li, K.W., van Nierop, P., Mansvelter, H.D., Hol, E.M., Smit, A.B., van Kesteren, R.E., 2014. Reducing hippocampal extracellular matrix reverses early memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun* 2, 76.
- Verret, L., Krezymon, A., Halley, H., Trouche, S., Zerwas, M., Lazouret, M., Lassalle, J.M., Rampon, C., 2013. Transient enriched housing before amyloidosis onset sustains cognitive improvement in Tg2576 mice. *Neurobiol. Aging* 34, 211–225.
- Verret, L., Mann, E.O., Hang, G.B., Barth, A.M., Cobos, I., Ho, K., Devidze, N., Masliah, E., Kreitzer, A.C., Mody, I., Mucke, L., Palop, J.J., 2012. Inhibitory interneuron deficit links altered network activity and cognitive dysfunction in Alzheimer model. *Cell* 149, 708–721.
- Vogt, D.L., Thomas, D., Galvan, V., Bredesen, D.E., Lamb, B.T., Pimplikar, S.W., 2011. Abnormal neuronal networks and seizure susceptibility in mice overexpressing the APP intracellular domain. *Neurobiol. Aging* 32, 1725–1729.
- Vossel, K.A., Beagle, A.J., Rabinovici, G.D., Shu, H., Lee, S.E., Naasan, G., Hegde, M., Cornes, S.B., Henry, M.L., Nelson, A.B., Seeley, W.W., Geschwind, M.D., Gorno-Tempini, M.L., Shih, T., Kirsch, H.E., Garcia, P.A., Miller, B.L., Mucke, L., 2013. Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 70, 1158–1166.
- Vossel, K.A., Tartaglia, M.C., Nygaard, H.B., Zeman, A.Z., Miller, B.L., 2017. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol.* 16, 311–322.
- West, M.J., 1993. New stereological methods for counting neurons. *Neurobiol. Aging* 4, 275–285.
- Westerman, M.A., Cooper-Blacketer, D., Mariash, A., Kotilinek, L., Kawarabayashi, T., Younkin, L.H., Carlson, G.A., Younkin, S.G., Ashe, K.H., 2002. The relationship between Abeta and memory in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 22, 1858–1867.
- Wilczynski, G.M., Konopacki, F.A., Wilczek, E., Lasiecka, Z., Gorlewicz, A., Michaluk, P., Wawrzyniak, M., Malinowska, M., Okulski, P., Kolodziej, L.R., Konopka, W., Duniec, K., Mioduszevska, B., Nikolaev, E., Walczak, A., Owczarek, D., Gorecki, D.C., Zuschratter, W., Ottersen, O.P., Kaczmarek, L., 2008. Important role of matrix metalloproteinase 9 in epileptogenesis. *J. Cell Biol.* 180, 1021–1035.
- Wright, A.L., Zinn, R., Hohensinn, B., Konen, L.M., Beynon, S.B., Tan, R.P., Clark, I.A., Abdipranoto, A., Vissel, B., 2013. Neuroinflammation and neuronal loss precede Abeta plaque deposition in the hAPP-J20 mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One* 8, e59586.
- Yamada, J., Jinno, S., 2013. Spatio-temporal differences in perineuronal net expression in the mouse hippocampus, with reference to parvalbumin. *Neuroscience* 253, 368–379.
- Yamada, J., Jinno, S., 2015. Subclass-specific formation of perineuronal nets around parvalbumin-expressing GABAergic neurons in Ammon's horn of the mouse hippocampus. *J. Comp. Neurol.* 523, 790–804.
- Yamada, J., Ohgomori, T., Jinno, S., 2015. Perineuronal nets affect parvalbumin expression in GABAergic neurons of the mouse hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* 41, 368–378.
- Yazaki-Sugiyama, Y., Kang, S., Cateau, H., Fukui, T., Hensch, T.K., 2009. Bidirectional plasticity in fast-spiking GABA circuits by visual experience. *Nature* 462, 218–221.
- Yin, K.J., Cirrito, J.R., Yan, P., Hu, X., Xiao, Q., Pan, X., Bateman, R., Song, H., Hsu, F.F., Turk, J., Xu, J., Hsu, C.Y., Mills, J.C., Holtzman, D.M., Lee, J.M., 2006. Matrix metalloproteinases expressed by astrocytes mediate extracellular amyloid-beta peptide catabolism. *J. Neurosci.* 26, 10939–10948.
- Zhu, X., Raina, A.K., Lee, H.G., Chao, M., Nunomura, A., Tabaton, M., Petersen, R.B., Perry, G., Smith, M.A., 2003. Oxidative stress and neuronal adaptation in Alzheimer disease: the role of SAPK pathways. *Antioxid. Redox Signal* 5, 571–576.
- Ziyatdinova, S., Ronnback, A., Gurevicius, K., Miszczuk, D., Graff, C., Winblad, B., Pitkanen, A., Tanila, H., 2016. Increased epileptiform EEG activity and decreased seizure threshold in arctic APP transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.* 13, 817–830.

III. Partie 3 - Caractériser les oscillations gamma et le couplage thêta-gamma lors d'une expérience comportementale et du sommeil paradoxal chez les souris Tg2576

Nous avons vu dans le chapitre précédent que les PNN normalement présents autour des interneurons PV de l'hippocampe sont fortement altérés chez les souris Tg2576 dès l'âge de 3 mois et que cette altération semble suivie assez rapidement par une baisse de l'expression de PV. Étant donné que les interneurons PV sont impliqués à la fois dans le phénotype épileptique des souris modèles de la MA (Sessolo et al., 2015; Verret et al., 2012), dans la genèse des oscillations gamma (Cardin et al., 2009; Sohal et al., 2009), et dans le couplage entre oscillation thêta et gamma (Wulff et al., 2009), nous avons décidé, dans cette dernière partie, d'étudier les activités épileptiformes et oscillatoires au cours de la progression de la pathologie chez les souris Tg2576. Notre hypothèse était que des déficits jouant un rôle direct dans les troubles mnésiques devraient apparaître progressivement au cours de la pathologie, parallèlement à l'apparition des troubles mnésiques.

L'équipe a montré que le phénotype épileptique des souris Tg2576 s'installe dès l'âge de 6 semaines (Bezzina et al., 2015b). Des données récoltées au laboratoire dans le cadre de la thèse de Charlotte Bezzina (Bezzina, 2015), et encore non publiées, montrent que l'activité épileptique serait prédominante pendant le sommeil paradoxal. Une observation similaire a été publiée en 2016 par une équipe concurrente et, d'après ces auteurs, la fréquence des événements épileptiformes augmenterait avec l'âge (Kam et al., 2016), mais cette affirmation n'est que très peu étayée par les résultats présentés dans l'article. Notre premier objectif a donc été de mieux documenter la progression de l'activité épileptiforme pendant le sommeil en fonction de l'âge des souris Tg2576.

Nous avons vu, dans la première partie des résultats de cette thèse, que les souris Tg2576 semblent présenter une puissance des oscillations gamma supérieure à celle de leurs congénères non transgéniques, aussi bien lors de l'exploration dans le test de HOO que sous anesthésie (Cf Résultats p.97). Cependant, les résultats obtenus sont très variables d'une souris à l'autre et les effectifs demeurent faibles. De plus, dans le test de HOO, cette augmentation des oscillations gamma est plus modeste lorsque les animaux sont dans un environnement familier. Il est difficile de déterminer si une altération des oscillations est une cause ou une conséquence des altérations des capacités cognitives. Quoi qu'il en soit, ces résultats soulignent l'importance de la maîtrise de l'état cognitif de l'animal lors de l'analyse des altérations des oscillations cérébrales. Or, l'hippocampe présente une activité oscillatoire prononcée dans la bande gamma pendant toute la durée du sommeil paradoxal (SP). Nous

disposons ainsi d'une condition idéale, spontanée et stable, pendant laquelle nous pouvons mesurer d'éventuelles perturbations des activités oscillatoires chez les souris Tg2576. De plus, les conditions expérimentales étant assez simples, nous avons pu obtenir des données sur des effectifs plus importants, permettant ainsi de circonvenir aux problèmes posés par la forte variabilité interindividuelle habituellement observée chez les souris Tg2576.

Les interneurones PV ne modulent pas uniquement la puissance des oscillations gamma, ils participent également à la modulation de la puissance du gamma en fonction de la phase du cycle des oscillations thêta (Cf introduction p.47). Ce couplage thêta-gamma est associé à l'apprentissage et au rappel mnésique (Bott et al., 2015; Tort et al., 2009). Or, il a été montré que le couplage thêta-gamma est altéré chez certaines souris modèles de la MA (Goutagny et al., 2013; Ittner et al., 2014). En plus de présenter une forte activité gamma, le SP se caractérise par un fort couplage thêta-gamma, d'une intensité de couplage plus forte que celle observée pendant une tâche comportementale (Bandarabadi et al., 2017; Scheffzük et al., 2011). Le SP fourni ainsi une opportunité pour l'observation d'éventuels défauts de couplage thêta-gamma chez les souris Tg2576.

Ainsi, dans cette dernière partie de ma thèse, nous nous sommes intéressés à trois possibles conséquences du dysfonctionnement des interneurones PV : l'activité épileptiforme au cours de différents états de vigilance, les oscillations gamma en SP et le couplage thêta-gamma au cours du SP. Nous avons mesuré l'évolution de ces trois paramètres en fonction de l'âge des souris Tg2576 afin d'évaluer leur participation à la progression des déficits cognitifs dans le cadre de la MA.

Nous avons donc enregistré l'EEG pariétal de souris Tg2576 pendant 24 à 72h à différents âges représentant différents stades de la pathologie : 1.5 mois (NTg; n=14, Tg2576; n=15 à 17 en fonction des expériences), lorsque les souris n'ont aucun problème de mémoire mais présentent déjà de l'hypersynchronie et une hyperactivité locomotrice; à 6-7 mois (NTg; n=9, Tg2576; n=11), quand on peut commencer à observer des déficits mnésiques avérés, une augmentation du taux circulant d'A β et de son oligomérisation; à 9-10 mois (NTg; n=7 à 10, Tg2576; n=13 à 17 en fonction des expériences), après l'apparition des premières plaques amyloïdes et une aggravation des déficits cognitifs; et à 11-15 mois (NTg; n=12, Tg2576; n=13), lorsque les souris présentent un fort déficit cognitif, de nombreuses plaques et un très fort taux d'A β circulant et d'oligomérisation. Pour chaque souris, nous avons analysé la première session de 24h présentant un signal EEG exploitable. Ces EEG proviennent en partie d'enregistrements réalisés pendant la thèse de Charlotte Bezzina et en partie d'enregistrements réalisés dans le cadre de cette thèse. Toutes les souris sont des mâles, excepté dans le groupe 11-15 mois, qui est composé de 6 mâles et de 7 femelles (il est en

effet difficile d'obtenir de forts effectifs de souris Tg2576 âgées de plus d'un an (King et Arendash, 2002)).

a. Résultats

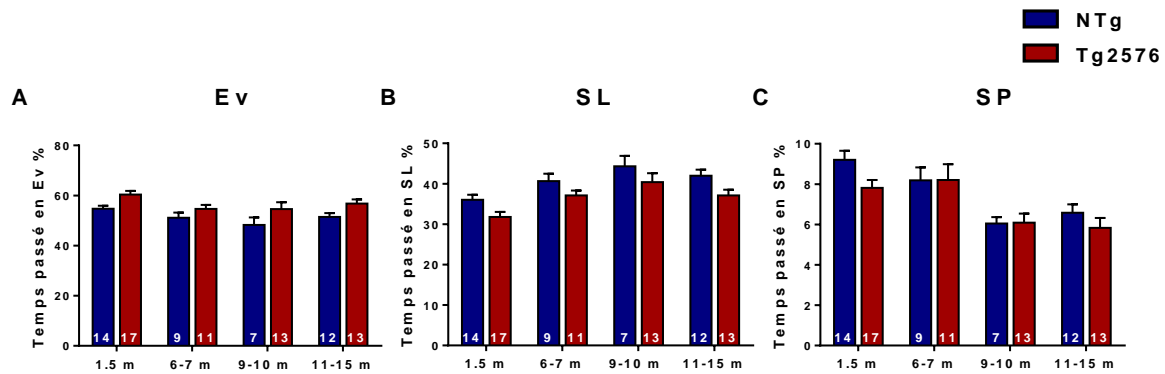


Figure 72 : **Quantification du cycle veille-sommeil chez les souris NTg (bleu) et Tg2576 (rouge).** Le pourcentage de temps passé, sur 24h, dans chaque état de vigilance montre que les souris Tg2576 (en rouge) passent plus de temps en éveil (Ev, panneau A), moins en sommeil lent (SL, panneau B) et autant de temps en sommeil paradoxal (SP, panneau C) que leurs congénères NTg (en bleu) (ANOVAs à deux facteurs, facteur génotype : $p < 0.0001$ en éveil et en SL; et $p = 0.14$ en SP). L'âge influence aussi le sommeil, indépendamment du génotype : il provoque une diminution de l'éveil (facteur âge : $p = 0.018$; interaction, $p = 0.913$, post-hoc : $p < 0.05$ pour 1.5 mois vs 9-10 mois) et du sommeil paradoxal (âge, $p < 0.0001$; interaction, $p = 0.515$; post hoc : $p < 0.05$ pour 1.5 et 6-7 vs 9-10 et 11-15 mois) au profit du sommeil lent (âge, $p < 0.0001$; interaction, $p = 0.980$, post hoc : $p < 0.05$ pour 1.5 vs 6-7, 9-10 et 11-15 mois). Les bâtons représentent la moyenne +/- SEM.

Nous avons commencé par quantifier les proportions respectives d'éveil (Ev), de sommeil lent (SL) et le sommeil paradoxal (SP) par nycthémère. Le pourcentage de temps passé en éveil sur 24h est plus important pour les souris Tg2576 que pour les souris NTg du même âge (Figure 72 ; A - Ev). L'ANOVA à 2 facteurs permet de mettre en évidence un effet du génotype et de l'âge (âge, $p = 0.018$; génotype, $p < 0.0001$; interaction, $p = 0.913$). Cependant, les tests post-hoc pour l'âge ne montrent d'effet significatif que pour 1.5 mois vs. 9-10 mois. Cette augmentation de l'éveil chez les souris Tg2576 se traduit par une diminution du temps passé en SL par rapport au souris NTg (Figure 72 ; B - SL). L'ANOVA montre un effet de l'âge et du génotype (âge, $p < 0.0001$; génotype, $p = 0.001$; interaction, $p = 0.980$). Les tests post-hoc pour l'âge indiquent des effets significatifs pour 1.5 mois vs tous les autres âges. Pour le SP, il n'y pas de différence entre les deux génotypes. Cependant, il y a une forte diminution du temps passé dans cet état à partir de 9-10 mois (Figure 72 ; C - SP). L'ANOVA montre uniquement un effet de l'âge (âge, $p < 0.0001$; génotype, $p = 0.137$; interaction, $p = 0.515$). Les tests post-hoc pour l'âge indiquent des effets significatifs pour les souris de 1.5 mois et de 6-7 mois vs celles de 9-10 mois et celles de 11-15 mois. Cette diminution semble exclusivement due au vieillissement. L'ensemble de ces résultats sont en accord avec un précédent article évaluant le sommeil des souris Tg2576 (Wisor et al., 2005).

Aucune pointes (IIS), ni activité épileptique, n'a été observée chez les souris NTg, quel que soit l'état de vigilance (Figure 73 ; A). Chez les souris Tg2576, la fréquence des IIS en éveil est extrêmement basse, voire nulle; elle augmente en SL pour atteindre un maximum en SP (Figure 73 ; A-B), quel que soit l'âge (test de Kruskal-Wallis pour l'effet de l'état de vigilance; $p < 0.0001$, post-hoc avec Mann-Whitney avec la correction de Bonferroni : $p < 0.0001$ dans tous les cas). Il semble que la fréquence des IIS n'évolue pas du tout entre 1,5 mois et 9-10 mois, pour les trois états de vigilance (Figure 73 ; B). A 11-15 mois, il semble cependant que la fréquence des IIS en SP diminue de moitié, bien que ce résultat ne soit pas significatif (Kruskal-Wallis pour l'effet de l'âge sur le nombre de IIS en SP : $p = 0.11$). La fréquence des IIS ne progresse donc pas en fonction de l'âge chez les souris Tg2576; il se peut qu'elle diminue entre 10 et 12 mois, mais les effectifs du groupe 11-15 mois ne semblent pas suffisants pour mettre en évidence une différence significative. Des mesures complémentaires seront nécessaires pour conclure. Ainsi, contrairement aux hypothèses actuelles (Kam et al., 2016), on pourrait en conclure que si les IIS participent à une partie des déficits cognitifs (Sanchez et al., 2012), elles ne participeraient pas directement à la dégradation des capacités cognitives chez les souris Tg2576.

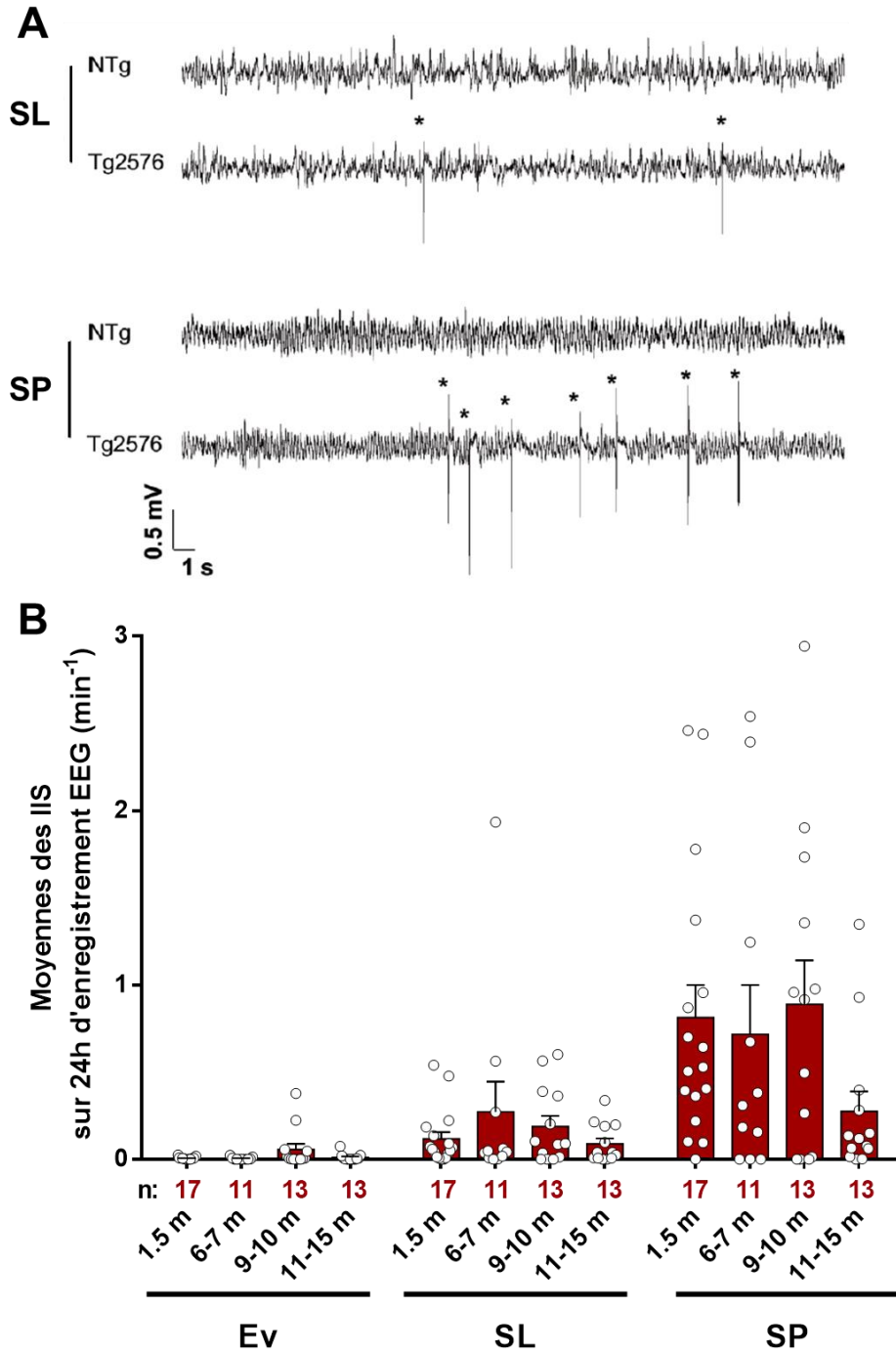


Figure 73 : Chez les souris Tg2576, les pointes interictales (IIS) apparaissent principalement pendant le SP et présentent une occurrence maximale dès 1.5 mois, sans aggravation au cours du vieillissement. (A) Exemple de tracés EEG présentant des IIS (indiqué par les étoiles : *) enregistrés au niveau de l'électrode pariétale d'une souris NTg et d'une souris Tg2576 de 9-10 mois lors d'un épisode de sommeil lent (SL) et de sommeil paradoxal (SP). Les souris NTg ne présentent pas de IIS. (B) La fréquence des IIS (en IIS par minutes) est représentée pour chaque état de vigilance et chaque tranche d'âge (1.5, 6-7, 9-10 et 11-15 mois). Le test de Kruskal-Wallis révèle un effet de l'état de l'état de vigilance ($p < 0.0001$, post-hoc de Mann-Whitney avec la correction de Bonferroni : $p < 0.0001$ pour Ev vs SP, pour SL vs SP, et pour Ev vs SL). Ainsi, la fréquence des IIS est particulièrement élevée au cours du SP par rapport au SL et à l'Ev, quel que soit l'âge des individus. L'apparente diminution de la fréquence des IIS en SP n'est pas significative (Kruskal-Wallis : $p = 0.11$). Chaque cercle indique une donnée individuelle. Les bâtons représentent la moyenne \pm SEM.

Conformément aux données obtenues par Charlotte Bezzina pendant sa thèse dans l'équipe, les spectres de puissance des souris Tg2576 présentent un décalage vers le haut, révélant une augmentation de la puissance absolue pour toutes les bandes de fréquences, indépendamment de l'âge et de l'état de vigilance. Les spectres de puissance relative ne montrent quant à eux pas d'effet du génotype (Bezzina, 2015). Nous avons quantifié plus particulièrement la puissance absolue des oscillations thêta (4-12 Hz) et gamma (30-80 Hz) (Figure 74 ; A-B). L'ANOVA à 2 facteurs permet de mettre en évidence une augmentation de puissance absolue de thêta chez les souris Tg2576 quel que soit l'âge des souris (âge, $p=0.714$; génotype, $p=0.0017$; interaction, $p=0.369$) (Figure 74 ; A) et une augmentation de la puissance absolue de gamma lent chez les souris Tg2576 à laquelle s'ajoute un effet de l'âge (Figure 74 ; B), la puissance de gamma diminuant significativement entre 6-7 mois et 9-10 mois (âge, $p=0.0081$; génotype, $p=0.0006$; interaction, $p=0.495$; test post-hoc de Tukey : $p<0.05$ pour 6-7 mois vs 9-10 mois, $p>0.05$ pour les autres âges). Ces résultats confirment nos observations précédentes indiquant que les souris Tg2576 présentent une augmentation de la puissance des oscillations gamma. Il semble également que cet effet soit très précoce, puisqu'il apparaît dès l'âge de 6 semaines et est maintenu jusqu'à des âges avancés (11-15 mois).

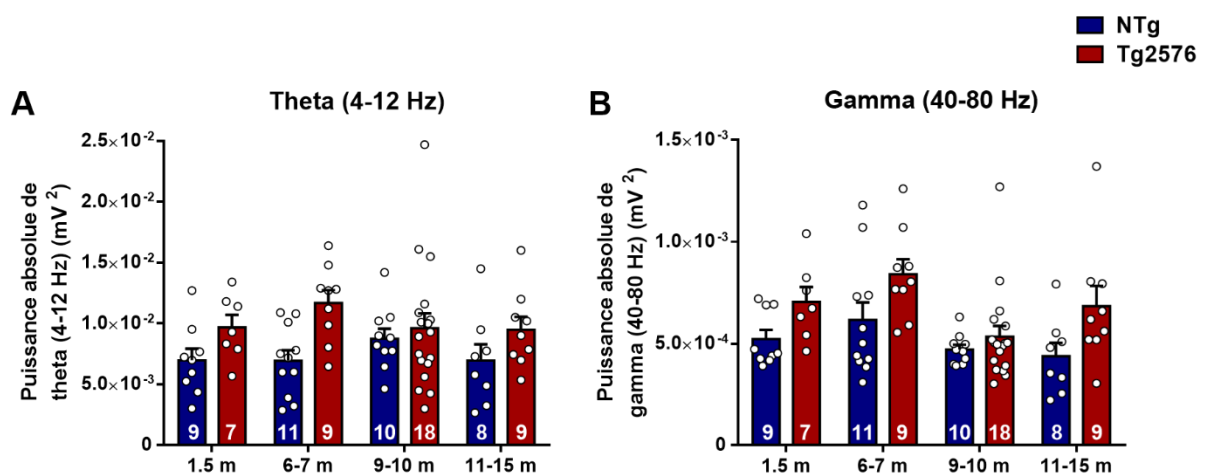


Figure 74 : Les souris Tg2576 présentent une augmentation des puissances absolues des oscillations thêta et gamma en SP quel que soit leur âge. L'ANOVA à 2 facteurs montre un effet du génotype pour la puissance absolue de thêta (4-12Hz; panneau A) (âge, $p=0.714$; génotype, $p=0.0017$; interaction, $p=0.369$) et un effet du génotype et de l'âge pour la puissance absolue de gamma lent (40-80Hz; panneau B) (âge, $p=0.0081$; génotype, $p=0.0006$; interaction, $p=0.495$). Il y a donc une augmentation de puissance absolue de thêta et de gamma chez les souris Tg2576 et il semblerait que la puissance absolue de gamma lent diminue avec l'âge, à partir de 9-10 mois (post hoc Holm-Sidak aux âges 6-7 mois vs 9-10 mois, $p=0.0107$), indépendamment du génotype.

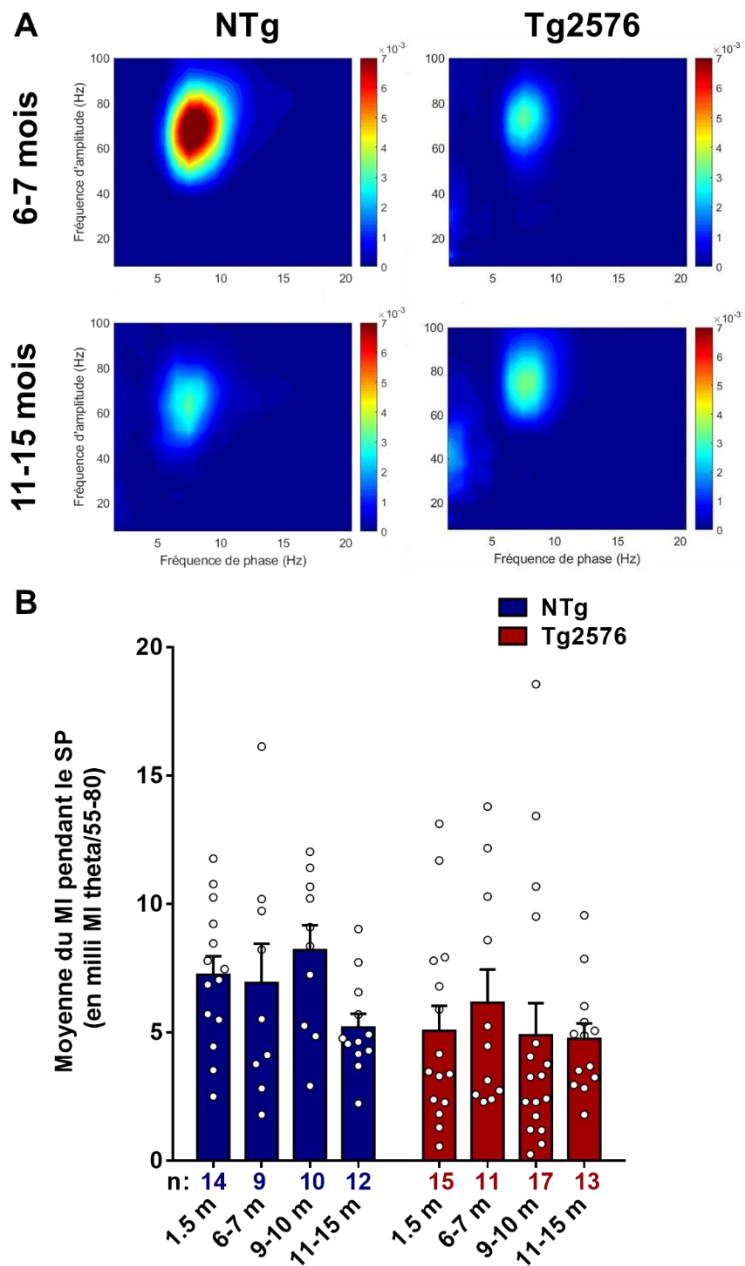


Figure 75 : Le couplage θ /gamma en sommeil paradoxal semble diminué chez les souris NTg à partir de 11 mois, et être bas dès 1.5 mois chez les souris Tg2576. Le panneau A représente des exemples de co-modulogramme d'une souris NTg ayant un fort couplage θ -gamma (haut-droite) et d'une souris Tg2576 ayant un faible couplage θ -gamma (haut-gauche) de 6-7 mois. A 11-15 mois, une souris NTg (bas-droit) à un couplage θ -gamma qui semble équivalent à une autre souris Tg2576 du même âge (bas-gauche). Le panneau B représente l'index de modulation (MI) des souris NTg (en bleu) et Tg2576 (en rouge), représentant la puissance du couplage de l'amplitude des ondes gamma (55-80Hz) par la phase de θ (4-12Hz), calculé à partir de 10 min de SP et représenté en milli MI ($Mlx10^3$). Ces données non-paramétriques ne permettent pas d'utiliser l'ANOVA à deux facteurs. Le test de Kruskal-Wallis pour le génotype indépendamment de l'âge montre une diminution significative du MI chez les souris Tg2576 ($p=0.026$). Le test de Kruskal-Wallis pour l'âge indépendamment du génotype ne montre pas d'effet significatif ($p=0.62$), alors que l'interaction entre l'âge et le génotype l'est ($p=0.039$; test post-hoc de Mann Whitney avec correction de Bonferroni : NTg 1.5 mois vs NTg 11-15 mois, $p=0.048$ et NTg 9-10 mois vs NTg 11-15 mois, $p=0.016$; NTg vs Tg2576 à 1.5 mois, $p=0.05$ et à 9-10 mois, $p=0.022$). Chaque cercle indique une donnée individuelle. Les bâtons représentent la moyenne \pm SEM.

Pour chaque souris, 10 minutes d'enregistrement EEG en SP ont été analysées afin d'évaluer le couplage entre la phase du thêta et la puissance du gamma. Les co-modulogrammes montrent clairement que, contrairement aux souris NTg, une partie des souris Tg2576 montrent une absence de couplage thêta-gamma en SP (Figure 75 ; A). L'index de modulation (MI; Cf méthodes p.92) quantifiant le couplage semble diminué à 11-15 mois chez les souris NTg. Chez les souris Tg2576, il semble que le MI soit, dès 1.5 mois, aussi bas que celui des souris NTg de 11-15 mois. Quelques souris Tg2576 semblent épargnées par ce déficit, certaines semblant même montrer une exacerbation de ce couplage (Figure 75 ; B). Ce décours temporel n'est pas sans rappeler celui qui a été observé pour la diminution des PNN dans la seconde partie de ces résultats (Cf résultats p.118). La différence entre génotypes, indépendamment de l'âge, est significative (test de Kruskal-Wallis; $p=0.002$). Il en est de même pour la différence entre les MI des souris NTg de 11-15 mois et celui des souris de 1.5 mois ou de 9-10 mois (test de Mann-Whitney; $p=0.048$ et $p=0.016$). Enfin, le MI des souris NTg âgées de 1.5 ou de 9-10 mois est significativement plus important que celui des souris Tg2576 du même âge (test de Mann-Whitney; $p=0.05$ et $p=0.02$). Étant donné la grande variabilité et la distribution bimodale des MI des souris Tg2576, il sera nécessaire d'ajouter des souris aux groupes Tg2576 et NTg âgés de 6-7 mois et de 11-15 mois pour pouvoir conclure cette étude.

Ainsi, au cours de cette étude, nous avons mis en évidence une activité épileptiforme pendant le sommeil, et particulièrement pendant le SP, une augmentation de la puissance des oscillations thêta et gamma, ainsi qu'une altération du couplage de thêta-gamma pendant le SP chez les souris Tg2576 dès l'âge de 1.5 mois. Ces altérations de la synchronisation neuronale perdurent dans le temps, sans progresser en intensité. Les souris Tg2576 ne présentant pas de troubles cognitifs avérés à l'âge de 1.5 mois, il semble peu probable que ces dysfonctionnements oscillatoires contribuent à eux seuls de façon notable à la dégradation des capacités cognitives observées chez les souris Tg2576.

b. Discussion

Les résultats de la première partie de cette thèse (Cf résultats p.97) indiquent que la puissance des oscillations gamma est augmentée lors d'une tâche comportementale chez les souris Tg2576, et qu'elle est exacerbée dans un environnement nouveau par rapport à un environnement familier. Dans cette partie, nous avons retrouvé cette augmentation de la puissance de gamma, mais au cours du SP. Il y a donc une augmentation générale de la puissance des oscillations gamma qui se retrouve dans tous les états de vigilance (Bezzina, 2015), mais aussi sous anesthésie ou pendant une tâche cognitive (Cf Figure 65 et Figure 68). On aurait pu penser que l'augmentation de gamma chez les souris Tg2576, par rapport aux autres souris modèle montrant une diminution, était liée à la progression différente de la

pathologie dans ces modèles. Par exemple, les troubles mnésiques sont présents dès 3 mois chez les souris hAPPJ20 (Harris et al., 2010), et leurs premières plaques séniles dès 5 mois (Mucke et al., 2000), contre 6 (Westerman et al., 2002) et 9 mois (Kawarabayashi et al., 2001) respectivement chez les souris Tg2576. Cependant, même à des âges plus avancés, les souris Tg2576 ne présentent pas de diminution de gamma par rapport aux souris NTg, nous permettant d'exclure cette hypothèse.

On peut alors se poser la question de comment sont traités les stimuli externes chez les souris Tg2576. En effet, l'augmentation de la puissance des oscillations gamma permet normalement de contrôler les réponses sensorielles, de diminuer la variabilité de la réponse et l'entropie du bruit (Cardin et al., 2009; Sohal et al., 2009). L'augmentation ponctuelle de puissance de gamma lors d'une tâche comportementale est aussi importante pour la réalisation d'une tâche cognitive (Sederberg et al., 2007; Yamamoto et al., 2014). Ainsi, une diminution de gamma en basale pourrait traduire une difficulté à induire une augmentation du gamma pendant une tâche comportementale et donc ajouter du bruit autour du signal et altérer son traitement. Ainsi, l'absence d'augmentation de la puissance lors d'une tâche comportementale pourrait participer aux déficits cognitifs observés. Restaurer la puissance de ces oscillations permettrait alors un traitement correct du signal et d'améliorer les performances cognitives. Chez les souris Tg2576, la puissance de gamma étant déjà haute dès 1.5 mois, cela pourrait suggérer que les souris présentent un problème d'encodage des informations ou de contrôle des réponses sensorielles (Cardin et al., 2009; Sohal et al., 2009). Cependant les souris de cet âge ne présentent aucun déficit mnésique. Il serait alors intéressant de mieux caractériser les oscillations dès 1.5 mois afin d'observer la dynamique des oscillations lors d'une tâche impliquant une augmentation de la puissance de gamma comme le test DNMP (delayed non-matching-to-place) dans un labyrinthe en T (Yamamoto, J. et al., 2014). Il a été démontré dans ce test qu'il y avait une augmentation de puissance de gamma juste avant un essai réussi de la part de la souris, et aucune variation de gamma lors de l'échec. Ce test apparait donc adapté pour mettre en évidence une altération des oscillation gamma pendant une tâche sollicitant un engagement à la fois comportemental et cognitif (Yamamoto et al., 2014). On pourrait alors se demander si l'augmentation de gamma de base pourrait exacerber l'activité gamma pendant une tâche réussie, si la modulation de l'activité gamma pendant l'expérience est dépendante de l'âge et enfin analyser leurs performances cognitives en fonction de la modulation du gamma.

L'altération des oscillations gamma pourrait aussi avoir un impact sur le couplage thêta-gamma. Cependant, malgré une augmentation de la puissance de gamma, nous trouvons une diminution du couplage entre le thêta et le gamma lent chez les souris Tg2576, qu'on retrouve chez les souris APP23 de 4 mois, qui présentent elles aussi une augmentation de la puissance

des oscillations gamma (Ittner et al., 2014). Cependant, chez les souris présentant une diminution de la puissance des oscillations gamma, on trouve plutôt une augmentation du couplage entre le thêta et le gamma lent, et une diminution du couplage entre le thêta et le gamma très rapide (>100Hz) (Goutagny et al., 2013). Notre fréquence d'échantillonnage ne nous permettant pas d'examiner les oscillations au-dessus de 100 Hz pour une partie des souris étudiées ici, nous ne pouvons malheureusement pas étudier le gamma très rapide. Il serait cependant intéressant de savoir dans quelle mesure le couplage thêta-gamma rapide est affecté chez nos souris sachant que les gamma lent et très rapide sont impliqués dans des processus cognitifs différents (Cardin, 2018; Zheng et al., 2016).

Dans nos résultats, en plus de montrer que le couplage thêta-gamma est diminué dès 1.5 mois, on peut observer qu'il ne varie pas ni en fonction de la fréquence des IIS, ni au cours du vieillissement, ni au cours de l'avancée de l'amyloïdopathie. Ainsi, l'altération du couplage thêta-gamma semble atteindre un palier dès un âge précoce. Cependant, les souris NTg atteignent, elles aussi, ce palier au cours du vieillissement normal, à partir de 11-15 mois. La dynamique de ces données nous rappelle fortement celles obtenues dans la partie 2 des résultats (Cf résultats p.118), concernant le nombre de cellules PV et de leur PNN dans l'hippocampe des souris Tg2576. De plus, dans des données préliminaires, nous avons pu observer que le couplage thêta-gamma en SP semble corrélé à celui d'exploration en éveil que ce soit chez les souris NTg ou Tg2576. On pourrait supposer que ce couplage serait globalement inchangé même lors de l'exploration d'un nouvel environnement. Si cela se vérifie, cela indiquerait qu'une altération du couplage thêta-gamma lors du SP pourrait être extrapolée à d'autres états comportementaux de l'animal.

DISCUSSION

Le travail de cette thèse s'est orienté autour de trois objectifs auxquels nous avons apporté les réponses suivantes :

1) Améliorer les capacités mnésiques des souris Tg2576 en restaurant les oscillations gamma par l'activation spécifique des interneurons PV

Nos résultats indiquent que les souris Tg2576, modèles de la MA, présentent effectivement des déficits de mémoire contextuelle à long-terme, associés à des perturbations des oscillations gamma, observables sur l'EEG. D'autre part, nous avons montré qu'il est possible de moduler l'activité gamma par l'activation spécifique des interneurons PV *in vivo*, chez la souris Tg2576/PV::Cre anesthésiée. Cependant, les croisements génétiques nécessaires à l'obtention d'une lignée de souris permettant cette manipulation se sont avérés délétères pour la mise en évidence des troubles cognitifs des souris modèles de la MA. Nous n'avons donc pas été en mesure de démontrer notre hypothèse de départ dans le cadre de ce travail de thèse.

2) Caractériser les altérations des interneurons à parvalbumine et des perineuronal nets au cours de la pathologie chez les souris Tg2576 : impact de l'environnement enrichi

Nos travaux ont permis de montrer que les souris Tg2576 présentent une altération précoce des interneurons PV hippocampiques et de leur PNN. De plus, nous avons montré qu'un séjour transitoire dans un environnement enrichi est en mesure de réduire fortement ces différences entre les souris Tg2576 et NTg. Ces résultats suggèrent que les améliorations comportementales des souris Tg2576 observées suite au séjour dans un environnement riche en stimulations sensorielles et sociales pourraient être sous-tendues par une modification des neurones PV et/ou de leur PNN.

3) Caractériser les oscillations gamma et le couplage thêta-gamma lors du sommeil paradoxal chez les souris Tg2576

Les résultats de cette partie de ma thèse confirment l'augmentation de la puissance des oscillations gamma chez les souris Tg2576, qui se retrouve quel que soit l'état de vigilance des individus. Nous avons également mis en évidence la présence d'activités épileptiformes pendant le sommeil, et particulièrement pendant le SP, ainsi qu'une altération du couplage de thêta-gamma pendant le SP. Ces altérations apparaissent dès l'âge de 1.5 mois, suggérant que ces altérations de la synchronisation neuronale ne contribuent pas à elles seules de façon notable à la dégradation des capacités cognitives observées chez les souris Tg2576. De plus, nous avons pu observer que le couplage thêta-gamma en SP semble corrélé à celui

d'exploration en éveil, suggérant que l'étude de ces phénomènes oscillatoires lors du SP peut être extrapolé à d'autres états comportementaux de l'animal.

Évolution du phénotype des souris Tg2576 en fonction du décours de la pathologie et de leur vieillissement

Au cours de cette thèse j'ai pu étudier les souris Tg2576 à différents âges représentant différents stades de la maladie d'Alzheimer. Au-delà de la dynamique de la pathologie amyloïde, on peut proposer de différencier dans ce modèle 3 stades à partir des résultats de cette thèse (Figure 76).

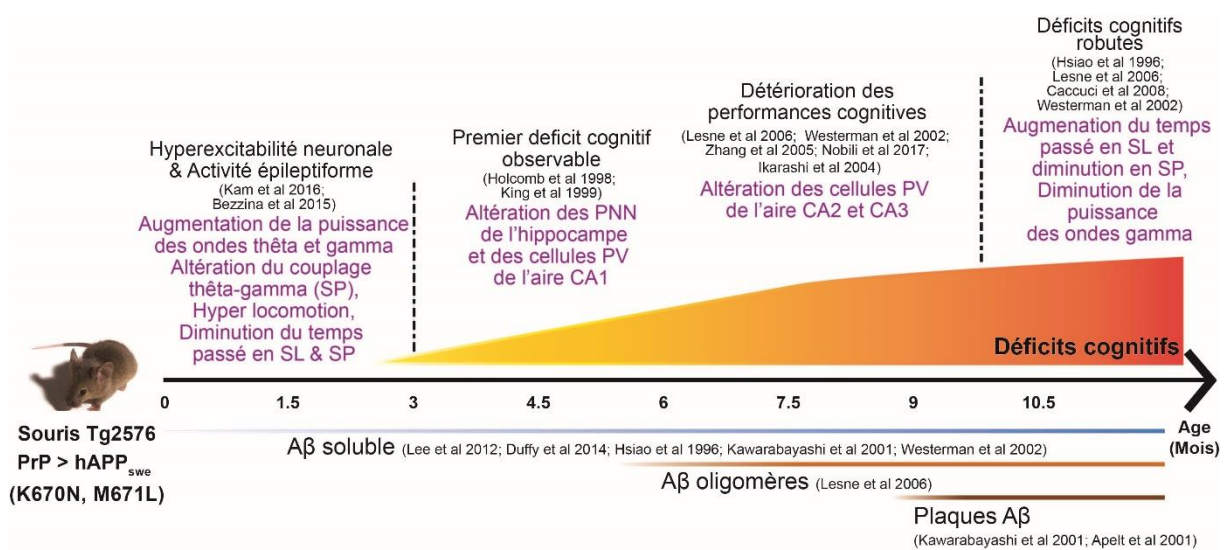


Figure 76 : Schéma récapitulatif du décours de la pathologie amyloïde (bas), des altérations pertinentes déjà connues chez les souris Tg2576 (noir), et des nouveaux paramètres issus de cette thèse (fuchsia).

Les souris Tg2576 font partie des modèles les plus progressifs de la MA comparées à d'autres lignées couramment étudiées. Ces souris montrent leurs premiers déficits mnésiques à l'âge de 3 mois (Holcomb et al., 1998; King et al., 1999), et les premières plaques séniles sont visibles à 9 mois (Kawarabayashi et al., 2001). A titre de comparaison, les souris APP23 montrent des déficits cognitifs dès 3 mois (Harris et al., 2010) et des plaques à 6 mois (Mucke et al., 2000); et ces mêmes perturbations apparaissent respectivement à 3 mois (Harris et al., 2010) et 5-7 mois (Mucke et al., 2000) pour les souris hAPPJ20; à 2 mois (Francis et al., 2012) et 3 mois (Chishti et al., 2001) pour les souris TgCRND8; et à 3 mois (Vegh et al., 2014) et 4 mois (Garcia-Alloza et al., 2006) pour les APP/PS1dE9.

Ainsi, **avant l'âge de 3 mois**, les souris Tg2576 ne présentent que rarement des déficits mnésiques mais présentent déjà de l'hyperexcitabilité neuronale et une hyperactivité locomotrice. Nous avons ici montré qu'à cet âge, les souris modèles de la MA présentent une

diminution du temps passé en SL et SP, ainsi que d'une augmentation de la puissance des oscillations thêta et gamma. De plus, elles ont déjà atteint un palier de faible couplage thêta-gamma au cours du SP, qui n'évoluera pas avec leur vieillissement. On peut donc penser que, malgré l'absence de modifications comportementales évidentes, la mise en place de la pathologie se situe avant l'âge de 3 mois. Cela suggère que cette période très précoce de la pathologie est une fenêtre de temps idéale pour tester des stratégies préventives dans le but de réprimer l'instauration de la pathologie.

Le deuxième stade se situe **entre 3 et 10 mois**. Dès 3 mois, on peut alors détecter chez les souris Tg2576 les premiers déficits cognitifs, mais aussi les premières altérations cellulaires visible *via* la diminution progressive des interneurons PV détectables dans l'hippocampe, mais surtout la disparition des PNN autour de ces neurones. Ainsi, le niveau le plus bas en nombre de PV et de PNN est atteint à partir de l'âge de 6 mois, et n'évolue plus par la suite malgré l'avancement de la pathologie. De façon intéressante, cet âge est également celui des premiers déficits cognitifs avérés, qui deviennent de plus en plus prononcés et robustes avec le vieillissement et l'avancée de la pathologie, comme en témoigne la diminution de la variabilité interindividuelle des performances des animaux au fur et à mesure de leur vieillissement. En effet, (Cf résultats index mnésique p.97, IIS et MI p.131), on peut observer que sur un groupe de souris Tg2576 entre 6-9 mois, certains individus présentent déjà des déficits mnésiques alors que la majorité n'en présente aucun. L'âge avançant, la part de souris qui présente des déficits mnésiques augmente, réduisant la variabilité qui était observable à un plus jeune âge, jusqu'à obtenir un groupe de souris Tg2576 après 10 mois présentant peu de variabilité interindividuelle (Cf résultats IIS et MI p.131). Ainsi, la période 3-10 mois, et plus particulièrement 6-10 mois, constitue chez les souris Tg2576 une fenêtre temporelle intéressante pour tester des stratégies visant à retarder la progression des troubles cognitifs.

Enfin, la période **11-15 mois** semble être un autre âge critique. En effet, à cet âge, les déficits cognitifs sont robustes chez toutes les souris Tg2576. Cependant, on observe alors également des symptômes déficitaires chez les souris NTg, probablement liés au vieillissement physiologique. En effet, pendant cette période, les souris NTg présentent le même nombre de neurones PV et PV/PNN que les souris Tg2576, ainsi qu'une diminution du couplage thêta-gamma. Les deux génotypes vont alors présenter des caractéristiques similaires, telles que l'augmentation du temps passé en SL et la diminution du temps passé en SP, ainsi qu'une diminution de la puissance du gamma lent. Cela suggère que les souris Tg2576 présentent à cet âge des modifications liées au vieillissement normal en plus de celles dues à la pathologie. Cette période marque aussi une nouvelle étape dans la pathologie avec l'expression de facteurs inflammatoires, la mise en place de la dérégulation de l'oxydation, de la mort cellulaire et ce jusqu'à la mort de l'animal (Cf méthodes p.74). Cependant, il est important de noter que

si les souris NTg âgées de 11 à 15 mois présentent certaines caractéristiques cellulaires et comportementales similaires à celles des souris Tg2576, leurs performances cognitives ne sont que peu impactées (Verret et al., 2013). En effet, la dégradation de leurs performances comportementales apparaît progressivement entre 12 et 25 mois. Ainsi, les souris NTg âgées de 20 à 25 mois ont de mauvaises performances de mémoire spatiale par rapport aux individus plus jeunes, mais ces performances sont alors comparables à celles des souris Tg2576 âgées de 6 à 11 mois seulement (Westerman et al., 2002). On peut donc poser l'hypothèse que la diminution du nombre de cellules PV et de leur PNN et la dégradation du couplage thêta-gamma impacteraient les déficits cognitifs de façon indirecte, c'est-à-dire que ces perturbations induiraient la mise en place d'un système compensatoire qui, l'âge avançant, ne réussirait plus à contrebalancer les effets négatifs de ces altérations, provoquant l'altération progressive des performances mnésiques. Les souris Tg2576 pourraient alors présenter un vieillissement accéléré de par l'action directe de l'amyloïdopathie sur les cellules PV et les activités oscillatoires qui en découlent, mais aussi de par les phénomènes compensatoires mis en place pour contrecarrer ces effets directs de l'amyloïdopathie. Nos connaissances actuelles ne nous permettent pas d'étayer cette hypothèse. Cependant la compréhension des mécanismes de l'altération des interneurons PV et des activités cérébrales qui en découlent au cours de la MA est en constante progression, nous permettant de réfléchir sur l'origine de ces altérations.

Excitabilité des interneurons PV et activités cérébrales aberrantes dans la MA

Un des objectifs principaux de ce travail a été de contribuer à la compréhension du lien entre les neurones PV, leurs propriétés en fonction de l'expérience vécue par les individus, les activités cérébrales aberrantes, et les déficits mnésiques de souris modèles de la MA, et ce à différents stades de la pathologie.

Nos résultats indiquent que les souris Tg2576 présentent très tôt une altération de leur activité oscillatoire, avec notamment une perturbation de la coordination entre les activités gamma et thêta. Une réduction précoce du couplage thêta-gamma a également été mis en évidence *in vivo* chez les souris APP23 (Ittner et al., 2014), et sur des préparations septo-hippocampiques de souris TgCRND8 (Goutagny et al., 2013). De plus, nous avons montré que les souris Tg2576 présentent une augmentation de puissance dans toutes les fréquences du spectre EEG (Bezzina, 2015), parmi lesquelles les oscillations thêta et gamma, suggérant que le fonctionnement des interneurons PV est altéré dans notre modèle. En effet, l'étude des propriétés intrinsèques des neurones PV dans des modèles de la MA conclue à une hyperpolarisation de leur potentiel de membrane au repos et à une diminution de l'amplitude de leurs potentiels d'action, que ce soit chez les souris APP/PS1dE9 (Perez et al., 2016) ou hAPPJ20 (Verret et al., 2012). Dans cette dernière étude, la perturbation des propriétés

d'excitabilité des neurones PV a été attribuée à une diminution de la présence de la sous-unité Nav1.1 des canaux sodiques (Verret et al., 2012). Cette diminution de Nav1.1 a depuis été décrite dans les modèles TgCRND8 (Hamm et al., 2017) et Tg2576 (Corbett et al., 2013), et également sur des échantillons provenant de patients MA (Verret et al., 2012). En plus de limiter leur capacité à être « fast-spiking » (Hu et Jonas, 2014), cette diminution de Nav1.1 sur les neurones PV peut également largement contribuer à l'occurrence d'activités épileptiques. En effet, la perte de fonction de Nav1.1 est à l'origine de plusieurs syndromes épileptiques chez l'humain (Catterall et al., 2010).

A ce jour, les mécanismes à l'origine de la diminution de la présence de Nav1.1 sur les neurones PV dans le cadre de la MA demeurent largement incompris. L'expression des sous-unités des VGSC dépendant largement de l'activité neuronale (Freeman et al., 2016), il est possible que cette diminution soit le reflet d'une hypoactivité des neurones PV dans ce contexte pathologique. Une autre explication non-exclusive est que la réduction de PNN autour des neurones PV entraîne la diminution de Nav1.1. En effet, la perturbation des PNN peut induire une diminution de la densité de Nav sur le cône initiateur de l'axone des neurones PV (Brückner et al., 2006), ayant pour conséquence la réduction de leur capacité maximale d'émission de potentiels d'action (Freeman et al., 2016). En accord avec cette idée, la dégradation de PNN par l'enzyme ChABC dans le cortex de souris sauvages entraîne une hyperpolarisation des neurones PV corticaux, et une diminution de l'amplitude de leurs potentiels d'action (Chu et al., 2018), comme ce qui est observé dans les souris modèles de la MA.

Nos travaux ont mis en évidence une diminution de la présence de PNN autour des neurones PV hippocampiques des souris Tg2576 à l'âge de 3 mois, et une diminution des neurones PV détectables à partir de l'âge de 6 mois, indiquant que la perturbation des PNN précède celle des neurones PV dans notre modèle (Cf résultats p.118). Si, comme évoqué précédemment, la présence de PNN est nécessaire au maintien des canaux sodiques à la membrane des neurones PV - et donc à leur capacité à être « fast-spiking » - il est possible que l'absence de PNN dès les stades précoces de la pathologie soit à l'origine de la diminution de Nav1.1 chez les souris Tg2576. Cette diminution de Nav1.1 contribuerait ainsi à l'hypoactivité des neurones PV, et donc à une diminution du niveau d'expression de la protéine parvalbumine dans ces neurones (Donato et al., 2013; Favuzzi et al., 2017), les rendant indétectables par les techniques d'immunohistochimie utilisées dans notre étude (Cf Discussion p.118, Cattaud et al., 2018). Cette hypothèse est en accord avec les données obtenues à partir de souris invalidées pour le gène codant pour revican (souris $Bcan^{-/-}$), un des composants fondamentaux des PNN. En effet, la diminution de la présence de PNN autour des neurones PV de ces souris est là encore associée à une diminution de l'intensité PV (Favuzzi et al., 2017). L'analyse en

microscopie haute-résolution a permis de révéler par ailleurs que les neurones PV des souris *Bcan^{-/-}* sont moins pourvus de contacts synaptiques *Vglut1+/PSD95+*, suggérant qu'en absence de PNN, les neurones PV reçoivent moins d'afférences excitatrices. Cette étude révèle ainsi que les neurones PV des souris *Bcan^{-/-}* sont hypoactifs, comme en témoignent l'augmentation de la durée des potentiels d'action et la diminution de leur fréquence maximale de décharge. Cette hypoactivité des neurones PV s'accompagne pourtant d'une hyperexcitabilité, révélée par une diminution du seuil et de la latence à générer des potentiels d'action (Favuzzi et al., 2017).

On peut donc penser que, dans notre étude, la présence de l'amyloïdopathie chez les souris *Tg2576* entraîne une diminution des PNN autour des neurones PV par un mécanisme qu'il reste à déterminer mais qui survient précocement dans le décours de la pathologie. D'après les travaux cités précédemment, cette absence de PNN peut suffire à provoquer une diminution de la présence des canaux sodiques, entraînant une hypoactivité des neurones PV, et une diminution de leur contenu en PV. Les cellules PV des souris *Tg2576* seraient en outre hyperexcitables, comme le suggère le fait que la stimulation optogénétique de ces neurones entraîne l'apparition d'oscillations gamma 2 fois plus puissantes que ce qui est obtenu chez les souris *NTg* dans les mêmes conditions (Cf résultats p.104). Malgré cette hyperexcitabilité, les neurones PV des souris modèles de la MA ne pourraient maintenir une fréquence de décharge rapide, de par la diminution de *Nav1.1*. Toutefois, la formation des PNN étant induite par l'activité soutenue des neurones PV qu'ils entourent (Dityatev et al., 2007), nous pouvons émettre l'hypothèse qu'une activation accrue et/ou prolongée des neurones PV des souris *Tg2576* pourrait provoquer la formation de PNN. Cela pourrait permettre de maintenir la présence de *Nav1.1* et de synapses excitatrices à la surface des neurones PV malgré le contexte pathologique, réduisant leur hypoactivité et leur hyperexcitabilité de façon durable.

Une façon d'induire une activation soutenue des neurones PV des souris *Tg2576* est d'utiliser des stimulations optogénétiques de ces neurones spécifiquement, et de déterminer si celles-ci sont en mesure de restaurer le bon fonctionnement des neurones PV de façon durable, *via* une restauration des PNN. Une étude a récemment montré qu'un train de stimulations optogénétiques à 40 Hz des neurones PV du cortex frontal de souris modèles de la schizophrénie (souris *Dlx5/6^{+/-}*) était en mesure de restaurer leur performance dans une tâche de flexibilité comportementale, jusqu'à 10 jours après cet unique protocole de stimulation (Cho et al., 2015). Les mécanismes sous-tendant cette amélioration à long-terme des fonctions cognitives des souris *Dlx5/6^{+/-}* ne sont cependant pas explorés dans ce travail, mais il aurait été intéressant de déterminer si cela est lié à une augmentation de la présence des PNN dans ce modèle de schizophrénie (Berretta et al., 2015). Au cours de ma thèse, j'ai réalisé une étude préliminaire afin de déterminer si les stimulations optogénétiques des neurones PV des souris

Tg2576 permettent la formation de PNN (données non montrées). Ainsi, nous avons fait une stimulation optogénétique à 40 Hz dans le cortex pariétal de souris Tg2576/PV::Cre (n=5) et NTg/PV::Cre (n=5) préalablement injecté avec l'AAV-ChETA-eYFP, et sacrifié les animaux 7 jours plus tard. En désaccord avec notre idée initiale, nous avons observé une diminution du marquage PV et PNN dans la zone de stimulation. Cependant, nous n'avons pas réalisé la même expérience avec des souris injectées avec le virus contrôle (AAV-mCherry) afin de nous assurer que cette disparition du marquage PV et PNN n'est pas simplement liée à la présence de la fibre optique.

Une autre façon de provoquer l'activation soutenue des neurones PV des souris Tg2576 est de les placer dans un environnement socialement et sensoriellement stimulant, renouvelé régulièrement. Nos résultats indiquent en effet que le séjour transitoire dans l'EE rétablit la présence de PNN autour des neurones PV hippocampiques des souris Tg2576 âgées de 6 mois (Cattaud et al., 2018). Afin de déterminer si cette restauration des fonctions cognitives est également associée à une normalisation de l'activité cérébrale des animaux, et particulièrement du couplage thêta-gamma, il serait intéressant d'analyser les enregistrements EEG de souris Tg2576 à la sortie de l'EE. De plus, ces modifications structurelles de la matrice extracellulaire des interneurons PV pourraient être le support cellulaire de la persistance de l'amélioration des performances cognitives pendant 6 à 7 mois après la fin du séjour dans l'EE (Verret et al., 2013). Il serait ainsi intéressant d'évaluer le nombre de neurones PV et de PNN et le niveau de couplage thêta-gamma 6 à 7 mois après la fin du séjour en EE pour vérifier la durabilité de l'amélioration des PV et des PNN chez les souris Tg2576 et de leurs conséquences sur l'activité oscillatoire du réseau. Ceci conforterait l'hypothèse selon laquelle l'effet bénéfique de l'EE est sous-tendu par une normalisation des activités oscillatoires résultant de la modulation du réseau des cellules PV et de leur PNN.

D'autres expériences sont nécessaires pour pouvoir conforter l'hypothèse selon laquelle l'activité soutenue des neurones PV permet, *via* formation de PNN, de maintenir la présence de Nav1.1 et de synapses excitatrices à la surface des neurones PV, réduisant leur hypoactivité et leur hyperexcitabilité. Il serait ainsi important dans un premier temps d'identifier à partir de quel âge la diminution de PNN est détectable chez les souris Tg2576, et si cela s'accompagne d'une diminution de Nav1.1. Une analyse par microscopie haute-résolution peut également être utilisée pour déterminer si les neurones PV des souris Tg2576 présentent une diminution de synapses excitatrices à leur surface. Enfin, l'étude par patch-clamp de l'évolution des propriétés intrinsèques des neurones PV au cours de la pathologie permettrait de mettre en relation les marqueurs fonctionnels de l'activité de ces neurones avec leur degré d'activité et d'excitabilité.

PNN et hypersynchronie/épilepsie

Un des phénomènes le plus précoce chez les souris Tg2576 est l'hypersynchronie, comme l'indique la présence de phénomènes épileptiques visibles dès 5 semaines sur l'EEG (Kam et al., 2016). Il a été montré que le dysfonctionnement des interneurons PV contribue à la présence de ces activités épileptiques chez les souris modèles de la MA (Verret et al., 2012), comme chez les modèles rongeurs d'épilepsie (Jiang et al., 2016; Ogiwara et al., 2007b). De plus, il a été montré par une approche *in vitro*, que la propagation des décharges épileptiques peut être contrecarrée par l'activation directe des interneurons PV (Camarota et al., 2013). Selon les auteurs, ce serait l'échec de l'activation des cellules PV, dû à une dépolarisation drastique précédant la crise, qui permettrait alors la propagation de la crise aux régions voisines (Camarota et al., 2013). Par ailleurs, l'activation optogénétique des interneurons PV, *in vivo*, lors des premiers stades d'une crise d'épilepsie, permet de générer une inhibition directe empêchant la propagation de la crise chez des souris modèles de l'épilepsie du lobe temporal (Krook-Magnuson et al., 2013). Nous avons vu précédemment que la présence de PNN module l'excitabilité des interneurons PV. L'absence de PNN pourrait ainsi participer à la mise en place de l'activité épileptique chez les souris Tg2576, ou inversement, l'activité épileptique pourrait être la cause de la diminution des PNN autour des cellules PV (McRae et al., 2012; McRae et al., 2010).

Nous avons préalablement émis l'hypothèse de l'existence d'un lien entre épilepsie et diminution des PNN (partie II des résultats). Pour rappel, il est connu que la présence d'épilepsie pendant l'enfance conduit à une hyperexcitabilité hippocampique persistant tout au long de la vie adulte, augmentant le risque de crises épileptiques (Dube et al., 2000; Holmes et al., 1998; Holmes et al., 1988). Or, après une crise épileptique chez l'adulte, on peut observer une augmentation de la protéolyse des PNN par le biais des métalloprotéinases matricielles (MMP) (Rankin-Gee et al., 2015). Parmi les MMP, la MMP-9 semble être un régulateur crucial des PNN. En effet, son expression est fortement augmentée dans plusieurs pathologies associées à une altération des PNN, telle que la schizophrénie, l'épilepsie ou l'autisme (Abdallah et al., 2012; Kim et al., 2009; Rybakowski et al., 2009). Cette augmentation de la MMP-9 est également présente dans le cadre de la MA, que ce soit chez les patients (Lorenzl et al., 2003) ou chez les souris modèles de la pathologie (Yin et al., 2006). Nous pouvons donc penser que la présence de phénomènes épileptiques chez les souris Tg2576 induirait l'augmentation de l'expression et de l'activité de la MMP-9, ayant pour conséquence de favoriser un état « faible-PV » et « faible-PNN », et une perturbation des oscillations gamma générées par les interneurons PV (Figure 77).

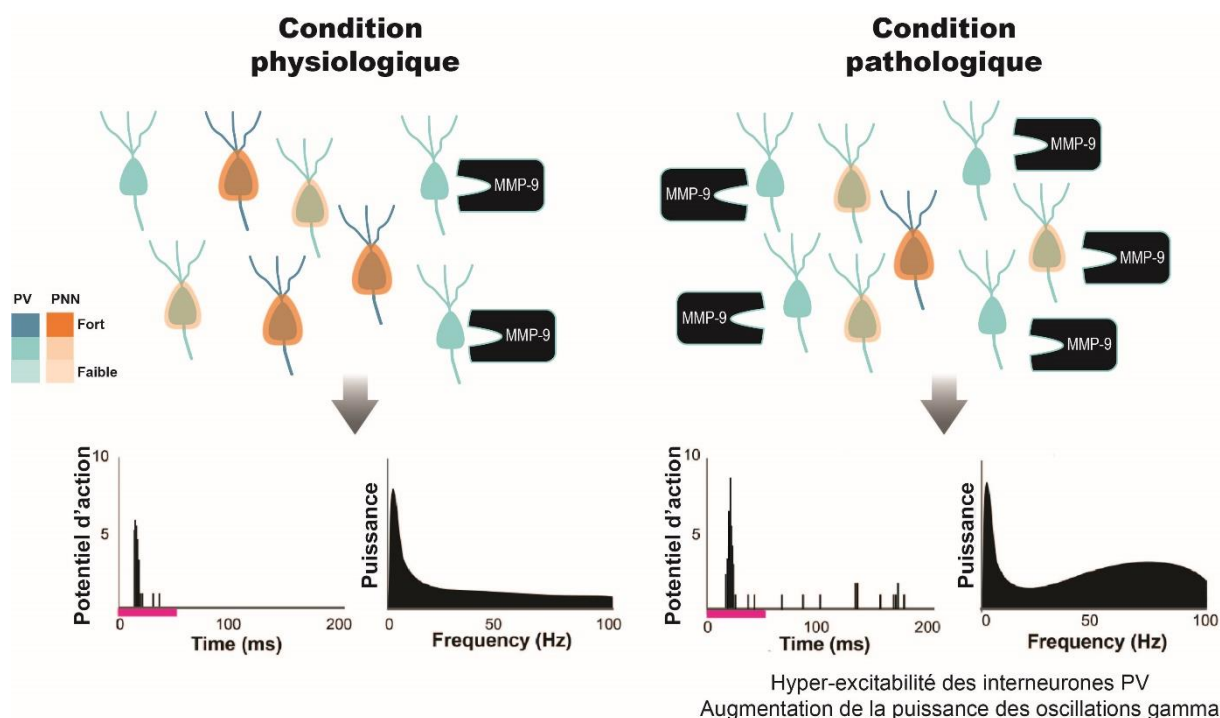


Figure 77 : Schéma hypothétique du rôle critique de la MMP-9 dans le fonctionnement des cellules PV (haut) et ses conséquences sur l'excitabilité des neurones et l'activité cérébrale (bas). Cellules PV/PNN et clivage des PNN par MMP-9 en condition physiologique (gauche, haut); réponses unitaires à un stimulus (barre rose) d'une cellule PV (chaque ligne verticale représente un potentiel d'action dans l'histogramme de temps post-stimulation) et puissance des fréquences observés sur l'EEG post stimulation (gauche, bas). Cellules PV/PNN et clivage des PNN par MMP-9 en condition pathologique (droit, haut). L'augmentation de la MMP-9 dans la MA provoque une altération de la formation des PNN autour des cellules PV (droit, haut). Cela peut contribuer à une réponse accrue aux stimuli sensoriels et à une augmentation de la puissance de gamma (droit, bas). PV, parvalbumine; PNN, perineuronal net; MMP-9, métalloprotéinase matricielle-9. Adapté de (Wen et al., 2018).

De façon intéressante, il a été montré que des MMPs, dont MMP-9, pouvaient également cliver l'A β , et participer au catabolisme de l'amyloïde (Backstrom et al., 1996; Hernandez-Guillamon et al., 2015; Liao et Van Nostrand, 2010; Yan et al., 2006). D'autre part, l'injection d'A β dans les ventricules cérébraux de souris provoque l'augmentation de l'expression et de l'activité de la MMP-9, spécifiquement (Mizoguchi et al., 2009). Ces souris développent alors des déficits mnésiques dans le test de reconnaissance d'objet, qui peuvent être empêchés par l'inactivation de MMP-9 *via* une invalidation génétique (souris MMP-9 KO) ou un traitement inhibant l'activité des MMP (Mizoguchi et al., 2009). Ainsi, il est également possible que la surexpression du peptide A β chez les souris Tg2576 induit une augmentation de MMP-9 pour empêcher agrégation d'A β , qui aurait comme effet secondaire de dégrader les PNN environnant. La dégradation des PNN serait au final plus délétère pour les processus cognitifs que l'accumulation du peptide A β . Il serait ainsi intéressant de se pencher sur la dynamique d'activation de la MMP-9 dans notre modèle, et particulièrement après le séjour dans un environnement enrichi ou l'on pourrait s'attendre à une augmentation de l'activité de la MMP-9 chez les souris NTg et une diminution chez les souris Tg2576.

Manipulations expérimentales des PNN et conséquences sur l'activité cérébrale

Ainsi, l'épilepsie entraîne une hyperexcitabilité du réseau, promouvant un état « faible-PNN » du réseau de cellules PV (Jiang et al., 2016; McRae et al., 2012), et inversement la dégradation pharmacologique des PNN entraîne aussi une hyperexcitabilité du réseau des cellules PV facilitant l'épilepsie (Rankin-Gee et al., 2015). Dans le cadre de la MA, il est ainsi difficile de déterminer si l'absence de PNN est la cause ou la conséquence de l'activité neuronale aberrante. Dans le but de répondre à cette question, nous avons mis en place une étude préliminaire ou nous avons dégradé les PNN dans l'hippocampe par le biais de la ChABC, et observé l'occurrence des phénomènes épileptiques spontanés tel que des IIS ou des crises myocloniques sur l'EEG des souris sauvages entre 3 et 6 jours après l'injection de ChABC ou de solution contrôle (PBS) (données non montrées). Nous avons alors observé l'apparition d'IIS chez les souris injectées avec l'enzyme ChABC mais aussi celles injectées avec la solution contrôle, cependant la fréquence des IIS était plus importante chez les souris ChABC. Nous avons alors émis l'hypothèse que l'injection avait possiblement altérée l'intégrité de l'hippocampe, induisant des activités épileptiques dans les deux cas, mais de façon plus prononcée en absence de PNN. Il est aussi important de garder en tête que lorsqu'on dégrade les PNN, il y a des processus qui se mettent en place rapidement dans le réseau mais aussi d'autres qui pourraient se mettre en place au fil des semaines. Dans l'étude de Rankin-Gee et collaborateurs, l'injection de ChABC dans l'hippocampe de rat a permis 7 jours plus tard une augmentation du nombre de crises épileptiques myocloniques suite à l'injection d'une solution pro-convulsivante (Rankin-Gee et al., 2015), permettant de supposer que le réseau était toujours dans un état hyperexcitable. Cependant, il est possible qu'il soit nécessaire d'attendre un délai plus important après l'injection de ChABC, pour permettre la mise en place d'un réseau aberrant en absence de PNN et pouvoir observer des crises d'épilepsie spontanées. Cependant, les limitations techniques nous empêchant de suivre nos souris sur plusieurs mois tout en les injectant régulièrement ne nous permettent pas d'envisager cette expérience. En outre, l'utilisation de l'enzyme ChABC demeure un outil intéressant pour mieux comprendre l'influence de la présence/absence des PNN sur les interneurons PV, les oscillations cérébrales, et les performances cognitives des souris.

Par ailleurs, une suite logique à notre étude est de chercher à moduler positivement la formation des PNN autour des interneurons PV des souris Tg2576, afin de déterminer si cela permet de supprimer les activités cérébrales aberrantes et/ou d'améliorer leurs performances cognitives. Pour cela, il serait possible d'utiliser des inhibiteurs des MMP, afin d'empêcher la dégradation des PNN, ou au contraire d'utiliser des molécules permettant de stimuler leur formation.

Parmi les molécules connues pour interagir avec les PNN, on peut trouver le facteur neurotrophique BDNF. En effet, le BDNF permet la maturation des interneurons PV lors du développement post-natal (Huang et al., 1999). De plus, des données récentes indiquent que le traitement au BDNF de cultures primaires de neurones corticaux induit après 7 jours une augmentation du niveau d'expression de GAD65/67 et de l'intensité de PNN révélée par la WFA (poster présentation de Willis et Morris, 2017).

Nous pourrions utiliser l'homéoprotéine Otx2 qui est également connue pour interagir avec les PNN (Beurdeley et al., 2012). Dans le système visuel, l'injection d'Otx2 permet d'accélérer la maturation post-natale des interneurons PV, d'induire la formation de PNN, et d'avancer la fin de la période critique de dominance oculaire (Sugiyama et al., 2008). Cependant, la protéine Otx2 n'est pas présente dans le cerveau adulte en dehors du système visuel (Yazaki-Sugiyama et al., 2009), et il reste à prouver qu'elle aurait une action similaire dans l'hippocampe.

La neuréguline-1 (Nrg1), facteur de croissance dérivé des neurones (Pantazopoulos et Berretta, 2016), est connue pour réguler l'activité des interneurons PV *via* l'activation des récepteurs ErbB4 (Fazzari et al., 2010; Gu et al., 2016). La signalisation Nrg1/ErbB4 contrôle le développement du circuit inhibiteur en régulant la maturation des interneurons PV et de leur PNN (Mei et Nave, 2014), y compris dans l'hippocampe (Dominguez et al.). Une altération de la voie de signalisation Nrg1/ErbB4 serait à l'origine de la perturbation de la transmission inhibitrice médiée par interneurons PV observée dans la schizophrénie (Rico et Marín, 2011). De plus, l'activation de cette voie permet d'atténuer la production de MMP-9 (Li et al., 2009). Les effets de la Nrg1 sur la présence des PNN et les performances mnésiques des souris Tg2576 sont aujourd'hui évalués au laboratoire (thèse de Christophe Rey). Les premiers résultats indiquent que l'injection aigue de Nrg1 dans l'hippocampe des souris Tg2576 induit une amélioration de leur mémoire, mais il reste à confirmer si cela est associé à une augmentation des PNN autour des neurones PV de cette zone.

Altération qualitative des PNN

Dans notre étude, nous avons utilisé la WFA comme moyen de visualisation des PNN. Cette protéine est connue pour reconnaître préférentiellement les résidus N-acetyl-D-galactosamine sur les aggrécane qui composent les PNN (Yamada et Jinno, 2017). Nous ne pouvons donc pas exclure que l'utilisation d'autres marqueurs auraient permis de visualiser plus de PNN (Yamada et Jinno, 2017). De plus, la composition et la sulfatation (Caterson, 2012) des chaînes GAG des CS protéoglycans qui composent les PNN peuvent varier (Figure 78). La sulfatation en position 4 (C4S) inhibe la pousse axonale (Wang et al., 2008), alors que la sulfatation en position 6 (C6S) est plus permissive (Miyata et Kitagawa, 2015). Plus précisément,

il a été montré que les rats âgés de 18 mois présentent plus de C4S que les individus de 3 mois, suggérant que le vieillissement s'accompagne d'une modification de la composition des PNN, les rendant moins permissifs aux contacts axonaux (Foscarin et al., 2017). Dans ce contexte, il serait intéressant de déterminer si la composition des PNN des souris Tg2576 est modifiée dès le jeune âge.

Enfin, les PNN changent également d'aspect au cours de la maturation post-natale. Récemment, une étude utilisant la microscopie à force atomique a permis de proposer des critères objectifs de rigidité des PNN, indiquant que celle-ci augmente avec le vieillissement (Smolyakov et al., 2018). Cette approche pourrait être utilisée afin de déterminer si des modifications topologiques des PNN sont détectables chez les souris modèles de la MA.

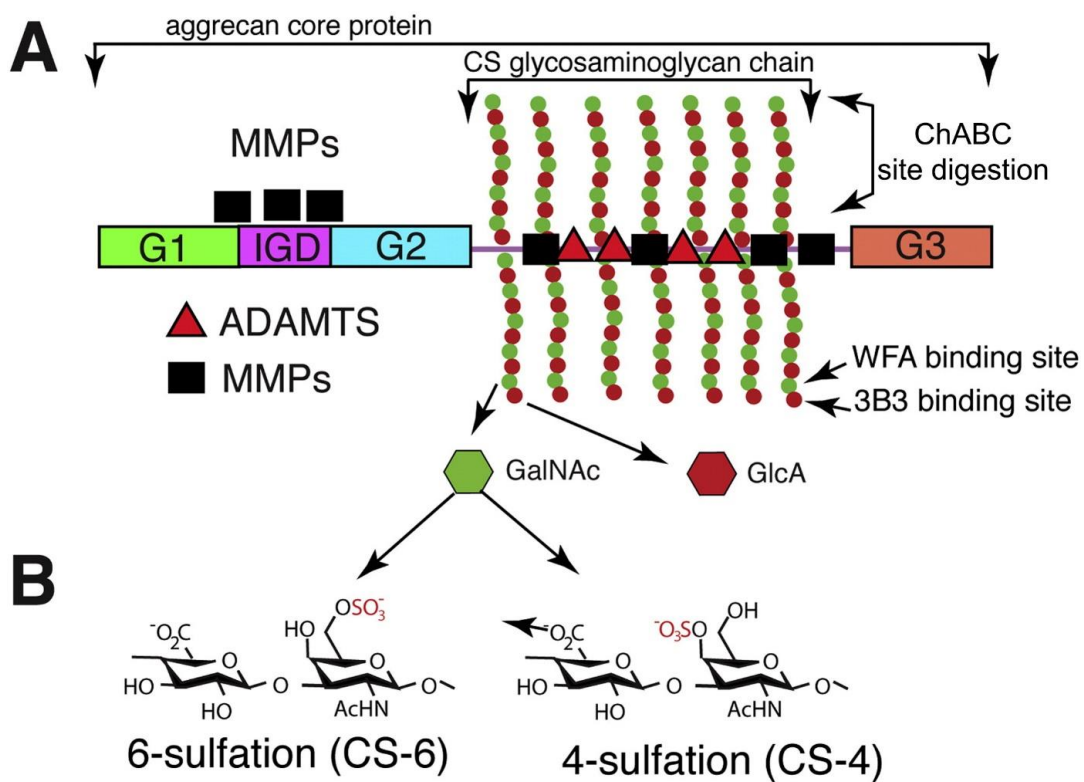


Figure 78 : Schéma décrivant la structure des CSPG d'Aggrecan. Les CSPG sont composés d'une protéine centrale qui comprend des domaines distincts (par exemple, G1, G2). De nombreuses chaînes de glycosaminoglycanes sulfatées de chondroïtine sont liées au corps protéique, créant une région riche en CS (A). Chaque chaîne de glycosaminoglycanes est constituée de paires répétées d'acide glucuronique (GlcA) et de N-acétyl-galactosamine (GalNAc). Ce dernier peut être sulfaté en position 6 (CS-6) ou 4 (CS-4) (B). L'anticorps 3B3 détecte un disaccharide CS saturé à l'extrémité terminale non réductrice consistant en acide glucuronique N-acétyl-galactosamine-6-sulfate (CS-6; en A), tandis que la lectine WFA détecte la N-acétyl-d-galactosamine aux extrémités des chaînes CS, avec une préférence pour la liaison bêta-glycosidique (A). Les CSPG sont clivées par plusieurs métalloprotéases, notamment ADAMTS (triangles) et MMP (carrés) sur divers sites du corps protéique. La ChABC, enzyme très utilisée pour dégrader les PNNs, digère les chaînes de glycosaminoglycanes. D'après (Berretta et al., 2015).

En conclusion, l'ensemble de ces recherches ont démontré l'importance de la matrice extracellulaire spécifique aux interneurons PV que sont les PNN. Après avoir réalisé ce travail de thèse, il apparaît primordial de prendre en compte les PNN lors de l'étude des cellules PV ou des phénomènes qui leur sont liés, telles que les oscillations gamma (Cabungcal et al., 2013), la génération des SWR (Sun et al., 2018), le couplage thêta-gamma, phénomènes nécessaires au bon fonctionnement des processus mnésiques (Bott et al., 2015; Buzsáki, 2015; Jensen et al., 2007). L'altération des PNN a été largement étudiée dans le contexte pathologique de la schizophrénie (Berretta et al., 2015) et de plus en plus d'études centrent leur attention sur les PNN (Ferrer-Ferrer et Dityatev, 2018; Lorenzo et al., 2018; Shen, 2018; Sorg et al., 2016; Wen et al., 2018). Certains ont même suggéré que les mémoires à très long terme ont pour support le maillage des PNN (Tsien, 2013). L'étude de la contribution des PNN dans la MA n'en est encore qu'à ses débuts, mais cela permet d'entrevoir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

"There's a relatively new idea that perineuronal nets are a very dynamic structure." "Il existe une idée relativement nouvelle selon laquelle les perineuronal nets constituent une structure très dynamique. » —Alain Prochiantz

"Perineuronal nets had gone under the radar for many people." "Les perineuronal nets sont passés inaperçus pour beaucoup de personnes"— Marianne Fyhn

"The perineuronal net is an extremely promising and tractable target for doing this (controlling cerebral plasticity)." "Les perineuronal nets sont une cible extrêmement prometteuse et malléable pour faire ça (contrôler la plasticité cérébrale)" — James W. Fawcett

"Their (PNN) maturation and function maps really nicely to the time course of the disorder (schizophrenia)" "Leur (PNN) maturation et leur fonction correspondent parfaitement à la progression dans le temps de la maladie (schizophrénie)" — Sabina Berretta

(Extraits issus de (Shen, 2018))

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUE
S

Abdallah, M.W., Pearce, B.D., Larsen, N., Greaves-Lord, K., Nørgaard-Pedersen, B., Hougaard, D.M., Mortensen, E.L., Grove, J., 2012. Amniotic Fluid MMP-9 and Neurotrophins in Autism Spectrum Disorders: An Exploratory Study. *Autism Research* 5(6), 428-433.

Adhikari, A., Topiwala, M.A., Gordon, J.A., 2010. Synchronized Activity between the Ventral Hippocampus and the Medial Prefrontal Cortex during Anxiety. *Neuron* 65(2), 257-269.

Ahmed, O.J., Vijayan, S., 2014. The roles of sleep-wake states and brain rhythms in epileptic seizure onset. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 34(22), 7395-7397.

Aimone, James B., Deng, W., Gage, Fred H., 2011. Resolving New Memories: A Critical Look at the Dentate Gyrus, Adult Neurogenesis, and Pattern Separation. *Neuron* 70(4), 589-596.

Akam, T.E., Kullmann, D.M., 2012. Efficient "Communication through Coherence" Requires Oscillations Structured to Minimize Interference between Signals. *PLOS Computational Biology* 8(11), e1002760.

Albani, D., Marizzoni, M., Ferrari, C., Fusco, F., Boeri, L., Raimondi, I., Jovicich, J., Babiloni, C., Soricelli, A., Lizio, R., Galluzzi, S., Cavaliere, L., Didic, M., Schonknecht, P., Molinuevo, J.L., Nobili, F., Parnetti, L., Payoux, P., Bocchio, L., Salvatore, M., Rossini, P.M., Tsolaki, M., Visser, P.J., Richardson, J.C., Wiltfang, J., Bordet, R., Blin, O., Forloni, G., Frisoni, G.B., Consortium, P., 2018. Plasma Aβ42 as Biomarker of Prodromal Alzheimer's Disease Progression in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment: Evidence from the PharmaCog/E-ADNI Study. *J Alzheimers Dis.*

Alexander, G.M., Farris, S., Pirone, J.R., Zheng, C., Colgin, L.L., Dudek, S.M., 2016. Social and novel contexts modify hippocampal CA2 representations of space. *Nature Communications* 7, 10300.

Alger, B.E., Nicoll, R.A., 1982. Feed-forward dendritic inhibition in rat hippocampal pyramidal cells studied in vitro. *J Physiol* 328, 105-123.

Alzheimer, A., 1907. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin*. Band, Verlag von Georg Reimer 64.

Alzheimer, A., 1911. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters (On certain peculiar diseases of old age). *History of Psychiatry* 2, 74.

Alzheimer, A., Stelzmann, R.A., Schnitzlein, H.N., Murtagh, F.R., 1995. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". *Clin Anat* 8(6), 429-431.

Amadoro, G., Corsetti, V., Ciotti, M.T., Florenzano, F., Capsoni, S., Amato, G., Calissano, P., 2011. Endogenous Aβ causes cell death via early tau hyperphosphorylation. *Neurobiol Aging* 32(6), 969-990.

Amatniek, J.C., Hauser, W.A., DelCastillo-Castaneda, C., Jacobs, D.M., Marder, K., Bell, K., Albert, M., Brandt, J., Stern, Y., 2006. Incidence and predictors of seizures in patients with Alzheimer's disease. *Epilepsia* 47(5), 867-872.

Andersen, P., Eccles, J.C., Loyning, Y., 1963. Recurrent inhibition in the hippocampus with identification of the inhibitory cell and its synapses. *Nature* 198, 540-542.

Andrioli, A., Alonso-Nanclares, L., Arellano, J.I., DeFelipe, J., 2007. Quantitative analysis of parvalbumin-immunoreactive cells in the human epileptic hippocampus. *Neuroscience* 149(1), 131-143.

Apelt, J., Schliebs, R., 2001. β -Amyloid-induced glial expression of both pro- and anti-inflammatory cytokines in cerebral cortex of aged transgenic Tg2576 mice with Alzheimer plaque pathology. *Brain research* 894(1), 21-30.

Armon, C., Peterson, G.W., Liwnicz, B.H., 2000. Alzheimer's disease underlies some cases of complex partial status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 17(5), 511-518.

Aron, L., Yankner, B.A., 2016. Neural synchronization in Alzheimer's disease. *Nature* 540, 207.

Artinian, J., Peret, A., Mircheva, Y., Marti, G., Crepel, V., 2015. Impaired neuronal operation through aberrant intrinsic plasticity in epilepsy. *Ann Neurol* 77(4), 592-606.

Aschenbrenner, A.J., Gordon, B.A., Benzinger, T.L.S., Morris, J.C., Hassenstab, J.J., 2018. Influence of tau PET, amyloid PET, and hippocampal volume on cognition in Alzheimer disease. *Neurology* 91(9), e859-e866.

Atoji, Y., Hori, Y., Sugimura, M., Suzuki, Y., 1989. Extracellular matrix of the superior olivary nuclei in the dog. *J Neurocytol* 18(5), 599-610.

Atoji, Y., Suzuki, Y., 1992. Chondroitin sulfate in the extracellular matrix of the medial and lateral superior olivary nuclei in the dog. *Brain research* 585(1-2), 287-290.

Axmacher, N., Henseler, M.M., Jensen, O., Weinreich, I., Elger, C.E., Fell, J., 2010. Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107(7), 3228-3233.

Babb, T.L., Pretorius, J.K., Kupfer, W.R., Crandall, P.H., 1989. Glutamate decarboxylase-immunoreactive neurons are preserved in human epileptic hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 9(7), 2562-2574.

Babiloni, C., Binetti, G., Cassetta, E., Cerboneschi, D., Dal Forno, G., Del Percio, C., Ferreri, F., Ferri, R., Lanuzza, B., Miniussi, C., Moretti, D.V., Nobili, F., Pascual-Marqui, R.D., Rodriguez, G., Romani, G.L., Salinari, S., Tecchio, F., Vitali, P., Zanetti, O., Zappasodi, F., Rossini, P.M., 2004. Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study. *NeuroImage* 22(1), 57-67.

Babiloni, C., Cassetta, E., Binetti, G., Tombini, M., Del Percio, C., Ferreri, F., Ferri, R., Frisoni, G., Lanuzza, B., Nobili, F., Parisi, L., Rodriguez, G., Frigerio, L., Gurzi, M., Prestia, A., Vernieri, F., Eusebi, F., Rossini, P.M., 2007. Resting EEG sources correlate with attentional span in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *European Journal of Neuroscience* 25(12), 3742-3757.

Babiloni, C., Vecchio, F., Lizio, R., Ferri, R., Rodriguez, G., Marzano, N., Frisoni, G.B., Rossini, P.M., 2011. Resting state cortical rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: electroencephalographic evidence. *J Alzheimers Dis* 26 Suppl 3, 201-214.

Backstrom, J.R., Lim, G.P., Cullen, M.J., Tokes, Z.A., 1996. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) is synthesized in neurons of the human hippocampus and is capable of degrading the amyloid-beta peptide (1-40). *Journal of Neuroscience* 16(24), 7910-7919.

Baghbani, S., Baril, J., Ng, M., 2018. EEG Brain Synchronization in Epileptic Patients During Sleep. *CMBES* 40(1).

Baig, S., Wilcock, G.K., Love, S., 2005. Loss of perineuronal net N-acetylgalactosamine in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 110(4), 393-401.

Bailey, K.R., Rustay, N.R., Crawley, J.N., 2006. Behavioral Phenotyping of Transgenic and Knockout Mice: Practical Concerns and Potential Pitfalls. *ILAR Journal* 47(2), 124-131.

Baker, S.N., 2007. Oscillatory interactions between sensorimotor cortex and the periphery. *Current Opinion in Neurobiology* 17(6), 649-655.

Bakker, A., Krauss, G.L., Albert, M.S., Speck, C.L., Jones, L.R., Stark, C.E., Yassa, M.A., Bassett, S.S., Shelton, A.L., Gallagher, M., 2012. Reduction of hippocampal hyperactivity improves cognition in amnesic mild cognitive impairment. *Neuron* 74(3), 467-474.

Balietti, M., Giorgetti, B., Casoli, T., Solazzi, M., Tamagnini, F., Burattini, C., Aicardi, G., Fattoretti, P., 2013. Early selective vulnerability of synapses and synaptic mitochondria in the hippocampal CA1 region of the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 34(4), 887-896.

Bandarabadi, M., Boyce, R., Herrera, C.G., Bassetti, C., Williams, S., Schindler, K., Adamantidis, A., 2017. Dynamical modulation of theta-gamma coupling during REM sleep. *bioRxiv*.

Baude, A., Bleasdale, C., Dalezios, Y., Somogyi, P., Klausberger, T., 2007. Immunoreactivity for the GABAA Receptor α 1 Subunit, Somatostatin and Connexin36 Distinguishes Axoaxonic, Basket, and Bistratified Interneurons of the Rat Hippocampus. *Cerebral Cortex* 17(9), 2094-2107.

Bazelot, M., Bocchio, M., Kasugai, Y., Fischer, D., Dodson, Paul D., Ferraguti, F., Capogna, M., 2015. Hippocampal Theta Input to the Amygdala Shapes Feedforward Inhibition to Gate Heterosynaptic Plasticity. *Neuron* 87(6), 1290-1303.

Beagle, A.J., Darwish, S.M., Ranasinghe, K.G., La, A.L., Karageorgiou, E., Vessel, K.A., 2017. Relative Incidence of Seizures and Myoclonus in Alzheimer's Disease, Dementia with Lewy Bodies, and Frontotemporal Dementia. *J Alzheimers Dis* 60(1), 211-223.

Behl, P., Stefurak, T.L., Black, S.E., 2005. Progress in clinical neurosciences: cognitive markers of progression in Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci* 32(2), 140-151.

Bekkers, J.M., 2011. Pyramidal neurons. *Curr Biol* 21(24), R975.

Bell, B.D., 2012. Route learning impairment in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 25(2), 256-262.

Belluscio, M.A., Mizuseki, K., Schmidt, R., Kempter, R., Buzsáki, G., 2012. Cross-Frequency Phase–Phase Coupling between Theta and Gamma Oscillations in the Hippocampus. *The Journal of Neuroscience* 32(2), 423-435.

Benchenane, K., Peyrache, A., Khamassi, M., Tierney, P.L., Gioanni, Y., Battaglia, F.P., Wiener, S.I., 2010. Coherent Theta Oscillations and Reorganization of Spike Timing in the Hippocampal- Prefrontal Network upon Learning. *Neuron* 66(6), 921-936.

Benson, M.D., Kleiner, E., 1980. Synthesis and secretion of serum amyloid protein A (SAA) by hepatocytes in mice treated with casein. *The Journal of Immunology* 124(2), 495-499.

Berardi, N., Braschi, C., Capsoni, S., Cattaneo, A., Maffei, L., 2007. Environmental enrichment delays the onset of memory deficits and reduces neuropathological hallmarks in a mouse model of Alzheimer-like neurodegeneration. *J Alzheimers Dis* 11(3), 359-370.

Berger, H., 1929. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch. F. Psychiat*(87), 527–570.

Berkovic, S.F., Melanson, M., Andermann, F., 1995. Dementia and myoclonus: differential diagnosis of early-onset Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 37(3), 412.

Bernardi, S., Scaldaferrri, N., Vanacore, N., Trebbastoni, A., Francia, A., D'Amico, A., Prencipe, M., 2010. Seizures in Alzheimer's disease: a retrospective study of a cohort of outpatients. *Epileptic Disord* 12(1), 16-21.

Berretta, S., Pantazopoulos, H., Markota, M., Brown, C., Batzianouli, E.T., 2015. Losing the sugar coating: Potential impact of perineuronal net abnormalities on interneurons in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 167(1), 18-27.

Bertoglio, D., Amhaoul, H., Van Eetveldt, A., Houbrechts, R., Van De Vijver, S., Ali, I., Dedeurwaerdere, S., 2017. Kainic Acid-Induced Post-Status Epilepticus Models of Temporal Lobe Epilepsy with Diverging Seizure Phenotype and Neuropathology. *Front Neurol* 8, 588.

Beurdeley, M., Spatazza, J., Lee, H.H.C., Sugiyama, S., Bernard, C., Di Nardo, A.A., Hensch, T.K., Prochiantz, A., 2012. Otx2 Binding to Perineuronal Nets Persistently Regulates Plasticity in the Mature Visual Cortex. *The Journal of Neuroscience* 32(27), 9429-9437.

Bezaire, M.J., Soltesz, I., 2013. Quantitative assessment of CA1 local circuits: Knowledge base for interneuron-pyramidal cell connectivity. *Hippocampus* 23(9), 751-785.

Bezzina, C., 2015. L'hypersynchronie neuronale chez les souris Tg2576 modèles de la maladie d'Alzheimer et sa modulation par l'enrichissement environnemental. Thèse.

Bezzina, C., Rampon, C., 2013. Réserve cérébrale et réserve cognitive dans la maladie d'Alzheimer : l'apport des modèles murins. *Revue de neuropsychologie* 5(4), 293-297.

Bezzina, C., Verret, L., Halley, H., Dahan, L., Rampon, C., 2015a. Environmental enrichment does not influence hypersynchronous network activity in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 7, 178.

Bezzina, C., Verret, L., Juan, C., Remaud, J., Halley, H., Rampon, C., Dahan, L., 2015b. Early Onset of Hypersynchronous Network Activity and Expression of a Marker of Chronic Seizures in the Tg2576 Mouse Model of Alzheimer's Disease. *PLoS one* 10(3).

Bianchetti, A., Scuratti, A., Zanetti, O., Binetti, G., Frisoni, G.B., Magni, E., Trabucchi, M., 1995. Predictors of mortality and institutionalization in Alzheimer disease patients 1 year after discharge from an Alzheimer dementia unit. *Dementia* 6(2), 108-112.

Binnie, C.D., 1993. Significance and management of transitory cognitive impairment due to subclinical EEG discharges in children. *Brain Dev* 15(1), 23-30.

Binnie, C.D., 2003. Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? *Lancet Neurol* 2(12), 725-730.

Blake, R.V., Wroe, S.J., Breen, E.K., McCarthy, R.A., 2000. Accelerated forgetting in patients with epilepsy: evidence for an impairment in memory consolidation. *Brain* 123 Pt 3, 472-483.

Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D.D., Bartolomei, F., Bernasconi, A., Bernasconi, N., Bien, C.G., Cendes, F., Coras, R., Cross, J.H., Jacques, T.S., Kahane, P., Mathern, G.W., Miyata, H., Moshé, S.L., Oz, B., Özkara, Ç., Perucca, E., Sisodiya, S., Wiebe, S., Spreafico, R., 2013. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 54(7), 1315-1329.

Bobinski, M., Wegiel, J., Wisniewski, H.M., Tarnawski, M., Mlodzik, B., Reisberg, B., de Leon, M.J., Miller, D.C., 1995. Atrophy of Hippocampal Formation Subdivisions Correlates with Stage and Duration of Alzheimer Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 6(4), 205-210.

Boehringer, R., Polygalov, D., Huang, A.J.Y., Middleton, S.J., Robert, V., Wintzer, M.E., Piskorowski, R.A., Chevaleyre, V., McHugh, T.J., 2017. Chronic Loss of CA2 Transmission Leads to Hippocampal Hyperexcitability. *Neuron* 94(3), 642-655 e649.

Bohbot, V.D., Copara, M.S., Gotman, J., Ekstrom, A.D., 2017. Low-frequency theta oscillations in the human hippocampus during real-world and virtual navigation. *Nature Communications* 8, 14415.

Bonanni, E., Mastri, M., Tognoni, G., Fabbrini, M., Nucciarone, B., Manca, M.L., Gori, S., Iudice, A., Murri, L., 2005. Daytime sleepiness in mild and moderate Alzheimer's disease and its relationship with cognitive impairment. *Journal of Sleep Research* 14(3), 311-317.

Bonds, J.A., Kuttner-Hirshler, Y., Bartolotti, N., Tobin, M.K., Pizzi, M., Marr, R., Lazarov, O., 2015. Presenilin-1 Dependent Neurogenesis Regulates Hippocampal Learning and Memory. *PLoS one* 10(6), e0131266.

Borchelt, D.R., Davis, J., Fischer, M., Lee, M.K., Slunt, H.H., Ratovitsky, T., Regard, J., Copeland, N.G., Jenkins, N.A., Sisodia, S.S., Price, D.L., 1996. A vector for expressing foreign genes in the brains and hearts of transgenic mice. *Genet Anal* 13(6), 159-163.

Born, H.A., Kim, J.Y., Savjani, R.R., Das, P., Dabaghian, Y.A., Guo, Q., Yoo, J.W., Schuler, D.R., Cirrito, J.R., Zheng, H., Golde, T.E., Noebels, J.L., Jankowsky, J.L., 2014. Genetic suppression of transgenic APP rescues Hypersynchronous network activity in a mouse model of Alzheimer's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 34(11), 3826-3840.

Bott, J.-B., Muller, M.-A., Jackson, J., Aubert, J., Cassel, J.-C., Mathis, C., Goutagny, R., 2016. Spatial Reference Memory is Associated with Modulation of Theta-Gamma Coupling in the Dentate Gyrus. *Cerebral Cortex* 26(9), 3744-3753.

Bott, J.B., Muller, M.A., Jackson, J., Aubert, J., Cassel, J.C., Mathis, C., Goutagny, R., 2015. Spatial Reference Memory is Associated with Modulation of Theta-Gamma Coupling in the Dentate Gyrus. *Cereb Cortex*.

Boyce, R., Glasgow, S.D., Williams, S., Adamantidis, A., 2016. Causal evidence for the role of REM sleep theta rhythm in contextual memory consolidation. *Science* 352(6287), 812-816.

Brady, D.R., Mufson, E.J., 1997. Parvalbumin-immunoreactive neurons in the hippocampal formation of Alzheimer's diseased brain. *Neuroscience* 80(4), 1113-1125.

Bragin, A., Jando, G., Nadasdy, Z., Hetke, J., Wise, K., Buzsaki, G., 1995. Gamma (40-100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 15(1 Pt 1), 47-60.

Brion, J.P., Couck, A.M., Passareiro, E., Flament-Durand, J., 1985. Neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease: an immunohistochemical study. *J Submicrosc Cytol* 17(1), 89-96.

Brouillette, J., 2014. The Effects of Soluble A β ; Oligomers on Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Current Pharmaceutical Design* 20(15), 2506-2519.

Brown, R., Lam, A.D., Gonzalez-Sulser, A., Ying, A., Jones, M., Chou, R.C., Tzioras, M., Jordan, C.Y., Jedrasiak-Cape, I., Hemonnot, A.L., Abou Jaoude, M., Cole, A.J., Cash, S.S., Saito, T., Saido, T., Ribchester, R.R., Hashemi, K., Oren, I., 2018. Circadian and Brain State Modulation of Network Hyperexcitability in Alzheimer's Disease. *eNeuro* 5(2).

Brown, R.E., Basheer, R., McKenna, J.T., Strecker, R.E., McCarley, R.W., 2012. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev* 92(3), 1087-1187.

Brückner, G., Brauer, K., Härtig, W., Wolff, J.R., Rickmann, M.J., Derouiche, A., Delpech, B., Girard, N., Oertel, W.H., Reichenbach, A., 1993. Perineuronal nets provide a polyanionic, glia-associated form of microenvironment around certain neurons in many parts of the rat brain. *Glia* 8(3), 183-200.

Bruckner, G., Grosche, J., 2001. Perineuronal nets show intrinsic patterns of extracellular matrix differentiation in organotypic slice cultures. *Exp Brain Res* 137(1), 83-93.

- Brückner, G., Hausen, D., Härtig, W., Drlicek, M., Arendt, T., Brauer, K., 1999. Cortical areas abundant in extracellular matrix chondroitin sulphate proteoglycans are less affected by cytoskeletal changes in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 92(3), 791-805.
- Brückner, G., Szeöke, S., Pavlica, S., Grosche, J., Kacza, J., 2006. Axon initial segment ensheathed by extracellular matrix in perineuronal nets. *Neuroscience* 138(2), 365-375.
- Buee, L., Bussiere, T., Buee-Scherrer, V., Delacourte, A., Hof, P.R., 2000. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 33(1), 95-130.
- Buee, L., Delacourte, A., 2006. [Tauopathy and Alzheimer disease: a full degenerating process]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 4(4), 261-273.
- Busche, M.A., Chen, X., Henning, H.A., Reichwald, J., Staufenbiel, M., Sakmann, B., Konnerth, A., 2012. Critical role of soluble amyloid-beta for early hippocampal hyperactivity in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109(22), 8740-8745.
- Busche, M.A., Eichhoff, G., Adelsberger, H., Abramowski, D., Wiederhold, K.H., Haass, C., Staufenbiel, M., Konnerth, A., Garaschuk, O., 2008. Clusters of hyperactive neurons near amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science* 321(5896), 1686-1689.
- Buzsáki, G., 2005. Theta rhythm of navigation: Link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory. *Hippocampus* 15(7), 827-840.
- Buzsáki, G., 2015. Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus* 25(10), 1073-1188.
- Buzsáki, G., 2006. *Rhythms of the brain*. Oxford University Press, Oxford ; New York.
- Buzsaki, G., Draguhn, A., 2004. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 304(5679), 1926-1929.
- Buzsaki, G., Horvath, Z., Urioste, R., Hetke, J., Wise, K., 1992. High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science* 256(5059), 1025-1027.
- Buzsáki, G., Wang, X.-J., 2012. Mechanisms of Gamma Oscillations. *Annual review of neuroscience* 35, 203-225.
- Buzsaki, G., Watson, B.O., 2012. Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. *Dialogues Clin Neurosci* 14(4), 345-367.
- Buzsáki, G., Watson, B.O., 2012. Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 14(4), 345-367.

Cabelli, R., Hohn, A., Shatz, C., 1995. Inhibition of ocular dominance column formation by infusion of NT-4/5 or BDNF. *Science* 267(5204), 1662-1666.

Cabrejo, L., Guyant-Maréchal, L., Laquerrière, A., Vercelletto, M., De La Fournière, F., Thomas-Antérion, C., Verny, C., Letournel, F., Pasquier, F., Vital, A., Checler, F., Frebourg, T., Champion, D., Hannequin, D., 2006. Phenotype associated with APP duplication in five families. *Brain* 129(11), 2966-2976.

Cabungcal, J.H., Steullet, P., Morishita, H., Kraftsik, R., Cuenod, M., Hensch, T.K., Do, K.Q., 2013. Perineuronal nets protect fast-spiking interneurons against oxidative stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110(22), 9130-9135.

Cacucci, F., Yi, M., Wills, T.J., Chapman, P., O'Keefe, J., 2008. Place cell firing correlates with memory deficits and amyloid plaque burden in Tg2576 Alzheimer mouse model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105(22), 7863-7868.

Cairney, S.A., Guttesen, A.á.V., El Marj, N., Staresina, B.P., 2018. Memory Consolidation Is Linked to Spindle-Mediated Information Processing during Sleep. *Current Biology* 28(6), 948-954.e944.

Cammarota, M., Losi, G., Chiavegato, A., Zonta, M., Carmignoto, G., 2013. Fast spiking interneuron control of seizure propagation in a cortical slice model of focal epilepsy. *The Journal of Physiology* 591(Pt 4), 807-822.

Canolty, R.T., Edwards, E., Dalal, S.S., Soltani, M., Nagarajan, S.S., Kirsch, H.E., Berger, M.S., Barbaro, N.M., Knight, R.T., 2006. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science* 313(5793), 1626-1628.

Cardin, J.A., 2018. Inhibitory Interneurons Regulate Temporal Precision and Correlations in Cortical Circuits. *Trends in Neurosciences* 41(10), 689-700.

Cardin, J.A., Carlen, M., Meletis, K., Knoblich, U., Zhang, F., Deisseroth, K., Tsai, L.H., Moore, C.I., 2009. Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature* 459(7247), 663-667.

Carpenter, M.K., Crutcher, K.A., Kater, S.B., 1993. An analysis of the effects of Alzheimer's plaques on living neurons. *Neurobiology of Aging* 14(3), 207-215.

Carstens, K.E., Phillips, M.L., Pozzo-Miller, L., Weinberg, R.J., Dudek, S.M., 2016. Perineuronal Nets Suppress Plasticity of Excitatory Synapses on CA2 Pyramidal Neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 36(23), 6312-6320.

Caruana, D.A., Alexander, G.M., Dudek, S.M., 2012. New insights into the regulation of synaptic plasticity from an unexpected place: Hippocampal area CA2. *Learning & Memory* 19(9), 391-400.

Cash, S.S., Halgren, E., Dehghani, N., Rossetti, A.O., Thesen, T., Wang, C., Devinsky, O., Kuzniecky, R., Doyle, W., Madsen, J.R., Bromfield, E., Erőss, L., Halász, P., Karmos, G.,

Csercsa, R., Wittner, L., Ulbert, I., 2009. The Human K-Complex Represents an Isolated Cortical Down-State. *Science (New York, N.Y.)* 324(5930), 1084-1087.

Caterson, B., 2012. Fell-Muir Lecture: Chondroitin sulphate glycosaminoglycans: fun for some and confusion for others. *International Journal of Experimental Pathology* 93(1), 1-10.

Cattaud, V., Bezzina, C., Rey, C.C., Lejards, C., Dahan, L., Verret, L., 2018. Early disruption of parvalbumin expression and perineuronal nets in the hippocampus of the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease can be rescued by enriched environment. *Neurobiology of Aging*.

Catterall, W.A., Kalume, F., Oakley, J.C., 2010. NaV1.1 channels and epilepsy. *The Journal of physiology* 588(Pt 11), 1849-1859.

Celio, M.R., 1993. Perineuronal nets of extracellular matrix around parvalbumin-containing neurons of the hippocampus. *Hippocampus* 3 Spec No, 55-60.

Chan, J., Jones, N.C., Bush, A.I., O'Brien, T.J., Kwan, P., 2015. A mouse model of Alzheimer's disease displays increased susceptibility to kindling and seizure-associated death. *Epilepsia* 56(6), e73-e77.

Chandra, V., Bharucha, N.E., Schoenberg, B.S., 1986. Conditions associated with Alzheimer's disease at death: case-control study. *Neurology* 36(2), 209-211.

Chapman, P.F., 2000. Alzheimer's disease: model behaviour. *Nature* 408(6815), 915-916.

Chapman, P.F., White, G.L., Jones, M.W., Cooper-Blacketer, D., Marshall, V.J., Irizarry, M., Younkin, L., Good, M.A., Bliss, T.V., Hyman, B.T., Younkin, S.G., Hsiao, K.K., 1999. Impaired synaptic plasticity and learning in aged amyloid precursor protein transgenic mice. *Nature neuroscience* 2(3), 271-276.

Chen, C.M., Stanford, A.D., Mao, X., Abi-Dargham, A., Shungu, D.C., Lisanby, S.H., Schroeder, C.E., Kegeles, L.S., 2014. GABA level, gamma oscillation, and working memory performance in schizophrenia. *Neuroimage Clin* 4, 531-539.

Cheng, C.H., Liu, C.J., Ou, S.M., Yeh, C.M., Chen, T.J., Lin, Y.Y., Wang, S.J., 2015. Incidence and risk of seizures in Alzheimer's disease: A nationwide population-based cohort study. *Epilepsy Res* 115, 63-66.

Chishti, M.A., Yang, D.-S., Janus, C., Phinney, A.L., Horne, P., Pearson, J., Strome, R., Zuker, N., Loukides, J., French, J., Turner, S., Lozza, G., Grilli, M., Kunicki, S., Morissette, C., Paquette, J., Gervais, F., Bergeron, C., Fraser, P.E., Carlson, G.A., George-Hyslop, P.S., Westaway, D., 2001. Early-onset Amyloid Deposition and Cognitive Deficits in Transgenic Mice Expressing a Double Mutant Form of Amyloid Precursor Protein 695. *Journal of Biological Chemistry* 276(24), 21562-21570.

Cho, H., Lee, H.S., Choi, J.Y., Lee, J.H., Ryu, Y.H., Lee, M.S., Lyoo, C.H., 2018. Predicted sequence of cortical tau and amyloid-beta deposition in Alzheimer disease spectrum. *Neurobiol Aging* 68, 76-84.

Cho, K.K., Hoch, R., Lee, A.T., Patel, T., Rubenstein, J.L., Sohal, V.S., 2015. Gamma rhythms link prefrontal interneuron dysfunction with cognitive inflexibility in *dlx5/6(+/-)* mice. *Neuron* 85(6), 1332-1343.

Chokroverty, S., 2017. *Sleep disorders medicine : basic science, technical considerations, and clinical aspects*, Fourth edition. ed. Springer, New York.

Chrobak, J.J., Buzsáki, G., 1998. Gamma Oscillations in the Entorhinal Cortex of the Freely Behaving Rat. *The Journal of Neuroscience* 18(1), 388-398.

Chu, P., Abraham, R., Budhu, K., Khan, U., De Marco Garcia, N., Brumberg, J.C., 2018. The Impact of Perineuronal Net Digestion Using Chondroitinase ABC on the Intrinsic Physiology of Cortical Neurons. *Neuroscience* 388, 23-35.

Claes, L., Del-Favero, J., Ceulemans, B., Lagae, L., Van Broeckhoven, C., De Jonghe, P., 2001. De novo mutations in the sodium-channel gene *SCN1A* cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 68(6), 1327-1332.

Cleary, J.P., Walsh, D.M., Hofmeister, J.J., Shankar, G.M., Kuskowski, M.A., Selkoe, D.J., Ashe, K.H., 2005. Natural oligomers of the amyloid-beta protein specifically disrupt cognitive function. *Nature neuroscience* 8(1), 79-84.

Coben, L.A., Chi, D., Snyder, A.Z., Storandt, M., 1990. Replication of a study of frequency analysis of the resting awake EEG in mild probable Alzheimer's disease. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 75(3), 148-154.

Coben, L.A., Danziger, W.L., Berg, L., 1983. Frequency analysis of the resting awake EEG in mild senile dementia of Alzheimer type. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 55(4), 372-380.

Colby-Milley, J., Cavanagh, C., Jegu, S., Breitner, J.C.S., Quirion, R., Adamantidis, A., 2015. Sleep-Wake Cycle Dysfunction in the *TgCRND8* Mouse Model of Alzheimer's Disease: From Early to Advanced Pathological Stages. *PLoS one* 10(6), e0130177.

Colgin, L.L., 2013. Mechanisms and Functions of Theta Rhythms. *Annual review of neuroscience* 36(1), 295-312.

Colgin, L.L., 2015. Theta-gamma coupling in the entorhinal-hippocampal system. *Curr Opin Neurobiol* 31, 45-50.

Colgin, L.L., Denninger, T., Fyhn, M., Hafting, T., Bonnevie, T., Jensen, O., Moser, M.B., Moser, E.I., 2009. Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus. *Nature* 462(7271), 353-357.

Colliot, O., Hamelin, L., Sarazin, M., 2013. Magnetic resonance imaging for diagnosis of early Alzheimer's disease. *Rev Neurol (Paris)* 169(10), 724-728.

Colom, L.V., 2006. Septal networks: relevance to theta rhythm, epilepsy and Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry* 96(3), 609-623.

- Copeland, J.R., Dewey, M.E., Henderson, A.S., Kay, D.W., Neal, C.D., Harrison, M.A., McWilliam, C., Forshaw, D., Shiwach, R., 1988. The Geriatric Mental State (GMS) used in the community: replication studies of the computerized diagnosis AGE-CAT. *Psychol Med* 18(1), 219-223.
- Corbett, B.F., Leiser, S.C., Ling, H.-P., Nagy, R., Breysse, N., Zhang, X., Hazra, A., Brown, J.T., Randall, A.D., Wood, A., Pangalos, M.N., Reinhart, P.H., Chin, J., 2013. Sodium Channel Cleavage Is Associated with Aberrant Neuronal Activity and Cognitive Deficits in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience* 33(16), 7020-7026.
- Cordella, A., Krashia, P., Nobili, A., Pignataro, A., La Barbera, L., Viscomi, M.T., Valzania, A., Keller, F., Ammassari-Teule, M., Mercuri, N.B., Berretta, N., D'Amelio, M., 2018. Dopamine loss alters the hippocampus-nucleus accumbens synaptic transmission in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease* 116, 142-154.
- Corkin, S., 1984. Lasting consequences of bilateral medial temporal lobectomy: clinical course and experimental findings in H.M. *Seminars in Neurology* 4(02), 249-259.
- Costa, D.A., Cracchiolo, J.R., Bachstetter, A.D., Hughes, T.F., Bales, K.R., Paul, S.M., Mervis, R.F., Arendash, G.W., Potter, H., 2007. Enrichment improves cognition in AD mice by amyloid-related and unrelated mechanisms. *Neurobiol Aging* 28(6), 831-844.
- Crowley, K., Sullivan, E.V., Adalsteinsson, E., Pfefferbaum, A., Colrain, I.M., 2005. Differentiating pathologic delta from healthy physiologic delta in patients with Alzheimer disease. *Sleep* 28(7), 865-870.
- Crunelli, V., David, F., Lőrincz, M.L., Hughes, S.W., 2015. The thalamocortical network as a single slow wave-generating unit. *Current Opinion in Neurobiology* 31, 72-80.
- Cushman, L.A., Stein, K., Duffy, C.J., 2008. Detecting navigational deficits in cognitive aging and Alzheimer disease using virtual reality. *Neurology* 71(12), 888-895.
- Cynader, M., Mitchell, D.E., 1980. Prolonged sensitivity to monocular deprivation in dark-reared cats. *Journal of Neurophysiology* 43(4), 1026-1040.
- D'Amelio, M., Cavallucci, V., Middei, S., Marchetti, C., Pacioni, S., Ferri, A., Diamantini, A., De Zio, D., Carrara, P., Battistini, L., Moreno, S., Bacci, A., Ammassari-Teule, M., Marie, H., Cecconi, F., 2010. Caspase-3 triggers early synaptic dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature neuroscience* 14, 69.
- D'Andrea, I., Gracci, F., Alleva, E., Branchi, I., 2010. Early social enrichment provided by communal nest increases resilience to depression-like behavior more in female than in male mice. *Behavioural brain research* 215(1), 71-76.
- Dahlgren, K.N., Manelli, A.M., Stine, W.B., Baker, L.K., Krafft, G.A., LaDu, M.J., 2002. Oligomeric and Fibrillar Species of Amyloid- β Peptides Differentially Affect Neuronal Viability. *Journal of Biological Chemistry* 277(35), 32046-32053.

Daumas, S., Halley, H., Francés, B., Lassalle, J.-M., 2005. Encoding, consolidation, and retrieval of contextual memory: Differential involvement of dorsal CA3 and CA1 hippocampal subregions. *Learning & Memory* 12(4), 375-382.

De Gennaro, L., Ferrara, M., 2003. Sleep spindles: an overview. *Sleep Medicine Reviews* 7(5), 423-440.

de Lanerolle, N.C., Kim, J.H., Robbins, R.J., Spencer, D.D., 1989. Hippocampal interneuron loss and plasticity in human temporal lobe epilepsy. *Brain research* 495(2), 387-395.

Deacon, R.M.J., Koros, E., Bornemann, K.D., Rawlins, J.N.P., 2009. Aged Tg2576 mice are impaired on social memory and open field habituation tests. *Behavioural brain research* 197(2), 466-468.

DeFelipe, J., Farinas, I., 1992. The pyramidal neuron of the cerebral cortex: morphological and chemical characteristics of the synaptic inputs. *Prog Neurobiol* 39(6), 563-607.

Dejean, C., Courtin, J., Karalis, N., Chaudun, F., Wurtz, H., Bienvenu, T.C.M., Herry, C., 2016. Prefrontal neuronal assemblies temporally control fear behaviour. *Nature* 535, 420.

del Rio, J., de Lecea, L., Ferrer, I., Soriano, E., 1994. The development of parvalbumin-immunoreactivity in the neocortex of the mouse. *Developmental Brain Research* 81(2), 247-259.

Del Vecchio, R.A., Gold, L.H., Novick, S.J., Wong, G., Hyde, L.A., 2004. Increased seizure threshold and severity in young transgenic CRND8 mice. *Neuroscience Letters* 367(2), 164-167.

Delacourte, A., Buée, L., 2005. Modélisation de la maladie d'Alzheimer : un parcours semé d'embûches. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement* 3(4), 261-270.

Delacourte, A., Defossez, A., 1986. Alzheimer's disease: Tau proteins, the promoting factors of microtubule assembly, are major components of paired helical filaments. *J Neurol Sci* 76(2-3), 173-186.

Demars, M., Hu, Y.S., Gadadhar, A., Lazarov, O., 2010. Impaired neurogenesis is an early event in the etiology of familial Alzheimer's disease in transgenic mice. *J Neurosci Res* 88(10), 2103-2117.

Deng, W., Aimone, J.B., Gage, F.H., 2010. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat Rev Neurosci* 11, 339.

Depienne, C., Trouillard, O., Saint-Martin, C., Gourfinkel-An, I., Bouteiller, D., Carpentier, W., Keren, B., Abert, B., Gautier, A., Baulac, S., Arzimanoglou, A., Cazeneuve, C., Nabbout, R., LeGuern, E., 2009. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *Journal of medical genetics* 46(3), 183-191.

Destexhe, A., Sejnowski, T.J., 2003. Interactions Between Membrane Conductances Underlying Thalamocortical Slow-Wave Oscillations. *Physiological reviews* 83(4), 1401-1453.

DeVile, D.C., Kerr, K.L., Avery, J.A., Burrows, K., Bodurka, J., Feinstein, J.S., Khalsa, S.S., Paulus, M.P., Simmons, W.K., 2018. The Neural Bases of Interoceptive Encoding and Recall in Healthy Adults and Adults With Depression. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 3(6), 546-554.

DeVito, L.M., Konigsberg, R., Lykken, C., Sauvage, M., Young, W.S., 3rd, Eichenbaum, H., 2009. Vasopressin 1b receptor knock-out impairs memory for temporal order. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29(9), 2676-2683.

DeWitt, D.A., Silver, J., Canning, D.R., Perry, G., 1993. Chondroitin sulfate proteoglycans are associated with the lesions of Alzheimer's disease. *Experimental neurology* 121(2), 149-152.

Dhir, A., 2012. Pentylentetrazol (PTZ) kindling model of epilepsy. *Curr Protoc Neurosci* Chapter 9, Unit9 37.

Diamond, M.C., Krech, D., Rosenzweig, M.R., 1964. The effects of an enriched environment on the histology of the rat cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology* 123(1), 111-119.

Dickson, D., Weller, R., 2011. *Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders, Second Edition*. Neuropath. Press , Basel, p. 47-65.

Didic, M., Barbeau, E.J., Felician, O., Tramoni, E., Guedj, E., Poncet, M., Ceccaldi, M., 2011. Which memory system is impaired first in Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis* 27(1), 11-22.

Dityatev, A., Bruckner, G., Dityateva, G., Grosche, J., Kleene, R., Schachner, M., 2007. Activity-dependent formation and functions of chondroitin sulfate-rich extracellular matrix of perineuronal nets. *Dev Neurobiol* 67(5), 570-588.

Dityatev, A., Brückner, G., Dityateva, G., Grosche, J., Kleene, R., Schachner, M., 2007. Activity-dependent formation and functions of chondroitin sulfate-rich extracellular matrix of perineuronal nets. *Developmental Neurobiology* 67(5), 570-588.

Divry, P., 1934. De la nature de l'alteration fibrillaire d'Alzheimer. *J. belge de neurol. et psychiat.* 34, 197-201.

Dodart, J.C., Meziane, H., Mathis, C., Bales, K.R., Paul, S.M., Ungerer, A., 1999. Behavioral disturbances in transgenic mice overexpressing the V717F beta-amyloid precursor protein. *Behav Neurosci* 113(5), 982-990.

Dolan, R.J., Fletcher, P.C., 1997. Dissociating prefrontal and hippocampal function in episodic memory encoding. *Nature* 388, 582.

Dolek, N., Saylisoy, S., Ozbabalik, D., Adapinar, B., 2012. Comparison of hippocampal volume measured using magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease, vascular dementia, mild cognitive impairment and pseudodementia. *J Int Med Res* 40(2), 717-725.

Dominguez, S., Rey, C.C., Therreau, L., Massotte, D., Verret, L., Piskorowski, R.A., Chevalyere, V., Maturation of PNN and ErbB4 signaling in area CA2 during adolescence

underlies the emergence of Parvalbumin interneuron plasticity and social memory. , in: Neuron (Ed.) *Under revision*.

Donato, F., Rompani, S.B., Caroni, P., 2013. Parvalbumin-expressing basket-cell network plasticity induced by experience regulates adult learning. *Nature* 504(7479), 272-276.

Dragoi, G., Tonegawa, S., 2010. Preplay of future place cell sequences by hippocampal cellular assemblies. *Nature* 469, 397.

Dravet, C., 2011. Dravet syndrome history. *Dev Med Child Neurol* 53 Suppl 2, 1-6.

Drolle, E., Hane, F., Lee, B., Leonenko, Z., 2014. Atomic force microscopy to study molecular mechanisms of amyloid fibril formation and toxicity in Alzheimer's disease. *Drug Metabolism Reviews* 46(2), 207-223.

Du, J., Zhang, L., Weiser, M., Rudy, B., McBain, C., 1996. Developmental expression and functional characterization of the potassium-channel subunit Kv3.1b in parvalbumin-containing interneurons of the rat hippocampus. *The Journal of Neuroscience* 16(2), 506-518.

Dube, C., Chen, K., Eghbal-Ahmadi, M., Brunson, K., Soltesz, I., Baram, T.Z., 2000. Prolonged Febrile Seizures in the Immature Rat Model Enhance Hippocampal Excitability Long Term. *Annals of neurology* 47(3), 336-344.

Dubois, B., Albert, M.L., 2004. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 3(4), 246-248.

Dubois, B., Epelbaum, S., Santos, A., Di Stefano, F., Julian, A., Michon, A., Sarazin, M., Hampel, H., 2013. Alzheimer disease: from biomarkers to diagnosis. *Rev Neurol (Paris)* 169(10), 744-751.

Dudek, S.M., Alexander, G.M., Farris, S., 2016. Rediscovering area CA2: unique properties and functions. *Nat Rev Neurosci* 17(2), 89-102.

Duffy, A.M., Morales-Corraliza, J., Bermudez-Hernandez, K.M., Schaner, M.J., Magagna-Poveda, A., Mathews, P.M., Scharfman, H.E., 2015. Entorhinal cortical defects in Tg2576 mice are present as early as 2-4 months of age. *Neurobiol Aging* 36(1), 134-148.

Duits, F.H., Prins, N.D., Lemstra, A.W., Pijnenburg, Y.A., Bouwman, F.H., Teunissen, C.E., Scheltens, P., van der Flier, W.M., 2015. Diagnostic impact of CSF biomarkers for Alzheimer's disease in a tertiary memory clinic. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 11(5), 523-532.

Dupret, D., O'Neill, J., Pleydell-Bouverie, B., Csicsvari, J., 2010. The reorganization and reactivation of hippocampal maps predict spatial memory performance. *Nature neuroscience* 13, 995.

Duyckaerts, C., Potier, M.C., Delatour, B., 2008. Alzheimer disease models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathol* 115(1), 5-38.

Ebus, S., Arends, J., Hendriksen, J., van der Horst, E., de la Parra, N., Hendriksen, R., Santegoeds, E., Boon, P., Aldenkamp, B., 2012. Cognitive effects of interictal epileptiform discharges in children. *Eur J Paediatr Neurol* 16(6), 697-706.

Elie, A., Prezel, E., Guerin, C., Denarier, E., Ramirez-Rios, S., Serre, L., Andrieux, A., Fourest-Lieuvin, A., Blanchoin, L., Arnal, I., 2015. Tau co-organizes dynamic microtubule and actin networks. *Sci Rep* 5, 9964.

Elwood, P.C., Bayer, A.J., Fish, M., Pickering, J., Mitchell, C., Gallacher, J.E.J., 2011. Sleep disturbance and daytime sleepiness predict vascular dementia. *Journal of Epidemiology and Community Health* 65(9), 820-824.

Engel, A.K., Singer, W., 2001. Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends in Cognitive Sciences* 5(1), 16-25.

Engel, J., Jr., 1996. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 26(1), 141-150.

Fagiolini, M., Pizzorusso, T., Berardi, N., Domenici, L., Maffei, L., 1994. Functional postnatal development of the rat primary visual cortex and the role of visual experience: Dark rearing and monocular deprivation. *Vision Research* 34(6), 709-720.

Falconer, M.A., Serafetinides, E.A., Corsellis, J.A., 1964. Etiology and Pathogenesis of Temporal Lobe Epilepsy. *Arch Neurol* 10, 233-248.

Favuzzi, E., Marques-Smith, A., Deogracias, R., Winterflood, C.M., Sanchez-Aguilera, A., Mantoan, L., Maeso, P., Fernandes, C., Ewers, H., Rico, B., 2017. Activity-Dependent Gating of Parvalbumin Interneuron Function by the Perineuronal Net Protein Brevican. *Neuron* 95(3), 639-655 e610.

Fazzari, P., Paternain, A.V., Valiente, M., Pla, R., Lujan, R., Lloyd, K., Lerma, J., Marin, O., Rico, B., 2010. Control of cortical GABA circuitry development by Nrg1 and ErbB4 signalling. *Nature* 464(7293), 1376-1380.

Feldman, H.H., Woodward, M., 2005. The staging and assessment of moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology* 65(6 suppl 3), S10-S17.

Fenton, A.A., Kao, H.-Y., Neymotin, S.A., Olypher, A., Vayntrub, Y., Lytton, W.W., Ludvig, N., 2008. Unmasking the CA1 Ensemble Place Code by Exposures to Small and Large Environments: More Place Cells and Multiple, Irregularly Arranged, and Expanded Place Fields in the Larger Space. *The Journal of Neuroscience* 28(44), 11250-11262.

Ferrer-Ferrer, M., Dityatev, A., 2018. Shaping Synapses by the Neural Extracellular Matrix. *Frontiers in neuroanatomy* 12, 40.

Filali, M., Lalonde, R., Rivest, S., 2011. Anomalies in social behaviors and exploratory activities in an APP^{swe}/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Physiology & Behavior* 104(5), 880-885.

- Filice, F., Vörckel, K.J., Sungur, A.Ö., Wöhr, M., Schwaller, B., 2016. Reduction in parvalbumin expression not loss of the parvalbumin-expressing GABA interneuron subpopulation in genetic parvalbumin and shank mouse models of autism. *Molecular Brain* 9(1), 10.
- Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., Engel, J., Jr., Forsgren, L., French, J.A., Glynn, M., Hesdorffer, D.C., Lee, B.I., Mathern, G.W., Moshe, S.L., Perucca, E., Scheffer, I.E., Tomson, T., Watanabe, M., Wiebe, S., 2014. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55(4), 475-482.
- Fisher, R.S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J., Jr., 2005. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46(4), 470-472.
- Fisher, R.S., Vickrey, B.G., Gibson, P., Hermann, B., Penovich, P., Scherer, A., Walker, S., 2000. The impact of epilepsy from the patient's perspective I. Descriptions and subjective perceptions. *Epilepsy Res* 41(1), 39-51.
- Foldvary-Schaefer, N., Grigg-Damberger, M., 2009. Sleep and epilepsy. *Semin Neurol* 29(4), 419-428.
- Foley, D., Monjan, A., Masaki, K., Ross, W., Havlik, R., White, L., Launer, L., 2001. Daytime Sleepiness Is Associated with 3-Year Incident Dementia and Cognitive Decline in Older Japanese-American Men. *Journal of the American Geriatrics Society* 49(12), 1628-1632.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12(3), 189-198.
- Foscarin, S., Raha-Chowdhury, R., Fawcett, J.W., Kwok, J.C.F., 2017. Brain ageing changes proteoglycan sulfation, rendering perineuronal nets more inhibitory. *Aging* 9(6), 1607-1622.
- Foubert-Samier, A., Le Goff, M., Helmer, C., Peres, K., Orgogozo, J.M., Barberger-Gateau, P., Amieva, H., Dartigues, J.F., 2014. Change in leisure and social activities and risk of dementia in elderly cohort. *J Nutr Health Aging* 18(10), 876-882.
- Fox, N.C., Warrington, E.K., Seiffer, A.L., Agnew, S.K., Rossor, M.N., 1998. Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer's disease: A longitudinal prospective study. *Brain: A Journal of Neurology* 121(9), 1631-1639.
- Francis, B.M., Yang, J., Hajderi, E., Brown, M.E., Michalski, B., McLaurin, J., Fahnestock, M., Mount, H.T.J., 2012. Reduced Tissue Levels of Noradrenaline Are Associated with Behavioral Phenotypes of the TgCRND8 Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Neuropsychopharmacology* 37, 1934.
- Frautschy, S.A., Baird, A., Cole, G.M., 1991. Effects of injected Alzheimer beta-amyloid cores in rat brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 88(19), 8362-8366.
- Frautschy, S.A., Baird, A., Cole, G.M., 1991. Effects of injected Alzheimer beta-amyloid cores in rat brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88(19), 8362-8366.

- Freeman, S.A., Desmazières, A., Fricker, D., Lubetzki, C., Sol-Foulon, N., 2016. Mechanisms of sodium channel clustering and its influence on axonal impulse conduction. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 73(4), 723-735.
- Freeman, W.J., Rogers, L.J., Holmes, M.D., Silbergeld, D.L., 2000. Spatial spectral analysis of human electrocorticograms including the alpha and gamma bands. *Journal of Neuroscience Methods* 95(2), 111-121.
- Frere, S., Slutsky, I., 2018. Alzheimer's Disease: From Firing Instability to Homeostasis Network Collapse. *Neuron* 97(1), 32-58.
- Freund, T.F., Buzsáki, G., 1996. Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus* 6(4), 347-470.
- Frey, T.S., Sjogren, H., 1959. The electroencephalogram in elderly persons suffering from neuropsychiatric disorders. *Acta Psychiatr Scand* 34(4), 438-450.
- Friedman, D., Honig, L.S., Scarmeas, N., 2012. Seizures and epilepsy in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther* 18(4), 285-294.
- Fries, P., 2005. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Sciences* 9(10), 474-480.
- Fries, P., 2009. Neuronal Gamma-Band Synchronization as a Fundamental Process in Cortical Computation. *Annual review of neuroscience* 32(1), 209-224.
- Friske, J.E., Gammie, S.C., 2005. Environmental enrichment alters plus maze, but not maternal defense performance in mice. *Physiology & Behavior* 85(2), 187-194.
- Gambini, J.P., Velluti, R.A., Pedemonte, M., 2002. Hippocampal theta rhythm synchronizes visual neurons in sleep and waking. *Brain research* 926(1-2), 137-141.
- Games, D., Adams, D., Alessandrini, R., Barbour, R., Berthelette, P., Blackwell, C., Carr, T., Clemens, J., Donaldson, T., Gillespie, F., et al., 1995. Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein. *Nature* 373(6514), 523-527.
- Games, D., Buttini, M., Kobayashi, D., Schenk, D., Seubert, P., 2006. Mice as models: transgenic approaches and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 9(3 Suppl), 133-149.
- Garcia-Alloza, M., Robbins, E.M., Zhang-Nunes, S.X., Purcell, S.M., Betensky, R.A., Raju, S., Prada, C., Greenberg, S.M., Bacskai, B.J., Frosch, M.P., 2006. Characterization of amyloid deposition in the APP^{swe}/PS1^{dE9} mouse model of Alzheimer disease. *Neurobiology of Disease* 24(3), 516-524.
- Garcia-Osta, A., Alberini, C.M., 2009. Amyloid beta mediates memory formation. *Learn Mem* 16(4), 267-272.

Garthe, A., Roeder, I., Kempermann, G., 2016. Mice in an enriched environment learn more flexibly because of adult hippocampal neurogenesis. *Hippocampus* 26(2), 261-271.

Gelinas, J.N., Khodagholy, D., Thesen, T., Devinsky, O., Buzsáki, G., 2016. Interictal epileptiform discharges induce hippocampal–cortical coupling in temporal lobe epilepsy. *Nature Medicine* 22, 641.

Georgieva, P., Silva, F., Milanova, M., Kasabov, N., 2014. EEG Signal Processing for Brain–Computer Interfaces. Springer, Berlin, Heidelberg In: Kasabov N. (eds) Springer Handbook of bio-/Neuroinformatics.

Giaquinto, S., Nolfe, G., 1986. The EEG in the normal elderly: a contribution to the interpretation of aging and dementia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 63(6), 540-546.

Gil-Bea, F.J., Aisa, B., Schliebs, R., Ramírez, M.J., 2007. Increase of locomotor activity underlying the behavioral disinhibition in Tg2576 mice. *Behavioral Neuroscience* 121(2), 340-344.

Girardeau, G., Zugaro, M., 2011. Hippocampal ripples and memory consolidation. *Current Opinion in Neurobiology* 21(3), 452-459.

Glikmann-Johnston, Y., Saling, M.M., Chen, J., Cooper, K.A., Beare, R.J., Reutens, D.C., 2008. Structural and functional correlates of unilateral mesial temporal lobe spatial memory impairment. *Brain* 131(Pt 11), 3006-3018.

Goate, A., Chartier-Harlin, M.C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., James, L., et al., 1991. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 349(6311), 704-706.

Gogolla, N., Caroni, P., Luthi, A., Herry, C., 2009. Perineuronal nets protect fear memories from erasure. *Science* 325(5945), 1258-1261.

Goldgaber, D., Lerman, M.I., McBride, O.W., Saffiotti, U., Gajdusek, D.C., 1987. Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science* 235(4791), 877-880.

Goldin, A.L., Barchi, R.L., Caldwell, J.H., Hofmann, F., Howe, J.R., Hunter, J.C., Kallen, R.G., Mandel, G., Meisler, M.H., Netter, Y.B., Noda, M., Tamkun, M.M., Waxman, S.G., Wood, J.N., Catterall, W.A., 2000. Nomenclature of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 28(2), 365-368.

Gordon, E.B., Sim, M., 1967. The E.E.G. in presenile dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 30(3), 285-291.

Gorgoni, M., Lauri, G., Truglia, I., Cordone, S., Sarasso, S., Scarpelli, S., Mangiaruga, A., #x, Atri, A., Tempesta, D., Ferrara, M., Marra, C., Rossini, P.M., De Gennaro, L., 2016. Parietal Fast Sleep Spindle Density Decrease in Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Neural Plasticity* 2016, 10.

Götz, J., Bodea, L.-G., Goedert, M., 2018. Rodent models for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*.

Goutagny, R., Gu, N., Cavanagh, C., Jackson, J., Chabot, J.G., Quirion, R., Krantic, S., Williams, S., 2013. Alterations in hippocampal network oscillations and theta-gamma coupling arise before Abeta overproduction in a mouse model of Alzheimer's disease. *The European journal of neuroscience* 37(12), 1896-1902.

Gray, C.M., König, P., Engel, A.K., Singer, W., 1989. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* 338, 334.

Gregory, A.M., Nenert, R., Allendorfer, J.B., Martin, R., Kana, R.K., Szaflarski, J.P., 2015. The effect of medial temporal lobe epilepsy on visual memory encoding. *Epilepsy Behav* 46, 173-184.

Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Tung, Y.C., Quinlan, M., Wisniewski, H.M., Binder, L.I., 1986. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 83(13), 4913-4917.

Gu, Y., Tran, T., Murase, S., Borrell, A., Kirkwood, A., Quinlan, E.M., 2016. Neuregulin-Dependent Regulation of Fast-Spiking Interneuron Excitability Controls the Timing of the Critical Period. *The Journal of Neuroscience* 36(40), 10285-10295.

Guarnieri, B., Adorni, F., Musicco, M., Appollonio, I., Bonanni, E., Caffarra, P., Caltagirone, C., Cerroni, G., Concari, L., Cosentino, F.I.I., Ferrara, S., Fermi, S., Ferri, R., Gelosa, G., Lombardi, G., Mazzei, D., Mearelli, S., Morrone, E., Murri, L., Nobili, F.M., Passero, S., Perri, R., Rocchi, R., Sucasane, P., Tognoni, G., Zabberoni, S., Sorbi, S., 2012. Prevalence of Sleep Disturbances in Mild Cognitive Impairment and Dementing Disorders: A Multicenter Italian Clinical Cross-Sectional Study on 431 Patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 33(1), 50-58.

Guimaraes, A., Zaremba, S., Hockfield, S., 1990. Molecular and morphological changes in the cat lateral geniculate nucleus and visual cortex induced by visual deprivation are revealed by monoclonal antibodies Cat-304 and Cat-301. *The Journal of Neuroscience* 10(9), 3014-3024.

Gulisano, W., Melone, M., Li Puma, D.D., Tropea, M.R., Palmeri, A., Arancio, O., Grassi, C., Conti, F., Puzzo, D., 2018. The effect of amyloid-beta peptide on synaptic plasticity and memory is influenced by different isoforms, concentrations, and aggregation status. *Neurobiol Aging* 71, 51-60.

Gulyás, A.I., Megías, M., Emri, Z., Freund, T.F., 1999. Total Number and Ratio of Excitatory and Inhibitory Synapses Converging onto Single Interneurons of Different Types in the CA1 Area of the Rat Hippocampus. *The Journal of Neuroscience* 19(22), 10082-10097.

Gunaydin, L.A., Yizhar, O., Berndt, A., Sohal, V.S., Deisseroth, K., Hegemann, P., 2010. Ultrafast optogenetic control. *Nature neuroscience* 13(3), 387-392.

Guo, H., Xia, D., Liao, S., Niu, B., Tang, J., Hu, H., Qian, H., Cao, B., 2018. Vascular endothelial growth factor improves the cognitive decline of Alzheimer's disease via concurrently inducing the expression of ADAM10 and reducing the expression of β -site APP cleaving enzyme 1 in Tg2576 mice. *Neuroscience Research*.

Gurevicius, K., Lipponen, A., Tanila, H., 2013. Increased cortical and thalamic excitability in freely moving APP^{swe}/PS1^{dE9} mice modeling epileptic activity associated with Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 23(5), 1148-1158.

Guzman, S.J., Schlögl, A., Frotscher, M., Jonas, P., 2016. Synaptic mechanisms of pattern completion in the hippocampal CA3 network. *Science* 353(6304), 1117-1123.

Hamm, V., Héraud, C., Bott, J.-B., Herbeaux, K., Strittmatter, C., Mathis, C., Goutagny, R., 2017. Differential contribution of APP metabolites to early cognitive deficits in a TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease. *Science Advances* 3(2).

Hanslmayr, S., Gross, J., Klimesch, W., Shapiro, K.L., 2011. The role of alpha oscillations in temporal attention. *Brain Research Reviews* 67(1), 331-343.

Harauzov, A., Spolidoro, M., DiCristo, G., De Pasquale, R., Cancedda, L., Pizzorusso, T., Viegi, A., Berardi, N., Maffei, L., 2010. Reducing Intracortical Inhibition in the Adult Visual Cortex Promotes Ocular Dominance Plasticity. *The Journal of Neuroscience* 30(1), 361-371.

Hardy, J., Selkoe, D.J., 2002. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297(5580), 353-356.

Hardy, J.A., Higgins, G.A., 1992. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 256(5054), 184-185.

Harris, J.A., Devidze, N., Halabisky, B., Lo, I., Thwin, M.T., Yu, G.Q., Bredesen, D.E., Masliah, E., Mucke, L., 2010. Many neuronal and behavioral impairments in transgenic mouse models of Alzheimer's disease are independent of caspase cleavage of the amyloid precursor protein. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30(1), 372-381.

Hartig, W., Brauer, K., Bruckner, G., 1992. Wisteria floribunda agglutinin-labelled nets surround parvalbumin-containing neurons. *Neuroreport* 3(10), 869-872.

Hashemi, E., Ariza, J., Rogers, H., Noctor, S.C., Martínez-Cerdeño, V., 2017. The Number of Parvalbumin-Expressing Interneurons Is Decreased in the Prefrontal Cortex in Autism. *Cerebral Cortex* 27(3), 1931-1943.

Hauser, W.A., Morris, M.L., Heston, L.L., Anderson, V.E., 1986. Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 36(9), 1226-1230.

Headley, D.B., Paré, D., 2017. Common oscillatory mechanisms across multiple memory systems. *npj Science of Learning* 2(1), 1.

Hebb, D., 1947. The effects of early experience on problem solving at maturity. *American Psychologist* 2, 306-307.

Hedrich, U.B., Liautard, C., Kirschenbaum, D., Pofahl, M., Lavigne, J., Liu, Y., Theiss, S., Slotta, J., Escayg, A., Dihne, M., Beck, H., Mantegazza, M., Lerche, H., 2014. Impaired action potential initiation in GABAergic interneurons causes hyperexcitable networks in an epileptic mouse model carrying a human Na(V)1.1 mutation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 34(45), 14874-14889.

Hefti, F., Goure, W.F., Jerecic, J., Iverson, K.S., Walicke, P.A., Krafft, G.A., 2013. The case for soluble A β ; oligomers as a drug target in Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences* 34(5), 261-266.

Heizmann, C.W., Braun, K., 1992. Changes in Ca²⁺-binding proteins in human neurodegenerative disorders. *Trends in Neurosciences* 15(7), 259-264.

Helmer, C., Peres, K., Letenneur, L., Gutierrez-Robledo, L.M., Ramarosan, H., Barberger-Gateau, P., Fabrigoule, C., Orgogozo, J.M., Dartigues, J.F., 2006. Dementia in subjects aged 75 years or over within the PAQUID cohort: prevalence and burden by severity. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22(1), 87-94.

Helmstaedter, C., Pohl, C., Hufnagel, A., Elger, C.E., 1991. Visual learning deficits in nonresected patients with right temporal lobe epilepsy. *Cortex* 27(4), 547-555.

Hensch, T.K., 2005. Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nat Rev Neurosci* 6(11), 877-888.

Hensch, Takao K., 2014. Bistable Parvalbumin Circuits Pivotal for Brain Plasticity. *Cell* 156(1), 17-19.

Hensch, T.K., Fagiolini, M., Mataga, N., Stryker, M.P., Baekkeskov, S., Kash, S.F., 1998. Local GABA circuit control of experience-dependent plasticity in developing visual cortex. *Science* 282(5393), 1504-1508.

Hermann, B., Seidenberg, M., 2007. Epilepsy and cognition. *Epilepsy Curr* 7(1), 1-6.

Hermann, B.P., Seidenberg, M., Schoenfeld, J., Davies, K., 1997. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 54(4), 369-376.

Hernandez-Guillamon, M., Mawhirt, S., Blais, S., Montaner, J., Neubert, T.A., Rostagno, A., Ghiso, J., 2015. Sequential Amyloid- β Degradation by the Matrix Metalloproteases MMP-2 and MMP-9. *Journal of Biological Chemistry* 290(24), 15078-15091.

Herrmann, C.S., Demiralp, T., 2005. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clin Neurophysiol* 116(12), 2719-2733.

Hippenmeyer, S., Vrieseling, E., Sigrist, M., Portmann, T., Laengle, C., Ladle, D.R., Arber, S., 2005. A developmental switch in the response of DRG neurons to ETS transcription factor signaling. *PLoS Biol* 3(5), e159.

- Hirni, D.I., Kivisaari, S.L., Monsch, A.U., Taylor, K.I., 2013. Distinct neuroanatomical bases of episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 51(5), 930-937.
- Hirokawa, N., Shiomura, Y., Okabe, S., 1988. Tau proteins: the molecular structure and mode of binding on microtubules. *J Cell Biol* 107(4), 1449-1459.
- Hitti, F.L., Siegelbaum, S.A., 2014. The hippocampal CA2 region is essential for social memory. *Nature* 508, 88.
- Hitti, F.L., Siegelbaum, S.A., 2014. The hippocampal CA2 region is essential for social memory. *Nature* 508(7494), 88-92.
- Hockfield, S., Kalb, R.G., Zaremba, S., Fryer, H., 1990. Expression of Neural Proteoglycans Correlates with the Acquisition of Mature Neuronal Properties in the Mammalian Brain. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 55, 505-514.
- Hockfield, S., McKay, R.D., 1983. A surface antigen expressed by a subset of neurons in the vertebrate central nervous system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 80(18), 5758-5761.
- Hodkinson, H.M., 1972. Evaluation of a mental test score for assessment of mental impairment in the elderly. *Age Ageing* 1(4), 233-238.
- Hof, P.R., Cox, K., Young, W.G., Celio, M.R., Rogers, J., Morrison, J.H., 1991. Parvalbumin-immunoreactive neurons in the neocortex are resistant to degeneration in Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 50(4), 451-462.
- Holcomb, L., Gordon, M.N., McGowan, E., Yu, X., Benkovic, S., Jantzen, P., Wright, K., Saad, I., Mueller, R., Morgan, D., Sanders, S., Zehr, C., O'Campo, K., Hardy, J., Prada, C.M., Eckman, C., Younkin, S., Hsiao, K., Duff, K., 1998. Accelerated Alzheimer-type phenotype in transgenic mice carrying both mutant amyloid precursor protein and presenilin 1 transgenes. *Nat Med* 4(1), 97-100.
- Holmes, G.L., Gairsa, J.-L., Chevassus-Au-Louis, N., Ben-Ari, Y., 1998. Consequences of neonatal seizures in the rat: Morphological and behavioral effects. *Annals of Neurology* 44(6), 845-857.
- Holmes, G.L., Lenck-Santini, P.P., 2006. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy Behav* 8(3), 504-515.
- Holmes, G.L., Thompson, J.L., Marchi, T., Feldman, D.S., 1988. Behavioral effects of kainic acid administration on the immature brain. *Epilepsia* 29(6), 721-730.
- Hölscher, C., Anwyl, R., Rowan, M.J., 1997. Stimulation on the Positive Phase of Hippocampal Theta Rhythm Induces Long-Term Potentiation That Can Be Depotentiated by Stimulation on the Negative Phase in Area CA1 *In Vivo*. *The Journal of Neuroscience* 17(16), 6470-6477.

Holth, J.K., Patel, T.K., Holtzman, D.M., 2017. Sleep in Alzheimer's Disease—Beyond Amyloid. *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms* 2, 4-14.

Howell, M.D., Bailey, L.A., Cozart, M.A., Gannon, B.M., Gottschall, P.E., 2015. Hippocampal administration of chondroitinase ABC increases plaque-adjacent synaptic marker and diminishes amyloid burden in aged APP^{swe}/PS1^{dE9} mice. *Acta Neuropathol Commun* 3, 54.

Hsia, A.Y., Masliah, E., McConlogue, L., Yu, G.Q., Tatsuno, G., Hu, K., Kholodenko, D., Malenka, R.C., Nicoll, R.A., Mucke, L., 1999. Plaque-independent disruption of neural circuits in Alzheimer's disease mouse models. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96(6), 3228-3233.

Hsiao, K., Chapman, P., Nilsen, S., Eckman, C., Harigaya, Y., Younkin, S., Yang, F., Cole, G., 1996. Correlative memory deficits, Aβ elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science* 274(5284), 99-102.

Hsiao, K.K., 1995. Understanding the biology of beta-amyloid precursor proteins in transgenic mice. *Neurobiol Aging* 16(4), 705-706.

Hu, H., Gan, J., Jonas, P., 2014. Interneurons. Fast-spiking, parvalbumin(+) GABAergic interneurons: from cellular design to microcircuit function. *Science* 345(6196), 1255-1263.

Hu, H., Jonas, P., 2014. A supercritical density of Na⁺ channels ensures fast signaling in GABAergic interneuron axons. *Nature neuroscience* 17, 686.

Huang, Z.J., Kirkwood, A., Pizzorusso, T., Porciatti, V., Morales, B., Bear, M.F., Maffei, L., Tonegawa, S., 1999. BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell* 98(6), 739-755.

Huang, Z.J., Kirkwood, A., Pizzorusso, T., Porciatti, V., Morales, B., Bear, M.F., Maffei, L., Tonegawa, S., 1999. BDNF Regulates the Maturation of Inhibition and the Critical Period of Plasticity in Mouse Visual Cortex. *Cell* 98(6), 739-755.

Hubbard, B.M., Anderson, J.M., 1981. A quantitative study of cerebral atrophy in old age and senile dementia. *J Neurol Sci* 50(1), 135-145.

Hubel, Wiesel, LeVay, Barlow, Gaze, 1977. Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences* 278(961), 377-409.

Huh, S., Baek, S.-J., Lee, K.-H., Whitcomb, D.J., Jo, J., Choi, S.-M., Kim, D.H., Park, M.-S., Lee, K.H., Kim, B.C., 2016. The reemergence of long-term potentiation in aged Alzheimer's disease mouse model. *Scientific Reports* 6, 29152.

Huitrón-Reséndiz, S., Sánchez-Alavez, M., Gallegos, R., Berg, G., Crawford, E., Giacchino, J.L., Games, D., Henriksen, S.J., Criado, J.R., 2002. Age-independent and age-related deficits in visuospatial learning, sleep-wake states, thermoregulation and motor activity in PDAPP mice. *Brain research* 928(1), 126-137.

Hutchison, I.C., Rathore, S., 2015. The role of REM sleep theta activity in emotional memory. *Front Psychol* 6, 1439.

Hyman, J.M., Wyble, B.P., Goyal, V., Rossi, C.A., Hasselmo, M.E., 2003. Stimulation in Hippocampal Region CA1 in Behaving Rats Yields Long-Term Potentiation when Delivered to the Peak of Theta and Long-Term Depression when Delivered to the Trough. *The Journal of Neuroscience* 23(37), 11725-11731.

Iaccarino, H.F., Singer, A.C., Martorell, A.J., Rudenko, A., Gao, F., Gillingham, T.Z., Mathys, H., Seo, J., Kritskiy, O., Abdurrob, F., Adaikkan, C., Canter, R.G., Rueda, R., Brown, E.N., Boyden, E.S., Tsai, L.-H., 2016. Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature* 540(7632), 230-235.

Igarashi, K.M., Lu, L., Colgin, L.L., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2014. Coordination of entorhinal–hippocampal ensemble activity during associative learning. *Nature* 510, 143.

Ikarashi, Y., Harigaya, Y., Tomidokoro, Y., Kanai, M., Ikeda, M., Matsubara, E., Kawarabayashi, T., Kuribara, H., Younkin, S.G., Maruyama, Y., Shoji, M., 2004. Decreased level of brain acetylcholine and memory disturbance in APPsw mice. *Neurobiology of Aging* 25(4), 483-490.

Ishii, K., Kitagaki, H., Kono, M., Mori, E., 1996. Decreased medial temporal oxygen metabolism in Alzheimer's disease shown by PET. *J Nucl Med* 37(7), 1159-1165.

Ittner, A.A., Gladbach, A., Bertz, J., Suh, L.S., Ittner, L.M., 2014. p38 MAP kinase-mediated NMDA receptor-dependent suppression of hippocampal hypersynchronicity in a mouse model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica Communications* 2, 149.

Jacobsen, J.S., Wu, C.C., Redwine, J.M., Comery, T.A., Arias, R., Bowlby, M., Martone, R., Morrison, J.H., Pangalos, M.N., Reinhart, P.H., Bloom, F.E., 2006. Early-onset behavioral and synaptic deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103(13), 5161-5166.

Jaffard, R., 2011. La mémoire déclarative et le modèle de Squire. *Revue de neuropsychologie* 3(2), 83-93.

Jain, S., Kothare, S., 2016. Sleep disorders in children. Springer Berlin Heidelberg, New York, NY.

Jankowsky, J.L., Xu, G., Fromholt, D., Gonzales, V., Borchelt, D.R., 2003. Environmental enrichment exacerbates amyloid plaque formation in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 62(12), 1220-1227.

Javidan, M., 2012. Electroencephalography in mesial temporal lobe epilepsy: a review. *Epilepsy Res Treat* 2012, 637430.

Jayadev, S., Leverenz, J.B., Steinbart, E., Stahl, J., Klunk, W., Yu, C.E., Bird, T.D., 2010. Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2. *Brain* 133(Pt 4), 1143-1154.

Jeewajee, A., Lever, C., Burton, S., O'Keefe, J., Burgess, N., 2008. Environmental novelty is signaled by reduction of the hippocampal theta frequency. *Hippocampus* 18(4), 340-348.

Jensen, O., Kaiser, J., Lachaux, J.-P., 2007. Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends in Neurosciences* 30(7), 317-324.

Jiang, X., Lachance, M., Rossignol, E., 2016. Involvement of cortical fast-spiking parvalbumin-positive basket cells in epilepsy. *Progress in brain research* 226, 81-126.

Jin, K., Galvan, V., Xie, L., Mao, X.O., Gorostiza, O.F., Bredesen, D.E., Greenberg, D.A., 2004a. Enhanced neurogenesis in Alzheimer's disease transgenic (PDGF-APP^{Sw,Ind}) mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101(36), 13363-13367.

Jin, K., Peel, A.L., Mao, X.O., Xie, L., Cottrell, B.A., Henshall, D.C., Greenberg, D.A., 2004b. Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101(1), 343-347.

Kam, K., Duffy, A.M., Moretto, J., LaFrancois, J.J., Scharfman, H.E., 2016. Interictal spikes during sleep are an early defect in the Tg2576 mouse model of beta-amyloid neuropathology. *Sci Rep* 6, 20119.

Kamenetz, F., Tomita, T., Hsieh, H., Seabrook, G., Borchelt, D., Iwatsubo, T., Sisodia, S., Malinow, R., 2003. APP processing and synaptic function. *Neuron* 37(6), 925-937.

Kaplan, M.S., Hinds, J.W., 1977. Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science* 197(4308), 1092-1094.

Karalis, N., Dejean, C., Chaudun, F., Khoder, S., Rozeske, R.R., Wurtz, H., Bagur, S., Benchenane, K., Sirota, A., Courtin, J., Herry, C., 2016. 4-Hz oscillations synchronize prefrontal-amygdala circuits during fear behavior. *Nature neuroscience* 19, 605.

Kawaguchi, Y., Katsumaru, H., Kosaka, T., Heizmann, C.W., Hama, K., 1987. Fast spiking cells in rat hippocampus (CA1 region) contain the calcium-binding protein parvalbumin. *Brain research* 416(2), 369-374.

Kawaguchi, Y., Kubota, Y., 1997. GABAergic cell subtypes and their synaptic connections in rat frontal cortex. *Cereb Cortex* 7(6), 476-486.

Kawarabayashi, T., Younkin, L.H., Saido, T.C., Shoji, M., Ashe, K.H., Younkin, S.G., 2001. Age-dependent changes in brain, CSF, and plasma amyloid (beta) protein in the Tg2576 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 21(2), 372-381.

Kay, K., Sosa, M., Chung, J.E., Karlsson, M.P., Larkin, M.C., Frank, L.M., 2016. A hippocampal network for spatial coding during immobility and sleep. *Nature* 531(7593), 185-190.

Kayed, R., Pensalfini, A., Margol, L., Sokolov, Y., Sarsoza, F., Head, E., Hall, J., Glabe, C., 2009. Annular Protofibrils Are a Structurally and Functionally Distinct Type of Amyloid Oligomer. *Journal of Biological Chemistry* 284(7), 4230-4237.

Kempermann, G., Kuhn, H.G., Gage, F.H., 1997. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 386(6624), 493-495.

Kennedy, P.J., Shapiro, M.L., 2009. Motivational states activate distinct hippocampal representations to guide goal-directed behaviors. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106(26), 10805-10810.

Kent, B.A., Strittmatter, S.M., Nygaard, H.B., 2018. Sleep and EEG Power Spectral Analysis in Three Transgenic Mouse Models of Alzheimer's Disease: APP/PS1, 3xTgAD, and Tg2576. *J Alzheimers Dis* 64(4), 1325-1336.

Khan, O.I., Zhao, Q., Miller, F., Holmes, G.L., 2010. Interictal spikes in developing rats cause long-standing cognitive deficits. *Neurobiol Dis* 39(3), 362-371.

Kim, D.K., Lee, K.M., Kim, J., Whang, M.C., Kang, S.W., 2013. Dynamic correlations between heart and brain rhythm during Autogenic meditation. *Front Hum Neurosci* 7, 414.

Kim, D.Y., Carey, B.W., Wang, H., Ingano, L.A.M., Binshtok, A.M., Wertz, M.H., Pettingell, W.H., He, P., Lee, V.M.Y., Woolf, C.J., Kovacs, D.M., 2007. BACE1 regulates voltage-gated sodium channels and neuronal activity. *Nature Cell Biology* 9, 755.

Kim, G.W., Kim, H.-J., Cho, K.-J., Kim, H.-W., Cho, Y.-J., Lee, B.I., 2009. The role of MMP-9 in integrin-mediated hippocampal cell death after pilocarpine-induced status epilepticus. *Neurobiology of Disease* 36(1), 169-180.

King, D.L., Arendash, G.W., 2002. Behavioral characterization of the Tg2576 transgenic model of Alzheimer's disease through 19 months. *Physiology & Behavior* 75(5), 627-642.

King, D.L., Arendash, G.W., Crawford, F., Sterk, T., Menendez, J., Mullan, M.J., 1999. Progressive and gender-dependent cognitive impairment in the APP(SW) transgenic mouse model for Alzheimer's disease. *Behavioural brain research* 103(2), 145-162.

Klausberger, T., Somogyi, P., 2008. Neuronal Diversity and Temporal Dynamics: The Unity of Hippocampal Circuit Operations. *Science* 321(5885), 53-57.

Kleen, J.K., Scott, R.C., Holmes, G.L., Lenck-Santini, P.P., 2010. Hippocampal interictal spikes disrupt cognition in rats. *Ann Neurol* 67(2), 250-257.

Kleen, J.K., Scott, R.C., Holmes, G.L., Roberts, D.W., Rundle, M.M., Testorf, M., Lenck-Santini, P.P., Jobst, B.C., 2013. Hippocampal interictal epileptiform activity disrupts cognition in humans. *Neurology* 81(1), 18-24.

Klein, A.S., Donoso, J.R., Kempter, R., Schmitz, D., Beed, P., 2016. Early Cortical Changes in Gamma Oscillations in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Systems Neuroscience* 10, 83.

Klimesch, W., 2012. Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends in Cognitive Sciences* 16(12), 606-617.

Klioueva, I.A., van Luijtelaar, E.L., Chepurnova, N.E., Chepurnov, S.A., 2001. PTZ-induced seizures in rats: effects of age and strain. *Physiol Behav* 72(3), 421-426.

Knyazev, G.G., 2012. EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 36(1), 677-695.

Kobayashi, K., Emson, P.C., Mountjoy, C.Q., 1989. Vicia villosa lectin-positive neurones in human cerebral cortex. Loss in Alzheimer-type dementia. *Brain research* 498(1), 170-174.

Kobayashi, T., Tran, A.H., Nishijo, H., Ono, T., Matsumoto, G., 2003. Contribution of hippocampal place cell activity to learning and formation of goal-directed navigation in rats. *Neuroscience* 117(4), 1025-1035.

Kogan, J.H., Frankland, P.W., Silva, A.J., 2000. Long-term memory underlying hippocampus-dependent social recognition in mice. *Hippocampus* 10(1), 47-56.

Kohara, K., Pignatelli, M., Rivest, A.J., Jung, H.-Y., Kitamura, T., Suh, J., Frank, D., Kajikawa, K., Mise, N., Obata, Y., Wickersham, I.R., Tonegawa, S., 2013. Cell type-specific genetic and optogenetic tools reveal hippocampal CA2 circuits. *Nature neuroscience* 17, 269.

Kramis, R., Vanderwolf, C.H., Bland, B.H., 1975. Two types of hippocampal rhythmical slow activity in both the rabbit and the rat: Relations to behavior and effects of atropine, diethyl ether, urethane, and pentobarbital. *Experimental neurology* 49(1), 58-85.

Krezymon, A., Richetin, K., Halley, H., Roybon, L., Lassalle, J.M., Frances, B., Verret, L., Rampon, C., 2013. Modifications of Hippocampal Circuits and Early Disruption of Adult Neurogenesis in the Tg2576 Mouse Model of Alzheimer's Disease. *PLoS one* 8(9), e76497.

Krook-Magnuson, E., Armstrong, C., Oijala, M., Soltesz, I., 2013. On-demand optogenetic control of spontaneous seizures in temporal lobe epilepsy. *Nature Communications* 4, 1376.

Kullmann, D.M., 2011. Interneuron networks in the hippocampus. *Current Opinion in Neurobiology* 21(5), 709-716.

Kumar, S.S., Buckmaster, P.S., 2006. Hyperexcitability, interneurons, and loss of GABAergic synapses in entorhinal cortex in a model of temporal lobe epilepsy. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26(17), 4613-4623.

Kurth, S., Moyse, E., Bahri, M.A., Salmon, E., Bastin, C., 2015. Recognition of personally familiar faces and functional connectivity in Alzheimer's disease. *Cortex* 67, 59-73.

Kurudenkandy, F.R., Zilberter, M., Biverstål, H., Presto, J., Honcharenko, D., Strömberg, R., Johansson, J., Winblad, B., Fisahn, A., 2014. Amyloid- β -Induced Action Potential Desynchronization and Degradation of Hippocampal Gamma Oscillations Is Prevented by Interference with Peptide Conformation Change and Aggregation. *The Journal of Neuroscience* 34(34), 11416-11425.

- Kwok, J.C., Dick, G., Wang, D., Fawcett, J.W., 2011. Extracellular matrix and perineuronal nets in CNS repair. *Dev Neurobiol* 71(11), 1073-1089.
- La Joie, R., Perrotin, A., de La Sayette, V., Egret, S., Dœuvre, L., Belliard, S., Eustache, F., Desgranges, B., Chetelat, G., 2013. Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuroimage Clin* 3, 155-162.
- LaFerla, F.M., Green, K.N., 2012. Animal Models of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2(11), a006320.
- Lagopoulos, J., Xu, J., Rasmussen, I., Vik, A., Malhi, G.S., Eliassen, C.F., Arntsen, I.E., Sæther, J.G., Hollup, S., Holen, A., Davanger, S., Ellingsen, Ø., 2009. Increased Theta and Alpha EEG Activity During Nondirective Meditation. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 15(11), 1187-1192.
- Lalo, E., Gilbertson, T., Doyle, L., Di Lazzaro, V., Cioni, B., Brown, P., 2007. Phasic increases in cortical beta activity are associated with alterations in sensory processing in the human. *Exp Brain Res* 177(1), 137-145.
- Lam, A.D., Deck, G., Goldman, A., Eskandar, E.N., Noebels, J., Cole, A.J., 2017. Silent hippocampal seizures and spikes identified by foramen ovale electrodes in Alzheimer's disease. *Nat Med* 23(6), 678-680.
- Lambert, I., Roehri, N., Giusiano, B., Carron, R., Wendling, F., Benar, C., Bartolomei, F., 2018. Brain regions and epileptogenicity influence epileptic interictal spike production and propagation during NREM sleep in comparison with wakefulness. *Epilepsia* 59(1), 235-243.
- Lander, C., Kind, P., Maleski, M., Hockfield, S., 1997. A Family of Activity-Dependent Neuronal Cell-Surface Chondroitin Sulfate Proteoglycans in Cat Visual Cortex. *The Journal of Neuroscience* 17(6), 1928-1939.
- Lapray, D., Bergeler, J., Luhmann, H.J., 2009. Stimulus-induced gamma activity in the electrocorticogram of freely moving rats: the neuronal signature of novelty detection. *Behavioural brain research* 199(2), 350-354.
- Larner, A.J., Doran, M., 2006. Clinical phenotypic heterogeneity of Alzheimer's disease associated with mutations of the presenilin-1 gene. *J Neurol* 253(2), 139-158.
- Larson, E.B., Shadlen, M.F., Wang, L., McCormick, W.C., Bowen, J.D., Teri, L., Kukull, W.A., 2004. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 140(7), 501-509.
- Larson, M.E., Lesné, S.E., 2012. Soluble A β oligomer production and toxicity. *Journal of Neurochemistry* 120(Suppl 1), 125-139.
- Lassalle, J.M., Halley, H., Daumas, S., Verret, L., Frances, B., 2008. Effects of the genetic background on cognitive performances of TG2576 mice. *Behavioural brain research* 191(1), 104-110.

Lazarov, O., Robinson, J., Tang, Y.P., Hairston, I.S., Korade-Mirnic, Z., Lee, V.M., Hersh, L.B., Sapolsky, R.M., Mirnic, K., Sisodia, S.S., 2005. Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell* 120(5), 701-713.

Le Vay, S., Wiesel, T.N., Hubel, D.H., 1980. The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. *Journal of Comparative Neurology* 191(1), 1-51.

Lee, V.M., Goedert, M., Trojanowski, J.Q., 2001. Neurodegenerative tauopathies. *Annual review of neuroscience* 24, 1121-1159.

Lendvai, D., Morawski, M., Negyessy, L., Gati, G., Jager, C., Baksa, G., Glasz, T., Attems, J., Tanila, H., Arendt, T., Harkany, T., Alpar, A., 2013. Neurochemical mapping of the human hippocampus reveals perisynaptic matrix around functional synapses in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 125(2), 215-229.

Lesne, S., Koh, M.T., Kotilinek, L., Kaye, R., Glabe, C.G., Yang, A., Gallagher, M., Ashe, K.H., 2006. A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory. *Nature* 440(7082), 352-357.

Lesné, S.E., 2014. Toxic oligomer species of amyloid- β in Alzheimer's disease, a timing issue. *Swiss medical weekly* 144, w14021-w14021.

Lesné, S.E., Sherman, M.A., Grant, M., Kuskowski, M., Schneider, J.A., Bennett, D.A., Ashe, K.H., 2013. Brain amyloid- β oligomers in ageing and Alzheimer's disease. *Brain* 136(5), 1383-1398.

Leutgeb, J.K., Leutgeb, S., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2007. Pattern Separation in the Dentate Gyrus and CA3 of the Hippocampus. *Science* 315(5814), 961-966.

Leutgeb, S., Leutgeb, J.K., 2007. Pattern separation, pattern completion, and new neuronal codes within a continuous CA3 map. *Learning & Memory* 14(11), 745-757.

Li, B., Yamamori, H., Tatebayashi, Y., Shafit-Zagardo, B., Tanimukai, H., Chen, S., Iqbal, K., Grundke-Iqbal, I., 2008. Failure of neuronal maturation in Alzheimer disease dentate gyrus. *J Neuropathol Exp Neurol* 67(1), 78-84.

Li, L., Liu, Z., Liu, J., Tai, X., Hu, X., Liu, X., Wu, Z., Zhang, G., Shi, M., Zhao, G., 2013. Ginsenoside Rd attenuates beta-amyloid-induced tau phosphorylation by altering the functional balance of glycogen synthase kinase 3beta and protein phosphatase 2A. *Neurobiol Dis* 54, 320-328.

Li, Q., Zhang, R., Ge, Y.-I., Mei, Y.-w., Guo, Y.-I., 2009. Effects of Neuregulin on Expression of MMP-9 and NSE in Brain of Ischemia/Reperfusion Rat. *Journal of Molecular Neuroscience* 38(2), 207-215.

Liao, M.-C., Van Nostrand, W.E., 2010. Degradation of Soluble and Fibrillar Amyloid β -Protein by Matrix Metalloproteinase (MT1-MMP) in-Vitro. *Biochemistry* 49(6), 1127.

- Liguori, C., Romigi, A., Nuccetelli, M., et al., 2014. Orexinergic system dysregulation, sleep impairment, and cognitive decline in Alzheimer disease. *JAMA Neurology* 71(12), 1498-1505.
- Lim, M.M., Gerstner, J.R., Holtzman, D.M., 2014. The sleep–wake cycle and Alzheimer’s disease: what do we know? *Neurodegenerative disease management* 4(5), 351-362.
- Lisman, J., Buzsaki, G., 2008. A neural coding scheme formed by the combined function of gamma and theta oscillations. *Schizophr Bull* 34(5), 974-980.
- Lisman, John E., Jensen, O., 2013. The Theta-Gamma Neural Code. *Neuron* 77(6), 1002-1016.
- Liu, X., Muller, R.U., Huang, L.T., Kubie, J.L., Rotenberg, A., Rivard, B., Cilio, M.R., Holmes, G.L., 2003. Seizure-induced changes in place cell physiology: relationship to spatial memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 23(37), 11505-11515.
- Lodge, D.J., Behrens, M.M., Grace, A.A., 2009. A Loss of Parvalbumin-Containing Interneurons Is Associated with Diminished Oscillatory Activity in an Animal Model of Schizophrenia. *The Journal of Neuroscience* 29(8), 2344-2354.
- Lopez-Munoz, F., Boya, J., Alamo, C., 2006. Neuron theory, the cornerstone of neuroscience, on the centenary of the Nobel Prize award to Santiago Ramon y Cajal. *Brain Res Bull* 70(4-6), 391-405.
- Lorente de Nò, R., 1934. Studies on the Structure of the Cerebral Cortex II. Continuation of the Study of the Ammonic System. *Journal für Psychologie und Neurologie* 46, 113-177.
- Lorenzl, S., Albers, D.S., Relkin, N., Ngyuen, T., Hilgenberg, S.L., Chirichigno, J., Cudkowicz, M.E., Beal, M.F., 2003. Increased plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in patients with Alzheimer’s disease. *Neurochemistry International* 43(3), 191-196.
- Lorenzo, A., Yankner, B.A., 1994. Beta-amyloid neurotoxicity requires fibril formation and is inhibited by congo red. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 91(25), 12243-12247.
- Lorenzo, B., P., Alaiyed, S., Kim, E., Villapol, S., Conant, K., 2018. Proteolytic Remodeling of Perineuronal Nets: Effects on Synaptic Plasticity and Neuronal Population Dynamics. *Neural Plasticity* 2018, 13.
- Louie, K., Wilson, M.A., 2001. Temporally Structured Replay of Awake Hippocampal Ensemble Activity during Rapid Eye Movement Sleep. *Neuron* 29(1), 145-156.
- Lu, L., Igarashi, Kei M., Witter, Menno P., Moser, Edvard I., Moser, M.-B., 2015. Topography of Place Maps along the CA3-to-CA2 Axis of the Hippocampus. *Neuron* 87(5), 1078-1092.
- Luhdorf, K., Jensen, L.K., Plesner, A.M., 1986. Etiology of seizures in the elderly. *Epilepsia* 27(4), 458-463.

- Lundqvist, M., Rose, J., Herman, P., Brincat, S.L., Buschman, T.J., Miller, E.K., 2016. Gamma and beta bursts underlie working memory. *Neuron* 90(1), 152-164.
- Lüth, H.-J., Apelt, J., Ihunwo, A.O., Arendt, T., Schliebs, R., 2003. Degeneration of β -amyloid-associated cholinergic structures in transgenic APPSW mice. *Brain research* 977(1), 16-22.
- Luth, H.J., Fischer, J., Celio, M.R., 1992. Soybean lectin binding neurons in the visual cortex of the rat contain parvalbumin and are covered by glial nets. *J Neurocytol* 21(3), 211-221.
- Luthi, A., 2014. Sleep Spindles: Where They Come From, What They Do. *Neuroscientist* 20(3), 243-256.
- Luyken, C., Blumcke, I., Fimmers, R., Urbach, H., Elger, C.E., Wiestler, O.D., Schramm, J., 2003. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia* 44(6), 822-830.
- Magloczky, Z., Wittner, L., Borhegyi, Z., Halasz, P., Vajda, J., Czirjak, S., Freund, T.F., 2000. Changes in the distribution and connectivity of interneurons in the epileptic human dentate gyrus. *Neuroscience* 96(1), 7-25.
- Maguire-Zeiss, K.A., Li, Z.W., Shimodal, L.M.N., Hamill, R.W., 1995. Calbindin D28k mRNA in hippocampus, superior temporal gyrus and cerebellum: comparison between control and Alzheimer disease subjects. *Molecular Brain Research* 30(2), 362-366.
- Mainardi, M., Di Garbo, A., Caleo, M., Berardi, N., Sale, A., Maffei, L., 2014. Environmental enrichment strengthens corticocortical interactions and reduces amyloid-beta oligomers in aged mice. *Front Aging Neurosci* 6, 1.
- Mainardi, M., Landi, S., Berardi, N., Maffei, L., Pizzorusso, T., 2009. Reduced Responsiveness to Long-Term Monocular Deprivation of Parvalbumin Neurons Assessed by c-Fos Staining in Rat Visual Cortex. *PloS one* 4(2), e4342.
- Makin, S., 2018. The amyloid hypothesis on trial. *Nature*(559), 4-7.
- Malkan, A., Beran, R.G., 2014. An appraisal of the new operational definition of epilepsy--then and now. *Epilepsy Behav* 41, 217-220.
- Malow, B.A., Lin, X., Kushwaha, R., Aldrich, M.S., 1998. Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 39(12), 1309-1316.
- Mann, E.O., Paulsen, O., 2007. Role of GABAergic inhibition in hippocampal network oscillations. *Trends Neurosci* 30(7), 343-349.
- Marin, O., 2012. Interneuron dysfunction in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 13(2), 107-120.
- Marini, C., Scheffer, I.E., Nabbout, R., Suls, A., De Jonghe, P., Zara, F., Guerrini, R., 2011. The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia* 52 Suppl 2, 24-29.

- Markram, H., Toledo-Rodriguez, M., Wang, Y., Gupta, A., Silberberg, G., Wu, C., 2004. Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nat Rev Neurosci* 5, 793.
- Marques, C.M., Caboclo, L.O., da Silva, T.I., Noffs, M.H., Carrete, H., Jr., Lin, K., Lin, J., Sakamoto, A.C., Yacubian, E.M., 2007. Cognitive decline in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav* 10(3), 477-485.
- Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M., Born, J., 2006. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* 444, 610.
- Martinez-Losa, M., Tracy, T.E., Ma, K., Verret, L., Clemente-Perez, A., Khan, A.S., Cobos, I., Ho, K., Gan, L., Mucke, L., Alvarez-Dolado, M., Palop, J.J., 2018. Nav1.1-Overexpressing Interneuron Transplants Restore Brain Rhythms and Cognition in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Neuron* 98(1), 75-89 e75.
- Maurer, K., Volk, S., Gerbaldo, H., 1997. Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet* 349(9064), 1546-1549.
- Mayur, B., Debjoyti, C., Zaved, K., 2013. Towards understanding Alzheimer's Disease: An Overview. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*(4), 286-298.
- McAreevey, M.J., Ballinger, B.R., Fenton, G.W., 1992. Epileptic seizures in elderly patients with dementia. *Epilepsia* 33(4), 657-660.
- McDermott, B., Porter, E., Hughes, D., McGinley, B., Lang, M., O'Halloran, M., Jones, M., 2018. Gamma Band Neural Stimulation in Humans and the Promise of a New Modality to Prevent and Treat Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 65(2), 363-392.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E.M., 1984. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34(7), 939-944.
- McNaughton, D., Knight, W., Guerreiro, R., Ryan, N., Lowe, J., Poulter, M., Nicholl, D.J., Hardy, J., Revesz, T., Lowe, J., Rossor, M., Collinge, J., Mead, S., 2012. Duplication of amyloid precursor protein (APP), but not prion protein (PRNP) gene is a significant cause of early onset dementia in a large UK series. *Neurobiology of Aging* 33(2), 426.e413-426.e421.
- McNaughton, N., Ruan, M., Woodnorth, M.-A., 2006. Restoring theta-like rhythmicity in rats restores initial learning in the Morris water maze. *Hippocampus* 16(12), 1102-1110.
- McRae, P.A., Baranov, E., Rogers, S.L., Porter, B.E., 2012. Persistent decrease in multiple components of the perineuronal net following status epilepticus. *The European journal of neuroscience* 36(11), 3471-3482.
- McRae, P.A., Baranov, E., Sarode, S., Brooks-Kayal, A.R., Porter, B.E., 2010. Aggrecan expression, a component of the inhibitory interneuron perineuronal net, is altered following an early-life seizure. *Neurobiol Dis* 39(3), 439-448.

McRae, P.A., Rocco, M.M., Kelly, G., Brumberg, J.C., Matthews, R.T., 2007. Sensory deprivation alters aggrecan and perineuronal net expression in the mouse barrel cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27(20), 5405-5413.

Mednick, S.C., McDevitt, E.A., Walsh, J.K., Wamsley, E., Paulus, M., Kanady, J.C., Drummond, S.P.A., 2013. The Critical Role of Sleep Spindles in Hippocampal-Dependent Memory: A Pharmacology Study. *The Journal of Neuroscience* 33(10), 4494-4504.

Megías, M., Emri, Z., Freund, T.F., Gulyás, A.I., 2001. Total number and distribution of inhibitory and excitatory synapses on hippocampal CA1 pyramidal cells. *Neuroscience* 102(3), 527-540.

Mei, L., Nave, K.-A., 2014. Neuregulin-ERBB Signaling in the Nervous System and Neuropsychiatric Diseases. *Neuron* 83(1), 27-49.

Mendez, M., Lim, G., 2003. Seizures in elderly patients with dementia: epidemiology and management. *Drugs Aging* 20(11), 791-803.

Mendez, M.F., Catanzaro, P., Doss, R.C., R, A.R., Frey, W.H., 2nd, 1994. Seizures in Alzheimer's disease: clinicopathologic study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 7(4), 230-233.

Mendez, M.F., Martin, R.J., Smyth, K.A., Whitehouse, P.J., 1992. Disturbances of person identification in Alzheimer's disease: A retrospective study. *Journal of Nervous and Mental Disease* 180(2), 94-96.

Micheva, K.D., Beaulieu, C., 1997. Development and plasticity of the inhibitory neocortical circuitry with an emphasis on the rodent barrel field cortex: a review. *Can J Physiol Pharmacol* 75(5), 470-478.

Milton, A., Pleydell-Pearce, C.W., 2016. The phase of pre-stimulus alpha oscillations influences the visual perception of stimulus timing. *NeuroImage* 133, 53-61.

Minkeviciene, R., Rheims, S., Dobszay, M.B., Zilberter, M., Hartikainen, J., Fulop, L., Penke, B., Zilberter, Y., Harkany, T., Pitkanen, A., Tanila, H., 2009. Amyloid beta-induced neuronal hyperexcitability triggers progressive epilepsy. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29(11), 3453-3462.

Mitchell, D.J., McNaughton, N., Flanagan, D., Kirk, I.J., 2008. Frontal-midline theta from the perspective of hippocampal "theta". *Progress in Neurobiology* 86(3), 156-185.

Miyata, S., Kitagawa, H., 2015. Mechanisms for modulation of neural plasticity and axon regeneration by chondroitin sulphate. *The Journal of Biochemistry* 157(1), 13-22.

Miyata, S., Nishimura, Y., Nakashima, T., 2007. Perineuronal nets protect against amyloid β -protein neurotoxicity in cultured cortical neurons. *Brain research* 1150, 200-206.

Mizoguchi, H., Takuma, K., Fukuzaki, E., Ibi, D., Someya, E., Akazawa, K.-h., Alkam, T., Tsunekawa, H., Mouri, A., Noda, Y., Nabeshima, T., Yamada, K., 2009. Matrix

Metalloprotease-9 Inhibition Improves Amyloid β -Mediated Cognitive Impairment and Neurotoxicity in Mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 331(1), 14-22.

Moe, K.E., Vitiello, M.V., Larsen, L.H., Prinz, P.N., 1995. Sleep/wake patterns In Alzheimer's disease: relationships with cognition and function. *Journal of Sleep Research* 4(1), 15-20.

Mokhtar, S.H., Bakhuraysah, M.M., Cram, D.S., Petratos, S., 2013. The Beta-amyloid protein of Alzheimer's disease: communication breakdown by modifying the neuronal cytoskeleton. *Int J Alzheimers Dis* 2013, 910502.

Mölle, M., Eschenko, O., Gais, S., Sara, S.J., Born, J., 2009. The influence of learning on sleep slow oscillations and associated spindles and ripples in humans and rats. *European Journal of Neuroscience* 29(5), 1071-1081.

Montgomery, S.M., Sirota, A., Buzsaki, G., 2008. Theta and gamma coordination of hippocampal networks during waking and rapid eye movement sleep. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 28(26), 6731-6741.

Morawski, M., Bruckner, G., Jager, C., Seeger, G., Arendt, T., 2010a. Neurons associated with aggrecan-based perineuronal nets are protected against tau pathology in subcortical regions in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 169(3), 1347-1363.

Morawski, M., Bruckner, G., Jager, C., Seeger, G., Matthews, R.T., Arendt, T., 2012. Involvement of perineuronal and perisynaptic extracellular matrix in Alzheimer's disease neuropathology. *Brain Pathol* 22(4), 547-561.

Morawski, M., Pavlica, S., Seeger, G., Grosche, J., Kouznetsova, E., Schliebs, R., Brückner, G., Arendt, T., 2010b. Perineuronal nets are largely unaffected in Alzheimer model Tg2576 mice. *Neurobiology of Aging* 31, 1254-1256.

Morawski, M., Reinert, T., Meyer-Klaucke, W., Wagner, F.E., Tröger, W., Reinert, A., Jäger, C., Brückner, G., Arendt, T., 2015. Ion exchanger in the brain: Quantitative analysis of perineuronally fixed anionic binding sites suggests diffusion barriers with ion sorting properties. *Scientific Reports* 5, 16471.

Moretti, D.V., Babiloni, C., Binetti, G., Cassetta, E., Dal Forno, G., Ferreric, F., Ferri, R., Lanuzza, B., Miniussi, C., Nobili, F., Rodriguez, G., Salinari, S., Rossini, P.M., 2004. Individual analysis of EEG frequency and band power in mild Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology* 115(2), 299-308.

Mormann, F., Fell, J., Axmacher, N., Weber, B., Lehnertz, K., Elger, C.E., Fernández, G., 2005. Phase/amplitude reset and theta–gamma interaction in the human medial temporal lobe during a continuous word recognition memory task. *Hippocampus* 15(7), 890-900.

Morris, N.P., Henderson, Z., 2000. Perineuronal nets ensheath fast spiking, parvalbumin-immunoreactive neurons in the medial septum/diagonal band complex. *European Journal of Neuroscience* 12(3), 828-838.

- Morse, S.J., Butler, A.A., Davis, R.L., Soller, I.J., Lubin, F.D., 2015. Environmental Enrichment Reverses Histone Methylation Changes in the Aged Hippocampus and Restores Age-Related Memory Deficits. *Biology* 4(2), 298-313.
- Mower, G.D., 1991. The effect of dark rearing on the time course of the critical period in cat visual cortex. *Developmental Brain Research* 58(2), 151-158.
- Mucke, L., Masliah, E., Yu, G.Q., Mallory, M., Rockenstein, E.M., Tatsuno, G., Hu, K., Kholodenko, D., Johnson-Wood, K., McConlogue, L., 2000. High-level neuronal expression of abeta 1-42 in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotoxicity without plaque formation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20(11), 4050-4058.
- Muhlert, N., Grunewald, R.A., Hunkin, N.M., Reuber, M., Howell, S., Reynders, H., Isaac, C.L., 2011. Accelerated long-term forgetting in temporal lobe but not idiopathic generalised epilepsy. *Neuropsychologia* 49(9), 2417-2426.
- Müller, U., Winter, P., Graeber, M.B., 2013. A presenilin 1 mutation in the first case of Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology* 12(2), 129-130.
- Murrell, J., Farlow, M., Ghetti, B., Benson, M.D., 1991. A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease. *Science* 254(5028), 97-99.
- Nakazawa, K., Zsiros, V., Jiang, Z., Nakao, K., Kolata, S., Zhang, S., Belforte, J.E., 2012. GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology. *Neuropharmacology* 62(3), 1574-1583.
- Nakazono, T., Lam, T.N., Patel, A.Y., Kitazawa, M., Saito, T., Saido, T.C., Igarashi, K.M., 2017. Impaired In Vivo Gamma Oscillations in the Medial Entorhinal Cortex of Knock-in Alzheimer Model. *Front Syst Neurosci* 11, 48.
- Nelson, S.B., Hempel, C., Sugino, K., 2006. Probing the transcriptome of neuronal cell types. *Curr Opin Neurobiol* 16(5), 571-576.
- Ng, M., Pavlova, M., 2013. Why are seizures rare in rapid eye movement sleep? Review of the frequency of seizures in different sleep stages. *Epilepsy Res Treat* 2013, 932790.
- Nicholson, C., Syková, E., 1998. Extracellular space structure revealed by diffusion analysis. *Trends in Neurosciences* 21(5), 207-215.
- Nicole, O., Hadzibegovic, S., Gajda, J., Bontempi, B., Bem, T., Meyrand, P., 2016. Soluble amyloid beta oligomers block the learning-induced increase in hippocampal sharp wave-ripple rate and impair spatial memory formation. *Scientific Reports* 6, 22728.
- Nilsson, M., Perfilieva, E., Johansson, U., Orwar, O., Eriksson, P.S., 1999. Enriched environment increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial memory. *J Neurobiol* 39(4), 569-578.

Nithianantharajah, J., Hannan, A.J., 2006. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 7(9), 697-709.

Nobili, A., Latagliata, E.C., Viscomi, M.T., Cavallucci, V., Cutuli, D., Giacobazzo, G., Krashia, P., Rizzo, F.R., Marino, R., Federici, M., De Bartolo, P., Aversa, D., Dell'Acqua, M.C., Cordella, A., Sancandi, M., Keller, F., Petrosini, L., Puglisi-Allegra, S., Mercuri, N.B., Coccurello, R., Berretta, N., D'Amelio, M., 2017. Dopamine neuronal loss contributes to memory and reward dysfunction in a model of Alzheimer's disease. *Nature Communications* 8, 14727.

Noebels, J., 2011. A perfect storm: Converging paths of epilepsy and Alzheimer's dementia intersect in the hippocampal formation. *Epilepsia* 52 Suppl 1, 39-46.

Nowicka, D., Soulsby, S., Skangiel-Kramska, J., Glazewski, S., 2009. Parvalbumin-containing neurons, perineuronal nets and experience-dependent plasticity in murine barrel cortex. *European Journal of Neuroscience* 30(11), 2053-2063.

O'Keefe, J., Dostrovsky, J., 1971. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain research* 34(1), 171-175.

O'Keefe, J., Recce, M.L., 1993. Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus* 3(3), 317-330.

O'Leary, T.P., Brown, R.E., 2009. Visuo-spatial learning and memory deficits on the Barnes maze in the 16-month-old APP^{swe}/PS1^{dE9} mouse model of Alzheimer's disease. *Behavioural brain research* 201(1), 120-127.

Oakley, H., Cole, S.L., Logan, S., Maus, E., Shao, P., Craft, J., Guillozet-Bongaarts, A., Ohno, M., Disterhoft, J., Van Eldik, L., Berry, R., Vassar, R., 2006. Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26(40), 10129-10140.

Ogiwara, I., Miyamoto, H., Morita, N., Atapour, N., Mazaki, E., Inoue, I., Takeuchi, T., Itohara, S., Yanagawa, Y., Obata, K., Furuichi, T., Hensch, T.K., Yamakawa, K., 2007a. Nav1.1 localizes to axons of parvalbumin-positive inhibitory interneurons: a circuit basis for epileptic seizures in mice carrying an Scn1a gene mutation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27(22), 5903-5914.

Ogiwara, I., Miyamoto, H., Morita, N., Atapour, N., Mazaki, E., Inoue, I., Takeuchi, T., Itohara, S., Yanagawa, Y., Obata, K., Furuichi, T., Hensch, T.K., Yamakawa, K., 2007b. Nav1.1 localizes to axons of parvalbumin-positive inhibitory interneurons: a circuit basis for epileptic seizures in mice carrying an Scn1a gene mutation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27(22), 5903-5914.

Ognibene, E., Middei, S., Daniele, S., Adriani, W., Ghirardi, O., Caprioli, A., Laviola, G., 2005. Aspects of spatial memory and behavioral disinhibition in Tg2576 transgenic mice as a model of Alzheimer's disease. *Behavioural brain research* 156(2), 225-232.

Ohmori, I., Kahlig, K.M., Rhodes, T.H., Wang, D.W., George, A.L., Jr., 2006. Nonfunctional SCN1A is common in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 47(10), 1636-1642.

- Olsson, A., Vanderstichele, H., Andreasen, N., De Meyer, G., Wallin, A., Holmberg, B., Rosengren, L., Vanmechelen, E., Blennow, K., 2005. Simultaneous measurement of beta-amyloid(1-42), total tau, and phosphorylated tau (Thr181) in cerebrospinal fluid by the xMAP technology. *Clin Chem* 51(2), 336-345.
- Orr, A.G., Hsiao, E.C., Wang, M.M., Ho, K., Kim, D.H., Wang, X., Guo, W., Kang, J., Yu, G.-Q., Adame, A., Devidze, N., Dubal, D.B., Masliah, E., Conklin, B.R., Mucke, L., 2015. Astrocytic adenosine receptor A2A and Gs-coupled signaling regulate memory. *Nature neuroscience* 18, 423.
- Orr, A.G., Hsiao, E.C., Wang, M.M., Ho, K., Kim, D.H., Wang, X., Guo, W., Kang, J., Yu, G.Q., Adame, A., Devidze, N., Dubal, D.B., Masliah, E., Conklin, B.R., Mucke, L., 2015. Astrocytic adenosine receptor A2A and Gs-coupled signaling regulate memory. *Nature neuroscience* 18(3), 423-434.
- Otth, C., Concha, II, Arendt, T., Stieler, J., Schliebs, R., Gonzalez-Billault, C., Maccioni, R.B., 2002. AbetaPP induces cdk5-dependent tau hyperphosphorylation in transgenic mice Tg2576. *J Alzheimers Dis* 4(5), 417-430.
- Oyegbile, T.O., Dow, C., Jones, J., Bell, B., Rutecki, P., Sheth, R., Seidenberg, M., Hermann, B.P., 2004. The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy. *Neurology* 62(10), 1736-1742.
- Padilla-Coreano, N., Bolkan, S.S., Pierce, G.M., Blackman, D.R., Hardin, W.D., Garcia-Garcia, A.L., Spellman, T.J., Gordon, J.A., 2016. Direct Ventral Hippocampal-Prefrontal Input Is Required for Anxiety-Related Neural Activity and Behavior. *Neuron* 89(4), 857-866.
- Padurariu, M., Ciobica, A., Mavroudis, I., Fotiou, D., Baloyannis, S., 2012. Hippocampal neuronal loss in the CA1 and CA3 areas of Alzheimer's disease patients. *Psychiatr Danub* 24(2), 152-158.
- Pala, A., Petersen, C.C., 2015. In vivo measurement of cell-type-specific synaptic connectivity and synaptic transmission in layer 2/3 mouse barrel cortex. *Neuron* 85(1), 68-75.
- Palop, J.J., Chin, J., Roberson, E.D., Wang, J., Thwin, M.T., Bien-Ly, N., Yoo, J., Ho, K.O., Yu, G.Q., Kreitzer, A., Finkbeiner, S., Noebels, J.L., Mucke, L., 2007. Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron* 55(5), 697-711.
- Palop, J.J., Mucke, L., 2009. Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 66(4), 435-440.
- Palop, J.J., Mucke, L., 2010. Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. *Nature neuroscience* 13(7), 812-818.
- Palop, J.J., Mucke, L., 2016. Network abnormalities and interneuron dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci* 17(12), 777-792.
- Pantazopoulos, H., Berretta, S., 2016. In Sickness and in Health: Perineuronal Nets and Synaptic Plasticity in Psychiatric Disorders. *Neural Plasticity* 2016, 9847696.

Patel, N.S., Paris, D., Mathura, V., Quadros, A.N., Crawford, F.C., Mullan, M.J., 2005. Inflammatory cytokine levels correlate with amyloid load in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation* 2(1), 9.

Pavlidis, C., Winson, J., 1989. Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *The Journal of Neuroscience* 9(8), 2907-2918.

Pedemonte, M., Gambini, J.P., Velluti, R.A., 2005. Novelty-induced correlation between visual neurons and the hippocampal theta rhythm in sleep and wakefulness. *Brain research* 1062(1-2), 9-15.

Peineau, S., Rabiant, K., Pierrefiche, O., Potier, B., 2018. Synaptic plasticity modulation by circulating peptides and metaplasticity: Involvement in Alzheimer's disease. *Pharmacol Res* 130, 385-401.

Perez, C., Ziburkus, J., Ullah, G., 2016. Analyzing and Modeling the Dysfunction of Inhibitory Neurons in Alzheimer's Disease. *PloS one* 11(12), e0168800.

Perrotin, A., La Joie, R., de La Sayette, V., Barre, L., Mezenge, F., Mutlu, J., Guilloteau, D., Egret, S., Eustache, F., Chetelat, G., 2017. Subjective cognitive decline in cognitively normal elders from the community or from a memory clinic: Differential affective and imaging correlates. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 13(5), 550-560.

Pinault, D., Desche[^]nes, M., 1992. Voltage-dependent 40-Hz* oscillations in rat reticular thalamic neurons in vivo. *Neuroscience* 51(2), 245-258.

Piskorowski, R.A., Chevaleyre, V., 2013. Delta-opioid receptors mediate unique plasticity onto parvalbumin-expressing interneurons in area CA2 of the hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 33(36), 14567-14578.

Piskorowski, R.A., Nasrallah, K., Diamantopoulou, A., Mukai, J., Hassan, S.I., Siegelbaum, S.A., Gogos, J.A., Chevaleyre, V., 2016. Age-Dependent Specific Changes in Area CA2 of the Hippocampus and Social Memory Deficit in a Mouse Model of the 22q11.2 Deletion Syndrome. *Neuron* 89(1), 163-176.

Pizzarelli, R., Cherubini, E., 2011. Alterations of GABAergic signaling in autism spectrum disorders. *Neural Plast* 2011, 297153.

Pizzorusso, T., Medini, P., Berardi, N., Chierzi, S., Fawcett, J.W., Maffei, L., 2002. Reactivation of Ocular Dominance Plasticity in the Adult Visual Cortex. *Science* 298(5596), 1248-1251.

Pizzorusso, T., Medini, P., Landi, S., Baldini, S., Berardi, N., Maffei, L., 2006. Structural and functional recovery from early monocular deprivation in adult rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103(22), 8517-8522.

Platt, B., Drever, B., Koss, D., Stoppelkamp, S., Jyoti, A., Plano, A., Utan, A., Merrick, G., Ryan, D., Melis, V., Wan, H., Mingarelli, M., Porcu, E., Scrocchi, L., Welch, A., Riedel, G., 2011. Abnormal Cognition, Sleep, EEG and Brain Metabolism in a Novel Knock-In Alzheimer Mouse, PLB1. *PloS one* 6(11), e27068.

Porcellotti, S., Fanelli, F., Fracassi, A., Sepe, S., Cecconi, F., Bernardi, C., Cimini, A., Cerretti, M.P., Moreno, S., 2015. Oxidative Stress during the Progression of β -Amyloid Pathology in the Neocortex of the Tg2576 Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2015, 18.

Possin, K.L., Sanchez, P.E., Anderson-Bergman, C., Fernandez, R., Kerchner, G.A., Johnson, E.T., Davis, A., Lo, I., Bott, N.T., Kiely, T., Fenesy, M.C., Miller, B.L., Kramer, J.H., Finkbeiner, S., 2016. Cross-species translation of the Morris maze for Alzheimer's disease. *The Journal of Clinical Investigation* 126(2), 779-783.

Poulet, J.F., Fernandez, L.M., Crochet, S., Petersen, C.C., 2012. Thalamic control of cortical states. *Nature neuroscience* 15(3), 370-372.

Puzzo, D., Privitera, L., Leznik, E., Fa, M., Staniszewski, A., Palmeri, A., Arancio, O., 2008. Picomolar amyloid-beta positively modulates synaptic plasticity and memory in hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 28(53), 14537-14545.

Querfurth, H.W., LaFerla, F.M., 2010. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 362(4), 329-344.

Raber, J., Wong, D., Yu, G.Q., Buttini, M., Mahley, R.W., Pitas, R.E., Mucke, L., 2000. Apolipoprotein E and cognitive performance. *Nature* 404(6776), 352-354.

Rabinovici, G.D., Jagust, W.J., 2009. Amyloid Imaging in Aging and Dementia: Testing the Amyloid Hypothesis In Vivo. *Behavioural Neurology* 21(1-2), 117-128.

Raimondo, J.V., Burman, R.J., Katz, A.A., Akerman, C.J., 2015. Ion dynamics during seizures. *Frontiers in cellular neuroscience* 9, 419.

Ramaroson, H., Helmer, C., Barberger-Gateau, P., Letenneur, L., Dartigues, J.F., Paquid, 2003. [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. *Rev Neurol (Paris)* 159(4), 405-411.

Ramos, B., Baglietto-Vargas, D., Rio, J.C.d., Moreno-Gonzalez, I., Santa-Maria, C., Jimenez, S., Caballero, C., Lopez-Tellez, J.F., Khan, Z.U., Ruano, D., Gutierrez, A., Vitorica, J., 2006. Early neuropathology of somatostatin/NPY GABAergic cells in the hippocampus of a PS1 \times APP transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 27(11), 1658-1672.

Rampon, C., Jiang, C.H., Dong, H., Tang, Y.P., Lockhart, D.J., Schultz, P.G., Tsien, J.Z., Hu, Y., 2000. Effects of environmental enrichment on gene expression in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97(23), 12880-12884.

Ramwell, P.W., Shaw, J.E., 1965. The Effect of Picrotoxin on Motor Activity and the Electroencephalogram of Mice. *Br J Pharmacol Chemother* 24, 651-658.

Rankin-Gee, E.K., McRae, P.A., Baranov, E., Rogers, S., Wandrey, L., Porter, B.E., 2015. Perineuronal net degradation in epilepsy. *Epilepsia* 56(7), 1124-1133.

Rapanelli, M., Frick, L.R., Xu, M., Groman, S.M., Jindachomthong, K., Tamamaki, N., Tanahira, C., Taylor, J.R., Pittenger, C., 2017. Targeted Interneuron Depletion in the Dorsal Striatum Produces Autism-like Behavioral Abnormalities in Male but Not Female Mice. *Biol Psychiatry* 82(3), 194-203.

Rauchs, G., Schabus, M., Parapatics, S., Bertran, F., Clochon, P., Hot, P., Denise, P., Desgranges, B., Eustache, F., Gruber, G., Anderer, P., 2008. Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease? *Neuroreport* 19(11), 1159-1162.

Reagh, Z.M., Noche, J.A., Tustison, N.J., Delisle, D., Murray, E.A., Yassa, M.A., 2018. Functional Imbalance of Anterolateral Entorhinal Cortex and Hippocampal Dentate/CA3 Underlies Age-Related Object Pattern Separation Deficits. *Neuron* 97(5), 1187-1198.e1184.

Reagh, Z.M., Ranganath, C., 2018. What does the functional organization of cortico-hippocampal networks tell us about the functional organization of memory? *Neuroscience Letters* 680, 69-76.

Rentz, D.M., Locascio, J.J., Becker, J.A., Moran, E.K., Eng, E., Buckner, R.L., Sperling, R.A., Johnson, K.A., 2010. Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Ann Neurol* 67(3), 353-364.

Reyes-Marin, K.E., Nunez, A., 2017. Seizure susceptibility in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease and relationship with amyloid beta plaques. *Brain research* 1677, 93-100.

Richetin, K., Leclerc, C., Toni, N., Gallopin, T., Pech, S., Roybon, L., Rampon, C., 2015. Genetic manipulation of adult-born hippocampal neurons rescues memory in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain* 138(Pt 2), 440-455.

Rico, B., Marín, O., 2011. Neuregulin signaling, cortical circuitry development and schizophrenia. *Curr Opin Genet Dev* 21(3), 262-270.

Ringman, J.M., Casado, M., Van Berlo, V., Pa, J., Joseph-Mathurin, N., Fagan, A.M., Benzinger, T., Bateman, R.J., Morris, J.C., 2017. A novel PSEN1 (S230N) mutation causing early-onset Alzheimer's Disease associated with prosopagnosia, hoarding, and Parkinsonism. *Neuroscience letters* 657, 11-15.

Risse, S.C., Lampe, T.H., Bird, T.D., Nochlin, D., Sumi, S.M., Keenan, T., Cubberley, L., Peskind, E., Raskind, M.A., 1990. Myoclonus, seizures, and paratonia in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 4(4), 217-225.

Robakis, N.K., Ramakrishna, N., Wolfe, G., Wisniewski, H.M., 1987. Molecular cloning and characterization of a cDNA encoding the cerebrovascular and the neuritic plaque amyloid peptides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 84(12), 4190-4194.

Robbins, R.J., Brines, M.L., Kim, J.H., Adrian, T., de Lanerolle, N., Welsh, S., Spencer, D.D., 1991. A selective loss of somatostatin in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 29(3), 325-332.

Roberson, E.D., Halabisky, B., Yoo, J.W., Yao, J., Chin, J., Yan, F., Wu, T., Hamto, P., Devidze, N., Yu, G.Q., Palop, J.J., Noebels, J.L., Mucke, L., 2011. Amyloid-beta/Fyn-induced synaptic, network, and cognitive impairments depend on tau levels in multiple mouse models of Alzheimer's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31(2), 700-711.

Roberson, E.D., Scarce-Levie, K., Palop, J.J., Yan, F., Cheng, I.H., Wu, T., Gerstein, H., Yu, G.-Q., Mucke, L., 2007. Reducing Endogenous Tau Ameliorates Amyloid β -Induced Deficits in an Alzheimer's Disease Mouse Model. *Science* 316(5825), 750-754.

Rodríguez, J.J., Jones, V.C., Tabuchi, M., Allan, S.M., Knight, E.M., LaFerla, F.M., Oddo, S., Verkhratsky, A., 2008. Impaired Adult Neurogenesis in the Dentate Gyrus of a Triple Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *PLoS one* 3(8), e2935.

Rodriguez, R., Lopera, F., Alvarez, A., Fernandez, Y., Galan, L., Quiroz, Y., Bobes, M.A., 2014. Spectral Analysis of EEG in Familial Alzheimer's Disease with E280A Presenilin-1 Mutation Gene. *International Journal of Alzheimer's Disease* 2014, 10.

Roh, J.H., Huang, Y., Bero, A.W., Kasten, T., Stewart, F.R., Bateman, R.J., Holtzman, D.M., 2012. Sleep-wake cycle and diurnal fluctuation of amyloid- β as biomarkers of brain amyloid pathology. *Science translational medicine* 4(150), 150ra122-150ra122.

Romanelli, M.F., Morris, J.C., Ashkin, K., Coben, L.A., 1990. Advanced Alzheimer's disease is a risk factor for late-onset seizures. *Arch Neurol* 47(8), 847-850.

Rondinini, R., 1931a. L'apparato della cellula nervosa in alcuni vertebrati inferiori e sauropsidi. *Boll Soc It Biol Sper* 6(444-447).

Rondinini, R., 1931b. Ricerche sperimentali sul comportamento dell'apparato periferico nelle cellule nervose di alcuni animali eterotermi (*Lacerta viridis* e *muralis*) di fronte alla refrigerazione. *Boll Soc It Biol Sper* 6, 745-747.

Rosanova, M., Ulrich, D., 2005. Pattern-Specific Associative Long-Term Potentiation Induced by a Sleep Spindle-Related Spike Train. *The Journal of Neuroscience* 25(41), 9398-9405.

Rosenzweig, M.R., Bennett, E.L., 1996. Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behavioural brain research* 78(1), 57-65.

Roudier, M., Marcie, P., Grancher, A.S., Tzortzis, C., Starkstein, S., Boller, F., 1998. Discrimination of facial identity and of emotions in Alzheimer's Disease. *Journal of the Neurological Sciences* 154(2), 151-158.

Rybakowski, J.K., Skibinska, M., Kapelski, P., Kaczmarek, L., Hauser, J., 2009. Functional polymorphism of the matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) gene in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 109(1), 90-93.

Sahakian, B.J., Morris, R.G., Evenden, J.L., Heald, A., Levy, R., Philpot, M., Robbins, T.W., 1988. A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer-type dementia and Parkinson's disease. *Brain* 111 (Pt 3), 695-718.

Samaha, J., Iemi, L., Postle, B.R., 2017. Prestimulus alpha-band power biases visual discrimination confidence, but not accuracy. *Consciousness and Cognition* 54, 47-55.

Sammaritano, M., Gigli, G.L., Gotman, J., 1991. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 41(2 (Pt 1)), 290-297.

San Antonio, A., Liban, K., Ikrar, T., Tsyganovskiy, E., Xu, X., 2014. Distinct physiological and developmental properties of hippocampal CA2 subfield revealed by using anti-Purkinje cell protein 4 (PCP4) immunostaining. *The Journal of Comparative Neurology* 522(6), 1333-1354.

Sanchez, P.E., Zhu, L., Verret, L., Vossel, K.A., Orr, A.G., Cirrito, J.R., Devidze, N., Ho, K., Yu, G.Q., Palop, J.J., Mucke, L., 2012. Levetiracetam suppresses neuronal network dysfunction and reverses synaptic and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109(42), E2895-2903.

Sauseng, P., Klimesch, W., Schabus, M., Doppelmayr, M., 2005. Fronto-parietal EEG coherence in theta and upper alpha reflect central executive functions of working memory. *International Journal of Psychophysiology* 57(2), 97-103.

Scarmeas, N., Honig, L.S., Choi, H., Cantero, J., Brandt, J., Blacker, D., Albert, M., Amatniek, J.C., Marder, K., Bell, K., Hauser, W.A., Stern, Y., 2009. Seizures in Alzheimer disease: who, when, and how common? *Arch Neurol* 66(8), 992-997.

Schacter, D.L., Tulving, E., 1994. *Memory Systems* 1994. MIT Press.

Scheff, S.W., Price, D.A., Schmitt, F.A., DeKosky, S.T., Mufson, E.J., 2007. Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology* 68(18), 1501-1508.

Scheffer-Teixeira, R., Belchior, H., Caixeta, F.V., Souza, B.C., Ribeiro, S., Tort, A.B.L., 2012. Theta Phase Modulates Multiple Layer-Specific Oscillations in the CA1 Region. *Cerebral Cortex* 22(10), 2404-2414.

Scheffzük, C., Kukushka, V.I., Vyssotski, A.L., Draguhn, A., Tort, A.B.L., Brankač, J., 2011. Selective Coupling between Theta Phase and Neocortical Fast Gamma Oscillations during REM-Sleep in Mice. *PLoS one* 6(12), e28489.

Scheuerlein, H., Henschke, F., Köckerling, F., 2017. Wilhelm von Waldeyer-Hartz—A Great Forefather: His Contributions to Anatomy with Particular Attention to “His” Fascia. *Frontiers in Surgery* 4, 74.

Schmidt, M., Sachse, C., Richter, W., Xu, C., Fändrich, M., Grigorieff, N., 2009. Comparison of Alzheimer A β (1–40) and A β (1–42) amyloid fibrils reveals similar protofilament structures. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106(47), 19813-19818.

Schneider, F., Baldauf, K., Wetzel, W., Reymann, K.G., 2014. Behavioral and EEG changes in male 5xFAD mice. *Physiology & Behavior* 135, 25-33.

Schutter, D.J., Knyazev, G.G., 2012. Cross-frequency coupling of brain oscillations in studying motivation and emotion. *Motiv Emot* 36(1), 46-54.

Scott, L., Feng, J., Kiss, T., Needle, E., Atchison, K., Kawabe, T.T., Milici, A.J., Hajós-Korcsok, É., Riddell, D., Hajós, M., 2012. Age-dependent disruption in hippocampal theta oscillation in amyloid- β overproducing transgenic mice. *Neurobiology of Aging* 33(7), 1481.e1413-1481.e1423.

Sederberg, P.B., Schulze-Bonhage, A., Madsen, J.R., Bromfield, E.B., Litt, B., Brandt, A., Kahana, M.J., 2007. Gamma Oscillations Distinguish True From False Memories. *Psychological science* 18(11), 927-932.

Sederberg, P.B., Schulze-Bonhage, A., Madsen, J.R., Bromfield, E.B., McCarthy, D.C., Brandt, A., Tully, M.S., Kahana, M.J., 2007. Hippocampal and neocortical gamma oscillations predict memory formation in humans. *Cereb Cortex* 17(5), 1190-1196.

Sen, A., Capelli, V., Husain, M., 2018. Cognition and dementia in older patients with epilepsy. *Brain* 141(6), 1592-1608.

Sessolo, M., Marcon, I., Bovetti, S., Losi, G., Cammarota, M., Ratto, G.M., Fellin, T., Carmignoto, G., 2015. Parvalbumin-Positive Inhibitory Interneurons Oppose Propagation But Favor Generation of Focal Epileptiform Activity. *The Journal of Neuroscience* 35(26), 9544-9557.

Sethi, M., Joshi, S.S., Webb, R.L., Beckett, T.L., Donohue, K.D., Murphy, M.P., O'Hara, B.F., Duncan, M.J., 2015. Increased fragmentation of sleep-wake cycles in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Neuroscience* 290, 80-89.

Shen, H.H., 2018. Core Concept: Perineuronal nets gain prominence for their role in learning, memory, and plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115(40), 9813-9815.

Shewmon, D.A., Erwin, R.J., 1988. The effect of focal interictal spikes on perception and reaction time. II. Neuroanatomic specificity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 69(4), 338-352.

Siegel, J.M., 2005. Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature* 437, 1264.

Singer, W., 1993. Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annu Rev Physiol* 55, 349-374.

Siskova, Z., Justus, D., Kaneko, H., Friedrichs, D., Henneberg, N., Beutel, T., Pitsch, J., Schoch, S., Becker, A., von der Kammer, H., Remy, S., 2014. Dendritic structural degeneration is functionally linked to cellular hyperexcitability in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuron* 84(5), 1023-1033.

Siwek, M.E., Iler, R., Henseler, C., Trog, A., Lundt, A., Wormuth, C., Broich, K., Ehninger, D., Weiergraber, M., Papazoglou, A., 2015. Altered Theta Oscillations and Aberrant Cortical Excitatory Activity in the 5XFAD Model of Alzheimer's Disease. *Neural Plasticity* 2015, 17.

Skaggs, W.E., McNaughton, B.L., Wilson, M.A., Barnes, C.A., 1996. Theta phase precession in hippocampal neuronal populations and the compression of temporal sequences. *Hippocampus* 6(2), 149-172.

Sloviter, R.S., Sollas, A.L., Barbaro, N.M., Laxer, K.D., 1991. Calcium-binding protein (calbindin-D28K) and parvalbumin immunocytochemistry in the normal and epileptic human hippocampus. *J Comp Neurol* 308(3), 381-396.

Smith, J.R., Karacan, I., Yang, M., 1977. Ontogeny of delta activity during human sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 43(2), 229-237.

Smolyakov, G., Dague, E., Roux, C., Seguelas, M.H., Galés, C., Senard, J.M., Arvanitis, D.N., 2018. Nanoscale structural mapping as a measure of maturation in the murine frontal cortex. *Brain structure & function* 223(1), 255-265.

Soderfeldt, B., Kalimo, H., Olsson, Y., Siesjo, B., 1981. Pathogenesis of brain lesions caused by experimental epilepsy. Light- and electron-microscopic changes in the rat cerebral cortex following bicuculline-induced status epilepticus. *Acta Neuropathol* 54(3), 219-231.

Sohal, V.S., Zhang, F., Yizhar, O., Deisseroth, K., 2009. Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature* 459(7247), 698-702.

Somogyi, P., Klausberger, T., 2005. Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus. *The Journal of Physiology* 562(Pt 1), 9-26.

Sorg, B.A., Berretta, S., Blacktop, J.M., Fawcett, J.W., Kitagawa, H., Kwok, J.C.F., Miquel, M., 2016. Casting a Wide Net: Role of Perineuronal Nets in Neural Plasticity. *The Journal of Neuroscience* 36(45), 11459-11468.

Sperk, G., Lassmann, H., Baran, H., Kish, S.J., Seitelberger, F., Hornykiewicz, O., 1983. Kainic acid induced seizures: neurochemical and histopathological changes. *Neuroscience* 10(4), 1301-1315.

Sperk, G., Lassmann, H., Baran, H., Seitelberger, F., Hornykiewicz, O., 1985. Kainic acid-induced seizures: dose-relationship of behavioural, neurochemical and histopathological changes. *Brain research* 338(2), 289-295.

Spira, A.P., Yager, C., Brandt, J., Smith, G.S., Zhou, Y., Mathur, A., Kumar, A., Brašić, J.R., Wong, D.F., Wu, M.N., 2014. Objectively measured sleep and β -amyloid burden in older adults: A pilot study. *SAGE Open Medicine* 2, 2050312114546520.

Sprecher, K.E., Bendlin, B.B., Racine, A.M., Okonkwo, O.C., Christian, B.T., Kosciak, R.L., Sager, M.A., Asthana, S., Johnson, S.C., Benca, R.M., 2015. Amyloid Burden Is Associated With Self-Reported Sleep In Non-Demented Late Middle-Aged Adults. *Neurobiology of aging* 36(9), 2568-2576.

Spruston, N., 2008. Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. *Nat Rev Neurosci* 9(3), 206-221.

Spyropoulos, G., Bosman, C.A., Fries, P., 2018. A theta rhythm in macaque visual cortex and its attentional modulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 115(24), E5614-E5623.

Squire, L.R., 1992. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev* 99(2), 195-231.

Stenner, M.P., Bauer, M., Haggard, P., Heinze, H.J., Dolan, R., 2014. Enhanced alpha-oscillations in visual cortex during anticipation of self-generated visual stimulation. *J Cogn Neurosci* 26(11), 2540-2551.

Steriade, M., 1999. Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic networks. *Trends in Neurosciences* 22(8), 337-345.

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(13), 1004-1010.

Sterniczuk, R., Theou, O., Rusak, B., Rockwood, K., 2013. Sleep Disturbance is Associated with Incident Dementia and Mortality. *Current Alzheimer Research* 10(7), 767-775.

Stevenson, E.L., Caldwell, H.K., 2014. Lesions to the CA2 region of the hippocampus impair social memory in mice. *The European journal of neuroscience* 40(9), 3294-3301.

Stewart, M., Fox, S.E., 1990. Do septal neurons pace the hippocampal theta rhythm? *Trends in Neurosciences* 13(5), 163-169.

Styr, B., Slutsky, I., 2018. Imbalance between firing homeostasis and synaptic plasticity drives early-phase Alzheimer's disease. *Nature neuroscience* 21(4), 463-473.

Sugiyama, S., Di Nardo, A.A., Aizawa, S., Matsuo, I., Volovitch, M., Prochiantz, A., Hensch, T.K., 2008. Experience-dependent transfer of Otx2 homeoprotein into the visual cortex activates postnatal plasticity. *Cell* 134(3), 508-520.

Sun, B., Halabisky, B., Zhou, Y., Palop, J.J., Yu, G., Mucke, L., Gan, L., 2009. Imbalance between GABAergic and Glutamatergic Transmission Impairs Adult Neurogenesis in an Animal Model of Alzheimer's Disease. *Cell Stem Cell* 5(6), 624-633.

Sun, Z.Y., Bozzelli, P.L., Caccavano, A., Allen, M., Balmuth, J., Vicini, S., Wu, J.Y., Conant, K., 2018. Disruption of perineuronal nets increases the frequency of sharp wave ripple events. *Hippocampus* 28(1), 42-52.

Suthana, N.A., Krupa, A., Donix, M., Burggren, A., Ekstrom, A.D., Jones, M., Ercoli, L.M., Miller, K.J., Siddarth, P., Small, G.W., Bookheimer, S.Y., 2010. Reduced Hippocampal CA2, 3, and Dentate Gyrus Activity in Asymptomatic People At Genetic Risk for Alzheimer's Disease. *Neuroimage* 53(3), 1077-1084.

Takahashi, H., Brasnjevic, I., Rutten, B.P., Van Der Kolk, N., Perl, D.P., Bouras, C., Steinbusch, H.W., Schmitz, C., Hof, P.R., Dickstein, D.L., 2010. Hippocampal interneuron loss

in an APP/PS1 double mutant mouse and in Alzheimer's disease. *Brain Struct Funct* 214(2-3), 145-160.

Takano, T., 2015. Interneuron Dysfunction in Syndromic Autism: Recent Advances. *Dev Neurosci* 37(6), 467-475.

Tang, B., Dutt, K., Papale, L., Rusconi, R., Shankar, A., Hunter, J., Tufik, S., Yu, F.H., Catterall, W.A., Mantegazza, M., Goldin, A.L., Escayg, A., 2009. A BAC transgenic mouse model reveals neuron subtype-specific effects of a Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus (GEFS+) mutation. *Neurobiology of disease* 35(1), 91-102.

Tanzi, R.E., Gusella, J.F., Watkins, P.C., Bruns, G.A., St George-Hyslop, P., Van Keuren, M.L., Patterson, D., Pagan, S., Kurnit, D.M., Neve, R.L., 1987. Amyloid beta protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science* 235(4791), 880-884.

Tariciotti, L., Casadei, M., Honig, L.S., Teich, A.F., G, M.M.I., Tosto, G., Mayeux, R., 2018. Clinical Experience with Cerebrospinal Fluid Abeta42, Total and Phosphorylated Tau in the Evaluation of 1,016 Individuals for Suspected Dementia. *J Alzheimers Dis*.

Terry, R.D., 1998. The cytoskeleton in Alzheimer disease. *J Neural Transm Suppl* 53, 141-145.

Terry, R.D., Gonatas, N.K., Weiss, M., 1964. Ultrastructural Studies in Alzheimer's Presenile Dementia. *Am J Pathol* 44, 269-297.

Thompson, E.H., Lensjø, K.K., Wigestrang, M.B., Malthé-Sørensen, A., Hafting, T., Fyhn, M., 2018. Removal of perineuronal nets disrupts recall of a remote fear memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115(3), 607-612.

Thored, P., Arvidsson, A., Cacci, E., Ahlenius, H., Kallur, T., Darsalia, V., Ekdahl, C.T., Kokaia, Z., Lindvall, O., 2006. Persistent Production of Neurons from Adult Brain Stem Cells During Recovery after Stroke. *STEM CELLS* 24(3), 739-747.

Timbal-Duclaux, L., 1987. Pierre Etévenon Du rêve à l'éveil : <i>Bases physiologiques du sommeil </i>. *Communication & Langages*, 124-124.

Tipping, K.W., van Oosten-Hawle, P., Hewitt, E.W., Radford, S.E., 2015. Amyloid Fibres: Inert End-Stage Aggregates or Key Players in Disease? *Trends in Biochemical Sciences* 40(12), 719-727.

Tort, A.B., Komorowski, R.W., Manns, J.R., Kopell, N.J., Eichenbaum, H., 2009. Theta-gamma coupling increases during the learning of item-context associations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106(49), 20942-20947.

Tort, A.B., Scheffer-Teixeira, R., Souza, B.C., Draguhn, A., Brankack, J., 2013. Theta-associated high-frequency oscillations (110-160Hz) in the hippocampus and neocortex. *Prog Neurobiol* 100, 1-14.

- Tort, A.B.L., Komorowski, R., Eichenbaum, H., Kopell, N., 2010. Measuring Phase-Amplitude Coupling Between Neuronal Oscillations of Different Frequencies. *Journal of Neurophysiology* 104(2), 1195-1210.
- Toth, K., Eross, L., Vajda, J., Halasz, P., Freund, T.F., Magloczky, Z., 2010. Loss and reorganization of calretinin-containing interneurons in the epileptic human hippocampus. *Brain* 133(9), 2763-2777.
- Tranah, G.J., Blackwell, T., Stone, K.L., Ancoli-Israel, S., Paudel, M.L., Ensrud, K.E., Cauley, J.A., Redline, S., Hillier, T.A., Cummings, S.R., Yaffe, K., 2011. Circadian activity rhythms and risk of incident dementia and MCI in older women. *Annals of neurology* 70(5), 722-732.
- Tsien, R.Y., 2013. Very long-term memories may be stored in the pattern of holes in the perineuronal net. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110(30), 12456-12461.
- Tulving, E., Kapur, S., Craik, F.I., Moscovitch, M., Houle, S., 1994. Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 91(6), 2016-2020.
- Tyree, S.M., Borniger, J.C., de Lecea, L., 2018. Hypocretin as a Hub for Arousal and Motivation. *Frontiers in Neurology* 9, 413.
- Tzeng, T.-C., Hasegawa, Y., Iguchi, R., Cheung, A., Caffrey, D.R., Thatcher, E.J., Mao, W., Germain, G., Tamburro, N.D., Okabe, S., Heneka, M.T., Latz, E., Futai, K., Golenbock, D.T., 2018. Inflammasome-derived cytokine IL18 suppresses amyloid-induced seizures in Alzheimer-prone mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*.
- Uhlhaas, P.J., Singer, W., 2006. Neural Synchrony in Brain Disorders: Relevance for Cognitive Dysfunctions and Pathophysiology. *Neuron* 52(1), 155-168.
- Ujfalussy, B., Kiss, T., 2006. How do glutamatergic and GABAergic cells contribute to synchronization in the medial septum? *J Comput Neurosci* 21(3), 343-357.
- Umemori, J., Winkel, F., Castrén, E., Karpova, N.N., 2015. Distinct effects of perinatal exposure to fluoxetine or methylmercury on parvalbumin and perineuronal nets, the markers of critical periods in brain development. *International Journal of Developmental Neuroscience* 44, 55-64.
- Vaidya, S.P., Johnston, D., 2013. Temporal synchrony and gamma-to-theta power conversion in the dendrites of CA1 pyramidal neurons. *Nature neuroscience* 16, 1812.
- van Deursen, J.A., Vuurman, E.F.P.M., Verhey, F.R.J., van Kranen-Mastenbroek, V.H.J.M., Riedel, W.J., 2008. Increased EEG gamma band activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of Neural Transmission* 115(9), 1301-1311.
- van Dijk, M.T., Fenton, A.A., 2018. On How the Dentate Gyrus Contributes to Memory Discrimination. *Neuron* 98(4), 832-845.e835.

- Van Harreveld, A., Steiner, J., 1970. The magnitude of the extracellular space in electron micrographs of superficial and deep regions of the cerebral cortex. *J Cell Sci* 6(3), 793-805.
- Varela, F., Lachaux, J.P., Rodriguez, E., Martinerie, J., 2001. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2(4), 229-239.
- Vegh, M.J., Heldring, C.M., Kamphuis, W., Hijazi, S., Timmerman, A.J., Li, K.W., van Nierop, P., Mansvelter, H.D., Hol, E.M., Smit, A.B., van Kesteren, R.E., 2014. Reducing hippocampal extracellular matrix reverses early memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun* 2, 76.
- Velasco, M.E., Smith, M.A., Siedlak, S.L., Nunomura, A., Perry, G., 1998. Striation is the characteristic neuritic abnormality in Alzheimer disease. *Brain research* 813(2), 329-333.
- Verdaguer, E., Brox, S., Petrov, D., Olloquequi, J., Romero, R., de Lemos, M.L., Camins, A., Auladell, C., 2015. Vulnerability of calbindin, calretinin and parvalbumin in a transgenic/knock-in APP^{swE}/PS1^{dE9} mouse model of Alzheimer disease together with disruption of hippocampal neurogenesis. *Experimental Gerontology* 69, 176-188.
- Verdile, G., Keane, K.N., Cruzat, V.F., Medic, S., Sabale, M., Rowles, J., Wijesekara, N., Martins, R.N., Fraser, P.E., Newsholme, P., 2015. Inflammation and Oxidative Stress: The Molecular Connectivity between Insulin Resistance, Obesity, and Alzheimer's Disease. *Mediators Inflamm* 2015, 105828.
- Verret, L., 2012. [Repairing rhythms in the brain of Alzheimer's mouse models]. *Med Sci (Paris)* 28(12), 1044-1047.
- Verret, L., Jankowsky, J.L., Xu, G.M., Borchelt, D.R., Rampon, C., 2007. Alzheimer's-type amyloidosis in transgenic mice impairs survival of newborn neurons derived from adult hippocampal neurogenesis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27(25), 6771-6780.
- Verret, L., Krezymon, A., Halley, H., Trouche, S., Zerwas, M., Lazouret, M., Lassalle, J.M., Rampon, C., 2013. Transient enriched housing before amyloidosis onset sustains cognitive improvement in Tg2576 mice. *Neurobiol Aging* 34(1), 211-225.
- Verret, L., Mann, E.O., Hang, G.B., Barth, A.M., Cobos, I., Ho, K., Devidze, N., Masliah, E., Kreitzer, A.C., Mody, I., Mucke, L., Palop, J.J., 2012. Inhibitory interneuron deficit links altered network activity and cognitive dysfunction in Alzheimer model. *Cell* 149(3), 708-721.
- Vertes, R.P., 2004. Memory Consolidation in Sleep. *Neuron* 44(1), 135-148.
- Vezzani, A., Maroso, M., Balosso, S., Sanchez, M.-A., Bartfai, T., 2011. IL-1 receptor/Toll-like receptor signaling in infection, inflammation, stress and neurodegeneration couples hyperexcitability and seizures. *Brain, Behavior, and Immunity* 25(7), 1281-1289.
- Vitellaro-Zuccarello, L., De Biasi, S., Spreafico, R., 1998. One hundred years of Golgi's "perineuronal net": history of a denied structure. *Ital J Neurol Sci* 19(4), 249-253.

Vitiello, M.V., Prinz, P.N., Williams, D.E., Frommlet, M.S., Ries, R.K., 1990. Sleep disturbances in patients with mild-stage Alzheimer's disease. *J Gerontol* 45(4), M131-138.

Volicer, L., Smith, S., Volicer, B.J., 1995. Effect of seizures on progression of dementia of the Alzheimer type. *Dementia* 6(5), 258-263.

Vossel, K.A., Beagle, A.J., Rabinovici, G.D., Shu, H., Lee, S.E., Naasan, G., Hegde, M., Cornes, S.B., Henry, M.L., Nelson, A.B., Seeley, W.W., Geschwind, M.D., Gorno-Tempini, M.L., Shih, T., Kirsch, H.E., Garcia, P.A., Miller, B.L., Mucke, L., 2013. Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 70(9), 1158-1166.

Vossel, K.A., Ranasinghe, K.G., Beagle, A.J., Mizuiri, D., Honma, S.M., Dowling, A.F., Darwish, S.M., Van Berlo, V., Barnes, D.E., Mantle, M., Karydas, A.M., Coppola, G., Roberson, E.D., Miller, B.L., Garcia, P.A., Kirsch, H.E., Mucke, L., Nagarajan, S.S., 2016. Incidence and Impact of Subclinical Epileptiform Activity in Alzheimer's Disease. *Annals of neurology* 80(6), 858-870.

Vossel, K.A., Tartaglia, M.C., Nygaard, H.B., Zeman, A.Z., Miller, B.L., 2017. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol* 16(4), 311-322.

Wagnon, J.L., Korn, M.J., Parent, R., Tarpey, T.A., Jones, J.M., Hammer, M.F., Murphy, G.G., Parent, J.M., Meisler, M.H., 2015. Convulsive seizures and SUDEP in a mouse model of SCN8A epileptic encephalopathy. *Human Molecular Genetics* 24(2), 506-515.

Walker, J.M., Fowler, S.W., Miller, D.K., Sun, A.Y., Weisman, G.A., Wood, W.G., Sun, G.Y., Simonyi, A., Schachtman, T.R., 2011. Spatial learning and memory impairment and increased locomotion in a transgenic amyloid precursor protein mouse model of Alzheimer's disease. *Behavioural brain research* 222(1), 169-175.

Walsh, D.M., Klyubin, I., Fadeeva, J.V., Cullen, W.K., Anwyl, R., Wolfe, M.S., Rowan, M.J., Selkoe, D.J., 2002. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature* 416(6880), 535-539.

Walsh, D.M., Klyubin, I., Fadeeva, J.V., Cullen, W.K., Anwyl, R., Wolfe, M.S., Rowan, M.J., Selkoe, D.J., 2002. Naturally secreted oligomers of amyloid β protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature* 416, 535.

Wan, H., Aggleton, J.P., Brown, M.W., 1999. Different Contributions of the Hippocampus and Perirhinal Cortex to Recognition Memory. *The Journal of Neuroscience* 19(3), 1142-1148.

Wang, H., Katagiri, Y., McCann, T.E., Unsworth, E., Goldsmith, P., Yu, Z.-X., Tan, F., Santiago, L., Mills, E.M., Wang, Y., Symes, A.J., Geller, H.M., 2008. Chondroitin-4-sulfation negatively regulates axonal guidance and growth. *Journal of Cell Science* 121(18), 3083-3091.

Wang, J., Ikonen, S., Gurevicius, K., van Groen, T., Tanila, H., 2002. Alteration of cortical EEG in mice carrying mutated human APP transgene. *Brain research* 943(2), 181-190.

Wang, W., Li, S., Dong, H.-P., Lv, S., Tang, Y.-Y., 2009. Differential impairment of spatial and nonspatial cognition in a mouse model of brain aging. *Life Sci* 85(3-4), 127-135.

Wang, Z.-X., Tan, L., Liu, J., Yu, J.-T., 2016. The Essential Role of Soluble A β Oligomers in Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology* 53(3), 1905-1924.

Wen, T.H., Binder, D.K., Ethell, I.M., Razak, K.A., 2018. The Perineuronal 'Safety' Net? Perineuronal Net Abnormalities in Neurological Disorders. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 11, 270.

Werheid, K., Clare, L., 2007. Are Faces Special in Alzheimer's Disease? Cognitive Conceptualisation, Neural Correlates, and Diagnostic Relevance of Impaired Memory for Faces and Names. *Cortex* 43(7), 898-906.

Werk, C.M., Harbour, V.L., Chapman, C.A., 2005. Induction of long-term potentiation leads to increased reliability of evoked neocortical spindles in vivo. *Neuroscience* 131(4), 793-800.

West, M.J., 1993. New stereological methods for counting neurons. *Neurobiology of Aging* 14(4), 275-285.

Westerman, M.A., Cooper-Blacketer, D., Mariash, A., Kotilinek, L., Kawarabayashi, T., Younkin, L.H., Carlson, G.A., Younkin, S.G., Ashe, K.H., 2002. The relationship between Abeta and memory in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22(5), 1858-1867.

Westmark, C.J., Westmark, P.R., Beard, A.M., Hildebrandt, S.M., Malter, J.S., 2008. Seizure susceptibility and mortality in mice that over-express amyloid precursor protein. *Int J Clin Exp Pathol* 1(2), 157-168.

Whiteman, I.T., Gervasio, O.L., Cullen, K.M., Guillemin, G.J., Jeong, E.V., Witting, P.K., Antao, S.T., Minamide, L.S., Bamburg, J.R., Goldsbury, C., 2009. Activated actin-depolymerizing factor/cofilin sequesters phosphorylated microtubule-associated protein during the assembly of alzheimer-like neuritic cytoskeletal striations. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29(41), 12994-13005.

Wilkinson, H., Holdstock, J.S., Baker, G., Herbert, A., Clague, F., Downes, J.J., 2012. Long-term accelerated forgetting of verbal and non-verbal information in temporal lobe epilepsy. *Cortex* 48(3), 317-332.

Williamson, P.D., French, J.A., Thadani, V.M., Kim, J.H., Novelly, R.A., Spencer, S.S., Spencer, D.D., Mattson, R.H., 1993. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol* 34(6), 781-787.

Willis, A., Morris, B.J., 2017. P.1.010 - Brain-derived neurotrophic factor enhances glutamic acid decarboxylase and perineuronal net maturation in mouse primary cortical cultures. *European Neuropsychopharmacology* 28, S10-S11.

Wilson, R.S., Gilley, D.W., Bennett, D.A., Beckett, L.A., Evans, D.A., 2000. Person-specific paths of cognitive decline in Alzheimer's disease and their relation to age. *Psychol Aging* 15(1), 18-28.

Wintergerst, E.S., Faissner, R., Celio, M.R., 1996. THE PROTEOGLYCAN DSD-1-PG OCCURS IN PERINEURONAL NETS AROUND PARVALBUMIN-IMMUNOREACTIVE INTERNEURONS OF THE RAT CEREBRAL CORTEX. *International Journal of Developmental Neuroscience* 14(3), 249-255.

Wintzer, M.E., Boehringer, R., Polygalov, D., McHugh, T.J., 2014. The Hippocampal CA2 Ensemble Is Sensitive to Contextual Change. *The Journal of Neuroscience* 34(8), 3056-3066.

Wirhns, O., Bayer, T.A., 2010. Neuron Loss in Transgenic Mouse Models of Alzheimer's Disease. *International Journal of Alzheimer's Disease* 2010, 723782.

Wisor, J.P., Edgar, D.M., Yesavage, J., Ryan, H.S., McCormick, C.M., Lapustea, N., Murphy, G.M., 2005. Sleep and circadian abnormalities in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease: A role for cholinergic transmission. *Neuroscience* 131(2), 375-385.

Witton, J., Staniaszek, L.E., Bartsch, U., Randall, A.D., Jones, M.W., Brown, J.T., 2016. Disrupted hippocampal sharp-wave ripple-associated spike dynamics in a transgenic mouse model of dementia. *The Journal of Physiology* 594(16), 4615-4630.

Wolf, S.A., Kronenberg, G., Lehmann, K., Blankenship, A., Overall, R., Staufenbiel, M., Kempermann, G., 2006. Cognitive and Physical Activity Differently Modulate Disease Progression in the Amyloid Precursor Protein (APP)-23 Model of Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry*.

Womelsdorf, T., Schoffelen, J.-M., Oostenveld, R., Singer, W., Desimone, R., Engel, A.K., Fries, P., 2007. Modulation of Neuronal Interactions Through Neuronal Synchronization. *Science* 316(5831), 1609-1612.

Woo, N.S., Lu, J., England, R., McClellan, R., Dufour, S., Mount, D.B., Deutch, A.Y., Lovinger, D.M., Delpire, E., 2002. Hyperexcitability and epilepsy associated with disruption of the mouse neuronal-specific K-Cl cotransporter gene. *Hippocampus* 12(2), 258-268.

Woo, T.U., Whitehead, R.E., Melchitzky, D.S., Lewis, D.A., 1998. A subclass of prefrontal gamma-aminobutyric acid axon terminals are selectively altered in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95(9), 5341-5346.

Wulff, P., Ponomarenko, A.A., Bartos, M., Korotkova, T.M., Fuchs, E.C., Böhner, F., Both, M., Tort, A.B.L., Kopell, N.J., Wisden, W., Monyer, H., 2009. Hippocampal theta rhythm and its coupling with gamma oscillations require fast inhibition onto parvalbumin-positive interneurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106(9), 3561-3566.

Yamada, J., Jinno, S., 2015. Subclass-specific formation of perineuronal nets around parvalbumin-expressing GABAergic neurons in Ammon's horn of the mouse hippocampus. *J Comp Neurol* 523(5), 790-804.

Yamada, J., Jinno, S., 2017. Molecular heterogeneity of aggrecan-based perineuronal nets around five subclasses of parvalbumin-expressing neurons in the mouse hippocampus. *J Comp Neurol* 525(5), 1234-1249.

- Yamada, J., Ohgomori, T., Jinno, S., 2015. Perineuronal nets affect parvalbumin expression in GABAergic neurons of the mouse hippocampus. *The European journal of neuroscience* 41(3), 368-378.
- Yamakawa, K., 2005. Epilepsy and sodium channel gene mutations: gain or loss of function? *Neuroreport* 16(1), 1-3.
- Yamamoto, J., Suh, J., Takeuchi, D., Tonegawa, S., 2014. Successful execution of working memory linked to synchronized high-frequency gamma oscillations. *Cell* 157(4), 845-857.
- Yamamoto, J., Suh, J., Takeuchi, D., Tonegawa, S., 2014. Successful Execution of Working Memory Linked to Synchronized High-Frequency Gamma Oscillations. *Cell* 157(4), 845-857.
- Yan, P., Hu, X., Song, H., Yin, K., Bateman, R.J., Cirrito, J.R., Xiao, Q., Hsu, F.F., Turk, J.W., Xu, J., Hsu, C.Y., Holtzman, D.M., Lee, J.-M., 2006. Matrix Metalloproteinase-9 Degrades Amyloid- β Fibrils in Vitro and Compact Plaques in Situ. *Journal of Biological Chemistry* 281(34), 24566-24574.
- Yazaki-Sugiyama, Y., Kang, S., Cateau, H., Fukai, T., Hensch, T.K., 2009. Bidirectional plasticity in fast-spiking GABA circuits by visual experience. *Nature* 462(7270), 218-221.
- Ye, Q., Miao, Q.-I., 2013. Experience-dependent development of perineuronal nets and chondroitin sulfate proteoglycan receptors in mouse visual cortex. *Matrix Biology* 32(6), 352-363.
- Yin, K.J., Cirrito, J.R., Yan, P., Hu, X., Xiao, Q., Pan, X., Bateman, R., Song, H., Hsu, F.F., Turk, J., Xu, J., Hsu, C.Y., Mills, J.C., Holtzman, D.M., Lee, J.M., 2006. Matrix metalloproteinases expressed by astrocytes mediate extracellular amyloid-beta peptide catabolism. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26(43), 10939-10948.
- Yizhar, O., Fenno, L.E., Davidson, T.J., Mogri, M., Deisseroth, K., 2011a. Optogenetics in neural systems. *Neuron* 71(1), 9-34.
- Yizhar, O., Fenno, L.E., Prigge, M., Schneider, F., Davidson, T.J., O'Shea, D.J., Sohal, V.S., Goshen, I., Finkelstein, J., Paz, J.T., Stehfest, K., Fudim, R., Ramakrishnan, C., Huguenard, J.R., Hegemann, P., Deisseroth, K., 2011b. Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature* 477(7363), 171-178.
- Yu, F.H., Mantegazza, M., Westenbroek, R.E., Robbins, C.A., Kalume, F., Burton, K.A., Spain, W.J., McKnight, G.S., Scheuer, T., Catterall, W.A., 2006. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nature neuroscience* 9(9), 1142-1149.
- Zakzanis, K.K., Quintin, G., Graham, S.J., Mraz, R., 2009. Age and dementia related differences in spatial navigation within an immersive virtual environment. *Med Sci Monit* 15(4), CR140-150.

- Zambrano, C.A., Egana, J.T., Nunez, M.T., Maccioni, R.B., Gonzalez-Billault, C., 2004. Oxidative stress promotes tau dephosphorylation in neuronal cells: the roles of cdk5 and PP1. *Free Radic Biol Med* 36(11), 1393-1402.
- Zarea, A., Charbonnier, C., Rovelet-Lecrux, A., Nicolas, G., Rousseau, S., Borden, A., Pariente, J., Le Ber, I., Pasquier, F., Formaglio, M., Martinaud, O., Rollin-Sillaire, A., Sarazin, M., Croisile, B., Boutoleau-Bretonnière, C., Ceccaldi, M., Gabelle, A., Chamard, L., Blanc, F., Sellal, F., Paquet, C., Campion, D., Hannequin, D., Wallon, D., 2016. Seizures in dominantly inherited Alzheimer disease. *Neurology* 87(9), 912-919.
- Zhang, B., Veasey, S.C., Wood, M.A., Leng, L.Z., Kaminski, C., Leight, S., Abel, T., Lee, V.M.Y., Trojanowski, J.Q., 2005. Impaired Rapid Eye Movement Sleep in the Tg2576 APP Murine Model of Alzheimer's Disease with Injury to Pedunculopontine Cholinergic Neurons. *The American Journal of Pathology* 167(5), 1361-1369.
- Zhang, R., Xue, G., Wang, S., Zhang, L., Shi, C., Xie, X., 2012. Novel object recognition as a facile behavior test for evaluating drug effects in AbetaPP/PS1 Alzheimer's disease mouse model. *J Alzheimers Dis* 31(4), 801-812.
- Zhang, R., Zhang, Z., Wang, L., Wang, Y., Gousev, A., Zhang, L., Ho, K.-L., Morshead, C., Chopp, M., 2004. Activated Neural Stem Cells Contribute to Stroke-Induced Neurogenesis and Neuroblast Migration toward the Infarct Boundary in Adult Rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 24(4), 441-448.
- Zhang, R.L., Zhang, Z.G., Zhang, L., Chopp, M., 2001. Proliferation and differentiation of progenitor cells in the cortex and the subventricular zone in the adult rat after focal cerebral ischemia. *Neuroscience* 105(1), 33-41.
- Zhang, X., Zhong, W., Brankač, J., Weyer, S.W., Müller, U.C., Tort, A.B.L., Draguhn, A., 2016. Impaired theta-gamma coupling in APP-deficient mice. *Scientific Reports* 6, 21948.
- Zhang, Y., Chen, Y., Bressler, S.L., Ding, M., 2008. Response preparation and inhibition: The role of the cortical sensorimotor beta rhythm. *Neuroscience* 156(1), 238-246.
- Zhang, Z., Lu, G., Zhong, Y., Tan, Q., Yang, Z., Liao, W., Chen, Z., Shi, J., Liu, Y., 2009. Impaired attention network in temporal lobe epilepsy: a resting fMRI study. *Neurosci Lett* 458(3), 97-101.
- Zheng, C., Bieri, K.W., Hsiao, Y.T., Colgin, L.L., 2016. Spatial Sequence Coding Differs during Slow and Fast Gamma Rhythms in the Hippocampus. *Neuron* 89(2), 398-408.
- Zilberter, M., Ivanov, A., Ziyatdinova, S., Mukhtarov, M., Malkov, A., Alpar, A., Tortoriello, G., Botting, C.H., Fulop, L., Osypov, A.A., Pitkanen, A., Tanila, H., Harkany, T., Zilberter, Y., 2013. Dietary energy substrates reverse early neuronal hyperactivity in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 125(1), 157-171.
- Zilli, E.A., Hasselmo, M.E., 2006. An Analysis of the Mean Theta Phase of Population Activity in a Model of Hippocampal Region CA1. *Network (Bristol, England)* 17(3), 277-297.

Ziyatdinova, S., Gurevicius, K., Kutchiashvili, N., Bolkvadze, T., Nissinen, J., Tanila, H., Pitkänen, A., 2011. Spontaneous epileptiform discharges in a mouse model of Alzheimer's disease are suppressed by antiepileptic drugs that block sodium channels. *Epilepsy Research* 94(1), 75-85.

Zold, C.L., Hussain Shuler, M.G., 2015. Theta Oscillations in Visual Cortex Emerge with Experience to Convey Expected Reward Time and Experienced Reward Rate. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 35(26), 9603-9614.

Vanessa CATTAUD

Centre de Recherche sur la Cognition Animale,
Centre de Biologie Intégrative, Université de Toulouse
(UMR 5169, UPS-CNRS)
118 route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex 4, France

ANATOMO-FUNCTIONAL ALTERATIONS OF PARVALBUMIN INTERNEURONS IN A MOUSE MODEL OF ALZHEIMER'S DISEASE

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder inducing cognitive dysfunction, in particular memory loss. The use of murine models of AD have highlighted alterations of the neural activity of hippocampal and cortical networks leading to alteration of brain oscillations and spontaneous epileptic activities. Interestingly, it has also been found in AD patients and AD mice that GABAergic interneurons expressing parvalbumin (PV) are dysfunctioning, inducing a decrease in gamma oscillations associated with cognitive deficit. Thus, we hypothesized that Tg2576 mice exhibit progressive alteration of PV interneurons, and their specific extracellular matrix (PNN). These would induce aberrant cerebral activity (hypersynchrony, alteration of gamma oscillations and their association with theta oscillations) sustaining cognitive deficits. This work demonstrates that Tg2576 mice exhibit an alteration of gamma power during a cognitive task. On the other hand, the specific activation of PV neurons allows the generation of gamma oscillation in our anesthetized mice, however we haven't been able to try enhancing gamma during a cognitive task. We have also observed a decrease in the number of hippocampal PV neurons and their PNN at an early age of pathology, which can be restored by a transient stay in an enriched environment. Finally, we demonstrate that Tg2576 mice exhibit epileptiform activities, particularly during paradoxical sleep (PS), as well as an alteration of gamma oscillations and their coupling with theta oscillations during PS, as early as 1.5 months of age. Thus, these results allow to better characterize the impact of AD on PV neurons and the oscillatory phenomena associated with their function.

KEYWORDS : memory, hippocampus, Alzheimer, Tg2576 mice, parvalbumin interneurons, perineuronal net, gamma oscillation, theta-gamma coupling, epilepsy, optogenetic, paradoxical sleep, enriched environment

AUTEUR : Vanessa CATTAUD

DIRECTEURS DE THESE : Lionel DAHAN & Laure VERRET

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Toulouse, le 18 décembre 2018

DISCIPLINE : Neurosciences

LABORATOIRE : Centre de Recherche sur la Cognition Animale, Centre de Biologie
Intégrative, Université de Toulouse
(UMR 5169, UPS-CNRS)
118 route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex 4, France

ALTERATIONS ANATOMO-FONCTIONNELLES DES INTERNEURONES A PARVALBUMINE DANS UN MODELE MURIN DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative induisant des troubles cognitifs, et particulièrement des troubles de la mémoire. L'utilisation des souris modèles de la MA a permis de mettre en évidence des altérations de l'activité des réseaux neuronaux hippocampiques et corticaux qui seraient à l'origine des troubles cognitifs. Ainsi, les patients atteints de la MA et des souris transgéniques modèles de la pathologie ont un dysfonctionnement des interneurons exprimant la parvalbumine (PV), à l'origine de la perturbation des oscillations gamma et des troubles cognitifs. Au cours de cette thèse, nous avons fait l'hypothèse que les souris Tg2576, modèles de la MA, présentent une altération progressive des interneurons PV, et de leur matrice extracellulaire spécifique, les PNN. Cela aurait pour conséquence une altération de l'activité cérébrale (hypersynchronie, perturbation de la puissance des oscillations gamma et de leur couplage avec les oscillations thêta), qui sous-tendrait les troubles cognitifs. Ce travail a permis de montrer que les souris Tg2576 présentent effectivement des perturbations des oscillations gamma au cours d'une tâche cognitive. D'autre part, l'activation spécifique des neurones PV par optogénétique permet la génération d'oscillations gamma chez nos souris anesthésiées. Cependant nous n'avons pas pu combiner cette approche à la réalisation tâche cognitive. Nous avons par ailleurs observé une diminution du nombre de neurones PV hippocampiques et de leur PNN à un âge précoce de la pathologie, qui peut toutefois être restauré par un séjour transitoire dans un environnement enrichi. Enfin nous avons mis en évidence que les souris Tg2576 présentent des activités épileptiformes particulièrement au cours du sommeil paradoxal (SP), ainsi qu'une perturbation des oscillations gamma et de leur couplage avec les oscillations thêta dès l'âge de 1.5 mois pendant le SP. Ainsi, les travaux de cette thèse permettent de mieux caractériser l'impact de la MA sur les neurones PV et sur les phénomènes oscillatoires associés à leur fonction.

MOTS-CLEFS : mémoire, hippocampe, Alzheimer, souris Tg2576, interneurons à parvalbumine, perineuronal net, oscillation gamma, couplage thêta-gamma, épilepsie, optogénétique, sommeil paradoxal, environnement enrichi