



HAL
open science

Oubli, sommeil et plasticité synaptique : une approche électrophysiologique in vivo chez le rat

Mégane Missaire

► **To cite this version:**

Mégane Missaire. Oubli, sommeil et plasticité synaptique : une approche électrophysiologique in vivo chez le rat. Neurosciences [q-bio.NC]. Université de Lyon, 2019. Français. NNT : 2019LYSE1187 . tel-03374191

HAL Id: tel-03374191

<https://theses.hal.science/tel-03374191v1>

Submitted on 12 Oct 2021

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

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



N°d'ordre NNT : 2019LYSE1187

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

opérée au sein de

l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale 476

Neurosciences et Cognition

Spécialité de doctorat : Neurosciences

Soutenue publiquement le 11/10/19, par :

Mégane Missaire

Oubli, Sommeil et Plasticité Synaptique: une approche électrophysiologique *in vivo* chez le rat

Devant le jury composé de :

MAZZA, Stéphanie Professeure des Universités, Université Lyon 1	Présidente
DUPRET, David Professeur associé, Oxford University	Rapporteur
MARIGHETTO, Aline Directrice de Recherche, Neurocentre Magendie	Rapporteuse
GRANON, Sylvie Professeure des Universités, Université Paris-Sud	Examinatrice
TRUCHET, Bruno Maître de Conférences, Université Aix-Marseille	Examineur

MALLERET, Gaël Chargé de Recherche, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon
Directeur de thèse

SALIN, Paul Directeur de Recherche, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon
Co-directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Je tenais tout d'abord à remercier l'ensemble des membres du jury pour l'intérêt porté à mes travaux de thèse, pour avoir réussi à venir à bout de mon manuscrit "un peu volumineux", et pour la discussion scientifique passionnante que nous avons eu lors de la soutenance. Merci donc à Aline Marigetto et David Dupret pour avoir accepté d'être rapporteurs de ma thèse, et à Stéphanie Mazza, Sylvie Granon et Bruno Truchet pour leur implication en tant qu'examineurs. Je voudrais aussi remercier les membres de mon CSID, Alexandra Veyrac et Bruno Truchet, avec qui j'ai beaucoup échangé au cours de la thèse et qui m'ont aidé à faire mûrir ma réflexion scientifique.

Un grand merci à mes deux directeurs de thèse, Gaël Malleret et Paul Salin, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler. Merci à toi Gaël pour toute la confiance et l'autonomie que tu m'as accordée dès mon stage de Master avec toi et ensuite en thèse, je me suis tout de suite sentie comme une chercheuse à part entière dans l'équipe. Merci aussi pour ton soutien et ta disponibilité à n'importe quelle heure pour me venir en aide, et en particulier pour la rédaction du manuscrit. J'ai appris à communiquer à l'écrit comme à l'oral de manière claire et accessible grâce à toi, et je continuerai à appliquer tes conseils pour la suite. Merci également à toi Paul, j'ai eu la chance de pouvoir te poser n'importe quelle question sur à peu près n'importe quel sujet, et tu as toujours eu une réponse à m'apporter. En plus de ces réponses, tu avais aussi beaucoup de questions et de pistes à explorer, ce qui m'a poussé à m'améliorer constamment et à aller plus loin dans la dissection des mécanismes.

Je voudrais remercier l'ensemble de l'équipe Forgetting qui m'a énormément soutenue. Merci à Jean-Christophe Comte pour les heures que tu as passées sur des scripts d'analyse pour nous et à essayer de comprendre le langage des biologistes, et merci pour tous les chocolats ! Merci à Nicolas Fraize, qui m'a presque tout appris en termes de techniques et grâce à qui j'ai pu mettre en place le circuit d'enregistrement de ma thèse. Tu m'as montré qu'en recherche l'important c'est vraiment de s'amuser, y compris quand ça ne fonctionne pas (enfin surtout dans ce cas-là pour toi !). Merci également à Estelle, Leslie, Marianne et Maxime avec qui j'ai eu le plaisir de travailler sur des projets de stage ou autres. Un merci spécial à Manon Rampon, ma co-chouquette de thèse, avec qui j'ai tout partagé durant ces 3 années, les galères comme les bons moments. Savoir que je pouvais toujours compter sur toi pour résoudre à deux les problèmes (le plus souvent traquer le bruit électrique) a été inestimable pour moi. On a tout affronté ensemble: la foudre qui tombe sur le circuit, les travaux devant notre pièce d'expérimentation, les vols de matériel, la vie cloîtrée au sous-sol, les week-ends au labo, le déménagement... Je suis heureuse d'avoir fait cette thèse juste pour t'avoir rencontrée.

Je remercie également tous les étudiants qui sont passés par les équipes Sleep et Forgetting, depuis l'époque de Laënnec: Claire, Marius, Alexis, Baptiste, Manon, Matthias, Noémie, Chloé, Lucia, Rachel... Vous avez tous contribué à la bonne ambiance au labo qui donnait envie de se lever le matin pour venir. Nos cours de flexibilité cognitive tous les midis à base de jeu de tarot m'ont grandement aidé à décompresser, tout comme les soirées en dehors du labo, dont je garde tellement de bons souvenirs.

Je suis également reconnaissante à ma famille et à ma belle-famille, qui étaient loin des yeux mais pas du cœur durant ma thèse: merci en particulier à mes parents, ma sœur et mon frère, je suis tellement chanceuse de vous avoir ! Merci à mes amis éparpillés en France et à l'étranger qui m'ont permis de décompresser, en particulier Romain, Enora, Nicolas, Leïla, Ludivine, Léa, Quentin, Sylvie, Robin, Déborah... Last but not least, merci à Simon, mon compagnon depuis plus de 11 ans. Ton soutien au jour le jour a été inestimable, et si j'en suis là aujourd'hui c'est en grande partie grâce à toi. Maintenant qu'on est tous les deux docteurs, on va pouvoir ouvrir un nouveau Chapitre de notre vie, et j'ai hâte de voir ce qu'il nous réserve.

RESUME

Mots clés: Oubli adaptatif, Mémoire, Sommeil, Plasticité synaptique, Oscillations spontanées, Gyrus denté, Rat, Labyrinthe radial

L'oubli est une perte temporaire ou permanente de mémoire, que l'on perçoit souvent de manière déplaisante lorsqu'elle nous empêche d'accéder à un savoir que l'on a acquis. Cependant, des découvertes récentes suggèrent que l'oubli peut aussi être un processus adaptatif permettant d'optimiser notre mémoire, en effaçant des informations non pertinentes susceptibles d'interférer avec le stockage ou le rappel de nouvelles informations. Ainsi, l'oubli adaptatif est particulièrement essentiel au fonctionnement de notre mémoire à court terme ou mémoire de travail (MT), car les informations qui y sont stockées doivent être oubliées une fois utilisées. A l'inverse, des informations peuvent être stockées pendant toute une vie dans la mémoire à long terme, encore appelée mémoire de référence (MR) chez l'animal.

Les mécanismes cellulaires et moléculaires sous-tendant le stockage des informations en mémoire mais également leur oubli adaptatif restent mal connus. Au cours de cette thèse, nous avons adopté une approche comparative et utilisé trois tâches comportementales chez le rat au sein d'un même labyrinthe radial : une tâche de MR et deux tâches de MT impliquant un oubli adaptatif plus ou moins efficace. Nous avons étudié la transmission synaptique à la synapse entre le cortex entorhinal et le gyrus denté (voie d'entrée de l'hippocampe, structure clé de la mémoire) entre les deux jours d'apprentissage de ces trois tâches. Nous avons montré que la consolidation mnésique (en MR) induit un phénomène de potentialisation synaptique à long terme (proche d'une LTP), comme attendu d'après les résultats de la littérature. A l'inverse, nous avons montré pour la première fois que l'oubli adaptatif en MT induirait une dépression synaptique à long terme. De plus, de nombreuses études suggèrent l'implication du sommeil dans la mémoire, mais le rôle des différentes phases de sommeil dans la consolidation mnésique ainsi que leur rôle dans l'oubli adaptatif reste ambigu. Nous avons donc également réalisé des enregistrements polysomnographiques (entre les deux jours d'apprentissage), afin de quantifier la durée des états sommeil et la puissance des oscillations cérébrales. Nous avons ainsi confirmé le rôle du sommeil paradoxal, et plus particulièrement de ses oscillations gamma, pour la consolidation mnésique en MR. A l'inverse, l'oubli adaptatif en MT serait favorisé par les oscillations lentes du sommeil lent. Ces résultats nous aident ainsi à mieux comprendre non seulement les mécanismes neuronaux sous-tendant la mémoire et l'oubli adaptatif, mais également les modulations de ces mécanismes par le sommeil.

Nous avons donc montré que la consolidation mnésique induit un phénomène physiologique de potentialisation synaptique proche d'une LTP. Or, l'induction artificielle de LTP par stimulation téτανique est considérée comme un modèle cellulaire de la mémoire. Notre second objectif a été d'évaluer l'impact de la modulation des états de sommeil sur une LTP, cette-fois-ci induite artificiellement (dans les mêmes conditions à la même synapse chez le rat vigile). Nous voulions ainsi comparer l'effet de la modulation du sommeil sur une potentialisation physiologique (après apprentissage) ou sur une LTP artificielle. Nous avons montré de nombreuses similitudes entre ces deux situations de potentialisation synaptique, notamment en ce qui concerne le rôle favorable du sommeil paradoxal, qui confirme l'intérêt d'étudier la LTP artificielle pour comprendre la mémoire.

Enfin, notre étude montre que non seulement le sommeil, mais également les oscillations de l'éveil contribuent à la mémoire et l'oubli. Nous avons analysé les oscillations locales dans le gyrus denté au cours des trois tâches comportementales déjà décrites. L'importante résolution spatiale et temporelle de cette analyse nous a permis d'identifier l'implication de certaines oscillations locales à des moments cruciaux de prise de décision dans le labyrinthe, au cours de l'encodage et du rappel d'informations stockées en MR ou en MT.

Forgetting, Sleep and Synaptic Plasticity: an *in vivo* electrophysiological study in the rat - SUMMARY

Key words: Adaptive forgetting, Memory, Sleep, Synaptic plasticity, Spontaneous oscillations, Dentate gyrus, Rat, Radial maze

Forgetting is a temporary or permanent loss of memory, often perceived as deleterious to our cognitive abilities, especially when it prevents us from accessing information we previously acquired. However, recent studies in Neurosciences suggest that forgetting could also be an adaptive phenomenon that would optimize memory function by erasing non-relevant information, that could otherwise interfere with the storage or recall of new information. Therefore, adaptive forgetting would be particularly necessary for daily activities relying on short-term or working memory (WM), as information temporarily stored in WM need to be forgotten once used, so that this temporary information does not interfere in the future with the storage and recall of newer information. On the contrary, information can be stored for a lifetime in long-term memory, also called reference memory (RM) in animals.

The molecular and cellular mechanisms underlying memory storage of information, but also adaptive forgetting, are still unclear. During this thesis, we used a comparative approach by training rats in three different behavioral tasks in the same radial maze: one RM task and two WM tasks involving a more or less effective adaptive forgetting of previously stored information. We studied synaptic transmission at the synapse between the entorhinal cortex and the dentate gyrus (gating the hippocampus, a key structure for memory) between two days of training in these three tasks. Our results show that memory consolidation (in RM) induces a form of long-term potentiation (LTP-like), confirming previous published work from the literature. However, we showed for the first time that adaptive forgetting in WM could trigger long-term synaptic depression. Moreover, numerous studies suggest that sleep is important for optimal memory processing, but the role of the different sleep phases in memory consolidation and in adaptive forgetting remains to be elucidated. We thus also performed polysomnographic recordings (between the two trainings days in the three behavioral tasks), in order to measure sleep state durations and sleep oscillations associated with these processes. Our results confirm the essential role of paradoxical sleep, and more specifically gamma oscillations during this state, for memory consolidation in RM. On the contrary, we also found that adaptive forgetting in WM would benefit from slow oscillations during slow wave sleep. We believe that these results contribute significantly to our understanding of neuronal mechanisms underlying memory and forgetting, especially concerning the modulation of these mechanisms by the different sleep states following training.

We thus here showed that memory consolidation induces an LTP-like physiological phenomenon. The induction of an artificial form of LTP by tetanic stimulation is often considered a cellular model of memory. Consequently, the second goal of this thesis was to assess the modulation of an artificial LTP (at the same synapse, in the same conditions, on freely-moving rats) by sleep states. We also wanted to compare the impact of sleep states on a physiological LTP-like process (after learning) or on an artificial LTP. Our results showed many similarities between these two situations of synaptic potentiation, in particular concerning the positive role of paradoxical sleep, confirming the relevance of artificial LTP as a model to study memory processes.

Finally, our study shows that not only sleep, but also oscillations during waking, could contribute to memory and forgetting. We therefore analyzed local spontaneous oscillations in the dentate gyrus while rats were performing the three behavioral tasks previously described. The high spatial and temporal resolution of this analysis allowed us to show the role of different local spontaneous oscillations at critical moments of training in the maze, in particular during decision making, and during encoding or retrieval of information stored in RM or WM.

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

Publications

Rampon*, M., Carponcy*, J., **Missaire***, M., Comte, J.C., Fraize, N., Libourel, P.A., Parmentier, R., Malleret, G., and Salin, P.A. (2019). Synapse-specific modulation of synaptic responses during vigilance states in downstream and upstream networks of the rat hippocampus. En préparation pour le journal *Current Biology*. *Contribution équivalente

Malleret, G., **Missaire, M.**, Alarcon, J.M., and Salin, P.A. (2019). Long-term depression: cellular substrate of adaptive forgetting? En préparation pour le journal *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.

Missaire, M., Fraize, N., Joseph, M.A., Hamieh, A.M., Parmentier, R., Marighetto, A., Salin, P.A., and Malleret, G. (2017). Long-term effects of interference on short-term memory performance in the rat. *PloS One* 12, e0173834.

Fraize, N., **Missaire, M.**, Parmentier, R., Salin, P.A., and Malleret, G. (2015). Sommeil et consolidation de la mémoire: preuves expérimentales. *Neurologies* 183.

Communications affichées (poster)

Missaire, M., Comte, J.C., Parmentier, R., Salin, P.A. and Malleret, G. (2019). Adaptive forgetting and memory trigger opposed long-term synaptic changes in the dentate gyrus following spatial tasks, and are differentially modulated by sleep phases and oscillations. 48^{ème} congrès de l'EBBS (*European Brain and Behaviour Society*), Prague (République tchèque).

Missaire, M., Comte, J.C., Parmentier, R., Salin, P.A. and Malleret, G. (2019). Long-term synaptic changes in the dentate gyrus triggered by adaptive forgetting and memory following spatial tasks in rats, and role of sleep phases and oscillations. *International conference on memory: the dynamic and flexible nature of memories* (LabEX CORTEX), Lyon (France).

Missaire, M., Fraize, N., Comte, J.C., Parmentier, R., Salin, P.A. and Malleret, G. (2018). Mechanisms of adaptive forgetting and memory investigated by long-term recordings of oscillations and synaptic responses in the dentate gyrus during post-learning sleep. Congrès biennuel de la FENS (*Federation of European Neuroscience Societies*), Berlin (Allemagne).

Missaire, M., Fraize, N., Rampon, M., Libourel, P.A., Parmentier, R., Salin, P.A. and Malleret, G. (2017). Forgetting, sleep and synaptic plasticity: an electrophysiological study in freely moving rats trained in working memory tasks. Congrès annuel NeuroFrance de la Société des Neurosciences Françaises, Bordeaux (France).

Missaire, M., Fraize, N., Parmentier, R., Salin, P.A. and Malleret, G. (2016). Forgetting, sleep and synaptic plasticity: preliminary experiments in the rat. Congrès annuel du Groupement de Recherche NeuroMem (GDR 2905), Lacanau (France).

Participation workshop

Participation à la *minischool* du GDR 2904 *Multielectrode systems for Neuroscience* (2016), Grenoble (France)

TABLE DES MATIERES

INDEX.....	12
REVUE DE LA LITTERATURE	13
I- Mémoire et oubli: définitions, classifications et grandes théories	14
A) L'oubli toujours en filigrane des débuts de la théorisation de la mémoire.....	14
B) Une première grande distinction entre mémoire déclarative et non déclarative, associées à des formes d'oubli différentes	19
C) Mémoire à court terme versus mémoire à long terme : l'oubli comme chef d'orchestre ?..	21
1) <i>La mémoire à court terme ou mémoire de travail</i>	21
2) <i>La mémoire à long terme ou mémoire de référence</i>	23
D) Une mise en mémoire et un rappel à plusieurs étapes, dont chacune peut être perturbée par, et/ou entraîner l'oubli.....	24
E) Les grandes théories actuelles sur la mémoire et l'oubli encore en débat	26
1) <i>Théorie de la consolidation/reconsolidation de la mémoire: un dogme remis en question ?</i> 26	
2) <i>Oubli: théorie du déclin (decay) versus théorie des interférences</i>	28
i <i>Les premières théories du déclin battues en retraite par la théorie des interférences</i>	28
ii <i>Interférences rétroactives et interférences proactives : où est la cause de l'oubli ?</i>	29
iii <i>Le retour récent de la théorie du déclin, mais un déclin actif et non passif</i>	34
F) L'oubli peut être adaptatif.....	35
II- Structures cérébrales impliquées dans la mémoire et l'oubli : focus sur l'hippocampe	38
A) Historique : A la recherche de l'engramme dans l'hippocampe, structure clé de la mémoire et de l'oubli	38
B) L'hippocampe: organisation neuroanatomique et rôles dans la mémoire et l'oubli	40
1) <i>Organisation neuroanatomique de l'hippocampe, cellules principales et connexions</i>	40
2) <i>Rôle de l'hippocampe dans les mémoires et l'oubli</i>	41
C) Zoom sur le gyrus denté: structure et rôle dans la mémoire et l'oubli	45
1) <i>Le gyrus denté: organisation neuroanatomique, connexions et types cellulaires</i>	45
2) <i>Neurogénèse au sein du gyrus denté</i>	47
3) <i>Fonctions spécifiques du gyrus denté dans la mémoire et l'oubli</i>	48
i <i>Rôle du DG dans la mémoire contextuelle et spatiale</i>	48
ii <i>Rôle du DG dans la séparation de pattern</i>	50
iii <i>Rôle du DG dans l'oubli (adaptatif)</i>	55
D) Interactions intra-hippocampiques et extra-hippocampiques impliquées dans la mémoire	58
1) <i>Interactions du DG avec les autres aires hippocampiques pour l'encodage et le rappel mnésique</i>	58
2) <i>Une consolidation systémique de la mémoire entre hippocampe et néocortex</i>	64
III- Les mécanismes cellulaires et moléculaires de la mémoire et l'oubli	68
A) LTP = mémoire ?	69
1) <i>Découverte et mécanismes moléculaires de la LTP</i>	69
i <i>Etude électrophysiologique de la synapse PP-DG et découverte de la LTP</i>	69
ii <i>Mécanismes de la LTP "classique" NMDAR-dépendante</i>	71
iii <i>Complexification de la classification des formes de LTP</i>	75
2) <i>Rôle de la LTP dans la mémoire (Hypothèse SPM)</i>	77
i <i>Similitudes entre LTP et mémoire : Hypothèse SPM</i>	77

ii	Déteçtabilité de changements synaptiques associés à la mémoire	80
iii	Modification de la LTP et lien causal avec la mémoire.....	85
iv	Mimétisme	89
3)	Critiques de l'hypothèse SPM, vers une diversification des mécanismes de stockage de la mémoire	92
i	Décalages temporels entre LTP et mémoire, et rôle de la LTP dans la consolidation systémique	92
ii	Dissociation du rôle de la LTP pour le stockage de la trace mnésique et pour sa réactivation efficace par les indices de rappel.....	93
iii	Autres mécanismes impliqués dans le stockage de la mémoire.....	95
B)	LTD = oubli ?	97
1)	La LTD met en jeu plusieurs acteurs moléculaires communs à la LTP, mais avec de nombreuses différences	97
i	La LTD NMDAR-dépendante	97
ii	La LTD dépendante des récepteurs métabotropiques au glutamate (mGluR LTD)	100
iii	Autres formes de LTD.....	101
2)	Rôle de la LTD dans différents types de mémoires nécessitant l'oubli, en interaction avec la LTP	102
i	Contraintes inhibitrices s'exerçant sur la mémoire et la LTP : un rôle actif de la LTD ?	102
ii	Coopération entre LTP et LTD pour la mise en mémoire contextuelle : acquisition et habituation .	104
iii	Rôle de la LTD pour la flexibilité lors de tâches de mémoire de référence	105
iv	Rôle de la LTD dans l'oubli d'informations non pertinentes lors de tâches de mémoire de travail .	108
3)	Existence d'un système moléculaire actif aboutissant à la LTD et dédié à l'oubli ?	111
i	Quelques acteurs moléculaires candidats pour l'activation de l'oubli par LTD.....	111
ii	Différents systèmes moléculaires pour l'oubli par déclin et l'oubli par interférences ?	114
4)	Nuances de l'équation LTD = oubli - autres mécanismes impliqués.....	116
i	Rôle de la LTD pour la mémoire, via son rôle pour l'oubli ?	116
ii	Différences régionales du rôle de la LTD dans la mémoire/oubli.....	117
iii	Autres mécanismes impliqués dans l'oubli adaptatif.....	118
IV-	Rôle des états de sommeil et de leurs oscillations dans la mémoire et l'oubli	120
A)	Le cycle veille-sommeil et sa régulation	121
1)	Différents états de vigilance : caractérisation électrophysiologique.....	121
2)	Caractérisation et génération des oscillations principales	123
3)	Régulation du cycle veille-sommeil	125
i	Processus circadien	125
ii	Processus homéostasique	125
B)	Les preuves du rôle du sommeil dans la mémoire	125
1)	Rôle différentiel du sommeil lent et paradoxal pour la mémoire déclarative et non déclarative chez l'Homme	125
2)	Preuves des rôles du sommeil paradoxal et du sommeil lent pour la mémoire chez les rongeurs	127
i	Rôle du sommeil paradoxal dans la consolidation mnésique.....	127
ii	Rôle du sommeil lent dans la consolidation mnésique.....	131
3)	Sommeil et LTP.....	135
i	Sommeil paradoxal et LTP	135
ii	Sommeil lent et LTP	138
C)	Les preuves du rôle du sommeil dans l'oubli	138
1)	Preuves expérimentales du rôle du sommeil global dans l'oubli chez l'Homme	139
2)	Données sur le rôle du sommeil lent et du sommeil paradoxal dans l'oubli chez le rongeur	140
i	Sommeil lent et oubli	140
ii	Sommeil paradoxal et oubli	141

3)	<i>Sommeil et LTD/ dépotentialisation/downscaling</i>	142
i	<i>Faisceau de preuves d'une dépression synaptique ayant lieu globalement durant le sommeil</i>	142
ii	<i>Sommeil lent et dépression synaptique</i>	143
iii	<i>Sommeil paradoxal et dépression synaptique</i>	144
D)	Les théories sur le rôle du sommeil dans la mémoire et l'oubli	146
1)	<i>La Synaptic Homeostasis Hypothesis (SHY)</i>	147
2)	<i>Critiques de la SHY</i>	149
3)	<i>L'hypothèse séquentielle</i>	151
4)	<i>L'hypothèse de consolidation systémique active</i>	153
V-	Objectifs de thèse	156
CHAPITRE 1: Effet à long terme des interférences dans des tâches de mémoire à court terme ..		161
CHAPITRE 2: L'oubli adaptatif et la mémoire entraînent des changements synaptiques à long terme opposés dans le gyrus denté, et sont différemment modulés par les phases de sommeil et leurs oscillations		183
I-	Introduction	184
II-	Matériels et méthodes	187
1)	<i>Procédures expérimentales</i>	187
2)	<i>Quantifications et analyses statistiques</i>	194
III-	Résultats	196
A)	Résultats comportementaux	196
B)	Modification de la transmission synaptique (PP-DG) post-comportement	199
C)	Influence des états de vigilance dans la modification de transmission synaptique	202
D)	Modifications des quantités d'états de vigilance post-comportement.....	206
E)	Modifications des oscillations post-comportement.....	211
F)	Lien entre les modifications de transmission synaptique et de puissance des oscillations post-comportement	220
IV-	Discussion	221
A)	Discussion des résultats comportementaux.....	221
B)	Discussion des modifications de la transmission synaptique à la synapse PP-DG post-comportement	226
C)	Discussion sur l'impact des états de vigilance sur les modifications de transmission synaptique post-comportement	237
D)	Discussion des quantités d'états de vigilance post-comportement.....	239
E)	Discussion des oscillations post-comportement	242
F)	Discussion du lien entre plasticité synaptique et oscillations post-comportement.....	245
V-	Conclusion et perspectives	246
CHAPITRE 3: Etude de la modulation de la LTP induite à la synapse voie perforante-gyrus denté par les états de vigilance et leurs oscillations.....		248
I-	Introduction	249
II-	Matériels et Méthodes	251
III-	Résultats	252
A)	Transmission synaptique post-LTP, modulée par les états de vigilance	252
B)	Modifications des quantités d'états de vigilance liées à la LTP	254

C)	Modifications des oscillations liées à la LTP	256
IV-	Discussion.....	259
A)	Discussion des modulations de plasticité et de transmission synaptique post-LTP par les états de vigilance.....	259
B)	Discussion des modifications des quantités d'états de vigilance liées à l'induction de LTP.	260
C)	Discussion des modifications oscillatoires liées à la LTP	262
V-	Conclusion et perspectives.....	265
CHAPITRE 4: Rôle des oscillations locales du gyrus denté dans la prise de décision au cours de tâches comportementales impliquant la mémoire et l'oubli.....		267
I-	Introduction	268
II-	Matériels et méthodes.....	271
III-	Résultats.....	274
A)	Comparaison du temps passé sur la plateforme centrale selon les tâches et le succès des essais	274
B)	Puissances spectrales au cours des périodes d'attente	277
C)	Analyses spectrales sur la plateforme centrale au cours du déplacement dans le labyrinthe	279
1)	<i>Analyse des puissances spectrales sur la plateforme centrale.....</i>	<i>279</i>
2)	<i>Analyse des comodulations sur la plateforme centrale</i>	<i>282</i>
IV-	Discussion.....	286
A)	Discussion des latences comportementales.....	286
B)	Discussion des puissances spectrales au cours des périodes d'attente (<i>Waiting phase</i>).....	289
C)	Discussion de l'impact des puissances spectrales lorsque l'animal est sur la plateforme centrale au cours d'un essai donné (<i>running phase</i>).....	292
D)	Discussion des comodulations observées sur la plateforme centrale au cours du déplacement de l'animal (<i>running phase</i>).....	294
V-	Conclusion et perspectives.....	298
DISCUSSION GENERALE.....		301
I-	Discussion méthodologique	303
A)	Mises au point techniques	303
B)	Critiques et justification du protocole expérimental utilisé	304
1)	<i>Absence de groupe contrôle.....</i>	<i>304</i>
2)	<i>Biais de la température cérébrale</i>	<i>306</i>
3)	<i>Enchaînement des protocoles</i>	<i>306</i>
C)	Voie perforante médiale ou latérale	307
D)	Etude du <i>population spike</i>	308
E)	Analyse des signaux : référentiels ou différentiels, LFP ou EEG ?	309
II-	Discussion théorique.....	310
A)	Choix du gyrus denté comme structure d'étude et implications des résultats	310
1)	<i>Implication du DG dans les tâches LIWM et HIWM.....</i>	<i>310</i>
i	<i>Rappel des résultats sur le DG dans les groupes LIWM et HIWM dans différentes études antérieures de l'équipe</i>	<i>310</i>
ii	<i>Rôle du DG dans l'encodage et le rappel d'informations en WM.....</i>	<i>311</i>

iii	Rôle de la séparation de pattern et de la neurogénèse dans l'effet à long terme des interférences en HIWM	312
iv	Rôle du DG dans l'oubli adaptatif en LIWM ?	314
2)	Implication du DG dans la tâche RM	317
i	Implication du DG dans l'encodage et le rappel d'informations stockées en RM (séparation de pattern, neurogénèse)	317
ii	Implication de la plasticité synaptique dans le DG pour la tâche RM	318
B)	Oubli adaptatif permanent du contenu de la WM : interférences ou <i>decay</i> ?	320
C)	Nature moléculaire des phénomènes de plasticité observés ?	321
D)	Implications de nos résultats par rapport aux théories sur le rôle du sommeil dans la mémoire et la plasticité	324
III-	Conclusion générale et perspectives	328
	REFERENCES	330
	ANNEXES	358
I-	Annexe 1: Modulations synapse-spécifiques des réponses synaptiques par les états de vigilance entre les réseaux en amont et en aval de l'hippocampe du rat (Article en préparation pour le journal <i>Current Biology</i>)	358
II-	Annexe 2 : Résultats supplémentaires du Chapitre 2	386
A)	Résultats comportementaux	386
B)	Résultats transmission synaptique	386
C)	Résultats quantités d'états de vigilance	387
D)	Résultats puissances spectrales	389
E)	Etude annexe de l'inhibition de la synthèse protéique - Matériels et Méthodes	390
III-	Annexe 3 : Résultats supplémentaires du Chapitre 3	390
IV-	Annexe 4 : Résultats supplémentaires du Chapitre 4	391

INDEX

Liste des concepts, théories, et acteurs principaux de la revue de la littérature (n° de page)

apprentissage espacé.....	18	neurogénèse	47
apprentissage massé	18	neuromodulation du sommeil	123
CaMKII	72	occlusion de la LTP	85
cellules de grille	42	ondes lentes.....	123
cellules de lieu.....	42	ondes PGO.....	124
<i>Cognitive Map Theory</i>	43	oscillations beta	124
complétion de <i>pattern</i>	59	oscillations delta	123
conditionnement classique pavlovien.....	90	oscillations gamma	124
consolidation mnésique	25	oscillations thêta	124
consolidation systémique de la mémoire.....	64	oubli adaptatif.....	35
consolidation/reconsolidation mnésique	27	oubli dépendant des indices de rappel	25
contraintes inhibitrices sur la mémoire et la LTP.....	102	oubli dirigé.....	139
critère de détectabilité de l'hypothèse SPM...80		oubli par déclin actif.....	34
critère de l'altération antérograde ou rétrograde de l'hypothèse SPM	85	oubli par défaut d'encodage.....	24
critère de mimétisme de l'hypothèse SPM	89	oubli par défaut de consolidation.....	25
<i>Delayed-Non-Match-To-Place (DNMTP)</i>	22	oubli par retrieval competition.....	32
dépotentialisation	98	oubli permanent et temporaire	31
engramme	39	plasticité neurale	69
éveil actif.....	122	plasticité structurale.....	74
éveil calme.....	122	<i>population spike</i>	69
fenêtre de sommeil paradoxal.....	127	récepteurs AMPA	71
fEPSP, <i>field Excitatory Post Synaptic Potentials</i>	69	récepteurs NMDA.....	71
flexibilité comportementale.....	107	<i>remapping</i> des cellules de lieu.....	42
fonction d'encodage spatial de l'hippocampe	41	<i>replay</i> neuronal	133
GluA1/GluA2	71	<i>reverse learning</i>	141
habituation	80	rythme circadien	125
hétérosynaptique.....	98	séparation de <i>pattern</i>	50
homéostasie du sommeil	125	<i>sharp wave-ripples (SWRs)</i>	123
hypothèse de la consolidation systémique active	153	<i>Sleep to Forget and Sleep to Remember hypothesis</i>	142
hypothèse séquentielle.....	151	sommeil intermédiaire	123
hypothèse SPM (<i>Synaptic Plasticity and Memory</i>)	78	sommeil lent	122
IEGs, <i>Immediate Early Genes</i>	39	sommeil paradoxal.....	122
interférences proactives et rétroactives	29	<i>spike-time dependent plasticity (STDP)</i>	71
LTD dépendante des récepteurs métabotropiques au glutamate (mGluR) .	100	<i>spindles</i>	123
LTD dépendante des récepteurs NMDA	97	STP, <i>short-term</i> potentialisation.....	75
LTP dépendante des récepteurs NMDA.....	71	SWA, <i>Slow Wave activity</i>	123
mémoire de travail.....	21	synapse.....	69
mémoire épisodique	19	<i>synaptic downscaling</i>	120
mémoire sémantique.....	19	<i>Synaptic Homeostasis Hypothesis (SHY)</i> ...	147
<i>Memory Index Theory</i>	44	test de transfert.....	107
métaplasticité.....	98	théorie de l'oubli par interférences	29
neuroanatomie de l'hippocampe	40	théorie de la transformation	67
neuroanatomie du gyrus denté.....	45	théorie de l'oubli par déclin (<i>decay</i>).....	28
		théorie des traces multiples.....	66
		théorie standard de la consolidation.....	64
		thêta phasique	131
		<i>up- and down-states</i>	123

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Cette revue de la littérature s'articule en quatre grandes parties qui visent à faire une synthèse non exhaustive des travaux de recherche fondateurs mais aussi plus récents ayant permis d'améliorer notre compréhension des processus cognitifs impliquant la mémoire et l'oubli. On peut résumer ces quatre parties en quatre questions fondamentales qui peuvent se poser:

- Partie I: *What?* Qu'est-ce que la mémoire et qu'est-ce que l'oubli ? Comment définit-on ces deux processus, et quelles sont leurs différentes formes?
- Partie II: *Where?* Où dans le cerveau les souvenirs sont-ils stockés ou au contraire oubliés, et quelles sont les fonctions spécifiques de certaines aires cérébrales ?
- Partie III: *How?* Comment les souvenirs sont-ils mémorisés ou oubliés ? Quels sont les mécanismes cellulaires et moléculaires de la mémoire et de l'oubli ?
- Partie IV: *When?* Quand mémorise-t-on ou oublie-t-on une information ? Existe-t-il des périodes privilégiées favorisant la mémoire et l'oubli dans le cycle veille sommeil ?

La cinquième et dernière partie nous permettra de positionner ces travaux de thèse par rapport à la littérature, ainsi que les objectifs et questions auxquelles nous essaierons de fournir des réponses.

J'ai réalisé l'intégralité des figures de cette revue de la littérature, qui sont parfois entièrement originales, ou bien inspirées et retravaillées à partir de figures existantes (auquel cas les références des articles correspondants seront précisées).

"Le commencement de toutes les sciences, c'est l'étonnement de ce que les choses sont ce qu'elles sont."

Aristote (ca 400 av. J.-C)

I- Mémoire et oubli: définitions, classifications et grandes théories

"Memory... is the diary that we all carry about with us."

Oscar Wilde (1854-1900)

"Il est possible de vivre presque sans souvenir et de vivre heureux [...], mais il est encore impossible de vivre sans oublier."

Considérations inactuelles, Friedrich Nietzsche (1844-1900)

La mémoire est essentielle pour la construction de l'individu, mais aussi de la société. En effet, à l'échelle individuelle, imaginer quelqu'un entièrement dépourvu de mémoire revient quelque peu à imaginer un récipient vide, un être sans personnalité ni histoire propre. On peut ainsi voir la mémoire comme le ciment qui nous définit en tant qu'individu, comme le suggérait Ewald Hering en 1895: "*La mémoire connecte d'innombrables phénomènes individuels en un ensemble cohérent, et tout comme le corps serait dispersé comme de la poussière en d'innombrables atomes si l'attraction de la matière n'en maintenait pas l'unité, notre conscience – sans le pouvoir liant de la mémoire – s'effondrerait en autant de fragments qu'elle en contient*". A l'échelle de la société, la mémoire collective est indispensable pour ne pas reproduire les erreurs de nos prédécesseurs, même si l'on peut penser qu'il existe une certaine amnésie collective au vu des actualités récentes. Dans le domaine de la recherche scientifique, la mémoire collective est bien sûr tout aussi essentielle car elle nous permet de ne pas « réinventer la roue » si l'on prend le temps de lire des travaux plus anciens.

Si la mémoire est essentielle à notre construction individuelle et collective, qu'en est-il de son *alter ego*, l'oubli ? L'oubli a longtemps été relégué à un simple défaut de mémoire, toujours considéré négativement. D'ailleurs, en anglais, *forget* provient de *forgytan* qui signifie littéralement "perdre le contrôle sur". Cependant, d'un point de vue évolutif, ce n'est pas une mémoire de type disque dur d'ordinateur, reproduisant fidèlement l'expérience originelle, qui a été sélectionnée pour nous au cours des millénaires qui se sont écoulés depuis l'apparition de nos premiers ancêtres. Au contraire, notre mémoire nous paraît souvent fragile et approximative, en raison de l'existence de l'oubli qui en est indissociable. Cet oubli aurait néanmoins une valeur adaptative et pourrait être essentiel et bénéfique pour le fonctionnement de notre mémoire. Nous allons voir à présent dans ce chapitre la complexité du phénomène d'oubli, qui n'est pas toujours un simple effacement de la mémoire, mais que j'ai pourtant choisi d'aborder parallèlement à la mémoire car ces deux processus pourraient finalement être considérés comme les deux faces d'une même pièce.

A) L'oubli toujours en filigrane des débuts de la théorisation de la mémoire

"Les philosophes spéculent sur la mémoire depuis au moins 2000 ans, mais l'étude scientifique de la mémoire n'a débuté qu'à la fin du siècle dernier" A. Baddeley, in *La Mémoire humaine. Théorie et pratique*, Grenoble, Presses universitaires de Grenoble, 1993, p.9

La mémoire a fasciné l'Homme depuis toujours, et d'ailleurs les Grecs la vénéraient sous la forme d'une déesse, Mnémosyne, la mère de toutes les Muses. Sans mémoire en effet, pas de musique ni de poème possible, puisque les notes ou les vers disparaîtraient avant d'avoir pu former une mélodie ou une rime. C'est pourquoi l'Homme a toujours cherché des "prothèses" pour sa mémoire défaillante, comme par exemple l'écriture. Et aujourd'hui encore, on fait souvent appel à cette prothèse de mémoire pour pouvoir être en mesure de ne rien oublier lorsque l'on fait ses courses. De tout temps, ces différentes prothèses ont elles-mêmes inspiré des métaphores pour essayer de définir la mémoire. Ces métaphores ont été des facteurs de maturation scientifique et des instruments heuristiques, comme

le décrit très bien Douwe Draaisma dans son livre *Metaphors of Memory* (Draaisma and Vincent, 2000), dont je me suis beaucoup inspirée pour rédiger cet historique de la recherche sur la mémoire et l'oubli. Ainsi, dans *Théétète*, et pour parler de la mémoire, Platon (ca 400 av. J.-C) utilisait la métaphore de la tablette de cire, l'instrument le plus utilisé pour prendre rapidement des notes dans l'antiquité : « toutes les fois que nous voulons nous souvenir de quelque-chose que nous avons vu, ou entendu, ou conçu nous-mêmes, nous tenons ce bloc (de cire) sous nos sensations et nos conceptions et les y imprimons [...] et ce qui a été imprimé ainsi, nous nous le rappelons et le savons ». Cette métaphore fait écho à tout le lexique de la mémoire autour des mots comme « impression » ou « graver », encore utilisés aujourd'hui pour parler de la mémoire. Ne dit-on pas que nos impressions sont gravées en mémoire ? De manière intéressante, la métaphore de Platon concernant la mémoire faisait déjà référence à l'oubli : « ce qui a été imprimé ainsi, nous nous le rappelons et le savons, tant que l'image reste sur la cire, tandis que ce qui s'est effacé ou qu'il a été impossible de graver, nous l'oublions et ne le savons pas ». Il semble donc déjà émerger avec Platon une distinction entre deux formes d'oubli, qui peut correspondre soit à un effacement de quelque-chose déjà stocké en mémoire, soit à un défaut de gravure (ou d'encodage, comme nous le verrons par la suite). L'inconvénient de la tablette de cire, c'est que ce qu'on y stocke est très limité (il faut imaginer un petit bloc de cire de la taille d'un calepin) et ne perdure pas dans le temps (il suffit de faire fondre la cire pour effacer ce qu'on a écrit dessus). La métaphore de la tablette de cire ne peut donc rendre compte du fait que nous stockons en mémoire un nombre presque illimité de souvenirs, et ce pour toute une vie. Platon propose ainsi une autre métaphore de la mémoire dans *Théétète* : le colombier. Chaque oiseau de ce colombier représenterait un souvenir, et notre colombier quasi-vide à notre naissance se remplirait peu à peu d'oiseaux au cours de notre vie. Cette métaphore a l'avantage de mettre en lumière le processus de rappel de l'information, car Platon nous dit qu'on peut très bien posséder un oiseau dans le colombier de notre mémoire (dans sa niche au sein du colombier, comme un souvenir stocké à un endroit précis de notre cerveau) mais ne pas pour autant le tenir dans notre main à un moment donné (être capable de se rappeler le souvenir en question). Là encore émerge en creux la notion d'oubli, puisqu'on comprend bien qu'un souvenir peut être stocké (l'oiseau est dans le colombier) mais être temporairement inaccessible à notre conscience (l'oiseau n'est pas d'humeur à venir se poser sur notre main). Cette forme d'oubli correspond ainsi à l'oubli d'informations par défaut de rappel, comme nous le verrons par la suite. Platon suggère en outre que l'on peut parfois attraper le mauvais oiseau (« c'est comme si l'on prenait un ramier pour une colombe »), ce qui met encore en lumière une autre forme d'oubli : l'oubli d'un souvenir qui rentre en compétition avec un autre souvenir lors du rappel (*retrieval competition*, détaillé plus loin).

Ces deux métaphores de la tablette de cire et du colombier de Platon permettent également d'illustrer un autre aspect de la mémoire, à savoir sa division entre mémoire à court terme (qui, comme la tablette de cire, est de capacité de stockage limitée et s'efface rapidement) et mémoire à long terme (à la capacité de stockage plus importante et qui permet de stocker des souvenirs toute une vie, dans les niches de notre colombier). La métaphore de la mémoire comme lieu d'emmagasinage à l'image du colombier a été reprise et déclinée en palais, magasin, ou caverne (ou de manière plus moderne, en entrepôt) par un autre auteur de l'Antiquité, Saint Augustin (354-430 av. J.-C). Cependant, Saint Augustin s'est lui posé explicitement des questions sur l'oubli qu'il ne parvenait pourtant pas à résoudre. En effet, les métaphores d'emmagasinage de la mémoire suggèrent que pour se rendre compte qu'un souvenir nous fait défaut, il faudrait parcourir l'ensemble du palais, de l'entrepôt de notre mémoire et constater son absence, ce qui prendrait un certain temps. Or, la rapidité avec laquelle nous nous rendons compte que nous avons oublié quelque-chose ne correspond pas à cette représentation. De la même manière, Saint Augustin était en peine d'expliquer comment nous pouvons savoir que nous ne savons pas : « Mais qu'est-ce que l'oubli, sinon le défaut de mémoire ?

Comment peut-il donc être l'objet présent de mon souvenir, puisque sa présence constitue l'impossibilité du souvenir ? ».

Avec la Renaissance, des auteurs comme Robert Hooke (1635-1703), considéré comme le Léonard de Vinci anglais, ont mis en avant une approche plus mécaniste de la mémoire. Pour expliquer la mémoire visuelle, Hooke s'est par exemple inspiré de la (re)découverte du phénomène de phosphorescence qui faisait sensation à son époque dans les discussions de salons. Tout comme une matière phosphorescente continue à émettre de la lumière après avoir été éclairée, Hooke proposait que le cerveau pourrait assimiler et conserver des impressions lumineuses (les images de nos souvenirs) de façon purement physique grâce à une substance particulière qui permettrait la fixation et la conservation des impressions fournies par les sens. En effet, il était relativement bien accepté depuis l'antiquité que la mémoire pouvait avoir, au moins en partie, une composante de nature organique, probablement localisée dans le cerveau, puisqu'il était bien accepté que si celui-ci était atteint d'une forte fièvre, d'un abus d'alcool ou encore d'un coup violent sur la tête, l'individu pouvait être dans l'incapacité de « se rappeler ». Mais, pour la première fois, avec Hooke, la mémoire était abordée de façon purement mécanique. Mis à part son hypothèse sur la substance cérébrale permettant la fixation de nos souvenirs, Hooke s'est également intéressé à l'espace physique de stockage de la mémoire dans le cerveau. Contrairement à Saint Augustin qui supposait que la mémoire n'a pas de limites physiques, Hooke tenta de quantifier le nombre de représentations stockées par un individu au cours de sa vie. Il retrancha notamment celles qu'il estimait non stockées par manque d'attention (qui correspond d'ailleurs à une forme d'oubli, l'oubli par inattention ou manque d'encodage comme on l'a dit), et celles qui ne sont pas emmagasinées avec soin (qui pourrait correspondre à l'oubli par défaut de consolidation). Ses calculs aboutirent au nombre de 2 millions de souvenirs stockés pour un individu. Il estimait d'autre part que ce nombre ne représentait pas un obstacle pour leur stockage physique car, étant microscopiste, Hooke savait déjà à l'époque qu'une quantité infime de matière pouvait contenir énormément de particules vivantes, et donc potentiellement d'informations.

Afin d'expliquer comment les représentations sont stockées dans le cerveau mais peuvent aussi être oubliées, Hooke s'inspira de Robert Fludd (1574-1637). Lui-même inspiré par les découvertes de Galilée et Copernic au cours de son siècle, Fludd voyait ainsi le cerveau humain comme un microcosme, un univers miniature. Au centre d'une sorte de système solaire mental, Hooke plaçait ainsi l'âme, dont les rayons lumineux éclairent des planètes symbolisant nos souvenirs (**Figure 1**). Hooke faisait appel à plusieurs lois optiques et astronomiques, comme celles décrites par Descartes à la même époque, afin de décrire le processus de mémoire. Ainsi, tout souvenir "éclairé" par les rayons de l'âme peut donc être rappelé à notre attention, d'autant plus facilement qu'il est fortement éclairé et donc proche de l'âme, c'est à dire récemment formé. Grâce à ce modèle, Hooke proposait aussi comment les souvenirs peuvent être oubliés: soit par un déclin de la mémoire (les souvenirs s'éloignent de l'âme au cours du temps et ne sont plus éclairés par ses rayons - ils sont effacés et donc oubliés), soit à cause d'interférences (éclipse d'un souvenir par un autre, qui va intercepter les rayons de l'âme et empêcher momentanément le rappel du souvenir en question). Ainsi, probablement pour la première fois apparaît l'idée que l'oubli peut n'être que temporaire, comme une éclipse de lune est passagère (**Figure 1**, quadrant supérieur gauche). Cette distinction entre oubli par déclin et oubli par interférences est encore utilisée aujourd'hui, comme nous l'aborderons plus loin.

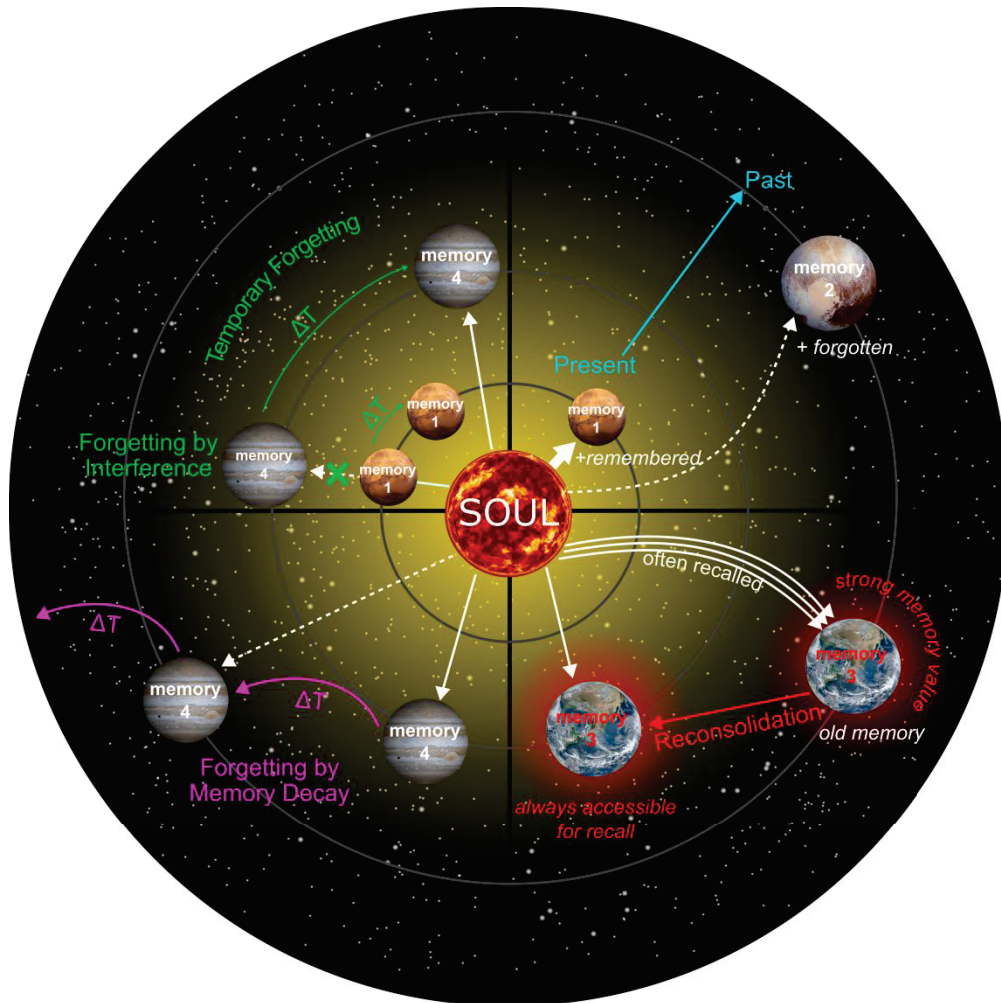


Figure 1: Modèle de la mémoire et l'oubli par Robert Hooke. Les souvenirs les plus proches de l'âme (memory 1) sont davantage éclairés par ses rayons et peuvent donc être facilement rappelés à l'esprit (cadrant supérieur droit). Cependant, au cours du temps, les souvenirs s'éloignent de l'âme (memory 2) et sont donc davantage oubliés car moins éclairés par ses rayons. Cela correspond à la théorie actuelle de l'oubli par déclin de la mémoire avec un oubli progressif des souvenirs au fil du temps, comme une planète qui changerait d'orbite pour s'éloigner de l'âme (memory 4) (cadrant inférieur gauche). Hooke notait cependant que certains souvenirs, même anciens (memory 3) restent facilement accessibles en mémoire, parce qu'ils nous ont fait forte impression (un souvenir fortement émotionnel par exemple) (cadrant inférieur droit). Le fait que ces souvenirs soient souvent rappelés en mémoire les maintiendrait selon Hooke à faible distance de l'âme. De cette manière, ils seraient donc toujours éclairés par ses rayons et resteraient facilement accessibles en mémoire. Ainsi, Hooke décrivait le processus connu aujourd'hui comme la reconsolidation. Enfin, Hooke évoque une autre possibilité d'oubli que le déclin de la mémoire, avec la possibilité qu'un souvenir (memory 1) intercepte les rayons de l'âme qui ne parviennent donc pas à un autre souvenir (memory 4), comme pour une éclipse (cadrant supérieur gauche). On comprend facilement que cette forme d'oubli serait donc temporaire, puisque le souvenir 1 peut ensuite se déplacer par rapport au souvenir 4 et ne plus intercepter les rayons de l'âme. Cette représentation met en lumière l'autre grande théorie actuelle sur l'oubli, à savoir l'oubli par interférences.

Après un petit bon dans le temps de quelques 200 ans, on peut dire que l'étude expérimentale de la mémoire prit un nouveau tournant à la fin du XIX^{ème} siècle avec la figure d'Hermann Ebbinghaus (1850-1909). S'il ne fut pas l'instigateur de l'étude expérimentale de la mémoire, il fut néanmoins le premier à concevoir et à exécuter un programme expérimental visant à comprendre celle-ci. Il identifia ainsi deux facteurs facilement quantifiables pour l'étude de la mémoire : 1) le temps écoulé entre la mise en mémoire d'un souvenir (d'un apprentissage par exemple) et son rappel, et 2) le nombre de répétitions nécessaires pour mettre en mémoire une information. Dans son étude, Ebbinghaus fut à la fois expérimentateur et sujet. Il se distribuait des séries de cartes sur lesquelles il avait écrit plus de 2300 syllabes sans aucun sens particulier, et mesurait le nombre de fois où il devait lire une liste

donnée pour la mémoriser sans faire d'erreur (Ebbinghaus, 1885) (**Figure 2**). Ensuite, après un intervalle de temps allant de 20 minutes à plusieurs dizaines de jours, il mesurait à nouveau le nombre de répétition de lecture dont il avait besoin pour réapprendre la liste (normalement inférieur à celui du premier apprentissage). Dans cette étude de la mémoire, Ebbinghaus cherchait donc à savoir à quel rythme il oubliait les listes de syllabes, ce qui l'a conduit à établir sa fameuse « courbe de l'oubli ». Il a ainsi montré que lors d'une première phase assez courte de moins d'une heure suivant la mise en mémoire, on oublie rapidement un important pourcentage (environ 70%) d'informations stockées (ici des syllabes). Mais il a montré que passé ce délai d'une heure, le pourcentage d'informations qui restent stockées, certes faible ($\approx 20\%$), reste stable pendant plusieurs jours. Ces données vont dans le sens de la théorie de l'oubli par déclin de la mémoire. Elles illustrent également la distinction déjà visible dans les métaphores de la tablette de cire et du colombier de Platon, entre mémoire à court terme (moins d'une heure) et mémoire à long terme (plus d'une heure). Grâce à son programme d'expérimentation, Ebbinghaus mit également en valeur le phénomène d'apprentissage espacé (par opposition à l'apprentissage massé, communément appelé « bachotage ») qui permet de ralentir la courbe de l'oubli. Cet effet d'espacement a été interprété bien plus tard d'une façon surprenante impliquant les processus d'oubli (Cuddy and Jacoby, 1982). Pour Cuddy et Jacoby, le bénéfice pour la mémoire d'un apprentissage espacé (ou distribué dans le temps) serait dû au fait qu'on a le temps d'oublier entre deux sessions d'apprentissage, et donc de mieux réapprendre et de reconsolider l'information par la suite (contrairement à un apprentissage massé durant lequel les sessions d'apprentissage sont tellement proches les unes des autres que cet oubli ne peut avoir lieu). En effet, ces auteurs expliquent que le traitement répété d'une information augmente sa mémorisation, mais que ce traitement ne sera répété que si l'information n'est pas déjà accessible et donc si elle a été, au moins un peu, oubliée. Ce dernier exemple montre bien que de tout temps l'étude de la mémoire a été indissociable de l'étude de l'oubli, et que ce dernier n'est pas seulement le côté sombre de la mémoire, comme nous allons le voir par la suite. Plusieurs auteurs de la fin du XIX^{ème} siècle tels que Baudelaire (1821-1867), Nietzsche (1844-1900) ou Bergson (1859-1941) ont en effet réhabilité la valeur de l'oubli.

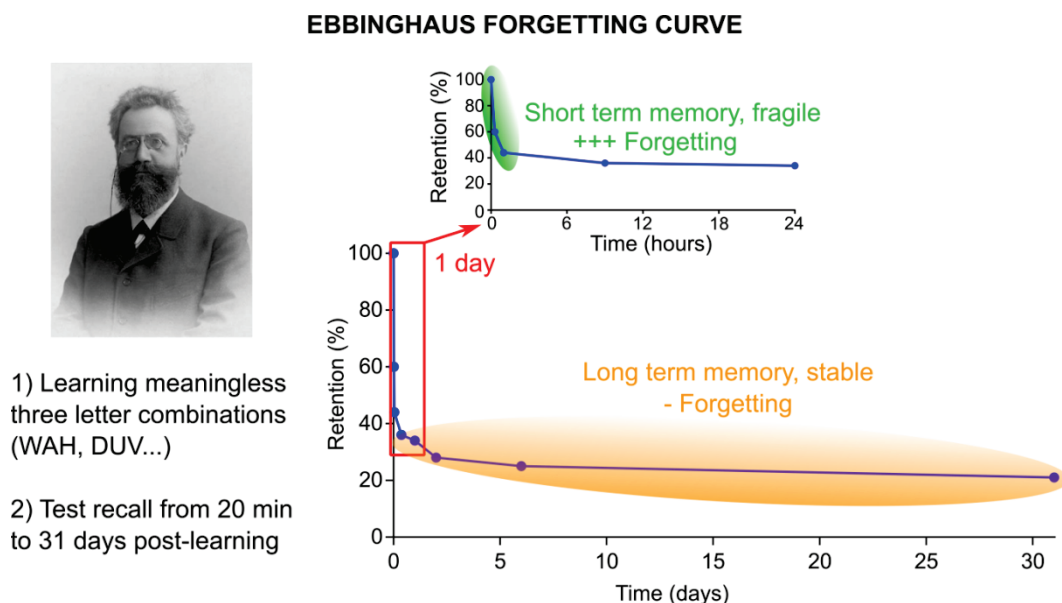


Figure 2 : la courbe de l'oubli d'Ebbinghaus. Après avoir appris une liste de syllabes de 3 lettres sans aucun sens, Ebbinghaus testa sur lui-même le pourcentage de rétention mnésique pour cette liste à des intervalles de temps allant de 20 minutes à 31 jours post-apprentissage. Il obtint ainsi une "courbe de l'oubli" qui s'approche d'une loi de puissance. On y observe une première période de déclin initial très rapide (beaucoup d'oubli) de la rétention, durant laquelle 70% des informations encodées en mémoire ont été oubliées. Cette période correspond à peu près à l'échelle de temps communément donnée à la mémoire à court terme. Ensuite,

on retrouve une période de plus grande stabilité de la rétention (moins d'oubli) avec seulement 20 % des informations qui restent stockées en mémoire. Cette longue période de stabilité correspondrait elle à l'échelle de temps communément donnée à la mémoire à long terme. Adapté de (Ebbinghaus, 1885).

B) Une première grande distinction entre mémoire déclarative et non déclarative, associées à des formes d'oubli différentes

L'étude de la mémoire chez l'Homme a débuté par l'analyse de cas de patients avec des accidents ou des pathologies qui conduisaient à des lésions de certaines aires cérébrales, avec pour conséquence des perturbations variées de fonctions cognitives. Ainsi, notre compréhension de la mémoire doit beaucoup à Henry Gustav Molaison, le fameux patient H.M., qui souffrait d'épilepsie et reçut donc comme traitement une ablation bilatérale du lobe temporal médian contenant entre autres l'hippocampe (Scoville and Milner, 1957). Il fut ainsi nommé l'Homme sans mémoire en raison de son amnésie antérograde qui l'empêchait de former de nouveaux souvenirs concernant des événements ou des faits. En revanche, il était capable d'apprendre de nouvelles tâches motrices (par exemple, apprendre à dessiner une étoile en quelques jours, c'est à dire comme un sujet sain, en ne regardant sa feuille que dans la réflexion d'un miroir), même s'il ne gardait aucun souvenir de ses sessions d'apprentissage. Cette découverte qu'une lésion d'une région cérébrale peut affecter spécifiquement un type de mémoire en laissant d'autres formes de mémoires intactes a permis d'esquisser une véritable taxonomie de la mémoire (ici la mémoire à long terme), en distinguant notamment deux grandes catégories (Cohen and Squire, 1980). La première (le "*knowing that*") correspond à celle qui était déficiente chez le patient H.M., à savoir la mémoire des faits – mémoire sémantique – et des événements de la vie – mémoire épisodique (deux formes de mémoires décrites plus tard par Endel Tulving (Tulving, 1987)), que l'on peut verbaliser/déclarer, d'où son nom de mémoire déclarative (**Figure 3**). La mémoire déclarative est donc dépendante de l'hippocampe et des structures qui lui sont associées, comme l'illustre sa déficience chez le patient H.M. Elle est aussi appelée mémoire explicite car elle implique un rappel conscient (explicite) d'informations. La seconde grande catégorie (le "*knowing how*"), la mémoire non déclarative, contiendrait notamment la mémoire des habiletés (motrices en particulier) et des habitudes, et peut s'acquérir sans attention consciente (**Figure 3**). Cette mémoire était visiblement préservée chez le patient H.M et serait donc indépendante de l'hippocampe. Elle est aussi appelée mémoire implicite car elle implique un rappel non-intentionnel. Elle peut elle-même se diviser en plusieurs types de mémoire (mémoire procédurale, *priming*, conditionnement classique, apprentissage non-associatif).

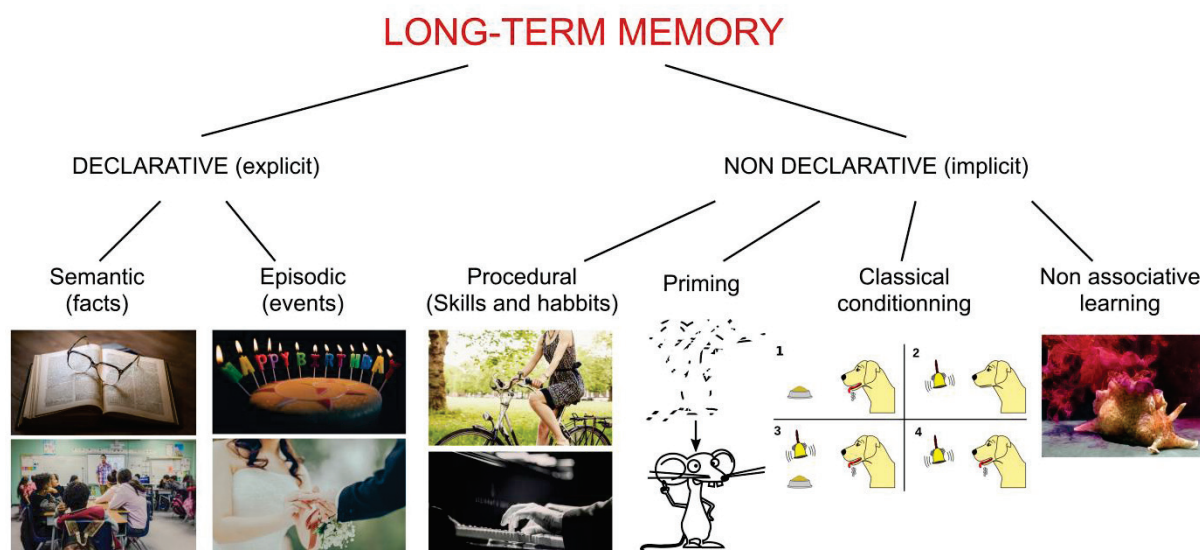


Figure 3: Une taxonomie de la mémoire. Une première distinction sépare la mémoire déclarative (que l'on peut verbaliser) de la mémoire non déclarative (décrite comme inconsciente). Au sein de la mémoire déclarative, on distingue d'abord la mémoire sémantique qui contient les faits, le savoir accumulé, séparés de leur contexte et valables dans le présent. L'autre catégorie de la mémoire déclarative est la mémoire des événements autobiographiques du passé. D'autre part, la mémoire non déclarative contient tout d'abord la mémoire procédurale des habitudes et des capacités, notamment motrices et mécaniques. L'amorçage (*priming*) correspond à la mémoire qui nous permet de reconnaître une information déjà stockée et présentée de façon partielle. Le conditionnement classique (pavlovien) est un apprentissage associatif qui associe un stimulus conditionnel initialement neutre (sonnerie de cloche) avec un stimulus inconditionnel (nourriture), ce qui déclenche une réponse conditionnée (salivation) suite à la simple présentation du stimulus conditionnel. Enfin, l'apprentissage non associatif est un changement relativement permanent de la force de réponse à un simple stimulus en raison de l'exposition répétée à ce stimulus (par exemple le phénomène d'habituation chez l'aplysie). Taxonomie proposée par (Squire, 2004).

De manière intéressante, l'oubli pourrait jouer un rôle actif dans cette taxonomie de la mémoire, par exemple pour la transformation d'une mémoire épisodique en une mémoire sémantique. En effet, la mémoire sémantique fait référence à des savoirs, des concepts (par exemple je sais qu'Anne de Bretagne fut reine de France) détachés d'expériences individuelles ou du contexte d'apprentissage qui constituent la mémoire épisodique (je l'ai probablement appris au château des ducs de Bretagne à Nantes lors d'une sortie scolaire en CM2). On peut ainsi faire appel à ces savoirs de la mémoire sémantique sans se souvenir du contexte dans lequel on les a appris : je peux me rappeler qu'Anne de Bretagne fut reine de France sans pour autant me rappeler de ma sortie scolaire (je sais aussi que Paris est la capitale de la France depuis mon plus jeune âge et je suis incapable de me rappeler dans quel contexte j'étais quand je l'ai appris la première fois). Car finalement, ce qui est stocké en mémoire sémantique se réduirait à l'essence (le "*gist*") d'une expérience personnelle initialement stockée en mémoire épisodique. Une hypothèse sur la création de la mémoire sémantique par l'extraction de l'essence des expériences individuelles donne ainsi un rôle de premier plan à l'oubli. En effet, l'oubli permettrait d'oublier les détails de l'expérience personnelle pour n'en garder que l'essentiel (le savoir associé) pour permettre la transformation d'une mémoire épisodique en une mémoire sémantique (Richards and Frankland, 2017). Plus généralement, l'oubli aurait en fait un rôle dans l'abstraction/généralisation des connaissances en évitant l'*overfitting*, comme le décrivent Richards et Frankland dans leur revue récente. L'*overfitting* est une notion très utilisée en statistique et en *machine learning*, qui correspond à la reproduction trop précise de données expérimentales par des modèles complexes. L'*overfitting* peut ainsi donner lieu à des prédictions erronées de données inconnues en raison de la concentration trop importante sur les particularités des données expérimentales utilisées pour générer le modèle (Hawkins, 2004). Autrement dit, l'*overfitting* empêcherait l'abstraction des règles plus générales en prenant trop en compte les détails d'une expérience particulière. En appliquant cette notion aux phénomènes d'apprentissage et de mémorisation, l'oubli des informations non pertinentes permettrait la formation de connaissances plus optimales et plus flexibles par des processus d'abstraction, alors que l'*overfitting* l'empêcherait. Ces processus d'abstraction nécessitant l'oubli pourraient d'ailleurs être impliqués dans d'autres formes de mémoire de la taxonomie citée plus haut, en permettant par exemple le passage d'une mémoire procédurale implicite à une mémoire plus explicite. Une étude a ainsi montré que des sujets peuvent développer une connaissance explicite sur les séquences d'une tâche implicite de *serial reaction time* par des processus d'abstraction, qui bénéficieraient d'ailleurs du rôle du sommeil comme nous le verrons par la suite (Fischer et al., 2006).

Bien que la taxonomie de la mémoire permette d'expliquer les déficits observés chez les patients amnésiques tels que le patient H.M., elle est critiquable car elle mélange des catégories basées sur le contenu de la mémoire (sémantique, épisodique, procédurale), sur le type d'apprentissage (associatif ou non) et sur la dynamique de la mémoire (*priming*). Elle ne rend donc pas compte des fonctionnements cognitifs similaires qu'auraient différentes formes de mémoire, et par extension des

fonctionnements similaires des formes d'oubli. Certains auteurs comme Cubelli proposent ainsi de nouvelles taxonomie de la mémoire qui permettent une meilleure classification des mémoires et des oublis selon des processus cognitifs communs (Cubelli, 2010). En effet, tout comme la mémoire, l'oubli ne serait pas non plus un phénomène unitaire, et comme nous avons commencé à l'évoquer dans ce début d'introduction, il n'existerait pas UN oubli, mais DES formes d'oubli distinctes. Par exemple, on sait que la courbe d'oubli n'est pas la même selon le type de mémoire impliqué. En effet, les travaux d'Ebbinghaus montrent que l'oubli d'informations semble très important directement après l'apprentissage (dans les minutes qui suivent), puis semble ralentir par la suite (Ebbinghaus, 1885). Cependant, dans le cas de la mémoire autobiographique, l'oubli agit selon un gradient rétrograde, avec des souvenirs récents qui restent plus vivaces en mémoire que les souvenirs anciens, même si on peut remarquer que les souvenirs formés autour de l'âge de 20 ans seraient davantage préservés de l'oubli (Rubin et al., 1998). Il existe également des cas où l'oubli est très rapide et efface toute information en quelques secondes, comme c'est le cas lorsque l'on doit faire du calcul mental et qu'il nous faut retenir uniquement le résultat final de nos opérations sans pour autant retenir le résultat de toutes les opérations intermédiaires qu'on a effectuées pour arriver à ce résultat final. Cette forme d'oubli correspond à un autre type de mémoire et à une autre grande subdivision de la mémoire: la mémoire à court terme ou mémoire de travail, qui s'oppose à la mémoire à long terme.

C) Mémoire à court terme versus mémoire à long terme : l'oubli comme chef d'orchestre ?

Comme nous l'avons abordé précédemment dans l'historique sur la mémoire et l'oubli, dès l'Antiquité avec Platon émergeait l'idée qu'il existerait une distinction entre une mémoire fragile qui s'efface rapidement (cf. la métaphore de la tablette de cire) et une mémoire plus durable qui peut durer toute une vie (cf. la métaphore du colombier). Certainement inspiré par la courbe de l'oubli d'Ebbinghaus (**Figure 2**), c'est William James qui en 1890 fut le premier à formaliser une distinction théorique entre une mémoire primaire (que l'on appelle aujourd'hui mémoire à court terme ou mémoire de travail) qui correspondait selon lui à "l'état d'esprit actuel", et une mémoire secondaire (mémoire à long terme) qui correspondrait à la connaissance d'états d'esprit précédents (James, 1890). Cette distinction fut renforcée par l'observation chez le patient H.M. d'une mémoire à court terme préservée (il était en effet capable de retenir en mémoire des informations pour une courte période de temps, seulement s'il n'était pas perturbé par une autre tâche mentale pendant ce délai) mais d'une mémoire à long terme altérée (Scoville and Milner, 1957). Cette indépendance apparente de ces deux types de mémoire a donc conduit à l'étude séparée de ces deux processus cognitifs.

1) La mémoire à court terme ou mémoire de travail

Une première définition de la mémoire à court terme provient d'Atkinson et Shiffrin qui la décrivent comme un simple système de stockage temporaire, par lequel l'information peut transiter avant d'être dans certains cas transférée dans une forme plus durable de mémoire à long terme (Atkinson and Shiffrin, 1968). Cependant, cette définition peut paraître réductrice car elle n'explique pas comment nous sommes capables de manipuler l'information tout en la stockant à court terme, comme nous le faisons pour faire du calcul mental par exemple. Afin de prendre en compte cette possibilité de manipulation de l'information, et en s'inspirant du lexique de l'ordinateur (la « prothèse » de mémoire inventée au siècle dernier), Miller, Galanter et Pribram proposèrent ainsi le terme de mémoire de travail (ou *working memory* en anglais, WM) qui faisait référence à la RAM, la mémoire vive des ordinateurs qui leur permet de stocker rapidement mais de manière provisoire des informations (Miller et al., 1960). Cette forme de mémoire rapidement accessible nous permettrait ainsi de planifier des actions et de guider notre comportement selon notre connaissance générale du monde. Bien que

dans la littérature une distinction est parfois faite entre les termes de mémoire à court terme et WM (Walrave et al., 2016), ces deux dénominations sont très souvent utilisées comme synonymes (Cowan, 2008).

En ce qui concerne les études sur la cognition humaine, plusieurs auteurs ont proposé des modèles de fonctionnement de la WM, comme Baddeley et son *multicomponent model* (Baddeley, 2012), ou bien Cowan et sa théorie de *l'embedded process* (Cowan, 2008). Le point commun de tous ces modèles est la capacité limitée de stockage de cette forme de mémoire, que ce soit en termes de nombre d'items stockés (entre 4 (Baddeley, 2012; Cowan, 2001) et 7 (Miller, 1956) selon les auteurs), ou de durée de stockage. Concernant cette durée, les modèles restent souvent vagues en la définissant comme brève (Baddeley, 2010), mais se situant généralement autour de quelques secondes: Cowan trouva ainsi que la mémoire d'un son disparaît après 5 à 10 secondes (Cowan et al., 1997). Cependant des modèles plus récents de la WM remettent en question cette capacité limitée concernant le nombre d'items stockés (Ma et al., 2014) mais également sa durée de vie limitée à la dizaine de secondes (Bigelow and Poremba, 2015; Bohbot et al., 1996; Overman and Doty, 1980). En effet, on utilise souvent l'exemple de la mémoire de la place de parking pour illustrer la mémoire de travail, lorsque l'on fait par exemple ses courses au centre commercial et qu'on doit se rappeler où est garé sa voiture. Pourtant, dans ce cas précis, la rétention de l'information peut aller jusqu'à plusieurs minutes, voire plusieurs heures (tout dépend des courses que l'on a à faire ce jour-là), ce qui pourrait alors plutôt la classer comme une mémoire à long terme. Mais peut-on pour autant considérer que cette information, qui ne nous est utile que pour un temps relativement court (et doit donc être stockée seulement temporairement), appartient à la mémoire à long terme au même titre que le souvenir de la fête d'anniversaire de nos 18 ans ou le jour de notre remise de diplôme ? Pour résoudre ce problème, le groupe de Tonegawa avait proposé chez le rongeur le terme de *working/episodic-like memory* dans les années 2000 (Zeng et al., 2001), terme que ces auteurs n'ont néanmoins plus jamais utilisé par la suite. Jonides lui préfère noter que perception, mémoire à court terme et mémoire à long terme mettent en jeu les mêmes structures cérébrales (Jonides et al., 2008). C'est pourquoi Cowan a défini la WM comme un processus qui permet à une trace mnésique de la mémoire à long terme d'être réactivée et maintenue dans un état particulièrement accessible durant un temps, en revanche, relativement court grâce à la capacité limitée de notre focus attentionnel (Cowan, 2005). On comprend donc bien ici que la frontière entre WM et mémoire à long terme n'est donc pas si nette qu'on pouvait le penser auparavant (pour une revue, voir (Ranganath and Blumenfeld, 2005)).

D'autre part, en neurosciences comportementales chez l'animal (rongeurs), le terme de WM fut utilisé pour la première fois par Olton pour caractériser « *la capacité d'un animal à assurer le suivi de sa position dans l'espace, en gardant en mémoire ses trajets passés* » (Olton, 1979). Avec des tâches comportementales comprenant plusieurs essais, Olton résumait ainsi la contribution de la WM chez le rat: « *l'information acquise au cours d'un essai donné n'est utile que pour cet essai* » (Olton et al., 1980). Généralement la mémoire de travail est étudiée chez les rongeurs en utilisant la tendance naturelle de ces derniers à ne pas visiter deux fois le même endroit, un comportement nommé alternation spontanée par Tolman (Tolman, 1925). En effet, confronté à un choix entre deux environnements, un familier et un nouveau, le rat a spontanément tendance à privilégier la visite de l'environnement qui lui paraît le moins familier (notamment pour optimiser sa recherche de nourriture dans des endroits non encore explorés). C'est pour cette raison qu'un paradigme de *Delayed-Non-Match-To-Place* (DNMTP) est souvent utilisé pour tester la WM chez le rongeur. Lors d'une première phase de présentation, l'animal peut ainsi être tout d'abord contraint de visiter un bras dans un labyrinthe (par exemple un labyrinthe en T ou en Y) afin de recevoir une récompense alimentaire, l'autre bras de ce labyrinthe étant inaccessible. Puis, après un court délai de rétention, il fait face à un

choix (phase de choix) qui consiste à entrer soit dans le bras qu'il vient de visiter (sans récompense puisqu'il vient de l'obtenir), soit au contraire dans un nouveau bras au bout duquel il peut obtenir une seconde récompense alimentaire. Un choix correct est bien évidemment évalué par la capacité de l'animal à choisir ce nouveau bras. On peut ainsi mesurer la WM de l'animal, à savoir sa capacité à garder en mémoire le bras déjà visité pendant quelques secondes et d'utiliser cette information pour choisir le nouveau bras. Une des caractéristiques de la WM est donc que l'information stockée au cours d'un essai donné n'est utile que pour cet essai. Comme pour l'Homme, la capacité de stockage en WM du rongeur est supposée être de courte durée puisque l'augmentation du délai entre la phase de présentation et la phase de choix (au-delà de quelques minutes) entraîne une baisse de performance des rats testés (Dudchenko, 2001).

Que ce soit dans la littérature sur la cognition humaine ou sur le comportement animal, il existe donc un consensus relatif sur la capacité limitée (dans le temps, mais aussi en terme de contenu) de la WM, même si ses frontières ne sont pas précises. Cela suggère donc qu'après un temps donné, l'information stockée en WM n'est plus disponible, et donc oubliée (ou alors transférée en mémoire à long terme pour un stockage plus durable). Cet oubli serait d'ailleurs utile pour mettre à jour notre WM concernant des informations très variables dans le temps (comme notre place de parking par exemple, qui une fois rappelée doit être oubliée afin de ne pas interférer avec le stockage et le rappel d'une nouvelle place de parking lorsque l'on retourne au supermarché une semaine plus tard par exemple). D'ailleurs, Dudchenko écrivait à propos de la mémoire à court terme: *“La mémoire de travail est une forme de mémoire à court terme dont le contenu, une fois utilisé, devrait être oublié ou ignoré [...], et pourrait être non pas une forme de mémoire, mais plutôt une forme d'oubli”* (Dudchenko, 2004). L'oubli semble donc être complètement inhérent au concept de WM.

2) La mémoire à long terme ou mémoire de référence

La mémoire à long terme, dont nous avons abordé la classification entre mémoire déclarative et non déclarative dans la partie précédente, est, en regard de la WM, un système de stockage permettant l'emmagasinage de grandes quantités d'informations pour une longue période de temps. Sa capacité de stockage est théoriquement illimitée, contrairement à celle de la WM. Les informations transitent d'abord en WM avant d'être soit oubliées soit transférées en mémoire à long terme. Certains souvenirs ne nécessitent aucun effort conscient pour être stockés à vie dans notre mémoire à long terme (un mariage, un accident de voiture... etc). La valence émotionnelle des souvenirs influence en effet leur stockage en mémoire à long terme (Heuer and Reisberg, 1990), les événements à forte valence émotionnelle restant plus fortement ancrés en mémoire. Cependant, hormis ces souvenirs chargés émotionnellement, le stockage en mémoire à long terme nécessite souvent un apprentissage répétitif, « incrémental », par exemple pour retenir un cours. C'est ce qui la différencie encore de la mémoire à court terme qui ne nécessite pas cet apprentissage répété. Nous avons abordé précédemment le rôle primordial de l'oubli dans la WM. Or, même si cela peut paraître paradoxal en raison du caractère pérenne de la mémoire à long terme, l'oubli peut également la favoriser. En effet, comme abordé précédemment, les travaux d'Ebbinghaus suggéraient déjà que plus les sessions d'apprentissage étaient espacées, meilleure était la rétention de l'information en mémoire à long terme (Ebbinghaus, 1885), ce qui par la suite a été redémontré (Glenberg, 1979). Nous avons ainsi parlé des travaux de Cuddy et Jacoby qui ont suggéré que c'est l'oubli adaptatif qui serait responsable de ce bénéfice de l'apprentissage espacé ou distribué dans le temps (Cuddy and Jacoby, 1982): en laissant le temps d'oublier entre deux sessions d'apprentissage, l'information pourrait être traitée et consolidée à nouveau de manière plus solide.

Bien sûr la mémoire à long terme, en particulier la mémoire déclarative, n'est pas aussi simple à étudier chez l'animal qui ne peut verbaliser, et donc « déclarer » ses souvenirs. Il n'est d'ailleurs pas possible de prouver que les animaux ont une capacité de rappel conscient d'un souvenir. Cependant, nous savons que l'hippocampe est nécessaire pour le fonctionnement de la mémoire déclarative chez l'Homme depuis l'étude du patient H.M. De plus, il a été démontré chez l'animal que l'hippocampe est essentiel au codage de l'espace (O'Keefe and Dostrovsky, 1971) et son intégrité fonctionnelle est indispensable à la résolution de tâches de mémoire spatiale (Moser et al., 1995). Il est donc probable que la mémoire déclarative chez l'Homme et de la mémoire spatiale chez l'Homme et l'animal partagent les mêmes mécanismes. C'est pourquoi des tâches de mémoire à long terme (souvent appelée « mémoire de référence », *reference memory* ou RM chez l'animal) spatiales sont souvent utilisées chez l'animal comme modèle de la mémoire à long terme humaine. La RM spatiale est ainsi une forme de mémoire à long terme qui renferme les aspects spatiaux, contextuels et factuels d'une tâche dont la règle reste constante au cours d'essais différents, et qui nécessite cette répétition d'essais pour un stockage durable et stable de l'information commune à tous ces essais qu'il faut retenir (contrairement aux tâches de WM lors desquelles l'information à retenir change à chaque essai) (Olton et al., 1980). Sont classiquement utilisées des tâches de RM dans la piscine de Morris, le labyrinthe radial ou le labyrinthe de Barnes. Il est cependant à noter que toutes les tâches comportementales ont une composante de RM. Par exemple, même dans une tâche de WM basée sur le paradigme DNMT (décrit auparavant), il y a des règles fixes que l'animal acquiert au cours des essais et jours successifs d'apprentissage : le fait qu'une phase de choix suit toujours une phase de présentation, le fait que les récompenses sont toujours au bout des bras, ou encore la règle selon laquelle le rat doit choisir le bras non visité précédemment. Il est donc probable que les informations stockées en WM et en RM interagissent entre elles, comme supposé par un article récent du groupe de Roberts (Guitar and Roberts, 2015). En utilisant une tâche de RM et une tâche de WM au sein du même labyrinthe radial, ils ont ainsi montré que la WM et la RM seraient des systèmes indépendants mais qui peuvent se faciliter mutuellement ou rentrer en compétition. L'indépendance de ces deux systèmes de mémoire semble être confirmée par des études d'inactivation génétiques de gènes impliqués dans la plasticité synaptique, avec par exemple un effet sélectif seulement sur la WM et pas la RM (Niewoehner et al., 2007; Sanderson et al., 2009; Schmitt et al., 2003).

D) Une mise en mémoire et un rappel à plusieurs étapes, dont chacune peut être perturbée par, et/ou entraîner l'oubli

Nous avons abordé dans les parties précédentes la classification de la mémoire (entre mémoire à court terme et mémoire à long terme, elle-même divisée en mémoire déclarative et non déclarative), mais il reste à comprendre les étapes de la formation de la mémoire à long terme. Chacune de ces étapes peut être sujette à l'oubli dans des formes différentes.

Tout d'abord, avant tout stockage à long terme, l'information doit être encodée. Face à un stimulus perçu par nos organes sensoriels, nous pouvons soit ignorer ce stimulus soit y prêter attention afin de permettre l'encodage de l'information que nous en tirons. L'encodage, qui nécessite l'attention, est donc la première étape de la formation d'une mémoire à court ou à long terme. Ainsi, un défaut d'encodage peut déjà être considéré comme une forme d'oubli (Levy et al., 2010) (**Figure 4a**). Par exemple, si ce matin j'ai oublié où j'avais mis mes clés, c'est peut-être parce qu'hier en rentrant chez moi je n'ai pas prêté attention à l'endroit où je les ai déposées. Cette forme d'oubli par défaut d'encodage correspond à une grande partie des oublis de notre vie quotidienne, et pourtant beaucoup de théories de l'oubli ignorent cette cause. Cependant, un défaut d'attention durant l'encodage ne peut pas expliquer toutes les formes d'oubli, étant donné que nous sommes souvent capables de faire appel à

un souvenir à un moment donné et que nous pouvons perdre cette capacité par la suite avec le sentiment d'avoir oublié quelque-chose que nous savions.

Après son encodage, la trace mnésique peut subir un phénomène de renforcement pour permettre son stockage durable et passer d'une mémoire à court terme vers une mémoire à long terme plus stable et durable. Le terme de consolidation fut proposé pour la première fois par Müller et Pilzecker en 1900 (Müller and Pilzecker, 1900). On appelle ainsi consolidation le processus qui permet, après encodage, la « transformation » d'une trace mnésique labile en une trace stable stockée à long terme. Cette consolidation prend un certain temps (estimé entre quelques heures à quelques années pour l'Homme), comme illustré par les premiers travaux expérimentaux sur l'amnésie rétrograde de Duncan (Duncan, 1949). En effet, plus un choc électroconvulsif amnésiant était administré tôt après un apprentissage, plus les déficits de mémoire étaient importants. Il existe donc une fenêtre de temps après l'encodage d'une information pendant laquelle la trace mnésique de cette information est dans un état labile et fragile, et si un traitement perturbe sa consolidation pendant cette fenêtre, ce traitement empêche le stockage à long terme de cette mémoire et entraîne donc sa perte (Gisquet-Verrier and Riccio, 2018). Nous aborderons plus en détail le rôle essentiel de l'hippocampe dans cette consolidation dans la partie II ainsi que les mécanismes moléculaires qui permettent la consolidation de la mémoire dans la partie III. Cette étape de la consolidation de la mémoire peut également entraîner l'oubli (**Figure 4b**). John Wixted a ainsi défendu la théorie du défaut de consolidation pour expliquer l'oubli (Wixted, 2004). En partant de la courbe de l'oubli d'Ebbinghaus ainsi que des données sur l'amnésie rétrograde, Wixted a ainsi émis l'hypothèse que les souvenirs les plus anciens sont plus résistants à l'oubli car ils ont eu le temps de se consolider. Une perturbation de la consolidation mènerait donc bien à l'oubli de l'information encodée. Cependant cette perturbation de la consolidation, tout comme le défaut d'encodage, suppose que l'oubli est un phénomène permanent, impliquant la disparition définitive de l'information. En effet, une information, si elle est non consolidée en mémoire, est supposée perdue à jamais. Or, nous avons tous expérimenté le fait d'oublier temporairement une information, pour mieux nous en rappeler plus tard de manière plus ou moins soudaine (hier en regardant un film j'ai oublié le nom d'un acteur que je connais, pour finalement être capable de m'en rappeler aujourd'hui). L'oubli par défaut d'encodage ou de consolidation ne peut donc expliquer à lui seul toutes les formes d'oubli.

Après un encodage et une consolidation en mémoire à long terme réussis, le souvenir doit pouvoir être rappelé lorsque nous en avons besoin. Or ce rappel n'est pas toujours possible, ce qui pourrait expliquer les formes d'oubli temporaires. Mais parfois, il nous suffit juste d'un petit indice pour que le souvenir nous revienne en mémoire, ce qui a conduit à définir une forme d'oubli due à des indices de rappel insuffisants ou inappropriés (Levy et al., 2010) (**Figure 4c2**). Par exemple, dans une étude, des plongeurs devaient apprendre une série de mots lorsqu'ils étaient sous l'eau, et il leur était ensuite demandé de la restituer soit sous l'eau (dans le même contexte) soit à l'air libre (dans un contexte différent de celui dans lequel ils avaient appris ces mots) (Godden and Baddeley, 1975). Ainsi, les plongeurs pouvaient restituer davantage de mots lorsque les conditions du rappel étaient similaires aux conditions d'apprentissage (sous l'eau), ce qui illustre le fait que le rappel ne dépend pas seulement de l'encodage en lui-même, mais également du contexte de cet encodage. Le rappel mnésique est non seulement dépendant du contexte extérieur d'encodage et de rappel, mais également de l'état interne du sujet: des rats qui ont appris une tâche en étant sous l'influence de pentobarbital n'ont de bonnes performances de rappel que s'ils sont à nouveau mis sous pentobarbital (Overton, 1964). Tulving émet ainsi la théorie de l'oubli dépendant des indices de rappel (*cue dependent forgetting*), en différenciant les indices de rappel liées à l'état interne du sujet (humeur, fatigue, sous influence de drogues...) (*state dependent forgetting*) et les indices liées à des stimuli externes (bruits,

odeurs, objets...) (*context dependent forgetting*) (Tulving and Thomson, 1973). Ainsi, il serait préférable que ces indices présents lors de l'encodage soient présents au moment du rappel du souvenir, et leur absence pourrait entraîner un oubli temporaire et une inaccessibilité de l'information recherchée. L'oubli pourrait donc émerger d'un décalage entre le contexte d'encodage et le contexte de rappel, décalage qui est susceptible d'augmenter au cours du temps.

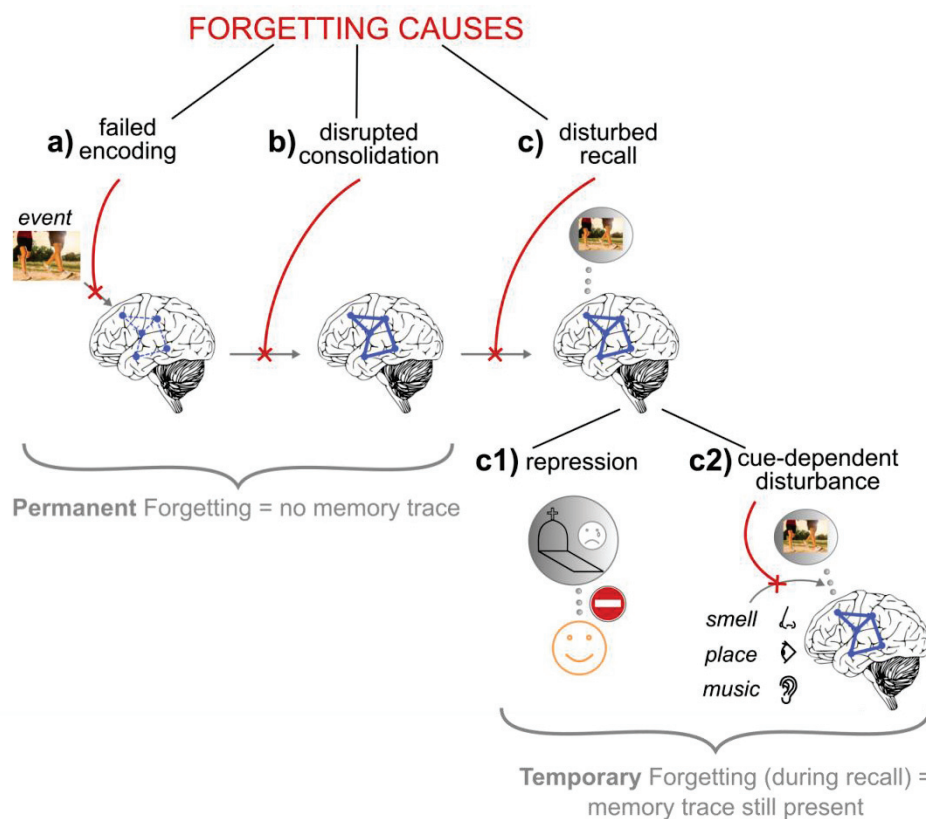


Figure 4: Les différentes causes de l'oubli. L'oubli peut être dû à une perturbation d'une des étapes de la mise en mémoire à long terme: Un défaut d'encodage (a), une perturbation de la consolidation (b) ou une perturbation du rappel mnésique (c) due soit à une forme de répression comme dans le cas des mémoires traumatiques (c1) soit à des indices de rappels inefficaces ou manquants (c2). L'oubli est permanent dans les cas a) et b), mais seulement temporaire par inaccessibilité dans le cas c).

E) Les grandes théories actuelles sur la mémoire et l'oubli encore en débat

1) Théorie de la consolidation/reconsolidation de la mémoire: un dogme remis en question ?

Nous venons de voir qu'entre le moment où un souvenir est encodé et celui où on fait appel à celui-ci, il existe une fenêtre de fragilité de la trace mnésique, durant laquelle cette trace mnésique tout d'abord fragile doit, pour être gardée en mémoire, être consolidée. Ce concept de consolidation a émergé des découvertes sur l'amnésie rétrograde (Duncan, 1949), et a été disséqué plus en profondeur dans la quête de la trace physique laissée par la mémoire dans notre cerveau sous la forme d'« engramme ». Cette théorie majeure dans le domaine des neurosciences de la mémoire suppose qu'après un délai pendant lequel la mémoire est fragile, celle-ci est ensuite stockée de manière stable et pérenne et donc insensible à l'amnésie. Or il a été montré qu'un choc électroconvulsif donné à des rats 24h après un conditionnement de peur n'entraîne aucune amnésie rétrograde pour ce conditionnement (le choc ayant lieu après la fenêtre de consolidation), sauf si la mémoire est réactivée juste avant la choc par simple présentation du stimulus conditionnel (Misanin et al., 1968). La réactivation de la mémoire suffirait donc à remettre une trace mnésique déjà consolidée dans un état fragile et labile, donc susceptible à l'amnésie induite par le choc électroconvulsif. Cependant, le concept de consolidation pérenne n'a pas été vraiment remis en question avant les années 2000 quand Nader

Schaffé et LeDoux ont redécouvert que même des souvenirs anciens et supposés consolidés peuvent être susceptibles à l'amnésie rétrograde si un agent amnésique est appliqué après leur réactivation (Nader et al., 2000). C'est à partir de ce moment-là que le concept de consolidation/reconsolidation mnésique a repris de l'importance. L'idée était que la mémoire à long terme n'est pas un système de stockage fixe et statique mais au contraire dynamique. Le rappel d'un souvenir même déjà consolidé peut rendre ce souvenir à nouveau labile et fragile. Le rappel de ce souvenir fragilisé impliquerait donc une nouvelle phase de consolidation, appelée « reconsolidation ». Avec cette hypothèse de la reconsolidation mnésique, de manière similaire à l'oubli par défaut de consolidation, l'oubli pourrait donc émerger par une perturbation de la phase de reconsolidation suivant une réactivation du souvenir. Cependant, ce dogme de la consolidation/reconsolidation fait encore débat aujourd'hui, et certains pointent des incohérences dans cette théorie, comme Gisquet-Verrier et Riccio qui proposent un modèle alternatif à cette théorie de la reconsolidation (Gisquet-Verrier and Riccio, 2018). En effet, en 2015, ces auteurs ont publié une étude aux résultats étonnants (Gisquet-Verrier et al., 2015). Dans cette étude, des rats étaient conditionnés à éviter un comportement donné (*inhibitory avoidance conditioning*) puis étaient injectés avec un agent amnésiant classiquement utilisé dans les études sur la consolidation (inhibiteur de la synthèse protéique). Comme attendu par la théorie de la consolidation, après un délai de 48h, si les rats étaient injectés avec une simple solution saline avant le test de rétention, on observait une amnésie par rapport aux rats contrôles injectés 2 fois avec de la solution saline. Cependant de manière inattendue, si les rats injectés avec l'agent amnésiant immédiatement après le conditionnement étaient réinjectés avec ce même agent juste avant le test de rappel, aucune amnésie n'était observée chez ces rats. Ce résultat va ainsi à l'encontre de la théorie de consolidation car la première injection de l'agent amnésiant devrait avoir perturbé de manière définitive la consolidation de la mémoire, et le rat ne devrait donc pas pouvoir recouvrer ce souvenir d'aucune façon, même réinjecté avec l'agent amnésiant avant le rappel. Cependant, dans la partie précédente concernant le rappel mnésique, nous avons vu que le rappel en mémoire dépendrait de l'adéquation entre les indices présents lors de l'encodage et ceux présents lors du rappel mnésique, notamment en ce qui concerne les indices correspondant à l'état interne du sujet (Tulving and Thomson, 1973). Gisquet-Verrier explique ainsi le résultat inattendu de ses expériences de la manière suivante: l'injection de l'agent amnésiant modifie l'état interne des rats (les inhibiteurs de synthèse protéique sont des traitements sévères ayant de nombreux effets sur la physiologie et le comportement des rats, induisant notamment une léthargie, des diarrhées, une baisse de la température corporelle...), qui serait donc intégré parmi des indices présents lors de l'encodage et nécessaires pour le rappel. En d'autres termes, l'effet amnésiant induit par l'injection d'un produit ou par un choc électroconvulsif après encodage ne serait pas dû à une perturbation de la consolidation, mais à une inadéquation entre l'état interne du sujet lors de l'encodage et du rappel (comme nos plongeurs dans l'exemple cité plus haut étaient incapables de se rappeler d'informations apprises sous l'eau une fois qu'ils étaient sur la terre ferme). Ainsi, dans leur modèle d'intégration mnésique, Gisquet-Verrier et Riccio proposent que lors de l'encodage initial ou bien lors d'une réactivation de la mémoire, la trace mnésique serait dans un état actif labile, c'est à dire non pas fragile mais malléable (le terme *labile* en anglais ayant en effet ces deux sens interchangeables) (Gisquet-Verrier and Riccio, 2018). Ainsi, n'importe quelle information (pas seulement une information externe, mais celles en lien avec l'état interne du sujet) présentée durant cette période serait intégrée dans la mémoire active, ce qui générerait une mémoire actualisée et conduirait à deux situations : soit l'information intégrée complète la mémoire initiale (entraînement supplémentaire, informations complémentaires...) et dans ce cas la rétention mnésique est augmentée ; soit l'information intégrée met en défaut la mémoire initiale (changement de règle, modification de l'état interne ou du contexte...) et alors la mémoire est altérée, conduisant à l'oubli de la mémoire

initiale. Cette proposition alternative au modèle de la consolidation/reconsolidation est très récente mais prometteuse, et sera probablement sujet à débats dans le futur.

2) Oubli: théorie du déclin (*decay*) versus théorie des interférences

Si le processus de stockage de la mémoire à long terme (par consolidation ou intégration) fait débat, les mécanismes de l'oubli sont peut-être encore plus sujets à polémique. Deux grandes théories majeures se sont opposées depuis un siècle pour expliquer l'oubli: la théorie du déclin (*decay*) et la théorie des interférences (**Figure 5** et **Figure 6**).

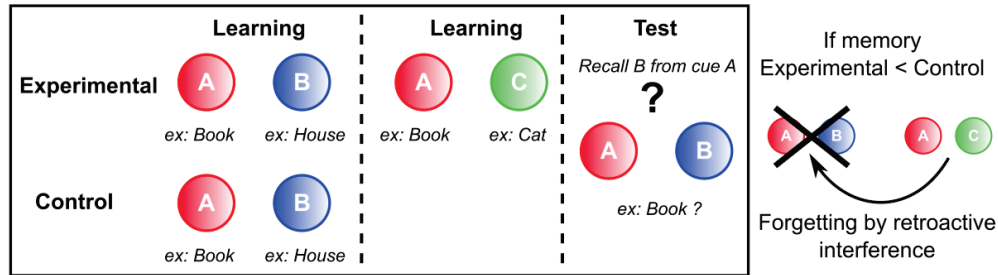
i Les premières théories du déclin battues en retraite par la théorie des interférences

Les travaux d'Ebbinghaus et de sa courbe de l'oubli (**Figure 2**) qui semblent montrer que les souvenirs s'effacent au cours du temps ont inspiré Edward Thorndike, psychologue américain et précurseur du mouvement dit *behavioriste*. C'est lui qui a formalisé en premier la théorie du *decay* en 1914 avec sa loi de l'effet ou "*law of use and disuse*" (Thorndike, 1914). Ainsi, pour Thorndike, un souvenir serait oublié tout simplement parce qu'il se dégrade (*decay*) lorsqu'il n'est pas utilisé (*disused*). Pour cet auteur, l'oubli serait donc un phénomène passif provenant d'un lent déclin de la trace mnésique au cours du temps. Cette théorie du *decay* n'attribuait donc aucun mécanisme autre que le simple passage du temps à l'oubli. A la même époque néanmoins, Müller et Pilzecker suggérèrent que l'oubli proviendrait au contraire d'un phénomène actif produit par des interférences. Ils firent ainsi apprendre à des sujets deux listes de syllabes semblables à celles d'Ebbinghaus, et montrèrent que le rappel de la première liste apprise peut être perturbé (davantage d'oubli) si la seconde liste est présentée juste après la première (Müller and Pilzecker, 1900). Ce sont d'ailleurs ces résultats qui les conduisirent à définir le terme de consolidation pour parler de la fenêtre temporelle qui suit l'apprentissage de la première liste et durant laquelle l'apprentissage de la seconde liste va interférer avec le stockage et le rappel de la première et provoquer son oubli ultérieur. La recherche de preuves expérimentales pour déterminer si l'oubli proviendrait davantage du *decay* ou des interférences fut donc particulièrement intense au début du XX^{ème} siècle. C'est Jenkins et Dallenbach qui firent pencher la balance vers les interférences en 1924 (Jenkins and Dallenbach, 1924), en montrant que le simple du temps ne peut pas être la seule cause de l'oubli. Comme Ebbinghaus, ces auteurs apprirent des listes de syllabes, et testèrent ensuite leur mémoire pour ces listes soit après une période de repos, soit après une période équivalente d'éveil. Dans l'hypothèse du *decay*, qui attribue au temps qui passe la cause de l'oubli, la mémoire des listes devrait être la même dans les deux groupes (même degré d'oubli par déclin puisque le temps séparant apprentissage et rappel est équivalent). A l'inverse, dans l'hypothèse des interférences, les auteurs considéraient que dans le groupe s'étant reposé, le cerveau étant isolé du monde extérieur et donc de l'influence négative des interférences, la mémoire pour les listes apprise devrait être meilleure car protégée de l'oubli provoqué par les potentielles interférences ayant lieu à l'éveil. Le résultat de l'expérience a bien évidemment montré que les listes apprises étaient en effet préservées par cette période de repos, et c'est ce résultat majeur à l'époque qui a grandement contribué à définir l'oubli comme étant lié aux interférences dans les années qui ont suivi cette étude. En particulier, McGeoch s'appuya sur ces résultats ainsi que sur ceux de Müller et Pilzecker pour attaquer la théorie du *decay* en affirmant que le passage du temps ne peut être la seule cause de l'oubli, pas plus qu'il n'est la cause du fer qui rouille avec le temps, le processus de rouille étant dû à l'oxydation ayant lieu au cours du temps et pas simplement au temps qui passe. Les recherches sur les processus régissant l'oubli se sont donc, à la suite de ces travaux et dès les années 30, plus concentrées sur l'étude des interférences, qui peuvent néanmoins être de deux types, rétroactives et proactives, le débat étant de savoir lesquelles sont responsables de l'oubli.

ii Interférences rétroactives et interférences proactives : où est la cause de l'oubli ?

La théorie de l'oubli par interférences suppose donc que l'oubli d'une information donnée est essentiellement dû à d'autres informations stockées en mémoire qui interfèrent avec le stockage ou le rappel de l'information recherchée. L'oubli émergerait donc de l'interférence entre différents souvenirs présents en mémoire, qui rentreraient en compétition et pourraient s'inhiber mutuellement lors de leur rappel ou leur stockage. Il y a alors deux cas de figures : soit le souvenir interférent a été stocké avant le souvenir actuel recherché et on parle alors d'interférences proactives ; soit le souvenir interférent est stocké après le souvenir actuel recherché et on parle alors d'interférences rétroactives (**Figure 6**). Dans l'étude que nous avons citée précédemment de Jenkins et Dallenbach, l'oubli des listes de syllabes est plus important dans le groupe resté éveillé, car durant cette période d'éveil de nouvelles informations ont pu être stockées et interférer rétroactivement avec le rappel des listes apprises précédemment : il s'agit donc d'un oubli par interférences rétroactives (Jenkins and Dallenbach, 1924). En effet, des informations passées ont été oubliées à cause de la présence de nouvelles informations stockées qui jouent le rôle d'interférences rétroactives. Cependant, des preuves expérimentales ont par la suite démontré le rôle important des interférences proactives dans l'oubli (Underwood, 1957). Une tâche classique de laboratoire permettant d'étudier la contribution des interférences proactives et rétroactives chez l'Homme est le paradigme d'apprentissage classique A-B, A-C (Wixted, 2004) (**Figure 5**). Les sujets expérimentaux doivent d'abord apprendre une liste de paire de mots (A-B), et on teste leur niveau de mémorisation en leur présentant le premier mot de la paire (A) comme indice pour trouver le second mot de la paire (B). Quand ils peuvent se rappeler de tous les mots B à partir des mots A, on leur fait apprendre une seconde liste de paires de mots (A-C) qui est en conflit avec la liste (A-B) car maintenant les mots de la liste A sont associés à de nouveaux mots (C). Là encore, on leur fait apprendre cette nouvelle liste de paires de mots (A-C) en leur donnant le premier mot (A) de la paire comme indice jusqu'à un rappel parfait. Le groupe contrôle n'apprendra qu'une liste (A-B). On va ensuite comparer le niveau d'oubli entre le groupe expérimental et le groupe contrôle en leur donnant les mots (A) et en leur demandant soit 1) de se rappeler des mots (B) de la première liste, et dans ce cas on pourra évaluer l'effet des interférences rétroactives qui ont été causées par l'apprentissage de la seconde liste conflictuelle, soit 2) de se rappeler des mots (C) de la seconde liste, et dans ce cas on pourra évaluer l'effet des interférences proactives causées par la première liste sur la seconde. En utilisant ce paradigme chez l'Homme, des auteurs ont montré que les interférences rétroactives (McGeoch and Irion, 1942), mais aussi les interférences proactives (Underwood, 1957) peuvent provoquer l'oubli d'informations. Ces deux formes d'oubli par interférences pourraient donc coexister. Cependant, en 1957, Underwood considérait que les interférences proactives seraient la cause majeure de l'oubli car elles expliqueraient 80% des cas d'oubli dans les études déjà publiées (Underwood, 1957). Underwood affirmera même que les interférences rétroactives ne seraient qu'une cause mineure (voire inexistante) d'oubli. Or cette affirmation, abondamment relayée dans les années 60, balaye toutes les preuves expérimentales de l'incidence des interférences rétroactives (Jenkins and Dallenbach, 1924; McGeoch and Irion, 1942), et ne prend pas en compte les découvertes majeures contemporaines sur le processus de consolidation (Duncan, 1949; Müller and Pilzecker, 1900). Comme nous l'avons vu précédemment, il existe une période de temps suivant l'encodage d'un souvenir durant laquelle sa trace mnésique est dans un état fragile et labile avant d'être consolidée plus durablement. Et c'est d'ailleurs, comme nous l'avons dit, à partir d'une étude impliquant l'apprentissage d'une seconde liste interférente (rétroactivement) après un premier apprentissage d'une première liste que Müller et Pilzecker ont proposé leur concept de consolidation (Müller and Pilzecker, 1900). Cette perturbation de la consolidation d'un premier souvenir par l'encodage d'un second souvenir serait donc le mécanisme expliquant l'oubli généré par les interférences rétroactives.

Test Retroactive interference



Test Proactive interference

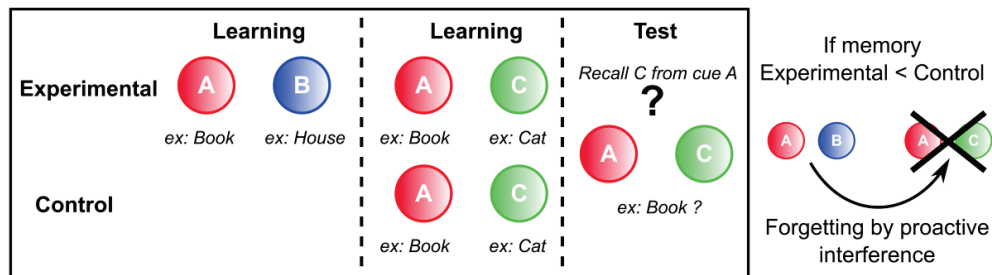


Figure 5 : Le paradigme classique A-B, A-C pour tester l'oubli dû aux interférences rétroactives ou proactives. Pour tester le rôle des interférences rétroactives dans l'oubli, les deux groupes (expérimental et contrôle) apprennent une liste de paires de mots A-B. Ensuite le groupe expérimental apprend une seconde liste A-C en conflit avec la liste A-B puisque les mots A de la première liste sont maintenant associés à de nouveaux mots C. Puis on demande aux deux groupes de donner les mots B de la paire A-B à partir du mot A associé donné en indice. Dans le cas où la mémoire pour la liste A-B est moins performante (plus d'oubli) dans le groupe expérimental, on peut en déduire que la liste A-C apprise en second a interféré rétroactivement avec le rappel de la liste A-B apprise en premier. Pour tester le rôle des interférences proactives dans l'oubli, le principe est le même sauf que cette fois-ci on demande aux deux groupes de se rappeler des mots C avec comme indice toujours les mots A. Dans ce cas, si on a plus d'oubli de la liste A-C dans le groupe expérimental par rapport au groupe contrôle, on peut en déduire que la liste A-B apprise en premier a interféré proactivement avec le rappel de la liste A-C apprise en second. Inspiré de (Eysenck, 2004).

Mais heureusement, dans notre vie, tout souvenir n'interfère pas forcément avec le suivant ou le précédent, en entraînant leur oubli. En particulier, la mémoire à long terme est supposée être plus résistante aux interférences que la mémoire à court terme. De plus, des études ont montré que deux facteurs étaient importants pour la génération d'interférences entre deux souvenirs: la similarité entre le souvenir interférant et le souvenir recherché, et le délai temporel entre leurs deux encodages. En effet concernant le premier facteur, c'est en 1920 que Robinson a démontré l'importance de la similarité entre deux souvenirs pour que le second interfère rétroactivement avec le rappel du premier (Robinson, 1920). Il a en effet donné à apprendre à des sujets une liste de nombres, puis avant le rappel de cette liste, leur a demandé d'apprendre une autre liste de *consonants*, de multiplications, de photos ou d'autres nombres. Robinson a ainsi montré que l'oubli de la première liste de nombres était beaucoup plus important dans le cas où c'est une seconde liste de nombres qui était apprise par la suite. En d'autres termes, la seconde liste de nombres a davantage pu interférer rétroactivement avec le rappel de la première car ces deux apprentissages sont de même nature. Cette augmentation des interférences rétroactives par la similarité entre apprentissages a pu être confirmée par la suite dans d'autres études (Cheng, 1929; Skaggs, 1926). De la même manière, pour les interférences proactives, Loess a montré en 1968 que lorsque des sujets doivent apprendre une liste de mots d'une certaine catégorie (par exemple des oiseaux), puis apprennent une seconde liste de mots soit de la même catégorie soit d'une catégorie différente (par exemple des arbres), l'oubli de cette seconde liste lors du rappel est plus important si les deux listes sont de la même catégorie (Loess, 1968). Donc ce n'est pas seulement le souvenir interférant qui induit l'oubli, c'est le fait qu'il soit similaire au souvenir oublié.

D'autre part, un second facteur est important pour la création d'interférence: le délai temporel entre le souvenir recherché et le souvenir interférant. Par exemple, pour ce qui est des interférences rétroactives, il a été montré que l'oubli d'une première liste de syllabes était plus important si l'apprentissage de celle-ci était suivi de l'apprentissage d'une seconde liste immédiatement (9 secondes) après le premier apprentissage, que si ce second apprentissage était retardé de 20 min (Spencer, 1924). De la même façon, pour les interférences proactives, il a été montré que l'effet de celles-ci était plus important quand le souvenir interférant est encodé moins de 2 minutes avant le souvenir recherché (Loess and Waugh, 1967).

THEORIES OF FORGETTING

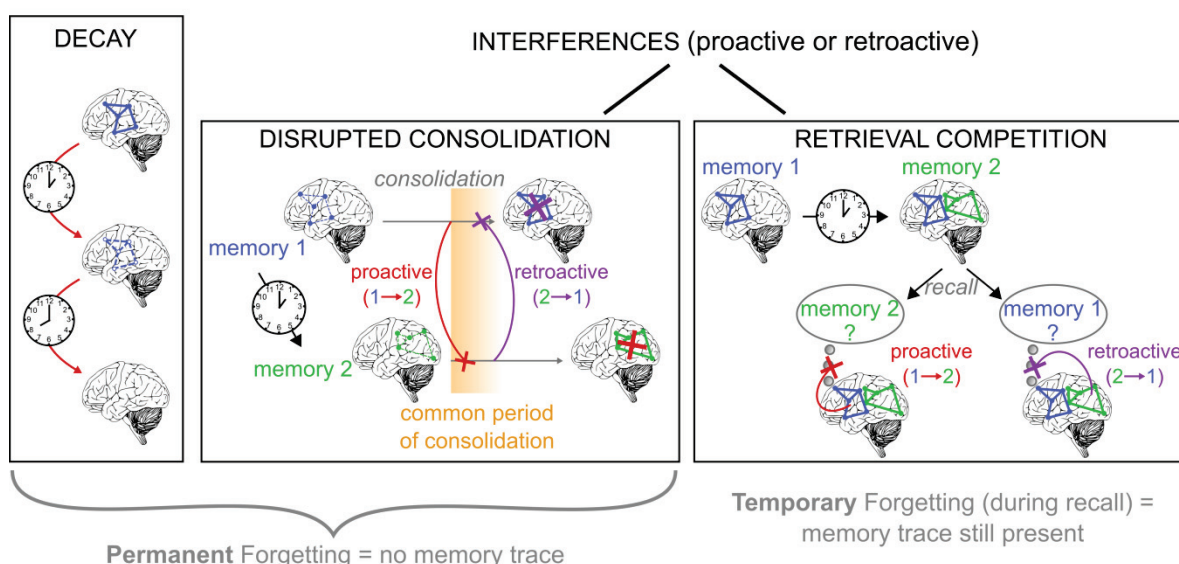


Figure 6 : Les deux grandes théories sur l'oubli, le déclin et les interférences. L'hypothèse du déclin suppose une dégradation progressive de la trace mnésique au cours du temps, de manière passive (comme initialement suggéré par Thorndike (1914) ou de manière active (comme suggéré récemment par Hardt Nadel et Nader, 2013). L'oubli d'un souvenir donné est donc dû à l'absence de la trace mnésique correspondante, et cela suppose un oubli permanent. L'hypothèse des interférences suppose que l'oubli d'un souvenir donné est causé par l'interférence exercée par un autre souvenir encodé soit précédemment (interférences proactives) soit postérieurement (interférences rétroactives). Cette interférence pourrait provenir soit d'une perturbation de la consolidation mnésique par le souvenir interférant (dans ce cas la trace mnésique du souvenir recherché n'a pas pu être consolidée correctement et son oubli est donc permanent), soit d'une compétition lors du rappel entre le souvenir recherché et le souvenir interférant, ce dernier prenant le dessus (dans ce cas, la trace mnésique est encore présente et l'oubli est seulement temporaire – l'information recherchée, toujours présente dans le cerveau, peut être récupérée plus tard).

Si les chercheurs se sont accordés à cette époque sur le fait que les interférences (proactives et rétroactives) sont une cause majeure de l'oubli, les mécanismes par lesquels ces interférences provoquent l'oubli ont eux fait l'objet de questions. Une première hypothèse pour expliquer l'effet des interférences peut s'établir dans le cadre de la théorie de la consolidation mnésique que nous avons abordé précédemment. En effet, nous venons juste de voir que le délai entre le souvenir recherché et le souvenir interférant doit être bref pour observer un oubli. Cet impact du délai peut bien se comprendre pour les interférences rétroactive car quand l'encodage d'un second souvenir a lieu juste après l'encodage d'un premier souvenir, il pourrait en perturber la consolidation qui n'a pas encore eu le temps de se faire (Wixted, 2004) (**Figure 6**). L'oubli par interférences s'expliquerait donc par une perturbation de la consolidation du premier souvenir (recherché) par le second souvenir interférant. Dans le cas des interférences proactives cela peut être plus difficile à comprendre, étant donné que le souvenir interférant a été encodé avant même l'encodage du souvenir recherché. Mais si les deux souvenirs sont encodés à peu de temps l'un de l'autre, on peut supposer que le premier souvenir peut

encore être en phase de consolidation au moment de l'encodage du second souvenir, et donc interférer avec la consolidation de ce dernier. Cependant, cette explication de l'effet des interférences par une perturbation de la consolidation suppose que le souvenir recherché a été oublié de manière permanente. Or nous avons déjà dit que l'oubli n'est parfois que temporaire. De manière alternative, on peut ainsi supposer que lorsque deux souvenirs sont encodés de manière proche dans le temps, ou bien sont de qualité similaire, ils pourraient être associés aux mêmes indices de rappel de manière à créer une compétition entre ces deux souvenirs lors de leur rappel : l'interférence proactive ou rétroactive causant l'oubli émergerait de la dominance de l'un sur l'autre (Levy et al., 2010) (**Figure 6**) (*retrieval competition*). Cette forme d'oubli par compétition de souvenirs interférants lors du rappel expliquerait en particulier pourquoi l'oubli n'est parfois que temporaire. Par exemple, l'autre jour en entendant la chanson "Budapest" à la radio je cherchais le nom du chanteur que je connais pourtant bien, et le seul nom qui me revenait sans cesse à l'esprit était Ed Sheeran, avant que brutalement le soir même je parvienne à retrouver le nom de George Ezra. Ces deux chanteurs étant tous les deux britanniques, du même âge environ, ayant percé dans le monde de la musique en même temps, je les ai probablement associés dans ma mémoire et le souvenir de l'un a pu interférer sur le souvenir de l'autre et inhiber son rappel. De manière intéressante, certains auteurs suggèrent que cet oubli temporaire dû aux interférences par compétition entre plusieurs souvenirs lors du rappel pourrait également mener à un oubli plus durable (Levy et al., 2010). En effet, si l'un des souvenirs en compétition au moment du rappel avec d'autres souvenirs proches est davantage rappelé en mémoire, il pourrait y avoir un phénomène d'inhibition persistant qui affaiblirait de manière durable les traces mnésiques des autres souvenirs. En résumé, les interférences pourraient donc causer l'oubli en perturbant un souvenir au moment de sa consolidation ou bien de son rappel, générant un oubli permanent ou temporaire.

Nous venons d'aborder les travaux précurseurs sur la théorie de l'oubli par interférences qui ont été réalisés chez l'Homme. Cependant, l'effet des interférences a ensuite pu être démontré chez les rongeurs, par exemple avec l'utilisation de tâches comportementales au sein d'un labyrinthe radial semblable à celui que j'ai utilisé lors de ma thèse. Ce labyrinthe originellement mis au point par Olton et Samuelson (Olton and Samuelson, 1976) est constitué d'une plateforme centrale d'où rayonnent 8 bras au bout desquels des écuelles peuvent contenir des récompenses alimentaires. Il permet donc de tester de multiples formes de mémoire spatiale chez les rongeurs selon la position des récompenses et l'ouverture et fermeture des bras permettant d'y accéder selon des règles d'apprentissages précises. Il a notamment été montré que les rongeurs utilisent des indices visuels (et donc spatiaux) en dehors du labyrinthe pour s'orienter dans celui-ci (Olton and Samuelson, 1976). Tout d'abord, plusieurs auteurs ont cherché à montrer l'effet des interférences rétroactives chez les rongeurs. Une tâche classique de *delayed-non-match-to-place* a par exemple été utilisée dans le labyrinthe radial: au cours d'une première phase de présentation, des rats sont autorisés à collecter des récompenses dans 4 bras du labyrinthe. Puis durant une phase de choix, les 8 bras sont ouverts et ils doivent se souvenir des bras déjà visités et sans récompenses pour visiter les 4 autres bras (Maki et al., 1979). Ce genre de tâche est classiquement utilisé pour tester la WM des rongeurs, et nous avons vu précédemment que cette WM est plus sensible aux interférences que la RM. Durant l'intervalle de rétention entre les deux phases (présentation et choix), les auteurs ont présenté des stimuli variés aux rats (odeurs, sons, visite d'un autre labyrinthe) dans l'optique de créer des interférences rétroactives. Les auteurs n'ont néanmoins pas observé d'oubli significatif des 4 bras visités en phase de présentation par rapport aux rats contrôles (sans interférences). Ce résultat suggérerait qu'il n'y a pas d'effet des interférences rétroactives chez les rongeurs, ou alternativement que la nature des souvenirs interférants testés n'était pas assez proche de l'apprentissage initial, puisqu'on a montré précédemment l'importance de la similarité pour la génération d'interférences. C'est pourquoi, en 1981, Roberts repris le protocole de Maki, mais testa d'autres manière d'induire des interférences rétroactives pendant le délai de rétention,

avec des conditions plus similaires à l'apprentissage initial (Roberts, 1981). Il n'observa un effet significatif des interférences rétroactives qu'en remplaçant le rat dans 4 bras du même labyrinthe que celui de la phase de présentation initiale (et non pas dans un labyrinthe différent, mais placé dans la même pièce que le labyrinthe initial et déplacé horizontalement ou verticalement par rapport à celui-ci). Roberts en a donc conclu que la mémoire spatiale des rats est, de manière surprenante, résistante aux interférences rétroactives, et que l'interférence rétroactive ne peut provenir que d'une expérience extrêmement proche de l'expérience initiale encodée en mémoire (même labyrinthe et même position spatiale dans la pièce). A l'inverse, l'effet des interférences proactives a été plus évident à démontrer chez les rongeurs, là encore en utilisant des tâches de mémoire de travail. Pour cela, Roberts et Dale ont utilisé un protocole d'apprentissage massé en labyrinthe radial: 3 essais sont effectués chaque jour durant lesquels le rat est autorisé à visiter 4 bras récompensés du labyrinthe successivement choisis au hasard (phase de présentation), avant d'être confronté à une phase de choix après un délai de 60 secondes durant laquelle les 8 bras du labyrinthe sont ouverts (Roberts and Dale, 1981) (**Figure 7**). Au cours d'un essai, les rats doivent donc se souvenir (en utilisant leur mémoire de travail) des bras qu'ils ont déjà visités afin de ne pas y retourner (il s'agit encore d'une tâche de *delayed-non-match-to-place*). En théorie, au début de chaque nouvel essai, la WM des rats est censée être "remise à zéro" afin de retenir les nouveaux bras visités. En effet, cette remise à zéro a été initialement suggéré par Olton en utilisant un paradigme proche mais dans lequel les rats pouvaient utiliser une stratégie d'alternance entre bras adjacents qui masquaient l'effet des interférences (Olton, 1978). Cependant, Roberts et Dale ont observé que le nombre d'erreurs (revisite d'un bras déjà visité au cours d'un essai) augmente au fil de l'accumulation des essais au cours d'une même journée. Ces erreurs sont attribuées aux interférences proactives (souvenirs des bras visités durant les essais précédents), qui s'accumulent au fil de la journée et vont perturber le rappel des bras déjà visités dans l'essai en cours. Cependant, le contenu de la WM semblait bien être oublié entre deux jours d'entraînement car aucun effet des interférences proactives n'était observé au premier essai de chaque nouvelle journée.

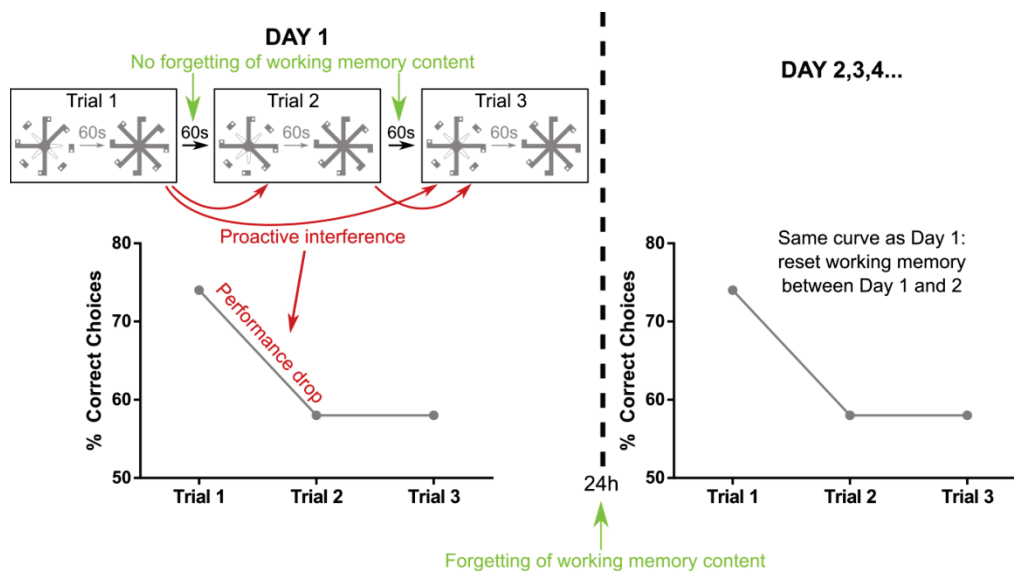


Figure 7: Démonstration de l'effet des interférences proactives par Roberts et Dale en 1981. Des rats ont été entraînés avec un protocole massé de 3 essais par jour d'une tâche de WM utilisant le paradigme de DNMTF au sein d'un labyrinthe radial. Durant une première phase de présentation, les rats sont forcés à collecter les récompenses (points blancs) dans 4 bras du labyrinthe radial. Puis, après un délai de 60 secondes, ils ont le choix entre les 8 bras du labyrinthe et doivent donc se souvenir des 4 bras précédemment visités afin de les éviter pour collecter les 4 récompenses alimentaires restantes. Roberts et Dale ont ainsi observé que la performance des rats s'effondre entre le premier essai de la journée et les deux suivants. Cette baisse de performance est attribuée à l'effet des interférences proactives exercé par les souvenirs des essais précédents (stockés en mémoire de travail dont le contenu n'a pas été effacé) qui perturbent le rappel pour l'essai en cours.

En revanche, au début de chaque nouvelle journée d'entraînement, les performances sont de nouveau bonnes pour le premier essai, ce qui voudrait dire que le contenu de la mémoire de travail a bien été oublié durant les 24 heures entre deux jours d'entraînements et qu'il y a bien une remise à zéro de la WM qui se fait après chaque journée d'entraînement (Roberts and Dale, 1981)

Cette étude a donc démontré que, comme chez l'Homme, les rongeurs sont sensibles aux interférences qui peuvent entraîner l'oubli. Afin de déterminer si la génération des interférences est sensible aux mêmes paramètres que chez l'Homme, des auteurs ont cherché à évaluer l'impact de la similarité et du délai de rétention sur l'oubli par interférences. En utilisant un protocole similaire de celui présenté ci-dessus, une étude a ainsi montré que le fait de modifier les indices visuels autour du labyrinthe, entre chaque essai, diminue drastiquement l'effet des interférences proactives, suggérant que la similarité entre les différentes informations présentées (ici l'environnement spatial des essais dans le labyrinthe) est importante pour la génération des interférences (Cohen et al., 1994). Ils ont également montré que l'aspect massé de l'apprentissage avec des essais très rapprochés dans le temps (2 min entre chaque essai) est nécessaire pour observer l'effet des interférences avec l'accumulation des essais, contrairement à un apprentissage espacé avec 2h entre chaque essai. On retrouve bien ici comme chez l'Homme l'importance du délai entre les souvenirs pouvant interférer entre eux.

En conclusion, le fait que l'oubli chez l'animal comme chez l'Homme soit lié à la présence d'interférences proactives ou rétroactives a été assez largement accepté par la communauté scientifique. Cependant très récemment, et à partir de données expérimentales, des chercheurs ont réintroduit la théorie du déclin, qui avait pourtant été assez vite abandonnée comme cause de l'oubli au début du XX^{ième} siècle comme on l'a vu précédemment.

iii Le retour récent de la théorie du déclin, mais un déclin actif et non passif

C'est la revue de Hardt, Nadel et Nader de 2013 qui a remis le déclin mnésique sur le devant de la scène pour expliquer l'oubli (Hardt et al., 2013). Ces auteurs remettent tout d'abord en cause le fait que les interférences pourraient expliquer la plupart des situations d'oubli du quotidien. En effet, ils basent leur hypothèse sur une étude montrant que l'effet des interférences rétroactives peut n'entraîner qu'une faible baisse du pourcentage de rétention selon le matériel utilisé pour l'apprentissage (Cowan et al., 2004) (même si cette différence pourrait être expliquée par le degré de similarité entre l'apprentissage initial et l'apprentissage interférant ou encore par le délai utilisé, deux paramètres importants pour la génération d'interférences comme on l'a vu). De plus, ils mettent en avant le fait que les interférences ne peuvent expliquer comment des souvenirs consolidés, qui restent dormants car rarement utilisés, peuvent être oubliés par interférence. Car en effet, pour qu'un souvenir soit vulnérable aux interférences, il faut qu'il soit dans un état activé, soit en cours de consolidation ou de reconsolidation, soit lors du rappel.

Bien que Hardt et ses collègues reconnaissent que la théorie des interférences permet d'expliquer les facteurs qui entraînent l'oubli, ils discutent du fait que les mécanismes moléculaires et cellulaires de l'oubli ne sont toujours pas connus. En se basant sur des données expérimentales de la littérature récente (Hardt et al., 2010; Miguez et al., 2010; Shuai et al., 2010), ils suggèrent que c'est plutôt le déclin qui serait un phénomène majeur permettant d'expliquer l'oubli, et ils proposent l'existence d'un système moléculaire actif de l'oubli (que nous détaillerons davantage dans la partie III-B-3). Ils proposent ainsi une nouvelle version du déclin comme un processus actif et régulé qui permettrait de "choisir" sélectivement les souvenirs à conserver parmi la multitude d'informations que nous pouvons encoder à un instant t , induisant une flexibilité et une adaptabilité du système mnésique. Cette sélection aboutirait donc à l'élimination des traces mnésiques physiquement stockées dans notre cerveau et devenues obsolètes, et ils supposent d'ailleurs que ce processus aurait lieu durant le sommeil lorsque le cerveau est coupé du monde extérieur (Hardt et al., 2013).

L'équipe de Frankland suggère elle aussi l'existence d'un déclin actif des traces mnésiques par l'incorporation de nouveaux neurones qui viendraient perturber et effacer les traces mnésiques préexistantes (Frankland et al., 2013). Cet oubli induit par la neurogénèse adulte du gyrus denté pourrait en effet expliquer l'amnésie infantile (le fait que nous ne conservons aucun souvenir de la période d'avant nos 4 ou 5 ans, et que même jusqu'à 7 ans nos souvenirs sont épars), qui a lieu durant une période de neurogénèse intense. Frankland parle ainsi d'un oubli induit par la neurogénèse, et le met en relation avec l'oubli causé par la perturbation de la consolidation par les interférences (notamment rétroactives) que nous avons abordé précédemment (**Figure 6**). En effet, les auteurs suggèrent que comme les souvenirs qui viennent interférer avec la consolidation d'un souvenir donné, l'intégration de nouveaux neurones pourrait perturber des traces mnésiques préexistantes. Le point commun de ces deux formes d'oubli est qu'elles n'impliquent pas un rappel mnésique, contrairement à l'oubli par interférence causé par la compétition lors du rappel (**Figure 6**). Cependant, il existerait une différence majeure entre ces deux formes d'oubli. En effet, l'oubli par interférence avec la consolidation mnésique ne pourrait concerner que des souvenirs récents qui ne sont pas encore consolidés, et donc sa fenêtre temporelle d'action serait brève après l'encodage d'un souvenir donné. A l'inverse, l'oubli induit par la neurogénèse émergerait progressivement après l'encodage d'un souvenir et augmenterait avec le temps au fur et à mesure que des nouveaux neurones seraient intégrés dans le réseau et pourraient potentiellement perturber la trace mnésique de ce souvenir. Afin d'expliquer pourquoi certains souvenirs échappent (heureusement) à l'oubli, Frankland et ses collègues proposent l'hypothèse d'une compétition entre la consolidation de la trace mnésique et les processus de déclin (que celui-ci doit dû à la neurogénèse ou aux autres mécanismes proposés par Hardt). Une consolidation importante d'une trace mnésique, notamment par un rappel fréquent ou par un *replay* durant le sommeil, pourrait donc protéger le souvenir associé de l'oubli. Cette vision darwiniste de l'oubli suppose ainsi que seuls les souvenirs réactivés fréquemment survivraient à la pression de l'oubli, ce qui permettrait d'effacer les souvenirs devenus obsolètes, tout comme l'hypothèse de Hardt le suggère. Cet oubli de souvenirs obsolètes pourrait en outre expliquer pourquoi, dans certains cas, l'oubli peut être utile à la mémoire.

F) L'oubli peut être adaptatif

Au cours de l'évolution, l'être humain n'a pas acquis une mémoire sans faille, et seules de rares personnes présentent l'anomalie d'être hypermnésiques. C'est le cas de Jill Price (la femme qui ne peut oublier) qui peut, sur demande, vous parler de n'importe quelle journée de sa vie, dans ses moindres détails, y compris ce qu'elle faisait ce jour-là, à quelle heure, quel temps il faisait... même si ce souvenir remonte à plusieurs années en arrière (Price and Davis, 2009). Loin d'être un avantage pour elle, sa mémoire sans faille est, dit-elle, un fardeau qui lui impose un rappel permanent d'informations non pertinentes sans répit. Ces personnes hypermnésiques à la mémoire à long-terme hypertrophiée ont d'ailleurs souvent en contrepartie des déficits cognitifs pour des tâches de mémoire à court terme ou d'abstraction. Ces cas pathologiques de la mémoire poussée à l'extrême soulignent bien la nécessité de l'oubli, qui, finalement, semble avoir été sélectionné par l'évolution pour la majorité d'entre nous. En effet, dès 1881, Ribot soulignait que l'oubli "*sauf dans certains cas, n'est donc pas une maladie de la mémoire, mais une condition nécessaire à sa santé et à sa vie*". En 1890, James allait plus loin en suggérant un rôle de "tri" pour l'oubli: "*Ce mélange particulier de l'oubli avec nos souvenirs serait un exemple de l'activité sélective de notre esprit. Si nous nous souvenions de tout, cela représenterait la plupart du temps un handicap aussi important que si nous ne nous souvenions de rien*". Nous allons aborder différents arguments qui permettent de considérer l'oubli non pas comme un faille de la mémoire, mais comme un bénéfice certain, un processus adaptatif.

Tout d'abord, l'oubli pourrait constituer un avantage psychologique immédiat dans le cas de souvenirs traumatiques. C'est en effet Freud qui a suggéré le concept de répression (Freud, 1915), par lequel des personnes ayant vécu des événements traumatiques vont bloquer le rappel de ce souvenir en mémoire pour ne pas réactiver le stress associé. Freud proposa ainsi de traiter les phobies par un processus d'extinction, une présentation répétée d'indices liés au souvenir traumatique mais dans un contexte non traumatique afin d'inhiber ce souvenir traumatique (Cammarota et al., 2007). L'extinction a souvent été testée en laboratoire chez les rongeurs, par exemple à la suite d'un conditionnement de peur dans un contexte donné, qui entraîne la réponse conditionnée de *freezing* qui indique la peur. L'animal est ensuite replacé dans ce contexte de multiples fois et on finit par observer une réduction (extinction) du *freezing* de l'animal (Myers and Davis, 2007). L'extinction est donc, plutôt qu'un simple oubli par effacement du souvenir traumatisant, un "oubli" par inhibition du souvenir traumatique par le nouveau souvenir lors du rappel. On peut même envisager que l'animal n'oublie pas nécessairement le souvenir traumatique, mais apprend (nouvel apprentissage) à reconnaître le contexte original du conditionnement comme non-aversif. Cet exemple de l'extinction montre bien l'avantage adaptatif à "oublier" cette situation où le contexte initialement associé à la peur ne l'est plus. L'oubli permettrait donc la flexibilité et l'adaptabilité aux nouveaux paramètres de l'environnement. Cependant, les souvenirs traumatiques, réprimés selon Freud, tout comme le *freezing* après extinction chez les rongeurs, peuvent parfois réapparaître spontanément. L'aspect adaptatif de cette réapparition du stress peut être plus difficile à expliquer, et suggérerait bien que le souvenir traumatique n'a pas été effacé. On peut considérer que cette réapparition spontanée du souvenir de peur qui avait été inhibé serait adaptative, dans la mesure où il est possible que l'environnement du conditionnement puisse à nouveau redevenir dangereux. Dans ce cas, la réactivité de l'animal sera améliorée par le fait que le souvenir traumatique est toujours stocké en mémoire.

Les événements traumatiques ne constituent heureusement qu'une petite partie des souvenirs que nous stockons au cours de notre vie, et l'oubli peut être adaptatif même dans une situation neutre. Dans les parties précédentes nous avons abordé différentes causes de l'oubli: comme un défaut d'encodage, de consolidation, de rappel... etc. Cependant, nous avons également laissé entrevoir que l'oubli n'est justement pas toujours seulement un défaut, mais peut être complètement adaptatif et nécessaire au fonctionnement optimal de notre mémoire. En effet, nous avons tout d'abord donné deux exemples qui montrent l'importance de l'oubli pour le fonctionnement de la mémoire à long terme. Nous avons abordé le fait que l'oubli pouvait permettre la formation de la mémoire sémantique à partir de la mémoire épisodique, en n'extrayant (abstraction) que l'information essentielle d'un souvenir. Nous avons également détaillé le bénéfice de l'oubli pour la consolidation à long terme d'un apprentissage lorsque les sessions d'apprentissage sont espacées dans le temps: c'est parce qu'on a le temps d'oublier entre deux sessions d'apprentissage que l'information est à nouveau traitée et renforcée à chaque nouvelle session (contrairement à ce qui se passe lors d'un apprentissage massé). Plus généralement, et comme pour les souvenirs traumatiques que venons d'évoquer, l'oubli permettrait de nous adapter à des changements qui ont lieu dans notre environnement. Prenons l'exemple d'un animal placé dans un labyrinthe en T qui apprend à toujours tourner à droite (souvenir 1) pour obtenir une récompense. Imaginons qu'après cet apprentissage initial la règle change et la récompense se trouve maintenant toujours dans le bras à gauche (souvenir 2). Il est adaptatif pour le rat d'oublier le souvenir 1 pour ne se rappeler que du souvenir 2. C'est typiquement ce genre de tâches comportementales appelées tâches de "transfert" qui permettent de tester la flexibilité et l'oubli d'une information qui n'est plus pertinente (Nicholls et al., 2008). Cet oubli du souvenir 1 peut être permanent (comme suggéré par la théorie du déclin) ou bien temporaire s'il résulte de l'interférence rétroactive du souvenir 2 qui va inhiber le souvenir 1 lors du rappel. L'avantage de l'oubli temporaire par interférence résiderait dans le fait que, si le souvenir 1 devait redevenir valide un jour donné (on inverserait une nouvelle fois la

règle), il serait adaptatif pour l'animal d'en avoir conservé la trace mnésique pour pouvoir la récupérer très rapidement au lieu de l'avoir effacée complètement. Le désavantage bien évidemment est que le souvenir 1 s'il est toujours présent, mais qu'il n'est pas valide (la règle n'ayant pas été réversée par exemple ; le souvenir 2 étant toujours le bon), peut interférer proactivement avec le rappel du souvenir 2. Dans ce cas, l'oubli permanent par déclin aurait alors des avantages adaptatifs, comme suggéré par Hardt et ses collègues dans leur modèle de l'oubli par déclin actif (Hardt et al., 2013) ou par l'équipe de Frankland (Frankland et al., 2013; Richards and Frankland, 2017).

En effet, dans la vie de tous les jours, on ne peut pas toujours détecter immédiatement *a priori* l'importance à long terme d'une information donnée (même si notre expérience passée peut nous y aider). Il serait donc adaptatif d'acquérir le plus rapidement possible le plus grand nombre d'informations de manière très détaillée pour espérer stocker des informations qui pourraient nous être utiles plus tard. Cependant, si une information stockée en mémoire n'est jamais utilisée par la suite, il serait dans ce cas adaptatif que sa trace mnésique soit dégradée de manière permanente, activement, par un processus de déclin, afin de libérer de nouvelles ressources énergétiques, moléculaires et cellulaires pour l'encodage de nouvelles informations, et éviter la saturation du système dédié au stockage d'informations dans notre cerveau. L'oubli par interférences ne pourrait pas permettre d'effacer ces informations qui ne sont jamais utilisées, puisque justement cette forme d'oubli implique que le souvenir oublié soit sous une forme active après encodage ou après réactivation, de manière à ce que d'autres souvenirs puissent interférer avec sa consolidation ou reconsolidation.

L'oubli semble donc indispensable à la flexibilité de notre mémoire à long terme. Mais il l'est sans doute encore plus pour notre mémoire à court terme qui est par définition ultra-flexible puisque son contenu est censé être oublié après une durée très courte. Nous avons d'ailleurs précédemment cité Dudchenko qui allait même jusqu'à dire que plutôt qu'une forme de mémoire, la WM pourrait être une forme d'oubli (Dudchenko, 2004). Pour certains auteurs, l'oubli du contenu de la WM implique le déclin des traces mnésiques (Brown, 1958); alors que pour d'autres il s'agirait d'interférences (Oberauer and Lewandowsky, 2008). Le contenu de la WM est *a priori* définitivement oublié après un court lapse de temps (je ne me souviens pas du résultat intermédiaire du calcul que j'ai fait de tête ce matin), ce qui peut bien s'expliquer par le déclin des traces mnésiques qui serait ici beaucoup plus rapide que pour les souvenirs consolidés en mémoire à long terme. Pour ce qui est des interférences, nous avons évoqué précédemment deux mécanismes d'action possibles: une perturbation de la consolidation (ou de la reconsolidation, de l'intégration...) ou bien une compétition lors du rappel. Pour la WM qui suppose un oubli permanent, ce serait le premier mécanisme qui serait en action: chaque nouvelle information stockée en mémoire de travail va perturber la consolidation de l'information précédente, empêchant son stockage à long terme et entraînant son oubli définitif. Que ce soit par déclin des traces mnésiques ou par perturbation de la consolidation par interférences, le fait d'oublier rapidement le contenu de la mémoire de travail est adaptatif puisque cela nous permet de mettre de côté les informations dont nous n'avons plus besoin et de conserver les ressources cognitives pour stocker de nouvelles informations pertinentes. Cependant, bien que cela soit la stratégie la plus adaptative, le contenu de la mémoire de travail n'est pas toujours oublié de manière aussi rapide, notamment lorsque la WM est sur-sollicitée. Nous avons précédemment évoqué les résultats obtenus par Roberts et Dale qui montrent que lorsqu'une tâche de mémoire de travail est répétée plusieurs fois dans la même journée, les performances des rats finissent par être altérées (Roberts and Dale, 1981) (**Figure 7**). Cela suggère que le contenu de la mémoire de travail n'a pas été complètement effacé dans les 60 secondes qui suivent chaque essai. Dans ces conditions, les souvenirs des essais précédents (n-1) peuvent alors agir comme des interférences proactives et provoquer l'oubli de l'information recherchée (ici les bras déjà visités dans le labyrinthe au cours de l'essai n), qui rentre en compétition

lors du rappel (*retrieval competition*) avec les informations précédemment stockées en mémoire (les nombreuses autres visites de ces bras faites durant les essais précédents). Il est alors bien adaptatif pour l'animal d'oublier ces essais précédents pour pouvoir obtenir de bons scores lors d'essais en cours.

Dans cette première partie nous avons abordé l'historique, les classifications et les grandes théories sur la mémoire et l'oubli, en mettant en lumière leur interconnexion et leur interdépendance profonde. Nous allons dans les parties suivantes évoquer les substrats biologiques ainsi que les mécanismes moléculaires et cellulaires de la mémoire et de l'oubli.

II- Structures cérébrales impliquées dans la mémoire et l'oubli : focus sur l'hippocampe

Ma thèse portant sur la mémoire spatiale dépendante de l'hippocampe, j'ai choisi de restreindre la revue de la littérature dans cette partie à l'hippocampe, son anatomie et son rôle dans la mémoire. Et au sein même de l'hippocampe, nous allons plus particulièrement nous concentrer sur le gyrus denté qui est la structure cible étudiée dans cette thèse.

A) Historique : A la recherche de l'engramme dans l'hippocampe, structure clé de la mémoire et de l'oubli

"Les souvenirs sont malléables, ce sont des interprétations, rien de plus. Ils ne font pas le poids face à la réalité". Leonard Shelby, *Memento* (2000), écrit par Christopher et Jonathan Nolan

Dès l'Antiquité et ensuite au Moyen-âge avec l'invention du papier, la métaphore de l'écriture a souvent été utilisée pour décrire la mémoire (Draaisma and Vincent, 2000). Cette métaphore peut se combiner avec les métaphores du colombier, de l'entrepôt (permettant le stockage permanent des souvenirs), dans lequel on pourrait stocker ce qui a été écrit auparavant. Mais l'écriture souligne un aspect supplémentaire de la mémoire. Elle permet de stocker une trace physique du souvenir, de l'évènement, qui n'est pas l'évènement en lui-même mais sa transcription, son enregistrement, sa représentation. On s'approcherait donc avec cette métaphore de l'écriture de la notion d'engramme.

La question de savoir où nos souvenirs sont stockés dans notre cerveau a obnubilé les médecins et scientifiques dès le XVIII^{ième} siècle. La phrénologie du médecin viennois Gall supposait par exemple que chaque fonction psychique (dont la mémoire) correspondrait à un "organe" du cerveau dont la taille était censée être proportionnelle à cette faculté. En se basant sur les conséquences de dissections progressives du cortex, Gall émit l'idée que la plupart de ces facultés sont localisées dans le cortex, qui est immédiatement situé sous le crâne, dont les creux et les bosses pouvaient représenter le développement différent de ces facultés selon les individus (et donc refléter le caractère et l'intellect de chacun). Cette théorie est bien sûr tombée en discrédit en raison de l'association plutôt déterministe entre morphologie crânienne et caractère, mais l'idée d'une localisation précise de certaines fonctions cognitives dans le cerveau, et notamment le cortex cérébral, a elle été conservée. Elle a notamment inspiré un demi-siècle plus tard Paul Broca qui localisa en 1861 l'aire corticale à laquelle il donna son nom et où se fait le traitement du langage. Dans le domaine de la mémoire, c'est bien sûr l'étude du patient H.M. en 1957 que nous avons abordé précédemment qui a permis d'identifier l'hippocampe comme le siège de la mémoire déclarative (Scoville and Milner, 1957), en particulier de la mémoire impliquant une composante contextuelle et/ou spatiale. C'est justement cette mémoire spatiale qui est testée chez l'animal comme modèle de l'Homme: par exemple l'équipe de Morris a montré que, comme

chez le patient H.M., une lésion de l'hippocampe chez des rats perturbe leur navigation spatiale (Morris et al., 1982). L'hippocampe occupe donc une place prépondérante dans l'étude de la mémoire humaine et animale depuis plus de 50 ans.

C'est donc en premier lieu dans l'hippocampe que les chercheurs ont cherché à mettre en évidence la « trace » physique, l'empreinte laissée par les processus de mémorisation dans le cerveau ou le système nerveux ; cette trace pouvant être réactivée par une stimulation adéquate (indices de rappel) afin de permettre le rappel d'une mémoire dans son intégralité. Richard Wolfgang Semon fut le premier à utiliser le terme d'*engramme* pour caractériser cette trace (Semon, 1921). Il émettait déjà l'idée qu'un indice partiel de rappel suffirait à réactiver l'engramme et le souvenir dans son intégralité (processus démontré seulement plusieurs décennies plus tard et appelé complétion de *pattern*, que nous allons détailler plus loin). Cependant, à cause de la proposition Lamarckiste de Semon selon laquelle les engrammes peuvent se transmettre d'une génération à l'autre, sa théorie de l'engramme est tombée dans l'oubli jusque dans les années 1970 quand elle fut redécouverte par Schacter, Eich et Tulving (Schacter et al., 1978). De manière contemporaine, on pourrait définir l'engramme comme l'ensemble des changements durables physiques et/ou chimiques observés dans notre système nerveux qui sont déclenchés par l'apprentissage et qui permettent l'association des mémoires nouvellement formées (Tonegawa et al., 2015a). La complexité se trouvait bien sûr alors dans la découverte de la nature physique exacte de l'engramme. Santiago Ramón y Cajal permit de définir les bases cellulaires du cerveau avec sa théorie du neurone (1894) selon laquelle les neurones sont des entités cellulaires entre lesquelles se trouve un mince espace, qui fut dénommé « synapse » en 1897 par Sherrington. Les neurones et leurs synapses pourraient donc être le support des engrammes. On appelle ainsi maintenant les « cellules engrammes » la population de neurones qui sont activés par l'apprentissage, qui subissent des modifications cellulaires durables déclenchées par cet apprentissage, et dont la réactivation par une partie du stimulus original présent durant l'apprentissage entraîne le rappel mnésique (Tonegawa et al., 2015a). La première tentative de mise en évidence des cellules engrammes dans une structure cérébrale précise par le psychologue américain Lashley dans les années 50 fut un échec. Elle le conduisit à remettre en cause l'existence de ces cellules (Lashley, 1950). Cet échec peut néanmoins s'expliquer par les difficultés techniques de mise en évidence des cellules engrammes dont le nombre est faible pour un souvenir donné et qui sont dispersées et peuvent évoluer de manière dynamique au cours du temps. Ce n'est qu'au cours de la dernière décennie que des preuves expérimentales de l'existence de ces cellules engrammes ont pu être apportées grâce l'utilisation conjointe de nouvelles techniques comme le marquage d'expression de gènes d'activation précoce (IEGs, *Immediate Early Genes*), l'optogénétique ou l'électrophysiologie *in vitro* et *in vivo*. Pour tenter de répondre aux critères de définition des cellules engrammes, trois types d'approches ont été mises en œuvre, avec par ordre croissant de force de la démonstration : 1) des études observationnelles corrélant les modifications cellulaires dans les neurones observés avec l'expression d'une mémoire spécifique, 2) des études de perte de fonction montrant que ces neurones et leurs modifications cellulaires sont nécessaires pour l'expression d'une mémoire spécifique, et enfin 3) des études de gain de fonction montrant que l'activation de ces neurones suffit à induire l'expression de la mémoire qu'ils auraient encodé. Dans cette partie II, nous allons aborder plusieurs de ces études mettant en évidence des cellules engrammes, qui ont majoritairement été révélées dans l'hippocampe ou dans l'amygdale. A noter que l'engramme d'un souvenir donné n'est pas nécessairement localisé dans une seule aire cérébrale, comme nous allons le voir avec la formation de traces néocorticales en lien avec des traces hippocampiques. L'ensemble de ces traces mnésiques distribuées dans des aires cérébrales différentes formeraient donc le complexe engramme, relié par des connexions entre les cellules engrammes (pas nécessairement directes), où une composante de l'engramme représenterait le type d'information stockée dans une population donnée de cellules engrammes (Tonegawa et al., 2015a).

Dans cette seconde partie, nous allons donc aborder la localisation de la mémoire en nous concentrant essentiellement sur l'hippocampe et plus particulièrement sur le gyrus denté dont les fonctions m'ont particulièrement intéressée durant ma thèse. Nous décrivons les différentes fonctions mnésiques assurées par l'hippocampe, ainsi que la mise en évidence de cellules engrammes hippocampiques. L'implication de structures cérébrales dans l'oubli adaptatif a été beaucoup moins étudiée, mais nous aborderons cependant des résultats récents de notre équipe et d'autres qui tendent à montrer que l'hippocampe, et plus particulièrement le gyrus denté, aurait un rôle important dans le tri d'informations parmi les souvenirs.

B) L'hippocampe: organisation neuroanatomique et rôles dans la mémoire et l'oubli

1) Organisation neuroanatomique de l'hippocampe, cellules principales et connexions

L'hippocampe, nommé ainsi de par sa ressemblance de forme avec l'animal marin du même nom, est une des structures corticales les plus étudiées en Neurosciences. En effet, son organisation régulière en couches ainsi que la distribution laminaire de ses principales afférences en font un modèle de choix pour l'étude à toutes les échelles du fonctionnement cérébral. Bien qu'il soit situé sous le cortex cérébral, il s'agit bien d'une aire corticale en elle-même, même si son apparition a eu lieu plus tôt dans l'évolution que le (néo)cortex qui l'entoure (Bingman and Muzio, 2017). D'après la terminologie de Witter et Amaral (Witter and Amaral, 2004), on appelle "complexe hippocampique" l'ensemble formé par la formation hippocampique et la région parahippocampique. La formation hippocampique est composée elle-même du subiculum, du gyrus denté (ou dentelé, *dentate gyrus* en anglais ou DG) et de la corne d'Ammon (*cornu ammonis*, abrégé CA et divisé en trois sous-régions que sont les aires CA1, CA2 et CA3). La région parahippocampique est elle composée des cortex entorhinal, périrhinal et parahippocampique.

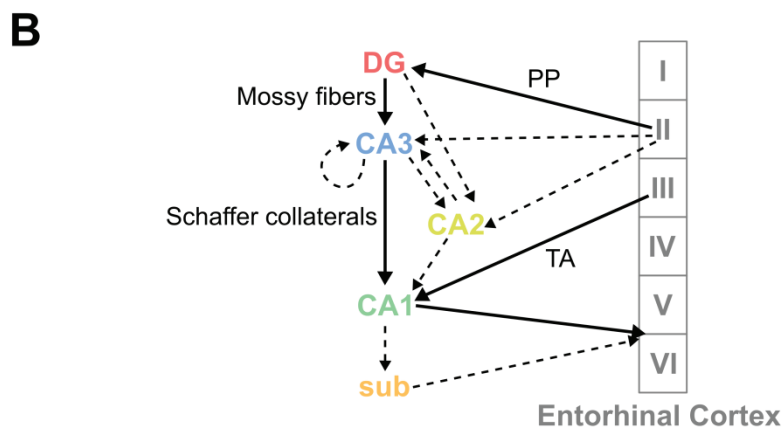
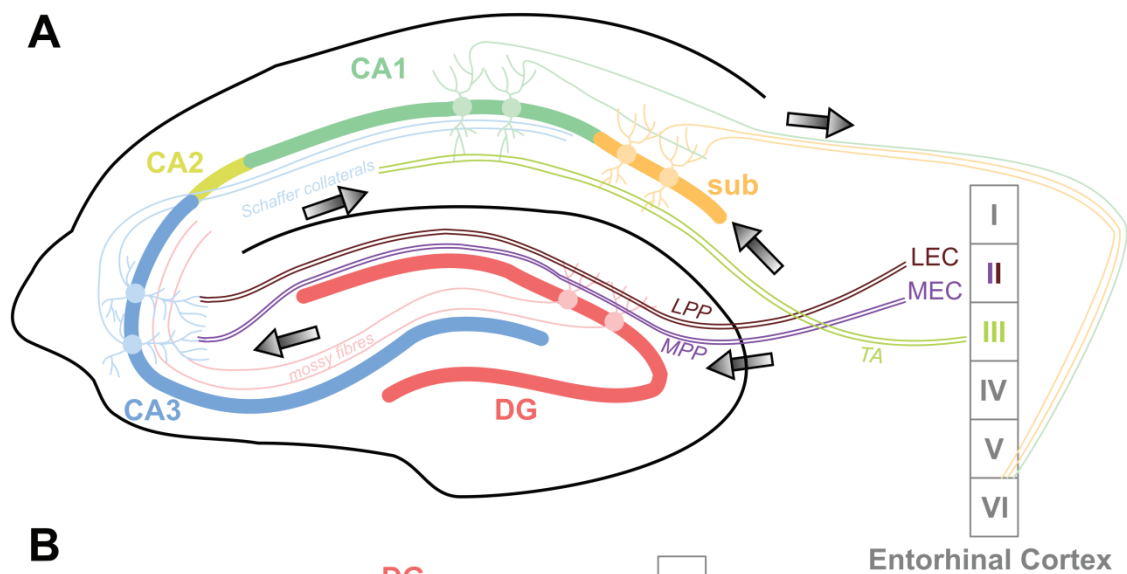


Figure 8: Connexions anatomiques majeures du circuit hippocampique. *A) Connexions majoritairement unidirectionnelles au sein du circuit hippocampique (flèches noires épaisses). Au centre est représentée la formation hippocampique avec ses différentes aires: le gyrus denté (DG), l'aire CA3, CA2 (non détaillée ici), CA1 et le subiculum (sb). A droite, les différentes couches cellulaires du cortex entorhinal, un afférent majeur de l'hippocampe, sont représentées par des chiffres allant des couches les plus superficielles (I) aux couches les plus profondes (VI). Les projections de la couche II du cortex entorhinal médian (MEC) et latéral (LEC) via la voie perforante (PP) sur le DG sont représentées en marron (LPP) et en violet (MPP). De plus, les neurones de la couche III du cortex entorhinal projettent sur les cellules pyramidales de CA1 via la voie temporoammonic (TA). En sortie de l'hippocampe vers le cortex entorhinal, les neurones de CA1 et du sub projettent sur les couches V et VI. B) De nombreuses connexions intrahippocampiques, représentées par des flèches. Les flèches pleines indiquent les connexions principales unidirectionnelles du circuit hippocampique. Figure inspirée et refaite à partir de (Deng et al., 2010).*

Chez le rongeur, la formation hippocampique a une forme de banane et s'étend du septum côté dorso-rostral au cortex temporal côté ventro-caudal (Amaral et al., 2007). L'axe long de la formation hippocampique est donc appelé axe septotemporal, même si on distingue plus communément l'hippocampe dorsal côté rostral et l'hippocampe ventral côté caudal, qui ont des fonctions et des connectivités différentes.

Les principales cellules et couches cellulaires de la formation hippocampique, en connexion avec le cortex entorhinal sont représentées sur la **Figure 8A**. Il est intéressant de noter que le circuit de connexions excitatrices intrahippocampiques a la particularité d'être globalement unidirectionnel. L'*input* majeur de l'hippocampe provient ainsi de la couche II du cortex entorhinal, qui projette sur le DG par la voie perforante. L'information est ensuite transmise à CA3 par les fibres moussues, puis à CA1 par les collatérales de Schaffer avant de revenir au cortex entorhinal. Cette boucle de transmission est typiquement appelée "circuit trisynaptique" en référence aux trois synapses majeures ainsi formées entre le cortex entorhinal et le DG, puis entre le DG et CA3 et entre CA3 et CA1. Il existe bien sûr de nombreuses autres connexions intrahippocampiques détaillées sur la **Figure 8B**. Comme évoqué précédemment, on distingue généralement chez le rongeur l'hippocampe dorsal et l'hippocampe ventral. Ces deux sous-régions de l'hippocampe reçoivent des connexions orientées topographiquement, en particulier du cortex entorhinal. En effet, la zone caudolatérale du cortex entorhinal, qui reçoit essentiellement des informations visuospatiales, projette spécifiquement sur l'hippocampe dorsal (Fanselow and Dong, 2010). A l'inverse, la zone médiale du cortex entorhinal, sur laquelle arrivent principalement des *inputs* olfactifs, viscéraux et gustatifs projette spécifiquement sur l'hippocampe ventral. Cette correspondance entre l'axe médiolatéral de la structure afférente et l'axe dorsoventral de l'hippocampe se retrouve pour plusieurs structures afférentes de l'hippocampe (Ohara et al., 2013). En effet, l'hippocampe reçoit des *inputs* extrinsèques de nombreuses structures telles que des aires corticales, le complexe amygdaloïde, la région de septum médian, le thalamus, la région supramammillaire ou encore les noyaux monoaminergiques du tronc cérébral.

2) Rôle de l'hippocampe dans les mémoires et l'oubli

Nous avons évoqué précédemment le rôle central de l'hippocampe dans la mémoire épisodique et en particulier spatiale chez l'Homme (Burgess et al., 2002; Scoville and Milner, 1957; Squire, 2004), mais également dans la mémoire spatiale chez l'animal, qu'elle soit de type WM (Olton et al., 1980) ou RM (Morris et al., 1982). A noter que nous allons surtout parler du rôle de l'hippocampe dorsal dans les mémoires et l'oubli. En effet, il a été montré que la mémoire spatiale ne dépendrait que de l'hippocampe dorsal (Moser et al., 1995), l'hippocampe ventral étant davantage impliqué dans la réponse au stress et aux comportements émotionnels (Henke, 1990). Cette différence fonctionnelle s'explique par des connexions anatomiques différentes que nous venons d'aborder.

Une des fonctions physiologiques majeure des cortex hippocampiques et parahippocampiques est l'encodage de la position spatiale, permettant la formation d'une carte mentale. Ces cortex

contiennent en effet plusieurs types cellulaires avec des *patterns* de décharge spatiaux différents. En 1971, O'Keefe et Dostrovsky font la découverte des cellules de lieu (*place cells*) de l'hippocampe chez le rat; cellules qui codent pour une position spatiale spécifique de l'animal dans son environnement car leur décharge de potentiels d'action y est directement liée (O'Keefe and Dostrovsky, 1971). Ces cellules de lieu ont été ensuite également mises en évidence chez la souris, le singe, et même chez l'Homme (Grievés and Jeffery, 2017; Poucet et al., 2015). On peut par exemple reconstruire toute la trajectoire prise par un rat dans un labyrinthe à partir de l'enchaînement des décharges unitaires (*spikes*) des cellules pyramidales de CA1, chacune atteignant un taux de décharge maximal dans sa zone de lieu (*place field*) et ne déchargeant pas ailleurs que dans cette zone (Jensen and Lisman, 2000; Wilson and McNaughton, 1993). La décharge de ces cellules de lieu ne dépend donc pas uniquement de ce que voit l'animal (même si les sens physiques tels que la vision permettent l'établissement initial des *place fields* (Save et al., 1996), qui peuvent également être modulés par le système vestibulaire qui contribue à la sensation de mouvement et d'équilibre des individus (Truchet et al., 2019)), mais bien de sa position spatiale. L'ensemble des cellules de lieu pourrait donc représenter la totalité de l'environnement qui entoure l'individu. Une fois la représentation de l'environnement par les cellules de lieu formée, celle-ci reste relativement stable dans le temps (Grievés and Jeffery, 2017). Cependant, la formation de ces *place fields* ne dépendrait pas d'un phénomène d'apprentissage et de plasticité synaptique comme on aurait pu le penser, même si cette plasticité semble nécessaire pour augmenter la stabilité de ces *place fields* (Cho et al., 1998; Kentros et al., 1998) et affiner leur propriétés. En effet, les *place fields* apparaissent dès que les animaux se trouvent dans un nouvel environnement, ce qui suggère qu'ils ne sont pas « appris ». Quand l'environnement est modifié ou bien différent, les *place fields* des cellules de lieu peuvent se relocaliser (une cellule de lieu ne déchargera plus à la même localisation spatiale dans l'environnement) par un processus de "*spatial remapping*". Au contraire, dans des circonstances identiques, il a été montré que ces cellules de lieu pourraient maintenir la localisation de leurs *place fields* mais changer de taux de décharge par un processus de "*rate remapping*" (van Dijk and Fenton, 2018). Ces deux processus de *spatial* et de *rate remapping* des cellules de lieu permettraient donc d'encoder de manière distincte des environnements nouveaux.

Les cellules de lieu telles que nous venons de les décrire n'ont pour l'instant été caractérisées que dans les trois aires hippocampiques CA1, CA3 et le DG (y compris chez les cellules granulaires immatures générées par la neurogénèse adulte, même si la décharge de ces nouveaux neurones est moins précisément synchronisée avec la position spatiale de l'animal que les cellules granulaires matures (Danielson et al., 2016)). Cependant, deux autres grandes catégories de cellules dont la décharge est influencée par des paramètres spatiaux ont été découvertes au sein du complexe hippocampiques et dans d'autres régions cérébrales. Tout d'abord, on trouve les cellules de grille (*grid cells*) du cortex entorhinal médian ou du subiculum qui déchargent à plusieurs position spatiales uniformément réparties de manière hexagonale dans l'espace (Fyhn et al., 2004; Hafting et al., 2005). D'autre part, des cellules dont la décharge dépend de la direction de la tête de l'individu (*head direction cells*) ont été mises en évidence dans le subiculum et dans de nombreuses autres aires telles que le cortex entorhinal (Taube et al., 1990). Tout comme pour les cellules de lieu, la décharge de ces cellules dépend partiellement des indices spatiaux de l'environnement, et une modification de celui-ci entraîne une réorganisation de la décharge de ces neurones (Grievés and Jeffery, 2017).

Nous avons apporté des preuves que l'hippocampe a un rôle certain dans la mémoire épisodique, et nous venons d'aborder son rôle physiologique dans l'encodage de l'information spatiale. Ces deux rôles de l'hippocampe ont été étudié de manière plutôt séparée et ont donné lieu à une multitude d'études au cours des 50 dernières années (Moser et al., 2017). Seulement de rares études

ont tenté de dissocier ces deux fonctions de l'hippocampe. Notamment, une étude d'Olton a étudié l'effet de lésions hippocampiques sur les performances comportementales de rats lors de tâches faisant appel soit à un processus purement mnésique de WM, soit à un processus de mémorisation d'une carte spatiale (Olton et al., 1980). Les résultats obtenus lors de cette étude montrent qu'une dissociation de ces deux fonctions de mémoire et d'encodage spatial par l'hippocampe est difficile à établir. Ces deux fonctions de l'hippocampe semblent d'ailleurs être en interaction. En effet, une étude a montré un *spatial remapping* des *place fields* dans l'aire CA1 de l'hippocampe au cours de l'apprentissage d'une tâche de mémoire spatiale (*cheeseboard maze*), avec une augmentation de la probabilité de décharge des cellules de lieu près des positions des récompenses alimentaires (Dupret et al., 2010). Ce *remapping* est d'ailleurs nécessaire à l'apprentissage de la tâche, et dépendant de processus de plasticité impliquant les récepteurs glutamatergiques de type NMDA (voir partie III pour le rôle de ces récepteurs dans la plasticité synaptique). Finalement, les fonctions d'encodage spatial et mnésique cohabiteraient au sein de l'hippocampe, et deux grandes théories non exclusives ont été établies afin de décrire l'interaction entre ces deux fonctions.

La première est la théorie de la carte cognitive (*Cognitive Map Theory*), pensée en premier lieu par Edward Tolman (Tolman, 1948) et basée sur l'observation qu'il décrit dans son étude. Dans cette étude, des rats étaient soumis à un apprentissage dans un labyrinthe en croix et étaient toujours placés dans le même bras de départ. Ils devaient apprendre à tourner dans le bras directement à droite de ce bras de départ afin d'obtenir une récompense. Cependant, si par la suite le bras de départ changeait, au lieu de tourner directement à droite dans un bras non récompensé, les rats étaient capables d'ajuster leur trajectoire pour trouver le bras contenant la récompense, situé cette fois à gauche du bras de départ. Ce résultat suggérait selon Tolman que le rat possède une carte cognitive spatiale interne qui lui permet de s'orienter dans un environnement de manière flexible (en s'adaptant à différents points de départ), et de réaliser différentes tâches de mémoire spatiale. La théorie de la carte cognitive, reprise ensuite par les chercheurs ayant découvert les cellules de lieu (O'Keefe and Nadel, 1978), prédit donc que les traces cognitives stockées dans l'hippocampe contiennent des informations spatiales précises qui définissent un cadre spatial auquel les événements mémorisés sont ancrés. En d'autres termes, les fonctions d'encodage spatial et de mémorisation seraient directement liées, potentiellement par les cellules de lieu qui fourniraient à ces deux fonctions un support commun. Donner un cadre spatial aux mémoires permettrait aux individus de visualiser des images *via* « l'œil de l'esprit » et faciliterait l'apprentissage et le rappel d'informations (Kitchin, 1994). La méthode des *loci* ou palais de la mémoire, méthode mnémotechnique utilisée dès l'antiquité et qui permet aux champions de la mémoire actuels de réaliser des prouesses de mémorisation, est d'ailleurs basée sur l'association d'items à mémoriser avec une position spatiale dans un lieu familier qu'il se remémore (Ichihashi et al., 2003). Différents arguments viennent supporter cette *Cognitive Map Theory*. Tout d'abord, les cellules de lieu seraient de bons éléments d'un système mnésique étant donné que leurs *place fields* au sein d'un environnement sont très stables sur le long terme (jusqu'à 6 mois) (Thompson and Best, 1990), ce qui serait un atout pour le stockage à long terme de la mémoire. De plus, les cellules de lieu présentent une importante spécificité: leurs *place fields* sont différents pour chaque nouvel environnement (Muller and Kubie, 1987). La spécificité d'encodage est bien sûr essentielle pour qu'une mémoire puisse être différenciée d'une autre. Enfin, bien que l'établissement et le maintien à court terme des *place fields* par les cellules de lieu ne soit pas dépendant des récepteurs NMDA, leur maintien à long terme l'est (Kentros et al., 1998). Comme nous allons voir dans la partie suivante, des mécanismes de plasticité tels que la LTP dépendant des récepteurs NMDA sont supposés être essentiels pour le stockage d'informations en mémoire à long terme. Toutes ces caractéristiques des cellules de lieu en feraient donc de bons supports de la mémoire.

Néanmoins, une seconde hypothèse pour expliquer le rôle de l'hippocampe dans la mémoire séparerait ce rôle de celui de codage spatial. Cette hypothèse est appelée la théorie de l'index de mémoire (*Memory Index Theory*) (Tanaka et al., 2018; Tayler and Rudy, 2007). Cette théorie s'appuie sur des études de marquage des neurones exprimant des marqueurs d'activité (*IEG, Immediate Early Genes*) suite à un conditionnement de peur de type contextuel (CFC, *Contextual Fear Conditioning*). Une première étude a en effet montré que parmi les régions qui sont à la fois activées (exprimant les IEGs) lors de l'encodage et aussi lors du rappel, deux jours plus tard, de la mémoire de peur, on trouve bien évidemment l'hippocampe, mais également plusieurs autres aires corticales (Tayler et al., 2013). De plus, si l'on inhibe sélectivement durant le rappel de la mémoire de peur les neurones de l'hippocampe qui étaient activés par l'encodage (exprimant les IEGs, l'ensemble de ces neurones étant appelé « engramme »), non seulement le rappel mnésique est perturbé (moins de *freezing* est observé), mais en plus la réactivation des neurones corticaux est également empêchée (ces neurones n'exprimant plus les IEGs) (Liu et al., 2012). Ainsi, la *Memory Index Theory* suppose que l'hippocampe ne stocke pas le contenu de la mémoire en tant que tel, mais stocke un index de celle-ci qui fournit un accès rapide et efficace au contenu du souvenir en question qui serait lui stocké dans le néocortex (Tanaka and McHugh, 2018). Durant l'encodage de la mémoire, les synapses hippocampiques répondant aux *inputs* des neurones corticaux activés par l'encodage seraient sélectivement renforcées. Ainsi, lors du rappel, l'hippocampe pourrait recréer le *pattern* d'activité cortical original (celui de l'encodage) à partir d'un *input* néocortex-hippocampe seulement partiel. Le contenu de la trace mnésique stockée dans l'hippocampe n'est donc pas précisé dans cette théorie (il pourrait s'agir d'une information spatiale), car l'important est le rôle de l'hippocampe comme réactivateur d'ensembles neuronaux corticaux en aval.

En résumé, la *Cognitive Map Theory* suppose que l'encodage spatial et l'encodage du contenu de la mémoire sont liés au sein de l'hippocampe et probablement encodés par les cellules de lieu, alors que la *Memory Index Theory* dissocie ces deux processus. Une étude récente (Tanaka et al., 2018) a permis d'avancer dans la compréhension de l'interaction entre encodage spatial et représentation mnésique dans l'hippocampe en étudiant la participation des cellules de lieu à la formation de l'engramme, cette trace mnésique qui supporterait la mémoire (Tonegawa et al., 2015a). Comme précédemment (Liu et al., 2012; Tonegawa et al., 2015a), les neurones hippocampiques (ici de l'aire CA1) appartenant à l'engramme (activation des IEGs lors de l'encodage) ont été marqués par optogénétique suite à l'exposition à un nouveau contexte A (on évalue donc la mémoire de ce contexte), et leurs propriétés (notamment d'encodage spatial) ont pu être mesurées (Tanaka et al., 2018). Les auteurs de cette étude ont pu montrer que la majorité des cellules engramme de CA1 se comportent comme des cellules de lieu dans le contexte A en montrant des *place fields*, même si ces neurones ne représentent qu'une minorité de toutes les cellules de lieu identifiées. Cependant, lorsque la souris est replacée dans le contexte A le jour suivant, ces cellules engramme subissent un *remapping* important de leurs *place fields* (alors qu'il s'agit du même contexte), ce qui suggère une instabilité de leur codage spatial, contrairement aux autres cellules de lieu (non engrammes = non marquées par les IEGs) qui ont conservé leurs *place fields*. Il semblerait donc que le codage spatial précis et la représentation mnésique du contexte A soient deux processus séparés qui se font dans deux groupes de neurones hippocampiques différents ; même si ces deux groupes se comportent comme des cellules de lieu. De manière intéressante, on peut supposer que le *remapping* des *place fields* des cellules engramme lors de la seconde présentation du contexte A permet la discrimination mnésique temporelle entre deux souvenirs ayant lieu dans le même contexte mais à des moments différents, comme suggéré d'ailleurs par l'implication de CA1 dans la séparation de *pattern* temporelle (Gilbert et al., 2001). Ces résultats contredisent la *Cognitive Map Theory* qui prédit que l'encodage spatial et la représentation mnésique seraient directement liés, et irait donc plus dans le sens de la *Memory Index*

Theory qui dissocie ces deux processus (Tanaka and McHugh, 2018). Le groupe de cellules engramme pourrait alors stocker l'index permettant de réactiver les représentations mnésiques corticales, même s'il reste à étudier leurs interactions avec les structures corticales pour valider cette hypothèse. Il faudrait valider ces résultats avec une véritable tâche mnésique au lieu de simplement exposer l'animal à un contexte comme c'était le cas dans l'étude citée. Cependant, cela n'exclue pas des interactions possibles entre les cellules engrammes et les cellules de lieu encodant l'espace, étant donné qu'il a été montré qu'une manipulation des cellules engrammes peut entraîner un *remapping* global des *place fields* de toutes les cellules de lieu (Trouche et al., 2016).

Le rôle de l'hippocampe dans l'oubli a été beaucoup moins étudié que son rôle dans la mémoire. En effet, l'oubli a longtemps été considéré par les neuroscientifiques comme un simple défaut de mémoire et pas comme un processus adaptatif. C'est pourquoi pour beaucoup il suffisait d'étudier les structures impliquées dans la mémoire afin d'établir par extension les bases physiologiques de l'oubli. Cependant, nous allons aborder dans la partie suivante des données suggérant que le DG pourrait avoir un rôle important dans l'oubli adaptatif.

C) Zoom sur le gyrus denté: structure et rôle dans la mémoire et l'oubli

1) Le gyrus denté: organisation neuroanatomique, connexions et types cellulaires

Le DG étant au centre de mon projet de thèse, je vais détailler davantage sa structure et ses connexions, qui sont résumés dans la **Figure 9**. Le DG est une structure en forme de U avec une lame suprapyramidale (au-dessus de la couche de CA3, lame supérieure du DG) et une lame infrapyramidale (lame inférieure) (**Figure 9A**). Le DG peut se diviser en trois couches fonctionnellement distinctes. Tout d'abord, la couche moléculaire majoritairement dénuée de corps cellulaire contient les dendrites des cellules granulaires, sur lesquelles se font l'essentiel des *inputs* excitateurs, au niveau d'épines dendritiques qu'on peut estimer à presque 7000 par cellule granulaire chez le rat (de Almeida et al., 2009). Le partenaire présynaptique majeur de ces synapses excitatrices est le cortex entorhinal, *via* les fibres de la voie perforante qui parcourent la couche moléculaire et qui peuvent se diviser en voie perforante médiale (tiers du milieu de la couche moléculaire) et voie perforante latérale (tiers extérieur) provenant du cortex entorhinal médian et latéral respectivement. La localisation précise dans la couche moléculaire de la zone de synapse entre les axones de la voie perforante et les dendrites des cellules granulaires s'est d'abord faite grâce à des études de lésions couplées à de la microscopie. En effet, une première étude en microscopie optique (Blackstad, 1958) suivie d'une seconde étude en microscopie électronique (Nafstad, 1967) ont étudié les zones de dégénération des boutons synaptiques suite à des lésions du cortex entorhinal chez le rat. Il a ainsi été montré que ces zones de dégénération des boutons se situent dans le tiers du milieu de la couche moléculaire du DG. Cette observation anatomique a ensuite été confirmée par une étude électrophysiologique chez le lapin par Lomo en 1971 (Lomo, 1971) ainsi qu'Andersen et ses collaborateurs (Andersen et al., 1966). Grâce à l'implantation d'une électrode de stimulation dans la voie perforante, les auteurs ont pu enregistrer *via* des électrodes d'enregistrement situées dans le DG des potentiels de champ extracellulaires (Chaillan et al., 2008) évoqués par la stimulation de la voie perforante. Cependant, cette localisation des synapses de la voie perforante sur les cellules granulaires s'est complexifiée ensuite avec la différenciation entre la voie perforante médiale (MPP) et latérale (LPP). En effet, des lésions du cortex entorhinal médian ou latéral entraînent respectivement une dégénération des boutons synaptiques dans le tiers du milieu ou le tiers externe de la couche moléculaire du DG (Hjorthsimonsen, 1972; Hjorthsimonsen and Jeune, 1972). Sous la couche moléculaire, la couche granulaire est constituée essentiellement des corps cellulaires des cellules granulaires qui sont au nombre d'environ 1.2 million chez le rat. Enfin, la couche polymorphique

(hilus) comprend une multitude de types cellulaires, parmi lesquels les cellules moussues excitatrices ou bien des interneurons inhibiteurs tels que les cellules pyramidales en panier (Amaral et al., 2007). Cette couche contient également l'arbre axonal des cellules granulaires (fibres moussues), qui établit des contacts synaptiques avec les dendrites des interneurons et des cellules moussues (**Figure 9A et B**). Les fibres moussues entrent dans l'aire CA3 où elles établissent des synapses avec les cellules pyramidales. En plus de la projection glutamatergique du cortex entorhinal sur le DG, celui-ci reçoit également des projections afférentes du tronc cérébral, du prosencéphale basal et de l'hypothalamus, mettant en jeu des neurotransmetteurs variés (**Figure 9C**). En revanche, le DG ne génère pas de projections directes en dehors de l'hippocampe.

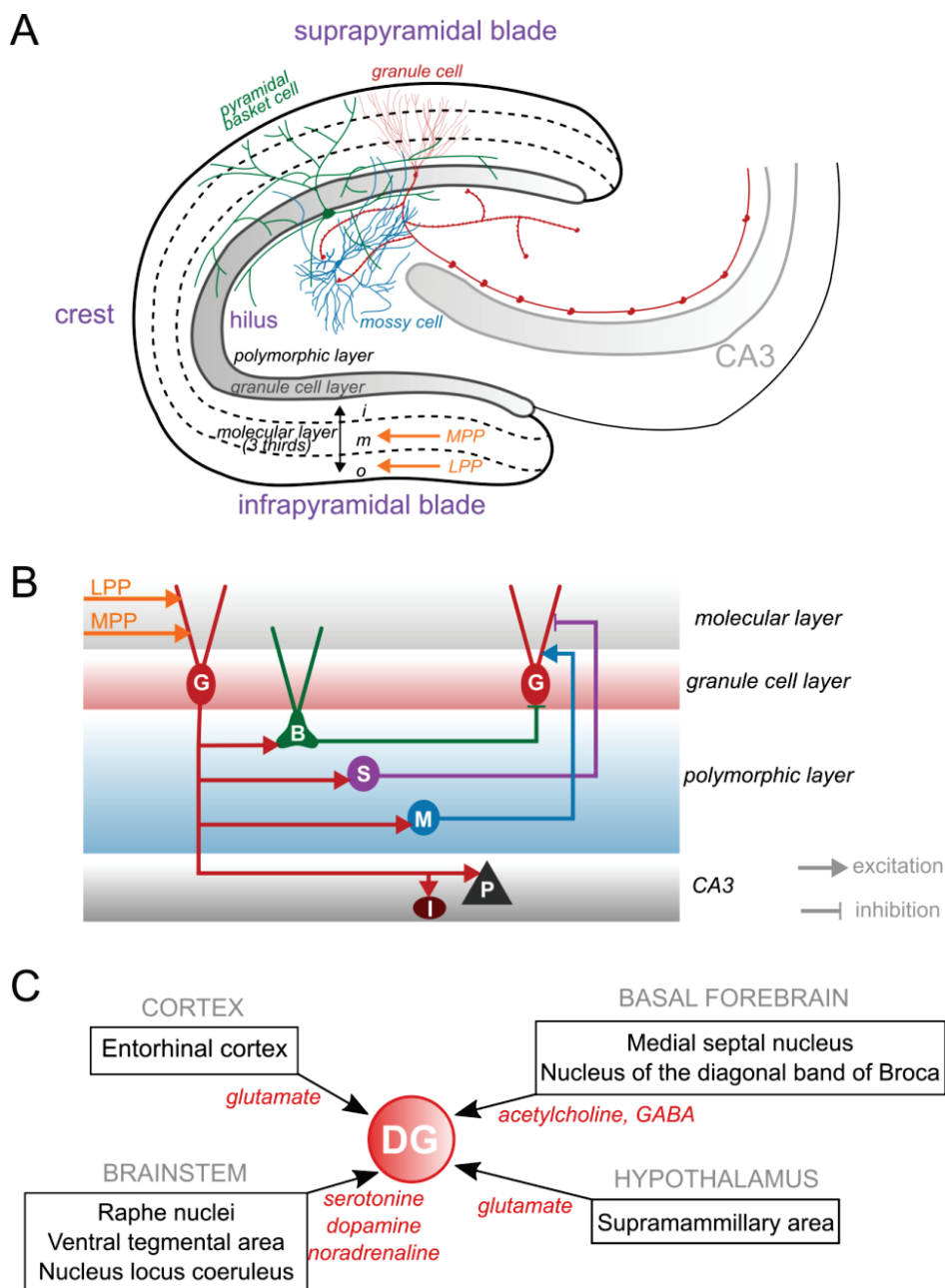


Figure 9: Le gyrus denté - organisation neuroanatomique, types cellulaires majoritaires et principales connexions afférentes. *A)* Organisation neuroanatomique en deux lames du DG (lame supra- et infrapyramidale) et en trois couches: polymorphique (hilus), granulaire, moléculaire (divisée en trois tiers, i = inner, m = middle avec afférence de la voie perforante médiale (MPP), o = outer avec afférence de la voie perforante latérale (LPP)). Trois types cellulaires majoritaires dans le DG: les cellules granulaires, les cellules pyramidales en panier et les cellules moussues. *B)* Circuiterie locale du DG. Les dendrites des cellules granulaires (G) reçoivent trois afférences excitatrices, provenant de la MPP, de la LPP et des fibres des cellules

moussues (M). Les cellules granulaires innervent plusieurs types de cellules de la couche polymorphique : les cellules moussues glutamatergiques (M), et plusieurs types d'interneurones GABAergiques comme les cellules pyramidales en panier (B) qui expriment la parvalbumine ou la cholecystokinine, ou des interneurones exprimant la somatostatine (S). Ces interneurones inhibent les cellules granulaires en retour. Enfin, les cellules granulaires innervent les neurones pyramidaux de CA3 (P) ainsi que des interneurones GABAergiques qui leur sont associés (I). C) Principales afférences du DG, en provenance du cortex, du tronc cérébral, du prosencéphale basal et de l'hypothalamus. Les neurotransmetteurs principaux de ces afférences sont indiqués en rouge. Figure inspirée et retravaillée à partir de (Amaral et al., 2007; Drew et al., 2013).

2) Neurogénèse au sein du gyrus denté

La capacité de générer et d'intégrer des nouveaux neurones continuellement au cours de la vie adulte n'a apparemment été conservée que dans deux structures cérébrales des mammifères : le bulbe olfactif et le DG de l'hippocampe. Le fait que cette capacité ait été perdue dans tout le reste du cerveau suggère que le bulbe olfactif et le DG tirent un avantage adaptatif de cette forme particulière de plasticité qu'est la neurogénèse adulte. Cette neurogénèse adulte, restreinte à ces deux structures, est conservée dans tout le groupe phylogénique des mammifères, mais il a été montré que d'autres vertébrés non-mammifères tels que les poissons, les amphibiens ou les reptiles conservent aussi des centres neurogéniques actifs toute leur vie (Drew et al., 2013). Les cellules granulaires générées à l'âge adulte dans le DG sont impliquées dans la formation de la mémoire et plus particulièrement la séparation de *pattern* (rôle qui sera décrit plus en détail dans la partie II-C-3-ii), le stress et l'anxiété, ou la réponse aux traitements antidépresseurs (Danielson et al., 2016).

Les mécanismes sous-tendant la neurogénèse adulte au sein de l'hippocampe sont très similaires à ceux permettant la neurogénèse développementale. Au sein de la zone subgranulaire du DG, des cellules souches pluripotentes ("*radial glial-like stem cells*") peuvent se diviser pour générer des cellules progénitrices neurales, qui vont proliférer et se différencier en neuroblastes qui prolifèrent à leur tour et migrent dans la couche granulaire (Zhao et al., 2008). Une grande majorité (80 à 90%) de ces nouveaux neurones meurt par apoptose avant d'avoir pu intégrer le réseau du DG, et cette apoptose élimine la moitié des nouveaux neurones dès le 4ème jour de leur apparition, post-mitose. Les nouveaux neurones restants vont progressivement acquérir, au cours de plusieurs semaines, des caractéristiques de neurones matures et devenir fonctionnellement indifférenciable des cellules générées par le développement (Sahay et al., 2011). Ainsi, sur la population totale des cellules granulaires matures, on estime que 95% sont générées tôt durant le développement cérébral, alors que les 5% restants sont générés à partir de cellules progénitrices au cours de la vie adulte (Nakashiba et al., 2012).

Concernant leurs propriétés intrinsèques, les cellules granulaires immatures générées par la neurogénèse adulte sont initialement hyperexcitables. Ainsi, des études *in vitro* ont montré qu'il existe une période critique autour de 4-6 semaines post-mitose au cours de laquelle ces nouvelles cellules granulaires produisent plus de potentiels d'action que les cellules matures en réponse à une stimulation de la voie perforante. Ils sont aussi plus plastiques avec une induction plus facile de potentialisation synaptique à long terme (LTP, voir Partie III) (Dieni et al., 2013; Ge et al., 2007; Schmidt-Hieber et al., 2004). Récemment, il a été possible d'étudier les propriétés de ces jeunes cellules granulaires *in vivo* grâce à l'imagerie calcique, et il a été montré qu'elles sont plus actives que les cellules granulaires matures (Danielson et al., 2016), même si globalement le taux de décharge de ces deux types de cellules est relativement bas. Bien qu'exprimant des récepteurs au glutamate et au GABA fonctionnels dès les premiers jours post-mitoses, les nouvelles cellules granulaires ne reçoivent leur premier *input* synaptique qu'à 1-2 semaines (Drew et al., 2013). Il s'agit d'un *input* GABAergique provenant de cellules neurogliaformes, engendrant une dépolarisation chez ces cellules immatures (contrairement au rôle du GABA sur les neurones matures du cerveau qui est généralement

hyperpolarisant). Les épines dendritiques et la mise en place d'*inputs* glutamatergiques fonctionnels apparaissent à 2-3 semaines et augmentent au cours des mois suivants pour égaler le niveau de connexion des cellules matures. Ainsi progressivement les cellules granulaires sont innervées par les interneurons GABAergiques locaux, par les cellules moussues et la voie perforante excitatrice, et par les autres afférences du tronc cérébral, du cortex ou encore de l'hypothalamus. Côté efférent, l'*input* glutamatergique des jeunes cellules granulaires sur les cellules pyramidales de CA3 se met en place à 2 semaines post-mitose, mais cette synapse n'est vraiment pleinement fonctionnelle qu'à 4 semaines.

3) Fonctions spécifiques du gyrus denté dans la mémoire et l'oubli

En plus d'un rôle évident (en tant que "porte d'entrée" de l'hippocampe) dans l'encodage spatial et contextuel, deux fonctions principales ont été attribuées au DG: la séparation de *pattern* (Leutgeb et al., 2007; Yassa and Stark, 2011) et la "*grid-to-place code conversion*" (de Almeida et al., 2009). Nous ne détaillerons pas le rôle du DG dans cette conversion du code de grille (fourni par l'*input* du cortex entorhinal médian) en code de lieu, car cette fonction n'est pas centrale pour ma thèse. Nous insisterons davantage sur le rôle clé du DG dans l'oubli adaptatif récemment suggéré par plusieurs études. Dans cette partie, nous n'insisterons pas sur la distinction de fonction entre l'*input* du cortex entorhinal médial et latéral sur le DG, qui ont non seulement des caractéristiques électrophysiologiques différentes (Petersen et al., 2013) mais aussi des rôles différents dans les processus de mémorisation (Knierim et al., 2014). Beaucoup d'études sur le rôle du DG dans la mémoire ne différencient en effet pas ces deux voies physiologiques, et l'hypothèse dominante (remise néanmoins en question dans la revue de Knierim) est que l'*input* du cortex entorhinal médial sur le DG convoierait davantage des informations spatiales et serait donc impliqué dans la mémoire spatiale, la forme de mémoire qui est au centre de cette thèse.

i Rôle du DG dans la mémoire contextuelle et spatiale

Le DG étant la "porte d'entrée" de l'hippocampe, on ne peut douter de son rôle dans la mémoire spatiale. Il a en effet été montré chez le rat qu'une lésion du DG seule suffit à déclencher des déficits de WM (McLamb et al., 1988) (dans des tâches spatiales de labyrinthe radial) ou de RM (Nanry et al., 1989; Xavier et al., 1999) (dans des tâches de piscine de Morris) qui sont normalement induits par des lésions totales de l'hippocampe. De plus, le DG, comme les autres régions de l'hippocampe, comprend des cellules de lieu qui déchargent à des positions spatiales précises et contribuent donc à l'encodage spatial (van Dijk and Fenton, 2018; Leutgeb et al., 2007). Cependant, il n'est pas évident de savoir dans quelles étapes de la mise en mémoire le DG est impliqué. Le fait que le DG soit nécessaire pour l'encodage des souvenirs a été largement démontré dans de nombreuses études de la littérature (Bernier et al., 2017; Kheirbek et al., 2013; Lassalle et al., 2000). Cependant, son rôle dans le rappel de ces souvenirs a davantage fait débat. En effet, des modèles computationnels suggèrent que le DG serait uniquement nécessaire pour l'encodage des souvenirs et que d'autres voies prendraient le relai pour le rappel de ceux-ci (notamment la voie cortex entorhinal-CA3 comme nous le verrons plus loin) (Rolls, 1996). Des études expérimentales confortent cette hypothèse puisqu'elles montrent que des lésions ou une suppression d'activité du DG dorsal dans son ensemble perturbent l'encodage de mémoires spatiales et contextuelles mais pas leur rappel (Kheirbek et al., 2013; Lassalle et al., 2000). Cependant, d'autres modèles théoriques proposent que le DG jouerait un rôle important lors du rappel (Bernier et al., 2017; O'Reilly and McClelland, 1994). Ces modèles sont supportés par des données expérimentales qui montrent que l'acquisition de la mémoire et son rappel activent une population similaire de neurones dans le DG (Deng et al., 2013; Leutgeb et al., 2007). De plus, des études récentes utilisant le marquage des neurones activés dans le DG lors d'un conditionnement de peur contextuel montrent que l'activation de ces cellules engrammes du DG suffit à entraîner le rappel de la

mémoire de peur (Liu et al., 2012; Ryan et al., 2015) alors que leur inhibition diminue le rappel de cette mémoire (Denny et al., 2012). Il y a donc un paradoxe entre 1) les études qui montrent que le petit groupe de cellules engrammes du DG est nécessaire et suffisant pour le rappel d'une mémoire donnée (Denny et al., 2012; Liu et al., 2012; Ryan et al., 2015), et 2) les études montrant qu'une lésion ou une inhibition totale du DG n'empêche pas le rappel d'une mémoire (Kheirbek et al., 2013; Lassalle et al., 2000). L'équipe de Drew a proposé une explication à ce paradoxe (Bernier et al., 2017). Dans le cas de l'inhibition totale du DG, d'autres voies telles que la voie cortex entorhinal-CA3 pourraient ainsi permettre le rappel mnésique tant qu'il n'y a pas de nécessité de séparation de *pattern*. A l'inverse, dans le cas d'une inhibition du seul groupe de cellules engrammes du DG, les autres cellules granulaires codant pour des mémoires différentes (par exemple des contextes neutres dans le cas d'un conditionnement contextuel à la peur) pourraient prendre le relai lors du rappel et entraîner le rappel de ces autres mémoires ainsi qu'un comportement non adapté (et donc générer une absence de *freezing*, un déficit de rappel). Cette activation artificielle d'un autre ensemble neuronal entraîné par l'inactivation d'un ensemble donné a en effet été montrée précédemment (Tanaka et al., 2014; Trouche et al., 2016). Le paradoxe serait donc résolu par l'implication du DG dans le rappel mnésique, et en particulier de ses cellules engrammes pour le rappel précis d'une mémoire donnée (Bernier et al., 2017), comme cela avait d'ailleurs été suggéré dans certains modèles (O'Reilly and Norman, 2002). Même si d'autres voies peuvent se substituer au DG en son absence, le rappel mnésique serait dans ce cas moins fiable en raison de l'impossibilité de discrimination mnésique assurée par la séparation de *pattern* au sein du DG, comme nous le verrons par la suite

Etant donné que le DG a la particularité de générer des nouveaux neurones, la question qui se pose est celle de la contribution de ces nouveaux neurones à la mémoire contextuelle et spatiale (Drew et al., 2013). Au niveau de l'encodage spatial, les nouveaux neurones peuvent également faire office de cellules de lieu, même si la décharge des jeunes cellules granulaires est moins précisément synchronisée avec la position spatiale que les cellules granulaires matures (Danielson et al., 2016). Cependant, le rôle essentiel de la neurogénèse du DG dans la formation de la mémoire n'a pas toujours été évident à démontrer. Les résultats opposés d'études que l'on trouve dans la littérature pourraient ainsi être dus à plusieurs paramètres tels que l'âge de l'animal, le moment de l'ablation de la neurogénèse, ou le type de tâches comportementales utilisées (Frankland et al., 2013). De plus, étant donné que les nouveaux neurones ne représentent qu'une faible portion des cellules granulaires, on peut supposer que les cellules granulaires générées au cours du développement pourraient compenser complètement ou partiellement le rôle potentiel des nouveaux neurones, comme cela a été montré (Arruda-Carvalho et al., 2011). Cependant, il semble que les nouvelles cellules granulaires apportent un avantage particulier à l'encodage des mémoires. Par exemple, des études ont montré, grâce à des ablations chroniques de neurogénèse adulte, que les nouvelles cellules granulaires (de 4 à 6 semaines) sont nécessaires à la mise en place du conditionnement de peur contextuel (CFC) ou à l'apprentissage spatial en piscine de Morris quand ceux-ci impliquent des versions moins élémentaires et plus complexes d'apprentissage (un CFC avec une phase d'encodage brève ou un seul choc de conditionnement (Denny et al., 2012; Drew et al., 2010); ou un apprentissage en piscine de Morris avec des changements de la position de départ (Dupret et al., 2008)). Ces nouveaux neurones du DG seraient aussi nécessaires pour des tâches de mémoire spatiale nécessitant une flexibilité cognitive avec des changements de règle (Burghardt et al., 2012). L'utilisation de l'optogénétique a ensuite permis d'inhiber les nouveaux neurones à des phases particulières de l'apprentissage afin de déterminer s'ils sont nécessaires pour la phase d'acquisition ou de rappel de la mémoire. Des études suggèrent ainsi que les jeunes cellules granulaires générées à l'âge adulte seraient seulement nécessaires pour le rappel de la mémoire et non pas pour son acquisition dans des tâches de conditionnement contextuel à la peur ou de piscine de Morris (Gu et al., 2012). Etant donné que nous

avons dit précédemment que les cellules granulaires (*a priori* matures) étaient nécessaires pour l'encodage mais pas pour le rappel des mémoires contextuelles (Kheirbek et al., 2013), on peut supposer une répartition des tâches entre les cellules granulaires matures et jeunes : les cellules granulaires matures seules permettraient l'encodage de ces mémoires dans le cas de tâches simples (mais nécessiteraient les jeunes cellules granulaires pour des tâches plus complexes), et les jeunes cellules granulaires permettraient ensuite leur rappel. D'autre part, dans le cadre de la théorie de la transformation de la trace mnésique (voir partie II-D-2) (Winocur and Moscovitch, 2011; Winocur et al., 2010), des résultats suggèrent que les nouveaux neurones du DG pourraient accélérer le désengagement de l'hippocampe (Kitamura et al., 2009), peut-être en permettant un transfert des mémoires vers le néocortex même si les mécanismes sous-jacents sont pour l'instant inconnus.

ii *Rôle du DG dans la séparation de pattern*

Définitions de la séparation de *pattern*

La capacité de discriminer des souvenirs assez similaires mais néanmoins distincts, avec un contexte spatiotemporel qui leur est propre, est essentielle à l'archivage et au rappel exact de ces souvenirs stockés en mémoire épisodique (Tulving, 1987). Sans cette faculté, nous serions incapables de faire appel à un souvenir précis (par exemple ma place de parking d'aujourd'hui) puisque qu'il serait impossible de le différencier d'un autre souvenir proche (ma place de parking d'hier) (**Figure 10**). Cela est d'autant plus nécessaire que la plupart des événements que nous vivons quotidiennement présentent des similarités. Au niveau neuronal, cette capacité de différenciation des souvenirs serait réalisée dans l'hippocampe par un processus dit de "séparation de *pattern*" (Yassa and Stark, 2011). Ainsi, des souvenirs similaires seraient stockés par des ensembles neuronaux distincts sans (trop de) chevauchement, d'une manière appelée orthogonale: le chevauchement existant en réalité entre deux situations similaires (ayant eu lieu par exemple dans un même contexte) serait donc supprimé dans la représentation neuronale des souvenirs de ces deux situations (ensembles neuronaux distincts supportant les deux souvenirs). Cela permettrait d'éviter que l'encodage d'un souvenir "B" similaire à un souvenir plus ancien "A" ne vienne effacer ce souvenir A précédemment stocké; ce qui, dans le cas contraire, mènerait au phénomène d'"interférence catastrophique" (*catastrophic interference*) et donc à l'oubli de A (Yassa and Stark, 2011).

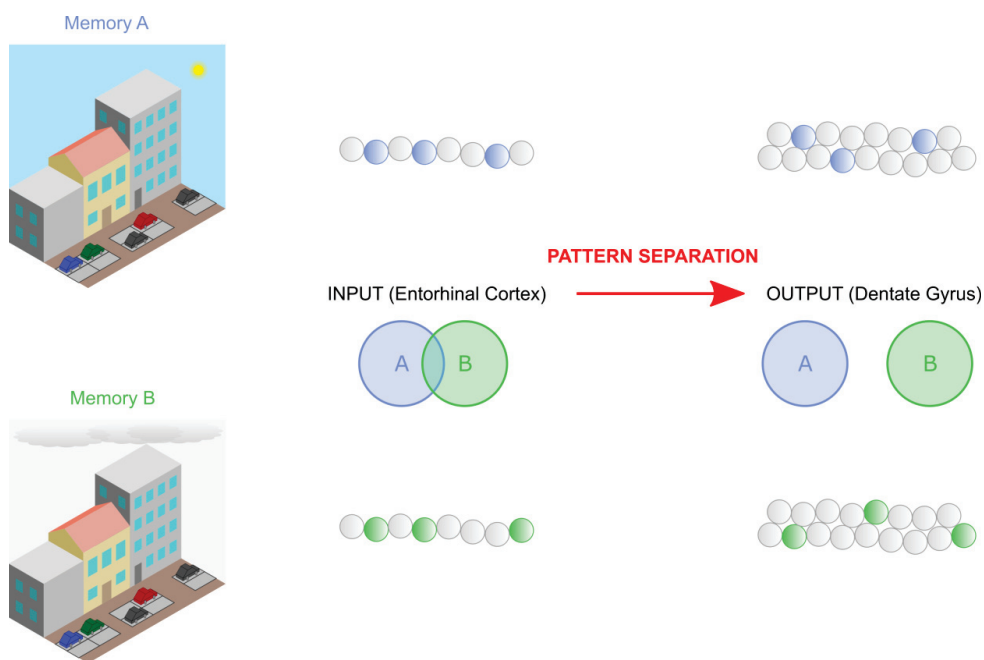


Figure 10 : Séparation de pattern dans le Gyrus Denté par « Expansion recoding ». Deux souvenirs similaires d'un emplacement de stationnement à différents jours (A et B, météo différente dans notre exemple) sont codés par des patterns de neurones très proches dans le cortex entorhinal (input). Chaque sphère représente un neurone, et les sphères bleues et vertes représentent les neurones codant les souvenirs A et B respectivement. Ces deux inputs arrivant sur le DG présentent un fort chevauchement, avec deux neurones actifs sur trois en commun dans le cortex entorhinal. D'après la stratégie d'expansion recoding, étant donné que les cellules granulaires sont cinq fois plus nombreuses que les neurones du cortex entorhinal, le chevauchement entre les représentations neuronales de A et B serait supprimé par le processus de séparation de pattern.

Il existe deux types de séparation de *pattern* : la séparation de *pattern* temporelle (discrimination de deux souvenirs correspondant à des événements plus ou moins proches dans le temps) et la séparation de *pattern* spatiale (discrimination de deux souvenirs correspondant à des événements ayant eu lieu dans des environnements spatiaux assez proches) (Gilbert et al., 2001). Ainsi, il a été montré que plus deux objets identiques sont espacés spatialement, meilleures seront les performances de discrimination de rats dans une tâche de WM (*Delay-Match-To-Sample*) (Gilbert et al., 2001). Ce phénomène démontre bien le processus actif qu'est la séparation de *pattern* spatiale, qui est d'autant plus nécessaire (mais aussi difficile à générer) lorsque les deux représentations sont proches spatialement. De la même façon pour la séparation de *pattern* temporelle, il a été montré chez l'Homme que le rappel mnésique de deux items qui ont été présentés de manière consécutive dans une séquence temporelle est plus compliqué que le rappel de deux items présentés espacés dans le temps (Estes, 1986). La majorité des études sur la séparation de *pattern* se concentrent cependant sur la séparation de *pattern* spatiale.

Preuves du rôle du DG dans la séparation de *pattern*

A la fin des années 1990 et avec la découverte de ce phénomène de séparation de *pattern*, tout l'enjeu fut de déterminer la ou les structures cérébrales responsables de ce processus. Il a été suggéré que les aires cérébrales situées tôt dans la chaîne de traitement sensoriel (par exemple les aires sensorielles primaires) ne réalisent pas la séparation de *pattern* et présentent un plus grand risque d'interférences entre traces mnésiques, alors que cette séparation de *pattern* serait plus efficace dans les cortex associatifs et encore plus dans l'hippocampe (Hardt et al., 2013). En effet, l'approche lésionnelle a permis de déterminer que la séparation de *pattern* nécessitait l'hippocampe (Gilbert et al., 1998), mais sans précision sur l'aire hippocampique impliquée. Le DG présente une structure anatomique idéale pour l'orthogonalisation des représentations étant donné que ses cellules granulaires ont un taux de décharge plutôt faible et surtout qu'elles sont cinq fois plus nombreuses que les neurones de la couche II du cortex entorhinal, afférent majeur du DG (Amaral, 1978). D'après la théorie d'*expansion recoding* formulée par Marr concernant le cervelet (Marr, 1969) et étendue au DG, cette organisation pourrait permettre de recruter davantage de neurones du DG pour une représentation donnée provenant du cortex entorhinal, et donc d'en augmenter la subtilité et la possibilité de la différencier d'une autre représentation pourtant assez proche (Knierim and Neunuebel, 2015) (**Figure 10**). De nombreuses études et modèles pointent vers un rôle important du DG dans le processus de séparation de *pattern*, qui jouerait un rôle clé de la mémoire épisodique (Yassa and Stark, 2011). En effet, des preuves comportementales montrent que la perturbation du fonctionnement du DG entraîne une difficulté de discrimination mnésique dans des environnements modestement différents (Burghardt et al., 2012; van Dijk and Fenton, 2018; Gilbert et al., 2001; McHugh et al., 2007). Ce processus de séparation de *pattern* dans le DG reposerait de plus sur des phénomènes de plasticité dépendants des récepteurs NMDA (McHugh et al., 2007). Ces études se concentrent surtout sur le rôle du DG dans la séparation de *pattern* spatiale. Cependant, quelques études ont cherché à discriminer l'implication du DG dans la forme spatiale *versus* temporelle de la séparation de *pattern*, avec des résultats contradictoires. Chez le rat, des données lésionnelles

suggèrent que le DG serait seulement impliqué dans la séparation de *pattern* spatiale et non temporelle (Gilbert et al., 2001). A l'inverse chez l'Homme, des données IRM suggèrent que le DG serait impliqué dans la séparation de *pattern*, qu'elle soit spatiale ou temporelle (Azab et al., 2014).

Rôle des cellules de lieu et mécanismes possibles de la séparation de *pattern* dans le DG

Après avoir identifié le DG comme centre névralgique de la séparation de *pattern*, l'enjeu était de découvrir les mécanismes de ce processus dans cette aire hippocampique. Etant donné le rôle d'encodage spatial du DG *via* ses cellules de lieu, des auteurs ont cherché à démontrer que le DG était capable de *pattern* separation au niveau de cet encodage spatial. Par exemple, une étude a utilisé des techniques d'hybridation *in situ* couplées à de la microscopie confocale et a montré que des groupes de cellules granulaires différents (exprimant l'IEG *Arc*) étaient activés par l'exposition à deux environnements différents mais assez similaires (Chawla et al., 2005). A noter que dans cette étude seulement 2 à 5% des cellules granulaires exprimaient ce marqueur d'activité, ce qui va dans le sens d'une faible activité des cellules granulaires. Une autre manière d'étudier la séparation de *pattern* du DG est d'analyser l'activité des cellules de lieu de cette structure par des techniques d'électrophysiologie *in vivo* et d'enregistrement des potentiels d'action de ces cellules de lieu. En effet, nous avons vu précédemment que quand l'environnement est modifié ou bien différent, les *place fields* des cellules de lieu peuvent se réorganiser par un processus de "*spatial remapping*", ou alors les cellules de lieu peuvent maintenir la localisation des *place fields* mais changer de taux de décharge par un processus de "*rate remapping*" (van Dijk and Fenton, 2018). Ces deux processus permettent donc d'encoder de manière distincte des environnements différents, et dans le cadre de la *Cognitive Map Theory* de réaliser la séparation de *pattern* nécessaire à la mémoire épisodique. Ainsi, une étude a étudié les décharges des cellules de lieu du DG au cours d'une modification progressive et subtile de l'environnement, a pu montrer que ces cellules de lieu subissent un *spatial remapping* de leur *place fields* progressif, qui permet la discrimination entre deux environnements très proches, ce qui traduit un processus de séparation de *pattern* (Leutgeb et al., 2007). Les auteurs de cette étude ont confirmé que ce processus de séparation de *pattern* se ferait bien dans le DG puisqu'il n'est pas observé dans son afférence principale, le cortex entorhinal.

Pendant, dans les études que nous avons abordées dans le paragraphe précédent, les auteurs ont étudié la séparation de *pattern* au niveau des cellules de lieu du DG par simple exposition à des contextes différents, sans notion d'apprentissage. On ne peut donc pas à proprement parler de discrimination mnésique. Il serait donc intéressant de combiner les approches électrophysiologiques d'étude des cellules de lieu vu ci-dessus avec une tâche mnésique de discrimination qui nécessite le DG comme vu précédemment. C'est précisément ce qu'ont réalisé Van Dijk et Fenton (van Dijk and Fenton, 2018) en enregistrant l'activité des cellules de lieu du DG au sein d'une tâche d'*active place avoidance*, qui nécessite que la souris apprenne à éviter une zone de choc électrique dans une arène en rotation. Les auteurs ont cherché à mettre en évidence un *remapping* des cellules de lieu du DG après une délocalisation de la zone de choc dans le quadrant opposé à celui de la première phase d'entraînement. Dans ce cas, l'environnement spatial global n'est pas modifié (sauf lorsque la souris entre dans l'ancienne ou la nouvelle zone de choc) donc il ne s'agit pas d'une simple discrimination spatiale, mais d'une discrimination mnésique entre deux souvenirs proches : celui de la première phase d'entraînement avec la zone de choc dans un quadrant de l'arène, et le souvenir de la phase de conflit avec la zone de choc dans le quadrant opposé. Contrairement à ce que l'on pouvait attendre en connaissant le rôle du DG dans la discrimination mnésique, aucun *spatial remapping* ou *rate remapping* de ses cellules de lieu n'a été observé entre les deux phases d'entraînement en moyennant les enregistrements sur toute la session comportementale. Les auteurs ont donc affiné l'étude des décharges des cellules de lieu avec une résolution temporelle infra-seconde plutôt qu'en moyennant

toute une session. Ils ont ainsi examiné la coordination entre les cellules de lieu du DG et les interneurons (i.e. leur tendance à décharger en même temps), puisque l'inhibition des cellules granulaires a un rôle important dans la séparation de *pattern*. Ils ont ainsi pu montrer que cette coordination augmente significativement entre la phase initiale et la phase de conflit, spécifiquement durant les millisecondes pendant lesquelles la souris se trouve près de la nouvelle zone de choc. En outre, cette augmentation prédit l'évitement comportemental de cette nouvelle zone de choc, un résultat qui indique bien un processus de discrimination mnésique (ou séparation de *pattern*) par le DG entre les deux souvenirs correspondant aux deux phases. Le processus de séparation de *pattern* entre deux souvenirs similaires se ferait donc bien dans le DG par un processus dynamique de coordination des interactions excitatrices et inhibitrices, qui aurait lieu en moins d'une seconde et serait donc compatible avec le temps rapide de prise de décision que requiert cette discrimination mnésique (et non pas à l'échelle de la minute comme cela avait été suggéré précédemment pour la recherche de *spatial* ou *rate remapping*). En effet, une étude *in vitro* récente semble confirmer cette hypothèse en étudiant le lien entre l'*input* (décharges unitaires) arrivant sur des cellules granulaires individuelles et leur *output* à l'échelle de la milliseconde. Le résultat de cette étude a fourni la première mesure directe de la séparation de *pattern* à l'échelle cellulaire dans le DG. Cette étude montre en effet une augmentation du degré de différence entre les décharges unitaires arrivant en *input* sur le DG et les décharges ressortant en *output* du DG (Madar et al., 2019).

Rôle des différents types cellulaires du DG dans la séparation de *pattern*

Dans les articles évoqués dans les paragraphes précédents (van Dijk and Fenton, 2018; Leutgeb et al., 2007), nous nous sommes peu intéressés au type cellulaire du DG qui pourrait être responsable de la séparation de *pattern*. En effet, nous avons abordé précédemment (partie II-C-1) les nombreux types cellulaires présents dans le DG outre les cellules granulaires, avec notamment l'importance des cellules moussues qui sont aussi excitatrices. Pour les études électrophysiologiques des cellules de lieu du DG, la vérification histologique du placement de l'électrode dans la couche granulaire suffisait pour affirmer que les cellules de lieu enregistrées étaient bien des cellules granulaires (Leutgeb et al., 2007). Cependant, cette vérification histologique n'est pas fiable étant donné que les cellules moussues et autres interneurons sont certes situés en-dessous de la couche granulaire, mais peuvent générer des potentiels d'action de forte amplitude pouvant se propager par conduction volumique jusqu'à l'électrode d'enregistrement dans la couche granulaire (Senzai and Buzsáki, 2017). Cette conduction volumique pourrait ainsi expliquer la grande variabilité des résultats observée dans les études précédentes sur les caractéristiques de décharge des cellules granulaires. C'est pourquoi trois articles récents ont cherché à mettre en évidence les différences de décharge de potentiels d'action entre les cellules granulaires et les cellules moussues (GoodSmith et al., 2017; Hainmueller and Bartos, 2018; Senzai and Buzsáki, 2017), ainsi que leur contribution dans le processus de séparation de *pattern*. Tout d'abord, l'équipe de Buzsáki a utilisé des *silicon probes* (permettant l'enregistrement de multiples couches cellulaires) pour enregistrer les décharges unitaires dans le DG. Buzsáki et collaborateurs ont ainsi utilisé une technique heuristique de classification basée sur la forme des potentiels d'action, leur décharge en *bursts*, la profondeur du neurone enregistré, ou encore le ratio de décharge entre les périodes d'éveil et de sommeil lent (Senzai and Buzsáki, 2017). Leur méthode de classification des cellules granulaires et des cellules moussues a été validée par ciblage optogénétique. Ils ont ainsi pu montrer que la majorité des cellules granulaires ont zéro ou un seul *place field*, et que leur taux de décharge au sein de leur *place field* est bas. À l'inverse, la majorité des cellules moussues ont deux *place fields* ou plus, et ont un fort taux de décharge. À partir de ces données, les auteurs ont pu étudier la contribution de ces deux types cellulaires dans la séparation de *pattern* en exposant les souris à deux contextes différents mais dans la même pièce (environnements assez proches). Ils ont

ainsi montré que les cellules granulaires ont un très faible *remapping* de leur *place fields* entre les deux contextes, contrairement aux cellules moussues. Ainsi, bien que les caractéristiques des cellules granulaires (*sparse firing*, un *place field* maximum) aillent dans le sens de leur rôle dans la séparation de *pattern*, ce n'est pas ce que les auteurs observent ici entre deux contextes différents dans la même pièce. Une autre étude utilisant l'imagerie calcique et la microscopie bi-photonique pour identifier clairement les cellules granulaires a montré leur absence de *remapping* entre deux contextes virtuels d'une trajectoire linéaire, contrairement aux neurones des aires CA1, CA2 et CA3 (Hainmueller and Bartos, 2018). Un troisième article a utilisé des enregistrements juxtacellulaires combinés au marquage des cellules enregistrées par des tétrodes pour classer les décharges unitaires entre cellules granulaires et cellules moussues (GoodSmith et al., 2017). Les auteurs de cet article ont ainsi pu retrouver les mêmes caractéristiques que le groupe de Buzsáki (Senzai and Buzsáki, 2017) pour les cellules de lieu de ces deux types cellulaires. Afin d'étudier la séparation de *pattern*, les auteurs ont placé les souris cette fois-ci dans quatre pièces différentes. En ce qui concerne les cellules moussues, même si la population de cellules de lieu actives ne change pas entre les pièces, la position relative, l'espacement ou encore le nombre de leurs *place fields* est bien modifié et traduit donc un *remapping*, comme vu précédemment dans l'article de Buzsáki. Cependant, la différence majeure observée a été celle concernant les cellules granulaires qui, contrairement aux deux articles précédents, présentent bien un *remapping*, avec une cellule individuelle ne déchargeant que dans une seule pièce. La différence avec l'article du groupe de Buzsáki pourrait résider dans la différence entre les indices locaux et distaux. En effet, dans l'article de Buzsáki, les environnements se différenciaient par des indices locaux mais pas distaux (même pièce), alors que dans l'article du groupe de Knierim (GoodSmith et al., 2017) les quatre pièces présentaient des indices distaux très différents. De même dans l'article du groupe de Bartos (Hainmueller and Bartos, 2018) on peut supposer que les deux environnements virtuels étant représentés par des images sur des écrans proches de la souris mais dans la même pièce, ils constitueraient des indices plutôt locaux (proximaux), même si cela reste difficile à établir pour des environnements virtuels. On peut donc faire l'hypothèse que les cellules granulaires peuvent réaliser un *remapping* et donc une séparation de *pattern* seulement entre deux environnements aux indices distaux très différents. A l'inverse, les cellules moussues pourraient donc être plus sensibles aux indices locaux pour effectuer la séparation de *pattern*. En conclusion, l'interaction entre les cellules granulaires et les cellules moussues pourrait permettre d'intégrer les représentations locales et distales afin de réaliser la séparation de *pattern* dans des environnements dont les différences peuvent s'observer aux deux échelles.

En plus de la distinction entre les cellules granulaires et les cellules moussues, il existe bien sûr une hétérogénéité parmi les cellules granulaires étant donné que 95% ont été générées au cours du développement cérébral précoce, alors que 5% proviennent de la neurogénèse adulte et peuvent donc être à des stades immatures avant d'intégrer le circuit du DG et d'être fonctionnellement indifférenciables des neurones générés lors du développement (Nakashiba et al., 2012). La question est donc de déterminer la contribution respective de ces deux populations de cellules granulaires dans les processus de séparation de *pattern*. Tout d'abord, afin de déterminer le rôle de la population de neurones générés par la neurogénèse adulte, des études ont montré que l'ablation de la neurogénèse dans le DG perturbe les performances dans des tâches comportementales nécessitant la séparation de *pattern* (Clelland et al., 2009; Tronel et al., 2012). Ces ablations de la neurogénèse étaient permanentes, mais plus récemment une étude a utilisé l'optogénétique pour inhiber les jeunes cellules granulaires (3-6 semaines) générées par la neurogénèse adulte à des moments précis de l'apprentissage d'une tâche de CFC avec conflit entre un contexte de conditionnement et un contexte neutre (Danielson et al., 2016). Ainsi, alors que les souris contrôles apprennent à discriminer les deux contextes au bout de quelques jours et *freeze* davantage dans le contexte de conditionnement, si les

jeunes cellules granulaires sont inhibées au cours de la présentation du contexte non conditionné alors les souris ne peuvent différencier les deux contextes et *freeze* autant dans les deux. A l'inverse, l'augmentation du nombre de nouveaux neurones dans le DG, par l'exercice physique ou bien par des stratégies génétiques permettant d'empêcher la mort cellulaire des nouveaux neurones, améliore les performances de séparation de *pattern* (Creer et al., 2010; Sahay et al., 2011). Enfin, des souris transgéniques, chez lesquelles seules les connexions des jeunes cellules granulaires (3 à 4 semaines) sur CA3 sont maintenues (inhibition des connexions des vieilles cellules granulaires sur CA3), ont des performances normales dans des tâches impliquant la séparation de *pattern* (Nakashiba et al., 2012). Ces résultats suggèrent donc que les jeunes cellules granulaires générées par la neurogénèse adulte dans le DG sont non seulement nécessaires pour la séparation de *pattern*, mais seraient en fait suffisantes pour ce processus.

iii Rôle du DG dans l'oubli (adaptatif)

C'est au cours d'une étude sur le rôle de la neurogénèse adulte dans le DG que des résultats de membres de notre équipe ont mis en évidence son rôle possible dans l'oubli adaptatif des interférences (Saxe et al., 2007). En effet, après avoir évalué l'impact d'une ablation de la neurogénèse adulte hippocampique sur la mémoire à long terme de souris (Saxe et al., 2006), les auteurs ont cherché à évaluer son impact sur la mémoire à court terme en utilisant des tâches de labyrinthe radial. Ils ont alors obtenu le résultat pour le moins surprenant que l'ablation de la neurogénèse entraîne une amélioration des performances des souris dans une tâche de WM, seulement lorsque celle-ci devient répétitive et génère des interférences. Cette tâche de WM avait lieu dans un labyrinthe radial et était basé sur le paradigme de DNMT (delayed-non-match-to-place) que nous avons décrit dans la partie I. Dans ce paradigme, les souris étaient autorisées à visiter un bras (sur les 8 du labyrinthe) durant la phase de présentation (collecte d'une récompense), puis après un court délai elles avaient le choix entre le bras déjà visité (vide de récompense) et un nouveau bras adjacent (*non match*) contenant une récompense. Elles effectuaient ainsi 6 essais par jour. Les quatre premiers essais de la journée étaient réalisés dans les 4 paires possibles de bras que contient le labyrinthe (8 bras = 4 paires), mais lors des deux derniers essais quotidiens les souris étaient exposées à des paires de bras déjà présentées en début de journée (répétition). Or, cette répétition d'informations similaires peut générer des interférences proactives (Underwood, 1957). En effet, dans ces conditions, les informations mémorisées par les souris durant les premiers essais quotidiens peuvent interférer proactivement avec les informations relatives aux deux derniers essais et perturberaient ainsi le rappel de ces dernières informations (oubli par *retrieval competition*, voir partie I). Saxe et ses collaborateurs (2007) ont trouvé que l'ablation de la neurogénèse améliorerait le traitement de ces interférences, et on peut donc supposer que, dans des conditions normales, les nouveaux neurones du DG pourraient être impliqués dans l'effet délétère de ces interférences. Cet effet pourrait s'expliquer par le plus haut niveau d'excitabilité de ces neurones (Danielson et al., 2016) qui pourraient en faire des supports d'encodage rapides et ultra-efficaces (trop efficaces dans le cas présent) pour les informations répétitives susceptibles de causer les interférences. Par ailleurs, nous avons vu que les nouvelles cellules granulaires ont un rôle probable dans la séparation de *pattern* (Nakashiba et al., 2012), qui pourrait être néfaste dans le cas de ces tâches répétitives. En effet, la séparation de *pattern* permet de différencier des informations similaires, en orthogonalisant leurs représentations mnésiques dans le DG. Cette séparation de *pattern* suppose donc un stockage de l'information, alors que dans le cas d'une tâche de WM très répétitive générant des interférences, la stratégie adaptative n'est pas de stocker les représentations mnésiques relatives aux essais passés (les premiers essais de la session quotidienne ici) mais au contraire de les oublier, comme nous l'avons vu précédemment.

A la suite de ces résultats, notre équipe a donc cherché à déterminer les bases physiologiques, en particulier celles en lien avec les fonctions du DG, dans l'oubli adaptatif nécessaire à l'accomplissement de tâches de WM générant des interférences. En effet, d'après les résultats que nous venons d'évoquer, le DG aurait seulement un effet délétère sur l'oubli adaptatif dans le cas de tâches très répétitives avec un haut niveau d'interférences, peut-être en raison de la sur-sollicitation du processus de séparation de *pattern* et des nouveaux neurones. Cependant, ce type de tâche comportementale pourrait représenter un extrême dans le niveau d'interférences qui dépasserait les capacités d'oubli du DG. C'est pourquoi notre équipe a élaboré deux tâches comportementales de WM spatiale: une tâche avec un bas niveau d'interférences (*LIWM, Low Interference Working Memory*) et une tâche avec un haut niveau d'interférences (*HIWM, High Interference Working Memory*) (Joseph et al., 2015) (**Figure 11**). La tâche LIWM pourrait donc correspondre à une situation moins extrême que la tâche HIWM (qui s'apparenterait à la tâche utilisée dans l'article précédent sur la neurogénèse (Saxe et al., 2007)). Je vais maintenant rentrer davantage dans le détail de ces tâches comportementales qui sont celles que j'ai utilisées durant ma thèse. Ces deux tâches reposent encore sur le principe de DNMTTP au sein d'un labyrinthe radial, de manière assez similaire à la tâche utilisée dans l'article de Saxe et al. 2007, avec une phase de présentation et une phase de choix séparée par 15 secondes et ayant lieu dans une paire de bras adjacents du labyrinthe (**Figure 11**). Ces deux phases de présentation et de choix représentent un essai. Les rats sont soumis à 1 session de 4 essais chaque jour pendant 10 jours. Les tâches LIWM et HIWM sont basées sur exactement le même protocole. Cependant, pour la tâche LIWM, la paire de bras adjacents du labyrinthe est différente pour chaque essai d'une session donnée (8 bras dans le labyrinthe, donc 4 paires possibles pour les 4 essais d'une session). Cette tâche correspond donc aux 4 premiers essais sans interférences de la tâche décrite dans l'article de Saxe et al. 2007. En revanche, pour la tâche HIWM c'est toujours la même paire de bras qui est utilisée (pour tous les essais de toutes les sessions), ce qui correspond aux derniers essais (avec interférences) de la tâche décrite dans le papier de Saxe. En d'autres termes, au cours d'une session donnée si les rats ne font que des choix corrects, ils ne visiteront qu'une fois chaque bras du labyrinthe dans la tâche LIWM, alors que dans la tâche HIWM ils visiteront toujours les mêmes deux bras. La tâche HIWM est donc beaucoup plus répétitive que la tâche LIWM, et l'accumulation d'informations très similaires (visites répétées des deux même bras du labyrinthe) est donc susceptible de générer davantage d'interférences proactives, comme nous l'avons vu précédemment (Roberts and Dale, 1981). La tâche LIWM reste tout de même répétitive (d'un jour sur l'autre) et est donc susceptible de générer aussi des interférences (si l'on considère que les essais réalisés les jours précédents peuvent aussi interférer), mais à un niveau plus bas que la tâche HIWM (qui est répétitive d'un essai à l'autre, c'est à dire au cours d'une même journée, ainsi que d'un jour sur l'autre). Dans les deux cas, la stratégie adaptative est donc d'oublier les informations des essais précédents (réalisés au cours de la journée, mais aussi les jours précédents) afin qu'elles ne viennent pas interférer avec celles relatives à l'essai en cours. Il faut néanmoins noter que ces deux tâches sont en tout point équivalentes en termes de locomotion, de motivation, d'environnement spatial, ou de nombre d'essais, ce qui permet vraiment d'identifier les processus biologiques à l'œuvre durant le traitement des interférences. En étudiant les performances des rats dans ces deux tâches sur 10 jours d'apprentissage, notre équipe a pu montrer que les rats du groupe HIWM font davantage d'erreurs que les rats du groupe LIWM, particulièrement dans les 4 derniers jours où leur performance baisse de manière significative (Joseph et al., 2015). Cette baisse de performance dans le groupe HIWM peut s'expliquer par l'accumulation d'informations répétitives au fil des sessions (jours), qui n'ont pas pu être oubliés et effacés de la WM et qui ont donc pu interférer proactivement avec les performances de WM des rats, plus particulièrement à la fin des 10 jours d'apprentissage. Cette tâche HIWM correspondrait donc à une situation où l'oubli adaptatif, qui permettrait de vider le contenu de la WM, se retrouve "débordé" par l'accumulation des informations

répétitives. Notre cerveau, tout comme celui des rats, n'a sans doute pas évolué et sélectionné des mécanismes permettant de faire face à une telle répétitivité que l'on ne rencontre pas souvent dans la vie de tous les jours (imaginez devoir garer votre voiture à des places différentes sur un même parking plusieurs fois par jour !). En revanche, dans la tâche LIWM, on peut supposer que l'oubli adaptatif est plus efficace pour vider le contenu de la WM afin que la mémoire des essais précédents ne vienne pas interférer avec les nouveaux essais en fin d'entraînement.

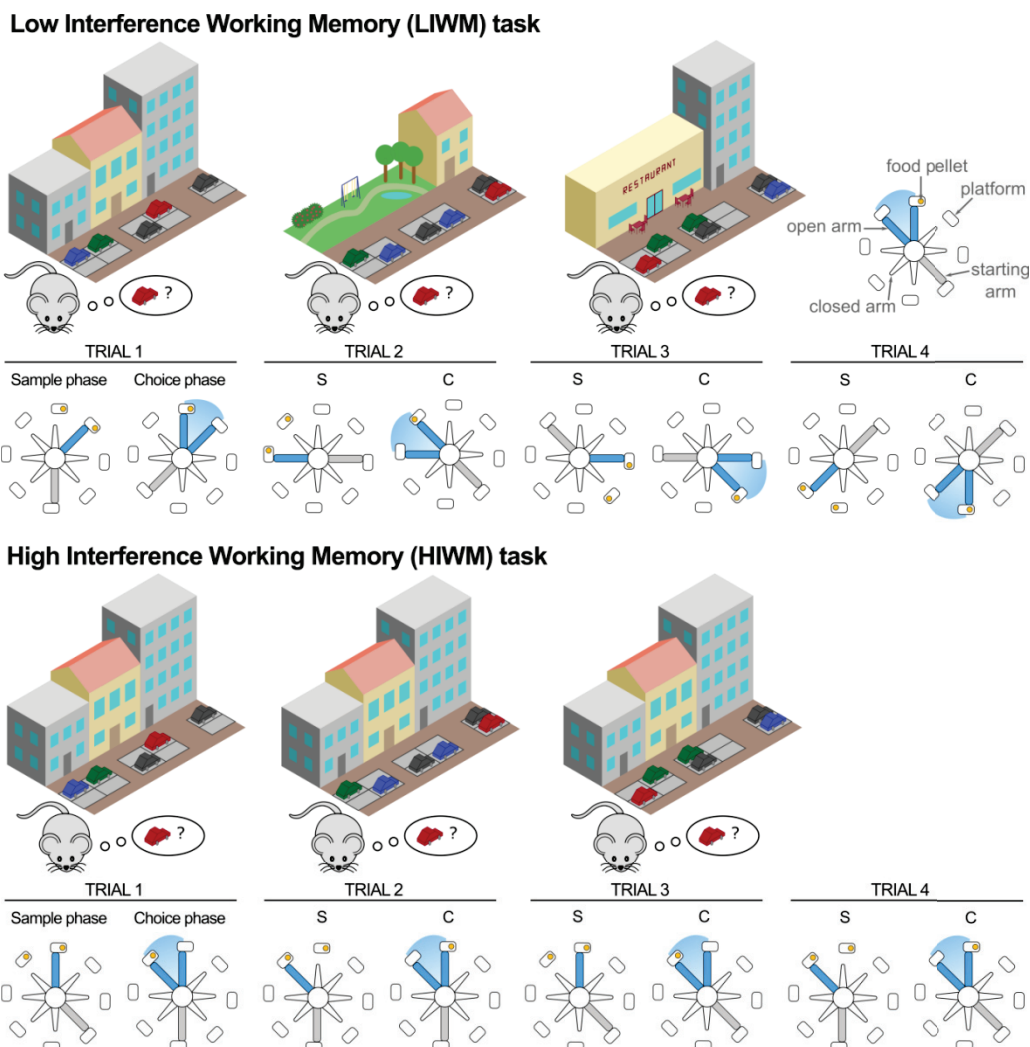


Figure 11: Tâches de mémoire de travail à bas et à haut niveau d'interférences dans le labyrinthe radial. Exemple d'une session de 4 essais de la tâche LIWM (bas niveau d'interférences) et HIWM (haut niveau d'interférences) (voir texte principal pour une description plus précise). La seule différence entre les deux tâches est que dans la tâche LIWM la paire de bras utilisée pour chaque essai d'une session est différente, alors que pour la tâche HIWM c'est toujours la même paire de bras qui est utilisée. On peut faire l'analogie suivante avec la place de parking: dans la tâche LIWM, cela reviendrait à se garer dans 4 parkings différents en l'espace de 10 minutes au cours d'une session et à devoir retenir l'information de chaque place de parking successivement en oubliant la précédente. L'équivalent de la tâche HIWM serait de faire des allers-retours en se garant 4 fois dans le même parking en 10 minutes et de la même façon il faudrait se souvenir de chaque place de parking en ayant oublié la précédente. Cette dernière tâche est extrêmement répétitive, et est donc susceptible de générer beaucoup plus d'interférences, dépassant les capacités d'oublis des circuits neuronaux.

Afin d'étudier plus en détail l'oubli adaptatif au sein de ces tâches, il a tout d'abord été nécessaire de rechercher sans à priori les aires cérébrales pouvant être recrutées de manière différentielle dans la tâche LIWM (oubli adaptatif efficace) et dans la tâche HIWM (oubli adaptatif non efficace). Une étude immunohistochimique a donc été réalisée sur le cerveau de ces rats après les 10 jours d'entraînement pour évaluer la densité de neurones activés (exprimant les marqueurs

d'activation précoce Zif268 et c-Fos) dans plusieurs structures cérébrales (CA1, CA3, DG, cortex préfrontal, cortex entorhinal latéral, cortex pariétal, cortex rétrosplénial, cortex périrhinal, cortex somatosensoriel...) (Joseph et al., 2015). De manière frappante, la seule structure cérébrale dans laquelle une différence d'activation neuronale a été observée entre le groupe LIWM et le groupe HIWM est le DG. En effet, alors que la densité des neurones activés dans le DG est augmentée dans le groupe LIWM par rapport à un groupe contrôle (ayant la même activité locomotrice et le même nombre de récompenses dans le labyrinthe, mais ne sollicitant pas la mémoire de travail puisque les visites des bras sont des choix forcés : un seul bras est ouvert à chaque visite), on n'observe aucune différence d'activation neuronale dans le DG entre le groupe HIWM et le groupe contrôle. Il semble donc que l'activation du DG n'est pas la même selon que l'oubli adaptatif du contenu de la mémoire de travail soit efficace (LIWM) ou non (HIWM). Afin de déterminer la contribution effectrice du DG dans l'oubli adaptatif, notre équipe a donc ensuite réalisé la même expérience comportementale, mais sur des rats ayant subi ou non une lésion du DG (Joseph et al., 2015). Alors que la lésion du DG entraîne une perturbation des performances dans la tâche LIWM, de manière surprenante cette lésion du DG améliore les performances des rats dans la tâche HIWM. Ce résultat concernant la tâche HIWM rappelle celui de l'ablation de la neurogénèse du DG qui améliorerait également les performances des rats en HIWM (Saxe et al., 2007). Ainsi, l'ablation de la neurogénèse et la lésion du DG aboutissent au même effet positif sur les performances en HIWM, et on peut comme précédemment y voir un rôle néfaste des nouveaux neurones et potentiellement de la fonction de séparation de *pattern* du DG pour le traitement des interférences proactives. On peut ainsi supposer que dans la tâche HIWM, le DG stocke des informations concernant les essais précédents au lieu de les oublier, ce qui perturbe les performances comportementales. Nous reviendrons dans le Chapitre 2 et dans la discussion générale sur l'implication du DG dans la tâche LIWM, puisque la lésion du DG perturbe les performances dans cette tâche.

Néanmoins, d'une manière générale, les résultats de notre équipe suggèrent que le DG pourrait être impliqué dans l'oubli adaptatif des interférences au sein de la WM. D'autres équipes telles que celle de Frankland placent également le DG au cœur d'un processus d'oubli actif, étant donné qu'ils considèrent que l'oubli pourrait être induit par la neurogénèse (qui a lieu au sein du DG) (Frankland et al., 2013).

D) Interactions intra-hippocampiques et extra-hippocampiques impliquées dans la mémoire

Dans cette partie, nous allons nous concentrer sur les interactions du DG avec les autres aires hippocampiques, et sur l'interaction de l'hippocampe avec le néocortex notamment pour le stockage à long terme des souvenirs. Cependant, nous ne détaillerons pas les interactions de l'hippocampe avec d'autres structures cérébrales, qui ne sont pas au cœur de ma thèse.

1) Interactions du DG avec les autres aires hippocampiques pour l'encodage et le rappel mnésique

Les différentes étapes de la mise en mémoire et du rappel mnésique impliquent une coopération étroite entre les aires hippocampiques mais également les régions parahippocampiques telles que le cortex entorhinal. Néanmoins, l'engramme d'un souvenir donné n'est sans doute pas localisé dans une seule région de l'hippocampe, et les différentes aires hippocampiques pourraient participer à la formation d'un "complexe engramme", chaque aire hippocampique supportant une composante différente de la mémoire (Tonegawa et al., 2015a). Nous avons vu précédemment que le DG semble impliqué dans le rappel mnésique notamment en cas de nécessité de séparation de *pattern* (Bernier et al., 2017). Mais ce rappel peut également directement passer par la voie cortex entorhinal-CA3,

comme suggéré par une étude impliquant la mémoire spatiale au sein d'un labyrinthe de Hebb-William (Lee and Kesner, 2004) ou par des modèles computationnels (Rolls, 1996). Nous allons ainsi détailler la coopération du DG avec les autres aires hippocampiques pour l'encodage et le rappel mnésique.

Définition de la complétion de *pattern*

La coopération entre les différentes aires de l'hippocampe est particulièrement importante pour deux fonctions essentielles qui sous-tendent le bon fonctionnement de la mémoire : la séparation de *pattern* que nous avons abordée précédemment, mais aussi la complétion de *pattern* (**Figure 12**). Nous avons vu que la séparation de *pattern* nous est indispensable pour différencier deux souvenirs qui peuvent être assez similaires. Cependant la complétion de *pattern* est tout aussi indispensable à la mémoire. En effet, lors de l'encodage d'un souvenir épisodique dans notre cerveau, un certain nombre d'indices externes (l'environnement dans lequel nous nous trouvons, les odeurs présentes, les sons...etc) et internes (notre état d'esprit, de santé...etc) sont présents et peuvent être incorporés dans la représentation mnésique du souvenir. Cependant, la totalité de ces indices ne nous sera jamais restituée intégralement dans notre vie (nous ne revivons en effet jamais deux fois le même instant). Pourtant, cela ne nous empêche pas de pouvoir nous souvenir de cet événement. C'est justement le processus de complétion de *pattern* qui nous permet, à partir d'indices partiels d'un souvenir (la fameuse odeur de madeleine pour Proust par exemple), de restituer sa représentation mnésique dans son intégralité afin de nous faire revivre en mémoire cet événement (un épisode complet de notre enfance, avec les personnes présentes, les sons...etc) (**Figure 12**). Ainsi, à l'inverse du processus de séparation de *pattern* qui permet un encodage et un rappel différent à partir d'*inputs* qui se chevauchent (orthogonalisation), la complétion de *pattern* permet d'entraîner le rappel d'une mémoire entière plutôt que d'encoder un nouveau souvenir distinct à partir d'*inputs* qui se chevauchent (par exemple, l'odeur des madeleines que nous sentons en entrant dans une pâtisserie et la même odeur attachée à un de nos souvenirs d'enfance). En d'autres termes, la complétion de *pattern* serait indispensable au rappel mnésique. Depuis les années 70, de nombreux modèles computationnels ont attribué un rôle prépondérant à l'hippocampe dans les deux processus de complétion et séparation de *pattern* (Marr, 1971). Une coopération entre les différentes aires hippocampiques et parahippocampiques serait ainsi essentielle afin de permettre d'atteindre l'équilibre subtil entre ces deux processus essentiels dont les mécanismes restent opposés.

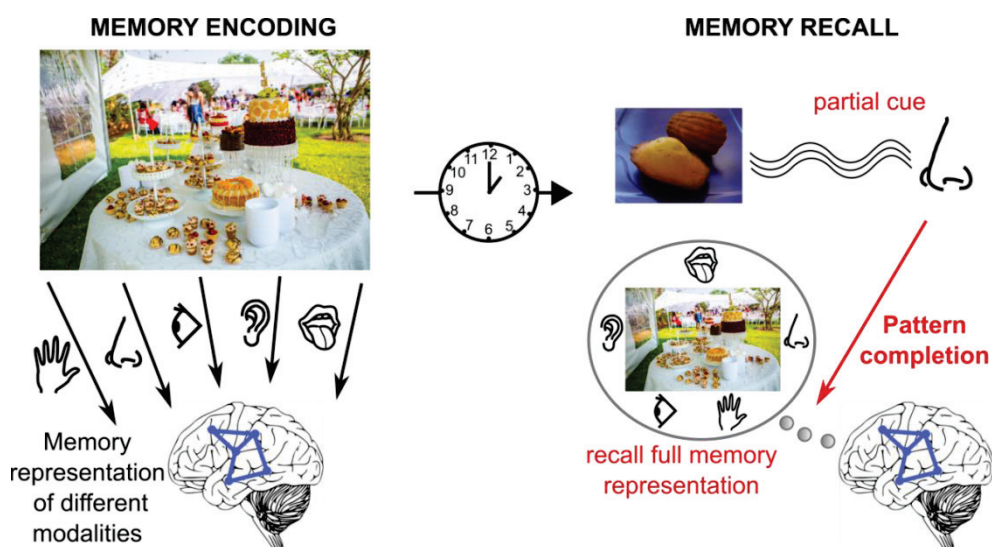


Figure 12 : La complétion de *pattern* est indispensable au rappel en mémoire. Au cours de l'encodage d'un souvenir, différentes modalités (ici sensorielles) de ce souvenir sont représentées dans la trace mnésique (notamment corticale). Par exemple, le souvenir d'une fête d'anniversaire peut contenir des informations sur les

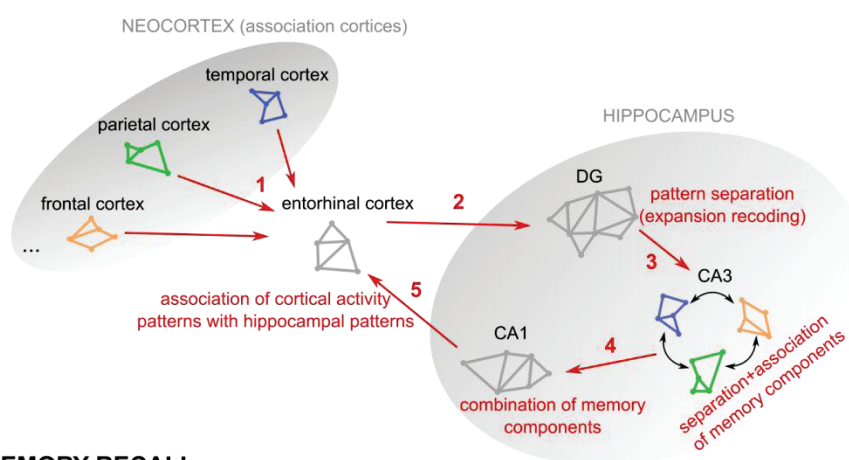
odeurs des gâteaux (notamment des madeleines), les personnes, l'environnement, les sons, les goûts... qui étaient présents au moment de l'encodage. Au moment du rappel, la présentation d'un indice de rappel seulement partiel (par exemple l'odeur de madeleine) suffit à entraîner le rappel de la représentation mnésique dans son ensemble avec toutes les modalités qui ont été encodées (odeurs, sons, goûts...), grâce au processus de complétion de *pattern*.

Interactions intra-hippocampiques pour l'encodage mnésique (séparation de *pattern*)

Différents modèles permettent ainsi d'expliquer le rôle de l'hippocampe dans le stockage mnésique, et plus particulièrement dans la séparation et la complétion de *pattern* (O'Reilly and McClelland, 1994; Rolls, 2013) (synthèse dans la **Figure 13**). Ainsi, lors de l'encodage d'un souvenir, l'activation de plusieurs aires corticales dispersées, déclenchée en particulier par les différentes perceptions sensorielles (qui se font grâce à ces aires corticales: les sons dans le cortex auditif, la vision dans le cortex occipital...etc), va conduire à la formation dans le cortex entorhinal d'une représentation de ces *patterns* d'activité, *via* des projections anatomiques sur cette aire corticale parahippocampique. En effet, les représentations corticales étant dispersées et peu liées entre elles, leur convergence dans l'hippocampe permettrait qu'elle s'associent les unes aux autres afin qu'elles puissent former la trace d'une mémoire épisodique donnée, multimodale. Le cortex entorhinal se projette directement sur les trois aires hippocampiques principales (DG, CA3, CA1), mais ce serait sa projection sur le DG, porte d'entrée du circuit trisynaptique, qui permettrait l'encodage et la séparation de *pattern*, comme nous l'avons vu précédemment. En effet, sans la séparation de *pattern* effectuée par l'hippocampe (et qui serait absente dans le néocortex), les représentations corticales chevauchantes subiraient des interférences catastrophiques qui aboutiraient à une perte de mémoire (Hardt et al., 2013). Les *patterns* d'activité séparés dans le DG seraient ensuite transmis à CA3 *via* les fibres moussues, qui représentent un *input* puissant sur les cellules pyramidales de CA3. En effet, l'*input* du cortex entorhinal sur les cellules de CA3 est trop faible pour entraîner la décharge de ces cellules, étant donné que la dynamique du réseau de CA3 est dominée par les connexions récurrentes (des neurones de CA3 sur les neurones de CA3). C'est donc plutôt l'*input* des fibres moussues sur les cellules de CA3 qui permettrait l'encodage des représentations mnésiques orthogonalisées dans CA3, grâce aux synapses de grande taille et localisées très près des corps cellulaires dans cette structure. Plusieurs facteurs font de CA3, *via* sa connexion avec le DG, une structure essentielle pour la séparation de *pattern*. En effet, le taux de décharge des cellules granulaires du DG est bas, les synapses DG-CA3 sont peu nombreuses sur chaque cellule de CA3, et les fibres moussues activent l'inhibition *feedforward* de CA3. De plus, au sein même de CA3, le taux de décharge des cellules pyramidales est également bas, et la connectivité entre ces cellules par les connexions récurrentes est diluée par le fait qu'il y a environ 300 000 neurones dans cette structure mais avec seulement 12 000 connexions récurrentes sur chaque neurone. Ainsi, des preuves expérimentales ont démontré que l'exposition de rats à des environnements très différents entraîne des activations (marquage des IEGs) de populations différentes de cellules dans CA3 (Vazdarjanova and Guzowski, 2004) et de grandes modifications dans les *patterns* de décharge des cellules de lieu de CA3 (Leutgeb et al., 2007, 2004), indiquant un processus de séparation de *pattern*. De plus, le fait que le nombre de synapses des fibres moussues sur chaque cellule pyramidale de CA3 soit faible crée un effet "randomisant" (en créant des représentations mnésiques aussi différentes que possible entre elles) non seulement sur les représentations mnésiques d'évènements différents (séparation de *pattern*), mais également sur les sous-parties d'un même évènement. En d'autres termes, lors de la formation d'une mémoire épisodique donnée (par exemple l'exploration d'un objet à une position spatiale donnée), il y aurait au sein de CA3 une séparation entre les populations de neurones codant 1) le *pattern* d'activité représentant l'objet et provenant de l'*input* des aires corticales visuelles et 2) le *pattern* d'activation représentant la position spatiale de l'objet et provenant de l'*input* des aires corticales pariétales. Après encodage de ces

différents aspects de la mémoire épisodique dans des ensembles neuronaux différents de CA3 grâce à l'*input* du DG, c'est le réseau des connexions récurrentes au sein de CA3 (notamment par des processus de plasticité synaptique) qui assurerait par la suite l'association entre ces différents ensembles neuronaux (auto-association entre des *inputs* provenant de différentes parties du cortex) et le stockage des différentes composantes de la mémoire. En parallèle des processus d'auto-association entre les différentes composantes de la mémoire épisodique au sein de CA3, l'*input* direct du cortex entorhinal sur CA1 pourrait permettre de former dans cette structure une représentation globale de la mémoire épisodique. Le lien entre les représentations dispersées de CA3 et la représentation de CA1 serait effectué par des mécanismes de plasticité *via* la liaison directe entre CA3 et CA1 par les collatérales de Schaeffer. La rétroprojection de CA1 sur le cortex entorhinal et les aires néocorticales pourrait ensuite permettre d'associer la représentation hippocampique orthogonalisée avec les représentations néocorticales afin d'associer chaque mémoire à son contexte spatio-temporel précis et éviter la confusion entre différents souvenirs.

MEMORY ENCODING



MEMORY RECALL

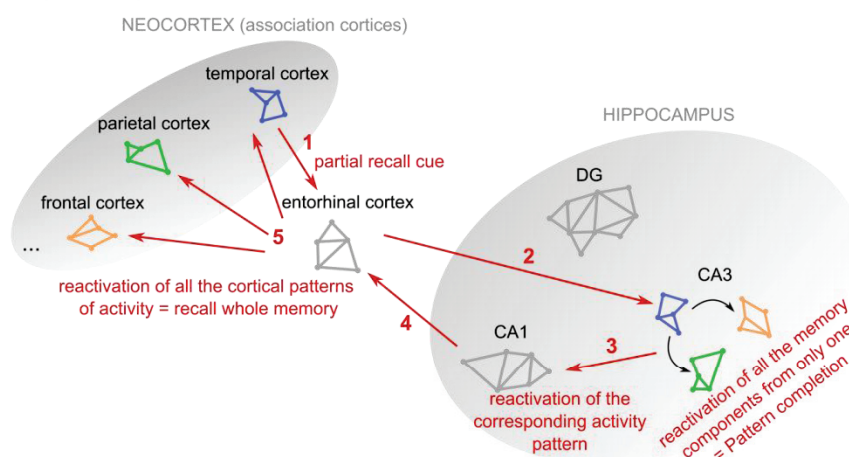


Figure 13 : Modèle possible de coopération entre les aires hippocampiques pour l'encodage et le rappel d'une mémoire spatiale, basé sur la littérature. Durant l'encodage d'une mémoire, les représentations corticales des différentes modalités de l'évènement (différentes aires corticales associatives) sont transmises par le cortex entorhinal à l'hippocampe. Le DG permet la séparation de pattern par l'expansion recoding afin d'orthogonaliser les représentations mnésiques. La connexion entre le DG et CA3 permet encore d'améliorer cette séparation de pattern, en encodant de manière séparée les différentes composantes de la mémoire (en séparant les composantes corticales). Les connexions récurrentes au sein de CA3 permettent ensuite d'associer ces représentations séparées entre elles, et la connexion CA3-CA1 permet de combiner ces différentes composantes en une seule représentation mnésique au sein de CA1, qui est rétro-transmise au cortex entorhinal et permettrait l'association des patterns d'activité néocorticaux et hippocampiques. Durant le rappel mnésique, la présence d'un indice partiel de rappel réactive une représentation corticale partielle, qui serait transmise au cortex entorhinal puis qui activerait directement CA3 sans passer par le DG. Dans CA3, le processus de complétion de pattern permettrait de réactiver l'ensemble des représentations des différentes composantes de la

mémoire à partir d'une seule d'entre elles. La réactivation de toutes ces représentations au sein de CA3 permettrait ensuite de réactiver le *pattern* d'activité correspondant de CA1, qui activerait ensuite par l'intermédiaire du cortex entorhinal l'ensemble des *patterns* d'activité dans les différentes aires corticales qui étaient impliquées dans l'encodage, afin de permettre le rappel de la mémoire dans son intégralité.

Interactions intra-hippocampiques pour le rappel mnésique (complétion de *pattern*)

L'avantage d'avoir des représentations dispersées au sein de CA3 des différentes composantes corticales d'une mémoire épisodique donnée serait de permettre la complétion de *pattern* au cours du rappel mnésique (**Figure 13**). En effet, au cours du rappel, ce serait l'*input* direct du cortex entorhinal sur CA3 qui permettrait de relayer les *inputs* corticaux et de fournir l'indice de rappel à l'hippocampe (Lee and Kesner, 2004; Rolls, 1996). Même si cet *input* seul est considéré trop faible pour permettre l'encodage, il suffirait à fournir l'indice de rappel. Cet indice est donc partiel. Par exemple, il pourrait s'agir de la seule présentation d'un objet qui réactiverait l'*input* original correspondant à cet objet dans les aires visuelles, *input* qui serait donc transmis au cortex entorhinal et qui arriverait à CA3. Grâce à l'encodage séparé des différentes composantes de la mémoire épisodique initiale et de leur auto-association au sein des connexions récurrentes de CA3, l'activation du groupe de neurones représentant l'objet dans CA3 suffirait donc à réactiver l'ensemble des autres composantes de la mémoire épisodique liée à cet objet, avec par exemple l'activation du groupe de neurones de CA3 représentant sa position spatiale. A partir de cette réactivation dispersée dans CA3, la connexion avec CA1 permettrait ensuite de réactiver la représentation globale de la mémoire correspondante qui avait été stockée dans CA1. La rétroprojection de CA1 sur le cortex entorhinal activerait à son tour la représentation de la mémoire dans cette structure, qui pourrait elle-même réactiver les représentations correspondantes dans les différentes aires corticales qui avaient initialement participé à l'encodage. Ce rappel mnésique à partir d'un indice partiel serait donc permis par la complétion de *pattern* au sein de CA3 grâce à l'encodage dispersé des composantes du souvenir et de leur auto-association. Le rappel serait ainsi symétrique: l'intégralité de la mémoire peut être récupérée et complétée à partir de n'importe laquelle de ses composantes. Il existe ainsi de nombreuses preuves expérimentales qui montrent que CA3, en plus d'être impliquée dans la séparation de *pattern* entre des environnements très différents, est également impliquée dans la complétion de *pattern*. En effet, des auteurs ont réalisé des tâches de RM (Nakazawa et al., 2002) ou de WM (Gold and Kesner, 2005) spatiales, et lors du rappel ils ont enlevé une partie des indices visuels qui étaient présents au moment de l'encodage, afin de faire appel au processus de complétion de *pattern*. Ils ont ainsi constaté que chez des animaux dont le fonctionnement de CA3 (et en particulier le fonctionnement des récepteurs NMDA de CA3) est perturbé, le rappel mnésique est également impacté par rapport à des individus contrôles. Cette complétion de *pattern* dans CA3 nécessiterait donc des processus de plasticité à long terme, comme cela a été suggéré par une étude *in vitro* (Jackson, 2013). La complétion de *pattern* dans CA3 a également été suggérée par l'enregistrement de ses cellules de lieu : si après une première présentation d'un environnement spatial donné les individus sont exposés à un second environnement très similaire (mais néanmoins différent), alors les cellules de lieu de CA3 ne vont pas subir de *remapping*, ce qui suggère une réactivation du premier *pattern* d'activité en raison de la complétion de *pattern* (Lee et al., 2004; Leutgeb et al., 2007).

Nous avons donc vu que CA3 peut être à la fois impliquée dans la séparation de *pattern*, en particulier grâce à ses interactions avec le DG, mais également dans la complétion de *pattern* indispensable au rappel mnésique. La balance entre ces deux processus pourrait tout d'abord dépendre de la phase d'encodage ou de rappel de la mémoire. En effet, c'est surtout durant l'encodage que CA3, grâce à l'*input* du DG, réaliserait un processus de séparation de *pattern* afin de stocker de manière dispersée des mémoires différentes, ou plus précisément des composantes différentes d'une même

mémoire. A l'inverse, durant le rappel, la complétion de *pattern* de CA3 serait nécessaire pour réactiver un souvenir dans son intégralité à partir d'indices partiels. Il existe cependant des cas où la séparation de *pattern* de CA3 est impliquée au moment du rappel quand il y a nécessité de discrimination entre deux environnements très différents, alors que dans le cas d'environnements très proches ce serait le DG qui serait impliqué pour la séparation de *pattern* (Leutgeb et al., 2007; Yassa and Stark, 2011). En effet, la fonction de séparation de *pattern* du DG ne serait pas seulement mise en jeu au cours de l'encodage, mais elle pourrait être impliquée pour le rappel de souvenirs en cas de nécessité de discrimination mnésique, comme nous l'avons vu précédemment (Bernier et al., 2017). La séparation de fonctions entre DG et CA3 pour l'encodage/séparation de *pattern* et le rappel/complétion de *pattern* n'est donc pas si simple, d'autant plus que des auteurs ont montré que les cellules granulaires matures du DG (contrairement aux jeunes cellules granulaires générées par la neurogenèse adulte et impliquées dans la séparation de *pattern*) pourrait être également impliquées dans la complétion de *pattern* (Nakashiba et al., 2012). En définitive, l'équilibre entre séparation et complétion de *pattern* nécessite l'interaction et la coopération étroite entre le DG et CA3, dont les mécanismes ne sont pas encore totalement éclaircis.

Complexification avec l'existence de la séparation/complétion de *pattern* temporelle

Nous avons beaucoup parlé du rôle de l'hippocampe dans la mémoire spatiale, mais il est également essentiel pour encoder des séquences temporelles même sans composante spatiale, comme cela a été montré chez l'animal (Kesner et al., 2002) ou chez l'Homme (Lehn et al., 2009). Nous avons également abordé l'existence d'une forme de séparation de *pattern* non pas spatiale mais temporelle. De manière intéressante, bien que le DG soit nécessaire à la séparation de *pattern* spatiale, ce serait davantage CA1 qui permettrait de séparer des événements selon leur occurrence temporelle. En effet, il a été montré chez le rat que des lésions de CA1 empêchent celui-ci de discriminer l'ordre temporel de présentation de bras dans un labyrinthe radial (Gilbert et al., 2001) ou d'odeurs (Kesner et al., 2002). De plus, les cellules engrammes de CA1 subissent un *remapping* important de leur *place fields* entre un premier et un second jour de présentation à un même contexte spatial, ce qui pourrait permettre de discriminer dans le temps ces deux événements (séparation de *pattern* temporelle) (Tanaka et al., 2018). Il a été suggéré que CA3 pourrait coopérer avec CA1 pour permettre cette séparation de *pattern* temporelle en raison de ses propriétés d'encodage dispersé (permettant la discrimination temporelle) et d'auto-association (pour associer les événements au sein de séquences temporelles) que nous avons abordées précédemment (Kesner et al., 2004). Une étude récente a montré que dans une tâche de mémoire spatiale dans un environnement virtuel sur plusieurs jours, les cellules de lieu de CA3 et CA1 ont des représentations de l'environnement précises spatialement mais qui changent d'un jour à l'autre, alors que les cellules de lieu du DG montrent une représentation spatiale très stable dans le temps (Hainmueller and Bartos, 2018). Non seulement CA1 (potentiellement par son interaction avec CA3) semble impliquée dans la séparation de *pattern* temporelle, mais cette aire serait également importante pour la complétion de *pattern* temporelle (Kesner et al., 2004). Le rôle de l'aire CA1 dans des aspects temporels de la mémoire a été confirmé par une étude récente du groupe de Marighetto (Sellami et al., 2017). L'inactivation spécifique de CA1 (et pas de CA2 ou de CA3), par optogénétique durant l'acquisition d'un conditionnement de peur indicé, entraîne dans cette étude une incapacité pour les souris à réaliser l'association temporelle entre le son et le choc du conditionnement.

Finalement, l'hippocampe serait donc au cœur de plusieurs fonctions entremêlées et potentiellement opposées qui sont pourtant nécessaires au fonctionnement de la mémoire déclarative: la séparation de *pattern* spatiale et temporelle, la complétion de *pattern* spatiale et temporelle, l'encodage et le rappel mnésique. La résolution de cette équation complexe dépendrait d'une étroite

collaboration entre les différentes aires hippocampiques, dont le fonctionnement serait modulé par de nombreux facteurs externes et internes. La **Figure 13** résume les implications des aires hippocampiques au moment de l'encodage et du rappel mnésique. Cependant, cette vision est plutôt simpliste et peut être largement nuancée par les données expérimentales que nous avons abordées précédemment.

Enfin, nous avons vu précédemment que des résultats récents suggèrent que le DG aurait un rôle central pour l'oubli adaptatif. Cependant, étant donné que l'étude des mécanismes cérébraux de l'oubli en est à ses balbutiements, la coopération du DG avec les autres aires hippocampiques n'a pas été étudiée dans ce cadre.

2) Une consolidation systémique de la mémoire entre hippocampe et néocortex

L'hippocampe a été au cœur des paragraphes précédents concernant la mémoire et l'oubli, et même si nous avons rapidement abordé ses interactions avec le néocortex pour l'encodage et le rappel mnésique, il reste à comprendre comment les représentations hippocampiques et néocorticales évoluent au cours du temps lorsqu'elles sont "consolidées". Nous avons en effet abordé précédemment le rôle de l'hippocampe dans l'encodage rapide (en quelques heures) de toutes les mémoires, et qui impliquerait des processus de consolidation, locaux et hippocampiques, nécessitant des modifications cellulaires et synaptiques que nous aborderons dans la partie III. Cette représentation hippocampique du souvenir serait associée aux représentations corticales également activées dès la phase d'encodage de l'information (Tayler et al., 2013). L'hippocampe pourrait ainsi jouer un rôle d'index pour la formation des mémoires néocorticales, comme suggéré par la *Memory Index Theory* que nous avons abordé précédemment (Teyler and Rudy, 2007). On aboutirait donc à une représentation hippocampo-corticale du souvenir, avec l'ancrage des informations stockées dans le néocortex dans un contexte spatial donné qui serait permis par l'hippocampe. Cependant, passé ce délai initial de consolidation cellulaire au sein de l'hippocampe et du néocortex, les traces mnésiques hippocampiques et néocorticales pourraient continuer à évoluer en interaction les unes avec les autres par un processus que l'on appelle la consolidation systémique (Sekeris et al., 2017). Dans ce processus de consolidation systémique, l'hippocampe est souvent considéré comme un *fast learner* qui servirait de lieu de stockage plus ou moins temporaire de l'information (voir après), alors que le néocortex serait un *slow learner* qui permettrait le stockage à long terme de celle-ci. Il existe ainsi deux théories majeures sur cette consolidation systémique de la mémoire : la *théorie standard de la consolidation* et la *théorie des traces multiples*, cette dernière pouvant être complétée par la *théorie de la transformation de la trace mnésique* (**Figure 14**).

La théorie standard de la consolidation

La théorie standard de la consolidation s'appuie notamment sur l'étude de patients tels que le patient H.M. ayant subi des lésions de l'hippocampe et présentant, en plus de l'amnésie antérograde qui les empêche de former de nouveaux souvenirs, une amnésie rétrograde graduée temporellement (les souvenirs les plus anciens étant protégés de l'amnésie) (Scoville and Milner, 1957). En se basant sur ces observations, le modélisateur David Marr a été à l'origine de la *théorie standard* en proposant une analogie entre le fonctionnement du cerveau et celui d'un ordinateur pour la mise en mémoire (Marr, 1971; Marr D. and Brindley Giles Skey, 1970). Ainsi, pour Marr, l'hippocampe servirait de lieu de stockage relativement temporaire de l'information (similaire à la mémoire vive d'un ordinateur) tout en permettant son stockage plus durable dans le néocortex (assimilé à un disque dur d'ordinateur). D'après cette *théorie standard*, le processus de consolidation systémique aboutirait donc au renforcement des représentations néocorticales mais affaiblirait les représentations hippocampiques (**Figure 14**). En d'autres termes, on assisterait à un désengagement de l'hippocampe (qui permettrait d'éviter sa

saturation) dans le processus de stockage d'une mémoire donnée, qui serait finalement "transférée" et stockée exclusivement dans le néocortex sous une forme plus durable après un certain laps de temps. Ce transfert de la mémoire de l'hippocampe vers le néocortex au cours du temps expliquerait donc pourquoi une lésion de l'hippocampe n'affecterait pas les souvenirs anciens. Cette *théorie standard de la consolidation* a été appuyée par des preuves expérimentales (Bontempi et al., 1999; Frankland et al., 2004; Maviel et al., 2004; Tayler et al., 2013) utilisant des marqueurs d'activités et montrant que l'hippocampe serait activé seulement pendant une courte période de temps (quelques jours) après encodage de la mémoire (période durant laquelle son activité serait corrélée aux performances mnésiques), alors que l'activation des aires corticales augmenterait au fil du temps durant le mois qui suit cet encodage. De plus, il a été montré que la lésion de l'hippocampe chez le rat ne produit un déficit mnésique que si la lésion est réalisée les jours qui suivent immédiatement (1 à 7 jours) l'encodage, mais n'a pas d'effet 28 jours après celui-ci (Kim and Fanselow, 1992). A l'inverse, une inhibition de la plasticité synaptique dans le cortex préfrontal médian (par mutation KO de la CaMKII) inhibe le rappel mnésique à long terme et l'activation de cette aire corticale dont il dépend (Frankland et al., 2004). Notons que la *théorie standard* ne suppose aucune différence de consolidation systémique entre les mémoires épisodiques et sémantiques, avec dans les deux cas un désengagement de l'hippocampe.

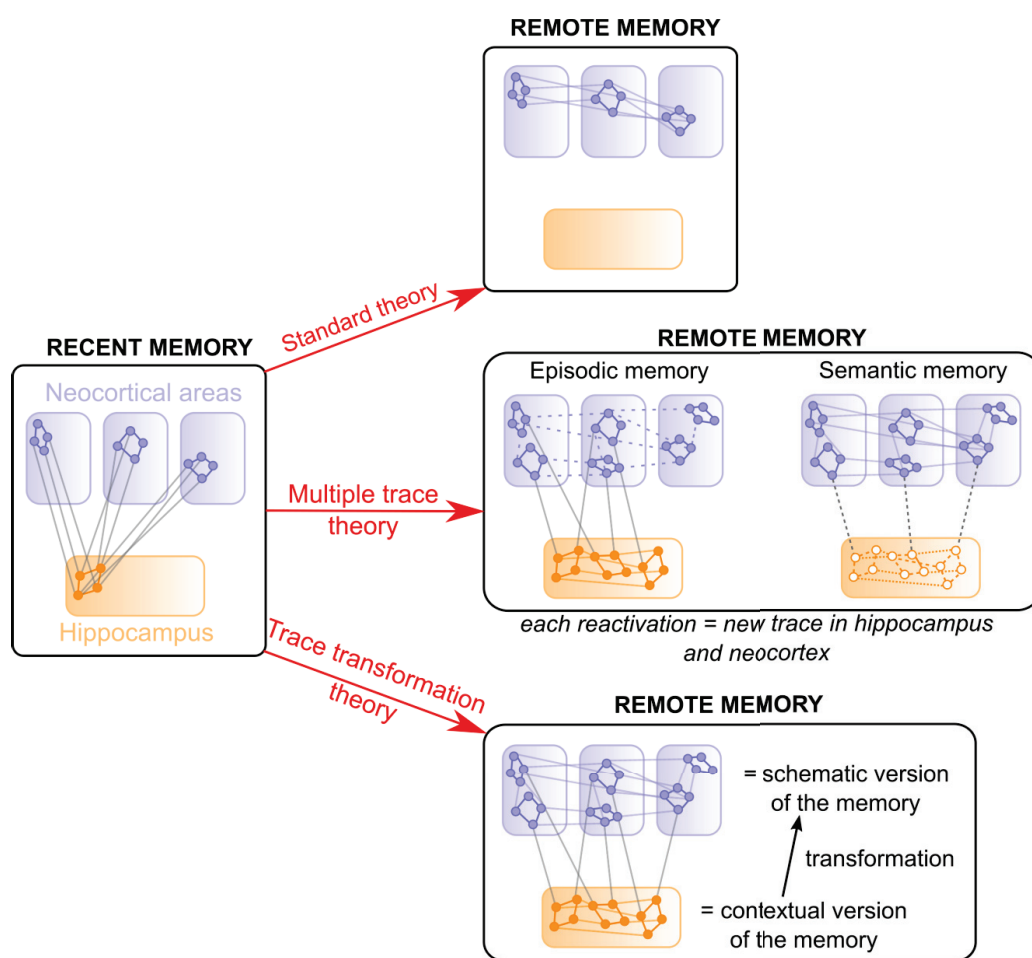


Figure 14 : Consolidation systémique de la mémoire : trois principales théories. L'encodage d'un souvenir entraîne la création et la consolidation cellulaire d'une trace mnésique hippocampique, connectée aux traces mnésiques des différentes aires néocorticales (mémoire récente). Ensuite, la consolidation systémique entre hippocampe et néocortex fait évoluer les représentations des mémoires anciennes. La théorie standard de la consolidation suppose que toutes les mémoires anciennes ne sont supportées que par le néocortex avec disparition de la trace hippocampique. La théorie des traces multiples suppose que chaque rappel mnésique entraîne la formation d'une nouvelle trace hippocampique et néocorticale, qui serait connectée aux autres traces. Cette théorie fait une distinction entre les mémoires anciennes épisodiques qui reposeraient encore

beaucoup sur les traces hippocampiques, et les mémoires anciennes sémantiques qui reposeraient principalement sur les traces néocorticales. En effet la multiplication des traces hippocampo-corticales permettrait l'extraction de l'information essentielle sémantique parmi les détails contextuels et donc la généralisation, "sémantisation" de l'information. Enfin, la théorie de la transformation, compatible avec la théorie des traces multiples, suppose que les traces hippocampiques et néocorticales ne seraient pas de simples duplications de l'information représentée, mais qu'elles supporteraient des versions différentes de la mémoire : la version contextuelle et détaillée stockée dans l'hippocampe serait transformée au cours du temps en une version plus schématique et intégrée dans le savoir sémantique stocké dans le néocortex.

La théorie des traces multiples

A l'inverse de la *théorie standard*, la théorie des traces multiples suggère que l'hippocampe est toujours impliqué dans le stockage de la mémoire, même longtemps après l'encodage de celle-ci, en tout cas pour certaines formes de mémoire (Nadel and Moscovitch, 1997) (**Figure 14**). Cette théorie a notamment émergé de la constatation que les patients ayant subi des lésions de l'hippocampe ne présentent pas systématiquement d'amnésie rétrograde avec gradient temporel, notamment pour les mémoires sémantiques. De plus, chez l'animal, il a été montré que lorsque l'on inhibe CA1 par optogénétique au moment précis du rappel d'un CFC, on inhibe le *freezing* même 28 jours après le conditionnement (Goshen et al., 2011), un résultat qui va à l'encontre de ceux trouvés par Kim et Fanselow qu'on a cité dans le paragraphe précédent et qui réalisaient des inactivations (lésions) beaucoup plus durables et permanentes de l'hippocampe (Kim and Fanselow, 1992). Le résultat de Goshen suggère donc que, naturellement, l'hippocampe serait toujours impliqué dans le rappel de souvenirs autobiographiques, même les plus anciens (28 jours). Mais dans le cas d'une lésion permanente de l'hippocampe (Kim and Fanselow, 1992), un mécanisme de compensation pourrait se mettre en place et faciliterait le rappel de la mémoire par d'autres structures (corticales). Nadel et Moscovitch ont donc proposé que chaque réactivation du réseau lors des rappels multiples d'un souvenir donné pourrait créer une nouvelle trace mnésique dans le réseau hippocampo-cortical (Nadel and Moscovitch, 1997). En effet, chaque réactivation d'un souvenir donné a lieu dans un contexte différent du précédent rappel et de l'encodage du souvenir originel. Chaque réactivation entraînerait donc un nouvel encodage par l'hippocampe de ce même souvenir de manière indépendante. Par extension, une nouvelle trace corticale serait également créée à chaque rappel grâce à l'interaction ayant lieu entre l'hippocampe et le néocortex. Cela aboutirait à la création de multiples traces mnésiques à la fois dans l'hippocampe et le néocortex supportant un même souvenir, qui rendrait donc celui-ci dépendant du néocortex mais aussi de l'hippocampe, et ce de manière permanente.

Néanmoins, le nombre de réactivations des mémoires épisodiques serait plus faible que celui des mémoires sémantiques: on a moins souvent besoin de réactiver l'ensemble des détails contextuels d'un évènement de notre vie (réminiscence) que de réactiver une connaissance, un fait ou un concept donné (mémoire sémantique) qui nous est utile. Par conséquent, le nombre de représentations hippocampo-corticales des mémoires sémantiques serait plus important que le nombre de représentations des mémoires épisodiques d'après la *théorie des traces multiples*. Ainsi, en ce qui concerne les mémoires sémantiques, la multiplicité des traces mnésiques faciliterait l'extraction des informations factuelles par généralisation des points communs entre de multiples évènements individuels, et permettrait donc la formation de mémoires sémantiques qui deviendraient indépendantes des représentations contextuelles de l'hippocampe. A l'inverse, les mémoires épisodiques resteraient dépendantes de l'hippocampe pour permettre le rappel des détails contextuels. Les souvenirs supportés par de multiples traces mnésiques (les mémoires sémantiques ou bien les mémoires épisodiques anciennes qui ont été réactivées un plus grand nombre de fois) seraient donc davantage protégés de lésions partielles de l'hippocampe, puisque de multiples traces mnésiques (principalement corticales pour la mémoire sémantique, ou avec une dépendance hippocampique pour

la mémoire épisodique) permettraient leur rappel mnésique, en compensant la disparition d'une trace en particulier. Cette théorie permettrait donc d'expliquer à la fois le gradient temporel de l'amnésie antérograde déclenché par des lésions de l'hippocampe pour les mémoires épisodiques, et l'absence d'effet des lésions de l'hippocampe sur les mémoires sémantiques.

La théorie de la transformation complète la théorie des traces multiples

La théorie des traces multiples suggère qu'un même souvenir stocké à long terme pourrait être à la fois supporté par une trace hippocampique et une trace néocorticale. Comme abordé précédemment, ces deux traces pourraient donc coexister et l'une pourrait compenser l'autre en cas de lésion/inhibition de l'hippocampe ou du cortex (Goshen et al., 2011). Cependant, en dehors des cas de lésions ou d'inhibitions de ces structures, et donc lorsque celles-ci gardent bien leur intégrité fonctionnelle (sujets normaux), les traces hippocampiques et néocorticales pourraient donc avoir des rôles et des caractéristiques bien différentes dans la mémoire. Ainsi, la théorie de la transformation suppose que les traces hippocampiques et néocorticales ne seraient pas juste des duplicatas "clonés" d'une même représentation mnésique, mais pourraient au contraire supporter des informations différentes : la trace hippocampique serait contextuelle et détaillée, alors que la trace corticale serait plus schématique et intégrée dans le savoir sémantique (Winocur and Moscovitch, 2011; Winocur et al., 2010) (**Figure 14**). On aurait donc dans le processus de consolidation et de sémantisation de l'information une transformation d'une trace hippocampique contextuelle en une trace néocorticale plus schématique. Cette *théorie de la transformation* suppose donc que la mémoire initiale, qui est supposée être épisodique et liée à un contexte, resterait dépendante de l'hippocampe même à long terme si elle est souvent réactivée. Même si la trace mnésique néocorticale apparaîtrait elle aussi rapidement après l'encodage (Tayler et al., 2013), avec le temps celle-ci subirait une maturation grâce à ses interactions avec l'hippocampe (potentiellement par l'accumulation des traces mnésiques créées par les réactivations successives, comme suggéré par la *théorie des traces multiples*) et permettrait de générer une version plus schématique du souvenir avec peu de détails contextuels. Ces deux traces mnésiques hippocampiques et néocorticales interagiraient dynamiquement de manière à ce que l'une puisse être dominante sur l'autre selon les conditions du rappel mnésique. Par exemple, dans le cadre d'un conditionnement de peur contextuel, si l'indice de rappel est le contexte du conditionnement (mémoire contextuelle détaillée), alors ce serait la trace hippocampique qui serait recrutée, même un mois après le conditionnement (Winocur et al., 2009). Cependant, de manière générale, en accord avec toutes les théories que nous avons présentées ici, on aurait une implication plus importante des aires néocorticales avec le temps, même si une trace hippocampique peut subsister et être également recrutée dans le cas d'un rappel riche en éléments contextuels. En effet, dans l'étude de Goshen, l'inhibition d'une aire corticale (par optogénétique) ne peut pas être compensée par l'activation de l'hippocampe dans le cas de rappel à très long terme de la mémoire (Goshen et al., 2011). De plus, une étude récente a montré que bien que la trace hippocampique puisse être artificiellement réactivée par optogénétique et entraîner le rappel mnésique d'une mémoire de peur ancienne (14 jours), cette trace devient naturellement silencieuse avec le temps et est dominée par la trace mnésique localisée dans le cortex préfrontal (Kitamura et al., 2017). A l'inverse, cet article montre aussi que c'est la trace mnésique néocorticale qui est initialement silencieuse (mais néanmoins bien présente) immédiatement après le conditionnement, et qui requiert l'*input* de l'hippocampe pour devenir mature et indépendante de la trace hippocampique. L'hippocampe aurait donc un rôle important dans cette transformation de la mémoire, peut-être en permettant l'accumulation des traces mnésiques au cours des multiples réactivations (potentiellement également durant les réactivations du sommeil) et l'extraction d'un concept par généralisation/abstraction, comme nous l'avons abordé précédemment.

Oubli et consolidation systémique

Peut-être également que l'oubli aurait un rôle dans cette extraction de l'information sémantique du contexte épisodique dans laquelle elle trouve son origine, comme nous l'avons abordé dans la partie I et suggéré par Frankland (Richards and Frankland, 2017). En effet, l'équipe de Frankland et d'autres suggèrent un rôle de la neurogénèse hippocampique qui permettrait le désengagement de l'hippocampe dans la trace mnésique au profit de la trace néocorticale (Kitamura et al., 2009; Richards and Frankland, 2017). Hardt, Nadel et Nadel proposent également que l'oubli actif par déclin de la trace mnésique hippocampique au cours du temps (en l'absence de réactivations) rendrait les traces néocorticales plus sensibles aux interférences catastrophiques car la séparation de *pattern* ne serait plus permise par l'hippocampe (Hardt et al., 2013). En conséquence, les traces néocorticales pourraient être effacées par l'encodage de nouvelles informations, et cela permettrait d'éliminer des traces néocorticales devenues obsolètes (celles relatives à des informations devenues inutiles).

En définitive, le fait de conserver à la fois une trace hippocampique et une trace néocorticale permettrait non seulement d'accéder à différentes composantes de la mémoire (épisodique ou sémantique), mais également de maintenir le stockage à long terme des traces néocorticales utiles qui nécessitent la séparation de *pattern* de l'hippocampe. A l'inverse, l'hippocampe pourrait permettre, par le déclin actif de ses traces mnésiques, l'effacement des traces néocorticales devenues obsolètes.

L'hippocampe est bien sûr en interaction avec de nombreuses autres aires cérébrales afin d'assurer le stockage de la mémoire. L'interaction de l'hippocampe avec l'amygdale pour la mémoire émotionnelle a été abondamment décrite (pour revue, voir (Desmedt et al., 2015)). Des afférences de l'hippocampe pourraient également avoir un rôle dans la modulation du stockage en mémoire, comme c'est le cas pour la projection dopaminergique de l'aire tegmentale ventrale qui renforcerait le stockage en mémoire à long terme d'informations en cas d'exposition à une importante nouveauté (Takeuchi et al., 2014). De même, la projection cholinergique du septum médian sur l'hippocampe pourrait moduler finement la connectivité fonctionnelle entre des aires impliquées dans la mémoire (Brayda-Bruno et al., 2013). Nous ne rentrerons pas dans le détail de ces interactions qui ne sont pas au cœur de cette thèse.

III- Les mécanismes cellulaires et moléculaires de la mémoire et l'oubli

Nous avons abordé dans la partie précédente la localisation des différentes formes et processus mnésiques au sein de l'hippocampe, et nous avons vu qu'ils seraient supportés par les cellules engrammes. Cependant, une mémoire à long terme ne se forme pas spontanément. Nous avons abordé dans la partie I l'existence d'une période de consolidation mnésique qui a lieu directement après l'apprentissage et qui aboutirait donc à l'activation des cellules engrammes et au renforcement de leurs connexions pour former la trace mnésique. La question qui se pose donc est la suivante : quels sont les mécanismes cellulaires et moléculaires permettant cette consolidation cellulaire aboutissant à la formation de l'engramme ? Et vu l'importance de l'oubli comme processus adaptatif, quels sont ceux permettant la disparition des informations non pertinentes ?

Donald Hebb a contribué de manière importante à définir ce qu'est l'engramme avec la notion d'assemblée cellulaire (ou ensemble neuronal) comme groupe de cellules réciproquement interconnectées qui sont actives de manière coordonnée en réponse à une stimulation donnée. Sa proposition marquante est qu'une activité d'une durée suffisante dans l'assemblée cellulaire induirait le renforcement des connexions entre les cellules qui la composent (« *neurons that fire together wire together* ») par des processus de croissance (synaptique) et des changements métaboliques (Hebb,

1949). En particulier, Hebb supposait qu'une corrélation entre l'activité du neurone présynaptique et du neurone postsynaptique était nécessaire pour le renforcement de leur connexion. Étant donné les caractéristiques des cellules engrammes abordées précédemment, ces assemblées cellulaires décrites par Hebb pourraient correspondre à des engrammes. À la même période, Jerzy Konorski formula une théorie similaire à celle de Hebb et nomma le processus de renforcement des connexions entre les neurones « plasticité neurale » (Konorski, 1950). Dans le cadre de la formation de l'engramme, le renforcement des connexions synaptiques entre les cellules engrammes permettrait donc d'augmenter la probabilité qu'un même *pattern* d'activité induit au cours de l'encodage soit recréé plus tard au moment du rappel par la présentation d'un stimulus similaire. Cependant, à l'époque de Hebb et Konorski il n'existait pas de preuves que les connexions synaptiques puissent être modifiées (renforcées ou affaiblies) suite à la présentation d'un stimulus, ni de preuves concernant l'emplacement de ces modifications au niveau du neurone. C'est Santiago Ramón y Cajal qui en 1884, donc plusieurs années avant Hebb, fit l'hypothèse que les protrusions qu'il observait sur les neurones (qui correspondent aux épines dendritiques que nous connaissons aujourd'hui) pourraient être des points de connexion avec les terminaisons axonales, et que les modifications induites par l'expérience pourraient se faire au niveau de ces points de connexion, dénommés quelques années plus tard (1897) « synapses » par Sherrington. Au cours du XX^{ième} siècle, tout l'enjeu a donc été de mettre en évidence ces changements cellulaires et moléculaires, en particulier synaptiques, qui, en réponse à un stimulus (apprentissage), peuvent perdurer dans le temps afin de devenir le véritable support de la mémoire à long terme. Dans cette partie, nous allons donc aborder les différentes preuves expérimentales de ces changements cellulaires et moléculaires à long terme, avec un focus plus important sur les mécanismes de plasticité synaptique à long terme que sont la potentialisation à long terme (LTP) et la dépression à long terme (LTD) qui pourraient respectivement permettre la formation de la mémoire et l'oubli.

A) LTP = mémoire ?

1) Découverte et mécanismes moléculaires de la LTP

i Étude électrophysiologique de la synapse PP-DG et découverte de la LTP

La multiplicité et la complexité des connexions neuronales dans le cerveau complique l'étude électrophysiologique de synapses bien identifiées. Ainsi, les chercheurs ont privilégié des régions cérébrales avec des organisations neuronales les plus simples possibles, comme par exemple des organisations laminaires, pour rechercher les preuves de l'existence des supports synaptiques de la mémoire. C'est pourquoi la synapse excitatrice entre les axones de la voie perforante provenant du cortex entorhinal et les dendrites des cellules granulaires du DG fut l'une des premières à être étudiée au moyen de l'électrophysiologie. C'est Lomo qui a le premier caractérisé les potentiels de champs excitateurs (fEPSP, *field Excitatory Post Synaptic Potentials*) évoqués dans le DG par la stimulation de la voie perforante grâce à des enregistrements extracellulaires (Lomo, 1971). Ces fEPSPs se présentent ainsi sous la forme d'une onde positive lorsqu'ils sont enregistrés dans le tiers externe et intermédiaire de la couche moléculaire (correspondant à l'emplacement des afférences de la voie perforante latérale et médiale respectivement) (**Figure 15**). Cependant, si l'intensité de stimulation est suffisamment forte, l'onde simple de l'EPSP devient contaminée par une composante qui s'y superpose après un délai supérieur à 1ms et qui a une polarité inverse à celle de la réponse, créant donc une onde globale à deux bosses et un creux (**Figure 15**). Il a été montré que cette composante coïncide avec la décharge de potentiels d'action ("*spikes*") des cellules granulaires, c'est pourquoi cette composante est nommée "*population spike*" (qui représente la sommation des potentiels d'action de la population de cellules granulaires excitées) (Lomo, 1971). Lomo a de plus montré que la réponse observée est bien monosynaptique.

A la suite de ces découvertes, l'étude de la transmission synaptique à la synapse PP-DG s'est complexifiée avec la différenciation des EPSPs produits par les voies perforantes médiale (MPP) et latérale (LPP). Les EPSPs produits par la MPP ont ainsi une latence au pic plus faible que ceux induits par la LPP, mais ces deux types d'EPSPs sont bien monosynaptiques et peuvent induire un *population spike* (McNaughton and Barnes, 1977). Comme nous l'avons évoqué précédemment, les cellules granulaires ont un taux de décharge de potentiels d'action assez bas chez le rat éveillé (fréquence de décharge moyenne chez les cellules qui déchargent: 0.5Hz), et une décharge nulle chez le rat anesthésié (Pernia-Andrade and Jonas, 2014). Par contre, ces cellules qui déchargent le font en général par *burst* de 3-4 potentiels d'action en moyenne.

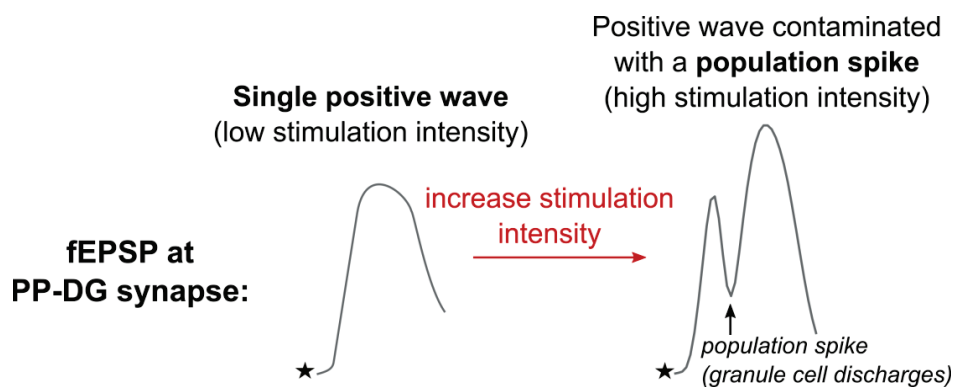


Figure 15: Représentation théorique des fEPSPs à la synapse PP-DG selon l'intensité de stimulation.
Figure inspirée des données de (Lomo, 1971).

Dès 1966, Andersen et ses collaborateurs firent une observation intéressante en enregistrant des EPSPs au niveau de la synapse entre la voie perforante et le DG chez le lapin (Andersen et al., 1966). En effet, ils purent observer qu'un train de stimulation à 7Hz (ou à une fréquence plus élevée) maintenu pendant plusieurs secondes entraînait un phénomène de facilitation avec une augmentation de la taille du *population spike* ainsi qu'une diminution de sa latence. Ce phénomène de facilitation est lent (il met plusieurs secondes à se mettre en place), mais relativement durable car il perdure au moins 30 secondes après la fin du *tetanus*. Les auteurs ont donc dénommé ce phénomène « *frequency potentiation* », et il s'agit de la première démonstration d'une induction artificielle de plasticité par une stimulation électrique dans le système nerveux central. Ce phénomène correspond à ce que nous appelons aujourd'hui la « *post-tetanic potentiation* » (durant plusieurs minutes) (Citri and Malenka, 2008) qui a lieu à certaines synapses après application de trains de stimulations. C'est ensuite l'étude de Bliss, Lomo et Gardner-Medwin en 1973 qui démontra que cette augmentation durable des réponses synaptiques dans le DG suivant des protocoles tétaniques peut durer jusqu'à 10 heures (Bliss and Gardner-Medwin, 1973), phénomène qu'ils appelèrent *long-lasting potentiation*, connu aujourd'hui sous le nom de *long-term potentiation* (LTP), ou en français, potentialisation à long terme de la réponse synaptique. Grâce à cette découverte, on disposait donc d'une preuve que la transmission synaptique peut bien être augmentée durablement (on a même observé des LTP *in vivo* maintenues pendant plusieurs mois (Abraham et al., 2002)) suite à un stimulus, par un processus de plasticité synaptique dépendante de l'activité survenue dans le réseau ainsi stimulé. La LTP pourrait donc être le mécanisme de renforcement des connexions synaptiques entre neurones présumé par Hebb en 1949, qui permettrait la formation des ensembles neuronaux et des engrammes. En effet, le fait qu'un tel mécanisme existe dans la structure clé de la mémoire qu'est l'hippocampe, ajouté à la longue durée des changements synaptiques qui persistent en l'absence du stimulus original, suggèrent que la LTP pourrait être impliquée dans le stockage de la mémoire. Cependant, avant d'étudier le rôle précis de la LTP dans la mémoire (que nous aborderons dans la partie suivante), beaucoup d'études ont d'abord cherché à caractériser précisément ce phénomène au niveau moléculaire et cellulaire. Nous allons donc

en premier lieu détailler brièvement les différents acteurs de la LTP, principalement en se basant sur la revue de Citri et Malenka (Citri and Malenka, 2008).

ii Mécanismes de la LTP "classique" NMDAR-dépendante

Induction de la LTP et rôle des récepteurs postsynaptiques AMPA et NMDA

C'est la LTP dépendante des récepteurs au glutamate de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA) induite dans l'aire CA1 de l'hippocampe par la stimulation des collatérales de Schaeffer (provenant de CA3) qui a été la plus étudiée dans la littérature, notamment sur des coupes d'hippocampe *in vitro* (**Figure 16**). Cependant, des formes de LTP identiques ou très similaires ont été retrouvées dans de nombreuses régions cérébrales, et on peut donc souvent appliquer ce qu'on connaît des mécanismes de la LTP de l'aire CA1 décrit ci-après à d'autres structures cérébrales (Citri and Malenka, 2008). Deux récepteurs ionotropes au glutamate situés côté post-synaptique jouent un rôle majeur dans les réponses postsynaptiques des synapses glutamatergiques : les récepteurs de type AMPA (pour alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisozol-4-propionate) (AMPA) et les récepteurs NMDA (NMDARs). Les AMPARs, tétramères composés de sous-unités GluA1/GluA2 ou GluA2/GluA3 dans l'hippocampe (Wenthold et al., 1996), laissent entrer majoritairement les cations Na^+ et K^+ et génèrent principalement les EPSPs lorsque la cellule est proche de son potentiel membranaire de repos. Les NMDARs, également tétramériques et constitués de sous-unités GluN1 et GluN2, sont perméables au Ca^{2+} (en plus de Na^+), mais ont leur canal bloqué par un ion magnésium au potentiel de repos membranaire. C'est donc seulement quand la cellule est dépolarisée que le magnésium libère le canal et que les NMDARs participent aux EPSPs en permettant l'influx de Ca^{2+} dans la cellule. L'induction de la LTP que nous considérons ici est ainsi dépendante de l'activation de ces NMDARs (Collingridge et al., 1983), qui sont parfois décrits comme des détecteurs de coïncidence étant donné que leur activation nécessite à la fois un relargage présynaptique de glutamate et une forte dépolarisation postsynaptique. De manière expérimentale, on utilise classiquement des protocoles de stimulations téaniques à haute fréquence (HFS, *High Frequency Stimulation*) pour induire la LTP et donc l'activation des NMDARs. Ce tetanus entraîne un relargage massif de glutamate par le compartiment présynaptique, et donc une forte activation des AMPARs post-synaptiques qui vont générer une forte dépolarisation post-synaptique favorable à l'activation des NMDARs. On peut également utiliser un protocole de *spike-timing dependent plasticity* (STDP) qui va consister à activer la décharge du neurone présynaptique puis la décharge du neurone postsynaptique après un très court délai. On peut donc dire que ce protocole permet de tester les hypothèses hebbiennes qui rappellent que c'est quand les neurones sont activés simultanément qu'ils voient leur communication renforcée. Les propriétés des NMDARs expliquent donc que la forme de LTP qui leur est associée est à la fois coopérative (si une seule voie arrivant à la synapse est stimulée faiblement, cela produit une dépolarisation insuffisante pour l'activation des NMDARs et l'induction de la LTP; mais si plusieurs voies convergent sur la même synapses et sont toujours stimulées faiblement alors la dépolarisation générée collectivement, coopérativement, y est suffisante) et associative (la cooccurrence entre une stimulation faible d'une voie insuffisante pour induire la LTP et une stimulation forte d'une autre voie suffit à induire la LTP dans les deux voies).

Expression précoce de la LTP

La forte dépolarisation postsynaptique induite par le protocole téanique, ou bien sa coordination temporelle avec la décharge présynaptique du STDP, va donc induire une forte activation des NMDARs et un influx massif de Ca^{2+} dans le compartiment postsynaptique (**Figure 16**). Ce signal calcique, lorsqu'il dépasse un certain seuil, va ensuite être « traduit » par des molécules signalisatrices en une augmentation durable de la force synaptique (LTP). Une molécule médiatrice centrale de la

LTP est la CaMKII (*calcium/calmodulin-dependent protein kinase II*) qui s'autophosphoryle en réponse à l'induction de la LTP, et dont l'activation est nécessaire à l'expression de cette dernière (Lledo et al., 1995; Silva et al., 1992). D'autres kinases telles que la PKA (*protein kinase cyclic AMP-dependent*), la MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) ou encore la PKC (*protein kinase C*) seraient également impliquées dans la cascade moléculaire précoce de la LTP et seraient essentielles à son expression ou au moins à sa modulation (Abel et al., 1997; Abeliovich et al., 1993). L'activation de ces différentes kinases aboutit à deux effets postsynaptiques assez rapides qui ont pour conséquence d'augmenter les réponses synaptiques pendant les deux premières heures post-induction de la LTP : l'insertion de nouveaux AMPARs (particulièrement des AMPARs contenant GluA1) au niveau de la densité postsynaptique (PSD, *PostSynaptic Density*), et l'augmentation de la conductance des AMPARs eux-mêmes. C'est en effet la phosphorylation de GluA1 par PKA ou PKC et la phosphorylation de protéines auxiliaires aux AMPARs (TARPs, *Transmembrane AMPAR Regulatory Proteins*) par CaMKII qui permettraient l'ajout de nouveaux AMPARs à la synapse. Ces nouveaux AMPARs proviendraient d'endosomes de recyclage dans les dendrites, et l'induction de la LTP et la cascade des phosphorylations induiraient leur exocytose à la membrane. Cependant, cette exocytose se ferait sur des sites pérисynaptiques. Les AMPARs diffuseraient donc seulement ensuite latéralement dans la membrane avant d'être piégés dans la PSD en se liant *via* les TARPS aux kinases telles que PSD-95, qui semble essentielle pour le contrôle du nombre d'AMPArs à la synapse et donc pour la LTP (Ehrlich and Malinow, 2004). D'autre part, la conductance des AMPARs eux-mêmes serait augmentée par la cascade de signalisation précoce de la LTP, avec notamment un rôle possible de la phosphorylation des sous-unités GluA1 des AMPARs au site Ser841 par la CaMKII.

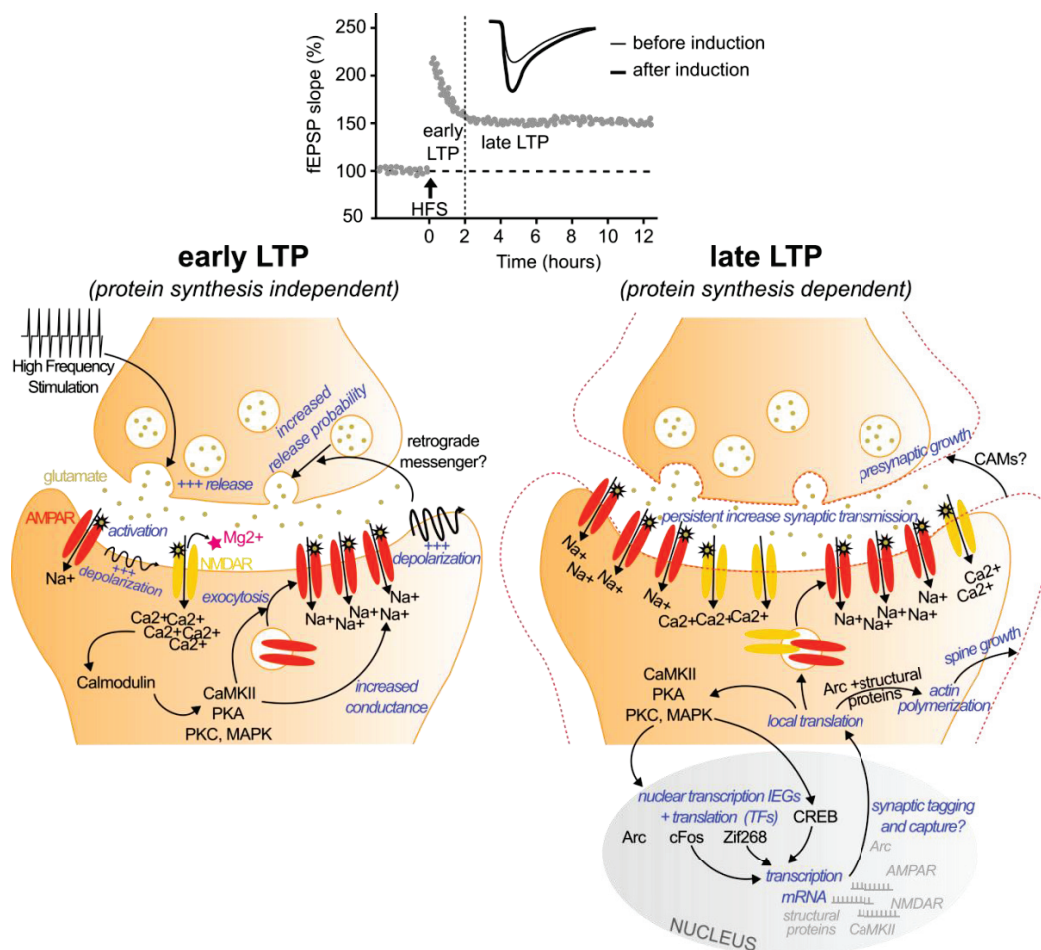


Figure 16: Mécanismes moléculaires de la phase précoce et tardive de la LTP NMDAR-dépendante. Le graphe en haut montre l'évolution d'une LTP fictive induite à la synapse CA3-CA1 par un protocole de

stimulations haute fréquence (HFS), avec l'évolution de la pente des EPSPs en fonction du temps (illustrée par l'augmentation de l'EPSP fictif représenté au-dessus du graphe). Les mécanismes moléculaires de la phase précoce de la LTP (2 heures post-induction), indépendante de la synthèse protéique, sont représentés à gauche (voir texte principal). La phase tardive de la LTP (à droite) va elle mettre en jeu la synthèse protéique (voir texte principal). CAMs: Cell Adhesion Molecules.

Concernant cette expression précoce de la LTP, nous avons principalement abordé les changements postsynaptiques avec les modifications des AMPARs, qui seraient majoritairement responsables de l'augmentation de la transmission synaptique. Cependant, ces changements postsynaptiques pourraient coexister avec des modifications présynaptiques qui augmenteraient la probabilité de relargage du glutamate, même si ces changements présynaptiques ont été plus difficiles à mettre en évidence (Padamsey and Emptage, 2014). Néanmoins, l'existence de ces modifications présynaptiques suggérerait l'existence d'un messenger rétrograde provenant du compartiment postsynaptique après l'activation des NMDARs, et qui pourrait être, selon certains auteurs, le BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) (Bramham and Messaoudi, 2005).

Maintien à long terme de la LTP

Après cette première phase précoce de la LTP (dans les deux premières heures qui suivent son induction), l'augmentation de la transmission synaptique plus durable (phase tardive de la LTP, plusieurs heures après l'induction de celle-ci) est assurée par des processus plus lents à se mettre en place: la transcription nucléaire et la synthèse protéique locale au niveau des dendrites (**Figure 16**). La phase tardive de la LTP est donc dépendante de la synthèse protéique. La cascade de signalisation permettant d'induire la transcription nucléaire précoce (avant toute synthèse protéique) dépendrait de plusieurs kinases telles que la PKA, la CaMKII, ou la MAPK. Ces kinases vont activer en particulier l'expression d'IEGs parmi lesquels on retrouve des gènes codant des facteurs de transcription tels que c-Fos ou Zif268 (qui vont permettre d'activer l'expression d'autres gènes) ou des gènes codant des protéines structurales telles que Arc (*Activity-Regulated Cytoskeleton-associated protein*) dont on abordera plus loin le rôle dans la plasticité structurale (Newpher et al., 2018). La cascade de signalisation des kinases va également activer le facteur de transcription CREB (*cAMP Response Element-Binding protein*) dont la fonction serait nécessaire à l'induction de la LTP (Bourtchuladze et al., 1994). L'expression précoce et l'activation de ces différents facteurs de transcription va aboutir à une transcription plus tardive de mRNAs codant pour des protéines nécessaires pour le maintien de l'augmentation de la transmission synaptiques : des sous-unités des AMPARs et des NMDARs (qui vont s'insérer au niveau synaptique), des kinases telles que CaMKII, des protéines de régulation du trafic des AMPARs vers la synapse, ou des protéines structurales. Ces mRNAs générés au niveau du noyau peuvent ensuite rejoindre les synapses qui ont été spécifiquement potentialisées (et pas les synapses voisines au sein du même neurone qui ne l'ont pas été), afin d'y subir une traduction protéique locale. Cela satisfait la propriété de spécificité par rapport à un *input* donné de la LTP, et cela permet également d'augmenter la capacité de stockage de neurones individuels étant donné que différentes synapses d'un même neurone peuvent être impliquées dans des engrammes différents. Cette synthèse protéique locale est régulée par le BDNF, les récepteurs à la dopamine D1/D5 ou encore les récepteurs métabotropiques au glutamate (mGluRs) du groupe 1 (Sutton and Schuman, 2005). Afin de permettre l'adressage des mRNAs et de la machinerie de traduction protéique à la synapse potentialisée, certains auteurs ont proposé l'existence d'une "étiquette" synaptique (*synaptic-tagging and capture hypothesis*) qui permettrait de capturer et de séquestrer ces molécules nouvellement synthétisées à la synapse qui a été étiquetée lors de l'induction de la LTP (Frey and Morris, 1997). Même si l'identité de cette (ou ces) étiquette(s) fait encore aujourd'hui débat, les kinases PKA ou CAMKII pourraient être de bons candidats. Les ARNms pourraient également contenir une séquence

d'adressage spécifique pour les synapses potentialisées, comme cela a été montré pour l'ARNm de la GTPase Rac1 (Hayashi-Takagi et al., 2015).

Plasticité structurale associée à la plasticité fonctionnelle de la LTP

L'ajout de ces nouvelles molécules à la synapses par la transcription nucléaire et la traduction locale est également liée à un remodelage structurel des synapses potentialisées, qu'on appelle plasticité structurale (Borovac et al., 2018) (**Figure 16**). Ce remodelage correspond aux modifications morphologiques des épines dendritiques et de leur structure dépendante de l'activité neuronale, et on l'appelle également sLTP pour « *structural LTP* ». En effet il a été montré que le nombre d'AMPA post-synaptiques est proportionnel à l'aire de la PSD (Nusser et al., 1998) et à la taille des épines dendritiques (Lisman and Harris, 1993). La LTP provoquant une augmentation du nombre d'AMPA au niveau synaptique, il a été montré qu'elle entraîne aussi de nombreux changements morphologiques durables (qui peuvent durer plusieurs jours après l'induction de la LTP) tels que des augmentations de la taille des épines dendritiques préexistantes et de leur PSDs, la croissance de nouvelles épines, ou la division d'une synapse en deux synapses fonctionnelles (Harris et al., 2003; Matsuzaki et al., 2004; Yuste and Bonhoeffer, 2001). Une corrélation entre cette l'augmentation de taille d'épines et l'augmentation des courants AMPA est observée dans l'hippocampe (Matsuzaki et al., 2004), et il a été montré que le blocage de la croissance des épines perturbe l'induction de la LTP (Kim et al., 2015). Ces changements morphologiques supposent des modulations du cytosquelette et en particulier des filaments d'actine et des protéines se liant à l'actine (ABPs, *Actin-Binding Proteins*) (Borovac et al., 2018). En effet l'induction de la LTP semble induire une polymérisation rapide et persistante des filaments d'actine dans les épines dendritiques, ce qui résulte en une croissance structurale des épines (Okamoto et al., 2004). La polymérisation de l'actine est finement régulée par les ABPs, parmi lesquelles on retrouve la CaMKII, qui a la propriété de se lier à l'actine et également de stabiliser les filaments d'actine (Borovac et al., 2018). La CaMKII est donc à la fois essentielle à la plasticité fonctionnelle comme nous l'avons mentionné précédemment, mais également à la plasticité structurale, et elle fait ainsi le lien entre les deux. En effet, immédiatement après l'induction de la LTP, l'activation de la CaMKII entraîne son détachement des *bundles* de filaments d'actine, qui peuvent alors subir un remodelage notamment grâce à l'action de l'ABP Cofiline qui va permettre le désassemblage des filaments d'actine pour le remodelage. L'action de la Cofiline est régulée par des Rho GTPase telles que Rac1 dont l'ARNm est spécifiquement adressé aux épines potentialisées par l'induction de LTP (Davis and Zhong, 2017; Hayashi-Takagi et al., 2015), et est nécessaire à la LTP fonctionnelle et structurale (Rust et al., 2010). Ces filaments sont re-polymérisés grâce à l'ABP Arp2/3 de manière à augmenter leur taille et leur complexité, ce qui entraîne l'augmentation de la taille de l'épine dendritique (Borovac et al., 2018). Enfin, la CaMKII une fois désactivée va revenir se fixer aux nouveaux filaments d'actine réorganisés afin de les stabiliser et permettre la persistance de la LTP. Cette stabilisation des filaments d'actine nécessite également la protéine Arc dont le gène fait partie des IEGs (Newpher et al., 2018). Arc se lie indirectement à l'actine *via* des ABPs telles que la Drebrine. Les facteurs de transcriptions en aval de CaMKII dans la cascade moléculaire de la LTP auraient également un rôle dans la plasticité structurale, avec par exemple CREB qui serait impliqué dans l'élargissement des épines dendritiques.

Jusqu'à présent nous avons abordé les modifications de la morphologie postsynaptique, qui s'accompagnent sans doute par la suite d'une modification de la zone active présynaptique, étant donné que sa taille est toujours équivalente à celle de la PSD (Lisman and Harris, 1993). Ce remodelage présynaptique pourrait impliquer des interactions entre des protéines pré- et postsynaptiques (Abraham and Williams, 2003), qui pourraient être des molécules d'adhésion cellulaire telles que les cadhérines ou les neuroligine/neurexines. La protéolyse de ces molécules d'adhésion cellulaire pourrait d'ailleurs

être nécessaire à la restructuration morphologique de la synapse en diminuant les contacts entre les compartiments présynaptiques et postsynaptiques (Hoffman et al., 1998). Cependant, de nouvelles molécules d'adhésion cellulaire pourraient faire partie des protéines traduites localement lors de la phase tardive de la LTP afin de re-stabiliser les contacts entre les deux compartiments synaptiques et de maintenir l'augmentation durable de transmission synaptique (Abraham and Williams, 2003; Jedlicka et al., 2018).

iii Complexification de la classification des formes de LTP

LTP présynaptique à la synapse entre le DG et CA3

En plus de la LTP « classique » dépendante des NMDARs que nous venons de détailler et qui repose majoritairement sur des mécanismes postsynaptiques, il existe une forme de LTP dite présynaptique et indépendante des NMDARs (Citri and Malenka, 2008). Cette forme de LTP a été mise en évidence dans l'hippocampe au niveau de la synapse entre les fibres moussues du DG et les dendrites des cellules pyramidales de CA3 (Nicoll and Malenka, 1995). Elle a été également retrouvée dans d'autres régions cérébrales telles que le thalamus ou le cervelet, et pourrait donc jouer de multiples rôles fonctionnels. Les mécanismes de cette LTP présynaptique ont souvent été sources de controverses, mais il est généralement accepté qu'elle est due à une augmentation du relargage présynaptique de neurotransmetteur en réponse à une stimulation téτανique de haute fréquence. Cette augmentation de relargage dépendrait de l'augmentation de l'influx de calcium dans la terminaison présynaptique en réponse à l'arrivée d'un potentiel d'action. L'augmentation du calcium présynaptique activerait une adénylate cyclase calcium/calmoduline-dépendante, et augmenterait le niveau de cAMP et l'activation de la PKA. Une fois activée, la PKA phosphorylerait ensuite des acteurs présynaptiques afin de permettre l'augmentation durable du relargage de neurotransmetteurs (peut-être les canaux calcium eux-mêmes) (Castillo et al., 1997; Nicoll and Malenka, 1995). Parmi les acteurs qui pourraient être phosphorylés par la PKA, on trouve des protéines impliquées dans l'exocytose des vésicules synaptiques (Castillo et al., 1997).

La potentialisation à court terme comme une forme de plasticité à part entière ?

La plupart des protocoles d'induction de la LTP (notamment dans CA1 ou le DG) consistent en des périodes de stimulations à haute fréquence (HFS, *High Frequency Stimulation*). On observe ainsi typiquement une augmentation initiale importante de la réponse synaptique, qui décline ensuite rapidement (en quelques minutes) durant la phase de *post-tetanic potentiation* (PTP), puis diminue plus lentement dans les dizaines de minutes qui suivent, et reste stablement augmentée de manière persistante. La seconde phase de déclin plus lente de la LTP est souvent appelé potentialisation à court terme (STP, *short-term potentiation*) (Malenka, 1991; McNaughton, 1982) quand elle est présente (car elle n'est pas systématiquement observée selon les protocoles d'induction utilisés), et les auteurs ont souvent négligé cette STP comme une simple phase instable de la LTP (parfois assimilée à la e-LTP). Cependant, le groupe de Collingdrige a proposé que cette STP (qu'ils nomment aussi LTPa, pour comparaison avec les formes plus tardives de la LTP qu'ils nomment LTPb et LTPc - voir paragraphe suivant) pourrait être une forme de plasticité à part entière qui se différencie dans ses propriétés de la LTP « classique » (décrite auparavant et souvent étudiée à la synapse CA3-CA1) (Park et al., 2014). Cette STP serait NMDAR-dépendante (Anwyl et al., 1989; Erickson et al., 2010; Hanse and Gustafsson, 1992; Kauer et al., 1988; Larson and Lynch, 1988), mais ses mécanismes d'induction ne sont pas clairs. Son induction pourrait être seulement présynaptique, ou pré/postsynaptique avec activation des NMDARs qui générerait ensuite un messenger rétrograde vers le compartiment présynaptique (par exemple le monoxyde d'azote (Padamsey and Emptage, 2014)). De même, l'expression de cette STP serait initialement présynaptique avec une augmentation de la probabilité de

relargage de neurotransmetteur, mais avec ensuite un rôle du compartiment postsynaptique et de l'activation des NMDARs qui permettraient d'augmenter la dépolarisation postsynaptique.

De manière intéressante, la STP pourrait durer plus longtemps que quelques dizaines de minutes et même être « stockée » pendant plus de 6 heures (Volianskis and Jensen, 2003). Sa persistance dépendrait non seulement du nombre de stimuli utilisés dans le protocole d'induction HFS, mais aussi de la fréquence des stimulations délivrées ensuite pour suivre l'évolution de la transmission synaptique (ce qui est classiquement fait dans les expériences d'induction de LTP). En d'autres termes, cette STP serait maintenue et ne déclinerait pas tant que l'on n'enverrait pas de nouvelles stimulations après le protocole d'induction, avec un déclin qui serait donc dépendant de l'activité neuronale. Cette STP pourrait potentiellement être le mécanisme de stockage de l'information en mémoire à court terme/WM. Elle permettrait donc aux informations d'être stockées jusqu'à ce qu'elles soient réactivées (utilisées) avant un effacement (oubli) qui pourrait correspondre au déclin progressif observé pour la STP (Park et al., 2014). Ainsi, même dans sa forme la plus observée avec un déclin en quelques minutes, la STP pourrait être la forme de stockage la plus utilisée dans le cerveau, étant donné que la majorité des informations que nous encodons sont stockées pour de courtes périodes et utilisées rapidement puis finalement, théoriquement, oubliées. D'autres formes de plasticité à court terme telles que la PTP, la facilitation ou la dépression en réponse à des paires de stimuli (*paired-pulse facilitation, paired-pulse depression*), ou encore la modulation de la transmission par les récepteurs présynaptiques, pourraient être impliquées dans le stockage à court terme d'informations en mémoire (Citri and Malenka, 2008).

Une division de la LTP « classique » NMDARs-dépendante en deux formes de LTP ?

Après la différenciation d'une forme de plasticité à court terme à part entière, le groupe de Collingdrige est allé plus loin dans sa sous-classification des LTP NMDARs-dépendantes, dont chacune serait induite par un *pattern* de stimulation différent (Park et al., 2014). En effet, ces auteurs remettent en cause l'évolution de la LTP « classique » avec une phase précoce de la LTP (deux premières heures post-induction) indépendante de la synthèse protéique (avec augmentation du nombre d'AMPA et augmentation de leur conductance) et une phase tardive dépendante de cette synthèse protéique (traduction protéique des acteurs de la LTP, plasticité structurale). Les auteurs considèrent plutôt que ces deux phases de la LTP seraient en fait deux formes de LTP indépendantes qui pourraient coexister, et qui seraient induites par des *patterns* d'HFS différents : trains d'HFS compressés pour la LTP indépendante de la synthèse protéique (LTPb), et trains espacés pour la LTP dépendante de cette synthèse (LTPc). Il a en effet été montré que la LTPb peut durer plus longtemps que deux heures et aller jusqu'à 5-6h. Cette LTPb ne correspondrait donc pas uniquement à une phase précoce de la LTP. A l'inverse, il a été montré que la LTPc peut se mettre en place très rapidement, et même immédiatement après un second stimulus de HFS. Les mécanismes de ces deux formes de LTP sont ceux que nous avons abordés précédemment pour la phase précoce (indépendante de la synthèse protéique) et tardive (dépendante de la synthèse protéique) de la LTP classique, mais là encore la contribution exacte des compartiments pré- et post-synaptiques a été difficile à établir en raison de la coexistence et du chevauchement possible entre ces deux formes de plasticité. De plus, il est possible que ces deux formes de LTP ne soient pas complètement indépendantes mais interagissent entre elles. Par exemple, la LTPc pourrait inhiber la LTPb qui aurait pu être induite simultanément, ce qui expliquerait pourquoi une inhibition de la synthèse protéique abolit complètement la potentialisation synaptique au lieu de laisser apparaître celle induite par la LTPb.

En résumé, la vision assez simpliste d'une seule forme de LTP semble aujourd'hui peu probable devant la multiplicité des mécanismes pouvant entrer en jeu et les différences entre les synapses. Les

incohérences mécanistiques (implication présynaptique, postsynaptique, nécessité des NMDARs, de la synthèse protéique...etc) fréquemment observées entre les études utilisant des protocoles d'induction différents pourraient donc ne pas être des incohérences mais seulement l'observation de phénomènes différents. On pourrait probablement ajouter des catégories et sous-catégories à celles proposées par le groupe Collingdrige, notamment en ajoutant toutes les formes de LTP indépendantes des NMDARs telles que celles dépendantes des récepteurs kainate (Lauri et al., 2001) et des canaux calciques voltage-dépendants (Bayazitov et al., 2007) (par exemple la LTP à la synapse DG-CA3), ou encore la LTP dépendante des AMPARs perméables au calcium (Jia et al., 1996). Même si cela complique l'étude des mécanismes de ces différentes formes de plasticité, leur cooccurrence à la même synapse permettrait un traitement plus fin de l'information, et leur diversité pourrait servir de multiples fonctions cognitives.

Nous avons majoritairement parlé dans cette partie de LTP entre des cellules excitatrices, mais les synapses de cellules excitatrices sur des interneurons inhibiteurs peuvent également être potentialisées à long terme (Pelletier and Lacaille, 2008). Cependant, la dissection des mécanismes de ces LTP sur les interneurons a été difficile à établir en raison de l'hétérogénéité d'expression des acteurs moléculaires à la synapse et de la diversité des morphologies des interneurons. Les règles de transmission synaptique et de plasticité seraient donc différentes selon le type d'interneurone, ce qui aboutirait à un riche répertoire de plasticité interneuronale pouvant moduler finement l'activité et le fonctionnement de réseaux neuronaux.

2) *Rôle de la LTP dans la mémoire (Hypothèse SPM)*

Dans cette partie, nous allons principalement nous concentrer sur les phénomènes de plasticité synaptique de type LTP ayant lieu au cours de l'apprentissage de tâches de RM, qui ont majoritairement été étudiées. Cependant, quelques études suggèrent également que des phénomènes de plasticité synaptique dépendants des AMPARs et des NMDARs seraient essentiels au cours de tâches de WM (Durstewitz et al., 2000; Sanderson et al., 2010). Nous reviendrons plus en détail sur ces études dans la discussion du Chapitre 2 et dans la discussion générale, étant donné que j'ai étudié dans ma thèse les modifications synaptiques associées à des tâches de WM.

i Similitudes entre LTP et mémoire : Hypothèse SPM

Nous venons de montrer qu'en accord avec la théorie de Hebb, il existerait bien un mécanisme, la LTP, par lequel une activité neuronale suffisante dans une assemblée cellulaire (représentant une information donnée) peut induire le renforcement des connexions entre les cellules qui la composent. En d'autres termes, la LTP pourrait être le mécanisme de mise en place d'un engramme en permettant l'association de stimuli différents par l'activation simultanée d'un groupe de neurones, au sein duquel les connexions vont être renforcées pendant une période de consolidation afin de permettre ensuite qu'un simple indice de rappel suffise à réactiver tout ce groupe de neurones (= tout l'engramme). Le fait que la LTP ait été découverte dans l'hippocampe, structure clé de la mémoire, a encore plus favorisé l'idée que la LTP serait nécessaire à la formation et au stockage à long terme des souvenirs grâce aux engrammes. En effet, la mémoire et la LTP ont de nombreuses propriétés en commun : 1) tout comme la mémoire, la LTP peut persister pendant longtemps (Abraham et al., 2002), même une fois que le stimulus qui l'a déclenchée n'est plus présent, 2) la mémoire et la LTP mettent en jeu spécifiquement les synapses qui ont été stimulées, soit électriquement, soit par l'apprentissage (notion de spécificité de l'*input*), 3) une des propriétés de la LTP et de la mémoire est leur associativité (pour la mémoire, nous avons en effet vu l'exemple du réseau récurrent de CA3 associatif), 4) l'induction de la LTP tout comme la mise en mémoire peuvent être très rapide comme c'est le cas du conditionnement à la peur, 5) il existe une corrélation entre le niveau de stimulation électrique

(fréquence, intensité) et l'amplitude de la LTP induite, tout comme la force d'un souvenir va dépendre de son intensité émotionnelle ou de la répétition de l'apprentissage qui a permis son renforcement, et 6) la LTP est particulièrement facile à induire au niveau de structures cérébrales clés de la mémoire, telles que l'hippocampe ou l'amygdale. D'autre part, la LTP étant synapse-spécifique, le stockage de la mémoire par ce mécanisme permettrait une grande capacité de stockage (compatible avec la multitude de souvenirs que nous gardons en mémoire) puisqu'un même neurone possède des milliers de synapses pouvant chacune subir des changements synaptiques différents et être impliquée dans différents engrammes. Cette capacité de stockage serait en effet plus faible dans le cas d'un changement global à l'échelle du neurone, comme une modification de l'excitabilité cellulaire (cependant, voir III-A-3-iii).

Cependant, la LTP et ses mécanismes que nous avons détaillés précédemment ont été étudiés dans le cadre d'inductions artificielles électriques ou chimiques, ce qui n'indique pas si en condition physiologique d'apprentissage ce mécanisme a bien un rôle prépondérant. La question assez simpliste à laquelle on tente de répondre depuis plusieurs dizaines d'années est donc : LTP = mémoire ? Bien sûr la question est plus compliquée si l'on considère déjà la multiplicité des formes de LTP que nous avons rapidement abordées, les variations entre aires cérébrales et types cellulaires, ou encore l'implication d'autres formes de plasticité synaptique comme la LTD que nous verrons par la suite. Mais, afin de se lancer dans la dissection des mécanismes de la mémoire, il a fallu partir d'une hypothèse précise et testable. Ainsi, de nombreux chercheurs ont émis des hypothèses au cours des années qui ont suivi la découverte de la LTP. Elles peuvent presque toutes néanmoins être synthétisées par l'hypothèse SPM (*Synaptic Plasticity and Memory*) selon laquelle « *Une plasticité synaptique dépendante de l'activité neuronale est induite aux synapses appropriées durant la formation de la mémoire, et est à la fois nécessaire et suffisante pour le stockage de l'information sous-tendant le type de mémoire médiée par l'aire cérébrale dans laquelle la plasticité est observée* » (Martin et al., 2000). D'après l'hypothèse SPM, la LTP serait donc impliquée dans l'encodage et le stockage de la mémoire, mais *a priori* pas dans le rappel de celle-ci. De plus, cette définition n'exclue bien sûr pas le rôle de la LTD ou de la dépotentialisation dans l'encodage mnésique, que nous aborderons dans la partie suivante et qui pourraient être davantage liés au processus d'oubli. En définitive, l'hypothèse SPM suppose donc un rôle causal (nécessaire et suffisant) pour la LTP dans la mémoire. Pour cela, quatre critères qui permettraient de tester cette hypothèse ont été définis (Martin et al., 2000; Takeuchi et al., 2014). Tout d'abord, le critère de **délectabilité** suppose qu'il doit être possible de détecter des changements d'efficacité synaptique après un apprentissage, afin de montrer que ces phénomènes de LTP (ou de LTD) peuvent bien avoir lieu dans un contexte physiologique. Ensuite, afin d'aborder la notion de nécessité de ce phénomène, les auteurs proposent deux critères de vérification de l'hypothèse SPM: l'**altération antérograde** et l'**altération rétrograde**. Ces deux formes d'altération consisteraient à utiliser des traitements (pharmacologiques, génétiques...) qui permettent d'altérer l'expression de la plasticité synaptique, par exemple en inhibant ou en augmentant la LTP (ou la LTD), et à obtenir des effets significatifs sur la mémoire (diminution ou augmentation des performances selon les cas...). La différence entre les deux formes d'altération serait la suivante: pour l'altération antérograde, le traitement serait administré avant l'apprentissage, alors que pour l'altération rétrograde le traitement serait délivré après l'apprentissage. Ainsi, l'altération antérograde permettrait de montrer que la mémoire ne peut se former sans la présence (*nécessite*) des mécanismes de plasticité synaptique lors de sa formation. De manière similaire, l'altération rétrograde permettrait de montrer cette nécessité, mais en perturbant à postériori les changements synaptiques qui auraient été induits par la formation de la mémoire (en les annulant par exemple, en les inversant ou en les augmentant). Enfin, le dernier critère est le **mimétisme** qui permettrait de prouver la suffisance des changements synaptiques pour la mémoire. Il suffirait ainsi de créer ou d'activer artificiellement un *pattern* d'activité sur des neurones,

afin d'observer si cette activation artificielle suffit à induire une mémoire qui serait un faux souvenir d'un évènement ou d'un apprentissage qui n'a pas eu lieu.

① Detectability			
	Learning		Measured effect
electrophysiology (in vivo and in vitro)	environment exploration (Moser et al., 1994) inhibitory avoidance (Whitlock et al., 2006) trace eyeblinking conditioning (Gruart et al., 2006) operant conditioning (Fernández-Lamo et al., 2018) object recognition (Clarke et al., 2010) CFC (Sacchetti et al., 2001) active place avoidance (Pavlovsky et al., 2017) associative olfactory task (Truchet et al., 2002)		Potentiation fEPSP (synapses PP-DG, CA3-CA1 PP-CA1, PP-CA3, SUB-mPFC, SUB-REU, CA1-SUB, mPFC-NAc mPFC-REU, mPFC-BLA...)
molecular	radial maze (Fraize et al., 2017) CFC (Matsuo et al., 2008)		increase CaMKII phosphorylation (CA1) increase AMPARs recruitment to mature spines (CA1)
structural	rotarod motor task (Hayashi-Takagi et al., 2015) CFC (Ryan et al., 2015)		increase spine size (motor cortex) increase spine size only in engram cells (DG)
② Anterograde alteration			
	Modification		Effect on learning
electrophysiology (in vivo)	saturation LTP (Alam et al., 2018; Clarke et al., 2010; Gruart et al., 2006; Moser et al., 1998)		Memory performance decrease (CFC, object recognition, eyeblink conditioning, water maze)
pharmacology	- NMDA antagonist (Morris et al., 1986) - Staurosporine: inhibition CaMKII, PKA... (Pastalkova et al., 2006) - Inhibition protein synthesis (Blundell et al., 2008; Flood et al., 1973)		Memory performance decrease (Water Maze, CFC, active place avoidance, passive avoidance)
genetic	KO CaMKII (Silva et al., 1992) KO NR1 NMDAR (Tsien et al., 1996) KO GluA1 (Schmitt et al., 2003) KO PKA (Abel et al., 1997; Malleret et al., 2010) KO CREB (Bourtchuladze et al., 1994)...		Memory performance decrease (Water Maze, radial maze, CFC)
③ Retrograde alteration			
	Learning	Modification	Effect on test
electrophysiology (in vivo)	Water Maze (Brun et al., 2001)	saturation LTP	Decrease Memory retention
pharmacology	active place avoidance (Pastalkova et al., 2006) eyeblink conditioning (Madroñal et al., 2010) CFC (Ryan et al., 2015)	inhibition PKM ζ with ZIP inhibition protein synthesis	Decrease Memory retention
④ Mimicry			
	Modification		Effect on memory
Amygdala and cued-fear conditioning	Pairing optogenetic stimulation LA (US, mimic shock) + tone (CS) (=STDP, LTP) (Johansen et al., 2010) Pairing shock (US) + optogenetic stimulation of auditory cortex (CS, mimic tone) (=STDP, LTP) (Nabavi et al., 2014)		Freezing when presentation tone =Creation false fear memory Freezing when stimulation auditory cortex=Creation false fear memory
Hippocampus and CFC	Labeling engram cells in DG after CFC (Liu et al., 2012) Labeling engram cells in DG after context A exposure + reactivation while CFC in B (Ramirez et al., 2013)		Reactivation engram cells in another contex = Freezing Freezing in context A = Creation false fear memory

Figure 17: Principales études permettant la vérification des 4 critères de l'hypothèse SPM.

Les études que nous allons aborder dans les parties suivantes sur le lien entre LTP et mémoire valident ainsi souvent un des critères de l'hypothèse SPM. Nous allons principalement nous concentrer sur des études analysant les changements synaptiques dans l'hippocampe, qui est au cœur de mon

projet de thèse. Néanmoins, nous évoquerons également des résultats dans d'autres structures et en particulier dans l'amygdale qui a été également beaucoup étudiée de par son rôle dans la mémoire émotionnelle (Desmedt et al., 2015). La **Figure 17** résume les principales études permettant la vérification des quatre critères de l'hypothèse SPM.

ii Déteçtabilité de changements synaptiques associés à la mémoire

La validation de l'hypothèse SPM passerait donc tout d'abord par la démonstration du critère de déteçtabilité pour montrer que des changements synaptiques (augmentation de la transmission par un mécanisme *LTP-like*) ont bien lieu après une mise en mémoire d'informations (Roman et al., 1999). Cependant, la démonstration de ce critère de déteçtabilité s'est heurtée à de nombreux problèmes au cours des décennies qui ont suivi la découverte de la LTP, en particulier parce que les changements liés à la mémoire peuvent être masqués par de multiples variations non liées à cette mémoire. La déteçtion des changements synaptiques en question se fait classiquement de la manière la plus directe possible, c'est à dire par l'enregistrement de potentiels évoqués (EPSPs) afin d'observer les changements de transmission synaptique déclenchés par l'apprentissage.

Déteçtion des changements synaptiques post-apprentissage par analyse des potentiels évoqués : de nombreux biais à écarter

Les premières tentatives de démonstration de l'existence de changements synaptiques déclenchés par la mémoire ont été réalisées dans les années 90. Dans une première étude, les auteurs ont placé des rats dans un nouvel environnement, et ont montré une augmentation de la taille des EPSPs évoqués à la synapse PP-DG (potentialisation de plus de 50 %) qui persistait plus longtemps que l'activité exploratoire du rat (modification activité-dépendante qui survit à la disparition de l'activité initiale qui l'a provoquée) mais qui revenait à son niveau de base en moins d'une heure (Green et al., 1990). Il ne s'agissait pas d'une tâche mnésique à proprement parler, mais de l'exploration d'un nouvel environnement qui pourrait avoir conduit à la mémorisation spatiale de cet environnement. Cependant, ces résultats ont ensuite été remis en question par une autre étude montrant que l'augmentation des EPSPs à la synapse PP-DG était en fait corrélée positivement à l'augmentation de la température cérébrale due à l'activité motrice du rat lors de son exploration du nouvel environnement (Moser et al., 1993). Cette corrélation pouvant masquer les variations liées à la mise en mémoire de l'environnement, ces mêmes auteurs ont refait une étude en calibrant la température cérébrale, et sont parvenus à montrer qu'il subsistait quand même une partie de l'augmentation cérébrale qui pouvait être attribuée à la mise en mémoire de l'information spatiale/contextuelle (Moser et al., 1994). De manière intéressante, les auteurs ont vérifié qu'il y avait une vraie mise en mémoire de l'environnement, en mesurant l'activité locomotrice du rat au cours de plusieurs essais d'exploration au sein du même environnement avec la présence de différents objets. Les rats explorent en effet beaucoup les objets dans les premiers essais d'exploration, puis s'en désintéressent au fil des essais successifs avec une diminution du temps passé à explorer, un phénomène connu sous le nom d'habituation (l'habituation étant une forme élémentaire de mémoire (Kandel, 2007)). En revanche, l'introduction d'un changement dans l'environnement en déplaçant certains objets, ou en les remplaçant, augmente de nouveau l'exploration des rats, qui ont donc bien mémorisé l'environnement initial et déteçté un changement. Grâce à la calibration des EPSPs en fonction de la température, les auteurs ont montré, grâce à des stimulations électriques toutes les 5 secondes, que dans les 5 secondes qui suivaient le début de l'exploration de l'environnement, la pente de l'EPSP était significativement potentialisée et atteignait son maximum de potentialisation à 6.5% en moyenne sur tous les rats. Cette potentialisation de la réponse évoquée commençait ensuite à décroître après deux minutes pour finalement revenir au niveau de base après 20-30 minutes d'exploration. De manière intéressante, la

potentialisation des EPSPs observée était beaucoup plus forte si l'animal passait beaucoup de temps à explorer, ce qui suggérerait un lien entre le degré d'informations stockées en mémoire (et donc en lien avec l'exploration) d'une part, et la potentialisation des EPSPs d'autre part. De plus, les auteurs ont vérifié que cette potentialisation n'était pas due à l'augmentation de l'activité oscillatoire thêta hippocampique durant l'exploration, à la simple stimulation/excitation du rat face à une nouvelle activité, ou encore à son activité motrice. En revanche, cette potentialisation des EPSPs ne durait pas très longtemps, et pouvait donc davantage se rapprocher d'une forme de STP que de la LTP. Il est intéressant de noter que le pourcentage d'augmentation de l'EPSP observée dans cette étude était relativement faible (6.5%) comparé aux fortes augmentations suivant des inductions artificielles de LTP (plus de 50%). Néanmoins, comme expliqué par les auteurs, cette relativement faible potentialisation semble davantage compatible avec le phénomène physiologique de stockage des informations en mémoire. En effet, le souvenir serait stocké par un petit groupe de neurones engrammes distribués dans plusieurs régions cérébrales. Les changements synaptiques dans ce petit groupe de neurones pourraient donc être en partie masqués par les potentiels provenant d'autres synapses non modifiées (ou déprimées par homéostasie par exemple) également enregistrées par les électrodes extracellulaires (Chaillan et al., 2008).

C'est d'ailleurs en partant de cette hypothèse de changements restreints à un petit groupe de neurones distribués dans l'espace que le groupe de Bear a utilisé de multiples électrodes pour détecter les changements synaptiques restreints et éparses qui pourraient être induits, en particulier dans l'hippocampe, par l'apprentissage (Whitlock et al., 2006). Les auteurs de cette étude ont utilisé une tâche mnésique d'*inhibitory avoidance* (IA), qui consiste pour le rat à apprendre à éviter d'entrer dans un compartiment sombre (qu'il a pourtant tendance à préférer naturellement) dans lequel il recevait un choc électrique. Cette tâche présente en effet l'avantage de créer une trace mnésique stable rapidement (en un seul essai). Elle induit aussi des changements d'expression génique dans l'aire CA1 hippocampique, ce qui suggère que cette aire serait un site robuste de plasticité synaptique. Les auteurs ont donc commencé par étudier les changements biochimiques induits par cet apprentissage dans l'hippocampe dorsal. Ils ont ainsi trouvé des modifications similaires à celles induites par une LTP : une phosphorylation des AMPARs dépendante de l'activation des NMDARs, et une augmentation du nombre des AMPARs à la synapse. Encouragés par ces résultats qui suggèrent l'existence d'une LTP, les auteurs ont donc décidé de détecter directement les changements de transmission synaptique suivant cette tâche comportementale à la synapse CA3-CA1 par l'enregistrement multi-sites de réponses synaptiques évoquées *in vivo*. Après 1h de *Baseline* avec des stimulations électriques toutes les 30 secondes, les rats étaient soumis à la tâche d'IA, puis les stimulations électriques étaient reprises dans la cage d'enregistrement pendant 3-4 heures (durant lesquelles les souris étaient maintenues éveillées, comme en *Baseline*). De manière intéressante, les auteurs ont montré que 12 des 44 électrodes utilisées sur les 6 rats testés montraient une augmentation de la pente des EPSPs supérieure à 10% (autour de 10-25% en général) et dont la potentialisation durait pendant les 4 heures d'enregistrement post-IA. A l'inverse, aucune électrode des animaux contrôles (sans choc) ne présentait cette potentialisation supérieure à 10%. De plus, les électrodes de ces animaux contrôles, comme les électrodes non potentialisées des animaux tests, montraient plutôt une dépression légère et graduelle de la pente des EPSPs. Ce résultat explique donc que si les réponses de toutes les électrodes pour les animaux tests sont moyennées, aucun changement synaptique global ne peut être observé. En revanche, les auteurs ont observé une augmentation robuste de l'écart type après l'IA en raison de ces deux groupes d'électrodes aux variations opposées. L'augmentation de l'écart-type des EPSPs chez les animaux tests, due au petit nombre de synapses potentialisées, n'était pas corrélée à des modifications de l'EEG ni à des modifications locales de température cérébrales (puisque des synapses peuvent être potentialisées ou dépotentialisées dans la même région cérébrale).

On aurait donc plutôt des changements spécifiquement dus à l'IA qui induirait une potentialisation hétérogène de la transmission synaptique à quelques sites d'enregistrements du CA1 dorsal. Cependant, afin de vraiment vérifier que ces augmentations de transmission synaptique reflétaient bien un processus similaire à la LTP, les auteurs ont par la suite réalisé des expériences d'occlusion de la LTP. En effet, un autre groupe de rats recevait, directement après l'IA, des protocoles de stimulations électriques répétées de type HFS visant à saturer la LTP. Ainsi, une corrélation négative entre la quantité de potentialisation induite par le comportement et la quantité de LTP induite par les HFS était observée: plus les électrodes avaient été potentialisées après IA, moins elles développaient une LTP induite artificiellement par HFS (avec une saturation dès le premier train de HFS). Au contraire, les électrodes qui n'avaient pas montré de potentialisation après l'IA montraient elles une LTP (avec une saturation seulement après le second train de HFS). Les auteurs observaient donc bien une saturation de la LTP par l'apprentissage : les électrodes qui avaient été potentialisées par l'apprentissage étaient plus proches de leur plafond de potentialisation, et la transmission synaptique à ces synapses ne pouvait donc être davantage augmentée par la LTP artificiellement induite. En raison de la similarité des changements synaptiques (moléculaires et électrophysiologiques) post-apprentissage avec les changements post-LTP, et de la preuve de saturation, les auteurs ont donc conclu que l'IA entraîne bien une LTP dans l'aire CA1 hippocampique. En effet, contrairement à l'article de Moser (Moser et al., 1994), les changements de transmission synaptiques ont bien été retrouvés après un véritable apprentissage, ainsi que de manière durable dans le temps (jusqu'à 4 heures). Cependant, il faut noter que cette étude ne démontrait pas si ces changements perduraient plus longtemps que les 4 premières heures post-apprentissage, et notamment s'ils étaient susceptibles de durer plusieurs jours en accord avec la durée de stockage d'une mémoire.

Diversité en intensité et en durée des changements de potentiels évoqués post-apprentissage

Après les années 90, plusieurs autres études ont démontré, par des enregistrements électrophysiologiques, l'existence de changements synaptiques induits par la mise en mémoire d'informations relatives en particulier à des tâches de conditionnement contextuel à la peur (Sacchetti et al., 2001), de *trace eyeblink conditioning* (Gruart et al., 2006), de reconnaissance d'objet (Clarke et al., 2010), de conditionnement opérant (Fernández-Lamo et al., 2018), d'*active place avoidance* (Pavlovsky et al., 2017), ou encore de tâches associatives olfactives (Chaillan et al., 1999; Truchet et al., 2002). Toutes ces études ont étudié des synapses majoritairement afférentes à l'hippocampe (PP-DG) ou intra-hippocampique (CA3-CA1, DG-CA3...), même si certaines études ont également étudié les changements de transmission synaptique post-apprentissage à d'autres synapses efférentes de l'hippocampe (Gruart et al., 2015) ou du mPFC (Fernández-Lamo et al., 2018). Certaines de ces études, réalisées *in vitro* (Pavlovsky et al., 2017; Sacchetti et al., 2001), n'ont néanmoins pas permis de suivre la dynamique de l'évolution à long terme de ces changements synaptiques, ni le pourcentage réel d'augmentation des EPSPs. Cependant, en réalisant des courbes entrées-sorties sur des tranches de cerveaux de souris sacrifiées à des temps variables post-apprentissage, on peut déterminer si la transmission synaptique est augmentée par rapport à des souris contrôles sans apprentissage. Les différentes études *in vivo* et *in vitro* ont montré que les changements de transmission synaptiques observés sont bien en lien avec l'apprentissage. Par exemple, l'augmentation des EPSPs à long terme après une tâche d'*active place avoidance* n'a été observée que chez les individus qui se souvenaient toujours de la tâche apprise (Pavlovsky et al., 2017). De plus, plusieurs études montrent que l'augmentation des EPSPs peut être calquée sur la progression des performances comportementales dans la tâche étudiée au fil des jours d'apprentissage, avec des tâches de *trace eyeblink conditioning* (Carretero-Guillén et al., 2015; Gruart et al., 2006, 2015; Madroñal et al., 2016) ou de

conditionnement opérant (Fernández-Lamo et al., 2018; Jurado-Parras et al., 2016). Cependant, dans ces différentes études *in vivo*, les EPSPs ne sont évoqués que durant l'apprentissage qui ne dure que 20 à 30 minutes chaque jour. Les modulations synaptiques qui pourraient avoir lieu entre un jour d'entraînement et le suivant (avec une modulation possible par les phases de sommeil) n'ont pas été enregistrées, et on ne sait donc pas combien de temps ces changements durent après l'apprentissage (les EPSPs n'étant plus enregistrés). Finalement, il n'y a que l'article de Clarke qui montre des EPSPs évoqués et enregistrés (pendant seulement 5 minutes) à 1.5, 3 et 6 heures post-apprentissage (Clarke et al., 2010), mais l'absence d'enregistrements continus limite là encore l'observation de dynamiques de changements synaptiques. Cependant, dans cet article, il semble que l'augmentation de la transmission synaptique (à la synapse CA3-CA1) après l'apprentissage d'une tâche de reconnaissance d'objet perdure moins de 24 heures. Cette courte durée de potentialisation peut être due au type de tâche comportementale utilisée, étant donné que la potentialisation synaptique à la même synapse a été montrée maintenue 7 jours après un conditionnement à la peur (Sacchetti et al., 2001) (alors que la mémoire du contexte perdure elle plus d'un mois) et 30 jours après une tâche d'*active place avoidance* (Pavlovsky et al., 2017) (avec une concordance plus importante avec la persistance de la mémoire). En plus des différences des durées de potentialisation des EPSPs observées, on trouve également beaucoup de variations entre les articles *in vivo* concernant le pourcentage de potentialisation par rapport à une *Baseline* avant l'apprentissage. Celui-ci peut en effet aller de 10% (Clarke et al., 2010) à 100% (Jurado-Parras et al., 2016) d'augmentation. Ces disparités pourraient s'expliquer par de nombreux paramètres : les tâches comportementales utilisées, les synapses enregistrées, les protocoles de stimulation réalisés...etc. Et peut-être également par la position anatomique des électrodes dans la structure étudiée (qui pourraient être plus ou moins proches du petit groupe de synapses qui seraient sélectivement potentialisées), étant donné que contrairement à l'étude de Whitlock (Whitlock et al., 2006), les différentes études que nous avons citées n'utilisent pas d'enregistrements multi-sites des EPSPs, mais généralement une unique électrode. Cependant, le fait que ces études aient tout de même pu détecter des potentialisations synaptiques suggèrent que ces changements pourraient être plus généralisés que ce que proposait l'étude de Whitlock. Des changements de transmission synaptiques plus généralisés seraient d'ailleurs en accord avec les changements importants de plasticité structurale (Moser, 1999) et d'expression géniques qui ont été mis en évidence après apprentissage dans de larges populations neuronales (Tse et al., 2011). L'ampleur des changements synaptiques observés pourrait ainsi dépendre de la complexité de la tâche comportementale. Ainsi, une tâche complexe pourrait induire des changements synaptiques non seulement liés au stockage de l'information en elle-même (engramme), mais également liés à la modification de l'infrastructure neuronale dans lequel cet engramme se trouve (Pavlovsky et al., 2017). Cette infrastructure neuronale (qui pourrait faire appel à plusieurs structures cérébrales) pourrait ainsi permettre de mettre en relation l'information nouvellement stockée avec des connaissances et expériences acquises dans le passé. Certains auteurs ont étudié la transmission synaptique au cours de l'apprentissage à plusieurs synapses hippocampiques et extra-hippocampiques de manière simultanée (Carretero-Guillén et al., 2015; Fernández-Lamo et al., 2018). Les résultats de ces études montrent que les modifications des EPSPs post-apprentissage n'ont pas le même décours temporel ni la même intensité, ce qui suggère bien des échanges et des différences fonctionnelles entre différentes structures cérébrales pour le stockage mnésique.

Les études que nous venons d'aborder étudient les changements synaptiques associés à la mémoire dans l'hippocampe, mais de nombreuses études ont montré des phénomènes de LTP dans l'amygdale en lien avec un conditionnement indicé à la peur (McKernan and Shinnick-Gallagher, 1997; Rogan et al., 1997). En effet, dans ce type de conditionnement, le stimulus conditionnel est un son. On peut donc clairement identifier l'*input* auditif provenant du cortex auditif sur l'amygdale et étudier la plasticité à cette synapse responsable de l'association du son avec le choc électrique. La

mise en évidence de la LTP dans l'amygdale en lien avec la mémoire de peur a donc été plus facile que dans l'hippocampe au sein duquel on ne connaît pas bien l'information précise portée par chaque synapse.

Afin de vérifier que la LTP induite artificiellement et le mécanisme *LTP-like* observé post-apprentissage partagent les mêmes mécanismes, de nombreuses études ont réalisé des expériences d'occlusion de la LTP similaires à celle de l'article de Whitlock. Il a été montré que l'induction d'une LTP *in vitro* est plus difficile à la suite d'un apprentissage (Pavlovsky et al., 2017; Sacchetti et al., 2002), car cet apprentissage ayant déjà augmenté la force de transmission synaptique, celle-ci ne peut pas être augmentée davantage au-delà d'un certain seuil. Le groupe d'Alarcon a d'ailleurs montré que l'apprentissage entraînerait même un décalage métabolique vers une dépression synaptique, avec une LTD induite *in vitro* après sacrifice de l'animal plus importante chez les individus ayant réalisé l'apprentissage. En termes de mécanismes moléculaires, certaines des études que nous avons citées ont montré que les changements synaptiques en lien avec l'apprentissage nécessiteraient le fonctionnement des NMDAR (Clarke et al., 2010; Gruart et al., 2006), et également l'implication du GABA (Jurado-Parras et al., 2016; Pavlovsky et al., 2017).

Les nouvelles techniques de marquage des cellules engrammes ont également permis d'étudier les changements de force synaptique directement au niveau de ces cellules qui seraient responsables de l'encodage de la mémoire. Le groupe de Tonegawa a ainsi montré une force synaptique plus importante spécifiquement au niveau des cellules engrammes du DG après encodage d'un conditionnement contextuel à la peur (Ryan et al., 2015).

Autres méthodes de détection des changements synaptiques post-apprentissage

En plus de la détection directe des changements de transmission synaptiques déclenchés par l'apprentissage et mesurés par l'enregistrement de potentiels évoqués, des études ont plutôt cherché à valider le critère de détectabilité par des marqueurs moléculaires et structuraux de la LTP. Par exemple, la LTP induit une activation de la CaMKII par autophosphorylation, et notre équipe a montré une augmentation de cette forme active phosphorylée de CaMKII dans CA1 après 10 jours d'apprentissage d'une tâche de RM en labyrinthe radial (Fraize et al., 2017). De plus, nous avons vu dans la partie précédente que la LTP NMDAR-dépendante implique une augmentation du nombre d'AMPA à la PSD par synthèse protéique, ainsi que du trafic cellulaire, de l'exocytose et du trafic membranaire de ces récepteurs. Des auteurs ont ainsi créé des souris transgéniques chez lesquelles l'activation neuronale (détectée par c-Fos) va induire la synthèse de la sous-unité des AMPAR GluA1 fusionnée à la GFP (Matsuo et al., 2008). Ils ont ainsi observé à la suite d'un conditionnement contextuel à la peur une augmentation des épines dendritiques GFP-positives sur les cellules pyramidales de CA1, plus spécifiquement dans les épines de type champignon. On a bien ici une démonstration que l'apprentissage induit une augmentation du trafic des AMPARs vers les synapses matures et stables, en analogie avec ce qui se passe au cours d'une LTP. L'incorporation des AMPARs à la synapse se trouve également augmentée dans l'amygdale à la suite d'un conditionnement indicé à la peur (Rumpel et al., 2005). De manière intéressante, cette augmentation de l'incorporation des AMPARs synaptiques (traduisant une LTP) n'a lieu que dans un tiers des neurones, et seulement à quelques-unes de leurs synapses, ce qui illustre la nature clairsemée des changements synaptiques associés à la mémoire.

Nous avons vu précédemment que la phase tardive de la LTP met en jeu une forme de plasticité structurale qui se traduit par l'augmentation de taille des épines potentialisées. Il est donc possible de détecter ces changements morphologiques qui traduisent une LTP post-apprentissage, comme cela a été fait après une tâche de rotarod dans le cortex moteur de souris, dans lequel des élargissements

d'épines (dans un petit ensemble synaptique) ont été constatés en plus de phénomènes de synaptogénèse (Hayashi-Takagi et al., 2015). De manière intéressante, l'ensemble des synapses dont les épines dendritiques sont élargies par l'apprentissage est bien spécifique de la tâche puisqu'une autre tâche motrice entraîne un élargissement d'un autre ensemble d'épines. Ces phénomènes de croissance et de création de nouvelles épines dendritiques semblent en outre être spécifiques des cellules engrammes. En effet, le groupe de Tonegawa a montré que la densité des épines dendritiques augmente spécifiquement pour les neurones du DG activés par la formation d'une mémoire contextuelle à la peur (exprimant c-Fos, cellules engrammes), mais pas pour les neurones non impliqués dans l'engramme de cette mémoire (Ryan et al., 2015).

iii Modification de la LTP et lien causal avec la mémoire

L'ensemble des études que nous venons d'aborder ont permis de confirmer que des processus *LTP-like* sont déclenchés par l'apprentissage et peuvent lui être corrélés. Cependant, il ne s'agit que de corrélations, et seules des altérations antérogrades ou rétrogrades des changements synaptiques peuvent valider le caractère « nécessaire » de ces changements pour la mémoire.

Inhibition de la LTP antérograde et rétrograde et déficit de mémoire : méthodes électrophysiologiques, pharmacologiques et génétiques

De manière inverse aux études que nous avons abordées précédemment et qui montrent qu'une LTP artificiellement induite après un apprentissage serait saturée par la potentialisation naturellement produite par celui-ci, certains auteurs ont étudié l'occlusion antérograde causée par l'induction d'une LTP saturée avant un apprentissage (Alam et al., 2018; Clarke et al., 2010; Gruart et al., 2006; Moser et al., 1998; Truchet et al., 2002) (**Figure 18B**). Ces études montrent que l'induction d'une LTP avant une tâche comportementale perturbe la mémoire des individus, de manière proportionnelle au pourcentage de saturation de la potentialisation induite artificiellement avant l'apprentissage. On retrouve ainsi l'idée d'un « maximum » de potentialisation synaptique à une synapse donnée. Quand ce maximum est atteint, la mise en mémoire n'est plus possible car elle requière justement une augmentation de la transmission synaptique spécifiquement dans un groupe de synapses des cellules engramme de l'expérience comportementale effectuée. Ces expériences d'occlusion de l'apprentissage par l'induction de LTP artificielle ont également été réalisées de manière rétrograde. Dans ce cas, l'induction de la LTP était réalisée après un apprentissage donné (Brun et al., 2001) (**Figure 18A**). L'hypothèse est cette fois-ci la suivante. La mise en mémoire lors de l'apprentissage induit des augmentations spécifiques de poids synaptiques à quelques synapses dans le réseau, créant un *pattern* d'activité spécifique de la mémoire encodée (engramme). Par conséquent, une induction artificielle de LTP à la suite de l'apprentissage va brouiller ce *pattern* de distribution spécifique des poids synaptiques, en augmentant la force synaptique à des synapses qui n'avaient pas été activées par l'apprentissage. Ainsi, les synapses spécifiquement potentialisées par l'apprentissage ne pourront être discriminées des synapses potentialisées par l'induction artificielle de la LTP, et ce phénomène d'occlusion rétrograde aboutira à une perte de mémoire. C'est bien ce qu'ont observé Brun et ses collaborateurs. A la suite de 5 jours d'entraînement dans une tâche classique de piscine de Morris, leurs rats ont bien appris la position de la plateforme comme l'indique le test de rétention qu'ont effectué les auteurs à la fin de l'apprentissage. Après ce premier test de rétention, et après 2h de *baseline* des EPSPs à la synapse PP-DG, les auteurs ont alors appliqué, toutes les deux heures, à cette synapse, un protocole d'HFS massif (ils ont utilisé un protocole d'induction extrêmement puissant avec plusieurs électrodes de stimulations dans l'*angular bundle*, et plusieurs trains de stimulations à 400 Hz) jusqu'à saturation du pourcentage de potentialisation de la LTP observée (après le 4^{ème} HFS). Ils ont ensuite retesté la mémoire des rats et ont observé que les rats qui ont reçu les protocoles de HFS

(contrairement à des rats ayant reçu des protocoles de LFS ou aucun protocole de stimulation) ne se souvenaient plus de la position de la plateforme. De plus, cette perte de mémoire par occlusion rétrograde de la LTP n'était plus observée si un inhibiteur des NMDARs était administré avant les protocoles de HFS. Ce résultat va donc dans le sens de l'hypothèse que nous avons énoncée : une potentialisation, artificiellement induite et NMDAR-dépendante, des synapses hippocampiques interfère avec la trace mnésique produite par l'apprentissage. Finalement, les études d'occlusion antérogrades et rétrogrades de l'apprentissage par l'induction artificielle de la LTP suggèrent donc bien un rôle causal de l'augmentation de la transmission synaptique au cours de l'apprentissage pour la mise en mémoire.

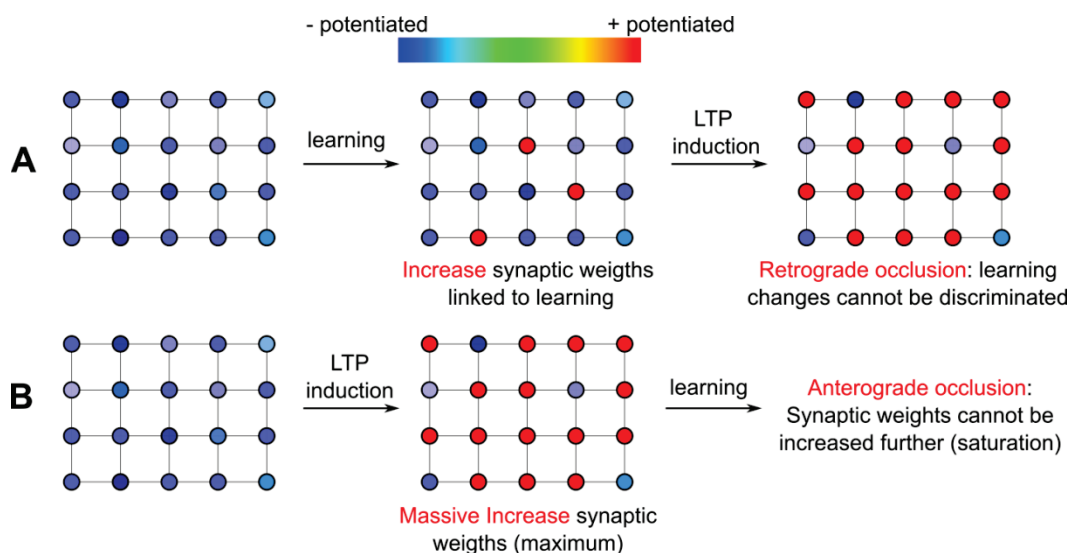


Figure 18: Mécanismes hypothétiques de l'occlusion antérograde et rétrograde de la mémoire par induction de LTP. Distribution hypothétique de poids synaptiques (synapses plus ou moins potentialisées selon l'échelle de couleurs) dans un réseau neuronal. **A)** Occlusion rétrograde. L'apprentissage induirait une augmentation du poids synaptique d'un nombre réduit de synapses du réseau, alors que l'induction de LTP qui suit augmenterait massivement les poids synaptiques d'une majorité des synapses du réseau. Ainsi, les synapses sélectivement potentialisées par l'apprentissage ne seraient plus discriminables des synapses potentialisées par la LTP, ce qui aboutirait à la perte de mémoire observée. **B)** Occlusion antérograde. Cette fois l'induction de LTP est réalisée en premier et entraîne une augmentation massive de la transmission synaptique à une majorité de synapses du réseau, saturant leurs possibilités de potentialisation futures. En raison de cette saturation, l'apprentissage qui suit ne pourra pas davantage augmenter le poids synaptique des quelques synapses impliquées dans cet apprentissage pour permettre le stockage mnésique, et la mémoire ne pourra pas se former.

Une autre méthode très utilisée pour valider le lien causal entre LTP et mémoire est la pharmacologie. On peut ainsi utiliser un antagoniste spécifique d'un acteur clé de la cascade moléculaire de la LTP afin d'étudier les conséquences de ce bloqueur de LTP sur la mémoire. Ainsi, Richard Morris et ses collaborateurs ont montré dès les années 80 que l'infusion intraventriculaire d'un antagoniste des NMDARs, l'AP5, perturbe de manière antérograde l'expression d'une LTP induite *in vitro* dans l'hippocampe ainsi que la mémoire d'une tâche d'apprentissage spatial en *water maze* (Morris et al., 1986). La nécessité des NMDARs pour d'autres formes de mémoire, olfactives ou bien de conditionnement de peur, a ensuite été démontrée de manière similaire (Danysz et al., 1995). De même, l'injection de la staurosporine (un inhibiteur puissant de kinases telles que la CaMKII et la PKA, qui inhibe l'induction de la LTP (Ling et al., 2002)) avant l'apprentissage d'une tâche d'*active place avoidance* empêche la formation de la mémoire de la zone de choc (Pastalkova et al., 2006). En plus de ces altérations antérogrades de la mémoire par l'inhibition d'acteurs de la LTP pré-apprentissage, on peut, de manière similaire aux expériences d'occlusion rétrograde décrites auparavant, réaliser des inhibitions pharmacologiques après un apprentissage afin de tester l'altération rétrograde de la mémoire. Là encore, il s'agit de déterminer si la trace physique laissée par

l'apprentissage peut être détruite ou brouillée à postériori par des altérations des acteurs du maintien de la LTP (qui sont d'après notre hypothèse mis en jeu dans la formation de la trace physique en question). C'est précisément ce que le groupe de Sacktor a cherché à démontrer en utilisant l'inhibiteur ZIP de la PKM ζ . Les résultats initiaux de ces auteurs ont montré que cet inhibiteur suffirait à inhiber le maintien à long terme de la LTP en annulant l'augmentation de la transmission synaptique s'il est délivré après induction de la LTP (Pastalkova et al., 2006). Pour tester l'effet de cet inhibiteur sur la mémoire qui suit un apprentissage, les auteurs ont donc entraîné des rats sur plusieurs essais au cours d'une journée dans une tâche d'*active place avoidance* jusqu'à ce qu'ils aient bien mémorisé la zone de choc électrique. Après un délai de 22h (afin de permettre la consolidation cellulaire de la trace mnésique liée à l'apprentissage, impliquant selon l'hypothèse SPM des mécanismes *LTP-like*), ils ont injecté l'inhibiteur ZIP dans l'hippocampe, puis ont testé la mémoire des rats pour la position spatiale de la zone. Ils ont ainsi observé que les rats injectés avec ZIP, contrairement aux rats contrôles, ne se souvenaient pas de la position de la zone de choc. Ce résultat suggère que l'inhibition de la PKM ζ a suffi à déstabiliser la trace mnésique formée par l'apprentissage et a donc abouti à une perte de mémoire (résultat remis en question ensuite (Lee et al., 2013; Volk et al., 2013), voir après). Autrement dit, la PKM ζ serait à la fois nécessaire au maintien (et à l'induction) de la LTP et au maintien de la mémoire à long terme, ce qui n'est pas le cas d'autres kinases telles que la PKA ou la CaMKII qui semblent être nécessaires seulement pour l'induction de la LTP et la formation de la mémoire mais pas pour son maintien (Ling et al., 2002; Pastalkova et al., 2006). Une autre étude a confirmé le rôle de PKM ζ dans le maintien de la mémoire pour une tâche d'*eyeblink conditioning*. L'injection de ZIP dans l'hippocampe après le début du conditionnement d'*eyeblink* perturbe en effet non seulement la mémoire de ce conditionnement, mais annule également l'augmentation des EPSPs dans CA1 qui peut être constatée au cours de l'apprentissage (Madroñal et al., 2010). Le rôle de PKM ζ dans la LTP et la mémoire a cependant été remis en question par deux études indépendantes (Lee et al., 2013; Volk et al., 2013) utilisant des souris KO pour cette kinase et ne montrant aucun effet de cette inactivation sur la LTP ou la mémoire. Cependant, une étude récente du groupe de Sacktor suggère que ces souris KO pourraient avoir développé une forme de compensation de l'absence de PKM ζ (Tsokas et al., 2016), et le débat reste donc ouvert quand au rôle de cette kinase dans la LTP et la mémoire. Enfin, étant donné que la LTP comprend une phase tardive qui nécessite la synthèse protéique, de nombreuses études ont utilisé des inhibiteurs de cette synthèse protéiques et ont montré des altérations antérogrades et rétrogrades de la mémoire dans différentes tâches mnésiques (Blundell et al., 2008; Flood et al., 1973; Lattal and Abel, 2004; Ryan et al., 2015). Récemment, le groupe de Tonegawa a ainsi montré que l'administration d'anisomycine durant la période de consolidation d'une mémoire contextuelle à la peur entraîne bien une amnésie rétrograde, et inhibe l'augmentation de la force synaptique et de la densité des épines dendritiques qui est normalement observée pour les cellules engrammes (Ryan et al., 2015).

Dans les années 90 et 2000, l'essor des outils génétiques a permis d'altérer spécifiquement l'expression d'agents essentiels à la cascade moléculaire de la LTP, en utilisant des souris mutantes ou transgéniques. La technique du *knockout* a tout d'abord permis d'obtenir des individus chez lesquels un gène était totalement inactivé, de manière généralisée dans toutes ses cellules, et ce dès sa naissance. Ainsi, il a été montré que des souris KO pour le gène de la CaMKII présentaient non seulement un déficit de LTP dans CA1, mais également de mémoire spatiale (Silva et al., 1992). Le problème de cette technologie réside dans le fait que l'inactivation totale de certains gènes (comme celui codant pour la sous-unité NR1 des NMDARs) perturbent le développement des individus qui ne sont pas viables. Et même quand des individus sont viables, on ne peut exclure que les défauts de mémoire observés proviennent d'anomalies développementales. De plus, on ne peut étudier l'inactivation d'un gène spécifiquement dans une région cérébrale. La technologie Cre-Lox a donc

permis de corriger certains défauts des *knockouts*, en permettant une inactivation génétique ciblée dans une aire cérébrale donnée. Avec le système Cre-Lox, on peut ainsi croiser une souris qui exprime la Cre recombinase sous le contrôle d'un promoteur spécifique (à une région cérébrale donnée) avec une souris qui présente le gène ciblé à inactiver entouré de sites LoxP. Cette technique a par exemple permis de restreindre l'inactivation de la sous-unité NR1 des NMDARs spécifiquement à une des trois aires hippocampiques, avec pour effet dans CA1 un défaut de mémoire dans une tâche de piscine de Morris (Tsien et al., 1996), dans CA3 un défaut de rappel de mémoires associatives (Nakazawa et al., 2002) et dans le DG un défaut de séparation de *pattern* (McHugh et al., 2007). Ces exemples illustrent bien l'importance de cibler l'inactivation génétique dans une structure cérébrale donnée. Cependant, il peut également être intéressant de cibler l'inactivation génétique non seulement dans une aire cérébrale, mais également dans une fenêtre de temps bien précise. Pour cela, de nombreuses études ont utilisé le système d'activation de la transcription contrôlé par la tetracycline. Avec ce système, on croise des souris transgéniques qui portent le gène rtTA sous le contrôle d'un promoteur spécifique (choisi selon la région dans laquelle on veut inactiver le gène) avec des souris qui portent le promoteur tetO qui contrôle l'expression d'un gène qui produit un inhibiteur de la protéine que l'on veut inactiver. Ainsi, en présence de tetracycline (ou plus communément son dérivé, la doxycycline, souvent introduit dans la nourriture des souris), la protéine rtTA peut activer la transcription du gène inhibiteur (ou activateur) sous le contrôle du promoteur TetO, ce qui n'est plus le cas dès que l'on supprime l'apport de doxycycline. On peut donc inhiber un acteur de la cascade moléculaire de la LTP seulement à un moment donné de l'apprentissage, et éliminer tout biais d'interprétation à cause d'un possible effet développemental. L'utilisation de ces différentes techniques génétiques a ainsi permis de confirmer l'importance de la CaMKII et des NMDARs pour différents types de mémoire, et de montrer que la mémoire spatiale, et plus particulièrement la WM spatiale, requière la sous-unité GluA1 des AMPARs dans CA1 (Schmitt et al., 2003). De nombreux autres agents de la cascade moléculaires de la LTP ont aussi été identifiés de cette manière comme essentiels à la mise en place de différents types de mémoire, de part leur altération génétique dans différentes structures cérébrales (souvent l'hippocampe ou l'amygdale) : PKA (Abel et al., 1997; Malleret et al., 2010), CREB (Bourtchuladze et al., 1994), mais aussi des protéines motrices impliquées dans le trafic de NMDARs (Yin et al., 2011), différents IEGs (Loeblich and Nedivi, 2009), les récepteurs métabotropiques au glutamate (Gil-Sanz et al., 2008) ou encore des protéines impliquées dans la polymérisation de l'actine et la plasticité structurale de la LTP (Rust et al., 2010). De plus, nous avons montré que la LTP nécessiterait l'incorporation d'AMPARs à la synapse pour permettre l'augmentation de la transmission synaptique. L'équipe de Malinow a ainsi utilisé l'injection de vecteurs génétiques dérivés de virus afin de faire exprimer par les cellules ainsi transfectées une forme dominante-négative de la sous-unité GluA1 des AMPARs qui ne peut être incorporée à la synapse (Rumpel et al., 2005). Cette inhibition de l'incorporation des AMPARs dans seulement 20% des neurones de l'amygdale latérale suffit à perturber la formation de la mémoire dans une tâche de conditionnement indicé à la peur.

Augmentation de la LTP et mémoire : un effet seulement bénéfique ? Nécessité d'une régulation optimale

Toutes les études que nous venons d'aborder démontrent une altération négative de la mémoire en raison de l'inhibition d'un acteur clé de la cascade moléculaire de la LTP. Cependant, on peut se poser la question inverse : est-ce que l'augmentation de l'activité d'un acteur clé de la LTP peut avoir des effets bénéfiques sur la mémoire ? Plusieurs études montrent en effet que c'est le cas. Par exemple, l'activation transitoire d'une forme de CREB constitutivement active chez des souris transgéniques (avec le système de transcription dépendante de la tétracycline) augmente non seulement la LTP évoquée dans CA1, mais également les performances mnésiques dans une tâche

d'*eyeblink conditioning* (Gruart et al., 2012). De plus, la surexpression chez des souris transgéniques de PKM ζ dans le néocortex augmente la rétention d'informations en mémoire à long terme (Shema et al., 2011). Puisque visiblement les capacités mnésiques peuvent être augmentées en renforçant le processus de LTP, cela indique bien un lien causal entre mécanismes de LTP et stockage mnésique. Cependant, ces résultats suggèrent également que, de manière physiologique, la LTP n'est pas à son maximum, puisqu'on peut l'augmenter pour améliorer les performances mnésiques. On peut donc s'interroger sur la pertinence adaptative de cette limitation de la LTP à l'état normal. En fait, on comprend mieux cette limitation avec des études ayant montré que la suractivation de la LTP peut dans certains cas être néfaste pour la mémoire. En effet, dans la même étude qui a montré que l'activation transitoire d'une forme de CREB constitutivement active augmente la mémoire, les auteurs ont également observé qu'à l'inverse une activation chronique et durable de CREB est néfaste pour la mémoire (Gruart et al., 2012). De même, des résultats de notre équipe ont montré que l'augmentation chronique du fonctionnement de CREB lors d'une tâche d'apprentissage spatial en piscine de Morris perturbe la mémoire spatiale en raison d'une altération du rappel mnésique (Viosca et al., 2009). De plus, nous avons abordé précédemment le rôle essentiel de la PSD-95 pour l'expression de la LTP, mais des auteurs ont, dès les années 90, paradoxalement montré que la délétion de cette protéine augmente la LTP mais perturbe la mémoire (Migaud et al., 1998). Ces différents exemples illustrent le fait qu'une augmentation de la LTP au-delà de son fonctionnement normal (par des altérations de ses acteurs clés) n'est pas toujours bénéfique pour la mémoire à long terme. On aurait donc plutôt une courbe en U inversé, avec un niveau trop faible ou trop élevé de LTP qui serait néfaste pour le stockage mnésique. Le stockage optimal d'information (pic de la courbe en U inversé) nécessiterait donc un niveau optimal (et pas seulement une augmentation) de changements synaptiques par des processus *LTP-like*. Par conséquent, cela suggère l'existence de mécanismes de régulation très fins de la LTP, avec des freins moléculaires qui empêcheraient l'expression d'une LTP saturée qui serait néfaste pour la mémoire (Abel et al., 1998). Les réseaux neuronaux inhibiteurs pourraient ainsi avoir un rôle primordial dans cette régulation de la LTP et de l'excitabilité cellulaire, comme suggéré par une étude de Truchet et collaborateurs (Truchet et al., 2012).

iv Mimétisme

Nous venons d'aborder le critère de détectabilité (qui valide l'existence physiologique de changements synaptiques associés à la formation de la mémoire) et les critères d'altération antérograde et rétrograde (qui valident la nécessité de ces changements synaptiques pour la formation et le maintien de la mémoire) de l'hypothèse SPM. Le dernier critère, et sans doute le plus complexe à démontrer, est le mimétisme. Comme nous l'avons dit, celui-ci permettrait de démontrer la suffisance des changements synaptiques (*LTP-like* en particulier) pour l'expression de la mémoire. Le principe de validation de ce critère est le suivant : l'induction artificielle de changements de la force synaptique (*LTP-like* en particulier) selon un *pattern* spécifique devrait entraîner de manière prédictive l'expression comportementale d'une mémoire « apparente » chez l'individu pour une expérience qui n'a en réalité pas eu lieu (création d'un faux souvenir) (Martin et al., 2000). Le problème essentiel pour la validation de ce critère est l'indentification et la création d'un *pattern* spécifique d'activation que l'on pourrait relier à une mémoire donnée. Si on active au hasard, sans a priori, un petit groupe de neurones (en se basant sur des propriétés d'activation et de *pattern* retrouvés physiologiquement après la formation de vraies trace mnésiques), il sera en effet dur de le relier précisément avec une manifestation comportementale de la mémoire, qui n'a, par définition, pas eu lieu auparavant puisque la trace mnésique a été créée artificiellement. Plusieurs études ont ainsi tenté de contourner ce paradoxe afin de se rapprocher d'une vérification du critère de mimétisme de l'hypothèse SPM.

Une première possibilité est de ne pas chercher à reproduire un *pattern* d'activité spécifique, mais d'activer l'ensemble d'une aire cérébrale dont on sait qu'elle est impliquée dans le stockage d'une mémoire donnée et dans sa manifestation comportementale. Cela n'est possible qu'avec certains types d'apprentissages dont les circuits anatomiques en lien avec le comportement sont relativement simples et bien étudiés. C'est le cas du conditionnement classique suivant les principes Pavloviens de l'association entre un stimulus conditionnel (CS : *Conditioned Stimulus*) et un stimulus inconditionnel (US : *Unconditioned Stimulus*) qui permettent de produire une réponse conditionnelle (CR : *Conditioned Response*). Le groupe de LeDoux a en effet utilisé un conditionnement induit à la peur par l'association d'un son (CS) à un choc électrique (US) qui par un processus d'apprentissage associatif entraîne le *freezing* (CR) à la seule présentation du son par la suite (Johansen et al., 2010). Il est supposé que cet apprentissage associatif se fait par une LTP Hebbienne au niveau des synapses entre d'une part les projections corticales/thalamiques portant l'information relayant le CS, et d'autre part les neurones de l'amygdale latérale dont la dépolarisation serait associée à l'US. On aurait alors une coïncidence entre la décharge des projections corticales/thalamiques (déclenchées par le CS) et la dépolarisation des cellules de l'amygdale latérale (déclenchée par l'US). Au lieu d'utiliser un US « comportemental » classique (choc électrique au niveau des pattes de l'animal), les auteurs ont mimé l'effet de cet US en stimulant par optogénétique les neurones de l'amygdale latérale simultanément avec la présentation du son (CS), selon les principes de la STDP Hebbienne (Johansen et al., 2010). Grâce à cette induction artificielle de LTP visant à mimer les mécanismes de plasticité ayant lieu physiologiquement, les auteurs sont ainsi parvenus à créer une mémoire artificielle de peur pour le son qui s'exprime comportementalement par du *freezing* alors que les animaux n'ont jamais réellement reçu de choc électrique. Une autre étude a réalisé le conditionnement artificiel inverse, en appariant la stimulation optogénétique de l'*input* du cortex auditif sur l'amygdale avec un choc électrique réel au niveau des pattes du rat. Dans ces conditions, les rats expriment bien la mémoire de peur le lendemain par la simple stimulation optogénétique de l'*input* auditif (Nabavi et al., 2014). Les auteurs ont également montré *in vitro* une augmentation de la force synaptique aux synapses activées par la stimulation optogénétique après le conditionnement artificiel, ce qui suggère que la formation de la mémoire de peur a entraîné un processus de LTP. Ces deux validations assez directes du critère de mimétisme dans l'amygdale ont été facilitées par le fait que les *inputs* anatomiques correspondants aux CS et US sont bien définis. A l'inverse, dans l'hippocampe, le réseau associatif de la mémoire est beaucoup plus distribué dans différentes aires hippocampiques. La démonstration du mimétisme est donc dans ce cas d'autant plus difficile qu'on ne peut pas simplement activer tout l'hippocampe comme LeDoux et son équipe ont pu le faire avec l'amygdale latérale.

Une seconde possibilité pour valider le critère de mimétisme de l'hypothèse SPM est d'utiliser une situation d'apprentissage physiologique pour créer un *pattern* d'activité (créé par des changements synaptiques *LTP-like*) associé à une mémoire identifiée. L'enjeu est ensuite d'utiliser ce *pattern* déjà créé pour mimer une mémoire. Le groupe de Tonegawa a ainsi utilisé le système de contrôle de la transcription dépendant de la tétracycline afin de ne faire exprimer la *channelrhodopsin* ChR2 (qui active les neurones qui l'expriment lorsque celle-ci est stimulée optogénétiquement par une lumière laser bleue) que dans les neurones du DG activés exprimant c-Fos (qui traduit une induction d'une forme de LTP), et de manière limitée dans le temps au moment de la formation de la mémoire d'un conditionnement contextuel à la peur (Liu et al., 2012) (**Figure 19A**). On aboutit ainsi à l'expression spécifique de ChR2 dans les cellules engrammes, qui ont subi des changements synaptiques *LTP-like* induits par l'apprentissage car elles expriment l'IEG c-Fos. Les auteurs ont ensuite pu réactiver ce même *pattern* d'activité (par stimulation optogénétique de ChR2, voir ci-dessus) dans un autre contexte que celui du conditionnement, et ont observé un comportement de *freezing* dans ce nouveau contexte qui n'a pourtant jamais été associé au conditionnement. Ce résultat suggère donc que la

simple réactivation des cellules engrammes, qui ont été activées par des mécanismes *LTP-like*, suffit à induire l'expression d'une mémoire artificielle de peur dans un contexte pourtant neutre à l'origine. Cette démonstration a non seulement permis de suggérer que ces cellules engrammes seraient le support de la mémoire comme nous l'avons dit dans la partie II, mais également que l'activation de ces cellules engrammes (et donc la formation de la mémoire) requière des mécanismes *LTP-like* qui activent des IEGs tels que c-Fos.

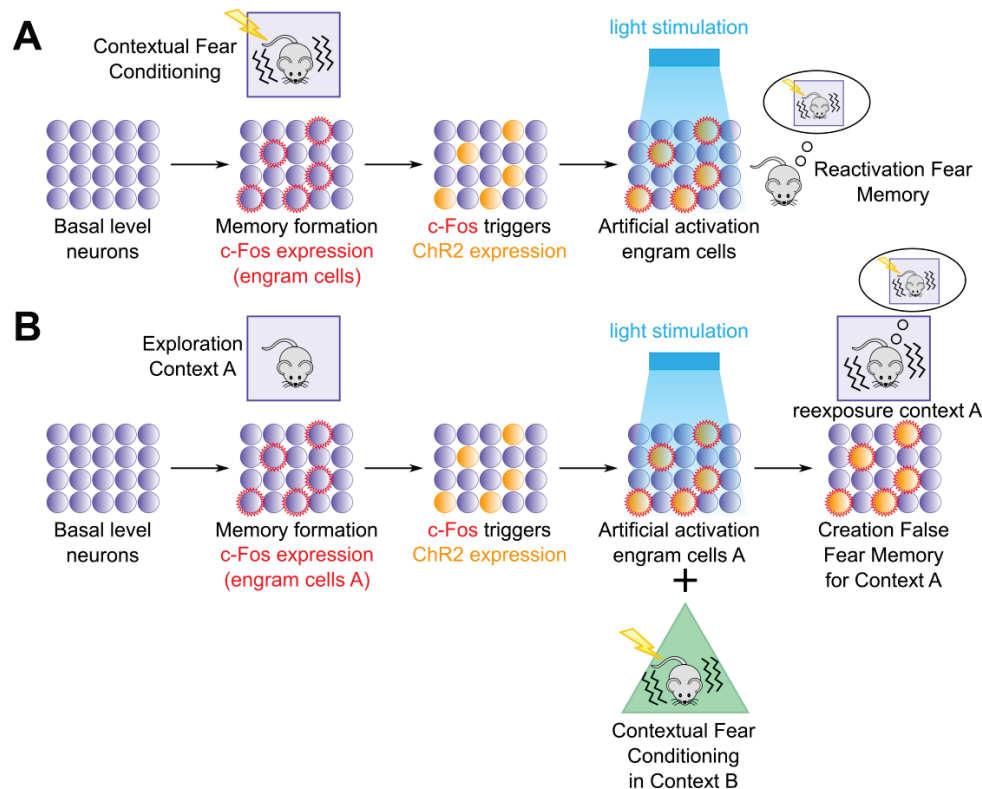


Figure 19: Critère de mimétisme de l'hypothèse SPM et manipulation optogénétique des populations de cellules engramme. **A)** L'activation des cellules engrammes suffit à induire le rappel mnésique. Les cellules engrammes actives durant la formation de la mémoire d'un conditionnement contextuel à la peur sont marquées par l'expression de ChR2. Ces cellules peuvent ensuite être réactivées par stimulation lumineuse dans un contexte différent de celui de l'encodage, ce qui a pour conséquence chez la souris le rappel de la mémoire de peur (freezing) associée au premier contexte. **B)** Création d'un faux souvenir. Les cellules engrammes actives durant l'exploration d'un contexte neutre A sont marquées par l'expression de ChR2. Par la suite, les souris subissent un conditionnement contextuel à la peur dans un second contexte B, en même temps que les cellules engrammes du contexte neutre A sont réactivées par stimulation lumineuse. Lorsque l'on replace le lendemain les souris dans le contexte A, elles expriment un comportement de peur (freezing) alors qu'elles n'ont jamais reçu de choc électrique dans ce contexte: on a un rappel d'une fausse mémoire de peur. Figure inspirée de (Tonegawa et al., 2015a)

Le groupe de Tonegawa est allé encore plus loin par la suite en créant un faux souvenir de manière similaire au groupe de LeDoux (Ramirez et al., 2013) (**Figure 19B**). En utilisant la même technique que dans l'étude de Liu et collaborateurs, les auteurs ont fait exprimer ChR2 spécifiquement dans les cellules du DG activées par la simple exposition des souris à un contexte A. Le second jour, ils ont réalisé un conditionnement contextuel de ces mêmes souris dans un contexte B, et en même temps ils ont artificiellement activé les neurones engrammes associés au contexte A par optogénétique. Le troisième jour enfin, quand les souris étaient replacées dans le contexte A, elles exprimaient un comportement de freezing, alors qu'elles n'avaient jamais reçu de choc dans ce contexte A (et il ne s'agit pas d'une simple généralisation de la peur à n'importe quel contexte puisque les souris ne *freezaient* pas dans un contexte C). Ces résultats suggèrent qu'il est donc possible de générer un faux souvenir en associant l'expérience d'un apprentissage bien réel (conditionnement dans le contexte B) à

l'activation artificielle de neurones engrammes représentant un contexte différent du contexte de conditionnement (le contexte A). On peut voir dans cette étude des similitudes avec l'étude de LeDoux dans laquelle on avait création d'un faux souvenir par association entre un *input* réel (son) et une activation artificielle des neurones de l'amygdale latérale. Cependant, dans l'étude de Tonegawa les mécanismes d'association entre les deux apprentissages (et non pas les deux *inputs* comme dans l'étude de LeDoux) sont moins clairs. Néanmoins, les études du groupe de Tonegawa utilisant l'optogénétique, tout comme des études du groupe de Mayford utilisant la technologie DREADD pour générer des traces mnésiques synthétiques (Garner et al., 2012), permettent de s'approcher d'une validation complète du critère de mimétisme de l'hypothèse SPM. Cependant, il ne s'agit pas d'un mimétisme parfait étant donné qu'on ne réinduit pas vraiment une LTP en réactivant les cellules engrammes par la stimulation lumineuse de ChR2.

La vérification du critère de mimétisme de l'hypothèse SPM, particulièrement dans l'hippocampe, n'est donc pas parfaite. Takeuchi, Duzskiewicz et Morris suggèrent ainsi que ce mimétisme devrait se faire non pas à l'échelle neuronale, mais à l'échelle des synapses, puisqu'un neurone peut contenir des synapses qui sont sélectivement potentialisées par un apprentissage (et donc impliquées dans l'engramme associé à cet apprentissage) et des synapses qui ne le sont pas (Takeuchi et al., 2014).

3) Critiques de l'hypothèse SPM, vers une diversification des mécanismes de stockage de la mémoire

Comme nous venons de le voir, l'hypothèse SPM suppose que le stockage de la mémoire se ferait par des changements de force synaptique entre les neurones, qui iraient le plus souvent dans le sens d'une potentialisation dépendante de mécanismes (*LTP-like*) similaires à ceux en action lors d'une LTP artificiellement induite par stimulation électrique. Bien que cette théorie semble aujourd'hui assez bien acceptée dans la communauté scientifique s'intéressant à l'étude de la mémoire, certains auteurs se sont élevés contre la simple équation « LTP = mémoire » (Gallistel and Matzel, 2013; Titley et al., 2017), et proposent parfois des théories alternatives et un rôle différent de la LTP qui serait, pour certains d'entre eux, plus lié aux processus attentionnels qu'aux processus de mémorisation (McEachern and Shaw, 1996; Shors and Matzel, 1997). Nous allons aborder différentes incohérences entre LTP et mémoire (qui peuvent parfois s'expliquer par une vision plus systémique de la mémoire) et proposer des mécanismes alternatifs qui pourraient participer au stockage mnésique.

i Décalages temporels entre LTP et mémoire, et rôle de la LTP dans la consolidation systémique

Tout d'abord, on peut relever des décalages temporels entre LTP et mémoire. En effet, même si expérimentalement la LTP peut être maintenue pendant plus d'un an (Abraham et al., 2002), la plupart du temps la potentialisation induite par l'apprentissage disparaît au bout de quelques heures, une observation qui semble donc en décalage avec la persistance de la mémoire qui peut durer des mois, voire des années. Cependant, la LTP est classiquement mesurée au niveau d'une synapse particulière dans une aire cérébrale donnée, alors que la mémoire est un processus systémique qui évolue dans le temps et qui fait appel à de nombreuses structures cérébrales, et dont les modifications synaptiques à long terme peuvent donc échapper à cette détection. En effet, nous avons vu précédemment que la consolidation systémique de la mémoire semble faire intervenir l'hippocampe puis le néocortex (**Figure 14**). Nous avons aussi observé que la théorie standard comme la théorie des traces multiples suggèrent l'existence d'un désengagement de l'hippocampe au cours du temps, au moins pour les mémoires sémantiques. Par conséquent, la LTP hippocampique pourrait n'être maintenue dans l'hippocampe que le temps que cette consolidation systémique s'établisse (c'est à dire que le temps où

l'hippocampe est engagé dans la consolidation de la trace, et donc avant que la mémoire ne repose uniquement sur des traces néocorticales). Des études ayant enregistré les potentiels évoqués à plusieurs synapses hippocampiques et extrahippocampiques ont en effet montré que les changements synaptiques liés à l'apprentissage ne se font pas au même moment et n'ont pas la même persistance à ces différentes synapses (Fernández-Lamo et al., 2018; Gruart et al., 2015). De plus, l'induction d'une LTP à une synapse hippocampique provoque dans des structures corticales et limbiques des modifications d'activité (visualisée par le signal BOLD d'une IRMf) qui traduisent certainement des modifications de la force synaptique dans ces structures (Canals et al., 2009). Ces résultats indiquent qu'à l'avenir il sera intéressant d'étudier les modifications synaptiques liées à la mémoire à l'échelle systémique et non pas uniquement hippocampique. Cette échelle systémique permettrait en plus d'aborder le problème de la persistance de la mémoire et de la LTP par des afférences extérieures à l'hippocampe.

ii *Dissociation du rôle de la LTP pour le stockage de la trace mnésique et pour sa réactivation efficace par les indices de rappel*

Une étude récente du groupe de Tonegawa va en partie à l'encontre de l'hypothèse SPM en montrant que les changements synaptiques qui ont lieu après l'apprentissage ne seraient pas nécessaires au stockage de la mémoire en elle-même, mais seulement à l'accès des indices de rappel à la trace mnésique pour son rappel (Ryan et al., 2015). En effet dans cette étude, les auteurs ont fait exprimer ChR2 dans les cellules engrammes du DG (exprimant c-Fos) activées par l'encodage d'un CFC. Directement après l'encodage (durant la période de consolidation cellulaire au cours de laquelle la LTP aurait lieu pour permettre le stockage mnésique), un inhibiteur de synthèse protéique est administré aux souris afin de bloquer toute forme de plasticité synaptique dont la LTP puisque, comme on l'a vu, la phase tardive de celle-ci nécessite cette synthèse de nouvelles protéines. A la suite de cette inhibition, les auteurs ont observé une amnésie rétrograde (en accord avec la littérature), et également l'inhibition de l'augmentation de force synaptique et de densité des épines dendritiques qui sont observées chez les souris contrôles spécifiquement dans les cellules engrammes. On pourrait donc penser que l'absence de LTP (par inhibition de la synthèse protéique) a empêché le stockage de la trace mnésique. Pourtant, la réactivation optogénétique des cellules engrammes du DG suffit à réactiver la mémoire de peur et à entraîner le *freezing*, ce que les indices de rappel seuls (la présentation du contexte) ne suffisent pas à faire. Ainsi, en l'absence de LTP, la trace mnésique serait toujours présente (mais non accessible), et pourrait correspondre à une connectivité fonctionnelle entre différentes aires cérébrales. En effet, les auteurs ont montré que l'activation optogénétique de l'engramme du DG suffit à entraîner la réactivation des cellules engramme de CA3 et de l'amygdale en aval. Ce résultat suggère que cette connectivité (entre différents engrammes dans différentes aires cérébrales) ne serait pas affectée par l'inhibition de la synthèse protéique et ne nécessiterait donc pas à priori de processus de LTP. Les auteurs concluent donc que la trace mnésique représentant le contenu de l'information stockée (la mémoire de peur associée au contexte) ne nécessiterait pas la LTP pour son stockage. En revanche, l'augmentation durable de la force synaptique par des processus de LTP serait indispensable pour donner un accès efficace au soma des cellules engrammes à l'*input* provenant de la présentation d'indices de rappel naturels (présentation du contexte de conditionnement). La LTP permettrait ainsi la réactivation des cellules engrammes en réponse à la présentation de ces indices, et donc un rappel mnésique efficace. Ces résultats nuancent quelque peu l'hypothèse SPM qui suppose que le contenu de la mémoire serait stocké par des processus de LTP. Cependant, la LTP resterait tout de même nécessaire pour un stockage optimal de ce contenu mnésique afin que la mémoire puisse être réellement fonctionnelle et accessible par des indices de rappels (puisque les souris sont quand même rendues amnésiques dans l'étude de Tonegawa).

Une autre étude semble confirmer que les changements synaptiques à long terme ne sont pas le support du contenu de la mémoire en lui-même (Nabavi et al., 2014). Nous avons vu précédemment que dans cette étude des rats sont conditionnés à former une mémoire de peur par l'association d'un choc électrique avec la stimulation optogénétique de l'*input* auditif afférent à l'amygdale. Cette formation de mémoire de peur est associée à un processus de LTP au niveau de la synapse activée optogénétiquement. Dans cette étude, une LTD est ensuite induite optogénétiquement à cet *input* auditif, et induit la perte de la mémoire de peur. On peut supposer que l'induction de la LTD a effacé la trace mnésique en annulant la potentialisation synaptique déclenchée par l'apprentissage et qui serait le support de cet engramme. Cependant, la mémoire de peur peut être ré-établie par l'induction de la LTP à l'*input* auditif (sans nouveau conditionnement), ce qui suggère que la trace mnésique n'a pas été véritablement effacée par l'annulation des changements synaptiques liés à l'apprentissage. Au vu des résultats précédents de l'équipe de Tonegawa, on peut supposer que la LTD induite post-apprentissage a inhibé le rappel mnésique par les indices de rappel, mais n'a pas effacé la trace mnésique en elle-même qui peut d'ailleurs être réactivée par l'induction de la LTP. Cette trace mnésique pourrait avoir été stockée par le *pattern* de connectivité entre différentes aires cérébrales, de manière indépendante de la LTP (et en particulier de sa phase tardive dépendante de la synthèse protéique). La phase précoce de la LTP, et peut-être une forme de STP, pourraient peut-être être impliquées dans la formation de ce *pattern* de connectivité entre aires cérébrales, mais d'autres mécanismes pourraient participer à la formation de la mémoire.

Les deux études que nous venons d'aborder suggèrent une dissociation entre : 1) le stockage de la trace mnésique supportant le contenu de la mémoire en elle-même, dépendant probablement d'une phase précoce de la LTP indépendante de la synthèse protéique mais permettant d'établir un *pattern* de connectivité entre structures cérébrales (véritable support de la mémoire), et 2) le rappel de la mémoire par les indices de rappel qui nécessite un accès efficace de l'*input* cortical (portant les informations sensorielles associées à la présentation des indices de rappel) aux cellules engrammes. Cet accès efficace des indices de rappel à l'engramme serait ainsi permis par la phase tardive de la LTP (dépendante de la synthèse protéique) qui renforcerait les synapses entre les *inputs* corticaux et les cellules de l'engramme. Ces résultats ne remettent pas en cause le rôle de la LTP pour la mémoire, qui nécessite à la fois un stockage du contenu de la mémoire, mais aussi des indices de rappel en lien avec cette mémoire et pouvant la réactiver efficacement. Cependant, il serait intéressant dans le futur de dissocier davantage encodage et rappel mnésique pour l'étude plus fine de la contribution de la LTP pour la mémoire. Un article récent de l'équipe de Morris a d'ailleurs utilisé une tâche de DMP (*Delayed-Matching to Place*) dans la piscine de Morris permettant de tester indépendamment le rappel et l'encodage mnésique (Rossato et al., 2018). Les auteurs de l'étude ont ainsi mis en évidence un phénomène inattendu de *silent learning*, un encodage de nouvelles informations possible en l'absence de décharge de potentiels d'action dans le DG, du moment que la LTP est intacte (mais les auteurs ne discriminent pas la phase précoce ou tardive de la LTP dans cette étude). En revanche, cette absence de décharge de potentiels d'action inhibe le rappel mnésique de la position précédente de la plateforme du jour précédent, ce qui suggère bien comme montré précédemment que l'expression de la mémoire lors de son rappel nécessite la réactivation des cellules engrammes (et leur décharge de potentiels d'action).

iii Autres mécanismes impliqués dans le stockage de la mémoire

L'hypothèse SPM suppose l'existence de processus de plasticité synaptique dépendants de l'activité neuronale qui seraient le support de la mémoire (Martin et al., 2000). Cependant, dans sa définition de l'engramme, Tonegawa évoque simplement des changements physiques et/ou chimiques durables qui seraient déclenchés par l'apprentissage et qui supporteraient la mémoire (Tonegawa et al., 2015a). Cette définition plus large permettrait d'englober d'autres mécanismes qui pourraient être responsables de la mise en mémoire d'informations, tels que les changements d'excitabilité neuronale, la neurogénèse ou des phénomènes épigénétiques que nous allons aborder ci-dessous. Cette liste n'est bien sûr pas exhaustive, et ces différents mécanismes ne sont pas incompatibles avec le rôle de la LTP dans la mémoire supposé par l'hypothèse SPM.

Changements d'excitabilité neuronale

Un mécanisme qui n'implique pas de processus de plasticité synaptique mais qui pourrait participer à la formation de la mémoire est l'augmentation de l'excitabilité neuronale. En effet, des processus de type LTP peuvent augmenter la probabilité que l'activation de synapses potentialisées contribue à la décharge unitaire du neurone post-synaptique. Néanmoins, le niveau d'excitabilité de ce neurone postsynaptique peut être un facteur limitant. En accord avec le critère de détectabilité de l'hypothèse SPM, de nombreuses études ont montré une augmentation de l'excitabilité cellulaire dans l'hippocampe à la suite de *trace eyeblink conditioning* (Moyer et al., 1996; Thompson et al., 1996), de conditionnement classique (Coulter et al., 1989) ou encore de tâches de mémoire dans la piscine de Morris (Oh et al., 2003). Plusieurs études (synthétisées dans (Giese et al., 2001)) ont réalisé des altérations génétiques de propriétés de canaux ioniques modifiant l'excitabilité cellulaire, et ont montré des déficits mnésiques associés. Enfin, récemment deux études ont suggéré que l'excitabilité cellulaire dirige l'allocation des neurones dans un engramme (Yiu et al., 2014; Zhou et al., 2009). En effet, dans ces articles, les auteurs utilisent la transfection virale dans l'amygdale latérale afin de surexprimer CREB dans les cellules ainsi transfectées, ce qui augmente leur excitabilité, avant tout apprentissage. Les souris sont ensuite soumises à un conditionnement à la peur indicé par un son, et il est montré que l'ablation spécifique des neurones transfectés et surexcités induit la perte de la mémoire, contrairement à l'ablation des neurones non transfectés. Cela suggère que les neurones ayant une plus grande excitabilité cellulaire ont été préférentiellement recrutés dans l'engramme de la mémoire de peur. De plus, cette augmentation d'excitabilité des neurones de l'amygdale augmente non seulement leur recrutement dans l'engramme, mais également l'expression de la mémoire. La réactivation artificielle de ces neurones surexcités est en effet suffisante pour induire l'expression de la mémoire de peur, ce qui semble bien confirmer qu'ils seraient le support de la mémoire. Ces études suggèrent donc un rôle de l'excitabilité cellulaire dans l'allocation des neurones pour le stockage d'une mémoire donnée, mais ne montrent pas si la formation de la mémoire en elle-même augmente naturellement l'excitabilité des neurones engrammes. Finalement, l'hypothèse de l'augmentation d'excitabilité cellulaire comme mécanisme de formation de la mémoire n'est pas incompatible avec l'hypothèse SPM. En effet, les changements synaptiques (et en particulier la LTP) pourraient ne pas être suffisants à la formation de la mémoire en l'absence de changements d'excitabilité (Martin and Morris, 2002). Cette hypothèse d'une action jointe de la plasticité synaptique et de l'excitabilité cellulaire semble d'ailleurs être confirmée par une étude montrant que la potentialisation synaptique et l'augmentation d'excitabilité dans l'amygdale, déclenchées par un conditionnement classique d'association odeur-choc électrique, sont toutes les deux bloquées en présence d'un antagoniste de la dopamine (qui module l'excitabilité des neurones de l'amygdale) (Rosenkranz and Grace, 2002). Une revue récente propose ainsi une vision des mécanismes permettant le stockage mnésique non pas centrée sur la synapse avec des phénomènes de type LTP/LTD, mais plutôt à l'échelle du neurone

avec une forme de plasticité intrinsèque qui augmenterait l'excitabilité de tout le neurone (augmentation de sa décharge de potentiels d'action, de manière dépendante des canaux sodiques/potassiques voltage- ou calcium-dépendants) (Titley et al., 2017). Cette augmentation d'excitabilité d'un neurone par la plasticité intrinsèque serait ainsi cruciale pour déterminer la participation de ce neurone à l'engramme, et son intégration dans des ensembles de neurones actifs de manière synchronisée. Dans cette revue, les auteurs suggèrent une coopération entre la plasticité synaptique activité-dépendante et la plasticité intrinsèque, car la première pourrait entraîner la seconde. Cependant, la plasticité intrinsèque présenterait l'avantage d'être inductible plus rapidement et par des protocoles d'induction plus modérés que la plasticité synaptique (Lopez-Rojas et al., 2016), ce qui en ferait un support de la mémoire plus adapté dans des situations d'apprentissage non répétitives (McKay et al., 2009).

Neurogénèse adulte

Un autre mécanisme qui pourrait jouer un rôle important dans la mémoire et qui ne rentrent pas dans la définition de l'hypothèse SPM est la neurogénèse, qui a lieu en particulier dans le DG de l'hippocampe. Suivant le principe de détectabilité de l'hypothèse SPM, de nombreuses études ont montré que la survie des nouveaux neurones du DG augmente après exposition à un environnement enrichi (Kempermann et al., 1997) ou bien après des tâches mnésiques dépendantes de l'hippocampe (Gould et al., 1999). De plus, en appliquant le principe d'altération de l'hypothèse SPM par ablation de la neurogénèse adulte hippocampique, il a été montré que cette neurogénèse adulte aurait un rôle dans des versions difficiles à apprendre du conditionnement contextuel à la peur (Denny et al., 2012; Drew et al., 2010) ou de tâches de mémoire spatiale dans la piscine de Morris (Dupret et al., 2008). En particulier, la neurogénèse dans le DG serait à la fois nécessaire (Clelland et al., 2009; Tronel et al., 2012) et suffisante (Sahay et al., 2011) au processus de séparation de *pattern*, comme nous l'avons abordé dans la partie II. Là encore, le rôle de la neurogénèse dans la mémoire n'est pas incompatible avec l'hypothèse SPM, car LTP et neurogénèse pourraient bien être liées. En effet, il a bien été montré que l'ablation de la neurogénèse hippocampique inhibe à la fois la LTP dans le DG et la mémoire dans un conditionnement contextuel de peur (Saxe et al., 2006).

Epigénétique

Un autre phénomène exclu de l'hypothèse SPM et qui pourrait contribuer à la mémoire concerne les modifications épigénétiques. Assez peu étudiées dans la littérature à la suite d'un apprentissage, ces modifications épigénétiques sont pourtant bien placées pour répondre au critère de persistance de la mémoire, puisqu'elles durent tellement longtemps qu'elles peuvent même être transmises à la génération future (Gräff and Mansuy, 2008). La transmission aux générations futures d'adaptations phénotypiques dues à l'exposition à l'environnement, et en l'absence de sélection génétique, était déjà supposée par Lamarck au XVIII^{me} siècle. Cependant, cette vision Lamarckiste a été souvent mise de côté en raison de l'absence de preuves claires validant cette hypothèse, ainsi que de mécanismes qui permettraient de traduire une information provenant de l'environnement en altération génétique stable pouvant être transmise par la lignée germinale (Szyf, 2014). Ces mécanismes existent pourtant bel et bien et ont été mis en évidence avec la découverte de l'épigénétique, qui implique des méthylations de l'ADN ou des modifications de la chromatine (Gräff and Mansuy, 2008). En suivant le critère de détectabilité de l'hypothèse SPM, de nombreuses études ont ainsi montré des modifications épigénétiques à la suite d'apprentissages variés (synthèse dans (Gräff and Mansuy, 2008)). De plus, avec le principe d'altération de l'hypothèse SPM, des études ont montré que ces modifications épigénétiques sont nécessaires à la formation de la mémoire, alors que leur augmentation est suffisante à l'amélioration de cette mémoire. Non seulement les modifications

épigénétiques sont liées à la mémoire de l'individu qui a suivi l'apprentissage, mais ces modifications peuvent également être transmises aux descendants de cet individu et affecter leur comportement (Dias and Ressler, 2014). En effet dans cette étude, les auteurs ont entraîné des souris de la génération F0 dans une tâche de conditionnement olfactif à la peur avec une odeur particulière, et ils ont montré que les souris des générations F1 et F2, descendantes des souris F0 conditionnées, montraient une sensibilité comportementale (comportement de peur) accrue pour cette odeur par rapport à d'autres odeurs. Cette transmission serait permise par la méthylation du gène codant pour le récepteur à cette odeur chez les souris F0, qui se retrouverait dans leur lignée germinale et serait transmise ainsi aux générations F1 et F2. Ainsi cette étude montre que la mémoire de peur pourrait être transmise d'un individu à sa descendance par des modifications épigénétiques. Ces résultats seront bien sûr à confirmer pour déterminer l'importance de ces mécanismes de transmission mnésique intergénérationnelle dans le comportement des individus, et si ils ont également lieu chez l'Homme en particulier.

B) LTD = oubli ?

1) La LTD met en jeu plusieurs acteurs moléculaires communs à la LTP, mais avec de nombreuses différences

A l'époque de Hebb il n'existait pas de preuve que les connexions neuronales puissent être renforcées durablement de manière dépendante de l'activité neuronale pour permettre la formation des engrammes. Nous avons vu dans la partie précédente que la LTP pourrait être le mécanisme de ce renforcement des connexions et donc de la formation de la mémoire. Néanmoins, de nombreux auteurs ont, dès les années 90, fait l'hypothèse qu'afin de permettre un contrôle bidirectionnel de la force synaptique par l'activité neuronale, il existerait un mécanisme ayant l'effet inverse de la LTP, permettant au contraire de celle-ci, un affaiblissement des connexions neuronales durable dans le temps, selon le concept plutôt naturel de « *what goes up must come down* » (Willshaw and Dayan, 1990). C'est ainsi qu'est apparue l'idée que des phénomènes de dépression synaptique, et en particulier de *long-term depression* LTD, pourraient permettre de contrebalancer les effets de la LTP sur la mémoire (Stent, 1973).

i La LTD NMDAR-dépendante

Induction de la LTD NMDAR-dépendante

Il a été montré que la LTD peut être induite à la synapse CA3-CA1, grâce à un protocole de stimulations à basse fréquence (LFS, *Low Frequency stimulation*) prolongées (900 stimulations à 1Hz), qui entraîne une diminution prolongée de la transmission synaptique (Dudek and Bear, 1992) (**Figure 20**). Cette LTD était abolie par un antagoniste des NMDARs (Dudek and Bear, 1992), suggérant que, comme la LTP classique, cette LTD impliquerait un mécanisme dépendant des NMDARs. Comme pour la LTP, cette LTD NMDARs-dépendante a aussi été retrouvée dans d'autres structures cérébrales telles que le néocortex (Kirkwood et al., 1993), mais la LTD de CA1 a été majoritairement étudiée afin de disséquer ses mécanismes applicables à d'autres synapses excitatrices. La LTD NMDAR-dépendante peut donc être induite par LFS (en opposition aux HFS induisant la LTP), ou bien par un protocole de STDP en activant la décharge du neurone postsynaptique puis la décharge du neurone présynaptique après un court délai (ordre d'activation inverse par rapport à la LTP) (Citri and Malenka, 2008). Même si les protocoles d'induction de la LTP et de la LTD NMDARs-dépendantes sont opposés, leur mécanisme d'induction met en jeu les mêmes acteurs précoces. En effet, tout comme pour la LTP, la stimulation présynaptique va induire le relargage de glutamate et la dépolarisation du neurone postsynaptique par les AMPARs, et leur cooccurrence va permettre l'activation des NMDARs et l'influx de calcium dans le compartiment postsynaptique.

Cependant, dans le cas de la LTD, le relargage de glutamate et la dépolarisation postsynaptique sont plus faibles que pour la LTP, ce qui conduit à un influx plus lent et moins important de calcium dans le neurone postsynaptique (Cummings et al., 1996). La « frontière » qui sépare l'induction de la LTP de l'induction de la LTD est donc ténue, puisqu'un simple changement temporel de quelques dizaines de millisecondes modifiant l'ordre d'activation du neurone présynaptique et du neurone postsynaptique peut faire basculer une LTP vers une LTD (Dan and Poo, 2006). De même, la concentration et le type de tampon du calcium intracellulaire sont cruciaux dans la détermination du sens de la plasticité entre LTP et LTD (Harney et al., 2006).

Il faut également noter que l'induction de la LTD par LFS peut également entraîner l'induction simultanée d'autres formes de LTD dans CA1, comme la forme mGluR-dépendante que nous aborderons plus loin. Une manière plus directe d'induire une LTD NMDAR-dépendante est l'activation pharmacologique directe des NMDARs par l'application d'agonistes tels que le NMDA (Collingridge et al., 2010; Pöschel and Stanton, 2007). Les deux formes de LTD NMDARs-dépendantes (induite par des LFS ou de manière pharmacologique) partageraient néanmoins des mécanismes communs (Lee et al., 1998) (même s'il existerait des différences importantes entre elles, et que la LTD induite par LFS a davantage été étudiée). Par ailleurs, jusqu'à présent, nous avons principalement évoqué l'induction d'une LTD homosynaptique et donc *input*-spécifique, car la stimulation LFS d'un neurone va diminuer la transmission synaptique au niveau de la connexion entre ce neurone et son partenaire postsynaptique (Bear and Abraham, 1996). Toutefois, la LTD peut également être hétérosynaptique dans le sens où elle peut ne pas être spécifique de l'*input* de départ (stimulation d'un neurone ou synapse donné(e)) et entraîner une baisse de transmission synaptique (LTD) à la synapse d'autres neurones non stimulés. En d'autres termes, cela suppose une interaction entre différentes synapses ou groupes de synapses qui convergent sur le même neurone. C'est cette seconde forme d'induction de la LTD qui a été mise en évidence en premier dans le DG : l'induction d'une LTP homosynaptique dans la MPP ou la LPP induit une LTD hétérosynaptique dans l'autre voie (Abraham and Goddard, 1983). Il faut aussi noter qu'une LTD peut être induite *de novo*, ou bien après une LTP, et dans ce second cas on parle plutôt de dépotentialisation. Néanmoins, plusieurs auteurs s'accordent pour dire que la dépotentialisation partage les mêmes mécanismes que la LTD et qu'il pourrait donc s'agir d'un seul et même phénomène (Bear and Abraham, 1996). Il est d'ailleurs plus facile d'induire une LTD à une synapse qui a été précédemment potentialisée par LTP, puisque le seuil d'induction de la LTP et de la LTD serait modifié en fonction des modifications synaptiques passées selon les principes de métaplasticité de l'hypothèse BCM (Cooper and Bear, 2012). En effet, d'après ce modèle, le seuil d'activité neuronale qui déterminerait si on observe une LTP ou une LTD serait « glissant » et s'ajusterait à l'historique de l'activité du neurone (l'induction d'une LTP par le passé va augmenter le seuil d'induction d'une LTP future, afin d'éviter la saturation de la plasticité).

Expression précoce de la LTD NMDAR-dépendante

Contrairement à la LTP dont l'expression dépend de l'activation de kinases telles que la CaMKII en réponse à l'influx massif et rapide de calcium dans le neurone postsynaptique, la LTD implique plutôt l'activation d'une cascade de phosphatases par la calmoduline en réponse à l'influx plus modeste et lent de calcium (Citri and Malenka, 2008) (**Figure 20**). Trois sérine/thréonine phosphatases vont ainsi être activées : la PP2A (*Protein Phosphatase A*), la calcineurine (ou PP2B pour *Protein Phosphatase 2B*) activée par la calmoduline, et qui va permettre l'activation de la PP1 en déphosphorylant son inhibiteur. Il a été montré que l'inhibition de ces phosphatases empêche l'induction de la LTD (Mulkey et al., 1993), ce qui prouve leur rôle essentiel dans ce processus. Ces sérine/thréonine phosphatases vont permettre la déphosphorylation de la sous-unité GluA1 des AMPARs (à l'inverse de la phosphorylation de ces récepteurs ayant lieu durant la LTP comme on l'a

vu précédemment). Cette déphosphorylation des AMPARs aboutirait à la diminution de la transmission synaptique caractérisant la LTD par deux mécanismes opposés à ceux de la LTP : une diminution de la conductance des AMPARs (Lüthi et al., 2004), et leur endocytose (Collingridge et al., 2004). Les AMPARs vont ainsi être dissociés de leur protéines d'ancrage dans la PSD (dissociation qui peut être amplifiée par la déphosphorylation par PP1 de protéines se liant à PSD-95), et diffuser latéralement à l'extrémité de la PSD où ils pourront être endocytés par l'action de la clathrine et de la dynamine (Citri and Malenka, 2008). Les AMPARs interagiraient avec la protéine adaptatrice de la clathrine AP2 après leur endocytose, et l'interaction directe de la sous-unité GluA2 des AMPARs avec AP2 a été suggérée de première importance pour l'expression de la LTD. Les AMPARs endocytés vont ensuite être adressés à des lysosomes pour leur dégradation par le biais de la reconnaissance de leur déphosphorylation par la GTPase Rab7 (Fernández-Monreal et al., 2012). On doit néanmoins noter que, même si la NMDAR-LTD implique majoritairement des phosphatases, un rôle clé de certaines kinases comme PKA ou p38MAPK a été établi pour la dépression à long terme des réponses synaptiques (Collingridge et al., 2010).

Bien que la NMDAR-LTD soit majoritairement un phénomène postsynaptique, comme pour la LTP il a été suggéré qu'elle pourrait également aboutir à une diminution de la probabilité de relargage du glutamate (Stanton et al., 2003), soit directement par une modification présynaptique, soit pas le biais d'un messager rétrograde provenant du compartiment postsynaptique, qui pourrait être le monoxyde d'azote.

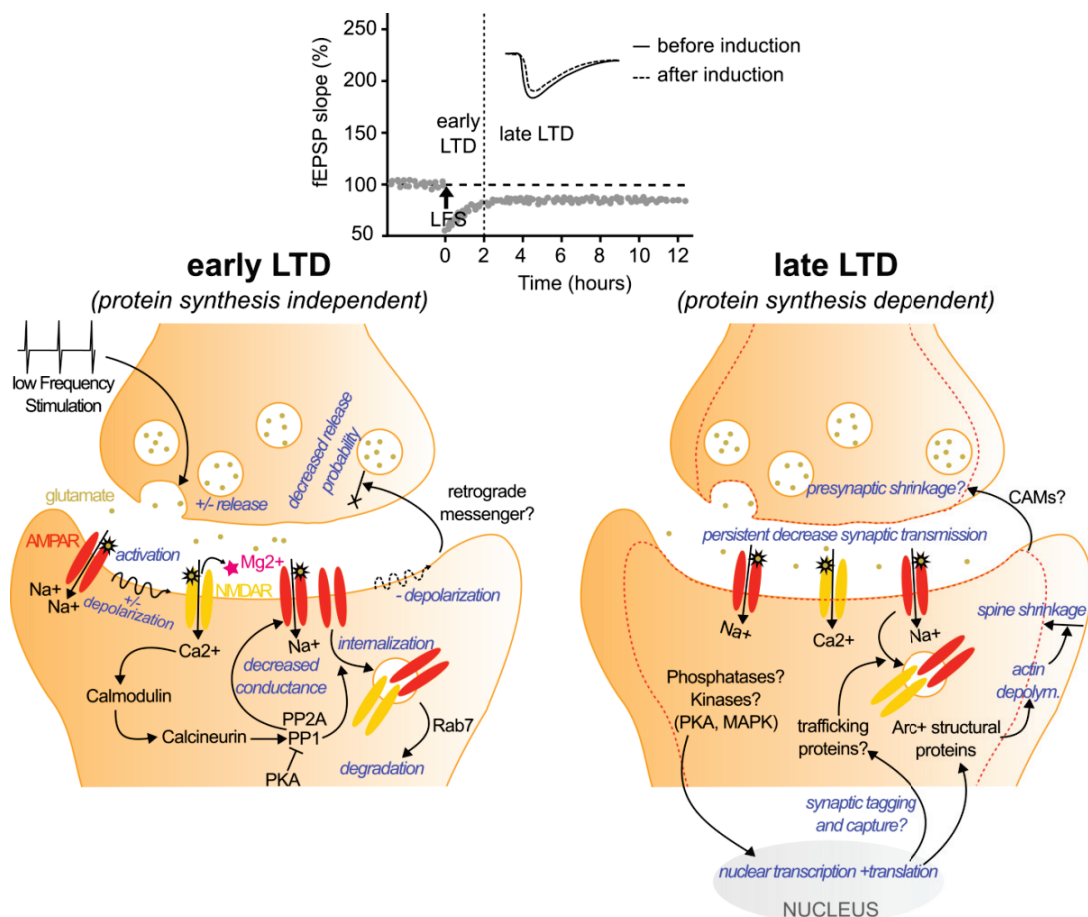


Figure 20: Mécanismes moléculaires de la phase précoce et tardive de la LTD NMDAR-dépendante. Le graphe en haut montre l'évolution d'une LTD fictive induite à la synapse CA3-CA1 par un protocole de stimulation basse fréquence (LFS), avec l'évolution de la pente des EPSPs en fonction du temps (illustré par la diminution de l'EPSP fictif représenté au-dessus du graphe). Les mécanismes moléculaires de la phase précoce de la LTD (2 heures post-induction), indépendante de la synthèse protéique, sont représentés à gauche (voir

texte principal). La phase tardive de la LTD (à droite), dont les mécanismes sont moins bien connus, va elle mettre en jeu la synthèse protéique (voir texte principal). CAMs: Cell Adhesion Molecules.

Expression tardive de la LTD et plasticité structurale

Les mécanismes tardifs du maintien à long terme de la NMDAR-LTD sont moins bien connus que ceux de la LTP. L'implication d'une phase de transcription n'est à priori pas nécessaire (Manahan-Vaughan et al., 2000), mais il a néanmoins été montré que cette phase tardive de la LTD nécessiterait comme pour la LTP une synthèse protéique locale qui pourrait avoir lieu 2 à 3 heures après son induction (Manahan-Vaughan et al., 2000; Pfeiffenberger et al., 2006; Sajikumar and Frey, 2003) (**Figure 20**). Cette synthèse protéique se ferait donc à priori à partir d'ARNm préexistants, du moins pour les périodes de temps post-induction de LTD étudiées. Ces nouvelles protéines pourraient avoir un rôle important dans la diminution persistante des AMPARs et NMDARs à la synapse en régulant leur trafic cellulaire (Snyder et al., 2001), même si l'endocytose initiale serait indépendante de la synthèse protéique. Ainsi, comme pour la LTP, ces nouvelles protéines pourraient être adressées aux synapses spécifiquement dépotentialisées, peut-être par un mécanisme de *synaptic-tagging and capture* (Pfeiffer and Huber, 2006). De plus, la NMDAR-LTP s'accompagne d'une plasticité structurale inverse à la LTP avec une diminution de la taille des synapses (Citri and Malenka, 2008). Cette diminution de la taille des synapses s'accompagne bien d'une dépotentialisation fonctionnelle, comme cela a été montré dans le cortex moteur où la diminution de la taille des épines entraîne une diminution des courants calciques excitateurs postsynaptiques spécifiquement dans ces épines (Hayashi-Takagi et al., 2015). Cette modification morphologique reposerait comme pour la LTP sur des modifications des filaments d'actine, et il a été suggéré que PICK1 (*Protein Interacting with C kinase 1*), qui est impliquée dans l'internalisation des AMPARS, jouerait un rôle important dans ce processus en activant la dépolymérisation des filaments d'actine *via* son interaction avec l'actine et le complexe Arp2/3. De même, l'IEG Arc dont nous avons abordé le rôle dans l'augmentation de la taille des épines accompagnant la LTP, serait également impliqué dans la diminution de ces épines induites par la LTD (Newpher et al., 2018).

Cette modification morphologique va comme pour la LTP s'accompagner de modifications au niveau des protéines d'adhésion cellulaires qui vont être protéolysées pour permettre la restructuration (Abraham and Williams, 2003). La synthèse protéique tardive de la LTD pourrait donc également permettre de générer de nouvelles molécules d'adhésion cellulaire afin de re-stabiliser les contacts entre les deux compartiments synaptiques.

ii La LTD dépendante des récepteurs métabotropiques au glutamate (mGluR LTD)

A une même synapse, différents types de LTD peuvent être induites selon le mode d'induction, et elles peuvent également être induites simultanément. Par exemple à la synapse CA3-CA1, nous avons vu précédemment qu'une LTD NMDARs-dépendante peut être induite par des protocoles de LFS avec des stimulations uniques. Cependant, si on réalise un protocole de LFS avec des stimulations en *paired-pulse* ou en *bursts*, alors on induit une autre forme de LTD qui est elle dépendante des récepteurs métabotropiques au glutamate (mGluR) (Collingridge et al., 2010). Cependant, la séparation de l'induction de ces deux formes de LTD dans CA1 n'est pas si claire, et souvent les protocoles de LFS induisent les deux formes de LTD de façon simultanée (Pöschel and Stanton, 2007). En particulier, il semblerait que dans le DG la stimulation électrique induise une LTD indépendante des NMDARs (Pöschel and Manahan-Vaughan, 2007). La mGluR LTD peut cependant être induite plus directement par application d'un agoniste du groupe I de mGluR, le DHPG (Palmer et al., 1997). Ces mGluR de type I sont vraiment nécessaires à l'induction de cette LTD dans CA1, puisque leur inhibition par un antagoniste bloque la LTD dans CA1 (Bashir et al., 1993). Il existe trois

groupes de mGluRs (I, II et III), et ils pourraient être impliqués dans des LTD à des types de synapses différentes, avec des mécanismes distincts. Les LTD NMDARs- et mGluR-dépendantes, bien qu'impliquant des mécanismes moléculaires différents, pourraient non seulement être induites simultanément, mais également coopérer pour donner lieu à certains types de LTD (Collingridge et al., 2010).

Tout comme la NMDAR-LTD, la LTD mGluR implique une augmentation du calcium intracellulaire et des modifications des récepteurs postsynaptiques AMPA, même si la cascade de signalisation induite par l'induction de cette LTD est moins connue et pourrait impliquer des kinases comme PKC et MAPK (mais pas PP2A ou PP1) ou des tyrosine phosphatases (contrairement aux serine-thréonine phosphatase de la LTD NMDARs-dépendante) (Citri and Malenka, 2008; Collingridge et al., 2010). Cette cascade de signalisation impliquerait des acteurs différents de la NMDAR-LTD, ce qui garantirait l'indépendance des deux phénomènes qui peuvent se produire à la même synapse, par exemple dans CA1. Cette cascade de signalisation aboutirait cependant au même effet que pour la NMDAR-LTD, à savoir une endocytose clathrine-dépendante des AMPARs, mais avec des mécanismes moléculaires potentiellement différents d'une synapse à l'autre et d'un mGluR à l'autre. Les AMPARs pourraient également ne pas être les seuls récepteurs internalisés par la LTD mGluR, qui pourrait également impliquer l'internalisation des NMDARs (Snyder et al., 2001). De manière similaire à la LTD NMDAR-dépendante, la LTD mGluR pourrait impliquer une modification présynaptique de la probabilité de relargage du glutamate, soit directement, soit *via* un messenger rétrograde (Collingridge et al., 2010).

Contrairement à la NMDAR-LTD qui induit une synthèse protéique tardive, il a été montré que la LTD mGluRI de CA1 entraînerait et nécessiterait une synthèse protéique très rapide quelques minutes après son induction (Huber et al., 2000). L'activation de cette synthèse protéique pourrait ne plus nécessiter la CaMKII (Mockett et al., 2011). Il a ainsi été montré que l'internalisation des AMPARs et NMDARs suivant l'activation de la LTD mGluR (groupe I) était dépendante de la synthèse protéique (Snyder et al., 2001). Parmi les protéines qui seraient synthétisées, on retrouverait Arc et d'autres protéines qui seraient impliquées dans l'internalisation des AMPARs suivant la stimulation des mGluRs (Collingridge et al., 2010). Cependant, la LTD mGluR n'a pas toujours été montrée dépendante de la synthèse protéique, ce qui pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs. Tout d'abord, l'âge de l'individu pourrait avoir une influence, avec une LTD mGluR indépendante de la synthèse protéique chez des individus jeunes (Citri and Malenka, 2008). D'autre part, l'implication de la synthèse protéique pourrait dépendre du groupe de mGluRs ayant été activé pour l'induction de la LTD. Ainsi, il a été montré que la LTD induite par les mGluRs de type I nécessiterait la synthèse protéique (Naie and Manahan-Vaughan, 2005), contrairement aux LTD induites par les mGluRs de type II ou III (Naie and Manahan-Vaughan, 2005; Pöschel and Manahan-Vaughan, 2005).

iii Autres formes de LTD

Il existe de multiples autres inductions possibles de la LTD, par des endocannabinoïdes (induisant une eCB-LTD dans le striatum, le cortex ou le NAc, ou dans le DG au niveau des cellules moussues (Nahir et al., 2010)), par des AMPARs perméables au calcium (montré dans des neurones inhibiteurs de CA3), par des récepteurs kainate (dans le cortex périrhinal), ou même par d'autres types de récepteurs que les récepteurs au glutamate, comme les récepteurs muscariniques (Citri and Malenka, 2008; Collingridge et al., 2010). De même, les différentes formes de LTD n'impliquent pas toujours des altérations de la transmission synaptique médiées par les AMPARs, mais peuvent altérer la transmission médiée par les NMDARs ou les mGluR. Enfin, la LTD a été majoritairement étudiée dans l'aire CA1, mais ses mécanismes, même s'ils peuvent se généraliser à beaucoup d'autres

synapses du cerveau, présentent quand même quelques différences avec ceux des LTD induites dans d'autres aires cérébrales, y compris au sein même de l'hippocampe, par exemple avec les mécanismes responsables de la LTD dans le DG (synthétisés dans la revue (Pöschel and Stanton, 2007)).

2) Rôle de la LTD dans différents types de mémoires nécessitant l'oubli, en interaction avec la LTP

Dans la définition de l'hypothèse SPM, il est question de plasticité synaptique dépendante de l'activité, qui serait nécessaire et suffisante pour le stockage de l'information en mémoire (Martin et al., 2000). Cependant, la direction de cette plasticité n'est pas précisée et pourrait donc englober à la fois la LTP et la LTD (même si c'est surtout la LTP qui a été étudiée comme mécanisme sous-tendant la mémoire). Néanmoins, nous venons de voir qu'à une même synapse (par exemple la synapse CA3-CA1) il est possible d'induire à la fois une LTP ou une LTD. Les changements de plasticité synaptiques à ces synapses peuvent donc bien être bidirectionnels, ce qui est plutôt rassurant pour un système qui ne doit pas arriver à saturation. Le rôle de la LTD dans la mémoire (ainsi que dans les processus d'oubli) a sans doute été négligé, au moins en partie, en raison des modes d'induction artificiels de la LTD utilisés dans les premières études sur cette forme de plasticité (classiquement 900 pulses appliqués pendant 15 minutes) qui ne sont pas très compatibles avec un stockage rapide de l'information (Bear and Abraham, 1996). Cependant, on sait depuis ces travaux que d'autres protocoles permettent d'induire la LTD de manière beaucoup plus rapide et compatible avec un stockage rapide en mémoire, par exemple en utilisant des protocoles hebbiens de plasticité tels que la STDP. En revanche, de manière générale, la LTD a longtemps été plus difficile à induire expérimentalement que la LTP. Elle a donc longtemps été quelque peu mise de côté, même si un nouveau courant d'investigation relativement récent a mis en évidence un rôle de la LTD (parfois en coopération avec la LTP) dans la mémoire et l'oubli.

i *Contraintes inhibitrices s'exerçant sur la mémoire et la LTP : un rôle actif de la LTD ?*

Nous avons vu précédemment que des mécanismes *LTP-like* sont à la fois nécessaires et suffisants à la formation de la mémoire. Cependant, les capacités mnésiques et la LTP semblent être régulées négativement de manière active, ce qui suggère l'existence, au cours du temps, d'un oubli actif et non pas passif, comme le laissaient entendre des auteurs tels que Thorndike au début du XX^{ème} siècle. Des auteurs ont ainsi proposé le terme de « *memory suppressor genes* », en analogie avec les « *tumor suppressor genes* » qui retiennent la prolifération cellulaire, afin de décrire les contraintes inhibitrices qui s'exerceraient sur la LTP et la mémoire (Abel et al., 1998). Autrement dit, la délétion ou la perturbation d'activité de ces gènes retiennent naturellement notre mémoire entraîneraient une augmentation des performances mnésiques pouvant être liée à une augmentation de la LTP. Plusieurs candidats qui auraient ce rôle de contrainte inhibitrice ont été mis en évidence. Par exemple, la calcineurine (ou PP2B) est à la fois impliquée dans la cascade moléculaire de la LTD mais également dans la régulation négative de la LTP (Malleret et al., 2001; Mansuy et al., 1998). En effet, cette phosphatase déphosphorylerait des protéines clés de la LTP telles que les AMPARs et NMDARs et diminuerait leur activité (récepteurs qui permettraient, lorsqu'ils étaient phosphorylés, l'augmentation d'efficacité synaptique). Des membres de notre équipe ont ainsi utilisé des souris transgéniques avec une expression inductible d'un inhibiteur de la calcineurine, et ont montré non seulement une augmentation de la LTP dans CA1 (*in vitro* et *in vivo*) chez ces souris (sans altération de l'induction de LTD), mais également une augmentation des performances de mémoire à long terme dans une tâche d'apprentissage spatial en piscine de Morris (Malleret et al., 2001). De même, ces mêmes auteurs ont montré que l'inactivation du récepteur à la sérotonine 5-HT1B (Malleret et al., 1999), du canal ionique

HCN1 (Nolan et al., 2004), ou encore d'un suppresseur de transcription (Chen et al., 2003) peut également augmenter à la fois la LTP hippocampique et la mémoire. Les modes d'action de ces différents acteurs inhibiteurs de la LTP ne sont pas très bien connus, mais leur existence et leur activité endogène suppose bien que la mémoire et la LTP peuvent être régulés négativement. D'un point de vue évolutif, l'existence de ces contraintes inhibitrices peut se justifier par deux scénarios différents. Soit ces *memory suppressor genes* seraient simplement un héritage évolutif, pas réellement adaptatif, aux effets délétères sur notre mémoire mais qui auraient été conservés car n'empêchant pas la survie de l'espèce. Soit ces *memory suppressor genes* présenteraient un véritable avantage adaptatif sélectionné au cours de l'évolution afin de contrôler le flux d'informations qui peuvent rester stockées de manière stable dans notre mémoire (finalement très sélective); informations sensorielles en tout genre qui sont, peut-être, pour l'essentiel à mettre de côté et à oublier. Cette seconde possibilité va dans le sens de mécanismes en lien avec un oubli adaptatif que nous avons abordé dans la partie I, en particulier si ces contraintes inhibitrices ne s'exercent pas seulement au moment de la formation de nouvelles mémoire, mais également une fois qu'elles sont formées pour que ces mémoires puissent être effacées ou mises de côté de manière active. En effet, nous avons vu que l'apprentissage entraîne des processus de LTP NMDARs-dépendants. On peut donc supposer que le déclin de cette LTP pourrait être médié par des processus actifs tels que la dépotentialisation par des processus *LTD-like* qui nécessiteraient également l'activation des NMDARs. En effet, nous avons vu que l'injection d'un antagoniste des NMDARs pré-apprentissage ou pré-induction de LTP altère à la fois la mémoire à long terme et la LTP (Morris et al., 1986). En revanche, il a été montré que l'injection de cet antagoniste post-apprentissage (d'une mémoire spatiale) ou post-induction de LTP bloque le déclin de cette LTP et l'oubli de la tâche (en prolongeant la rétention des informations spatiales en mémoire à long terme) (Villarreal et al., 2002). L'ensemble de ces résultats suggère donc que même si l'encodage d'une mémoire nécessiterait la LTP NMDAR-dépendante, la persistance dans le temps de cette mémoire serait négativement régulée par l'activation d'une forme de plasticité également NMDAR-dépendante, qui pourrait être la LTD (ou la dépotentialisation). Le résultat de l'étude de Villarreal suggère aussi qu'il existerait donc bien, de manière tout à fait naturelle et physiologique, un processus actif qui contribuerait à l'effacement d'informations - précédemment stockées en mémoire - (potentiellement par un processus de dépression synaptique *LTD-like*) qui annulerait la potentialisation synaptique déclenchée par l'apprentissage. Là encore, on peut s'interroger sur l'existence adaptative d'un tel mécanisme qui limiterait notre mémoire. Néanmoins, il peut se justifier par la nécessité adaptative de l'oubli qui permettrait l'effacement d'informations devenues obsolètes pour favoriser la flexibilité cognitive, ainsi que l'optimisation des ressources cognitives (Tsumoto, 1993), car, comme le disaient Willshaw et Dayan, « *what goes up must go down* » (Willshaw and Dayan, 1990). Ainsi, l'oubli, *via* un processus de LTD, pourrait être particulièrement nécessaire dans des tâches mnésiques nécessitant une flexibilité cognitive importante et une mise à jour constante des informations stockées en mémoire pour optimiser leur stockage (Bear and Abraham, 1996). Etant donné que l'oubli est inhérent au fonctionnement de la mémoire (comme nous l'avons abordé dans la partie I), la séparation claire entre oubli et mémoire, et donc entre les rôles respectifs de la LTP et de la LTD n'est pas toujours simple. Les équations "LTP = mémoire" et "LTD = oubli" seraient donc à nuancer, puisque ces processus sont souvent en interaction et leur coopération permettrait un fonctionnement optimal de la mémoire et de l'oubli. Nous allons ainsi aborder dans les paragraphes suivants différentes preuves expérimentales du rôle de la LTD dans différentes formes d'apprentissage, en tentant d'isoler les processus mnésiques qui seraient plus spécifiquement liés à la LTD tels que la flexibilité et l'oubli adaptatif des informations non pertinentes.

ii *Coopération entre LTP et LTD pour la mise en mémoire contextuelle : acquisition et habituation*

La formation de la mémoire à long terme, notamment la mémoire spatiale dans l'hippocampe, semble principalement dépendante de processus de LTP comme nous l'avons abordé dans la partie précédente (Brun et al., 2001; Liu et al., 2012; Morris et al., 1986; Pavlowsky et al., 2017; Whitlock et al., 2006). Cependant, cela n'exclue pas un rôle de la LTD dans des fonctions liées à la mise en mémoire d'informations à long terme, telles que la flexibilité et la mise à jour d'informations qui sont toutes les deux nécessaires à la résolution de certaines tâches de mémoire à long terme. Afin de démontrer la nécessité de la LTD pour ces tâches, le principe d'altération antérograde et rétrograde a été testé (comme il a été testé pour le lien entre LTP et mémoire, voir partie III-A-2). Autrement dit, on a testé si l'augmentation ou la diminution de la LTD peut altérer (dans un sens ou dans l'autre) les performances mnésiques. Toutefois, toute la difficulté de ces études a résidé dans le fait de trouver des modèles présentant une altération spécifique de la LTD. En effet, les déficits de LTD ont souvent été décrits dans un contexte de décalage métaplastique (*metaplastic shift*), c'est à dire avec une augmentation de la LTP simultanée à une diminution de la LTD (ou *vice-versa*) (Barco et al., 2002; Chen et al., 2003; Zeng et al., 2001). Afin de pallier ce problème, certains outils, notamment l'utilisation de souris transgéniques, ont permis de cibler spécifiquement une altération de la LTD sans effet visible sur la LTP (ce qui n'est pas toujours le cas, comme nous le verrons par la suite).

C'est le cas des souris Cre-Lox présentant une délétion du gène SRF (*serum response factor*) à l'âge adulte, chez qui on observe une LTP hippocampique normale mais une LTD inhibée *in vitro*, et donc sans décalage métaplastique vers la LTP (Etkin et al., 2006). Le déficit d'induction et d'expression de la LTD hippocampique observé chez ces souris était de plus lié au fonctionnement des NMDARs. Au niveau comportemental, ces souris présentaient un déficit d'habituation à un nouvel environnement (*open field*) ou à un nouvel objet. Alors que le temps d'exploration du nouvel environnement/objet diminuait au cours du temps chez les souris contrôles (présentant donc naturellement le phénomène d'habituation, forme élémentaire de mémoire dont nous avons déjà parlé dans la partie III-A-2), les souris mutantes continuaient d'explorer cet environnement/objet de manière stable et sans diminution/habituation tout au long d'une session d'exploration comme si cet environnement était toujours nouveau. Le comportement exploratoire correspondrait ainsi à une phase d'acquisition des informations, alors que le phénomène d'habituation serait une preuve que l'apprentissage du contexte a bien eu lieu. Ce déficit d'habituation chez les souris mutantes n'était observé que pour des formes d'habituation contextuelles dépendantes de l'hippocampe, et engendrait en conséquence des déficits de mémoire spatiale explicite dans une tâche d'apprentissage spatial en piscine de Morris (puisque les individus ne pouvaient pas former de mémoire du contexte spatial et donc associer la position de la plateforme avec des indices distaux présents dans la pièce d'expérimentation). Ces résultats suggèrent donc que la LTD serait nécessaire pour l'habituation à un nouveau contexte (habituation indispensable à la formation de la mémoire de ce contexte), et ils iraient dans le sens d'études faites chez l'Homme et le primate montrant une réduction des réponses neuronales au cours de la répétition d'un stimulus lié au contexte (Yamaguchi et al., 2004). Une étude du groupe de Manahan-Vaughan a aussi montré que l'exposition de rats à un nouveau contexte pour la première fois facilite l'induction d'une LTD hippocampique. En revanche, ce ne serait plus cas une fois que les rats ont déjà été habitués à ce contexte. L'habituation entraînerait donc un décalage métaplastique vers la LTD (empêchant une induction artificielle supplémentaire de LTD, phénomène d'occlusion) (Manahan-Vaughan and Braunewell, 1999).

Cependant, dans la partie précédente sur le lien entre mémoire et LTP, nous avons vu que l'exploration d'un nouveau contexte favorise une augmentation très rapide de la transmission

synaptique (phénomène *LTP-like*) dans le DG de manière transitoire dans les 5 secondes suivant le début de l'exploration, avant une décroissance après 2 minutes d'exploration et un retour au niveau de base après 20-30 minutes (Moser et al., 1994). A la lumière de ces résultats qui lient l'exploration d'un nouvel environnement à la LTP et des résultats sur le lien entre LTD et habituation (Etkin et al., 2006; Manahan-Vaughan and Braunewell, 1999), on peut supposer l'existence de deux phases dans l'exploration d'un nouveau contexte : une première phase d'acquisition des informations qui serait permise par des processus de LTP, puis une phase d'habituation qui serait permise par un processus de LTD. En somme, l'acquisition d'informations contextuelles lors de la présentation d'un nouvel environnement/objet nécessiterait une coopération entre LTP et LTD : la LTP permettrait un encodage initial très rapide des informations contextuelles, qui nécessiterait ensuite un processus de LTD pour permettre l'habituation à ce contexte (et la mise à jour des connaissances de l'individu sur le monde qui l'entoure, conduisant cet individu à percevoir un environnement initialement nouveau comme familier). La LTD pourrait en effet déprimer les synapses initialement potentialisées (ou d'autres synapses connectées) afin d'affiner, d'abstraire la représentation de l'environnement (en accord avec le rôle de l'oubli dans l'abstraction des informations que nous avons vu dans la partie I) et de rétablir la capacité des synapses à encoder des variations futures dans cet environnement (détection de la nouveauté, de futurs changements dans cet environnement) par de nouveaux phénomènes de potentialisation. L'abstraction de la représentation contextuelle permise par la LTD pourrait ainsi permettre l'établissement d'une carte cognitive spatiale qui serait indispensable pour la navigation spatiale et la formation de mémoires spatiales explicites.

iii Rôle de la LTD pour la flexibilité lors de tâches de mémoire de référence

En plus de son rôle dans la formation de la mémoire contextuelle, la LTD pourrait avoir un rôle prépondérant dans certaines tâches cognitives plus complexes qui ont lieu dans un contexte spatial. Dans les paragraphes suivants, nous allons aborder plusieurs études impliquant des modifications de la LTD (et/ou de la LTP) et leurs effets sur les performances cognitives dans des tâches mnésiques, qui sont résumés dans la **Figure 21**. Nous avons largement abordé précédemment le rôle de la LTP hippocampique dans des tâches de RM spatiales (Brun et al., 2001; Liu et al., 2012; Morris et al., 1986; Pavlowsky et al., 2017; Whitlock et al., 2006). Dans ces tâches, la LTP permettrait d'augmenter la transmission synaptique de manière durable dans un petit ensemble des cellules engrammes, qui permettrait le stockage à long terme d'informations concernant la tâche comportementale en question (règle de la tâche, localisation d'une plateforme dans la piscine de Morris, d'un contexte associé à la peur, ou d'une zone de choc dans une tâche *d'active place avoidance*). Il est en effet pertinent de stocker ces informations dans la mémoire à long terme étant donné qu'elles ne varient pas d'un jour à l'autre dans les versions classiques de ces tâches de mémoire à long terme qui ne nécessitent pas de flexibilité comportementale. Plusieurs études ont ainsi cherché à démontrer si, en plus du rôle important de la LTP pour le stockage à long terme d'information dans ces tâches de RM classiques, la LTD serait également requise. Pour cela, comme précédemment, des souris transgéniques chez lesquelles les capacités de LTD sont altérées ont été utilisées. Par exemple, le groupe de Tonegawa a utilisé des souris Cre-Lox avec une inactivation totale du gène codant pour la calcineurine (Zeng et al., 2001) (dans cette étude les auteurs retrouvent quand même une modeste facilitation de la LTP associée au déficit de LTD) (**Figure 21**). Ils ont donc pu utiliser ces souris pour tester l'impact d'une suppression de la LTD sur la mémoire à long terme, et ont montré que les performances de ces souris sont normales dans une tâche de RM classique en piscine de Morris et dans une tâche de conditionnement contextuel à la peur. Une autre étude de notre équipe a obtenu des résultats similaires avec une autre approche, des souris transgéniques chez qui la transcription de la phosphatase PP2A (impliquée dans la cascade moléculaire de la LTD) peut être inactivée de manière inductible par la

tétracycline (Nicholls et al., 2008) (**Figure 21**). Ces souris présentent une perturbation spécifique de la LTD NMDAR-dépendante (sans altération de la LTP ni de la LTD mGluR) et là encore, aucun déficit mnésique n'a été constaté dans ces deux tâches de RM spatiales. Finalement, une dernière étude a adopté l'approche inverse en utilisant la pharmacologie pour augmenter l'expression de la LTD (Duffy et al., 2008). En effet, l'incubation de tranches d'hippocampe avec l'agoniste des NMDARs D-serine augmente l'expression d'une LTD induite dans CA1, sans modifier l'expression de la LTP. L'administration systémique de cet agoniste n'a cependant aucun impact sur l'acquisition d'une tâche d'apprentissage spatial classique en piscine de Morris classique. En conclusion, il apparaît que le stockage à long terme d'informations au sein de tâches de RM classiques, dont la règle ne varie pas dans le temps, ne nécessiterait que la LTP et pas la LTD.

A

Article	Modification	Effect on LTP?	Effect on LTD?	Effect on RM?	Effect on flexibility (RM)?	Effect on WM?
Zeng 2001	KO Calcineurine	None	⊖	None		⊖
Nicholls 2008	KO PP2A	None	⊖	None	⊖	⊖ No forgetting
Awasthi 2018	KO Syt3	None	⊖	None	⊖	⊖ No forgetting
Duffy 2008	agonist NMDA		⊕	None	⊕	
Malleret 2010	KO PKA	⊖	⊕	⊖	⊕	⊕ only in HIWM
Saxe 2006 Saxe 2007	Ablation neurogenesis (HPC)	⊖		⊖		⊕ only in HIWM
Nolan 2004 Thuault 2013	KO HCN1	⊕		⊕		⊖ only in HIWM
Migues 2016	blockage endocytosis GluA2-AMPA	None	⊖	⊕ slower decay		
Hayashi 2015	activation Rac1 in spines potentiated by learning		⊕	⊖ faster decay		

B

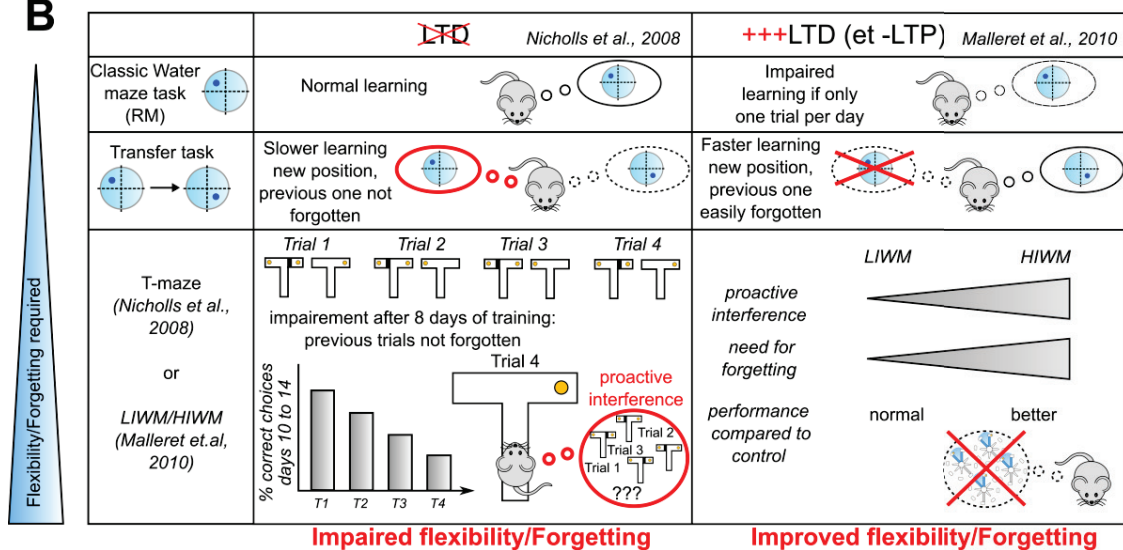


Figure 21 : Lien entre LTD et oubli au sein de tâches de mémoire de référence (RM) et de travail (WM). *A) Liste non exhaustive des articles montrant des modifications de LTP et/ou de LTD en lien avec la mémoire et l'oubli. Les cases vides indiquent que le paramètre en question n'a pas été testé. B) Zoom sur deux études de notre équipe utilisant des souris transgéniques avec des variations opposées de LTD, et avec des effets opposés sur l'oubli et la flexibilité cognitive.*

Cependant, on peut introduire une variante de ces tâches de RM qui met en jeu davantage de flexibilité comportementale. Classiquement, dans la tâche de RM en piscine de Morris, cela se fait par l'introduction d'un changement dans la règle préalablement acquise lors d'un test de transfert. Après une première phase d'apprentissage « classique » de la position de la plateforme dans un quadrant de la piscine et une fois que les souris ont bien mémorisé cette position, on va changer la position de la plateforme en la plaçant dans le quadrant opposé. Dans ces conditions, la souris devra faire preuve de flexibilité cognitive en adaptant son comportement au changement de règle de la tâche comportementale, c'est à dire 1) en apprenant à localiser la plateforme dans son nouveau quadrant mais aussi 2) en évitant de retourner dans celui que la plateforme occupait dans la phase initiale d'apprentissage. Toujours en utilisant les souris transgéniques avec inactivation inductible de PP2A et inhibition de LTD, notre équipe a montré que, bien que ces souris apprenaient normalement la première position de plateforme au cours de la première phase d'apprentissage de la tâche en piscine de Morris (en accord avec les autres études citées ci-dessus), leurs performances étaient perturbées par rapport à celles des souris contrôles lors du test de transfert (Nicholls et al., 2008) (**Figure 21**). En effet, les souris mutantes étaient plus lentes à mémoriser la nouvelle position de la plateforme, car elles avaient tendance à passer plus de temps à chercher la plateforme à son ancienne position. Ce résultat suggère que ces souris transgéniques ont moins bien oublié l'ancienne position de la plateforme, qui n'était pourtant plus pertinente après le changement de règle/d'emplacement auquel elles étaient confrontées. Ces souris ne sont donc apparemment pas parvenues à s'adapter de manière flexible à une nouvelle situation. Ce résultat illustre bien l'avantage adaptatif de l'oubli dans des situations en perpétuel(le) changement/évolution, ce qui est finalement la règle générale dans notre vie de tous les jours. De plus, il montre aussi que la LTD pourrait être indispensable à cette flexibilité permise par l'oubli. Cette association entre LTD et flexibilité a d'ailleurs été confirmée par une autre étude pharmacologique citée précédemment, qui prend l'approche inverse d'augmenter la LTD grâce à l'injection systémique d'un agoniste des NMDARs (Duffy et al., 2008). En effet, cette étude a pu montrer que les souris injectées avec l'agoniste apprennent plus rapidement la nouvelle position de la plateforme. On peut donc supposer que c'est parce qu'elles oublient plus rapidement l'ancienne position de plateforme. Ce résultat est d'ailleurs semblable aux résultats obtenus par notre équipe avec un autre modèle transgénique, des souris transgéniques exprimant une forme dominante-négative d'un inhibiteur de la PKA dans CA1 et le DG, chez qui on observe un décalage métaplastique vers la LTD (Malleret et al., 2010). En effet, en plus d'une inhibition de la phase tardive de la LTP chez ces souris, on trouve une augmentation de l'expression de la LTD dans CA1 et le DG (**Figure 21**). En accord avec l'étude de Duffy, ces souris montrent une nette préférence pour la nouvelle position de la plateforme par rapport aux souris contrôles à l'issue du test de transfert. Cela suggère que l'augmentation de la LTD chez ces souris leur confère de plus grandes capacités de flexibilité cognitive.

Les études que nous venons d'aborder suggèrent donc que la LTD serait nécessaire à la flexibilité cognitive au sein de tâches de RM lors d'un changement de règle. Cette flexibilité serait en lien avec une forme d'oubli adaptatif permettant à l'animal 1) d'effacer des informations qui ne sont plus pertinentes (ancienne position de la plateforme) pour laisser place à de nouvelles informations, et 2) d'adapter son comportement au changement de situation qu'il vit à un moment donné. En effet, sans

cet oubli adaptatif des informations non pertinentes, celles-ci pourraient être susceptibles de générer des interférences et d'empêcher cette adaptation flexible du comportement de l'animal à la nouveauté.

Une étude plus récente a ainsi apporté la preuve que la LTD peut entraîner l'oubli d'une mémoire à long terme (Nabavi et al., 2014), cette fois-ci en ciblant spécifiquement les synapses potentialisées par l'apprentissage. Comme décrit précédemment, dans cette étude des rats sont conditionnés à former une mémoire de peur par l'association d'un choc électrique avec la stimulation optogénétique de l'*input* auditif afférent à l'amygdale. Par la suite, une LTD est induite à cet *input* auditif par stimulation optogénétique, et celle-ci suffit à entraîner l'oubli de la mémoire de peur le jour suivant. Même si la trace mnésique n'a pas réellement été effacée dans cette étude car la mémoire peut être réactivée par l'induction subséquente de LTP, la LTD a quand même produit l'oubli par inaccessibilité de la mémoire de peur qui ne peut être réactivée par la présentation des indices de rappel. Cette étude apporte donc une preuve que la LTD peut bien entraîner l'oubli d'informations stockées dans la mémoire à long terme. Cette LTD pourrait donc avoir un rôle dans l'oubli d'informations devenues non pertinentes, et permettre ainsi la flexibilité comportementale.

iv Rôle de la LTD dans l'oubli d'informations non pertinentes lors de tâches de mémoire de travail

Bien que nous venons de voir que des tâches de RM peuvent mettre en jeu une flexibilité cognitive par l'introduction d'un changement de règle, ce sont les tâches de WM qui sont le plus demandeuses en flexibilité cognitive. En effet, dans les tâches de WM, l'information acquise au cours d'un essai n'est utile que pour cet essai. Par exemple, dans une tâche de DNMT, il s'agit pour l'animal de retenir le bras du radial maze qui vient d'être visité lors de la phase de présentation afin de choisir le nouveau bras lors de la phase de choix - en aucun cas il ne lui est nécessaire de se rappeler des essais préalablement réalisés pour réaliser un essai donné. Au contraire, dans les tâches de RM, l'information acquise au cours d'un essai est souvent utile pour tous les autres essais car elle donne une indication sur la règle à acquérir qui est constante dans le temps (Olton et al., 1980). Ainsi, les tâches de WM requièrent une flexibilité à chaque essai pour 1) retenir la nouvelle information à stocker mais aussi 2) oublier celles des essais précédents qui ne sont plus pertinentes. Cet oubli des informations non pertinentes passées est d'autant plus important en WM afin d'éviter que celles-ci n'interfèrent proactivement avec le stockage ou le rappel d'informations dans le présent ou le futur (comme nous l'avons détaillé dans la partie I sur l'oubli par interférence). Certains auteurs ont même été jusqu'à suggérer que plus qu'une forme de mémoire, la WM serait une forme d'oubli (Dudchenko, 2004). Par conséquent, au vu du rôle critique de la LTD dans la flexibilité cognitive dans des tâches de RM, il a été important de connaître le rôle de la LTD lors de la réalisation de tâches de WM qui demandent encore plus de flexibilité et d'oubli des informations passées.

Deux premières études ont ainsi suggéré un rôle de la LTD en WM, mais les auteurs ont supposé que la LTD aurait davantage un rôle dans l'acquisition d'informations en WM plutôt que dans l'oubli adaptatif d'informations passées. La première étude est celle du groupe de Tonegawa que nous avons abordé précédemment et dans laquelle les auteurs utilisaient des souris transgéniques avec une inactivation totale de la calcineurine aboutissant à une inhibition (néanmoins non spécifique) de la LTD (Zeng et al., 2001). Les auteurs utilisaient une tâche de WM en labyrinthe radial, dans lequel les 8 bras du labyrinthe étaient chaque jour appâtés. Dans ces conditions, les souris devaient retenir les bras déjà visités au cours d'une session (journée) d'exploration pour ne pas ré-entrer dans un bras déjà visité au cours de cette même session (ce bras étant vide de nourriture puisque l'animal avait déjà collecté celle-ci lors de sa première visite). Il a ainsi été constaté chez les souris KO pour la calcineurine (abolition de la LTD) un déficit des performances dans cette tâche de WM avec un

nombre plus important d'erreurs (revisites de bras déjà visités) (**Figure 21**). La deuxième étude a utilisé une approche plus corrélative entre LTD et performances en WM (Nakao et al., 2002). Dans cette étude, des rats étaient placés pendant 10 minutes dans un labyrinthe en Y, et le degré d'alternance spontanée entre les trois bras de ce labyrinthe était calculé (alternance = pas de revisite successive d'un même bras au cours d'une séquence de trois choix). Cette alternance spontanée suppose que le rat doit stocker l'information des bras qu'il vient de visiter dans sa WM pour alterner et choisir un nouveau bras. Cette alternance représente donc une indication de la performance de l'animal en WM. Après cette expérience comportementale, les auteurs évoquaient (sous anesthésie) chez les mêmes animaux une LTD et étudiaient les EPSPs à la synapse PP-DG. Dans ces conditions, ils ont constaté une corrélation positive entre le degré d'alternance spontané des rats et l'amplitude de la LTD observée. Les auteurs de cette étude ont donc conclu de leurs résultats (ainsi que de ceux obtenus par le groupe de Tonegawa) que la LTD jouerait un rôle actif dans l'acquisition et le stockage des informations en WM, probablement par une interaction avec la LTP (Nakao et al., 2002; Zeng et al., 2001). Cependant, nous allons voir ci-dessous que ces résultats peuvent être interprétés différemment.

En effet, notre équipe a également testé les performances en WM chez les souris présentant une inhibition inductible de PP2A chez qui on a observé un déficit sélectif de la LTD (Nicholls et al., 2008) (**Figure 21**). En utilisant une tâche de DNMTp en labyrinthe en T, un déficit de performances en WM a en effet été observé chez ces souris en regardant le nombre de choix corrects par jour d'entraînement, de manière similaire au déficit relevé par le groupe de Tonegawa chez ses souris calcineurine KO (Zeng et al., 2001). Cependant, les membres de notre équipe ont été plus loin dans la caractérisation du déficit de WM des souris PP2A. Ils se sont en effet intéressés plus en détail aux choix des souris au cours des 4 essais réalisés chaque jour. Ils ont ainsi observé que les souris mutantes PP2A étaient aussi performantes que les souris contrôles lors du premier essai de la journée, donc quand l'essai précédent le plus récent avait eu lieu 24h plus tôt. En revanche, leurs performances diminuaient progressivement au cours des 3 autres essais qui suivaient ce premier essai, c'est à dire quand l'essai le plus récent avait eu lieu seulement 15 minutes plus tôt. Cette diminution de performance au cours des essais d'une même journée est caractéristique de l'effet des interférences proactives en mémoire (voir Partie I). Ce résultat suggère que le déficit de LTD chez les souris PP2A ne les empêche pas d'acquiescer la tâche puisqu'elles ont de bonnes performances au premier essai de chaque journée. Elles semblent donc avoir une WM normale lors de ce premier essai. Par conséquent, l'absence de LTD n'empêche pas le stockage d'informations en WM, contrairement à ce qui était supposé par les auteurs des deux précédentes études (Nakao et al., 2002; Zeng et al., 2001). En revanche, le déficit de LTD chez les souris PP2A entraîne une perturbation des performances en WM seulement avec l'accumulation des essais au cours d'une journée, ce qui suggère un déficit d'oubli des essais précédents chez ces souris. En d'autres termes, le déficit de LTD chez les souris PP2A les empêcherait d'effacer les informations stockées en WM au cours d'essais passés, et ces informations joueraient alors le rôle d'interférences proactives qui perturberaient leurs performances lors d'essais futurs.

La LTD n'aurait donc pas un rôle dans l'acquisition d'informations WM, mais aurait un rôle préférentiel dans l'oubli adaptatif d'informations passées, devenues non pertinentes, afin de permettre une certaine forme de flexibilité comportementale. Cette hypothèse semble confirmée par une autre étude de notre équipe qui a utilisé les souris transgéniques avec inhibition de la PKA et décalage métagéoplastique de la plasticité vers la LTD (Malleret et al., 2010) (**Figure 21**). Cette fois les auteurs ont utilisé, dans un même labyrinthe radial, deux tâches de WM très similaires aux tâches LIWM et HIWM décrites en partie II (**Figure 11**). La tâche LIWM présente un faible niveau d'interférences, et la tâche HIWM présente un haut niveau d'interférence car beaucoup plus répétitive. De manière

intéressante, les auteurs ont constaté de meilleures performances mnésiques pour les souris mutantes par rapport aux contrôles seulement dans la tâche HIWM. Ce résultat suggère que l'augmentation de la LTD chez ces souris permettrait un oubli adaptatif plus efficace dans la tâche HIWM qui est très demandeuse en oubli d'informations passées (alors qu'on ne verrait pas d'effet pour la tâche LIWM peu demandeuse en oubli en raison d'un effet seuil). En conclusion, ces deux études de notre équipe suggèrent que la LTD serait nécessaire à l'oubli adaptatif des informations non pertinentes stockées en WM, qui présenterait l'avantage de limiter l'effet délétère sur les performances futures des interférences proactives générées par les informations passées. Si on prend la WM dans sa globalité, qui représente à la fois la capacité de stocker temporairement l'information mais aussi de l'oublier de façon adaptative, on peut donc parler d'une coopération entre LTP et LTD de manière similaire à ce que nous avons vu pour la formation des mémoires contextuelles. La LTP (ou plus probablement une forme de STP) permettrait l'encodage des informations en WM (tout comme la LTP permettrait l'acquisition des informations contextuelles), puis la LTD permettrait l'oubli adaptatif des informations devenues non pertinentes (comme la LTD permettrait l'habituation au contexte et l'abstraction de sa représentation). Ce raisonnement s'appliquerait également à la flexibilité comportementale mise en jeu lors de tâches de transfert en RM comme nous l'avons abordé précédemment. Cela supposerait néanmoins une spécificité de la LTD aux synapses qui ont encodé, par LTP, les informations devenues non pertinentes, afin que des informations qui sont toujours d'actualité ne soient pas effacées. D'autre part, cette coopération entre LTP et LTD pour le fonctionnement de la WM suppose une fine régulation de la balance entre ces deux processus.

En effet, deux autres modèles de souris étudiés par les membres de notre équipe ont montré que dans le cas d'une dérégulation de cette balance le fonctionnement de la WM se trouve altéré. Tout d'abord, il y a l'étude de Saxe et collaborateurs qui montre qu'une ablation de la neurogénèse adulte hippocampique chez des souris, même si elle perturbe la LTP dans le DG et la mémoire à long terme (contextuelle) (Saxe et al., 2006), peut aussi améliorer les performances de ces souris testées dans une tâche de WM similaire à la tâche HIWM (Saxe et al., 2007) (qui avait servi à montrer qu'une inhibition de la PKA et une augmentation de la LTD améliorerait ces mêmes performances en WM (Malleret et al., 2010)) (**Figure 21**). La seconde étude a utilisé des souris KO pour le canal voltage-dépendant HCN1 qui présentent une augmentation de la LTP à la synapse voie perforante-CA1 (Nolan et al., 2004) (**Figure 21**). Bien que ces souris présentent une augmentation de leur mémoire spatiale à long terme dans la piscine de Morris, elles présentent cependant un déficit de WM spécifiquement dans la tâche HIWM à haut niveau d'interférences (Thuault et al., 2013) (**Figure 21**). Une altération de la LTD n'a pas été testée dans ces modèles de souris, mais les altérations positives (Nolan et al., 2004; Thuault et al., 2013) et négatives (Saxe et al., 2006, 2007) de la LTP observées sont susceptibles de créer un décalage métagéoplastique affectant la LTD et provoquant les déficits (Thuault et al., 2013), ou au contraire l'amélioration des performances (Saxe et al., 2007) dans des tâches de WM avec interférences. Ces deux modèles mettent bien en évidence l'antagonisme pouvant exister entre RM et WM qui semblent être différemment modulées par la balance LTP/LTD. On peut supposer que cet antagonisme entre ces deux formes de mémoire provient d'une implication très différente de l'oubli, qui serait moins mis en jeu pour des tâches de RM classique dont la règle ne change pas (pas d'informations non pertinentes à effacer) que pour des tâches de WM lors desquelles l'oubli est indispensable pour effacer au cours du temps les informations non pertinentes qui, sans cet oubli efficace et adaptatif, s'accumuleraient en mémoire et généreraient des interférences.

Tout comme la LTP et la LTD ont de nombreux acteurs moléculaires en commun, il semblerait donc que la mémoire et l'oubli adaptatif soient également sous-tendus par des mécanismes moléculaires proches, étant donné que l'altération de certaines protéines (HCN1, PKA) a un double

effet opposé sur la RM et la WM nécessitant l'oubli. Cependant, cela n'exclue pas l'existence d'un système moléculaire dédié à l'oubli.

3) Existence d'un système moléculaire actif aboutissant à la LTD et dédié à l'oubli ?

i *Quelques acteurs moléculaires candidats pour l'activation de l'oubli par LTD*

Phosphatases

Etant donné que l'oubli a longtemps été considéré comme un simple déclin passif de la mémoire, l'investigation des mécanismes moléculaires de l'oubli s'est souvent résumée à l'investigation des mécanismes de la mémoire et donc, plus particulièrement pour l'oubli, à leurs défauts d'action. Ainsi, de nombreuses études ont montré que la formation de la mémoire dépend de la phosphorylation de nombreuses molécules par des kinases diverses (notamment impliquées dans la LTP), qui peuvent être ensuite déphosphorylées et inactivées par l'activité basale de phosphatases. Nous avons ainsi vu que la phosphatase calcineurine est une contrainte inhibitrice qui restreint naturellement la LTP et la mémoire, ce qui par extension veut dire qu'elle favorise l'oubli (Malleret et al., 2001). De même, le groupe de Mansuy a montré qu'une autre phosphatase impliquée dans la cascade de la LTD, la PP1, est également une contrainte inhibitrice qui lorsqu'elle est inhibée augmente la capacité de souris à mémoriser des informations (Genoux et al., 2002). Ce groupe a aussi montré que l'activité de cette PP1 est diminuée après un apprentissage, ce qui suggère que l'activité de cette phosphatase a besoin d'être diminuée par rapport à un niveau de base pour permettre le maintien en mémoire de l'information et diminuer l'oubli. Cependant, cela ne démontre pas que la PP1 fait partie d'un système activement dédiée à l'oubli, car pour cela il faudrait montrer qu'elle est, à l'inverse, activée pour permettre l'oubli. Plusieurs études ont ainsi mis en évidence des acteurs spécifiquement activés pour permettre l'oubli.

Tout d'abord, nous avons précédemment vu que l'inhibition de la phosphatase PP2A entraîne un déficit d'oubli au sein d'une tâche de RM impliquant la flexibilité comportementale, et également dans une tâche de WM nécessitant l'oubli des essais précédents (Nicholls et al., 2008) (**Figure 21**). Cela suggère donc que cette phosphatase doit être activée pour permettre l'oubli, et elle pourrait donc faire partie d'un système actif potentiellement dédié à l'oubli adaptatif.

Rac1

Un autre système moléculaire actif de l'oubli a mis en évidence, cette fois-ci chez la drosophile, avec la protéine G GTPase de la famille Rho: Rac1 (Shuai and Zhong, 2010; Shuai et al., 2010). La famille des GTPases Rho contient des régulateurs clés de la dynamique du cytosquelette qui pourraient être impliqués dans les changements morphologiques des épines dendritiques caractérisant la plasticité structurale des phases tardives de la LTP et de la LTD (Caroni et al., 2012). L'équipe de Zhong a ainsi montré que l'inhibition de l'activité de Rac1 ralentit le déclin d'une mémoire pour un conditionnement Pavlovien olfactif aversif, alors que l'augmentation d'activité de Rac1 accélère ce déclin de la mémoire (Shuai et al., 2010). De plus, les mêmes auteurs ont montré que de manière endogène l'activité de Rac1 est fortement augmentée par rapport au niveau de base lorsque le déclin de la mémoire s'accélère chez les drosophiles.

Ces données suggèrent que Rac1 serait impliqué dans un système actif dédié à l'oubli, ce qui est confirmé par une étude dans le cortex moteur de la souris (Hayashi-Takagi et al., 2015) (**Figure 21**). Dans cette étude, les auteurs ont développé des outils optogénétiques permettant de marquer les épines dendritiques spécifiquement potentialisées par l'apprentissage avec une version de Rac1 photoactivable, qui peut rétrécir la taille de ces épines après activation lumineuse. Les auteurs ont ainsi entraîné ces souris dans une tâche motrice qui induit un élargissement synaptique dans un petit groupe

d'épines. Ils ont ensuite induit le rétrécissement spécifique de ces épines par activation de Rac1 et ont montré une diminution des performances des souris dans cette tâche. Ce résultat suggère que Rac1 provoque l'oubli de la tâche motrice en activant le rétrécissement des épines, et confirme le rôle de Rac1 dans un système actif d'oubli. Ce rôle de Rac1 dans l'oubli actif a été confirmé dans l'hippocampe de souris avec une tâche de reconnaissance d'objets (Liu et al., 2016). En effet, les auteurs ont montré que l'expression d'une forme dominante-négative de Rac1 (inhibant Rac1) dans l'hippocampe ralentit l'oubli de l'objet exploré, alors que la manipulation inverse (surexpression de Rac1) accélère le déclin de la mémoire de l'objet. Les auteurs ont également fait le lien avec la plasticité synaptique en montrant que la surexpression de Rac1 inhibe le maintien de la LTP dans CA1, et induit une forte dépression à la suite d'un protocole de dépotentialisation de LTP qui induit chez les contrôles un simple retour à la *Baseline* des EPSPs. Le rôle actif de Rac1 dans l'oubli passerait donc par une régulation des processus de LTP et de LTD.

Récepteurs à la dopamine

Il semblerait que la dopamine soit également impliquée dans un système actif de l'oubli. En effet, Berry et Davis ont utilisé comme dans l'étude de Zhong le conditionnement classique olfactif chez la drosophile, et ont montré qu'alors que le récepteur dDA1 à la dopamine exprimé dans le *mushroom body* (grossièrement l'équivalent de l'hippocampe) est nécessaire à l'acquisition de la mémoire, le récepteur DAMB à la dopamine est lui impliqué dans l'oubli/déclin de la mémoire initialement formée (Berry and Davis, 2014; Berry et al., 2012). La dopamine aurait ainsi un rôle double dans la mémoire et l'oubli *via* son interaction avec ces deux types de récepteurs. Cette implication de la dopamine dans l'oubli adaptatif (cette fois pas l'oubli par déclin, mais l'oubli avec interférences) est confirmée par une étude chez des souris KO pour un transporteur de la dopamine, qui conduit à une "hyper-dopaminergie" (Morice et al., 2007). En effet, ces souris présentent une perturbation importante de la LTD dans CA1 (et une petite augmentation "métaplastique" de la LTP), ainsi qu'un défaut de flexibilité cognitive dans un test de transfert réalisé en piscine de Morris. Ces défauts de LTD et de flexibilité cognitive peuvent être annulés par un antagoniste de la dopamine, un résultat qui suggère bien un rôle important de la dopamine dans la modulation de l'oubli adaptatif et de la plasticité synaptique hippocampique. En effet, les neurones dopaminergiques de la VTA projettent sur l'hippocampe et la dopamine a un rôle positif dans la persistance de la LTP et de la mémoire (Takeuchi et al., 2014). Ici à l'inverse, on montre que la dopamine inhibe la LTD et l'oubli adaptatif, ce qui suggère qu'une régulation très fine de la libération de dopamine dans l'hippocampe peut permettre une mise en mémoire et un oubli adaptatif de façon optimale.

Internalisation des AMPARs contenant la sous-unité GluA2

Hardt, Nader et Nadel voient l'oubli des mémoires consolidées comme un processus actif qui implique un système permettant la dégradation des changements synaptiques induits par l'apprentissage favorisant lui-même la potentialisation. Pour cela, ils proposent des voies moléculaires spécifiquement impliqués par cet oubli par déclin de la mémoire, au centre duquel on retrouverait la kinase PKM ζ et les AMPARs contenant la sous-unité GluA2 (Hardt et al., 2013). En effet, PKM ζ est impliquée dans le maintien à long terme de la mémoire pour différents types de tâches spatiales et dans différentes régions cérébrales (même si les résultats peuvent être à prendre avec des précautions, voir (Lee et al., 2013; Tsokas et al., 2016; Volk et al., 2013)). Par exemple, son activité est nécessaire dans l'hippocampe dorsal pour le maintien de la mémoire d'une position d'objet (Hardt et al., 2010), ou dans l'amygdale pour la persistance de la mémoire d'une tâche de conditionnement à la peur (Serrano et al., 2008). Partant du constat qu'après un certain temps la mémoire n'est plus maintenue, et donc que son contenu est oublié (par exemple, la mémoire pour la localisation d'un objet est perdue

entre 7 et 35 jours post-apprentissage (Hardt et al., 2010)), le groupe de Hardt s'est donc intéressé à la régulation de ces mécanismes de persistance de la mémoire puisqu'ils sont certainement liés aux mécanismes d'oubli. Ils ont ainsi montré que PKM ζ maintiendrait la mémoire en inhibant l'internalisation des AMPARs contenant la sous-unité GluA2 (Migues et al., 2010). En effet, nous avons déjà vu que l'inhibition de PKM ζ après une LTP entraîne un déficit de maintien de cette LTP, et que l'inhibition de PKM ζ après un apprentissage entraîne un déficit de maintien de la mémoire (Pastalkova et al., 2006). Ainsi, dans son étude, le groupe de Hardt confirme que l'inhibition de PKM ζ dans l'amygdale post-LTP ou post-conditionnement de peur (ou post-apprentissage de la localisation d'un objet avec une inhibition de PKM ζ dans l'hippocampe) perturbe à la fois le maintien de la LTP et celui de la mémoire (Migues et al., 2010). Néanmoins, ils montrent en plus que ces deux effets sont annulés par l'administration du peptide GluR2_{3Y} qui empêche l'internalisation des AMPARs contenant GluA2. Ainsi, ces auteurs semblent avoir identifié ici un mécanisme moléculaire qui activerait l'oubli actif par déclin de la mémoire : l'endocytose des AMPARs contenant GluA2 (qui serait régulée négativement par la PKM ζ).

L'équipe de Hardt a ensuite directement cherché à moduler cette endocytose des GluA2-AMPARs afin d'étudier le lien avec l'oubli (Migues et al., 2016) (**Figure 21**). Ainsi, ils ont montré que le blocage de l'endocytose des GluA2-AMPARs par le peptide GluR2_{3Y} dans l'hippocampe dorsal au cours de l'intervalle de rétention d'une tâche de localisation d'objet empêche l'oubli naturel qui a normalement lieu après 10 jours de rétention. Après 14 jours, les rats dont l'endocytose des GluA2-AMPARs a été bloquée se souviennent ainsi toujours de la position de l'objet, contrairement aux rats contrôles. De la même façon, le blocage de l'endocytose des GluA2-AMPARs empêche l'oubli d'une forme de mémoire cette fois-ci associative (*Conditioned Place Preference*) dont l'expression nécessite l'activation des AMPARs dans l'hippocampe dorsal. Il est à noter que l'inhibition de l'endocytose des GluA2-AMPARs ne bloque cependant pas l'acquisition de la mémoire (si le peptide GluR2_{3Y} est administré avant l'apprentissage), mais seulement son oubli. De manière intéressante, les auteurs ont également montré que l'inhibition de l'endocytose des GluA2-AMPARs empêche la généralisation de la peur dans une tâche de conditionnement contextuel à la peur. En effet, cette généralisation de la peur est couramment attribuée à la perte de discrimination contextuelle due à l'oubli des détails du contexte particulier dans lequel le choc a été reçu (l'animal généralise l'expérience aversive à différents contextes, c'est à dire sans pouvoir discriminer celui qui a été véritablement associé au choc électrique d'un autre contexte neutre). L'ensemble de ces résultats suggère que l'oubli naturel par déclin des mémoires stockées à long terme se ferait par un mécanisme actif impliquant l'endocytose des AMPARs contenant la sous-unité GluA2. Les auteurs proposent que cette endocytose des GluA2-AMPARs pourrait permettre l'oubli par déclin actif en entraînant soit une LTD, soit une dépotentialisation. En effet, il avait déjà été montré que le peptide GluR2_{3Y} bloque l'induction de la LTD, et Hardt et ses collaborateurs montrent de plus dans leur article que ce peptide bloque également la dépotentialisation d'une LTP. Ces résultats vont dans le sens des données d'un autre article montrant que l'inhibition de l'endocytose des GluA2-AMPARs par le peptide GluR2_{3Y} suffit à convertir une LTP faible qui décline normalement au bout de 4h, en une LTP plus durable persistant au moins 24h (Dong et al., 2015) (et les auteurs ont également confirmé que le peptide GluR2_{3Y} augmente la persistance d'une mémoire *d'inhibitory avoidance*).

Il reste cependant à déterminer comment l'endocytose des AMPARs contenant GluA2, qui aboutit à la LTD ou à la dépotentialisation sous-tendant l'oubli par déclin actif, est activée. Hardt, Nader et Nadel proposent ainsi deux mécanismes possibles (Hardt et al., 2013). Tout d'abord, ils postulent que l'absence de réactivation de la mémoire finirait par diminuer le stock de PKM ζ initialement synthétisé par la mise en mémoire, désinhibant ainsi l'endocytose des GluA2-AMPARs,

et menant à la LTD/dépotentialisation et donc à l'oubli. Cette première possibilité mettrait donc plutôt en jeu une forme d'oubli passive, c'est à dire par affaiblissement d'un souvenir au cours du temps s'il n'est pas renforcé par réactivation. La seconde possibilité met en jeu un oubli plus actif avec la nécessité d'un signal qui induirait l'activation de l'endocytose des GluA2-AMPARs et la LTD/dépotentialisation. Ce signal pourrait être l'activation des NMDARs contenant la sous-unité GluN2B, qui est impliquée dans la LTD et l'extinction d'une mémoire de peur (contrairement à la sous-unité GluN2A impliquée dans la LTP) (Dalton et al., 2012). De plus, nous avons vu précédemment que l'injection d'un antagoniste des NMDARs post-apprentissage d'une tâche de mémoire spatiale empêche l'oubli par déclin progressif de la mémoire de la tâche (Villarréal et al., 2002). Ainsi, le groupe de Hardt postule que l'activation des NMDARs contenant GluN2B induirait une LTD/dépotentialisation, qui causerait la dégradation de PKM ζ (Hrabetova and Sacktor, 2001), et qui aboutirait donc à l'endocytose des GluA2-AMPARs.

Depuis la mise en évidence de l'importance de l'endocytose des AMPARs contenant GluA2 pour l'oubli par déclin actif des traces mnésiques, plusieurs études se sont attaquées à la dissection des mécanismes de cette endocytose et de la LTD/dépotentialisation qui en résulte. En particulier, on peut se demander comment l'influx de calcium à la synapse *via* les NMDARs (qui peut induire aussi bien la LTP que la LTD selon son intensité) peut induire l'endocytose des GluA2-AMPARs et la LTD qui en découlerait. Un article récent a ainsi mis en évidence le rôle central de la Synaptotagmin 3 (Syt3), protéine transmembranaire qui se lie à GluA2 en présence de calcium et permet son endocytose en réponse à une dépolarisation post-synaptique (Awasthi et al., 2018) (**Figure 21**). Les auteurs ont montré que Syt3 favorise la LTD et la dépotentialisation, et que des souris KO pour Syt3 ont des défauts d'oubli en raison de la perturbation de la liaison entre Syt3 et GluA2. En effet, au cours d'un test de transfert en piscine de Morris, ces souris persévèrent dans l'exploration de l'ancienne position de la plateforme même après 7 jours d'entraînement avec la nouvelle position de la plateforme. On retrouve le même résultat avec une tâche de *delayed matching to place* (DMP) réalisé en piscine de Morris, une tâche qui se rapproche (mais est néanmoins différente) d'une tâche de WM car la position de la plateforme change tous les jours (ici, les souris ont 4 essais chaque jour pour apprendre la nouvelle position de plateforme, alors que classiquement on n'a qu'un seul essai en WM). Dans cette tâche, les performances des souris KO Syt3 sont altérées par rapport à celles de souris contrôles, en raison de leur persévérance à visiter les positions de la plateforme précédemment acquises les jours précédents. L'ensemble de ces résultats semble donc montrer que la Syt3 serait impliquée dans le mécanisme actif d'endocytose des GluA2-AMPARs qui permet la LTD/dépotentialisation et l'oubli par déclin actif des traces mnésiques.

ii Différents systèmes moléculaires pour l'oubli par déclin et l'oubli par interférences ?

Dans les paragraphes précédents nous avons beaucoup parlé de l'oubli actif par déclin mnésique. Cette théorie du déclin, pourtant rapidement abandonné au début du XX^{ième} siècle, est revenue en force grâce au modèle de Hardt, Nader et Nadel supporté par des mécanismes moléculaires précis aboutissant à la LTD/dépotentialisation qui permettrait l'effacement des traces mnésiques (Hardt et al., 2013). Cependant, nous avons abordé de nombreuses données expérimentales dans la partie I qui prouvent que l'oubli ne se résume par au déclin mais peut également être généré par les interférences. La discrimination entre oubli par déclin et oubli par interférences est en effet compliquée par le fait que dans la vie de tous les jours les interférences sont présentes en permanence. Il peut donc paraître difficile de différencier les mécanismes moléculaires impliqués dans ces deux formes d'oubli.

Dans leur étude sur le rôle de Rac1 dans l'oubli par déclin chez la drosophile, le groupe de Zhong a également utilisé un paradigme d'interférence en présentant un apprentissage interférent entre l'apprentissage initial et le test de mémoire pour cet apprentissage initial (Shuai et al., 2010). Ils ont ainsi montré un effet des interférences rétroactives du second apprentissage sur le premier (avec un déficit de la mémoire pour le premier apprentissage par rapport à la condition sans interférence) pour les drosophiles contrôles, mais pas pour les drosophiles avec inhibition de Rac1, ce qui suppose que Rac1 est nécessaire non seulement pour l'oubli par déclin (comme ils l'avaient montré précédemment - voir plus haut), mais également pour l'oubli par interférences. Cette implication de Rac1 dans l'oubli par effet des interférences rétroactives a également été confirmé dans l'hippocampe chez la souris avec des tâches de reconnaissance d'objet (Liu et al., 2016). De plus, en mesurant l'activité endogène de Rac1 au cours d'un *reversal learning* avec changement de règle (similaire au test de transfert de la piscine de Morris), le groupe de Zhong a montré, toujours chez la drosophile, une augmentation très importante de l'activité de Rac1 par rapport à celle d'un apprentissage normal sans changement de règle (Shuai et al., 2010). Ainsi, Rac1 pourrait participer à l'oubli des informations devenues non pertinentes (celles concernant la règle initialement acquise), afin qu'elles ne génèrent pas ensuite des interférences proactives ayant un effet néfaste sur le rappel de la nouvelle règle. Les auteurs proposent donc que l'oubli par déclin et l'oubli par interférence (proactives et rétroactives) pourraient reposer sur des mécanismes moléculaires communs tels que celui impliquant Rac1. Alternativement, il est également possible que l'oubli par déclin et l'oubli par interférence ne soient qu'une seule et même forme d'oubli.

Cependant, un article de notre équipe semble aller contre l'hypothèse que l'oubli par déclin et l'oubli par interférence partagent les mêmes mécanismes moléculaires (Nicholls et al., 2008). En effet, dans cet article, les souris transgéniques exprimant l'inhibiteur de PP2A et un déficit de LTD présentent des déficits d'oubli des informations passées devenues non pertinentes (ancienne position de la plateforme dans le test de transfert en piscine de Morris, ou anciens essais dans une tâche de WM en labyrinthe en T). Ces résultats suggèrent que le déficit de LTD observé chez ces souris conduit à une perturbation de l'oubli basé sur les interférences. En revanche, dans cette même étude, les auteurs avaient également évalué l'oubli par déclin avec une tâche classique de RM en piscine de Morris en testant la rétention des souris à deux et quatre semaines après l'apprentissage (le temps nécessaire pour ce déclin à se mettre en place). Les souris transgéniques, comme les souris contrôles, montraient dans ce test une courbe de rétention normale avec un bon rappel à deux semaines mais une mémoire diminuée après quatre semaines, ce qui suggère que l'oubli par déclin n'a pas été modifié chez les transgéniques. Ces résultats suggèrent donc que l'oubli par interférence et l'oubli par déclin ne partageraient pas toujours les mêmes mécanismes, et, au moins pour la PP2A, celle-ci ne serait dédiée qu'à l'oubli actif en présence d'interférences.

Notre équipe a cherché à mettre en évidence plus précisément les mécanismes moléculaires impliqués dans l'oubli par interférences en réalisant des Western Blots sur des cerveaux de rats ayant été entraînés pendant 10 jours dans les tâches LIWM ou HIWM décrites précédemment (Fraize et al., 2017) (**Figure 11**). En effet dans la tâche LIWM, les informations concernant les essais précédents peuvent être oubliées de manière efficace (ce qui se traduit par de bonnes performances de la WM et donc un faible niveau d'interférences), et on constate une diminution de la phosphorylation de la ser845 de GluA1 dans le DG (par rapport à des rats contrôles et aux rats des groupes RM (*Reference Memory*) et HIWM). Cette déphosphorylation de la ser845 de GluA1 fait partie de la cascade moléculaire de la LTD. Dans cette tâche LIWM, la LTD pourrait donc permettre l'effacement des informations passées relatives aux essais précédents et devenues non pertinentes. On retrouve donc bien l'idée que la LTD serait impliquée dans l'oubli d'informations non pertinentes (qui généreraient

autrement des interférences). Cette étude illustre donc non seulement le fait que l'oubli des informations passées non pertinentes est indispensable dans ces tâches de WM (mais ne serait pas efficace dans la tâche HIWM), mais également que la LTD serait le mécanisme responsable de cet oubli. Pour vérifier cette hypothèse, il faudrait mettre en évidence un phénomène de LTD, par enregistrement des EPSPs *in vivo* par exemple, au cours de la tâche LIWM, ce qui, comme vous allez le voir, faisait partie de mes objectifs de thèse.

4) Nuances de l'équation LTD = oubli - autres mécanismes impliqués

i Rôle de la LTD pour la mémoire, via son rôle pour l'oubli ?

Contrairement au point de vue développé dans la partie précédente sur le lien entre LTD et oubli, de nombreuses études ont suggéré pendant longtemps à l'inverse un rôle de la LTD dans la mémoire, que ce soit pour l'acquisition d'informations spatiales (Kemp and Manahan-Vaughan, 2007) ou pour la WM (Nakao et al., 2002; Zeng et al., 2001). Cependant, les arguments utilisés par les auteurs ne vont pas forcément à l'encontre de ceux que nous avons énoncés auparavant. En effet, Manahan-Vaughan remet en cause la conception de la LTD comme un simple miroir inverse de la LTP, qui n'aurait pour rôle que d'annuler les changements déclenchés par la LTP et d'effacer les informations de la mémoire (oubli passif) (Kemp and Manahan-Vaughan, 2007). Cette vision très passive du rôle de la LTD dans un oubli également passif de la mémoire ne correspondrait en effet pas à la réalité car la LTD n'est pas simplement le mécanisme moléculaire inverse de la LTP. Nous avons en effet bien montré précédemment que la LTD implique des acteurs moléculaires différents de la LTP. En particulier, les sites de phosphorylation et de déphosphorylation des AMPARs ne sont pas les mêmes pour la LTP et la LTD, tout comme les sous-types de NMDARs (Dalton et al., 2012) ou encore les mGluRs impliqués. De plus, l'annulation de changements de transmission synaptiques de la LTP par la LTD est également valable dans l'autre sens, avec une LTP qui peut renverser la dépression causée par la LTD (Nabavi et al., 2014). Cette bidirectionnalité des interactions entre LTP et LTD va donc à l'encontre d'un rôle seulement subalterne de la LTD pour effacer une LTP.

Nous sommes ainsi en accord avec les observations de Manahan-Vaughan et d'autres concernant le rôle actif de la LTD. La nuance entre nos points de vue provient de l'interprétation des résultats en lien avec la mémoire. En effet, là où Manahan-Vaughan, Zeng ou Nakao déduisent de leurs études un lien entre LTD et acquisition d'informations dans la mémoire (Kemp and Manahan-Vaughan, 2007; Nakao et al., 2002; Zeng et al., 2001), nous y voyons plutôt un lien dans l'oubli d'informations non pertinentes ou l'abstraction. Cependant, étant donné que cet oubli adaptatif est nécessaire au bon fonctionnement de la mémoire (justement en permettant l'abstraction ou l'effacement d'informations non pertinentes qui pourraient autrement générer des interférences), cela revient à dire que la LTD est en effet bien nécessaire à la mémoire. Finalement nous rejoignons la conclusion des auteurs cités, à savoir que la LTD a bien un rôle déterminant dans la mémoire, mais la différence d'interprétations réside dans le processus spécifique de mémoire dans lequel la LTD serait impliquée : acquisition d'informations ou oubli adaptatif ?

Par exemple, dans l'étude sur les souris SRF KO avec perturbation de la LTD hippocampique et déficit d'habituation comportementale à un nouveau contexte, une interprétation peut être que les souris n'ont pas bien encodé les informations spatiales, et donc que la LTD a un rôle dans l'acquisition des informations spatiales (Etkin et al., 2006). Cependant, nous y voyons plutôt un rôle de la LTD dans le processus d'habituation en lui-même qui nécessite une mise à jour de la représentation de l'environnement nouveau qui devient familier : cette mise à jour impliquerait l'abstraction de la représentation de l'environnement, qui nécessiterait un rôle actif de l'oubli (Richards and Frankland, 2017). Une mise à jour d'informations nécessite en effet l'encodage de nouvelles informations, mais

également la mise à l'écart, l'oubli, d'informations sans importance (détails enlevés lors du processus d'abstraction) ou n'étant plus d'actualité (pour des informations non pertinentes qui ne sont plus valides, lors d'une tâche de transfert en mémoire à long terme, ou lors du traitement des interférences en WM). Cette mise à jour des informations serait ainsi particulièrement essentielle dans le processus d'habituation qui permettrait l'abstraction d'un contexte, qui prend un certain temps et au cours duquel on aurait un décalage métabolique de la LTP vers la LTD (Manahan-Vaughan and Braunewell, 1999). En effet, nous supposons que l'acquisition initiale d'informations contextuelles reposerait plutôt sur des processus de LTP (voir partie III-A-2-ii), et on aurait ainsi une coopération entre LTP et LTD pour différents aspects de la mémoire (acquisition contexte/habituation). Ainsi, les résultats apparemment contradictoires sur l'importance de la LTP ou de la LTD pour la mise en mémoire d'un contexte pourraient simplement s'expliquer par la nécessité conjointe de la LTP et de la LTD (phénomènes pouvant se chevaucher et complexifier la détection de ces phénomènes *in vivo*) pour une mise en mémoire optimale d'informations. Néanmoins, dans tous les cas la LTD aurait bien un rôle actif pour la mise en mémoire.

ii Différences régionales du rôle de la LTD dans la mémoire/oubli

Depuis la première mise en évidence de la LTP dans l'hippocampe (Bliss and Lomo, 1973), de nombreuses études ont montré l'existence de la LTP et de la LTD dans de nombreuses structures cérébrales qui peuvent également être impliquées dans différentes formes de mémoire (Collingridge et al., 2010). Le rôle de la LTD dans la mémoire et l'oubli pourrait être différent selon la structure cérébrale considérée. En particulier, dans le cervelet les synapses entre les fibres parallèles et les cellules de Purkinje ont une propension beaucoup plus importante que les synapses hippocampiques à exprimer la LTD (Collingridge et al., 2010). Différentes études ont ainsi montré que la LTD à cette synapse du cervelet aurait un vrai rôle dans l'acquisition d'informations pour la formation de la mémoire (et non pas dans l'oubli adaptatif), pour des tâches plutôt motrices ou des composantes procédurales de tâches spatiales. Ce rôle de la LTD pour la mémoire (et non pas pour l'oubli) dans cette structure pourrait s'expliquer par le fait que les cellules de Purkinje sont de nature inhibitrices (GABAergiques) : leur inhibition (par la LTD) permettrait la désinhibition de neurones moteur en aval afin de promouvoir l'action motrice, l'apprentissage moteur. Cependant, la LTD dans d'autres structures cérébrales contenant des neurones excitateurs semble avoir un rôle similaire à celui de l'oubli que nous avons décrit dans l'hippocampe. Par exemple, dans le cortex visuel en développement, la LTD est induite après une privation monoculaire et est nécessaire à ses effets (Smith et al., 2009) : on peut voir un parallèle ici entre la non utilisation d'une information sensorielle et la non utilisation de la mémoire (conduisant au déclin) qui mettent en jeu la LTD. Dans l'amygdale également nous avons abordé des résultats qui semblent suggérer un rôle de la LTD dans l'oubli (Nabavi et al., 2014).

Au sein même d'une structure cérébrale comme l'hippocampe, il semblerait que la LTD pourrait avoir des rôles différents selon les aires considérées. Par exemple, l'équipe de Manahan-Vaughan a montré que bien que la LTD soit facilitée dans CA1 après l'exposition à un nouvel environnement contenant de nouveaux objets, ce n'est pas le cas dans le DG où la LTD est facilitée seulement par l'exposition à une réorganisation de grands indices visuels (Kemp and Manahan-Vaughan, 2007). Avec notre point de vue sur le rôle de la LTD dans l'habituation/abstraction du contexte, on pourrait y voir un rôle différent de CA1 et du DG dans l'abstraction de différents aspects du contexte.

Neurogénèse adulte

Nous avons précédemment abordé le rôle positif de la neurogénèse sur la mémoire à long terme dans une tâche de conditionnement contextuel à la peur (Saxe et al., 2006). Cependant, la neurogénèse pourrait avoir un rôle dual dans la mémoire et l'oubli, et de nombreuses études récentes suggèrent en effet un rôle de la neurogénèse dans l'oubli (Akers et al., 2014; Alam et al., 2018; Epp et al., 2016; Gao et al., 2018; Ishikawa et al., 2016; Kitamura et al., 2009; Richards and Frankland, 2017). Tout d'abord, certaines études ont utilisé le fait que l'exercice physique augmente la production de nouveaux neurones par la neurogénèse adulte dans le DG des souris (van Praag et al., 1999) afin d'en étudier l'effet sur l'oubli au sein de tâches comportementales. Par exemple, Akers et ses collaborateurs ont soumis des souris à une tâche de conditionnement contextuel de peur, et durant les 6 semaines suivant l'encodage de cette tâche les souris avaient ou non accès à une roue dans leur cage avant le test de leur mémoire de peur (Akers et al., 2014). Comme attendu, l'exercice physique chez les souris ayant accès à la roue a doublé les taux de neurogénèse, et cela a eu pour conséquence un affaiblissement de leur mémoire de peur. Cet effet facilitateur de la neurogénèse sur l'oubli de mémoires stockées à long terme a été montré dans d'autres tâches mnésiques dépendantes de l'hippocampe telles que la piscine de Morris, le labyrinthe de Barnes, l'*inhibitory avoidance*, ou l'association contexte-odeur (Akers et al., 2014; Epp et al., 2016; Ishikawa et al., 2016). L'effet a également été montré en utilisant d'autres méthodes d'augmentation de la neurogénèse/survie des nouveaux neurones de manière pharmacologique ou génétique (Richards and Frankland, 2017). Un article récent a également montré que l'oubli d'un conditionnement contextuel à la peur induit par augmentation de la neurogénèse présente un gradient temporel, avec un oubli seulement lorsque la neurogénèse est augmentée immédiatement après le conditionnement, avant que la mémoire ne devienne indépendante de l'hippocampe (Gao et al., 2018). A l'inverse, l'inhibition de la neurogénèse hippocampique prolonge la durée de la mémoire à long terme (et donc réduit l'oubli). En effet, dans une tâche classique de piscine de Morris les souris contrôles montrent un oubli important de la position de la plateforme 6 semaines après la fin de l'entraînement, alors que ce n'est pas le cas chez les souris chez lesquelles on a supprimé la neurogénèse et qui se souviennent encore très bien de la position de la plateforme (Epp et al., 2016). Ces résultats suggèrent donc un rôle de la neurogénèse dans l'oubli par déclin de la trace mnésique. Cependant, la neurogénèse pourrait également être impliquée dans la flexibilité cognitive étant donné que l'augmentation de la neurogénèse améliore les performances dans un test de transfert réalisé en de piscine de Morris (Epp et al., 2016). Plus particulièrement, la neurogénèse pourrait favoriser l'oubli d'informations non pertinentes qui peuvent générer des interférences proactives lorsqu'elles rentrent en conflit avec l'apprentissage actuel, comme montré avec une tâche d'association odeur-contexte dans cet article. La neurogénèse aurait donc non seulement un rôle dans l'oubli par déclin des traces mnésiques, mais également dans l'oubli par interférences.

Plusieurs études ont cherché à disséquer le mécanisme d'action de la neurogénèse pour la mémoire et l'oubli en étudiant sa contribution dans la modulation de la LTP en particulier. Par exemple, une étude a montré que l'ablation de la neurogénèse (par irradiation) augmente le maintien de la LTP *in vivo* chez le rat non anesthésié. Alors que le niveau de potentialisation revient au niveau de base une semaine après induction chez les rats contrôles, cette LTP était encore visible deux semaines post-induction chez les rats irradiés (Kitamura et al., 2009). Abraham et ses collaborateurs ont réalisé l'expérience inverse en plaçant des rats dans un environnement enrichi (ce qui suffit à augmenter la neurogénèse) après l'induction d'une LTP (Kempermann et al., 1997). Cette manipulation suffit à accélérer le déclin d'une LTP qui durait pourtant plusieurs dizaines de jours chez

les rats contrôles sans enrichissement (Abraham et al., 2002). La neurogénèse participerait donc au déclin de la LTP, en lien avec son rôle dans l'oubli par déclin de mémoires à long terme que nous avons abordé dans le paragraphe précédent. Cependant, le lien direct entre neurogénèse, déclin de la LTP et déclin mnésique n'avait pas été clairement établi jusqu'à une étude récente (Alam et al., 2018). En effet, dans cette étude les auteurs ont réalisé des altérations antérogrades de la mémoire par saturation de la LTP. La saturation de la LTP dans le DG perturbe ainsi la mise en mémoire subséquente d'informations relatives à un conditionnement contextuel à la peur. Cette LTP va décliner progressivement au bout de quelques jours, restaurant les capacités de mémorisation des rats, et les auteurs ont étudié le rôle de la neurogénèse dans ce déclin et dans la restauration des capacités mnésiques. Ils ont ainsi montré que l'ablation de la neurogénèse par irradiation, avant la saturation de la LTP, prolonge le maintien de la LTP et également la période de perturbation de la mémoire. A l'inverse, l'augmentation de la neurogénèse avant la saturation de la LTP et l'apprentissage accélère le déclin de la LTP et la restauration des capacités mnésiques perturbées par l'induction de LTP. Ces résultats suggèrent donc que la neurogénèse a un rôle dans l'oubli par déclin des traces mnésiques, potentiellement en favorisant le déclin de la potentialisation produite par l'apprentissage. Cependant, il faut noter que la neurogénèse hippocampique n'aboutit pas toujours à une perte de mémoire, mais pourrait participer à la consolidation systémique (comme abordé dans la partie II-D-1) de la mémoire en favorisant le désengagement de l'hippocampe dans le support de la trace mnésique au profit du néocortex, afin de restaurer les capacités d'encodage mnésique de l'hippocampe et d'éviter sa saturation (Kitamura et al., 2009; Richards and Frankland, 2017).

En lien avec cette hypothèse, l'équipe de Frankland a proposé un mécanisme par lequel la neurogénèse pourrait permettre l'oubli (Frankland et al., 2013). En effet, durant l'intégration des nouveaux neurones au sein du DG, les nouvelles cellules granulaires pourraient être en compétition avec les cellules matures, en établissant de nouvelles connexions synaptiques qui pourraient coexister ou même remplacer les connexions déjà établies. Ce remodelage structurel pourrait donc conduire à l'effacement de traces mnésiques préexistantes, tout en restituant les capacités de stockage mnésique dans l'hippocampe. Alam et ses collaborateurs proposent également un lien entre baisse de la neurogénèse avec l'âge et baisse des capacités mnésiques (Alam et al., 2018). En effet, il a été montré que le déclin de la neurogénèse avec l'âge est associé avec un déclin mnésique dans certaines formes de mémoire dépendantes de l'hippocampe (Villeda et al., 2011). Il est donc possible que la diminution de la neurogénèse chez les individus âgés entraîne une diminution de l'élimination des traces mnésiques hippocampiques associées à des traces mnésiques corticales déjà consolidées. Cette diminution de l'élimination des traces mnésiques hippocampiques réduirait donc la capacité de l'hippocampe à acquérir de nouvelles mémoires.

Synaptic downscaling

Nous avons vu que l'apprentissage induit une augmentation des poids synaptiques au niveau des synapses spécifiquement impliquées dans la trace mnésique, ce qui peut conduire à une forme de plasticité intrinsèque avec une augmentation d'excitabilité neuronale (Titley et al., 2017) (comme on l'a vu précédemment dans la partie III-A-3-iii). De plus, même si nous venons d'aborder le rôle de la neurogénèse dans le déclin des traces mnésiques, nous avons également montré dans la partie précédente que la neurogénèse hippocampique a également un rôle dans la mémoire (Denny et al., 2012; Drew et al., 2010; Dupret et al., 2008), et qu'elle est notamment augmentée après des tâches mnésiques dépendantes de l'hippocampe (Gould et al., 1999). Or, les nouveaux neurones sont plus excitables et plus plastiques que les cellules granulaires matures (Danielson et al., 2016; Schmidt-Hieber et al., 2004). Par conséquent, leur ajout dans le réseau hippocampique, notamment en réponse à un apprentissage, va augmenter le niveau d'excitation globale du circuit. Ainsi, les phénomènes de

potentialisation au niveau des neurones matures et l'addition de ces nouveaux neurones impliqueraient un processus d'homéostasie pour empêcher la saturation du réseau et restaurer des capacités de plasticité et de mémoire. La seule existence de mécanismes de plasticité synaptique (LTP ou LTD) pourrait en effet conduire théoriquement à une excitation épileptogène ou une quiescence totale du circuit neuronal (Citri and Malenka, 2008). Ainsi il existerait des mécanismes de *synaptic scaling* (dont les mécanismes moléculaires ne sont pas bien connus), une forme de plasticité homéostatique, qui contrebalancerait les effets potentiellement néfastes de changements de plasticité synaptique à long terme à des synapses spécifiques, en modifiant la transmission globale à toutes les synapses d'un neurone donné (mis en évidence dans l'article (Turrigiano et al., 1998)). En particulier, un *synaptic downscaling* permettrait de diminuer la force de transmission globale du réseau (augmentée par l'apprentissage) afin de restaurer les capacités d'encodage et de plasticité, tout en préservant les poids relatifs des synapses individuelles et donc les différents engrammes stockés (Citri and Malenka, 2008; Tononi and Cirelli, 2014). Certains engrammes, correspondant à des souvenirs non fréquemment réactivés, pourraient cependant disparaître au cours de ce processus. Le *synaptic downscaling* serait donc différent de processus de LTD, car il ne serait pas spécifique de certaines synapses, et ne dépendrait pas de l'activité des neurones. Cependant, comme la LTD, il aboutirait à l'affaiblissement de la transmission synaptique et à la diminution de la taille des synapses.

Ce mécanisme de *synaptic downscaling* pourrait en théorie avoir lieu à tout moment, mais certaines phases de sommeil pourraient être particulièrement favorables à ce processus en raison de l'absence de tout nouvel apprentissage/stimulation sensorielle durant cet état de vigilance bien particulier, comme nous allons le voir dans la partie suivante (Tononi and Cirelli, 2014). Ainsi, la neurogénèse et le *synaptic downscaling* au cours du sommeil pourraient présenter des rôles complémentaires pour la diminution de la force synaptique nécessaire à l'oubli, en plus de processus de LTD que nous avons abordé précédemment.

IV- Rôle des états de sommeil et de leurs oscillations dans la mémoire et l'oubli

"It is a common experience that a problem difficult at night is resolved in the morning after the committee of sleep has worked on it." John Steinbeck (1902-1968)

Dans les trois premières parties introductives de cette thèse, nous avons abordé la question « What ? » en détaillant *de quoi* nous parlions: des différentes formes de mémoire et d'oubli. Puis nous avons essayé de répondre à la question « Where ? » en discutant de la localisation de ces processus de mémoires et d'oublis et donc du rôle de différentes aires cérébrales dans ces processus. Enfin, nous avons abordé la question « How ? » en exposant *comment* ces processus se mettraient en place dans le cerveau et en détaillant les différents mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués (en particulier ceux relatifs à la LTP et la LTD). Il nous reste maintenant à aborder une dernière question qui est « When ? », *quand* ces processus de mémorisation ou d'oubli ont-ils lieu ? En effet, on peut se demander quel est le moment privilégié dans la journée d'un individu qui lui permet d'encoder de nouvelles informations ou au contraire d'en oublier d'autres. Etant donné que la consolidation de la mémoire est sensible aux interférences provenant de l'arrivée et du stockage de nouvelles informations (Wixted, 2004), on peut supposer que cette consolidation serait favorisée dans un état physiologique où l'individu est isolé du monde extérieur et de ses perceptions (Jenkins and Dallenbach, 1924). Le sommeil apparaît donc comme un état propice à cette consolidation de la mémoire, mais peut-être

également, comme on va le voir, à l'oubli adaptatif d'informations non pertinentes auxquelles nous sommes confrontés en permanence quand nous sommes éveillés, puisque notre cerveau au repos serait plus à même de faire un tri parmi nos souvenirs.

A) Le cycle veille-sommeil et sa régulation

Le sommeil étant plutôt abordé *via* son rôle dans la mémoire et l'oubli dans cette thèse, nous n'allons pas détailler les mécanismes précis de sa régulation et les aires cérébrales impliquées dans l'alternance du cycle veille-sommeil. Dans cette partie, nous allons plutôt donner les caractéristiques principales des états de vigilance, en particulier d'un point de vue électrophysiologique, puisqu'elles vont nous intéresser dans la suite de ce manuscrit.

1) Différents états de vigilance : caractérisation électrophysiologique

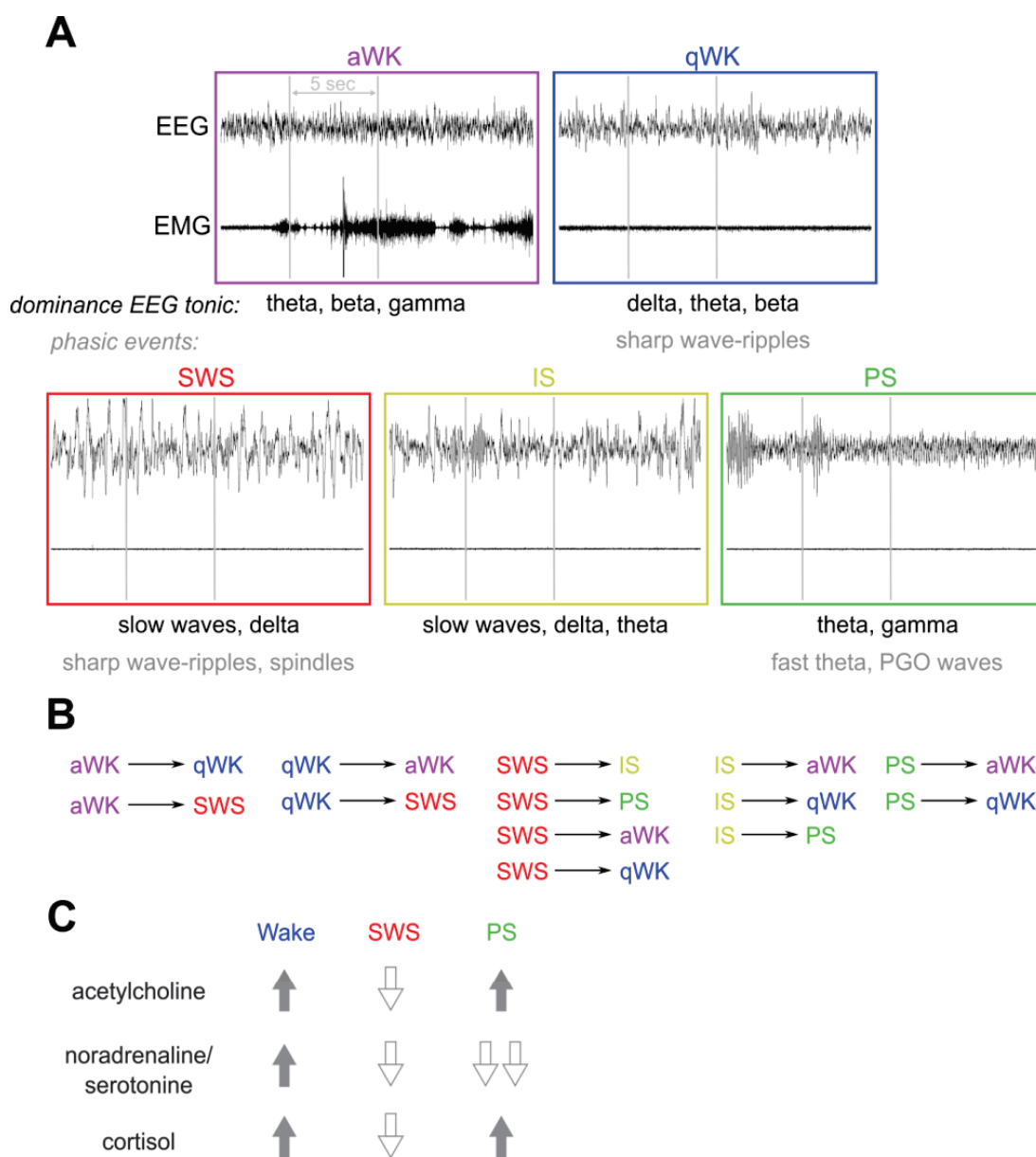


Figure 22 : Cinq états de vigilance caractérisés par les enregistrements EEG et EMG chez le rat. A) Les cinq états sont l'éveil actif (aWK), l'éveil calme (qWK), le sommeil lent (SWS), le sommeil intermédiaire (IS) et le sommeil paradoxal (PS). Ils sont caractérisés ici chez le rat à l'aide de l'activité cérébrale visible sur l'EEG, et de l'activité musculaire visible sur l'EMG. B) Liste exhaustive de toutes les transitions possibles entre

les cinq états de vigilance chez le rat. C) Changements de concentration en neurotransmetteurs et neuromodulateurs au cours des trois grands états de vigilance : éveil, sommeil lent et sommeil paradoxal.

On peut définir le sommeil par opposition à l'éveil comme un état physiologique périodique et réversible, présent chez la majorité des espèces vivantes sous différentes formes, durant lequel le sujet est immobile, dans une posture particulière, et moins réactif aux stimulations extérieures (Siegel, 2005). Le sommeil a ainsi longtemps été considéré comme une simple absence d'éveil, mais l'étude de l'activité cérébrale au cours du sommeil depuis les années 50 a montré qu'il s'agit d'un état à la fois dynamique et multiformes, au sein duquel on peut distinguer différentes phases. En effet, Michel Jouvet découvrait en 1959 un état de sommeil très profond, avec une activité cérébrale pourtant très élevée et proche de celle de l'éveil mais paradoxalement accompagnée d'une paralysie musculaire (qui n'est pas toujours complète, voire (Mazza et al., 2014)), en opposition à une autre phase de sommeil avec une activité cérébrale beaucoup plus lente (Jouvet et al., 1959). C'est de cette découverte qu'est née la distinction entre les deux grandes phases du sommeil que nous connaissons aujourd'hui : le sommeil paradoxal (PS, *Paradoxical Sleep*) et le sommeil lent (SWS, *Slow Wave Sleep*). Ces deux états ont été retrouvés chez tous les mammifères terrestres étudiés ainsi que chez les oiseaux, et il est possible qu'ils aient émergé chez un ancêtre commun que partagent ces deux classes de vertébrés avec les reptiles, étant donné qu'on retrouve également une dichotomie du sommeil chez les lézards (Libourel et al., 2018). Contrairement au rongeur qui est utilisé comme modèle dans cette thèse et chez qui le SWS est unitaire, chez l'Homme, celui-ci se subdivise encore en trois ou quatre stades, qui vont du SWS léger au SWS profond.

Chez les rongeurs, l'étude du cycle veille-sommeil se fait classiquement par l'enregistrement de l'encéphalogramme (EEG) et de l'électromyogramme (EMG) (classiquement enregistré au niveau des muscles de la nuque de l'animal) qui permettent de caractériser l'activité cérébrale et musculaire de cinq états de vigilance (**Figure 22A**). Au sein même de l'éveil, on peut différencier 1) l'éveil actif (*active wake* aWK) qui se distingue par une activité EEG rapide (avec une dominance d'oscillations thêta 5-8Hz, mais également d'oscillations beta 14-30Hz ou gamma 35-95Hz) et de faible amplitude accompagnée d'un EMG de forte amplitude et variable selon les mouvements de l'animal, et 2) l'éveil calme (*quiet wake* qWK) avec une activité EEG plus lente (ondes lentes dans la bande delta 2-4Hz de plus faible amplitude que celles du SWS, mais avec encore la présence d'oscillations thêta et beta comme l'éveil actif) et moins d'activité musculaire. Ces deux états d'éveil sont réellement différents d'un point de vue physiologique, avec notamment un rôle différent des oscillations beta dans l'aWK qui traduiraient par leur association avec les ondes gamma un processus cognitif, alors que les ondes beta associées à l'activité ondes lentes et thêta en qWK seraient caractéristiques d'un besoin de sommeil (Grønli et al., 2016). On distingue ensuite le SWS (*SWS Slow Wave Sleep* ou *non-REM sleep* en opposition au PS ou *REM sleep*) comme le premier état du sommeil et le plus abondant en durée chez les rongeurs. Il se caractérise par une faible tonicité musculaire sur l'EMG (l'animal étant immobile), ainsi que par des ondes lentes néocorticales sur l'EEG (dans la bande de fréquence des ondes lentes 0.5-2Hz et delta 2-4Hz) de forte amplitude qui peuvent être périodiquement accompagnées d'épisodes de fuseaux (*spindles*) de plus haute fréquence (9-14Hz dans la bande sigma) qui peuvent durer généralement entre 1 et 3 secondes (Rasch and Born, 2013). Durant ce SWS, ainsi que durant l'éveil calme, des enregistrements dans l'hippocampe (à l'aide de l'enregistrement des LFP, *Local Field Potentials*) peuvent également révéler la présence d'évènements transitoires appelés *sharp wave ripples* (SWRs - 100-300Hz). Après en général plusieurs épisodes de SWS, les rongeurs peuvent passer dans un stade de PS. Au niveau moteur, cette phase de sommeil profond est caractérisée par une activité oculomotrice phasique visible sur l'EOG électro-oculogramme (d'où son autre dénomination de *REM sleep* pour *rapid eye movement sleep*, mouvements oculaires rapides en

anglais) ainsi que des spasmes (*twitches*) au niveau des muscles des extrémités et du visage, qui s'opposent étrangement à une atonie musculaire des muscles posturaux. Cette atonie musculaire est visible sur l'EMG avec une activité très basse et diminuée par rapport à celle du SWS. Au niveau de l'EEG, l'activité cérébrale est paradoxalement très proche de celle de l'éveil dans cet état de sommeil très profond : on a une présence d'oscillations toniques dans la bande thêta (5-8Hz) de faible amplitude, associées avec des événements phasiques (bouffées) de thêta rapide (dans la bande sigma 9-14Hz) (Montgomery et al., 2008). De plus, comme en éveil, on peut enregistrer une activité de haute fréquence dans la bande gamma (35-95Hz). A noter que ce PS est fréquemment associé aux rêves chez l'Homme, car c'est quand les individus sont réveillés pendant cette phase de sommeil qu'ils rapportent le plus d'expériences de rêves (au contenu généralement le plus riche). Enfin, on peut définir chez le rongeur un état de sommeil intermédiaire (*intermediate sleep*, IS, ou sommeil de transition) entre le SWS et le PS, qui se caractérise en EEG par une alternance d'ondes lentes (proches de celles du SWS) et d'oscillation thêta (Ambrosini and Giuditta, 2001; Glin et al., 1991). Cet état de transition n'est pas bien caractérisé, et certains l'incluent dans le PS ou le SWS. Cependant, des données de notre équipe (Rosier, 2017) et d'autres (Ambrosini and Giuditta, 2001; Datta and O'Malley, 2013) mettent en évidence un rôle spécifique de l'IS dans la mémoire émotionnelle, ce qui suggère qu'il serait un état de vigilance à part entière. Ces cinq états de vigilance caractérisés chez le rongeur ne peuvent s'enchaîner que selon des séquences bien spécifiques (**Figure 22B**).

En plus des caractéristiques électrophysiologiques des différents états de vigilance, ceux-ci peuvent également se différencier par des concentrations en neurotransmetteurs et neuromodulateurs particulières (**Figure 22C**) (Rasch and Born, 2013). En effet, l'activité cholinergique est élevée durant l'éveil, atteint un minimum en SWS et remonte au même niveau que l'éveil, voir au-dessus, durant les épisodes de PS. Il en est de même pour les niveaux de l'hormone de stress cortisol. Les concentrations en noradrénaline et sérotonine sont elles maximales en éveil, diminuent à un niveau intermédiaire en SWS et sont minimales en PS.

2) Caractérisation et génération des oscillations principales

Nota bene: Les mécanismes de génération des oscillations cérébrales n'étant pas au cœur de ma thèse, cette partie a pour but de donner quelques bases anatomiques sur la génération des oscillations principales.

Les ondes lentes (0.5-2Hz) sont composées d'une alternance entre des *up-states* (périodes de dépolarisation et d'activité des neurones) et des *down-states* (période d'hyperpolarisation et de silence des neurones) généralisés dans le cortex, le thalamus et le striatum (Headley and Paré, 2017). Ces ondes lentes sont souvent regroupées avec les oscillations delta (2-5Hz). L'ensemble de ces deux oscillations représentent l'activité à ondes lentes (SWA, *Slow Wave activity*). Ces oscillations ont principalement lieu durant le SWS et l'éveil calme, et sont générées par le thalamus et par les différentes couches corticales (Steriade et al., 1993). Durant le SWS, et en association avec les *up-states* des oscillations lentes, on retrouve également des événements phasiques nommés *spindles* (9-14Hz, dans la bande sigma) générés par le thalamus et qui se propagent dans tout le cortex. Les oscillations lentes corticales interagissent également avec l'hippocampe qui reçoit des *inputs via* le cortex entorhinal, et qui génère des oscillations lentes de plus faible amplitude que celles enregistrées dans le cortex et sans la séparation claire entre les *up-states* et le *down-states* corticaux : on parle de *large-amplitude irregular activity* (LIA) dans l'hippocampe (Jarosiewicz et al., 2002). Cette LIA hippocampique est ponctuée d'événements phasiques que sont les *sharp wave-ripples* (SWRs). Ces SWRs sont des "pointe-ondes" générées dans CA3 superposées à une oscillation *ripple* de très haute fréquence provenant de CA1 (100-300Hz) (Rasch and Born, 2013). Les SWRs hippocampiques du SWS sont synchronisées avec les *spindles* et les *up-states* corticaux (Battaglia et al., 2004; Siapas and Wilson, 1998; Sirota et al., 2003).

Les oscillations thêta (5-8Hz) sont prédominantes durant l'éveil actif (et en lien avec le déplacement ou l'exploration de l'animal) et durant le PS dans l'hippocampe (Headley and Paré, 2017). La génération du rythme thêta hippocampique n'a pas encore été totalement élucidée. L'hypothèse classique est la génération du thêta par la projection cholinergique et GABAergique sur l'hippocampe du septum médian et de la bande diagonale de Broca, qui aurait un rôle de *pacemaker*, qui aboutirait à un rythme thêta global et unifié (Buzsaki, 2002). En effet, la lésion de ces projections entraîne une importante réduction du thêta hippocampique. Cependant, de nombreuses preuves expérimentales suggèrent l'existence de plusieurs générateurs de thêta (Goutagny et al., 2009; Montgomery et al., 2009), parmi lesquels on trouverait l'*input* du cortex entorhinal sur l'hippocampe ou encore les réseaux inhibiteurs hippocampiques. Par exemple, une étude récente de *patch clamp in vivo* a montré que le rythme thêta au sein du DG est généré par l'*input* excitateur du cortex entorhinal (Pernia-Andrade and Jonas, 2014). Contrairement à l'hippocampe, les régions corticales, comme le striatum, ne montrent pas d'oscillations thêta importantes à l'exception du cortex préfrontal durant l'éveil (Headley and Paré, 2017).

Dans l'hippocampe, les décharges des neurones sont non seulement synchronisées par les oscillations thêta durant l'éveil et le PS, mais également par les oscillations gamma (35-100Hz). Contrairement aux régions corticales sensorielles dans lesquelles les ondes gamma sont induites par des stimulations sensorielles, les oscillations gamma de l'hippocampe sont permanentes et indépendantes d'une stimulation, c'est pourquoi on les retrouve également durant le PS dans cette structure (Csicsvari et al., 2003). Les oscillations gamma peuvent se classer en bas gamma (35-50Hz) et haut gamma (50-100Hz). Le bas gamma serait généré par l'*input* de CA3 sur CA1, et coexisterait avec les SWRs de l'éveil (Carr et al., 2012). Le haut gamma serait majoritairement présent dans le DG, et serait généré par l'inhibition provenant des interneurons locaux sur les cellules granulaires (Buzsaki and Wang, 2012), et également par l'*input* du cortex entorhinal, puisque la lésion de ce cortex provoque la diminution de la puissance et de la fréquence des oscillations gamma dans le DG (Bragin et al., 1995). Une étude récente de *patch clamp in vitro* a montré que le rythme gamma dans le DG serait majoritairement généré par les interneurons inhibiteurs (Pernia-Andrade and Jonas, 2014). La puissance des oscillations gamma est aussi corrélée positivement avec la présence d'oscillations thêta, et on a généralement un couplage de phase entre ces deux oscillations (Bragin et al., 1995; Headley and Paré, 2017).

Durant le PS, on retrouve des événements phasiques tels que les ondes PGO (Ponto-Geniculo-Occipital), qui sont générées au niveau du pont dans le tronc cérébral et se propagent surtout dans le noyau géniculé latéral et dans le cortex visuel (chez le chat) (Sakai et al., 1976), et peut-être vers l'hippocampe ou l'amygdale (Datta, 2000). Ces ondes PGO sont associées aux mouvements oculaires rapides caractéristiques du PS. Elles ont pu notamment être enregistrées chez le rat, le chat ou le macaque, le plus souvent grâce à des électrodes implantées dans le pont, mais leur existence n'a pas pu être démontrée chez l'Homme. Ces ondes PGO du PS sont associées à d'autres événements phasiques hippocampiques de thêta rapide/phasique (9-14Hz, bande sigma) et également de gamma rapide (120-160Hz) (Brankačk et al., 2012; Karashima et al., 2005).

Durant l'aWK, on retrouve, en plus des rythmes thêta et gamma des oscillations beta (14-30Hz). Ces oscillations beta sont principalement associées à des stimulations sensorielles de manière conjointe aux oscillations gamma de l'éveil actif, en particulier dans les aires corticales et dans le système olfactif (Grønli et al., 2016; Martin and Ravel, 2014). En revanche, durant le qWK, les oscillations beta sont plutôt associées aux ondes lentes et au thêta et sont liées à la pression de sommeil (Grønli et al., 2016).

3) Régulation du cycle veille-sommeil

i Processus circadien

Les différents états de vigilance présentent des quantités distribuées de manière hétérogène selon un rythme circadien propre à l'espèce considérée. Par exemple, chez l'Homme, une espèce principalement diurne, on a une première hétérogénéité entre la phase lumineuse dominée par l'éveil, et la phase sombre qui concentre les phases de sommeil. Mais même au sein de la phase sombre on a une répartition circadienne entre les phases de sommeil, avec davantage de SWS en début de nuit, et une fin de nuit plus riche en PS (Plihal and Born, 1997). A l'inverse, les rongeurs sont des animaux nocturnes, et la majorité de leurs périodes de sommeil se situent durant la phase lumineuse (Yasnikov and Deboer, 2012), même si leur sommeil est beaucoup plus fragmenté que chez l'Homme. En effet, ces animaux passent en moyenne 30% de la période sombre en sommeil, contre 70% en phase claire. La souris en particulier passe en moyenne 20% de sa phase sombre en SWS et 1% en SP, contre 60% et 6% durant sa phase lumineuse (Yasnikov and Deboer, 2012). Ce contrôle circadien du cycle veille-sommeil est permis par les horloges biologiques internes impliquant différentes hormones, que j'ai néanmoins choisi de ne pas détailler ici.

ii Processus homéostatique

En plus de la modulation circadienne des quantités d'états de vigilance au cours d'une journée, celles-ci sont également régulées par un processus homéostatique. En effet, au cours d'une période d'éveil prolongée, on assiste à une augmentation progressive de la pression de sommeil (du "besoin de dormir"), qui va diminuer dès que l'individu va s'endormir. En cas de privation de sommeil, la pression homéostatique est tellement forte que les individus peuvent présenter des micro-sommeils en restant pourtant globalement éveillés (Arnal et al., 2015); et lorsqu'ils ont enfin la possibilité de dormir, on observe une compensation de la dette de sommeil par une augmentation des quantités de sommeil appelé « rebond » (Ravassard et al., 2016). Ce rebond de sommeil peut être spécifique d'une phase de sommeil. Par exemple, on peut assister à un rebond spécifique de PS si la privation est restreinte à cette phase de sommeil.

B) Les preuves du rôle du sommeil dans la mémoire

Il est de notoriété publique que le sommeil est bénéfique pour notre mémoire. En particulier, il a été montré chez l'Homme que le sommeil serait aussi déterminant pour une bonne consolidation mnésique que la répétition d'un apprentissage (Mazza et al., 2016). Dans cette partie, nous allons aborder les preuves expérimentales suggérant un lien entre les phases du sommeil (SWS, PS) de par leurs quantités, leurs oscillations et leur neuromodulation, avec la consolidation de la mémoire. Les résultats principaux sont résumés dans la **Figure 25**.

1) Rôle différentiel du sommeil lent et paradoxal pour la mémoire déclarative et non déclarative chez l'Homme

Dès 1885, Ebbinghaus avait remarqué dans sa courbe de l'oubli que sa mémoire pour les listes de syllabes diminuait moins rapidement au cours de périodes de sommeil (Ebbinghaus, 1885). Cette observation a été confirmée expérimentalement par Jenkins et Dallenbach en 1924 (Jenkins and Dallenbach, 1924). Nous avons déjà abordé leur étude dans la partie I-E-2-i, qui fut l'un des premiers arguments en faveur de l'oubli par interférences. En effet, ces auteurs apprenaient des listes de syllabes, puis testaient leur mémoire après une période d'éveil ou après une période équivalente de sommeil. Etant donné que leur mémoire des syllabes apprises était meilleure après cette période de sommeil, ils en ont conclu à l'époque que celui-ci avait un simple rôle protecteur contre les interférences qui pourraient provenir de l'encodage de nouvelles informations au cours de l'éveil. En

effet, on considérait à l'époque que le sommeil était un état dans lequel notre cerveau était inactif. Cette vision passive du rôle du sommeil a néanmoins été remise en cause par la suite avec la découverte du PS qui est caractérisé par une activité cérébrale intense (Jouvet et al., 1959). Cette découverte a ainsi permis de voir émerger la vision d'un rôle plus actif du sommeil dans la consolidation de la mémoire (et dans l'oubli par extension comme on va le voir), avec un rôle potentiellement différent pour le SWS et le PS.

Une première manière d'étudier le rôle du sommeil dans la mémoire est de reproduire le protocole de Jenkins et Dallenbach en faisant apprendre aux sujets une tâche mnésique juste avant une période de sommeil. En particulier, chez l'Homme, nous avons vu qu'on peut différencier la mémoire déclarative de la mémoire non déclarative (dans laquelle on trouve par exemple la mémoire procédurale). Les études sur le rôle du sommeil dans la mémoire différencient ainsi souvent ces deux formes de mémoire, avec un rôle différentiel du SWS et du PS sur celles-ci. Par exemple, il a été montré que le SWS serait spécifiquement bénéfique à l'apprentissage de tâches de mémoire déclarative (sans effet sur des tâches de mémoire procédurale), y compris quand celui-ci a lieu au cours de siestes de moins de 10 minutes (Lahl et al., 2008; Tucker et al., 2006). La dissociation entre le rôle du SWS et du PS dans la mémoire chez l'Homme a souvent été faite en comparant les effets du sommeil de début de nuit (plus riche en SWS) au sommeil de fin de nuit (plus riche en PS) sur les performances dans une tâche apprise juste avant la période de sommeil (Plihal and Born, 1997; Verleger et al., 2008; Wagner et al., 2003). Ainsi, ces études ont montré qu'alors que la mémoire déclarative bénéficiait du sommeil de début de nuit, la mémoire non déclarative bénéficiait davantage du sommeil de fin de nuit (selon l'hypothèse du *dual-process*) suggérant un rôle plus prononcé du SWS dans la mémoire déclarative et du PS en mémoire non déclarative. Non seulement la mise en mémoire bénéficie de certaines phases de sommeil, mais elle influencerait également en retour directement sur les quantités de sommeil. En effet, des augmentations spécifiques de PS ont été mises en évidence après l'acquisition de tâches motrices (Buchegger et al., 1991), et ces quantités de PS pouvaient aussi prédire l'amélioration des performances dans ces tâches (Fischer et al., 2002). Cependant, d'autres études remettent en question la séparation entre PS/mémoire procédurale et SWS/mémoire déclarative, en montrant par exemple que la consolidation de mémoires procédurales pourrait nécessiter un rôle initial du SWS puis une contribution du PS (Stickgold et al., 2000). Enfin, un rôle du sommeil a été suggéré pour la séparation de mémoires déclaratives et non déclaratives qui seraient en compétition à l'éveil et qui pourraient être consolidées de manière séparée durant le sommeil. En effet, il a été montré que l'apprentissage d'une tâche déclarative après une tâche procédurale peut perturber la consolidation de la mémoire procédurale et la performance lors du test, sauf si l'apprentissage est suivi par une période de sommeil (Brown and Robertson, 2007).

Une approche plus causale pour déterminer le rôle d'une phase de sommeil dans la mémoire est la privation spécifique de sommeil. Par exemple, il a été montré qu'une privation spécifique de PS diminue la réactivité à des images émotionnelles aversives (Lara-Carrasco et al., 2009). Cependant, cette méthode de privation de PS n'a pas toujours démontré un rôle de cette phase de sommeil dans la mémoire (Chernik, 1972), qui dépendrait peut-être de la complexité de la tâche mnésique testée. Le rôle particulier du SWS dans la consolidation mnésique pourrait impliquer des réactivations, lors du sommeil, de souvenirs ayant été encodés durant la période d'éveil précédente, comme montré dans une étude de Rasch sur laquelle nous reviendrons plus tard (Rasch et al., 2007). Enfin, il a été montré par IRMf et privation de sommeil après une tâche mnésique que le sommeil serait nécessaire pour le "transfert" des mémoires déclaratives de l'hippocampe vers le néocortex, lors du processus de consolidation systémique (Gais et al., 2007).

2) Preuves des rôles du sommeil paradoxal et du sommeil lent pour la mémoire chez les rongeurs

La distinction entre mémoire déclarative et non déclarative n'étant pas si claire chez l'animal, les études réalisées sur lui ont davantage cherché à disséquer le rôle des phases de sommeil sur l'acquisition ou la consolidation de tâches comportementales diverses, en faisant davantage une distinction entre mémoire à long terme et mémoire à court terme ou entre mémoire dépendante ou non de l'hippocampe.

i Rôle du sommeil paradoxal dans la consolidation mnésique

Les études sur le rôle des phases de sommeil dans la mémoire chez le rongeur se sont tout d'abord beaucoup concentrées sur le rôle du PS dans la consolidation mnésique, en raison de la découverte de l'intense activité cérébrale ayant lieu durant cet état de sommeil, assez similaire à celle de l'éveil. D'ailleurs, il a été montré que des rats peuvent apprendre une tâche de conditionnement classique lorsque les stimuli conditionnel (CS) et inconditionnel (US) sont associés et présentés durant le PS, mais pas durant le SWS (Maho and Bloch, 1992). Les principales données expérimentales sur le rôle du PS dans la mémoire chez l'animal sont résumées sur la **Figure 23**.

Augmentation des durées de sommeil paradoxal post-apprentissage

Comme chez l'Homme, une augmentation des quantités de PS peut être observée chez les rongeurs dans les premières heures qui suivent diverses tâches mnésiques (Leconte et al., 1973; Lucero, 1970). Ces premières études arrêtaient les enregistrements polysomnographiques seulement quelques heures après l'apprentissage, car il était supposé qu'après ces premières heures le PS n'avait plus de rôle dans la consolidation de la mémoire. Cependant, des auteurs ont par la suite prolongé ces enregistrements de 24h, et ils ont montré que l'augmentation de PS (en comparaison avec 24h de *Baseline*) peut persister jusqu'à 24h, avec une latence d'apparition variable : l'augmentation peut être immédiate (Smith et al., 1974) ou apparaître seulement 6 heures après l'apprentissage (Fishbein et al., 1974) (**Figure 23**). Cette augmentation retardée dans le temps des quantités de PS suivant l'apprentissage a été montrée pour des tâches variées telles que l'*active avoidance* (Fishbein et al., 1974; Smith et al., 1974, 1980), la piscine de Morris (Smith and Rose, 1996), ou encore des tâches appétitives de conditionnement opérant (Smith and Wong, 1991; Smith et al., 1977). Il s'agit davantage d'une augmentation du nombre d'épisodes de PS que de leur durée moyenne. Même si toutes ces études montrent une augmentation de PS après l'apprentissage, la « fenêtre du PS » (*PS window*, c'est à dire la période de temps durant laquelle a lieu cette augmentation par rapport à la *Baseline*) n'est pas toujours la même et semble varier selon le modèle animal, le type d'apprentissage ou encore le nombre d'essais par jour d'entraînement (Smith, 1996) (**Figure 25**). En particulier il semblerait que pour une tâche donnée, plus le nombre d'essais dans la journée est important, plus la latence d'apparition de l'augmentation de PS est courte. Ce résultat suggère que plus le nombre d'informations stockées en mémoire est important, plus le rôle du PS serait précoce pour pouvoir les consolider. Certaines études mettent d'ailleurs en évidence plusieurs fenêtres successives et distinctes avec des augmentations de PS suivant une même tâche. Les fenêtres 1-4 heures, 9-12h ou encore 17-24h post-apprentissage reviennent souvent dans différentes études. De plus, certaines études ont prolongé les enregistrements sur plusieurs jours afin d'étudier la persistance de cette augmentation de PS, et il a été montré que le même *pattern* d'augmentation des quantités de PS dans les différentes fenêtres peut être répété pendant 6 jours (Smith et al., 1980). Ces modifications de PS post-apprentissage peuvent donc être prolongées dans le temps.

Les auteurs ont souvent cherché à corréliser ces augmentations de PS avec les performances mnésiques. Une étude a ainsi séparé les souris selon leur performance dans une tâche d'*active*

avoidance : les *slow learners* n'atteignant que 25% d'évitement à la fin de l'entraînement, contre 90% pour les *fast learners* (Fishbein et al., 1974). De manière intéressante, l'augmentation des quantités de PS est beaucoup plus importante chez les *slow learners*, un résultat qui suggère que lorsque l'apprentissage de la règle est déjà terminé (comme c'est le cas chez les *fast learners*) le rôle du sommeil pour la consolidation mnésique serait moins nécessaire que quand le rat n'a pas encore bien mémorisé l'information (comme c'est le cas chez les *slow learners*). Ce rôle du sommeil pour la consolidation est encore renforcé par une étude utilisant un apprentissage distribué sur 5 jours (pour une tâche d'*active avoidance*) et montrant que les quantités de PS augmentent spécifiquement la veille du jour où les animaux atteignent leurs performances maximales (Smith et al., 1980). Notre équipe a d'ailleurs répliqué ce résultat chez des rats entraînés 10 jours dans une tâche de mémoire de référence (RM) en labyrinthe radial (Fraize et al., 2016). Dans cette tâche, une augmentation des quantités de PS était en effet observée spécifiquement le jour où les rats montraient pour la première fois un apprentissage asymptotique (maximal) de la règle. De même, dans une tâche appétitive de conditionnement opérant, l'augmentation de PS prédit l'acquisition d'une tâche plus complexe (Smith and Wong, 1991). Il est en effet important de signaler que toutes les tâches comportementales n'entraînent pas systématiquement une augmentation de PS. Celle-ci pourrait dépendre de la complexité de la tâche mnésique et de son aspect « inné » pour l'animal (Ambrosini and Giuditta, 2001).

Manipulation des durées de sommeil paradoxal (privation, augmentation) et mémoire

Afin d'établir un lien plus causal concernant le rôle du PS pour la consolidation mnésique, de nombreuses études ont réalisé des privations spécifiques de cette phase de sommeil (**Figure 23**). Une méthode classique de privation spécifique de PS qui a longtemps été utilisée est la méthode du « pot de fleur inversé ». Avec cette méthode, le rongeur est placé sur une plateforme étroite (qui peut être un port de fleur retourné) au-dessus de l'eau. Dans ces conditions, et bien qu'il puisse entrer en SWS, l'atonie musculaire (caractéristique du PS) entraîne la chute de l'animal dans l'eau et donc son réveil lorsqu'il essaie d'entrer en PS. Ce réveil aboutit à une privation spécifique de PS (Youngblood et al., 1997). Ces privations de PS ont été réalisées spécifiquement dans des fenêtres de PS précédemment identifiées. Par exemple, deux fenêtres de PS ont été identifiées au cours de l'apprentissage espacé sur 5 jours d'une tâche d'*active avoidance* (9-12h et 17-20h post-apprentissage), et la privation spécifique de PS dans l'une ou l'autre de ces fenêtres suffit à perturber l'acquisition de la tâche (Smith and Butler, 1982). Rétrospectivement, si les rats sont privés de sommeil pendant toute la période de repos entre deux jours d'entraînement à l'exception de ces deux fenêtres de PS, alors l'acquisition de la tâche n'est pas perturbée. Cependant, les privations de PS semblent avoir des effets différents sur la mémoire selon le type de tâche mnésique mise en jeu. On peut tout d'abord distinguer les effets d'une privation de PS sur l'apprentissage de tâches mnésiques complexes ou plus simples. En effet, des auteurs ont montré que des tâches qui n'impliquent pas de changement important dans le répertoire comportemental de l'animal ne sont pas affectées par la privation de PS, contrairement à des tâches requérant l'assimilation d'information non habituelles qui entraînent un changement important du comportement (Greenberg and Pearlman, 1974). Ensuite, il semblerait que le PS soit essentiellement nécessaire pour la consolidation mnésique de tâches dépendantes de l'hippocampe. En effet, Smith et Rose ont montré que la privation de PS (1 à 4h) après entraînement d'une tâche d'apprentissage en piscine de Morris n'affecte la mémoire que s'il s'agit de la version spatiale de la tâche, dépendante de l'hippocampe (et non pas de la version non spatiale indiquée avec la plateforme visible) (Smith and Rose, 1996, 1997). De même, il a été montré qu'une privation de PS pendant 72h avant un apprentissage perturbe les performances mnésiques d'une tâche de conditionnement contextuelle à la peur dépendante de l'hippocampe, sans aucun effet sur la version indiquée de la tâche indépendante de

l'hippocampe (McDermott et al., 2006; Ruskin et al., 2004). D'autre part, la privation de PS affecte différemment la WM et la RM. En effet, des rats ont été entraînés dans une tâche de labyrinthe radial dépendante de l'hippocampe sur plusieurs jours, et la privation de PS pendant les 4h qui suivent la session d'entraînement quotidienne perturbe seulement les performances des rats en RM dans cette tâche, mais pas leur WM (Smith et al., 1998). Enfin, la privation de PS post-apprentissage pourrait affecter différemment la mémoire récente et ancienne. En effet, une étude récente de notre équipe a montré qu'une privation automatique de PS (par analyse algorithmique des signaux EEG et déclenchement automatique d'un ressort sous la cage qui va réveiller la souris lorsqu'elle tente d'entrer en PS) pendant seulement les 6h qui suivent immédiatement un conditionnement contextuel de peur perturbe les performances mnésiques lors du rappel qui a lieu 30 jours après ce conditionnement (mémoire ancienne) mais pas lorsque ce rappel a lieu seulement 24h après que l'animal ait été conditionné (mémoire récente) (Rosier et al., 2018).

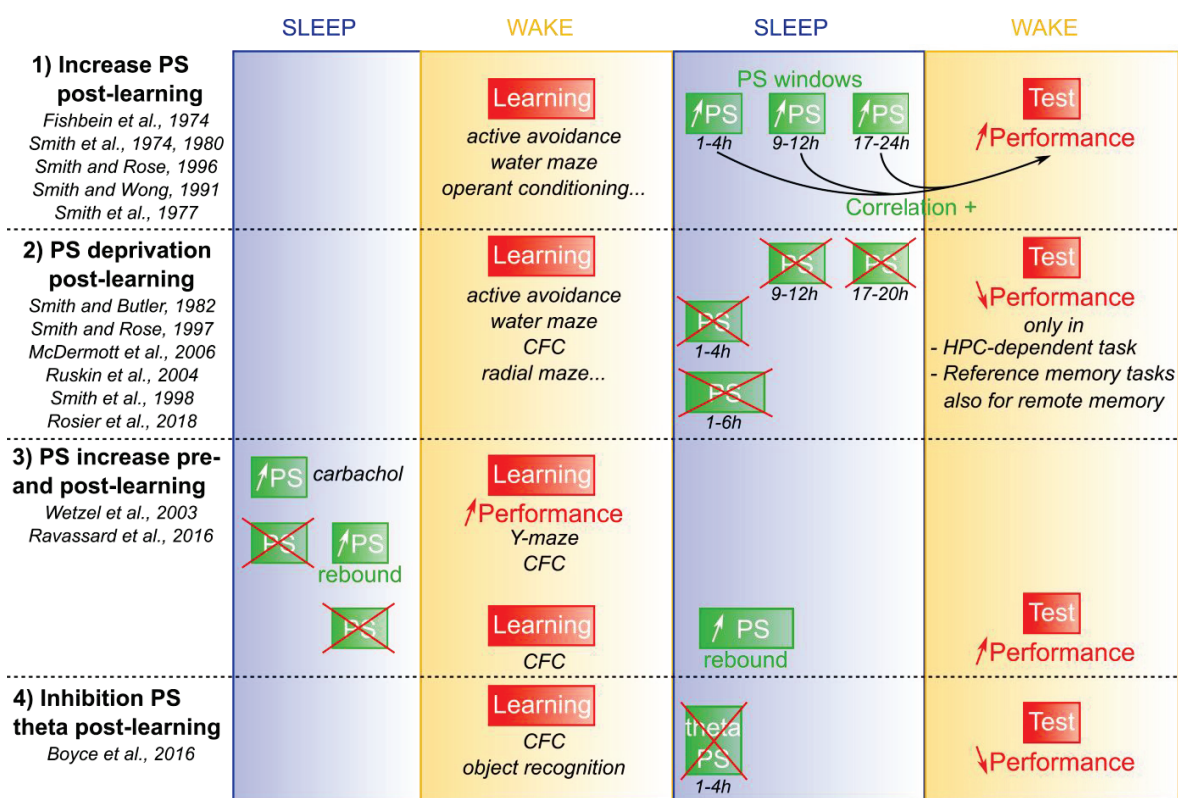


Figure 23: Différentes preuves expérimentales du rôle du PS dans la mémoire. 1) Des approches corrélatives ont montré une corrélation entre l'augmentation de PS post-apprentissage durant les fenêtres de PS et les performances lors du test le lendemain. 2) De nombreuses études de privations de sommeil post-apprentissage (durant des fenêtres de PS identifiées) ont montré que ces privations causent des déficits mnésiques le lendemain lors du rappel, de manière dépendante du type de tâche. 3) L'approche inverse d'augmentation du PS par pharmacologie ou par des procédures de rebond avant ou après l'apprentissage a montré un effet bénéfique de cette augmentation du PS sur les performances lors de l'apprentissage et lors du test. 4) L'inhibition spécifique des oscillations thêta du PS post-apprentissage induit un déficit mnésique le lendemain lors du test.

Néanmoins, on a pendant longtemps utilisé des privations de PS de longue durée. Or, les privations prolongées de PS, notamment avec la technique du pot de fleur inversé, peuvent être une source de stress important pour l'animal, et le déficit mnésique observé pourrait davantage être attribué à ce stress qu'à la privation de PS en tant que telle (Horne and McGrath, 1984). Cependant, le rôle du PS dans la consolidation mnésique a été confirmé par des études utilisant des privations de PS moins stressantes et de plus courte durée. Par exemple, une étude de notre équipe a montré qu'une période de 4h de privation manuelle de PS (par détection de l'entrée en PS sur les signaux EEG par

l'expérimentateur, qui incline alors la cage pour réveiller le rat) suivant un conditionnement contextuel de peur suffit à perturber chez le rat le rappel mnésique lors du test le lendemain (Ravassard et al., 2016). Cet effet délétère d'une privation douce et courte de PS sur les performances mnésique a été répliqué pour une tâche d'*active avoidance* (Datta et al., 2004) ou dans des versions de tâches de reconnaissance d'objet dépendantes de l'hippocampe (Inostroza et al., 2013). Par conséquent, la privation de PS - en tant que telle (même courte et non stressante) - a bien un effet délétère sur les performances mnésiques indépendamment du stress. De plus, au lieu de priver de PS, plusieurs auteurs ont tenté au contraire d'augmenter spécifiquement les quantités de PS post-apprentissage (sans effet sur les quantités de SWS) (**Figure 23**). Pour cela, il est par exemple possible d'utiliser une approche pharmacologique en injectant du carbachol dans le tronc cérébral, ou bien une injection intraventriculaire du peptide CLIP (Wetzel et al., 2003). Les auteurs ont ainsi montré que ces injections pharmacologiques, qui permettent l'augmentation de PS avant l'apprentissage d'une tâche de discrimination lumineuse dans un labyrinthe en Y, suffit à améliorer les performances des rats par rapport à une condition contrôle. Une autre technique couramment utilisée est le rebond de PS à la suite d'une privation de sommeil. Par exemple, dans l'étude que nous venons de citer, Wetzel et ses collaborateurs ont également utilisé la technique de rebond de PS pour augmenter les quantités de PS pré-apprentissage : ils ont soumis des rats à une privation de PS pendant 80 heures par la méthode du pot de fleur inversé, puis leur ont permis de récupérer durant 15 à 20h (période durant laquelle on assiste à un rebond de PS avec des durées supérieures de PS par rapport à des rats contrôles autorisés à dormir librement) avant de réaliser la tâche dans le labyrinthe en Y (Wetzel et al., 2003). Ils ont ainsi montré, comme précédemment avec les méthodes pharmacologiques, une amélioration des performances des rats par rapport à des rats sans privation ni rebond de PS. Le même résultat a été obtenu par notre équipe avec un protocole de privation plus court et plus doux (privation manuelle de PS pendant 4h) précédant un conditionnement contextuel à la peur, qui est donc suivi d'une période de rebond de PS (Ravassard et al., 2016). Cette augmentation de PS post-conditionnement en raison du rebond suffit en effet à améliorer la consolidation de la mémoire de peur testée 24h plus tard. De manière intéressante, ce rebond de PS est également bénéfique pour l'encodage de la mémoire de peur lorsqu'il a lieu pendant les 2h30 qui précèdent un conditionnement.

Oscillations du sommeil paradoxal et mémoire

De nombreuses preuves expérimentales semblent donc montrer un lien entre PS et consolidation mnésique ; mais les mécanismes impliqués dans ce lien ne sont pas forcément encore bien compris. On peut ainsi s'intéresser plus spécifiquement à certaines oscillations du PS et à leur rôle dans la mémoire.

De nombreuses études suggèrent que les oscillations thêta du PS pourraient avoir un rôle dans la consolidation mnésique (**Figure 25**). Par exemple, chez l'Homme, il a été montré que la mémoire émotionnelle peut être augmentée de manière proportionnelle 1) à la quantité de PS durant une sieste qui suit l'apprentissage de stimuli émotionnels, mais également 2) à la puissance du thêta observée dans le cortex préfrontal des sujets durant ce PS (Nishida et al., 2009). Les résultats de cette étude corrélative chez l'Homme ont été confirmés récemment par une étude plus causale chez le rongeur (Boyce et al., 2016) (**Figure 23**). Dans cette étude, les auteurs ont utilisé l'optogénétique pour inhiber les neurones GABAergiques du septum médian durant le PS. Cette inhibition optogénétique a pour effet de diminuer la puissance du thêta du PS dans l'aire CA1 hippocampique de manière réversible. Les auteurs ont ensuite évalué l'effet de cette inhibition spécifique du thêta du PS sur la consolidation mnésique. Ils ont ainsi montré que cette inhibition perturbe la consolidation dans une tâche de reconnaissance d'objet et dans une tâche de conditionnement contextuel à la peur. Ce résultat semble donc indiquer que le thêta du PS aurait un rôle actif dans la consolidation mnésique, en particulier

dans l'hippocampe, sans doute en modulant des processus de plasticité synaptique comme nous le verrons plus loin dans la partie sur "Sommeil et LTP". Enfin, le thêta du PS pourrait non seulement guider la consolidation et la plasticité au sein d'une structure cérébrale donnée, mais également influencer la communication entre différentes aires cérébrales en lien avec la mémoire. En effet, il a été montré que les performances mnésiques dans une tâche de conditionnement indicé à la peur (qui met en jeu l'amygdale, le mPFC et l'hippocampe) sont corrélées à des modifications de cohérence dans la bande thêta entre ces trois structures (Popa et al., 2010).

Comme nous l'avons mentionné plus haut, les ondes PGO sont des événements phasiques caractéristiques du PS. Le groupe de Datta a réalisé plusieurs études montrant chez le rat des augmentations de la densité des ondes PGO du PS pendant les 3-4h qui suivent un apprentissage (*two-way active avoidance*). Elles sont de plus corrélées à une amélioration des performances des rats testés et causent une augmentation d'expression de gènes associés à la plasticité synaptique (CREB, Arc, BDNF) dans l'hippocampe dorsal et dans l'amygdale (Datta, 2000; Datta et al., 2008; Ulloor and Datta, 2005) (**Figure 25**).

Au cours du PS, on observe également des événements phasiques de thêta rapide (9-14Hz, bande sigma) ou thêta phasique (Brankačk et al., 2012), qui sont d'ailleurs synchronisés aux ondes PGO (Karashima et al., 2005). Le lien entre ces événements phasiques de thêta rapide et la mémoire ont été peu étudiés, même si l'on peut sans doute généraliser leur effet à celui des ondes PGO qui leur sont synchrones. Récemment, une étude de notre équipe a ainsi montré, chez des rats entraînés pendant 10 jours dans une tâche de RM en labyrinthe radial, une corrélation positive entre la durée totale des événements de thêta rapide et l'amélioration des performances le jour de l'apprentissage de la règle de cette tâche (Fraize et al., 2016). Ce résultat suggère donc que le thêta rapide pourrait également être impliqué dans la consolidation mnésique (**Figure 25**).

ii *Rôle du sommeil lent dans la consolidation mnésique*

Augmentation des durées de sommeil lent post-apprentissage

Jusqu'à la fin des années 90, les études chez le rongeur sur le lien entre sommeil et mémoire se sont concentrées sur le rôle du PS en raison de l'intense activité cérébrale ayant lieu au cours de cet état, qui pouvait laisser penser à des processus de consolidation mnésique actifs. Le lien entre consolidation de la mémoire et PS a ainsi été bien mis en évidence par les études corrélatives et causales que nous venons d'aborder. Les recherches se sont néanmoins, depuis quelques années, majoritairement concentrées sur le rôle du SWS dans la mémoire, avec de grandes théories qui lui accordent aujourd'hui un rôle central et que nous verrons par la suite (Diekelmann and Born, 2010; Tononi and Cirelli, 2014). Cette importance du SWS dans la mémoire a été mise en évidence dans différentes études. Par exemple, le groupe de Giuditta a montré que durant le sommeil qui suit l'acquisition d'une tâche d'*active avoidance*, non seulement on retrouve de plus grandes quantités de PS chez les animaux ayant compris la tâche (contrairement aux contrôles et aux animaux n'ayant pas compris la règle), mais on trouve également une augmentation des quantités de SWS (Ambrosini et al., 1992, 1995) (**Figure 25**). Les auteurs montrent d'ailleurs que l'augmentation de SWS chez les animaux ayant appris la tâche précède l'augmentation de PS, ce qui va dans le sens de leur hypothèse séquentielle sur le rôle du sommeil (que nous détaillerons plus loin). Dans la littérature, les démonstrations de modifications des quantités de SWS en relation avec un apprentissage sont toutefois plus rares que pour le PS, et les études se sont concentrées plus particulièrement sur des oscillations du SWS.

Oscillations du SWS et mise en mémoire

Ondes lentes et oscillations Delta

La plupart des études sur le rôle du SWS dans la mémoire se sont concentrées non pas sur les durées de SWS mais sur les oscillations lentes du SWS. Les ondes lentes (0.5-2Hz) et les oscillations delta (2-4Hz) sont les oscillations majoritaires du SWS représentant la SWA (*slow wave activity*, 0.5-5Hz). Il a ainsi été montré chez l'Homme que la puissance de SWA durant le SWS augmente de manière locale après un apprentissage procédural visuo-moteur, et que cette augmentation est corrélée positivement avec l'amélioration des performances après le sommeil (Huber et al., 2004) (**Figure 25**). Le groupe de Born est allé encore plus loin en montrant que l'induction artificielle d'ondes lentes par stimulation transcrânienne chez l'Homme durant le SWS après une tâche de mémoire déclarative (dépendante de l'hippocampe) améliore spécifiquement les performances dans cette tâche après 24h (Marshall et al., 2006). Ces inductions artificielles d'ondes lentes ont de plus pour effet d'augmenter la durée de SWS, la SWA et les *spindles* corticaux endogènes. Ce même groupe a tenté de reproduire ce résultat chez le rat et a montré que la stimulation transcrânienne de SWA induit bien une augmentation de la puissance endogène de SWA comme chez l'Homme, et améliore les performances des rats dans le labyrinthe radial seulement dans une tâche de WM (et non pas de RM) avec notamment un apprentissage plus rapide de la règle de WM (Binder et al., 2013). Plus récemment, chez l'Homme, le groupe de Born a reproduit ses résultats initiaux utilisant des stimulations transcrâniennes en mettant en place des stimulations auditives moins invasives, de manière synchronisées avec les *up-states* des oscillations lentes endogènes des sujets (Ngo et al., 2013). Ce groupe a ainsi montré que ces stimulations auditives en même temps que les *up-states* (mais pas en même temps que les *down-states*) augmentent la puissance des ondes lentes endogènes et l'activité *spindle*, et améliorent les performances au rappel le lendemain de l'apprentissage d'une tâche de mémoire déclarative.

Spindles

En plus du lien entre les oscillations lentes du SWS et la mémoire, de nombreuses études se sont intéressées aux événements phasiques du SWS que sont les *spindles* corticaux (générés par les connexions du thalamus et du cortex) et les *sharp wave-ripples* (SWRs) hippocampiques. Ces deux phénomènes phasiques sont en réalité temporellement associés et groupés par les oscillations lentes du SWS, avec une occurrence restreinte aux *up-states* de ces oscillations (Mölle et al., 2002, 2006; Siapas and Wilson, 1998; Sirota et al., 2003). Il a ainsi été montré que l'apprentissage d'une tâche d'association odeur-récompense chez le rat augmente la densité des *spindles* et des SWRs hippocampiques (Eschenko et al., 2006, 2008) dans les premières heures qui suivent l'apprentissage (**Figure 25**). De plus, cette augmentation des événements phasiques du SWS se faisait spécifiquement chez les individus ayant appris la tâche. Le lien entre *spindles* et mémoire a ensuite été confirmé par d'autres études chez l'Homme et l'animal qui montrent des augmentations de ces événements phasiques après des tâches de mémoire déclarative ou procédurale, et une corrélation entre ces augmentations et l'amélioration des performances dans ces tâches (Clemens et al., 2005; Gais et al., 2002; Mölle et al., 2009; Morin et al., 2008; Schabus et al., 2004). Ces études montrent de plus que l'augmentation des *spindles* post-apprentissage est localisée dans la structure cérébrale impliquée dans l'apprentissage, par exemple dans le cortex préfrontal pour l'apprentissage d'associations complexes entre des paires de mots (Clemens et al., 2005). L'implication de ces *spindles* du SWS dans la consolidation mnésique est restée purement corrélative jusqu'à ce qu'une étude récente, combinant l'optogénétique avec des stimulations avec contrôle en boucle fermée chez la souris, ait montré un lien plus causal de ces oscillations sur la mémoire (Latchoumane et al., 2017). Les auteurs de cette étude ont ainsi montré que l'induction de *spindles*, spécifiquement en phase avec les *up-states* des ondes

lentes, améliore la mémoire dans un conditionnement de peur au contexte, alors que l'inhibition de ces *spindles*, toujours durant les *up-states*, perturbe cette mémoire. Une étude chez l'Homme utilisant les stimulations auditives durant le SWS pour améliorer les performances mnésiques a également montré l'importance du timing de ces stimulations par rapport aux *spindles* endogènes (Antony et al., 2018).

Sharp wave-ripples

Une des raisons majeures de l'intérêt pour le rôle du SWS dans la mémoire a été la découverte dans les années 90 du phénomène de *replay* neuronal hippocampique - phénomène qui a lieu justement au cours des SWRs (présent en SWS et en éveil calme) qui surviennent après un apprentissage (O'Neill et al., 2010). La première étude suggérant l'existence de ces *replay* a en effet montré que des cellules de lieu de CA1, actives durant l'éveil lors de l'exploration d'un environnement donné, voient leur taux de décharge sélectivement augmenté durant le SWS qui suit l'exposition à cet environnement (contrairement aux cellules non actives à l'éveil) (Pavlidis and Winson, 1989). Wilson et McNaughton ont ensuite insisté sur la notion de réactivation d'un ensemble neuronal au cours du SWS (Wilson and McNaughton, 1994). En effet, une tâche d'exploration va entraîner une augmentation de la probabilité de co-décharge de cellules de lieu codant pour des positions spatiales proches, et cette probabilité de co-décharge est également augmentée durant la période de SWS qui suit la tâche (en comparaison à une période de SWS qui précède la tâche). De plus, il a été montré que l'ordre de décharge des cellules de lieu (séquence de décharge) au cours de l'éveil est conservé au cours du *replay* du SWS (Skaggs and McNaughton, 1996), avec un enchaînement cependant 20 fois plus rapide et moins précis qu'à l'éveil (Lee and Wilson, 2002; Nádasdy et al., 1999). Ce *replay* est également détectable dans le DG (Shen et al., 1998), dans le cortex visuel de manière coordonnée avec l'hippocampe (Ji and Wilson, 2007), dans le striatum (Lansink et al., 2008) ou encore le thalamus (Ribeiro et al., 2004). L'existence de ces *replays* au cours du SWS a également été mise en évidence chez l'Homme par des études de neuroimagerie (Peigneux et al., 2004).

Il a été ensuite montré que ces phénomènes de *replay* ont lieu plus spécifiquement au cours des SWRs (Foster and Wilson, 2006; Kudrimoti et al., 1999), qui peuvent survenir aussi bien en SWS qu'en qWK. Ces SWRs sont des épisodes phasiques durant lesquels on observe une plus haute synchronisation entre les neurones hippocampiques, qui fourniraient des conditions optimales pour la plasticité dans l'hippocampe et permettrait le renforcement des traces mnésiques dans cette structure (O'Neill et al., 2010). En effet, les SWRs seraient initiés dans CA3 et CA2 et entraîneraient le phénomène de *ripples* rapides (150-250Hz) enregistrable dans CA1, proche de la couche pyramidale (Csicsvari and Dupret, 2014; Csicsvari et al., 1999). Ainsi, la fonction de complétion de *pattern* de CA3 (abordée dans la partie II-D-1, sous-tendue par les collatérales récurrentes des neurones de cette sous-région de l'hippocampe) pourrait être à l'origine du *replay* des *patterns* de décharge (observées initialement à l'éveil) durant le sommeil et le repos, ce qui faciliterait le stockage des engrammes en mémoire. Ces SWRs pourraient également être des périodes privilégiées de communication entre l'hippocampe et d'autres structures cérébrales, en particulier néocorticales. En effet, comme nous l'avons dit, ces SWRs sont coordonnés avec les décharges néocorticales (*up-states*) et les *spindles* corticaux du SWS (Battaglia et al., 2004; Siapas and Wilson, 1998; Sirota et al., 2003). Ainsi, les SWRs pourraient permettre le transfert des traces mnésiques hippocampiques vers le néocortex pour un stockage à plus long terme selon les théories standard ou de la transformation mnésique (Sekerer et al., 2017). En effet, le rôle du sommeil global dans ce transfert a été mis en évidence chez l'Homme par IRMf après privation de sommeil (Gais et al., 2007). On peut donc imaginer que les SWRs du SWS soient responsables, ou participent partiellement, à ce transfert d'informations.

Récemment, plusieurs études ont mis en évidence un lien plus direct entre les *replays* durant les SWRs et la consolidation mnésique. Par exemple, dans une tâche de mémoire spatiale de *cheeseboard maze*, il a été montré que durant le sommeil qui suit l'apprentissage, les SWRs contiennent souvent une réactivation des cellules de lieu de CA1 codant pour la position de ces récompenses dans le labyrinthe (Dupret et al., 2010). En outre, la fréquence de réactivation de cette position des récompenses durant les SWRs prédit les performances mnésiques futures de l'animal, ce qui suggère bien un lien entre SWRs et consolidation de la mémoire. La première étude démontrant un lien causal entre SWRs et consolidation de la mémoire a été réalisée grâce à la suppression spécifique en ligne des SWRs (par stimulation de la commissure hippocampique ventrale) durant le sommeil post-apprentissage d'une tâche de RM en labyrinthe radial, avec pour effet une perturbation des performances et donc de la consolidation mnésique (Girardeau et al., 2009) (**Figure 25**). Dans un article récent du groupe de Benchenane, les auteurs sont allés encore plus loin en induisant une préférence de place chez la souris grâce aux SWRs du SWS (de Lavilléon et al., 2015). Les décharges d'une cellule de lieu particulière codant pour une position spatiale ont ainsi été enregistrées à l'éveil durant l'exploration d'un environnement. Par la suite, durant la réactivation de la décharge de cette cellule durant les SWRs du SWS, des stimulations étaient induites automatiquement dans le circuit de la récompense, dans le but de créer une association artificielle entre le *place field* de la cellule de lieu et une récompense "imaginaire". Dans ces conditions, le lendemain lors du test de "rappel", la souris montrait une forte préférence de place pour ce *place field*; un résultat qui renforce le lien causal entre SWRs et consolidation de la mémoire.

Nous avons dit que les SWRs, en coordination avec les *spindles* et les ondes lentes, pourraient être impliquées dans le renforcement de la communication entre l'hippocampe et le néocortex avec un rôle important pour la consolidation mnésique. Une preuve de cette hypothèse a été apportée récemment par le groupe de Zugaro (Maingret et al., 2016). Dans cette étude, les auteurs ont utilisé une tâche de reconnaissance d'objet avec un faible temps d'exploration des objets qui n'est pas suffisant pour induire une consolidation mnésique et une mémoire de leur position le lendemain lorsque les objets sont déplacés. Cependant, durant le sommeil qui suit l'apprentissage, Zugaro et collaborateurs ont augmenté artificiellement le couplage entre les SWRs hippocampiques et les ondes lentes et les *spindles* néocorticaux par l'induction de stimulations du cortex moteur synchronisées avec les SWRs. Dans ces conditions, cette augmentation artificielle du couplage entre SWRs hippocampiques, ondes lentes et *spindles* néocorticaux suffit à augmenter la consolidation mnésique et à améliorer les performances des rats le lendemain. Ainsi, l'augmentation de la communication entre l'hippocampe et le néocortex durant les SWRs du SWS aurait un rôle causal dans la consolidation à long terme des traces mnésiques, notamment en réorganisant les circuits neuronaux au sein du cortex. Le transfert d'informations entre l'hippocampe et le néocortex pourrait non seulement se faire par des couplages SWRs-*spindles*, mais également par des couplages SWRs-SWRs, comme suggéré par un article récent montrant chez le rat une augmentation du couplage des SWRs hippocampiques avec les SWRs néocorticaux à la suite d'un apprentissage (Khodagholy et al., 2017).

Replay durant le PS ?

Les *replays* pourraient ne pas être spécifiques du SWS et également avoir lieu durant le PS, même si les preuves expérimentales de ces *replays* du PS sont assez rares. Une étude a montré que les séquences de décharge dans CA1 au cours de l'exploration spatiale ayant lieu à l'éveil sont reproduites durant les périodes de PS qui suivent (Louie and Wilson, 2001) (mais les méthodes d'analyse et de statistiques de cette étude ont été critiquées). Une autre étude a montré que des cellules de lieu de CA1 activées lors de l'exploration d'un environnement déchargent à des phases spécifiques des oscillations thêta du PS qui suit l'exploration (Poe et al., 2000). Par conséquent, cette réactivation durant le PS

pourrait, comme celle ayant lieu durant les SWRs du SWS, participer à la consolidation mnésique et au stockage des informations. Une preuve indirecte du rôle de cette réactivation durant le PS pour la consolidation mnésique provient d'une étude dans laquelle les auteurs ont présenté le stimulus conditionnel (CS) d'une tâche d'*active avoidance* apprise au cours de l'éveil pendant les épisodes de PS qui suivent la tâche (sans réveil du rat) (Hars et al., 1985). Les auteurs de l'étude ont ainsi montré que ce rappel de la tâche durant le PS (supposé induire une réactivation de la trace mnésique associée) améliore les performances des rats le lendemain de manière importante et plus élevée que si le rappel du CS est présenté durant des périodes d'éveil. Cependant, davantage de preuves expérimentales sont requises pour conclure à l'existence d'une réactivation durant les épisodes de PS qui reste sujette à controverses.

3) Sommeil et LTP

Dans la partie III, nous avons montré que la LTP serait un des, sinon LE mécanisme(s) moléculaire(s) sous-tendant la formation de la mémoire. Par conséquent, dans cette partie, nous allons maintenant aborder les preuves expérimentales de la modulation de la LTP par les différentes phases de sommeil, ce qui nous permettra de lier mémoire, LTP et sommeil, comme j'ai essayé de le faire avec mes travaux de thèse. Nous mettrons l'accent sur le rôle spécifique des différentes oscillations des états de sommeil, qui augmentent la synchronicité des décharges neuronales et sont donc susceptibles d'influencer la plasticité au niveau des synapses par des règles de STDP. Les résultats principaux du lien entre sommeil et LTP sont résumés dans la **Figure 25**.

i Sommeil paradoxal et LTP

Le PS est un état favorable à l'induction de la LTP

Des protocoles de stimulations à haute fréquence ont été administrés à la synapse PP-DG au cours de différents états de vigilance. Il a été observé que l'induction de LTP à cette synapse est aussi efficace durant les épisodes de PS qu'à l'éveil, mais beaucoup moins durant le SWS (Bramham and Srebro, 1989) (**Figure 25**). Les mêmes auteurs ont fait le lien entre PS, LTP et mémoire, en montrant qu'après l'apprentissage d'une tâche d'*active avoidance*, l'induction de LTP à la synapse PP-DG est possible si le protocole de stimulations à haute fréquence est réalisé durant les épisodes de PS de la période qui suit la tâche (période durant laquelle on observe des augmentations des quantités de PS), mais pas durant des épisodes d'éveil de la même période de référence (Bramham et al., 1994). Ainsi, ces résultats montrent que l'apprentissage modifierait la plasticité synaptique en lien avec les états de vigilance, et le PS serait un état privilégié pour l'induction de la LTP.

En termes de neuromodulation, le PS pourrait en effet être un état plus favorable pour l'induction de la LTP que le SWS (**Figure 25**). Le niveau de noradrénaline est bas dans ces deux états, et on sait que la noradrénaline est nécessaire et suffisante à l'induction de la LTP dans le DG (Neuman and Harley, 1983; Stanton and Sarvey, 1985). Cependant, contrairement au SWS qui présente un niveau d'acétylcholine extrêmement bas, le niveau d'acétylcholine libéré est relativement élevé (comme à l'éveil) durant le PS. Or, il a été montré que la libération d'acétylcholine dans le DG suffirait à favoriser la LTP (Bloch and Laroche, 1985; Robinson and Racine, 1982). On peut donc penser que la libération d'acétylcholine plus importante durant le PS qu'en SWS fait du PS un état de sommeil propice à l'installation de la LTP.

Lien entre quantités de PS et LTP

Plusieurs études suggèrent un rôle du PS non seulement dans la consolidation mnésique comme nous l'avons abordé auparavant, mais également dans la facilitation des phénomènes de LTP (**Figure 24, Figure 25**). Ces études manipulent les quantités de PS par des privations spécifiques ou bien par

des procédures de rebond. On peut tout d'abord étudier les marqueurs moléculaires associés à la LTP en lien avec les quantités de PS. Par exemple, notre équipe a montré qu'une importante privation de PS de 72h (par la méthode du pot de fleur inversé) diminue les quantités protéiques de GluA1, GluN1 et pERK1/2 dans l'hippocampe dorsal (Ravassard et al., 2009), et qu'une privation plus douce de PS de 4h entraîne une diminution de la densité des neurones exprimant l'IEG Zif268 dans l'aire CA1 dorsale. A l'inverse, un rebond de PS après une privation de 72h de PS induit une augmentation de la densité des neurones exprimant Zif268, c-Fos, Arc et BDNF dans l'hippocampe dorsal (Ravassard et al., 2015), et un léger rebond après seulement 4h de privation de PS suffit à augmenter la densité des neurones exprimant Zif268 dans CA1 (Ravassard et al., 2016) (**Figure 24**). Globalement, ces résultats montrent donc une corrélation entre les quantités de PS et les quantités de protéines impliquées dans la plasticité synaptique, telles que les IEGs, les récepteurs au glutamate ou encore les facteurs neurotrophiques comme le BDNF. Ces résultats sur le lien entre PS et plasticité synaptique ont été confirmés par électrophysiologie *in vitro* en ciblant plus spécifiquement la LTP. Une étude a ainsi montré que la privation de PS pendant 72h perturbe l'induction d'une LTP *in vitro* sans altérer l'induction de LTD (McDermott et al., 2003). Notre équipe a confirmé ce résultat en montrant qu'une privation douce et spécifique de PS pendant 4h suffit à diminuer l'amplitude d'une LTP induite par un protocole modeste (10Hz, 900 pulses) à la synapse CA3-CA1, alors qu'une période de rebond de PS après cette privation de 4h de PS suffit à augmenter l'amplitude de cette LTP (Ravassard et al., 2016) (**Figure 24**). On a donc là encore une corrélation entre les quantités de PS et l'amplitude de la LTP, qui suggère un contrôle bidirectionnel du PS sur les processus de plasticité synaptique, avec une facilitation de la LTP par d'importantes quantités de PS. Cet article fait d'ailleurs le lien avec les performances mnésiques dans un test de conditionnement contextuel de peur en montrant que la même méthode de rebond de PS qui favorise la LTP hippocampique améliore également les performances mnésiques des animaux. Le résultat *in vitro* de notre équipe sur l'effet délétère de la privation de PS sur la LTP hippocampique a aussi été montré *in vivo* (Romcy-Pereira and Pavlides, 2004). En effet, dans cette étude, une LTP était induite à la synapse PP-DG. Les animaux étaient ensuite privés spécifiquement de PS pendant 4h ou laissés dormir. Bien que la LTP était induite chez les deux groupes d'animaux de manière équivalente, cette LTP retournait au niveau de base 24h après son induction chez les animaux privés, alors qu'elle était encore maintenue jusqu'à 48h chez les animaux non privés.

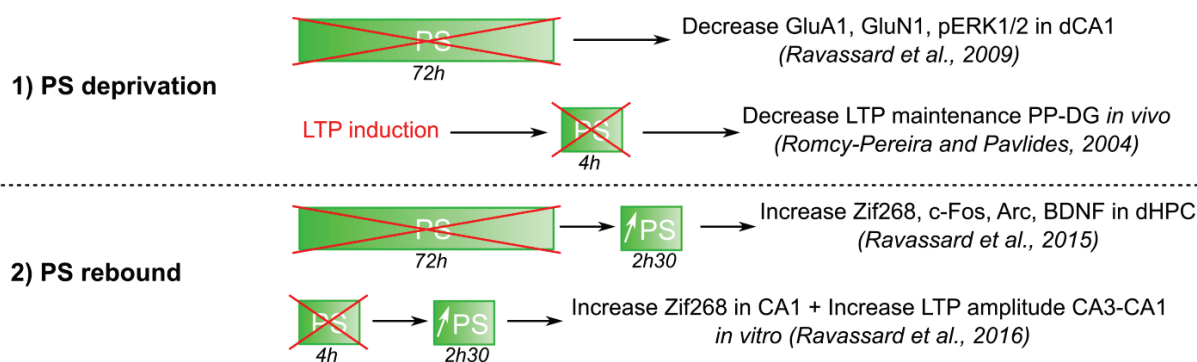


Figure 24: Etudes montrant un lien entre les quantités de PS et la LTP. 1) Des privations spécifiques de PS entraînent des diminutions de l'expression protéique hippocampique de molécules impliquées dans la plasticité, et du maintien d'une LTP induite à la synapse PP-DG. 2) Des procédures de rebond de PS après des privations entraînent des augmentations de l'expression protéique de molécules impliquées dans la plasticité, et également une augmentation de l'amplitude d'une LTP induite *in vitro*.

Les études que nous venons d'aborder se concentrent surtout sur le PS et son lien avec la plasticité synaptique sans comparaison avec le SWS. Cependant, une étude récente a montré qu'après exposition à de nouveaux objets (processus qui doit induire un phénomène de LTP), des rats

présentent une augmentation dans l'hippocampe des ARNs de gènes codant pour des IEGs tels que Arc, c-Fos et Zif 268 après une période d'éveil ou après une période contenant du PS, mais pas après une période seule de SWS (Calais et al., 2015). La facilitation de la plasticité synaptique (et en particulier de la LTP) serait donc spécifique au PS.

Une autre étude suggère que le PS aurait un rôle facilitateur non seulement sur la LTP au sein de l'hippocampe où elle peut être induite, mais également dans des régions extrahippocampiques (Ribeiro et al., 2002). En effet, Ribeiro et collaborateurs ont montré que l'induction d'une LTP hippocampique induit l'augmentation de l'expression de Zif268 dans des régions extrahippocampiques (amygdale, cortex entorhinal, cortex sensoriel et moteur) seulement si cette induction est suivie spécifiquement de PS (et pas de SWS seul). Ainsi, le PS serait primordial pour la propagation de la plasticité synaptique de l'hippocampe vers le cortex, et pourrait donc avoir un rôle dans le désengagement de l'hippocampe au profit du cortex pour le stockage des traces mnésiques lors du phénomène de consolidation systémique.

Lien entre oscillations du PS et induction de LTP

Les oscillations peuvent avoir un effet direct sur les processus de plasticité. Par exemple, il a été montré que l'induction d'une LTP à la synapse PP-DG ou CA3-CA1 ne peut se faire qu'avec des stimuli espacés de 200ms, c'est à dire délivrés à un rythme thêta (Greenstein et al., 1988). D'autre part, Pavlides et ses collaborateurs ont montré que la stimulation téτανique de la voie perforante induit une LTP dans le DG si elle est appliquée durant la phase de pic positif des oscillations thêta, alors qu'elle induit une dépression ou peu d'effet si elle est appliquée dans la phase de creux du thêta (Pavlides et al., 1988) (**Figure 25**). Ce résultat a été reproduit par la suite, notamment dans l'aire CA1 (Huerta and Lisman, 1995). En partant de ce constat, l'équipe de Poe a fait l'hypothèse suivante : si le PS a bien un rôle dans l'apprentissage et notamment dans la LTP qui sous-tend cet apprentissage, alors les cellules de lieu activées par la présentation d'un nouvel environnement devraient être réactivées durant le PS qui suit la présentation de ce nouvel environnement dans les pics positifs des oscillations thêta (Poe, 2017). Leur étude a effet montré que, quand un animal est exposé à un nouvel environnement, les cellules de lieu correspondant à cet environnement déchargent de manière plus importante dans la phase de pic du thêta (plus favorable à la LTP) du PS qui suit l'exposition à ce nouvel environnement. Ainsi, le PS, *via* ses oscillations thêta, pourrait avoir un rôle dans le renforcement des traces mnésiques *via* son rôle facilitateur sur la LTP.

Les événements phasiques du PS que sont les ondes PGO générées dans le *pons* pourraient également favoriser des processus de plasticité. Les études de Datta et collaborateurs montrent ainsi que les ondes PGO pourraient favoriser des processus de plasticité de manière distale dans l'hippocampe et l'amygdale, en entraînant des augmentations de gènes associés à la plasticité synaptique (CREB, Arc, BDNF) à la suite d'un apprentissage (Datta, 2000; Datta et al., 2008; Ullloor and Datta, 2005) (**Figure 25**). Cependant ces résultats ne prouvent pas que les ondes PGO puissent réellement induire des phénomènes de LTP.

Durant le PS, les oscillations gamma sont également présentes dans l'hippocampe. Le rôle de ces oscillations gamma spécifiquement dans le PS pour la plasticité n'a pas été étudié directement. Cependant, ces oscillations présentent des caractéristiques favorables à l'induction de LTP par des mécanismes de STDP. En effet, il a été montré que la succession d'une décharge pré-synaptique puis d'une décharge post-synaptique peut induire une t-LTP (*spike-timing dependent potentiation*) si cette succession se fait dans un délai d'environ 10ms (González-Rueda et al., 2018), qui correspond plus ou moins à la fréquence des oscillations haut gamma. Il a en effet été montré *in vitro* que les cellules pyramidales de l'hippocampe déchargent à une phase précise des oscillations gamma (plutôt dans le

pic de gamma) (Bragin et al., 1995) (**Figure 25**). Etant donné que les oscillations gamma pourraient être générées par les interneurons inhibiteurs hippocampiques, ces interneurons pourraient réguler les processus de plasticité dans cette structure (Axmacher et al., 2006). De plus, comme pour les oscillations thêta, il a été montré que la stimulation de tranches de cortex visuel de rat durant la phase de pic des oscillations gamma induirait une LTP (dépendante des NMDARs), alors que la stimulation de ces tranches durant la phase de creux du gamma induirait une LTD (Wespatat et al., 2004). Certains auteurs proposent ainsi des modèles afin d'expliquer la facilitation de la t-LTP dans l'hippocampe après l'apprentissage, coordonnée par les oscillations gamma (Axmacher et al., 2006).

ii Sommeil lent et LTP

Il a été suggéré que le SWS n'est pas un état très favorable à la LTP, puisqu'un protocole de stimulation à haute fréquence à la synapse PP-DG induit beaucoup plus rarement une LTP s'il est appliqué durant un épisode de SWS que s'il est appliqué durant l'éveil ou le PS (Bramham and Srebro, 1989) (**Figure 25**). Le protocole téanique utilisé pendant le SWS conduirait d'ailleurs parfois à l'induction d'une LTD chez certains animaux. De plus, lorsqu'une LTP peut enfin être observée, il y aurait une importante variabilité dans la capacité d'induction de celle-ci durant le SWS entre différents animaux, mais aussi sur un même animal quand l'induction est répétée à différents moments. Cette variabilité de l'induction de la LTP durant le SWS pourrait provenir de l'hétérogénéité de cet état de sommeil. En effet, comme nous l'avons vu, différents événements phasiques se succèdent durant le SWS, et chacun d'eux pourrait avoir une influence négative ou au contraire positive sur l'établissement d'une LTP.

En particulier, dans l'hippocampe, la présence des SWRs pourrait influencer l'induction de LTP ou de STDP. Plusieurs études suggèrent en effet un lien entre SWRs et plasticité synaptique. Par exemple, une induction de LTP sur des tranches d'hippocampe à la synapse CA3-CA1 augmente la génération de SWRs de manière NMDAR-dépendante (Behrens et al., 2005). D'autre part, une étude *in vivo* (King et al., 1999) a montré que les SWRs du SWS représenteraient une fenêtre temporelle particulièrement favorable à l'induction de la LTP dans CA1. Une preuve plus directe du rôle des SWRs pour la LTP a été apportée récemment, avec la démonstration que la réactivation des décharges des cellules de lieu enregistrées simultanément dans CA3 et CA1 (*in vitro*) peut induire une LTP à la synapse CA3-CA1 seulement de manière synchronisée avec l'activité SWR (Sadowski et al., 2016).

Un autre événement phasique du SWS pourrait être particulièrement favorable à la LTP : les *spindles*. De manière intéressante, une étude *in vitro* sur des tranches de cortex a montré qu'une stimulation mimant les *spindles* néocorticaux (synchronisés avec les SWRs hippocampiques) peut induire une LTP (Rosanova and Ulrich, 2005), alors qu'une autre étude *in vivo* a montré un lien entre induction de LTP et *spindles* (Werk et al., 2005) (**Figure 25**). Ces résultats suggèrent donc que les événements phasiques du SWS seraient favorables à la LTP dans l'hippocampe comme dans le néocortex.

C) Les preuves du rôle du sommeil dans l'oubli

De la même façon que pour la partie précédente concernant le sommeil et la mémoire, dans cette partie nous allons aborder les preuves expérimentales suggérant un lien d'une part entre les états de sommeil (SWS, PS) de par leurs quantités, leurs oscillations et leur neuromodulation, et d'autre part l'oubli. Les résultats principaux sont résumés dans la **Figure 25**.

		SWS			
		MEMORY	LTP	FORGETTING	LTD
neuro-modulation	duration state, induction plasticity	+	-	+	+
		(Ambrosini, 1992, 1995)	(Bramham and Srebro, 1989)	(Tononi and Cirelli, 2014) (Fraize, 2016)	(Bramham and Srebro, 1989)
	<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>				
oscillations	SWA	+	-	+	+
		(Huber, 2004) (Ngo, 2013)(Binder, 2013)	(Tononi and Cirelli, 2014)	(Fraize, 2016)	(Tononi and Cirelli, 2014) (González-Rueda et al., 2018)
	Spindles	+	+	[+ ? abstraction memory? (HPC to neocortex transfer)	
	(Eschenko, 2006, 2008) (Latchoumane, 2017)...	(Rosanova and Ulrich, 2005) (Werk, 2005)			
	SWRs	+	+	+	+
		(Dupret, 2010) (Girardeau, 2009,2014)...	(Behrens, 2005)(King, 1999) (Sadowski, 2016)	(Fraize, 2016) (Maingret., 2016)	(Norimoto et al., 2018)
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>					
neuro-modulation	noradrenaline/serotonine		+ - intermediate level		+ - intermediate level
	acetylcholine		-		+
			low level		low level
		PS			
		MEMORY	LTP	FORGETTING	LTD
neuro-modulation	duration state, induction plasticity	+	+	+	+ ?
		(Smith, 1996) (Ravassard, 2016)...	(Romcy-Pereira, 2004) (Ravassard et al., 2009,2015)...	(Hoedlmoser, 2015) (van der Helm, 2011)...	(Calais, 2015)(Li et al., 2017) (Romcy-Pereira, 2004)
	<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>				
oscillations	Theta	+	+		+
		(Boyce, 2016) (Popa, 2010)	(Pavlidis, 1988) (Huerta and Lisman, 1995)		(Poe., 2000)
	PGO waves, phasic theta	+	+		+ slow-wave-like? (Bódizs., 2001)
		(Datta, 2000) (Fraize, 2016)	(Datta, 2008) (Ulloor and Datta, 2005)		
	Gamma	+ Replay? (Louie and Wilson, 2001) (Poe., 2000)(Hars, 1985)	+		+
			(Bragin, 1995) (Wespatat., 2004)		(Wespatat, 2004)
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>					
neuro-modulation	noradrenaline/serotonine		-		+
	acetylcholine		+		-
			low level		low level
			high level		high level

Figure 25: Principaux liens expérimentaux entre le SWS et le PS (durée, oscillations, neuromodulation) et la mémoire/LTP, l'oubli/LTD. Les symboles + et - indiquent un lien positif ou négatif du facteur considéré, dans la majorité des études (quelques études sont citées en exemple). Pour chaque état on distingue les facteurs 1) liés aux quantités de l'état et à l'induction possible de plasticité dans cet état, 2) liés aux oscillations majoritaires (SWA, Spindles et SWRs pour le SWS, et Thêta, ondes PGO/thêta phasique et Gamma pour le PS), 3) liés à la neuromodulation. Pour la neuromodulation, on part des études montrant un rôle facilitateur des trois neuromodulateurs cités ici avec la potentialisation, et on les met en relation avec les niveaux de ces neuromodulateurs dans les deux états SWS et PS. Pour le PS, des phénomènes supposés prenant place durant le PS en dehors des trois groupes d'oscillations classiques sont précisés dans les cadres gris.

1) Preuves expérimentales du rôle du sommeil global dans l'oubli chez l'Homme

Le rôle du sommeil et de ses différentes phases dans l'oubli a été beaucoup moins étudié que son rôle dans la mémoire. Néanmoins, il existe un certain nombre de données expérimentales suggérant que le sommeil pourrait avoir un rôle bénéfique sur l'oubli d'informations. Par exemple, une étude d'oubli dirigé chez l'Homme a montré l'impact d'une privation totale de sommeil sur l'oubli "dirigé" (Rauchs et al., 2011). Dans cette étude, les auteurs ont présenté des listes de mots à des sujets accompagnés soit de l'instruction «mot à mémoriser», soit de l'instruction «mot à oublier» (oubli dirigé). La moitié des sujets était ensuite autorisée à dormir normalement la nuit suivante, alors que l'autre moitié était privée complètement de sommeil durant cette même nuit d'observation. De manière intéressante, lors du test de rétention réalisé trois jours plus tard, les sujets ayant été privés de sommeil

se souvenaient mieux que les sujets contrôles des mots « à oublier » (ils oubliaient donc moins les mots qui étaient pourtant "à oublier"). Cette étude suggère donc que le sommeil pourrait favoriser l'oubli d'informations marquées comme "non pertinentes" au moment de l'encodage de celles-ci.

D'autre part, nous avons vu que l'oubli d'informations non pertinentes pourrait être impliqué dans les processus d'abstraction, notamment en permettant d'effacer des détails non pertinents pour l'apprentissage d'une règle globale dans une tâche mnésique, en évitant un phénomène d'*overfitting*. (Richards and Frankland, 2017). On peut donc s'interroger sur le rôle que le sommeil pourrait avoir dans les processus d'abstraction nécessitant l'oubli. Il a été montré que la sieste favorise l'abstraction de règle dans une tâche d'apprentissage d'un langage artificiel chez des enfants, ce qui leur confère une plus grande flexibilité d'apprentissage (Gómez et al., 2006). Dans une autre étude, des sujets apprennent une tâche cognitive de type stimulus-réponse basée sur deux règles qui leur sont données, mais une règle abstraite cachée leur permet d'être beaucoup plus performants s'ils la découvrent (phénomène d'*insight*) (Wagner et al., 2004). Les auteurs de cette étude ont ainsi montré que quand l'apprentissage initial est suivi par une période de sommeil (comparé à une période d'éveil), les sujets ont beaucoup plus tendance à découvrir cette règle implicite et donc à réaliser une abstraction de la tâche. Nous avons également parlé dans la partie I du rôle de l'abstraction de règle dans le passage de mémoires implicites à des mémoires plus explicites. Or, une étude a montré que le sommeil est bénéfique pour cette transition après l'apprentissage d'une tâche implicite de *serial reaction time* (Fischer et al., 2006), un résultat qui conforte l'hypothèse que le sommeil aurait bien un rôle dans l'oubli adaptatif permettant l'abstraction de la mémoire.

Cependant, ces différentes études chez l'Homme n'ont pas toujours étudié les contributions séparées respectives du SWS et du PS dans ces différents processus d'oubli.

2) Données sur le rôle du sommeil lent et du sommeil paradoxal dans l'oubli chez le rongeur

i *Sommeil lent et oubli*

Les grandes hypothèses sur les liens entre les phases de sommeil et la mémoire (que nous détaillerons après - voir plus bas "D) *Les théories sur le rôle du sommeil dans la mémoire et l'oubli*") font également des prédictions concernant le rôle du sommeil (et en particulier du sommeil lent) dans l'oubli. Par exemple, l'hypothèse SHY (pour *synaptic homeostasis hypothesis*) de Tononi et Cirelli (Tononi and Cirelli, 2014) suggère que le SWS est associé à un phénomène de *synaptic downscaling* qui pourraient se rapprocher d'un processus de LTD généralisé (dans le cas du *synaptic downscaling* on a un affaiblissement global des forces synaptiques, non hebbien et non spécifique de certaines synapses, et les mécanismes moléculaires de ce *downscaling* pourraient être différents de deux responsables des phénomènes de LTD (Turrigiano and Nelson, 2004)). Etant donné le rôle de la dépression synaptique dans l'oubli que nous avons détaillé dans la partie III, cette implication du *synaptic downscaling* au cours du SWS en ferait une période privilégiée pour l'oubli, en particulier en effaçant les informations non pertinentes pour augmenter le rapport signal/bruit (Tononi and Cirelli, 2014). L'hypothèse séquentielle de Giuditta suppose également un rôle du SWS pour l'affaiblissement des traces mnésiques non-adaptatives avant que les traces mnésiques restantes ne soient stockées dans une meilleure configuration dans l'épisode de PS qui suit l'épisode de SWS (Ambrosini et al., 1995). Ces deux hypothèses supposent donc que le SWS permettrait l'oubli/effacement des informations non pertinentes par l'affaiblissement des connexions synaptiques au sein des traces mnésiques correspondantes.

Nous avons abordé plus particulièrement dans la partie I l'importance de cet oubli des informations non pertinentes déjà utilisées pour le fonctionnement de la WM. Ainsi, récemment, notre équipe a testé le rôle du sommeil dans cet oubli adaptatif en réalisant des enregistrements

polysomnographiques après chaque jour d'apprentissage (sur 10 jours) des tâches à bas ou haut niveau d'interférences LIWM et HIWM décrites précédemment (**Figure 11**) (Fraize et al., 2016). Dans ces conditions, il a été montré qu'une augmentation des quantités de SWS et de l'activité à ondes lentes (SWA, *Slow Wave activity*) améliore les performances des rats dans la tâche HIWM qui nécessite particulièrement l'oubli adaptatif. Ce résultat suggère que le SWS serait bénéfique pour l'oubli d'informations non pertinentes lors de tâches de WM. Cette conclusion semble renforcée par une étude du group de Born qui a tenté de reproduire chez le rat l'effet bénéfique des stimulations transcrâniennes, générant des ondes lentes, dans la mémoire déclarative humaine (Binder et al., 2013). De manière intéressante, ces auteurs ont montré que ces stimulations augmentent comme chez l'Homme la puissance endogène de SWA, et améliorent les performances de WM (mais pas de RM) des rats dans un labyrinthe radial. En effet les rats stimulés ont moins tendance à retourner dans des bras déjà visités (et donc vides de récompenses), et on peut faire l'hypothèse que cette amélioration des performances de WM est due à un meilleur oubli adaptatif des essais précédents permettant de limiter l'effet des interférences proactives.

D'autre part, nous avons vu précédemment avec la consolidation systémique que certaines traces hippocampiques sont affaiblies au cours du temps au profit des traces néocorticales, ce qui pourrait aboutir à une abstraction/généralisation par l'oubli des informations non pertinentes (et à la transformation de mémoires épisodiques en des mémoires plus sémantiques) (Richards and Frankland, 2017). Or, le SWS pourrait avoir un rôle primordial dans ce transfert de la mémoire de l'hippocampe vers le néocortex, et plus particulièrement *via* l'activité des SWRs. En effet, les SWRs sont coordonnés avec les décharges néocorticales, les oscillations lentes et les *spindles* corticaux du SWS (Battaglia et al., 2004; Siapas and Wilson, 1998; Sirota et al., 2003). Ils pourraient donc représenter des fenêtres temporelles particulières de communication entre hippocampe et néocortex pour la consolidation et la transformation de la trace au niveau cortical (Maingret et al., 2016). Ainsi, dans l'étude précédemment citée de notre équipe, il a été observé que les tâches LIWM, HIWM, mais également une tâche de RM, entraînent une augmentation de la durée des SWRs (par rapport à une tâche contrôle) (Fraize et al., 2016). Cependant, seule la tâche de RM entraîne une augmentation du niveau de l'activité *spindle*. Ce résultat suggère que l'information de la règle de la tâche RM pourrait être abstraite (oubli des détails) grâce à la communication entre l'hippocampe et le néocortex (et au transfert de la trace mnésique vers le néocortex) par la synchronisation des SWRs hippocampiques avec les *spindles* corticaux. A l'inverse, les informations stockées en WM dans les tâches LIWM et HIWM seraient traitées au sein de l'hippocampe durant les SWRs du SWS sans transfert vers le néocortex, et pourraient y être ensuite effacées préférentiellement par la SWA du SWS.

Le SWS aurait donc un rôle dual dans la mémoire et dans l'oubli ; une hypothèse peu surprenante étant donné le rôle de l'oubli dans l'optimisation du stockage mnésique par l'élimination d'informations non pertinentes.

ii *Sommeil paradoxal et oubli*

Théorie du *reverse learning* au cours du PS

Le PS pourrait également non seulement avoir un rôle dans la consolidation mnésique comme on l'a vu, mais également dans l'oubli puisque ces deux phénomènes seraient liés. Dès 1983, Crick et Mitchison ont proposé que le PS pourrait avoir un rôle de *reverse learning* afin d'effacer les informations non pertinentes stockées durant la journée (Crick and Mitchison, 1983). Une étude récente chez l'Homme semble aller dans le sens de cette hypothèse (Hoedlmoser et al., 2015). Dans cette étude, des sujets sont entraînés à faire du vélo avec un système de direction inversé, puis ils sont soit maintenus éveillés, soit autorisés à faire une sieste de 2h (période de sommeil suffisamment longue

pour inclure un épisode de PS) avant de tester leur capacité à faire du vélo de cette manière peu conventionnelle. Il a ainsi été montré que les sujets ayant dormi ont davantage oublié la manière de faire du vélo à l'envers que les sujets restés éveillés, et les quantités de PS sont corrélées à la baisse de performances (oubli). En d'autres termes, le PS a permis une "remise à zéro", en restituant une manière de faire du vélo utile dans la vie de tous les jours (adaptative) et en favorisant l'oubli d'informations non pertinentes sur la manière de faire du vélo de manière inversée.

PS et oubli de l'aspect émotionnel des mémoires

Plus récemment, Walker et van der Helm ont proposé que le PS aurait un rôle dual dans l'oubli et la consolidation (*Sleep to Forget and Sleep to Remember hypothesis*) des mémoires émotionnelles (Goldstein and Walker, 2014; Walker, 2009). En effet, pour ces auteurs le PS permettrait d'une part 1) la consolidation des aspects contextuels et factuels des souvenirs émotionnels dans un réseau principalement hippocampo-néocortical, et d'autre part 2) la diminution du tonus émotionnel initialement associé à ces souvenirs lors de leur encodage et qui serait lui dépendant de l'amygdale. Ce phénomène dual nous permettrait donc de nous rappeler à posteriori d'un événement à forte valeur émotionnelle (et potentiellement traumatique s'il n'est pas endigué) de manière détachée, c'est à dire sans éprouver la même intensité émotionnelle que lorsque nous avons été exposé à l'évènement en question. Il a en effet été montré que l'activité de l'amygdale diminue au cours du temps après l'encodage d'une mémoire émotionnelle (Dolcos et al., 2005). Cette diminution de l'activité de l'amygdale serait liée au PS post-apprentissage (van der Helm et al., 2011). De plus, Walker se base également sur des observations cliniques montrant une concordance entre des troubles psychiatriques, tels que le désordre de stress post-traumatique (*Posttraumatic stress disorder* PTSD), et des altérations du PS. En effet, on peut supposer que chez les patients PTSD le tonus émotionnel associé à l'évènement traumatique n'a pas été "oublié"/diminué. En outre, cette absence d'oubli/diminution du tonus émotionnel pourrait être en lien avec une perturbation du PS souvent observée chez ces patients, et donc en lien avec le rôle du PS dans l'oubli de l'aspect émotionnel du souvenir. Cependant, l'hypothèse de Walker reste encore à confirmer expérimentalement plus précisément (même si des résultats de notre équipe semble aller dans le sens de cette hypothèse (Rosier et al., 2018)).

3) Sommeil et LTD/ dépotentialisation/downscaling

Précédemment dans la partie III, nous avons discuté du rôle important que la LTD/dépotentialisation pourrait avoir dans l'oubli. Dans cette partie, nous allons donc présenter des preuves expérimentales du lien entre les différentes phases de sommeil et des phénomènes de LTD/dépotentialisation/*synaptic downscaling* afin de faire un lien entre oubli, processus de type LTD et sommeil (résumé dans la **Figure 25**).

i Faisceau de preuves d'une dépression synaptique ayant lieu globalement durant le sommeil

De nombreuses preuves expérimentales suggèrent que le sommeil dans son ensemble serait une fenêtre privilégiée pour des phénomènes de dépotentialisation/LTD, et plus globalement de *synaptic downscaling*. Ces données proviennent en particulier du groupe de Tononi et Cirelli, ce qui les a amenés à formuler l'hypothèse SHY que nous détaillerons plus loin. D'un point de vue génétique, il a ainsi été montré que l'expression de gènes liés à la dépotentialisation et à la LTD augmente durant le sommeil, alors que l'expression de gènes liés à la LTP diminue durant cet état de vigilance (Cirelli et al., 2004). Au niveau protéique, la quantité d'AMPA's contenant la sous-unité GluA1 au niveau synaptique (un marqueur de la LTP) semble être aussi plus élevée dans le cortex ou l'hippocampe de rat après une période d'éveil qu'après une période de sommeil, mais sans lien avec le moment de la journée où cette quantification est faite (Vyazovskiy et al., 2008). Ce résultat suggère que les quantités

d'AMPARe observées sont bien liées aux quantités de sommeil/éveil et pas au cycle circadien, avec une diminution marquée des AMPARs à la synapse durant le sommeil qui pourrait indiquer un phénomène de type LTD. Cette hypothèse est renforcée par l'observation d'un niveau de phosphorylation de GluA1 sur la Ser845 plus bas après une période de sommeil qu'après une période d'éveil, la déphosphorylation de GluA1 étant liée à la LTD et à la dépotentialisation. Au niveau électrophysiologique, il a été montré que la transmission synaptique au niveau cortical est augmentée après une période d'éveil et au contraire diminuée après une période de sommeil (Vyazovskiy et al., 2008), ce qui confirmerait l'existence d'un phénomène de dépression synaptique durant le sommeil. D'autre part, des preuves structurales ont été apportées par les techniques de microscopie confocale et de microscopie électronique tridimensionnelles sur le *downscaling* ayant lieu durant le sommeil. En effet, chez la drosophile, il a été montré que la taille des épines dendritiques diminue après une période de sommeil (Bushey et al., 2011). De même, chez la souris, l'interface axone-épine dendritique (corrélée au nombre de vésicules présynaptiques, au nombre d'AMPARe post-synaptiques et à l'amplitude des courants AMPARs) diminue de près de 20% dans le cortex moteur et sensoriel après une période de sommeil comparé à une période d'éveil (de Vivo et al., 2017). L'ensemble de ces données expérimentales suggère un phénomène de dépression synaptique à long terme ayant lieu durant le sommeil, qui pourrait donc participer à l'oubli des informations stockées en mémoire. Cependant, il reste à déterminer la contribution spécifique des différents états de sommeil dans cette dépression synaptique.

ii Sommeil lent et dépression synaptique

Comme on l'a dit précédemment, une étude a réalisé des inductions de LTP *in vivo* à la synapse PP-DG chez des rats durant le SWS et a montré que contrairement à des inductions de LTP durant l'éveil ou le PS qui conduisent bien à une potentialisation, cette induction durant le SWS conduit le plus souvent à aucune modification ou même à une LTD (Bramham and Srebro, 1989). Nous allons donc aborder différents facteurs qui font du SWS un état propice à des processus de type LTD.

Oscillations du SWS et LTD/dépotentialisation/synaptic downscaling

En utilisant une approche corrélative, le groupe de Tononi et Cirelli a montré que la dépression des réponses synaptiques corticales qu'ils observaient durant le sommeil (voir paragraphe précédent) est corrélée aux quantités de SWS (Vyazovskiy et al., 2008). Plus particulièrement, durant le SWS, l'activité à ondes lentes (SWA, *Slow Wave Activity*) aurait un rôle important dans cette dépression synaptique, comme les auteurs le suggèrent par des corrélations. Une étude récente a mis en évidence un mécanisme possible qui pourrait être responsable de la facilitation de la dépression synaptique par la SWA (González-Rueda et al., 2018). Dans cette étude, une STDP (*Spike-Timing-Dependent Plasticity*) était induite chez des souris anesthésiées, grâce à la combinaison de *patch-clamp in vivo* et d'optogénétique pour activer les neurones du cortex. L'anesthésie chez ces souris reproduit l'alternance de *up states* et de *down states* (même si la neuromodulation est différente de celle du SWS). Les auteurs ont ainsi pu montrer que la STDP s'applique bien de manière conventionnelle durant les *down States*, avec induction d'une t-LTP (LTP induite par STDP) par succession (dans un délai de 10ms) d'une décharge pré-synaptique puis post-synaptique, et induction d'une t-LTD par une succession inverse (post-pré). Cependant, les neurones corticaux sont par définition silencieux durant les *down State*, donc ces règles de plasticité ne s'appliquent sans doute pas de manière physiologique. En revanche, durant les *up states* durant lesquels les neurones corticaux sont actifs, les auteurs ont observé un biais vers la dépression synaptique, puisqu'une simple décharge présynaptique entraîne une t-LTD après une centaine de répétitions. Par conséquent, on peut donc penser que la préservation

de la force synaptique à la synapse passerait par un mécanisme actif (*tLTP-like*) dépendant de la succession en moins de 10ms d'une décharge présynaptique et postsynaptique.

Récemment, un lien causal a été établi entre les SWRs du SWS (et de l'éveil calme) et la dépression synaptique globale (Norimoto et al., 2018). Dans cette étude, il a été montré que les SWRs sont un signal pour l'induction d'un phénomène de LTD dépendant des NMDARs dans CA1. L'inhibition spécifique de ces SWRs par optogénétique empêcherait ce *downscaling* des synapses, ce qui suggère un rôle causal pour ces SWRs dans la dépression synaptique, même si le mécanisme sous-tendant ce rôle n'est pas connu. Nous avons précédemment abordé le rôle des SWRs dans la consolidation mnésique, qui est confirmé dans cet article puisque l'inhibition des SWRs empêche la consolidation mnésique d'une tâche de reconnaissance d'objet. Ce rôle des SWRs pourrait passer par une facilitation de la LTP (que nous avons abordé précédemment), ce qui est en contradiction apparente avec le rôle des SWRs comme signal inducteur de dépression synaptique que nous venons de le voir. Cependant, il est possible que le rôle des SWRs dans la dépression synaptique globale se fasse *via* un phénomène de dépression hétérosynaptique avec d'une part une LTP à certaines synapses, et d'autre part une LTD hétérosynaptique aux synapses voisines non renforcées. Cet effet pourrait contribuer au renforcement spécifique des connexions « utiles » (par LTP) en parallèle de l'affaiblissement des connexions « inutiles » (par LTD) (oubli des informations non pertinentes).

Neuromodulation en SWS potentiellement favorable à la LTD

En termes de neuromodulation aussi, le SWS pourrait être un état favorable à la LTD. Comme nous l'avons vu, un très faible niveau d'acétylcholine cérébrale est libéré durant cet état au niveau cérébral (Marrosu et al., 1995). En effet, il a été montré que l'acétylcholine a un rôle important dans l'induction de la LTP hippocampique (Hasselmo and Bower, 1993; Rashidy-Pour et al., 1996), et son absence en SWS empêcherait ce rôle facilitateur de l'acétylcholine sur la LTP, et faciliterait potentiellement à l'inverse la LTD. Cependant, cette situation favorable pour la LTD est à nuancer avec la présence plus élevée de noradrénaline durant le SWS comparé au PS (Rasch and Born, 2013), et le rôle facilitateur de cette noradrénaline sur la LTP, comme nous allons l'aborder ci-dessous.

iii Sommeil paradoxal et dépression synaptique

Assez peu d'études ont étudié l'induction de LTD après une période de privation de PS comme cela a été fait pour la LTP. McDermott et ses collaborateurs ont cependant montré *in vitro* que l'induction de LTD à la synapse CA3-CA1 n'est pas affectée par 72h de privation de sommeil (McDermott et al., 2003). Cependant, cette privation très longue étant très stressante pour les animaux, et étant donné le rôle facilitateur du stress sur l'induction de la LTD, il est difficile d'en tirer des conclusions. Nous allons maintenant aborder quelques données expérimentales qui pourraient suggérer un rôle du PS pour la LTD.

Possibilité d'un rôle facilitateur du PS sur la LTD/dépotentialisation

Nous avons donné de nombreuses preuves pour un rôle facilitateur du PS sur la LTP. Il est néanmoins possible que le PS ait un rôle bidirectionnel sur la plasticité synaptique. En effet, il a été montré que l'expression d'IEGs dans l'hippocampe peut être augmentée après une période de PS qui suit l'exploration de nouveaux objets. Mais cette période de PS serait également propice à une augmentation d'expression de la phosphatase PP2A (impliquée dans la LTD) (Calais et al., 2015). Ce résultat suggère que le PS pourrait favoriser à la fois des phénomènes de LTP et de LTD dans l'hippocampe (les deux pouvant participer à des apprentissages, comme nous l'avons vu dans la partie III). Il reste cependant à étudier plus spécifiquement le lien entre PS et LTD comme cela a été fait pour la LTP, et également à déterminer si ces phénomènes ont lieu dans les mêmes circuits. De plus, il est

possible que le PS soit favorable à une dépotentialisation de manière différente selon les structures cérébrales concernées. Par exemple, alors qu'une privation spécifique de PS (4h) perturbe le maintien à long terme de la LTP à la synapse PP-DG, cette même privation a plutôt tendance à augmenter le maintien de la LTP à la synapse CA1-mPFC (Romcy-Pereira and Pavlides, 2004). Les auteurs suggèrent ainsi dans cet article que le PS pourrait favoriser le stockage des mémoires épisodiques dans l'hippocampe par la LTP, tout en favorisant l'oubli des mémoires à court terme dans le cortex préfrontal *via* une LTD/dépotentialisation.

Au niveau de la plasticité structurale, un article récent a montré que le PS aurait un rôle causal dans l'élimination des épines dendritiques dans le cortex moteur de la souris après une tâche motrice, ce qui indiquerait des phénomènes de LTD tardifs en lien avec le PS (Li et al., 2017). Ces résultats sont aussi à rapprocher de l'article de Romcy-Pereira et Pavlides que nous venons de voir, et on pourrait se demander si, tout au moins au niveau cortical, le PS pourrait avoir un rôle dans l'induction et/ou le maintien d'une LTD, contrairement au rôle qu'il aurait dans la LTP hippocampique notamment.

Oscillations du PS et LTD/dépotentialisation

Dans l'article de l'équipe de Poe que nous avons vu précédemment (voir Partie IV-B-3-i), les auteurs ont montré qu'après exposition d'un animal à un nouveau contexte, les cellules de lieu hippocampiques associées à ce contexte déchargent davantage dans la phase de pic du thêta du PS qui suit (Poe et al., 2000). Cette phase de pic étant plus favorable à la LTP, les auteurs ont conclu que le PS permettrait la consolidation mnésique *via* ses oscillations thêta. Cependant, de manière intéressante, dans cette même étude, les auteurs ont constaté un décalage de décharge des cellules de lieu au cours du cycle thêta du PS à mesure que l'environnement devenait familier pour l'animal. En effet, au fil des jours de l'expérience et de la familiarisation de l'animal avec le contexte, les cellules de lieu voyaient leur décharge se décaler dans le creux du thêta en PS, qui est plus favorable à la LTD. En d'autres termes, le PS, *via* ses oscillations thêta, aurait un rôle dual à la fois dans le renforcement des traces mnésiques des souvenirs récents (en début d'expérience, quand le contexte est nouveau), mais aussi dans l'affaiblissement (oubli) des traces mnésiques hippocampiques des souvenirs anciens (une fois que ce contexte n'est plus nouveau). En particulier, ces traces mnésiques pourraient avoir été transférées et stockées de manière plus durable dans le néocortex par le phénomène de consolidation systémique, puisque le délai temporel de décalage de décharge dans le cycle thêta est compatible avec la période de consolidation (qui prend 2 à 3 jours). Une fois "transférées" au niveau néocortical, on peut imaginer que ces informations qui étaient temporairement stockées dans l'hippocampe puissent être effacées/oubliées de manière durable par le thêta du PS.

Les rythmes gamma du PS pourraient aussi participer à la facilitation de processus de type LTD. Nous avons en effet parlé du rôle possible des oscillations gamma dans l'induction de la LTP. Cependant, ces oscillations gamma pourraient également avoir un rôle dans l'induction de la LTD, comme montré dans une étude *in vitro* sur des coupes de cortex visuel de rat dans laquelle la stimulation durant le creux du gamma induit une LTD (Wespatat et al., 2004). En outre, il a été montré chez l'Homme que des ondes lentes hippocampiques pourraient avoir lieu durant le PS en parallèle du thêta (Bódizs et al., 2001). On pourrait donc faire l'hypothèse que ces ondes lentes auraient la même fonction dans la dépression synaptique que les ondes lentes du SWS, confirmant ainsi l'hypothèse d'un rôle dual supporté par le PS dans la plasticité synaptique.

Neuromodulation favorable à la dépotentialisation et à la LTD en PS

Une des raisons pour lesquelles le PS pourrait être particulièrement impliqué dans l'oubli est qu'il serait le seul état (avec l'IS) durant lequel l'activité des cellules noradrénergiques du locus

coeruleus est supprimée (Poe, 2017). En effet, la noradrénaline bloque la dépotentialisation et augmente et prolonge la LTP hippocampique (Thomas et al., 1996). Ainsi, le PS (et l'IS) serait un état très favorable pour l'affaiblissement des traces mnésiques par des processus de dépotentialisation. Il est à noter que les neurones noradrénergiques du *locus coeruleus* sont également silencieux durant les *spindles* du SWS, qui pourraient donc également représenter des fenêtres temporelles favorables à la dépotentialisation. On peut donc supposer que ces *spindles* du SWS qui, comme on l'a vu, permettent la réactivation de certaines traces mnésiques, rendraient au contraire les autres traces mnésiques qui sont non réactivées vulnérables à la dégradation par un processus de dépotentialisation hétérosynaptique.

En plus de l'absence de noradrénaline durant le PS, les niveaux de sérotonine sont également très bas en PS dans l'hippocampe (Park et al., 1999). Il a été montré que la dépotentialisation et l'habituation à un nouvel environnement sont inhibés par l'application d'un agoniste sérotoninergique (Kemp and Manahan-Vaughan, 2004), ce qui suggère que la sérotonine aurait un rôle inhibiteur sur les processus de dépotentialisation. Ce rôle inhibiteur se ferait *via* des canaux potassiques HCN (pour une revue voir (Poe, 2017)). Cette situation neuromodulatrice favorable à la LTD durant le PS est cependant à nuancer étant donné que le niveau d'acétylcholine est élevé durant cet état comme en éveil (contrairement au SWS). Or, nous avons vu que l'acétylcholine aurait plutôt un rôle facilitateur sur la LTP.

D) Les théories sur le rôle du sommeil dans la mémoire et l'oubli

Nous venons d'aborder de nombreuses preuves expérimentales du rôle du sommeil à la fois dans la mémoire et l'oubli, mais aussi dans les phénomènes de plasticité synaptique à long terme que sont la LTP et la LTD. Le sommeil n'étant pas unitaire, on aurait pu supposer qu'une phase de sommeil donnée serait responsable de la consolidation mnésique *via* des phénomènes de LTP, et qu'une autre phase de sommeil permettrait l'oubli et l'effacement des traces mnésiques obsolètes *via* des phénomènes de LTD. Cependant nous avons vu qu'une même phase de sommeil peut être à la fois impliquée dans l'oubli et dans la mémoire, dans la LTP comme dans la LTD. Par exemple, nous avons vu que le SWS est à la fois impliqué dans la consolidation mnésique, notamment *via* les replays qui ont lieu au cours des SWRs, mais également dans l'effacement des traces mnésiques *via* des phénomènes de dépression synaptique (qui seraient sous-tendus notamment par la SWA). Une même oscillation au sein d'un état donné peut d'ailleurs avoir des effets inverse sur la LTP et la LTD (et donc sur la mémoire et l'oubli), comme nous l'avons vu avec le thêta du PS ou les SWRs du SWS. Chaque connexion synaptique, ou *set* de connexions, pourrait être unique en relation avec le reste du cerveau en termes d'historique de plasticité, et pourrait donc être différemment modulé par les phases de sommeil avec des modifications synaptiques opposées. Le rôle des phases de sommeil dans la mémoire et l'oubli, ainsi que dans les processus de plasticité qui leur sont associés, est donc complexe et loin d'être totalement compris. C'est pourquoi plusieurs grandes théories ont été proposées.

Cette complexité du rôle du sommeil dans la mémoire a conduit certains auteurs à émettre la théorie extrême de l'absence de rôle du sommeil (et en particulier du PS) dans la mémoire (Vertes, 2004). Pour arriver à cette théorie, Vertes part de l'observation que chez l'animal il y a autant d'études qui supportent un rôle du PS dans la mémoire que d'études avec des résultats négatifs. Cependant, nous avons vu que l'implication du PS dans la mémoire pourrait dépendre de nombreux facteurs tels que la complexité de la tâche. De plus, afin d'affirmer que le PS n'a aucun rôle dans la mémoire, Vertes se base sur des études montrant que l'administration d'antidépresseurs (connus pour réduire le PS) n'a pas d'effet délétère sur la mémoire chez l'animal comme chez l'Homme (Rasch et al., 2009). Cependant, ces antidépresseurs ont également des effets sur la plasticité synaptique qui empêchent de

conclure sur le seul rôle du PS dans la mémoire. Nous n'allons donc pas nous attarder sur cette hypothèse, mais plutôt détailler les trois théories principales sur le rôle du sommeil dans la mémoire, qui incluent en filigrane son rôle pour l'oubli qui est finalement, comme on l'a vu, indissociable de la mémoire (principales prédictions de ces hypothèses résumées dans la **Figure 27**).

1) La Synaptic Homeostasis Hypothesis (SHY)

Une des hypothèses majeures concernant le rôle du sommeil dans la mémoire et l'oubli, mais aussi dans les phénomènes de plasticité synaptique, est la *Synaptic Homeostasis Hypothesis* (SHY) avancée par Tononi et Cirelli (Tononi and Cirelli, 2014) (**Figure 26**). Ces auteurs partent d'un constat simple. Le renforcement des connexions synaptiques doit se faire pendant l'éveil quand l'individu interagit avec son environnement afin de mémoriser les nouvelles situations et informations auxquelles il est confronté. Cependant, ce renforcement synaptique (par un phénomène de LTP par exemple) est "coûteux", que ce soit d'un point de vue énergétique (synthèse de nouveaux récepteurs post-synaptiques, création de nouvelles épines dendritiques...etc) ou bien d'un point de vue de stockage de l'information (si trop de synapses sont renforcées sur un neurone donné, il n'y aura plus de sélectivité de l'activation de ce neurone, qui serait plus susceptible de s'activer par chance et donc de ne pas permettre le rappel d'une information précise. Le rapport signal sur bruit serait donc trop faible et la plasticité saturée). La conclusion que Tononi et Cirelli tirent de ces observations est la suivante : il doit exister un mécanisme d'homéostasie ou de normalisation synaptique, qui aurait lieu de préférence pendant le sommeil, durant lequel le cerveau ne reçoit plus d'inputs de son environnement. Ce phénomène, qu'ils nomment *Synaptic Homeostasis* (d'où le nom de leur théorie SHY), permettrait donc une restauration des ressources énergétiques ainsi qu'une désaturation de la plasticité et une augmentation du rapport signal sur bruit, tout en maintenant les fortes connexions synaptiques qui ont été établies dans la journée et qui correspondent à de nouveaux souvenirs utiles. Ils suggèrent donc un mécanisme bimodal ayant lieu durant le sommeil, avec une dépression synaptique au niveau de la majorité des synapses qui sont de faible force synaptique (qui ne participent sans doute pas à l'assemblée de neurones codant pour un souvenir important), et à l'inverse une protection de la dépression pour les quelques synapses qui ont activement participé à l'encodage de nouvelles informations pertinentes au cours de la journée qui précède la période de sommeil à laquelle on s'intéresse. Globalement, néanmoins, cette *Synaptic Homeostasis* résulterait donc en un biais vers la dépression synaptique durant le sommeil.

Nous avons abordé précédemment les nombreuses preuves expérimentales qui pointent vers un phénomène de dépression synaptique durant le sommeil (résumées dans la **Figure 26**). Ces preuves se font souvent en opposition avec l'éveil au cours duquel auraient majoritairement lieu des phénomènes de potentialisation synaptique, et c'est justement cette alternance entre potentialisation durant l'éveil et dépression durant le sommeil qui est au centre de la SHY. En effet, dans l'article de Vyazovskiy, alors qu'on observe une augmentation des marqueurs moléculaires de la LTD après des périodes de sommeil, on a davantage une augmentation des marqueurs de la LTP après des périodes d'éveil prolongées, que ce soit dans l'hippocampe ou le néocortex (augmentation des quantités de GluA1 à la synapse par rapport à la période de sommeil, augmentation de la phosphorylation des AMPARs, de CamKII... etc) (Vyazovskiy et al., 2008). De plus, alors que la pente des EPSPs corticaux est diminuée après une période de 4h de sommeil, elle est augmentée après une période de 4h d'éveil. Enfin, les auteurs ont montré qu'il n'est pas possible d'induire une LTP dans le cortex après 4h d'éveil (au contraire, cela est tout à fait possible après 4h de sommeil), ce qui suggère que cette LTP serait "occultée" (*occlusion*) par l'augmentation de la force synaptique globale à l'éveil. Par ailleurs, au niveau structural, chez la drosophile il a été montré que la taille des synapses augmente après une période d'éveil (indicateur d'une phase tardive de LTP, plasticité structurale), alors qu'elle diminue

après une période de sommeil (Bushey et al., 2011). De même, dans l'article de de Vivo chez la souris, l'interface axone-épines est diminuée après une période de sommeil par rapport à une période équivalente d'éveil (de Vivo et al., 2017). De manière intéressante, les auteurs ont montré que non seulement cette diminution est proportionnelle à la taille de l'interface axone-épine (ce qui renforce l'hypothèse d'un « *scaling* », d'une "mise à l'échelle"), mais en plus elle serait sélective car elle ne touche pas les larges épines. Les auteurs notent d'ailleurs que ces larges épines correspondant à des synapses fortes et stables sont largement minoritaires (~20%), mais pourraient correspondre à des traces mnésiques consolidées dans la période d'éveil qui précède la période de sommeil. Notons que dans la SHY il n'est pas question du renforcement synaptique de ces synapses (qui seraient simplement protégées de la dépression synaptique), mais il est possible qu'il ait lieu, et on pourrait le démontrer en suivant individuellement des synapses avant et après des périodes de sommeil.

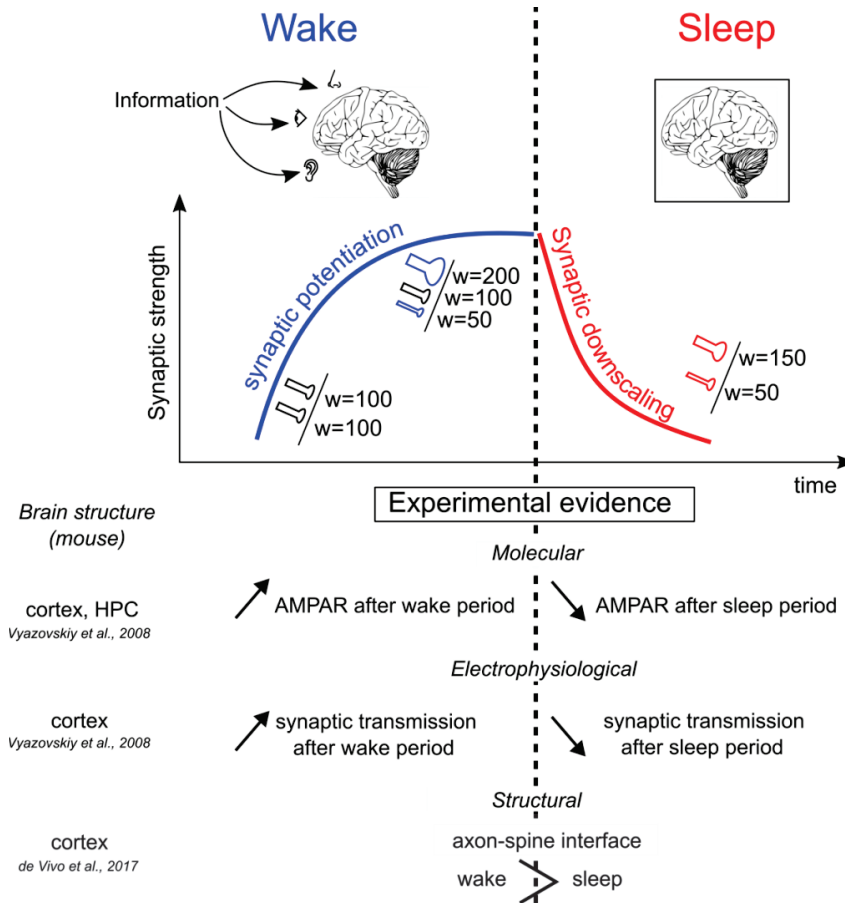


Figure 26: Synaptic Homeostasis Hypothesis: théorie et preuves expérimentales. La SHY prédit une potentialisation synaptique à l'éveil en raison des processus de mémorisation des informations, avec des poids synaptiques ($w = weights$) qui augmentent pour les synapses déjà existantes ($w=200$) et avec une création de nouvelles synapses ($w=50$), certaines synapses restant inchangées ($w=100$). Le sommeil qui suivrait cette phase d'éveil permettrait un processus homéostatique de diminution de la force synaptique globale avec une conservation sélective des synapses potentialisées à l'éveil. Les preuves expérimentales de cette hypothèse sont d'ordre moléculaire, électrophysiologique et structural. Figure inspirée de (Diekelmann and Born, 2010).

Tononi et Cirelli suggèrent de plus dans la SHY que le *synaptic downscaling* (voir partie III-B-4-iii) aurait lieu spécifiquement durant le SWS, et plus précisément *via* la SWA (Tononi and Cirelli, 2014). En effet, ce groupe a montré que plus l'augmentation de la pente des fEPSPs corticaux est importante à la fin d'une période d'éveil, plus la SWA est augmentée au début du sommeil qui suit cette période d'éveil (Vyazovskiy et al., 2008). La SWA diminuerait ensuite durant le sommeil de manière proportionnelle à la dépression synaptique observée durant le sommeil. Les auteurs concluent donc que la LTP ayant lieu durant l'éveil serait le déclencheur de la dépression synaptique observée

durant le sommeil qui suit la phase d'éveil *via* son action amplificatrice de la SWA. La découverte récente d'un biais vers la dépression synaptique au cours des *up states* des oscillations lentes chez des souris anesthésiées (pour ces auteurs l'état anesthésique mime le SWS, ce qui est cependant discutable) (González-Rueda et al., 2018) fournirait un mécanisme pour le *downscaling* du SWS et la protection des synapses potentialisées supposés par la SHY. En effet, toutes les synapses trop faibles seraient déprimées, alors que les synapses précédemment renforcées par les apprentissages seraient protégées, ce qui aboutirait à une augmentation du rapport signal sur bruit.

Cette spécificité de la dépression synaptique pour certaines synapses (et donc *input*-spécifique) est renforcée par l'étude récente sur le lien causal entre SWRs hippocampiques et *synaptic downscaling* dans CA1 (Norimoto et al., 2018). En effet, la diminution de la taille des épines observées au cours du temps pendant la dépression synaptique ne concernerait que les petites épines dendritiques. De plus, la réactivation neuronale durant les SWRs est également sélective et augmentée dans les neurones ayant participé à l'encodage récent d'informations. En définitive, même si le mécanisme par lequel les SWRs induisent une dépression synaptique n'est pas connu, ces oscillations du sommeil lent permettraient tout comme les *up states* du SWS un *downscaling* synaptique des synapses non pertinentes pour l'encodage de la mémoire récente, tout en permettant la préservation des synapses pertinentes. Au niveau comportemental, Tononi et Cirelli renforcent l'hypothèse de cette augmentation du *ratio* signal/bruit en se basant sur les nombreuses études montrant un rôle du sommeil dans l'abstraction de la mémoire, qui nécessiterait l'oubli des informations non pertinentes (Fischer et al., 2006; Gómez et al., 2006; Wagner et al., 2004).

2) Critiques de la SHY

Une première critique qu'on peut faire de la SHY est l'absence relative de rôle accordé au PS dans cette hypothèse. En effet, la plupart des preuves expérimentales sur le *synaptic downscaling* ayant lieu durant le sommeil ne différencient pas le PS du SWS, considérant que le sommeil dans son ensemble conduirait au *synaptic downscaling*. Ensuite, Tononi et Cirelli ont fait le lien entre ce *downscaling* et le SWS en se basant sur la SWA (qui d'ailleurs pas homogène et contient les ondes lentes et le delta), et récemment des auteurs ont également insisté sur la contribution des SWRs du SWS dans la dépression synaptique. Cependant, ce *downscaling* pourrait très bien avoir lieu durant le PS, comme suggéré par un article récent (Grosmark et al., 2012). Dans cet article, les auteurs montrent en effet que le taux de décharge des neurones de CA1 diminue globalement au cours du sommeil, mais avec une augmentation durant les épisodes de SWS et une diminution plus drastique et rapide durant les épisodes de PS. De même, cette fois-ci dans le cortex du chat, il a été montré que les réponses évoquées sont augmentées (et donc pas diminuées comme on pourrait l'attendre avec la SHY) après des épisodes de SWS (Chauvette et al., 2012). De plus, *in vitro*, les auteurs de cette étude montrent que la SWA a plutôt tendance à augmenter la force synaptique. Les résultats des deux études de Grosmark et Chauvette semblent donc aller à l'encontre des prédictions de la SHY, en attribuant plutôt un rôle d'augmentation de la force synaptique au SWS et un rôle de *downscaling* au PS. Il est important de signaler que les prédictions de la SHY pourraient ne pas s'appliquer de la même façon dans toutes les structures cérébrales, et d'ailleurs Tononi et Cirelli interprètent les résultats de Grosmark de cette façon. Ils suggèrent en effet que le *downscaling* pourrait bien se faire par la SWA en SWS dans le cortex ; mais dans l'hippocampe, ce serait les rythmes thêta/gamma du PS qui seraient responsable de ce *downscaling* (Tononi and Cirelli, 2014). En revanche, Tononi et Cirelli ont plus de mal à expliquer les résultats de l'article de Chauvette qui font référence au cortex comme dans leurs travaux. Ils discutent alors de possibles différences entre espèces (l'article de Chauvette ayant été réalisé chez le chat) ou d'une inertie au début du SWS, qui expliqueraient les contradictions entre leurs études et celle de Chauvette et collaborateurs.

D'autre part, la SHY suppose un *downscaling* global et généralisé dans le cerveau au cours du SWS (sans inclure de phénomènes de potentialisation locaux qui pourraient renforcer les traces mnésiques après un apprentissage). Or, il a été montré que, même si des marqueurs moléculaires de la LTP sont globalement réduits après le sommeil (Vyazovskiy et al., 2008), on observe au contraire une augmentation de l'expression d'IEGs associés à la LTP après le sommeil qui suit un apprentissage, spécifiquement dans les structures cérébrales associées à cet apprentissage (Ribeiro et al., 1999). De même, par imagerie cérébrale chez l'Homme, il a été montré que le sommeil post-apprentissage entraîne certes une réduction d'activité cérébrale dans certaines régions, mais à l'inverse une augmentation d'activité dans d'autres régions (Gais et al., 2007).

L'équipe de Buzsaki s'est intéressée à la prédiction de la SHY selon laquelle les synapses les plus actives et donc les plus renforcées durant l'éveil seraient conservées durant le sommeil, alors que les synapses de faible force seraient « *down-selected* ». Cette équipe a donc enregistré l'activité unitaire de neurones pyramidaux des couches corticales profondes, et a observé la distribution des décharges de ces neurones (Watson et al., 2016). Ils ont ainsi pu suivre l'évolution du taux de décharge des neurones à faible taux de décharge *versus* des neurones à forte décharge. En suivant ce protocole, ils ont montré que contrairement aux prédictions de la SHY, les neurones à faible taux de décharge voyaient leur activité augmentée pendant le SWS alors que les seconds diminuaient leur décharge durant ces épisodes. Cependant, les auteurs notent que les activités de décharges de ces deux populations de neurones sont diminuées au cours des épisodes de PS, ce qui résulte en une diminution du taux de décharge globale durant le sommeil. Ainsi, comme on l'a vu précédemment avec les études de Grosmark et de Chauvette, le PS pourrait être davantage impliqué dans le *downscaling* que le SWS, qui lui pourrait en réalité avoir un rôle inverse de celui proposé par la SHY. Finalement, les résultats de l'étude de l'équipe de Buzsaki montrant une activité augmentée durant le SWS des neurones à faible décharge vont donc à l'inverse des prédictions de la SHY. A l'échelle de la mémoire et du comportement, cette prédiction de la SHY supposait également que les souvenirs faibles (traces mnésiques peu renforcées) seraient oubliés grâce au sommeil. Cependant, des études suggèrent l'inverse en montrant que des souvenirs faiblement encodés pourraient au contraire bénéficier davantage du sommeil pour leur consolidation que des souvenirs déjà bien consolidés (Drosopoulos et al., 2007; Kuriyama et al., 2004).

Enfin, on peut opposer à la SHY des arguments concernant la neuromodulation durant le SWS. En effet, durant le SWS, on a une présence non négligeable de noradrénaline - dans l'hippocampe, provenant des neurones du *locus coeruleus* - qui a un effet facilitateur sur la LTP hippocampique (Thomas et al., 1996). Or, il a été montré que les neurones noradrénergiques du locus coeruleus déchargent dans la phase ascendante des ondes lentes du SWS, ce qui devrait avoir un effet inhibiteur sur la dépotentialisation liée, d'après la SHY, à la SWA (Eschenko et al., 2012). Là encore, il est important de ne pas généraliser l'hypothèse SHY à toutes les structures cérébrales, puisque par exemple, le striatum dorsal n'a pas d'*input* noradrénergique (Jones et al., 1977) et sa plasticité serait donc différemment modulée par les états de sommeil.

Une étude récente permet de réconcilier en partie la SHY avec les études montrant plutôt une augmentation de la force synaptique en SWS et une diminution de cette force en PS. En effet, dans cet étude, les auteurs mettent en évidence l'importance des SWRs et des *spindles* des épisodes de SWS pour faciliter la dépression synaptique, qui serait néanmoins corrélée aux oscillations thêta des épisodes de PS qui suivent (Miyawaki and Diba, 2016). On aurait donc une coopération importante entre SWS et PS pour le *synaptic downscaling* et la régulation homéostatique de l'activité neuronale.

Et nous allons maintenant justement aborder une autre hypothèse influente sur le rôle du sommeil dans la mémoire qui attribue des rôles complémentaires au PS et au SWS, et qui présente des points communs avec la SHY.

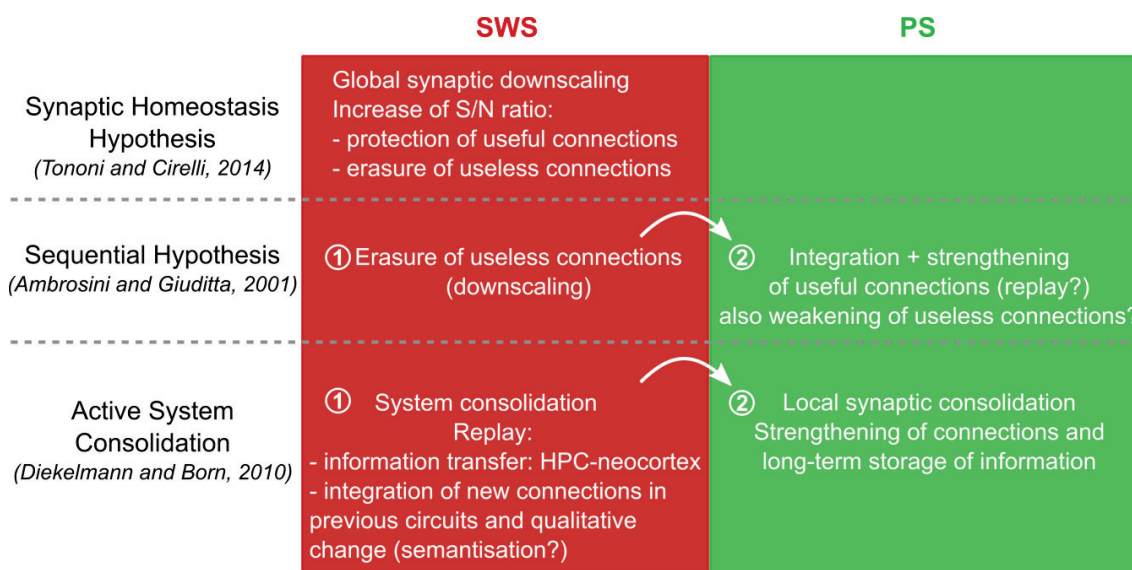


Figure 27 : Résumé des principales prédictions des trois principales hypothèses sur le rôle du sommeil dans la mémoire, avec les rôles respectifs du SWS et du PS. S/N: Signal to Noise ratio.

3) L'hypothèse séquentielle

L'hypothèse séquentielle a été avancée par Giuditta et collaborateurs (Ambrosini and Giuditta, 2001), et propose que c'est la succession entre les états de SWS et de PS au cours du sommeil qui serait importante pour la mémoire (**Figure 27**). En effet, au moment où l'hypothèse séquentielle a été formalisée (Ambrosini et al., 1992), la majorité des études se concentraient sur le rôle du PS dans la consolidation de la mémoire. Cependant, les auteurs de cette théorie sont partis de l'observation que les quantités de PS, mais également de SWS, augmentent après des apprentissages (Smith, 1996), et que le SWS pourrait avoir un rôle dans les déficits mnésiques induits par les privations de PS (Rideout, 1979). Ils ont ainsi fait l'hypothèse d'un processus à deux étapes, séquentiel, ayant lieu durant le SWS puis le PS pour la consolidation de la mémoire.

Une des premières preuves de l'importance de la séquence SWS-PS provient de quatre études du groupe de Giuditta publiées en 1988 et 1992 (Ambrosini et al., 1988a, 1988b, 1992; Langella et al., 1992). Dans ces études, le sommeil de rats après un entraînement massé dans une tâche de *two-way active avoidance* a été disséqué. Les auteurs ont en particulier montré que la durée des épisodes de SWS (et de PS) augmente davantage pour les séquences SWS-PS chez les rats ayant bien appris, alors que la durée des épisodes de SWS augmente davantage pour les séquences SWS-éveil chez les rats n'ayant pas appris. Ces résultats suggèrent donc bien une implication du SWS dans la mémoire, de manière dépendante de la séquence des épisodes de sommeil et d'éveil. Les auteurs ont ensuite rajouté dans leur hypothèse l'importance du sommeil intermédiaire (IS) ou sommeil de transition, et ont montré son rôle essentiel dans la mémoire au sein de la séquence SWS-IS-PS post-apprentissage (Mandile et al., 2000). Cette découverte de l'importance des séquences de sommeil contenant l'IS pour l'apprentissage a été confirmée par un autre groupe avec l'augmentation de la durée de l'IS et du PS et de la densité des ondes PGO durant ces états après une tâche d'évitement chez le rat (Datta, 2000). De plus, une étude a également souligné l'importance de l'IS chez l'Homme (stade 2 de SWS riche en *spindles*) en montrant que lorsque le PS est supprimé par l'administration d'antidépresseurs, les performances mnésiques procédurales augmentent paradoxalement après la nuit de manière

corrélée aux quantités d'IS (Rasch et al., 2009). Des données chez l'Homme semblent également aller dans le sens de l'hypothèse séquentielle, avec par exemple une étude montrant qu'à quantités de PS équivalentes, les performances mnésiques de sujets testés dans une tâche de rétention de mots sont affectées seulement quand les cycles de sommeil (séquences) sont perturbés, et non pas quand le sommeil est seulement fragmenté sans perturbation des cycles (Ficca et al., 2000).

Au vu de ces différentes données expérimentales suggérant l'importance de la séquence des états de sommeil, le groupe de Giuditta a attribué des fonctions différentes au SWS et au PS (Ambrosini and Giuditta, 2001). En effet, la formation d'une mémoire donnée se ferait en compétition avec des circuits mnésiques pré-existants. Or, nous avons vu que des processus de renforcements synaptiques peuvent avoir lieu dans certains circuits (permettant la consolidation mnésique) alors que des affaiblissements synaptiques peuvent avoir lieu dans d'autres circuits (entraînant l'effacement de la trace mnésique associée et potentiellement l'oubli si cette trace n'a pas été transférée ailleurs, par exemple de l'hippocampe au néocortex). Giuditta et ses collègues sont donc partis du principe que les deux mécanismes opposés de potentialisation (phénomènes de LTP ou *synaptic upscaling*) et de dépression (phénomènes de LTD/dépotentialisation ou encore de *synaptic downscaling*) synaptiques ont lieu respectivement en PS et en SWS. En effet, la diminution de la force synaptique aurait d'abord lieu durant le SWS afin d'effacer les connexions « inutiles » (traces mnésiques correspondant à des informations non pertinentes, non adaptatives). Durant l'épisode de PS qui suivrait, les connexions impliquées dans les traces mnésiques supportant des informations utiles seraient renforcées et intégrées dans le cadre des connaissances sémantique du sujet étudié. En conclusion, ce serait donc seulement grâce à la succession d'épisodes de SWS puis de PS que le rapport signal/bruit serait augmenté grâce à l'effacement des connexions non utiles (oubli des informations non pertinentes durant le SWS) et au renforcement des connexions utiles (consolidation mnésique des informations pertinentes durant le PS). En ce sens, l'hypothèse séquentielle se base sur les mêmes données expérimentales que la SHY pour soutenir le rôle du SWS dans la dépression synaptique. Cependant, alors que la SHY il suppose que les connexions synaptiques utiles seraient seulement protégées de la dépression durant le SWS, l'hypothèse séquentielle suggère un rôle actif du PS pour le renforcement de ces connexions utiles et l'intégration de la trace mnésique dans le réseau de connaissances pré-existant.

Des arguments en faveur du rôle du PS pour l'intégration de la mémoire ont été avancés à partir d'études chez l'Homme (Stickgold, 1998). En particulier, il a été montré que plusieurs régions cérébrales actives durant une session d'apprentissage précédant le sommeil sont réactivées durant le PS (Maquet et al., 2000), suggérant peut-être un phénomène de *replay*. Pour Giuditta, cette réactivation des activités de l'éveil durant le PS permettrait la meilleure intégration des souvenirs dans les circuits mnésiques existants (Ambrosini and Giuditta, 2001). Cette intégration pourrait d'ailleurs se faire non seulement par le renforcement de certaines connexions mais également par l'affaiblissement d'autres connexions (dans le sens de l'hypothèse du *reversal learning* de Crick (Crick and Mitchison, 1983)), ce qui pourrait expliquer les résultats contradictoires des formes de plasticité synaptique à long terme ayant lieu durant le PS (voir parties précédentes). D'ailleurs, il a été montré chez la souris que le PS a un rôle causal à la fois dans l'élimination des épines dendritiques dans le cortex moteur après une tâche motrice, mais également dans la formation de nouvelles épines et le renforcement d'épines essentielles pour la tâche (Li et al., 2017).

En résumé, la succession séquentielle d'épisodes de SWS puis de PS (en passant par des épisodes d'IS) serait essentielle pour la consolidation mnésique. Elle permettrait d'abord l'affaiblissement des connexions synaptiques « inutiles » durant le SWS, puis le renforcement des connexions « utiles » durant le PS et leur intégration dans les circuits existants. En ce sens,

l'hypothèse séquentielle prédit que, durant le sommeil post-apprentissage, des modifications du SWS précéderaient celles du PS, comme Giuditta et collaborateurs l'ont d'ailleurs montré chez des rats dans une tâche d'*active avoidance* : les rats montrant une amélioration de performance après le sommeil voyaient leurs quantités de SWS augmenter dans la 3^{ème} et 4^{ème} heure post-apprentissage, suivie d'une augmentation de PS à partir de la 6^{ème} heure (Ambrosini et al., 1995). Cette prédiction pourrait être renforcée par l'observation que chez l'Homme le sommeil de début de nuit est majoritairement composé de SWS, alors que le PS apparaît plutôt en fin de nuit.

Nous allons maintenant aborder une dernière hypothèse sur le rôle du sommeil pour la mémoire, qui prend aussi en compte l'importance de la succession séquentielle des épisodes de SWS et de PS.

4) L'hypothèse de consolidation systémique active

La SHY et l'hypothèse séquentielle mettent de côté un phénomène important et actif ayant lieu au cours du sommeil (et plus particulièrement du SWS) : les fameux *replays*, ces réactivations des activités neuronales de l'éveil, ayant lieu durant le sommeil et qui participeraient à la consolidation mnésique. Dans l'hypothèse de la consolidation systémique active (*active system consolidation*), Rasch et Born mettent l'accent sur le rôle de ces réactivations durant le SWS pour la consolidation (**Figure 27, Figure 28**). Dans une étude de 2007, ils ont fait apprendre à des sujets une tâche mnésique tout en leur diffusant une odeur qui fait partie du contexte d'apprentissage (Rasch et al., 2007). Ensuite, durant l'intervalle de rétention entre cet apprentissage et un test de rappel, ils ont diffusé à nouveau cette odeur durant l'éveil, le SWS ou le PS des participants dans le but de réactiver leur mémoire pour la tâche. Dans ces conditions, ils ont pu observer que seuls les sujets dont la mémoire a été réactivée durant le SWS présenteraient des améliorations de leur performance lors du test de rappel. Le SWS aurait donc un rôle actif dans la consolidation mnésique en permettant la réactivation des informations acquises à l'éveil. Nous avons abordé précédemment les preuves chez l'animal de cette réactivation des *patterns* d'activité neuronaux de l'éveil durant le SWS, et plus particulièrement durant les épisodes phasiques des SWRs hippocampiques qui sont couplés aux *spindles* néocorticaux. Nous avons ainsi cité plusieurs études montrant un rôle causal entre ces réactivations lors des SWRs du SWS et la consolidation mnésique (Girardeau et al., 2009; de Lavilléon et al., 2015).

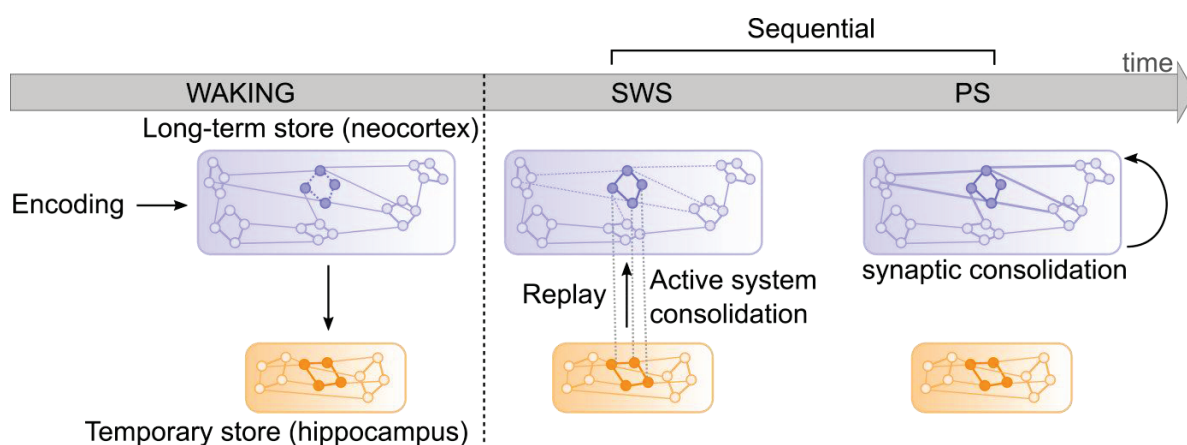


Figure 28 : Modèle de la consolidation systémique active avec une composante séquentielle entre le SWS et le PS. Durant l'éveil, les traces mnésiques seraient encodées à la fois par une structure, i.e. l'hippocampe, permettant le stockage temporaire mais rapide de l'information (*fast-learning*) et par une autre structure, i.e. le néocortex, permettant le stockage plus permanente mais plus lent de cette même information (*slow-learning*). Durant le SWS qui suivrait cette phase d'éveil et d'apprentissage, l'hypothèse de consolidation active systémique impliquerait la réactivation de la mémoire encodée dans le stockage temporaire (hippocampe), qui permettrait l'activation synchronisée de la représentation correspondante dans le stockage permanent (néocortex), en plus de l'activation de représentations similaires (lignes pointillées). Cela permettrait l'intégration des nouveaux souvenirs dans le réseau des souvenirs pré-existant, et le transfert progressif de

certaines informations du stock temporaire au stock plus permanent. Par la suite, durant le PS, les deux lieux de stockages ne seraient plus connectés, ce qui permettrait une consolidation synaptique locale (LTP) des représentations qui viennent d'être consolidées de manière systémique durant le SWS. Figure inspirée de (Diekelmann and Born, 2010)

En se basant sur ces différentes preuves expérimentales du rôle actif du SWS pour la réactivation et la consolidation mnésique, Rasch et Born ont émis l'hypothèse de la consolidation systémique active (Diekelmann and Born, 2010; Rasch and Born, 2013) (**Figure 28**). En effet, contrairement à la SHY et à la théorie séquentielle, l'hypothèse de la consolidation systémique active met l'accent sur le rôle du sommeil à l'échelle systémique en insistant sur les coopérations et interactions entre structures cérébrales pour la mise en mémoire d'informations. Cette hypothèse s'appuie principalement sur l'interaction entre l'hippocampe et le néocortex pour la consolidation de la mémoire principalement déclarative, mais pourrait s'appliquer à d'autres systèmes de mémoire. Ainsi, selon cette hypothèse, au cours du SWS, les réactivations neuronales hippocampiques durant les SWRs synchronisées aux *spindles* et aux ondes lentes néocorticales permettraient le transfert des traces mnésiques de l'hippocampe vers le néocortex pour un stockage à plus long terme de la mémoire (en accord avec la théorie standard ou la théorie des traces multiples **Figure 14**). En effet, une étude d'IRMF et de privation de sommeil chez l'Homme a suggéré que le sommeil global (sans précision sur le rôle des différents états de sommeil) serait nécessaire pour le transfert de la mémoire depuis l'hippocampe vers le néocortex pour les mémoires anciennes (Gais et al., 2007). Le rôle causal des SWRs pour la consolidation systémique commence à être démontré par plusieurs études. Chez l'Homme, il a été montré une augmentation des SWRs et des *spindles* après apprentissage de manière synchronisée aux *up-states* du SWS (avec également une augmentation globale des ondes lentes), suggérant un possible renforcement de la communication hippocampo-corticale pour la consolidation de la mémoire (Mölle et al., 2009). De manière plus causale, chez l'animal, nous avons vu que le renforcement de la communication entre hippocampe et néocortex au cours des SWRs du SWS en synchronisation avec les *spindles* et les ondes lentes augmente la consolidation mnésique à long terme (Maingret et al., 2016). Le fait que les SWRs et les *spindles* soient synchronisés avec les *up-states* corticaux (avec un effet *feedforward* des ondes lentes qui arrivent à l'hippocampe depuis le néocortex, et qui entraîneraient le *feedback* inverse *via* les SWRs) permettrait un transfert de l'information vers le néocortex durant une période de dépolarisation généralisée (*up-states*), qui serait particulièrement favorable à l'induction de changements synaptiques corticaux persistants permettant le stockage d'informations (Diekelmann and Born, 2010). En particulier, cette réactivation des traces mnésiques permettrait leur intégration dans le réseau cortical contenant le cadre de connaissances pré-existant (nos mémoires sémantiques), et pourrait également permettre l'extraction d'informations invariantes dans les différentes répétitions (afin qu'une mémoire d'un épisode donné – épisodique – puisse tendre vers une représentation plus sémantique). Ainsi, l'hypothèse de la consolidation systémique active suppose que le *replay* durant le SWS induit non seulement un renforcement de la mémoire, mais aussi un changement qualitatif de cette mémoire qui deviendrait petit à petit plus sémantique, hypothèse qui correspond aux preuves expérimentales montrant un rôle du sommeil dans l'abstraction de la mémoire (Fischer et al., 2006; Gómez et al., 2006; Wagner et al., 2004).

Jusqu'ici l'hypothèse de consolidation systémique active explique bien comment le *replay* du SWS permettrait le transfert des informations de l'hippocampe vers le néocortex, mais pas comment les traces mnésiques seraient consolidées par le renforcement des connexions synaptiques. Ainsi, contrairement à la SHY, cette hypothèse accorde un rôle particulier au PS en coopération avec le SWS comme dans l'hypothèse séquentielle (**Figure 28**). Le PS aurait ainsi un rôle dans le renforcement des traces mnésiques, et Born s'appuie sur les nombreuses preuves qui montrent un lien entre PS et LTP, que nous avons abordées précédemment. En particulier, une étude a montré l'augmentation de

l'expression d'IEGs dans le cortex spécifiquement après des périodes de PS (et pas de SWS seul), mais de manière corrélée avec les *spindles* du SWS qui précède ce PS (Ribeiro et al., 2007). Ce résultat irait donc dans le sens d'un rôle du SWS pour l'initiation de processus de LTP locaux qui auraient ensuite lieu durant le PS qui suit. Langille a d'ailleurs récemment proposé qu'un processus de LTP précoce (e-LTP) serait initié durant le SWS, suivi d'une LTP tardive (l-LTP) durant le PS (Langille, 2019), avec une alternance entre les deux états qui permettrait de mener à bien ce processus de renforcement à long terme des connexions synaptiques. Le renforcement des connexions synaptiques durant le PS permettrait donc le stockage à long terme des souvenirs, en particulier dans le néocortex dans lequel les informations seraient transférées au cours du SWS. Le fait que l'activité cérébrale durant le PS soit beaucoup moins cohérente entre différentes structures mais beaucoup plus élevée que durant le SWS permettrait ainsi de renforcer les connexions synaptiques de manière locales au sein des différentes structures de manière séparée (séparation des systèmes de mémoire).

Le résumé des principales prédictions concernant les rôles respectifs du SWS et du PS dans la mémoire pour les trois hypothèses que nous venons de détailler est représenté sur la **Figure 27**. En conclusion, l'hypothèse de consolidation systémique active lors du sommeil est entièrement compatible avec l'hypothèse séquentielle sur son principe (même si dans l'hypothèse séquentielle le SWS a davantage un rôle dans la dépression synaptique, comme pour la SHY). De même, bien que le groupe de Born critique les conclusions de la SHY sur un *downscaling* généralisé à toutes les structures cérébrales et qui aboutirait à l'oubli des souvenirs faiblement consolidés (Diekelmann and Born, 2010), il s'accorde cependant sur le rôle du sommeil pour la restauration des capacités d'encodage saturées durant l'éveil. Plus récemment, Rasch et Born ont suggéré qu'en accord avec la SHY, un phénomène de *downscaling* global pourrait avoir lieu durant le SWS à l'exception des synapses qui subissent le *replay* et qui seraient étiquetées pour la potentialisation synaptique qui aurait lieu durant le PS qui suivrait ce SWS (Rasch and Born, 2013). Les deux hypothèses s'opposent en revanche sur les changements de force synaptique dans les traces mnésiques « utiles » avec la SHY qui prédit leur simple protection de la dépression, et l'hypothèse de consolidation systémique active qui prédit leur renforcement additionnel (LTP) par les *replays* du SWS entraînant la potentialisation qu'on observerait durant le PS. Concernant cette dernière hypothèse, étant donné qu'il a été montré que le *replay* durant les SWRs a également lieu durant l'éveil calme, il serait important de différencier ces deux processus afin d'expliquer l'avantage adaptatif du *replay* en SWS par rapport à l'éveil.

V- Objectifs de thèse

Dans la partie I de l'introduction, nous avons montré que l'oubli est une perte temporaire ou permanente de mémoire, que l'on perçoit souvent de manière déplaisante lorsqu'elle nous empêche d'accéder à un savoir que l'on a acquis. Cette vision de l'oubli comme un simple défaut de mémoire a restreint l'étude des mécanismes moléculaires et cellulaires qui seraient propres à l'oubli. Cependant, on a aussi vu dès l'antiquité avec Platon, ou plus tard à la Renaissance avec Hooke, que l'oubli était bien considéré comme un processus à part entière, et les découvertes récentes semblent non seulement confirmer cette hypothèse, mais aussi montrer que l'oubli pourrait même être un processus adaptatif. Ainsi, l'oubli adaptatif permettrait l'optimisation de notre mémoire à court terme ou mémoire de travail (WM, *working memory*) en favorisant l'effacement d'informations déjà utilisées et qui ne sont plus pertinentes. En effet, sans cet oubli adaptatif de ces informations passées, celles-ci seraient susceptibles d'interférer avec nos capacités de stockage et de rappel de nouvelles informations. L'oubli adaptatif serait ainsi totalement inhérent au concept de WM, dont le contenu doit, par définition, être oublié après un court laps de temps, puisque s'il ne l'est pas, il est alors stocké à plus long terme et ne peut remplir les conditions d'un stockage en mémoire à court terme. En effet, notre mémoire n'est, heureusement pour nous, pas simplement constituée de souvenirs évanescents, et certains d'entre eux peuvent être stockés toute notre vie dans notre mémoire à long terme (encore appelée mémoire de référence ou *reference memory* - RM - chez l'animal).

Les bases moléculaires et cellulaires de la mémoire, et surtout de l'oubli, restent donc encore à élucider. En effet, nous avons abordé dans la partie III de l'introduction de nombreuses preuves expérimentales suggérant que la consolidation de la mémoire en RM pourrait se faire par des processus de potentialisation synaptique à long terme de type LTP, permettant le renforcement des connexions synaptiques et le stockage à long terme de l'engramme. Cependant, la mise en évidence de phénomènes *LTP-like* ayant lieu de manière physiologique après des tâches mnésiques impliquant la RM, en particulier sur le long terme, est rare. D'autre part, nous avons vu que l'oubli pourrait se faire par des processus de dépression synaptique de type LTD. Néanmoins, aucune étude à notre connaissance n'a montré que des phénomènes de dépression synaptique physiologiques peuvent avoir lieu en lien avec l'oubli, notamment l'oubli adaptatif impliqué en WM.

Par ailleurs, il est de notoriété publique que le sommeil est bénéfique pour notre mémoire. Cependant, le sommeil n'est pas un phénomène unitaire, et on distingue ainsi plusieurs états de sommeil accompagnés d'oscillations cérébrales spécifiques, comme nous l'avons vu dans la partie IV de la revue de la littérature. Nous avons notamment listé un certain nombre de données scientifiques montrant le rôle bidirectionnel que pourraient avoir ces états de sommeil et leurs oscillations dans la mémoire ou l'oubli, ainsi que dans la modulation de phénomènes de LTP ou de LTD. En revanche, ces données, parfois contradictoires de la littérature, laissent place à une certaine incertitude concernant le rôle de ces états de sommeil et oscillations dans les processus de mémorisation et d'oubli.

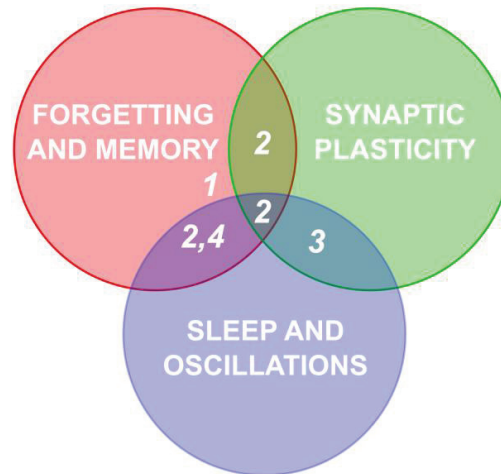


Figure 29: Un projet de thèse à l'intersection entre Mémoire et Oubli, Plasticité Synaptique, et Sommeil et Oscillations. Les numéros indiquent les Chapitres de cette thèse au sein desquels on retrouve les trois thèmes et leurs interactions.

L'objectif principal de cette thèse a donc été de mettre en évidence, de manière électrophysiologique chez le rat, des changements synaptiques après des apprentissages impliquant de manière différentielle la mémoire et l'oubli, tout en étudiant la contribution des états de sommeil dans les mécanismes synaptiques sous-tendant ces processus. Cette thèse se situe donc à l'intersection de trois thématiques de recherche en Neurosciences (**Figure 29**) : 1) la mémoire et l'oubli, 2) la plasticité synaptique de longue durée et 3) le sommeil (et l'éveil) et ses oscillations. Afin de répondre à cet objectif principal, nous avons identifié plusieurs sous-objectifs :

1) Afin de pouvoir mettre en évidence des changements synaptiques associés à la mémoire et à l'oubli, il nous a tout d'abord fallu mettre au point des tâches comportementales adaptées à l'enregistrement stable des réponses synaptiques pendant plusieurs heures. Cet objectif a été rempli en particulier par l'étude décrite dans le Chapitre 1 de cette thèse, avec la mise en place de protocoles comportementaux massés sur deux jours pour 3 tâches comportementales, impliquant la mémoire à long terme (tâche RM) ou bien la WM avec un niveau d'interférences et d'oubli plus ou moins important (tâches LIWM et HIWM que nous avons décrites dans l'introduction).

2) Le second sous-objectif est directement lié à l'objectif principal de la thèse. Il consistait à mettre en évidence les changements synaptiques, de longue durée, entre les deux jours de comportement dans les trois tâches comportementales (développées dans le Chapitre 1), tout en étudiant l'impact des états de sommeil et de leurs oscillations caractéristiques sur ces changements synaptiques. Ce sous-objectif, qui est développé dans le Chapitre 2, présente réellement le "cœur" de ma thèse. Il est vraiment à l'intersection des trois domaines de recherche de la **Figure 29**. L'étude des modifications synaptiques a été réalisée au sein du DG de l'hippocampe (synapse voie perforante (PP)-DG), une structure dont nous avons vu le rôle essentiel non seulement dans la mémoire, mais aussi potentiellement dans l'oubli adaptatif, dans la partie II de l'introduction. Notre équipe s'intéresse à cette structure depuis de nombreuses années maintenant (Fraize et al., 2017; Joseph et al., 2015), et a montré son rôle central dans les paradigmes comportementaux utilisés dans cette thèse.

3) A partir de nos résultats sur la modulation, par les états de sommeil et leurs oscillations, des modifications synaptiques observées post-apprentissage dans le Chapitre 2, il nous a semblé intéressant de comparer cette plasticité induite physiologiquement par nos apprentissages avec une plasticité synaptique induite cette fois-ci de manière artificielle (Chapitre 3). En effet, l'induction artificielle de LTP est souvent utilisée comme un modèle cellulaire de la mémoire, et notre troisième

sous-objectif était donc d'étudier la modulation de cette plasticité par les états de sommeil (ce qui a été très peu étudié jusqu'à présent).

4) Enfin, notre dernier sous-objectif était de faire le lien entre les modifications de plasticité synaptiques, observées dans le Chapitre 2 après apprentissage dans les trois tâches comportementales décrites, et l'activité oscillatoire cérébrale *online*, c'est à dire celle ayant lieu au cours même de la réalisation de ces tâches par l'animal (Chapitre 4).

Nous allons maintenant détailler davantage ces quatre objectifs qui correspondent aux quatre chapitres de ce manuscrit de thèse.

Chapitre 1 : Effet à long terme des interférences dans des tâches de mémoire à court terme

Ce chapitre avait pour objectif principal de mettre au point des tâches comportementales massées sur deux jours, contrairement à celles précédemment utilisées par l'équipe qui se déroulaient sur 10 jours. En effet, il est complexe de maintenir la stabilité, pendant plusieurs jours, de réponses synaptiques évoquées de manière continue, comme nous prévoyions de le faire pour l'objectif principal de cette thèse (Chapitre 2). C'est pourquoi nous avons testé un protocole massé, en labyrinthe radial, pour les tâches LIWM et HIWM sur deux jours dans ce Chapitre 1. Il s'agit donc d'une étude purement comportementale, qui a donné lieu à une publication en premier auteur dans PLOS ONE en 2017. Celle-ci a permis une comparaison entre les performances comportementales des rats testés dans des apprentissage distribués en HIWM et LIWM (basées sur des données acquises par de précédents doctorants de l'équipe (Mickaël Joseph, Al Mahdy Hamieh, Nicolas Fraize et Julien Carponcy) ainsi que par moi-même au début de ma thèse) et celles de rats testés dans ces nouveaux apprentissages massés, et mis au point pour réaliser plus tard l'étude du Chapitre 2. Avec ces protocoles massés sur deux jours des tâches LIWM et HIWM, nous sommes parvenus à reproduire l'effet à long terme des interférences proactives qui avait été précédemment observé pour ces mêmes tâches en apprentissage distribué sur 10 jours. En effet, la durée de stockage des informations en WM n'est pas censée excéder quelques secondes d'après la littérature. Et pourtant, nous montrons que des informations passées (de la veille pour le protocole en deux jours, ou des jours précédents pour le protocole en 10 jours) pourraient rester stockées en mémoire et interférer proactivement avec les performances comportementales de WM. D'autre part, notre aire cérébrale cible pour l'étude électrophysiologique (Chapitre 2) étant le DG, nous avons examiné dans cette étude comportementale l'impact du processus de séparation de *pattern* (réalisé dans le DG) dans la génération de ces interférences proactives.

Chapitre 2 : L'oubli adaptatif et la mémoire entraînent des changements synaptiques à long terme opposés dans le gyrus denté, et sont différemment modulés par les phases de sommeil et leurs oscillations

L'étude décrite dans ce chapitre est réellement à l'intersection des trois thématiques de ma thèse (**Figure 29**). Elle avait pour objectif de mettre en évidence, de manière électrophysiologique, *in vivo*, des changements synaptiques (à la synapse PP-DG) associés aux trois tâches comportementales LIWM, HIWM et RM, impliquant de manière différentielle des processus de mémoire et d'oubli adaptatif.

En effet, nous avons vu dans la partie III de l'introduction que l'hypothèse SPM (*Synaptic Plasticity and Memory*) suppose que les informations sont stockées en mémoire par des changements de force synaptique entre les neurones (Takeuchi et al., 2014). Plus particulièrement, nous avons vu que la LTP, en induisant une augmentation à long terme des réponses synaptiques, serait un des

mécanismes importants sous-tendant la formation de la mémoire à long terme. Cependant, les études démontrant le critère de détectabilité de l'hypothèse SPM de la manière la plus directe par électrophysiologie *in vivo*, restent rares, présentent des résultats très variables en termes de pourcentage de potentialisation observée, et n'enregistrent pas les modifications synaptiques de manière continue sur le long terme. Le premier objectif de cette étude a donc été de tenter de démontrer l'existence de phénomènes *LTP-like* sur le long terme associés au stockage de la mémoire dans la tâche RM. Dans cette étude, j'ai enregistré les réponses évoquées à la synapse PP-DG de manière continue entre les deux jours d'entraînement de RM afin d'étudier les réorganisations synaptiques à long terme causées par la mise en mémoire, que nous avons mis en relation avec les performances mnésiques.

A l'inverse du lien entre LTP et mémoire, des études de notre équipe suggèrent que l'oubli adaptatif pourrait impliquer des processus de LTD (Fraize et al., 2017; Malleret et al., 2010; Nicholls et al., 2008). Si l'on reprend le critère de détectabilité de l'hypothèse SPM appliqué non pas à la mise en mémoire mais à l'oubli, il reste donc à montrer que l'oubli adaptatif peut bien induire des phénomènes de LTD. Il s'agissait ainsi du second objectif de cette étude. Pour cela, j'ai utilisé les tâches LIWM et HIWM (mettant en jeu un oubli adaptatif plus ou moins efficace) lors d'un apprentissage massé, sur deux jours, et comme pour la tâche RM, j'ai enregistré les potentiels évoqués à la synapse PP-DG de manière continue entre les deux jours de comportement.

Enfin, le troisième objectif de cette étude était d'étudier la contribution des différents états de sommeil et de leurs oscillations dans les processus de mémoire et d'oubli. En effet, nous avons vu dans la partie IV que plusieurs grandes théories peuvent en partie s'opposer sur le rôle préférentiel de certains états de sommeil et de leurs oscillations caractéristiques pour la mémoire, l'oubli, et pour les phénomènes de plasticité synaptique qui leur sont associés. Grâce à la combinaison de l'enregistrement des réponses synaptiques avec des enregistrements polysomnographiques entre les deux jours de comportement des trois tâches comportementales, nous avons ainsi pu nous pencher sur cette question. En particulier, nous avons pu étudier non seulement la modulation différentielle des réponses synaptiques (à la synapse PP-DG) dans certains états de sommeil, mais également les réorganisations des quantités de sommeil et de la puissance des oscillations spontanées sur le long terme (24h) entre les deux jours de comportement, en lien avec les performances comportementales, et donc avec les processus de mémoire et d'oubli.

Chapitre 3 : Etude de la modulation de la LTP induite à la synapse voie perforante-gyrus denté par les états de vigilance et leurs oscillations

Comme vous le verrez dans le chapitre 2, nous avons mis en évidence des changements synaptiques physiologiques de type LTP après la tâche RM qui met en jeu une consolidation à long terme de la mémoire, et nous montrons que ces changements synaptiques sont modulés par les états de sommeil et leurs oscillations. Or, l'induction artificielle de LTP par stimulations de haute fréquence est considérée comme un modèle cellulaire et moléculaire de la mémoire. Il nous a donc semblé intéressant de comparer la modulation d'une LTP artificielle induite *in vivo*, par les états de sommeil et leurs oscillations, avec ce processus *LTP-like* physiologique induit par l'apprentissage que nous avons étudié dans le chapitre 2. Nous avons donc utilisé des conditions d'enregistrement et un groupe de rats identiques à ceux utilisés dans la tâche RM, en remplaçant néanmoins le comportement par l'induction artificielle d'une LTP à la synapse PP-DG. Outre la comparaison de cette LTP artificielle avec la tâche RM, ce chapitre permet également d'étudier pour la première fois à notre connaissance la modulation du maintien d'une LTP artificielle sur le long terme (24h) par les états de sommeil et leurs oscillations. Cette étude peut être mise en relation avec une étude antérieure dans laquelle nous avons

étudié la modulation de la transmission synaptique basale (cette fois sans induction de plasticité) par les états de vigilance avec des enregistrements de longue durée (voir article en Annexe 1, en préparation). En effet, dans cette étude annexe, j'ai collaboré avec Manon Rampon, Jean-Christophe Comte et Julien Carponcy, tous membres de notre équipe, afin de présenter des résultats de cette transmission synaptique basale, modulée par les états de vigilance et leurs oscillations, à 4 synapses d'un circuit incluant l'hippocampe. J'ai ainsi utilisé les enregistrements de plus de 24h des réponses évoquées à la synapse PP-DG en *Baseline* de ce Chapitre 3, et Manon Rampon et Julien Carponcy ont fourni les données pour trois autres synapses : collatérales de Schaffer-CA1 (dorsal), *Fornix*-NAc (Nucleus Acumbens) et *Fornix*-mPFC (cortex préfrontal médian).

Chapitre 4: Rôle des oscillations locales du gyrus denté dans la prise de décision au cours de tâches comportementales impliquant la mémoire et l'oubli

Le chapitre 2 se concentre sur les enregistrements électrophysiologiques entre les deux jours de comportement (période de sommeil), car nous n'avons pas évoqué (stimulé) les réponses synaptiques à la synapse PP-DG durant la période où l'animal réalisait les tâches comportementales (afin que ces stimulations ne perturbent pas le comportement de l'animal). Cependant, les oscillations spontanées ont été enregistrées en continu, y compris durant le comportement que l'animal effectue, bien évidemment, à l'éveil. Nous nous sommes donc demandé si les oscillations locales du DG, à l'éveil, durant le comportement, pourraient influencer de manière différentielle sur la prise de décision dans le labyrinthe radial selon la mise en jeu de la mémoire et de l'oubli adaptatif lors de la réalisation des trois tâches comportementales. En particulier, il est possible que la consolidation mnésique et les processus d'oubli, liés aux modifications synaptiques et au sommeil entre les deux jours de comportement (Chapitre 2), induisent des réorganisations oscillatoires lors des trois tâches, après le premier jour de comportement. J'ai commencé à analyser ces oscillations observées à l'éveil, pendant le comportement, à la fin de ma thèse, en collaboration avec Jean-Christophe Comte. Ce chapitre 4 présente des résultats préliminaires sur l'impact des oscillations spontanées locales (dans le DG) sur la prise de décision au cours des tâches LIWM, HIWM et RM.

CHAPITRE 1: Effet à long terme des interférences dans des tâches de mémoire à court terme

"A rat in a maze is free to go anywhere, as long as it stays inside the maze."

Margaret Atwood, *The Handmaid's Tale* (1985)

Dans la littérature, aussi bien chez l'Homme que chez l'animal, on considère généralement que la durée de stockage de l'information en WM ne dépasse pas quelques secondes. En effet, comme nous l'avons vu dans la partie I de l'introduction, il serait adaptatif que les informations stockées en WM soient oubliées de manière permanente, très rapidement après leur utilisation, afin qu'elles n'interfèrent pas (proactivement) avec le stockage et le rappel de nouvelles informations en WM. Plusieurs études de notre équipe ont pourtant montré qu'au bout de 10 jours d'entraînement dans la tâche HIWM, présentant un haut niveau d'interférences proactives, les performances des rats étaient perturbées par ces interférences proactives par rapport à des rats entraînés dans une tâche LIWM avec un faible niveau d'interférences. Ces résultats suggèrent que le stockage des informations en WM peut parfois excéder quelques secondes et induire, plus tard, au bout de quelques jours, donc à long terme, des interférences. L'étude présentée ici visait à reproduire cet effet à long terme des interférences proactives non pas avec un protocole distribué sur 10 jours, mais avec un protocole massé sur 2 jours, qui devait nous permettre par la suite de réaliser notre étude électrophysiologique (décrite dans le Chapitre 2). D'autre part, étant donné que cette étude électrophysiologique devait se faire dans le DG, nous avons voulu tester l'implication de la fonction de séparation de *pattern* du DG pour l'effet à long terme des interférences proactives.

Cette étude comportementale a été réalisée au début de ma thèse, et a donné lieu à une publication dans le journal PLOS ONE en 2017. Dans cet article, j'ai fait la synthèse de données comportementales acquises précédemment par d'autres doctorants de l'équipe pour l'expérience 1 (Mickaël Joseph, Al Mahdy Hamieh, Nicolas Fraize, Julien Carponcy), et de données que j'ai acquises en début de thèse pour les expériences 2 et 3.

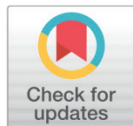
RESEARCH ARTICLE

Long-term effects of interference on short-term memory performance in the rat

Mégane Missaire¹, Nicolas Fraize¹, Mickaël Antoine Joseph¹, Al Mahdy Hamieh¹, Régis Parmentier^{1,2,3}, Aline Marighetto⁴, Paul Antoine Salin^{1,2,3}, Gaël Malleret^{1,2,3*}

1 Forgetting and Cortical Dynamics Team, Lyon Neuroscience Research Center (CRNL), University Lyon 1, Lyon, France, **2** Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Lyon, France, **3** Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Lyon, France, **4** Neurocentre Magendie, INSERM U1215, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

* gaelmalleret@gmail.com



Abstract

A distinction has always been made between long-term and short-term memory (also now called working memory, WM). The obvious difference between these two kinds of memory concerns the duration of information storage: information is supposedly transiently stored in WM while it is considered durably consolidated into long-term memory. It is well acknowledged that the content of WM is erased and reset after a short time, to prevent irrelevant information from proactively interfering with newly stored information. In the present study, we used typical WM radial maze tasks to question the brief lifespan of spatial WM content in rodents. Groups of rats were submitted to one of two different WM tasks in a radial maze: a WM task involving the repetitive presentation of a same pair of arms expected to induce a high level of proactive interference (PI) (HIWM task), or a task using a different pair in each trial expected to induce a low level of PI (LIWM task). Performance was effectively lower in the HIWM group than in LIWM in the final trial of each training session, indicative of a “within-session/short-term” PI effect. However, we also observed a different “between-session/long-term” PI effect between the two groups: while performance of LIWM trained rats remained stable over days, the performance of HIWM rats dropped after 10 days of training, and this impairment was visible from the very first trial of the day, hence not attributable to within-session PI. We also showed that a 24 hour-gap across training sessions known to allow consolidation processes to unfold, was a necessary and sufficient condition for the long-term PI effect to occur. These findings suggest that in the HIWM task, WM content was not entirely reset between training sessions and that, in specific conditions, WM content can outlast its purpose by being stored more permanently, generating a long-term deleterious effect of PI. The alternative explanation is that WM content could be transferred and stored more permanently in an intermediary form or memory between WM and long-term memory.

OPEN ACCESS

Citation: Missaire M, Fraize N, Joseph MA, Hamieh AM, Parmentier R, Marighetto A, et al. (2017) Long-term effects of interference on short-term memory performance in the rat. PLoS ONE 12(3): e0173834. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173834>

Editor: Manabu Sakakibara, Tokai University, JAPAN

Received: November 25, 2016

Accepted: February 27, 2017

Published: March 13, 2017

Copyright: © 2017 Missaire et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information file.

Funding: This work was supported by grants received by G.M. from Centre national de la recherche scientifique (CNRS, ATIP program) (<http://www.cnrs.fr>) and Fondation pour la recherche sur le cerveau (FRC) (<http://www.frcneurodon.org>). M.A.J and N.F. were also supported by Fondation pour la recherche médicale (FRM-FDT20130928087) (<https://www.frm.org/>)

and Région Rhône-Alpes (ARC2 doctoral fellowship) (<http://www.arc.rhonealpes.fr/>). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Introduction

That memory is not a unitary process is now well accepted and several forms of memory have been described in the literature [1–3] and can be traced back to the antiquity [4]. In the late 19th century, Ebbinghaus developed the first scientific approach to study memory. By using himself as a subject, Ebbinghaus carried out a series of experiments during which he memorized lists of three-letter nonsense syllables [5]. Ebbinghaus clearly observed that he initially forgot an important quantity of items rather rapidly, in the first few minutes after their initial learning, but that after one hour the remaining learned items could be steadily conserved for several weeks. Such work surely inspired James [6] that divided memory into primary and secondary memory—one fragile and the other more stable—triggering the distinction still used nowadays between short-term and long-term memory. In 1968, Atkinson and Shiffrin described short-term memory as a simple storage system through which information would transit before being eventually transferred into a more durable long-term memory [7]. However, this simple storage model did not explain how we can use and manipulate information stored in short-term memory to perform cognitive tasks such as mental calculation. It is to solve this issue that the term "working memory" was coined by Miller, Galanter and Pribram [8] based on the idea that the mind functions like a computer [4], a prevalent analogy in the 1960's. These authors defined WM as a quick-access memory used to execute a certain plan of actions, guiding our behavior according to our general knowledge of the world. Nevertheless, WM and short-term memory have rarely been considered independent and the two terms have often been used synonymously [9] (however see [10]).

In human cognitive research, several models were designed to explain WM functioning, such as the multicomponent model of Baddeley [11] or Cowan's Embedded Process theory [9]. All these models see WM as having limited capacity in terms of items stored (the maximum is assumed to be 4 [11,12] or 7 [13]) and in terms of duration, with a retention interval being "brief" [14]. This time limit is not precise but is generally in the order of seconds. Cowan thus found that the memory for a tone collapsed after 5 to 10 seconds [15]. Despite this dogma, new models of WM have emerged these past few years, in particular to question its limited capacity regarding the number of items stored [16] but also concerning its duration [17–19]. However, the limited capacity of WM is certainly adaptive if we consider that information temporarily stored should be forgotten in order not to overload our brain with irrelevant information [20,21]. Adaptive forgetting is thus inherent to WM [22]. According to the core definition of WM, its content is only stored temporarily. If information in WM is only stored temporarily, that means that such information should logically be no longer stored and therefore forgotten (unless of course this information is being transferred into long-term memory, but in that case we can no longer speak of WM). Previous work in human subjects have revealed that WM is particularly sensitive to the negative effect of proactive interference (PI) [23], which are the information previously stored that can interfere proactively with later WM performance [24,25].

In animal behavioral neuroscience, the term "working memory" has first been used by Olton [26] to characterize "the ability of an animal to keep track of its location in space by remembering where it has been". Rats were thus trained in a radial maze to find food rewards at the end of the arms or alleys of the maze. In these conditions, the strategy used by the rat to optimize its search for food is to prevent its reentry into a previously visited arm. Such reentry causes a non-rewarded action as food reward has already been collected. This alternation or "non-match" strategy is at the base of numerous delayed-non-match-to-place (DNMTP) or delayed-non-match-to-sample tasks still used nowadays to assess WM in different species such as rodents, birds, or human and non-human primates [17,27–33]. In these tasks, the subject is

required to temporarily store information concerning a previously presented place or item during a “sample phase” in order to choose, usually after a short delay, an alternate option during a subsequent “choice phase”. Olton (1978) suggested that memory for arms visited is held within a limited-capacity WM that may be reset at the end of each trial by deleting its content; this way, PI from a recently completed trial does not interfere with retention of events within a subsequent trial. However, when Roberts and Dale reinterpreted these data in 1981, these authors actually found a PI effect which was originally masked by the strategy adopted by the rats of circling the maze [34]. In their experiments, Roberts and Dale showed that PI—information related to past trials—impaired performances during the course of a single day of training (being composed of several trials) in the radial maze. In their experiments, the delay between trials was of 60 to 240 seconds during which information from a trial n was no longer forgotten, interfering with performance on a trial $n+1$. These durations exceed the classically assumed time limit in the order of seconds after which the content of WM is supposed to be forgotten. However, Roberts and Dale found that when rats were trained for several days with several trials per day, and even if the performances dropped across a single daily session of trials, rats’ performance globally improved over days. Therefore the content of WM would be forgotten during the 24h-delay between two days, suggesting that the duration limit of WM is inferior to 24h.

Here, we question the duration capacity of WM, and therefore the possibility to discriminate it from long-term memory, by showing that WM can persist in time, or alternatively that WM content can be transferred into an intermediary memory form between WM and long-term memory. We used two delayed-non-match-to-place WM radial maze tasks designed in our laboratory [28,35,36], and we showed that when the repetitiveness of the task is increased (compared to the task used by Roberts and Dale), the content of WM can be kept in memory for days (either in WM or another form of memory), impairing rats’ performance after several days of training by generating long-term PI. In fact, we show that after several days of training, WM reset is no longer possible. Moreover, we dissected the PI effect by examining the effect of spaced versus massed training, but also by revealing the crucial role of spatial pattern separation in the building of PI.

Materials and methods

Experiment 1

Subjects. A total of 73 Dark Agouti rats aged of 10 weeks (200–250g) were purchased from Janvier, France. They were housed in individual cages with a 12h/12h (9am–9pm) light/dark cycle with *ad libitum* access to food and water. Rats were food deprived so that they were at 85% of their free-feeding weight during the whole behavioral procedures in the radial maze. This study was carried out in strict accordance with the recommendations of the Lyon1 University (CE2A-UCBL 55) and the European (2010/63/EU) ethical committees for the use of experimental animals. The protocol was approved by the Lyon1 University ethical committee for the use of experimental animals (Permit Number: DR2013-20). All efforts were made to minimize suffering.

Behavioral apparatus. The behavioral apparatus used for behavioral tasks was an elevated eight-arm radial maze [35,36]. The eight arms (65 cm long x 12 cm wide) started from one octagonal central platform (33 cm diameter) and ended on eight rectangular platforms (17 cm x 25 cm). The experimenter could automatically move each arm either in an upward (open) or downward (closed) position, while monitoring rat movements from an adjacent room using a video camera above the maze (Fig 1A). The closed position of an arm prevented the rat from accessing the platform at its end. On each of these eight platforms, a square food well (2 x 2 cm

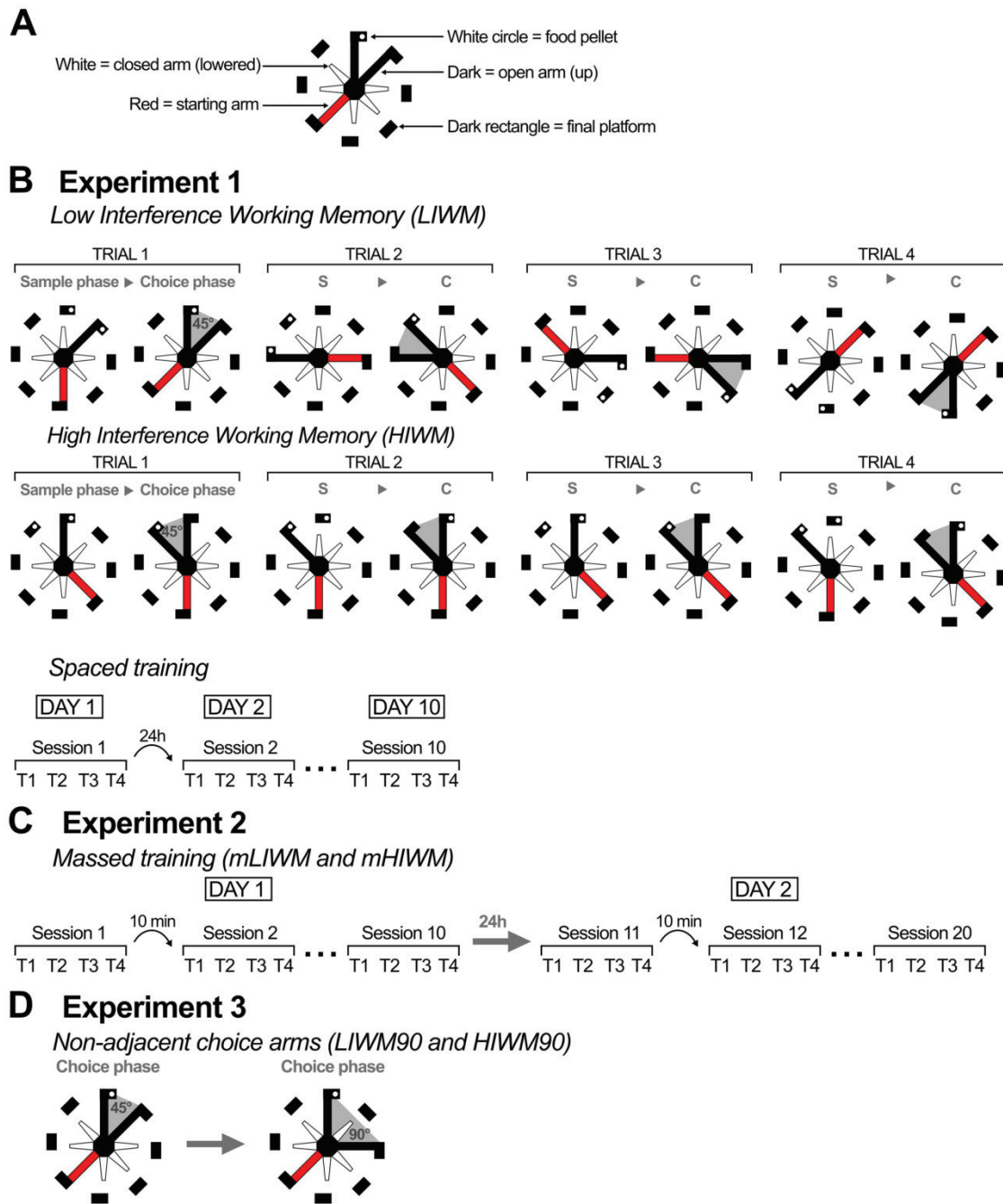


Fig 1. Behavioral protocols used in Experiments 1 to 3. (A) Drawing code used to represent the radial maze. (B) Classic LIWM and HIWM training (see also [Materials and methods](#)) performed in Experiment 1, illustrated with one session (four trials). The pair of arms used for each trial is different for the LIWM training while it is identical for HIWM training. Training was spaced, meaning that two sessions were separated by 24h with a total of 10 sessions. The sequence of arms presentation shown in (B) is only informative and does not represent the sequence used each day. This sequence is different every day and pseudo-randomly determined by the experimenter. (C) In Experiment 2, the two tasks used were the same as in (A), except that training was massed (mLIWM and mHIWM): each session was

separated by 10 min, with 10 sessions on day 1 and 10 other sessions on day 2. (D) In Experiment 3, we used a spaced training as in A), but the arms used during the choice phase were no longer adjacent but formed a 90° angle (LIWM90 and HIWM90), as illustrated in the example.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173834.g001>

and 0.5 cm deep) could be filled with odorless food rewards (Dustless Precision Pellets; Bio-serve, Frenchtown, NJ) invisible for the rat from the central platform. The maze was located in a room with a number of distal visual cues (e.g., door, furniture. . .) allowing animals to use spatial (allocentric based [37–39] hippocampus-dependent [40–42]) memory to remember the position of arms already visited. All rats' movements in the maze were video-recorded for off-line examination.

Behavioral protocol. Food deprived rats underwent a 7-day habituation period during which they became accustomed to the radial maze environment and learned to collect food rewards in the platform wells. After this habituation period, rats were divided in two groups, trained in one of the two WM tasks described below (Fig 1B). These tasks are based on a delay non-match to place (DNMTP) paradigm commonly used to test WM in both primates and rodents. All tasks were run between 10 am and 1 pm during the light phase of the rats 24h-cycle.

- **Low interference working memory (LIWM) task**

Rats were submitted to one session of four trials per day during 10 days, so that the between-session delay was 24h. One trial was composed of a sample and a choice phase. In the sample phase, the rat started from a pseudo-randomly chosen platform and was forced to enter one pseudo-randomly chosen baited arm/platform with all other arms being lowered (closed). Once the rat collected the reward, it was put back to a transfer cage adjacent to the maze for a short delay of 15 seconds (within-trial delay). During the subsequent choice phase, the rat had the choice to enter either the arm that had just been visited and empty of food, or an adjacent novel arm (right or left chosen pseudo-randomly) leading to a second food reward. A positive score was attributed to the rat in case of the choice of the novel arm, according to the DNMTP paradigm: the rat thus had to use its WM to remember the arm already visited during the sample phase to choose the other one during the choice phase. During the 15 second-delay between two trials (between-trial delay), the rat was placed in the same transfer cage as the one used during the within-trial delay. The particularity of the LIWM task is that different pairs of arms were used for each trial of a given session (4 trials given in 4 different pairs of arms = 8 arms of the maze).

- **High interference working memory (HIWM) task**

The protocol of the HIWM task is exactly the same as in the LIWM task described above, except that the same pair of arms is used for each trial of the 10 sessions in total. In this very repetitive task, the level of proactive interference is very high between trials. We showed that this task relies on forgetting of past trials for the subject to succeed on an ongoing one [29].

Experiment 2

Subjects and behavioral apparatus. Twenty eight new Dark Agouti rats were used in this experiment and were housed and handled like the ones from experiment 1.

Behavioral protocol. The protocol was similar to the one in experiment 1 with two groups of rats being trained in the LIWM or the HIWM task. However, spaced training used in experiment 1 was replaced by a massed training (mLIWM and mHIWM): rats were trained in 10 sessions per day during 2 days, with a between-session interval of 10 minutes and not 24h as in experiment 1 (Fig 1C). Therefore, these rats were trained for 20 sessions in total. However, the delay between session 10 of day 1 and session 1 of day 2 (session 11) was 24h.

Experiment 3

Subjects and behavioral apparatus. Twenty six new Dark Agouti rats were used in this experiment and were housed and handled like the ones from experiment 1.

Behavioral protocol. The protocol used in experiment 3 was similar to the one used in experiment 1 (with spaced training). However, while in experiment 1 the sample arm and the choice arm for a given trial were adjacent (forming a 45° angle), in experiment 3 they were separated by another arm (each pair of arms forming a 90° angle: LIWM90 and HIWM90) (Fig 1D). In consequence, the spatial overlap between extra-maze visual cues used by the rats to discriminate the sample and the choice arm in these conditions was smaller, lowering the need for pattern separation in these tasks [43].

Statistical analyses

Behavioral data (performance scores expressed as a percentage of correct choices) were analyzed using two-way ANOVAs (Analysis of Variance) for repeated measures with Block (2 sessions of training), Trial (1 to 4) and Group (LIWM versus HIWM trained rats) as main factors (PRISM GraphPad Software version 6). Further comparisons were performed by *post hoc* (Sidak's multiple comparison test and split-by Group one-way ANOVA) analyses for particular within-group comparisons. Data are expressed as means \pm s.e.m.

Results

Experiment 1

Fig 2A shows the evolution of performance (expressed as the percentage of correct choices averaged by blocks of two sessions each) across the ten days of spaced training in the LIWM or the HIWM tasks. Performance of rats trained in the HIWM task was clearly inferior to the one of LIWM trained rats. ANOVAs revealed a significant Group effect [$F(1, 71) = 12.10$; $p = 0.0009$], a significant Group \times Block interaction [$F(4, 284) = 4.725$; $p = 0.0010$], but no significant Block effect [$F(4, 284) = 1.058$; $p = 0.3776$]. *Post-hoc* split-by Group analyses also revealed that HIWM rats significantly decreased their performance over time [$F(3.733, 145.6) = 4.260$; $p = 0.0034$] likely due to the accumulation of PI after several days of training in this task. Performance of HIWM rats was thus significantly inferior to the one of LIWM rats in the final training blocks 4 and 5 (70 ± 3.221 vs 87.121 ± 2.903 on block 4 and 72.5 ± 2.802 vs 89.394 ± 2.672 on block 5, $p = 0.0001$ for both blocks).

Our next aim was to see whether rats' performance in WM declines from trial 1 to trial 4 ("within-session/short-term" PI effect as classically described) but always returns to errorless performance on the first trial of the next day, a process known as resetting and defined as the capacity to erase or "reset" the contents of WM at the end of a given session [26,34]. We thus analyzed rats' performance by trial rather than by day over the first (Day 1–5) and last 5 days (Day 6–10) of the experiment (Fig 2B). We summed the number of correct choices made for each one of the 4 trials during 1) the five first sessions (days) when the effect of PI (i.e. difference between the LIWM and HIWM training conditions) was not yet significant as shown in Fig 2A, and during 2) the five last sessions when the effect of PI was clear. At the beginning of training (days 1 to 5), no significant Group effect but a significant Trial effect [$F(3, 213) = 4.049$; $p = 0.0079$] was found. *Post hoc* analyses revealed that performance of rats trained in the HIWM task was lower on Trial 4 as compared to LIWM trained rats ($p = 0.0109$). This indicates the existence of a within-session PI effect, with PI being accumulated throughout a given session. However, resetting of WM was seemingly effective as performance of HIWM trained rats returned to the level of performance of LIWM trained rats on trial 1 of these first five days

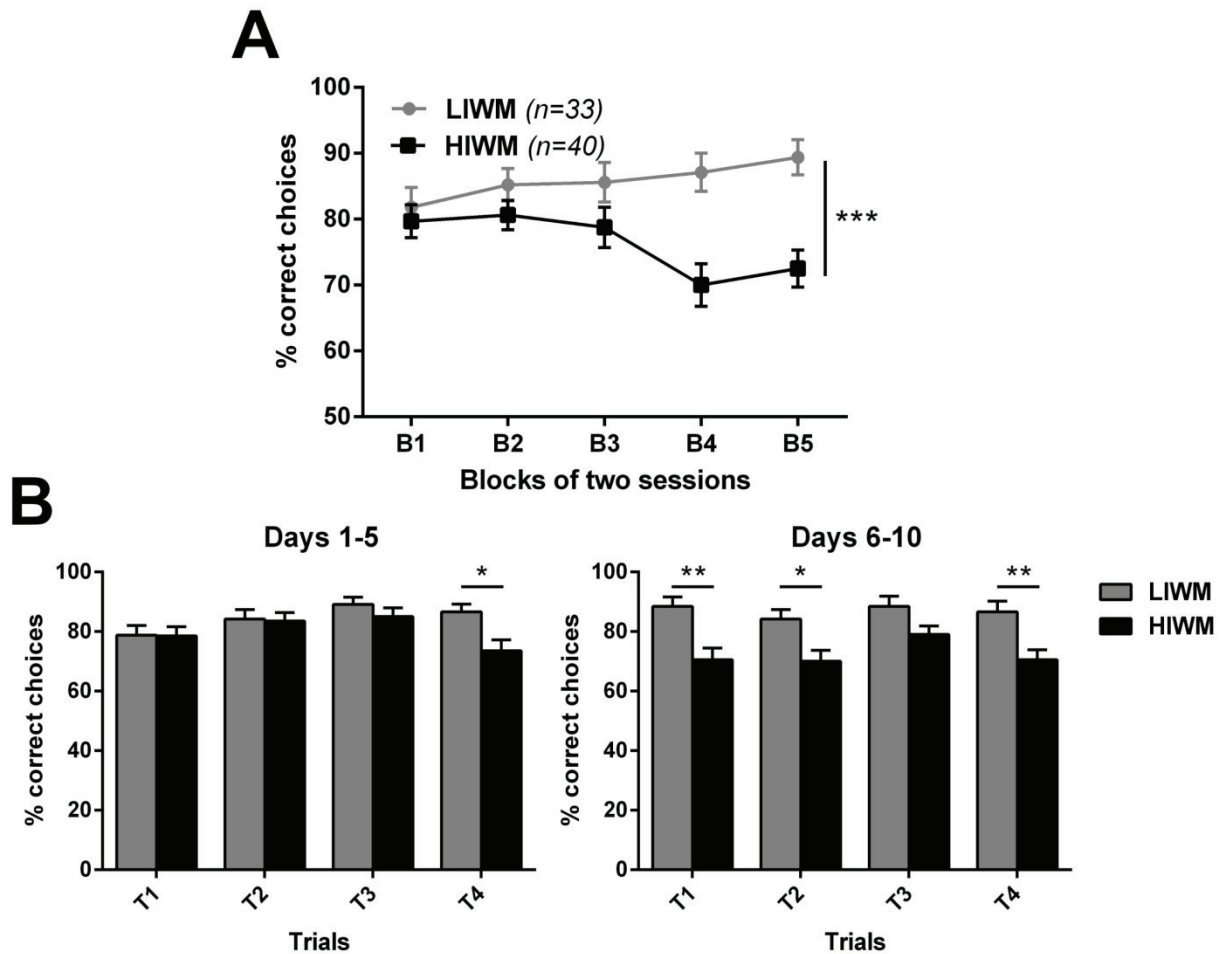


Fig 2. Performance drop in the final sessions of HIWM training reveals accumulation of PI across days, and hence long-lasting WM. (A) Evolution of the percentage of correct choices across blocks of two sessions, for rats trained in the LIWM or the HIWM task. ANOVA revealed a significant Group effect (** $p < 0.001$), due to the drop of performance in the HIWM group across days revealed by the *split-by* Group analysis. (B) Percentage of correct choices made by trial for the first and the last 5 days of training, for the two groups. For Days 1 to 5 ANOVA revealed no Group effect but a significant Trial effect with a drop of performance on trial 4 for the HIWM group (Sidak's *post-hoc* test, * $p < 0.05$), indicative of short-term PI. On the contrary for days 6 to 10 there was a significant Group effect, due to lower performance in the HIWM group from the very first trial (Sidak's *post-hoc* test, ** $p < 0.01$). This reduction of performance in the HIWM task could not be attributable to short-term PI, but to accumulation of PI across days indicating that WM was not entirely reset at the end of each training and could partly last at least 24h.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173834.g002>

($p > 0.9999$). No between-session effect of PI was thus observed during this stage of training. In contrast, when analyzing the performance by trials at the end of training (days 6 to 10), ANOVAs revealed a significant Group effect [$F(1, 71) = 18.35; p < 0.0001$], with performance of HIWM trained rats being lower than performance of LIWM trained rats from the very first trial (T1) of the day ($p = 0.0011$). This result indicates that, after a certain amount of training, resetting was not as effective for rats trained in the HIWM task, suggesting that information stored in WM (supposedly for 15 seconds) was not forgotten but instead was consolidated into a more durable form of memory and could therefore interfere with subsequent WM functioning in the following days of training in the same task.

Experiment 2

To provide further support to the suggestion that WM can generate long-term PI effect by being consolidated into a more durable form of memory, we attempted to demonstrate that 24 hour-spaced WM training was necessary to observe “between-sessions” PI as found in experiment 1. Indeed, since the famous work of Ebbinghaus [5], spaced training has been known to be superior to massed training when it comes to consolidate information into long-term memory. This superiority has been confirmed since then in many fields of memory, from learning concepts to motor skills, and from invertebrates to humans (for review see [44]). Hence, if the building of PI from one day to another that we observed in the HIWM task in experiment 1 was due to consolidation of WM into a more durable form of memory during the 24h between-session interval, then the long-term PI effect should disappear if the between-session gap was diminished to an interval shorter than needed for consolidation. We thus trained a new group of rats with a massed training in the LIWM and HIWM tasks (here called mLIWM and mHIWM), during which the between-session interval was shortened from 24h to 10 minutes. We kept the same number of sessions as in the spaced training, meaning that rats underwent 10 sessions in one single day. Strikingly, massed training abolished the drop of performance previously observed after Block 3 (6 sessions) in the HIWM task (Fig 3 –Day 1): ANOVA revealed no significant Group effect over 5 blocks (10 sessions) of training massed in

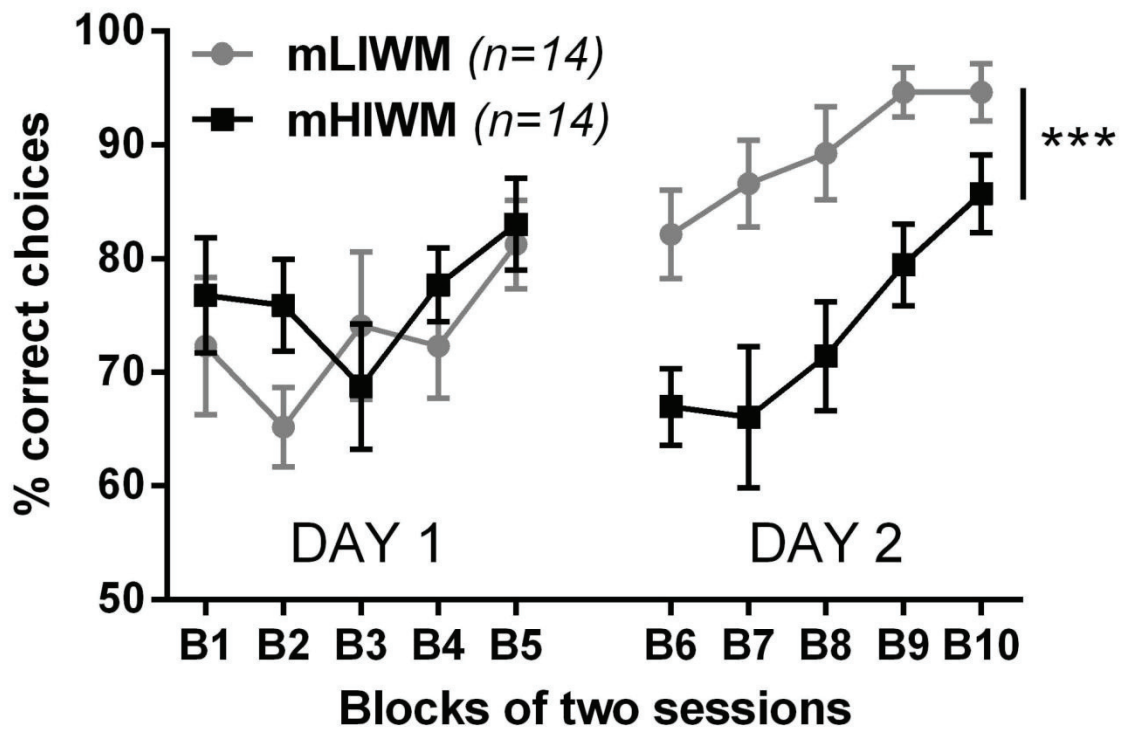


Fig 3. Massed training prevents performance drop in the HIWM group but long-term proactive interference appears after a 24 hour-interruption that allows consolidation of the content of WM into a more durable form of memory. Percentage of correct choices across blocks of two sessions with a massed training of 10 sessions by day during two days. ANOVA revealed a significant Group effect only on day 2 (***) due to lower performance in the HIWM group. A *split-by* Group analysis of performance on day 2 showed a significant improvement in HIWM trained animals leading to similar level of performance between the two groups on final block 10.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173834.g003>

a single day [$F(1, 26) = 0.7520$; $p = 0.3938$]. Thus, spaced training is a necessary condition for PI to accumulate between training sessions and impair rats' performance in the HIWM task. This finding suggests that long-term PI observed in experiment 1 was due to some consolidation of the content of WM into a more durable form of memory during the between-day interval, as further confirmed by results obtained after a 24h interruption of massed training (i.e. in Day 2—see below).

Having found that spaced training was a necessary condition for the appearance of long-term PI, we then examined whether a 24h interruption of training, compatible with consolidation processes, would be a sufficient condition for the long-term PI effect to appear. In order to see if a PI effect would appear after a 24h interruption of training, we kept training the rats for a second day of 10 additional sessions (again with 10 minutes delay). Strikingly, PI appeared on this second day and induced a performance drop for rats trained in the mHIWM task compared to rats trained in the mLIWM task (Fig 3 –Day 2): ANOVAs revealed a significant Group effect [$F(1, 26) = 20.81$; $p = 0.0001$]. This drop was visible from the first block of the second day ($p = 0.0361$), showing that PI from memories relative to the first day of training (i.e. long-term PI) was now altering WM function. Thus, a 24h interruption of training, allowing memory consolidation, is a sufficient condition for the appearance of long-term PI effect after certain amount of training in the HIWM task. However, the reduction of performance of the HIWM group seen in the second day of massed training was transient. ANOVAs thus revealed a significant effect of Block in day 2 [$F(4, 104) = 7.496$; $p < 0.0001$], which was essentially due to a significant improvement of performance of the HIWM group, as revealed by a *split-by* Group one-way ANOVA [$F(2.673, 34.75) = 4.931$; $p = 0.0075$]. Sidak's multiple comparisons test indicated that performance on final Block 10 was not significantly different between LIWM and HIWM rats ($p = 0.4462$). Thus, during massed HIWM training, not only no deleterious effect of repeated testing within a day was observed, but performance levels even augmented upon repetitive training sessions in day 2, a result suggesting the recruitment of potential mechanisms counteracting PI during massed training. In summary, experiment 2 shows that spaced training is a necessary condition for the appearance of a long-term PI effect after a certain amount of training in the HIWM task, further supporting the idea that under certain circumstances, the content of WM can be consolidated into a more durable form of memory.

Experiment 3

Finally, in experiment 3 our goal was to identify one potential cause of long-term PI building. Based on previous findings from our team showing a specific silencing of neuronal activity in the DG after HIWM training (identical to experiment 1) [28], we expected that engagement of the pattern separation function of the DG could be involved in the accumulation of PI that causes the performance drop seen in the HIWM task. Indeed, one of the essential functions of the DG is to perform pattern separation in order to differentiate similar memories by making their neuronal representation more distinct [45]. As we previously showed that the DG neuronal activity (as evidenced by *Zif268* and *c-Fos* immunohistochemistry) is silenced during HIWM training [28] and that ablation of adult neurogenesis (naturally occurring in this hippocampal sub-structure) is sufficient to boost performance in a similar task [46], we previously suggested that DG-dependent pattern separation function could lead to the generation of distinct memories, and thus PI, during HIWM training [28]. In order to test the hypothesis that pattern separation could induce the accumulation of PI in WM, we designed variants of our two behavioral tasks in which the need for pattern separation was lowered. In these new tasks, the arms of each pair were no longer adjacent (45° spaced) but formed a 90° angle, increasing the spatial difference between them. By using this paradigm making the discrimination of the

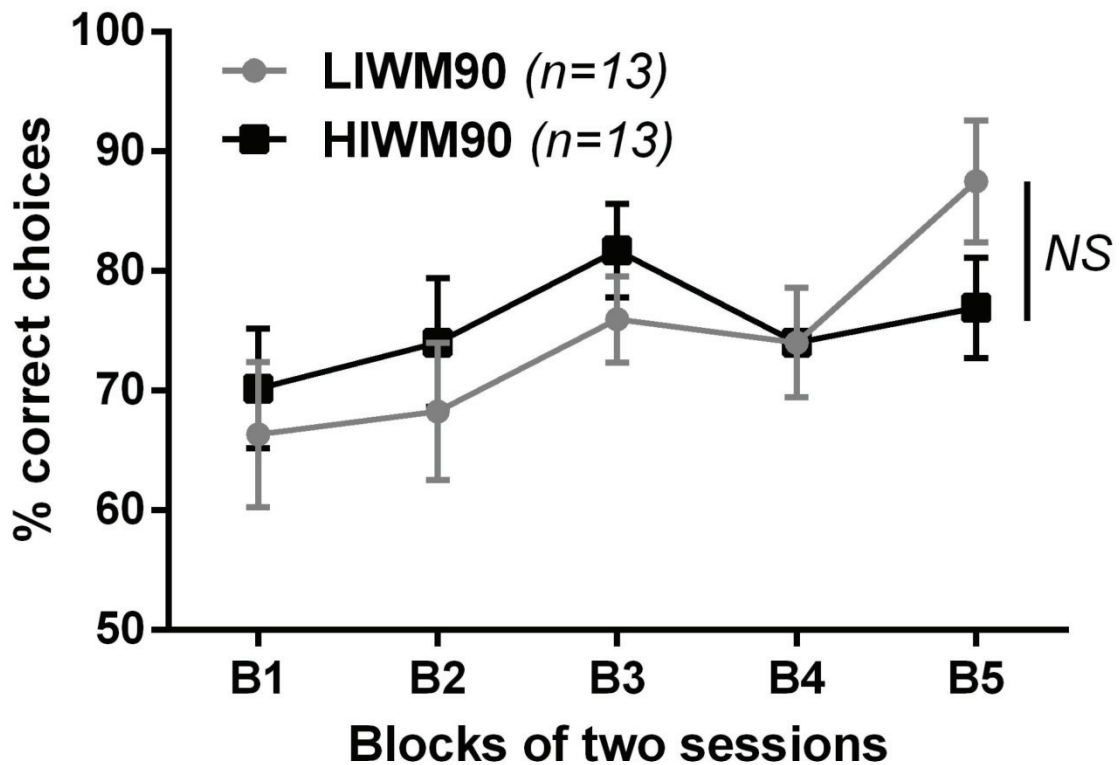


Fig 4. Reducing the need for pattern separation prevents performance drop in the HIWM group. Percentage of correct choices across blocks of two sessions with a spaced training in the two tasks during which the angle between two choice arms was 90° to reduce the need for pattern separation relative to the same tasks with 45° spaced-arms as used in experiment 1. ANOVA revealed no Group effect (NS: non-significant).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173834.g004>

arms easier for the rats, we expected an absence of performance drop as previously seen in HIWM training in experiment 1. We thus trained 26 rats in the LIWM90 or the HIWM90 tasks using a spaced training identical to the one used in experiment 1. The evolution of their performance is displayed in Fig 4. No significant difference between the performance of the two groups (no significant Group effect [$F(1, 24) = 0.06340$; $p = 0.8033$]) was observed in this condition. This result thus seems to confirm that the accumulation of PI is caused by the necessity to perform pattern separation in order to discriminate the arms of the maze. However, it can also be noted that rats trained in both the LIWM90 and HIWM90 tasks started on block 1 with a lower score (70%) than rats trained in the same tasks but with a 45° angle between choice arms (experiment 1, 80%). This may be due to the fact that in the 90° angle tasks rats take more time to associate extra-maze visual cues to each arm given that the spatial environment is larger (see Fig 1D). However, when the encoding of the distal visual cues is achieved after a few trials, the arms are more spatially discriminable with this 90° angle, explaining the absence of a PI effect at the end of training in the HIWM90 task.

Discussion

Every day, every one of us is exposed to an important number of new information (i.e. concerning the daily weather, the meal we ate for lunch, a discussion with a colleague), but only a

small part of this huge amount of information is pertinent enough to be consolidated into long-term memory. Many details are thus only temporarily useful (for instance, where we parked our car this morning) and need to be stored for a short-term period before being forgotten (yesterday's parking spot being irrelevant and potentially interfering with the recall of our car's location today). With this work, we precisely questioned the "short term period" of retention of information into WM: can WM content outlast its purpose by being stored more permanently?

We trained rats in classical DNMTTP tasks in a radial maze. DNMTTP and delayed-non-match-to-sample tasks are the most commonly used tasks to test WM in rodents but also in numerous species including humans [17,27,30]. We used a short delay of 15 seconds between the sample and the choice phase of each trial that corresponds to delays usually employed in such WM tasks [15]. The term "short-term memory" generally refers to the simple temporary storage of information, in contrast to WM, which implies a combination of storage and manipulation of this information [11,47]. Neuroimaging studies seem to show that perception, short-term and long-term memory are all performed in the same anatomical locations [48], and consequently WM has been defined as a cognitive process allowing a trace reactivated from long-term memory to be maintained in an unusually accessible state thanks to a limited-capacity attentional focus [49]. Of course, this retention and manipulation of information in the focus of attention cannot go unchallenged for a long period of time. Consequently, the retention of information into WM is not supposed to extend few seconds [50,51], but in that case, why not use the term "*working attention*" [52] to describe such brief retention of information? However, no consensus exists between researchers on a specific duration that qualifies as WM, beyond which other forms of memory must necessarily be inferred [17,18]. Moreover, if we go back to the above example of the parking spot, we face a conundrum. Frequently, the time for us to retrieve our car largely extends several seconds. In fact, it can expand to several hours, and in that case information related to this parking location could be thought of as being stored in long-term memory rather than WM. However, it seems odd to think that this kind of momentarily useful information can be considered stored in long-term memory. Obviously, such trivial information is not equivalent to the information pertaining to the last conference you attended or the name of your new colleague—information that would be preferable to keep as long as possible into long-term memory. Moreover, the information about the location of our car changes every time we use it and has no purpose to be permanently stored in memory (and therefore has to be stored temporarily). This is why some have suggested that WM is more a form of forgetting than a form of memory [22]. It is precisely to tackle this interesting link between WM and forgetting that we designed our two WM tasks, and we previously showed that unlike LIWM training, HIWM training would require forgetting of past trials [29].

In the present study, we showed that information supposedly forgotten after each trial during HIWM training were stored from one trial to another (during a delay longer than 15 seconds) and even from one day to the next, building PI and impairing rats' performance as we have previously shown [28,35,36]. In HIWM training, the use of cognitive resources in WM is thus no longer optimal because adaptive forgetting of information may not be sufficient to erase PI after a trial in this very repetitive task. During the first 5 days of training, the drop of performance previously observed by Roberts and Dale across trials [34] was present, even if it appeared only on the fourth and last daily trial in our HIWM group while Roberts and Dale showed this drop sooner (on the second trial) in their experiments. This difference may be explained by the differences existing between the protocols used in the two studies. During the sample phase, Roberts and Dale's rats visited four arms in contrast to ours visiting only one arm. Therefore, Roberts and Dale's procedure considerably increased not only the memory

load (number of items to store during the within-trial delay) of the task, but also the delay itself between the presentation of the first of the four arms visited and its subsequent re-exposition during the choice phase. The differences between Robert and Dale's tasks and ours could explain why the effect of PI is visible as soon as the second trial in one case, and later on (fourth trial) in the other. Nevertheless, no such drop was observed during LIWM training, suggesting that the level of PI is lower in this task than in the one used by Roberts and Dale. Moreover and interestingly, we showed that performance of HIWM rats decreased after 5 days of training, a result contrasting with the improvement of performance seen by Roberts and Dale after few days of training. We interpret this decrease in performance after five days of HIWM training as the consequence of an absence of memory reset [26] that would normally empty the content of WM between two days of training. Therefore, by making the task more repetitive than the one used by Roberts and Dale, we have managed with HIWM training to consolidate the content of WM into a more durable form of memory, generating PI deleterious to the performance of rats tested in this condition. However we do not know if the WM content more durably stored was still stored in WM (and in this case WM content lifespan would not be brief), or in an intermediary form of memory between WM and long-term memory. Nevertheless it would be surprising that this WM content is stored into long-term memory because information concerning passed trial are no longer useful, as it is the case with previous parking spots in our above example.

In their article, Roberts and Dale tried to dissect the PI effect by attempting to suppress it. Based on human studies [53,54], they assumed that PI disappears when trials are more temporally distinct. For them, PI arises from the difficulty for the rat to attribute "*temporal markers*" to the successive runs in the maze. In order to make trials more distinct in time, they increased the between-trial interval from 60 to 240 seconds, and in a second experiment they even removed the rat from the central platform of the maze during this interval. These two attempts failed, and PI still decreased the rats' performance on the second trial of each session. In the present study, we made two different hypotheses about the building of PI that we believe are validated by our results. First, in experiment 2, we anticipated that spaced training could contribute to the consolidation of the content of WM (and thus in generating PI) from one day to the next. This assumption was confirmed as massed training concentrated in one single day did not alter performance of HIWM trained rats as compared to LIWM trained animals, a result suggesting that massed HIWM training does not produce PI detrimental to performance (as it is the case in spaced HIWM training—experiment 1). These results are in agreement with several learning theories attempting to account for the numerous evidences about the superiority of spaced learning over massed training [55–59]. According to the study-phase retrieval theory [44,60], while spaced training fosters reactivation of a memory trace formed by previous trials, such a memory trace is still active during massed training and is thus not reactivated and further reinforced. Paradoxically, the inefficacy of massed training for consolidation is beneficial when performing WM tasks during which a high level of PI is presented. In such tasks, one may believe that massed training prevents the consolidation of past trials, and thus the negative action of PI on an ongoing new trial. However, interestingly, a strong PI effect was visible at the beginning of the second day of massed training. This suggests that PI must have been stored and "accumulated" on day 1 of HIWM training in a "non active" form (inside WM or in an intermediary form of memory), even if this PI did not alter rats' performance on this very first day of the experiment. The 24h interval between day 1 and day 2 was sufficient to consolidate this PI, producing a strong impairment on day 2 performance. The role of sleep occurring during this 24h delay may be of fundamental relevance in the consolidation of PI given that much evidence points towards a role of sleep, and in particular REM sleep, in memory consolidation [61–63]. Recently however, we have shown that performance

of rats trained in a spaced HIWM task was positively correlated to an increase in slow wave sleep amount and slow wave activity [35], a result in agreement with theories attributing to these sleep stage and oscillations a role in the weakening of synaptic transmission [64]. While memory is supposed to depend on the strengthening of synapses involved in learning processes [65–67], spatial forms of forgetting have been shown to rely on the weakening (down-scaling or depression) of hippocampal synaptic transmission [68]. As HIWM training is strongly dependent on such synaptic depression and on the forgetting of previously stored information [28,29], it is not surprising that such training is also linked to higher quantities of slow wave sleep and activity [35]. These recent results concerning the dual role of sleep in memory consolidation (presumably during REM sleep) and PI erasing (during slow-wave sleep) suggest that these two sleep-dependent processes could act in a competitive or antagonistic manner on PI processing. In experiment 1, with spaced training (sleep periods separating two training sessions), sleep could decrease PI at the beginning of training (leaving performance unaltered) by a slow-wave sleep-dependent process. After several days of training however, a REM sleep-dependent process could counteract such process, and consolidate PI (impairing performance). However, with massed training (experiment 2), slow-wave sleep-dependent decrease of PI may not be strong enough to prevent PI consolidation by a REM sleep-dependent process, leaving performance impaired at the beginning of day 2. Future work is required to confirm such hypothesis concerning the role of sleep in PI processing.

Several studies have shown that PI is linked to sample/choice perceptual discriminability [17,24,32,69]. A second question thus raised by our study was to ask if decreasing the need for pattern separation suppresses PI. Indeed, we showed that increasing spatial differences between arms of the pair tested in HIWM training (by increasing the angle formed by the pair of arms) was sufficient to alleviate the strong influence of PI on WM. Pattern separation is one essential feature of the DG [45], and we recently showed that HIWM training requires a very specific inactivation of this structure [28]. Conversely, we showed that a chronic treatment (with estradiol) which augments DG (c-Fos) activity maximizes PI effect in mice submitted to repeated training in a radial maze task of short-term memory relatively similar to the one used in the present study [70]. Interestingly, the DG is also one of the three brain regions that undergo adult neurogenesis, with new neurons being continuously integrated in the hippocampal network [71]. Various studies have demonstrated a link between DG neurogenesis and pattern separation. Clelland et al. have thus shown that ablation of DG neurogenesis impairs performance of mice in a radial maze DNMTTP task when the need for pattern separation is high [43], while Sahay et al. increased the survival of adult-born neurons in the DG and subsequently observed an improvement of pattern separation to discriminate similar contexts after fear-conditioning [72]. These studies suggest that DG neurogenesis is necessary for pattern separation. In parallel, our team showed that ablation of neurogenesis in the hippocampus of adult mice improved their performance in a HIWM task very similar to the one used in the present study [46]. In consequence, our results link these studies by establishing a causal relationship between pattern separation and PI accumulation in the HIWM task. In the traditional HIWM task, and contrary to its variant HIWM90, the overlap between extra-maze visual cues associated to the two arms is extremely high (for all choice phases). Therefore, rats need to perform pattern separation at each choice phase in order to discriminate these arms. Performing pattern separation implies a storage mechanism generating neuronal traces with a lower overlap than the one present between the spatial localization of the arms in reality [73]. These neuronal representations would be consolidated during the interval between two days of training, and this consolidation would be enhanced by spaced training [44]. We can thus hypothesize that each time the rat needs to make a choice, these distinct neuronal representations might be involuntarily

reactivated to discriminate the arms. However, it is well known that reactivation of a consolidated memory can make it labile again, and subject to a process called reconsolidation [74,75]. Therefore, we can imagine that when spatial memories for the two arms are reactivated on a new day of training, this creates new updates of these memories, possibly involving new neurons (in particular 3–5 week-old neurons that present a high degree of facilitation for long-term potentiation [76,77]). These multiple representations in the DG could create an adaptive advantage for the rat by generating multiple neuronal traces facilitating the recall *via* multiple paths [78]. This is certainly the case during LIWM training when neuronal traces are less reactivated as one given arm is only visited once a day. However, we can hypothesize that during HIWM training the constant use of the same pair of arms creates a massive accumulation of all these slightly different neuronal representations of the two arms, generating PI that impairs performances. In such conditions, silencing neuronal population in the DG could be an adaptive response to suppress pattern separation preventing any further accumulation of PI, an hypothesis we have already tested and verified [28,46].

Conclusions

With this study, we have successfully shown that the content of WM is not necessarily erased/forgotten after few seconds or even few minutes as previously hypothesized by the resetting theory [26]: either the content of WM is not as brief as previously suggested, or there may be another form of memory between WM and long-term memory where information from WM could be stored for several days. We thus show that information stored in WM can outlast their purpose by being consolidated for days, disrupting WM by creating PI; a fact one can easily verify in everyday life: who has not experienced such interfering recall of past information (such as a previously retained addition of numbers, or a past parking spot) when retrieval of newer information is required? Our results question the distinction between WM and long-term memory, all the more so as neuroimaging studies tend to show that these two processes are both executed in the same anatomical locations [48]. Moreover, just like it seems to be inseparable from long-term memory, WM may also be intertwined with sensory perceptions, given that sensory cortical areas are highly involved in WM [79]. Therefore the definition of WM as a single process with clear boundaries in terms of duration, items stored, or brain areas involved seems a bit outdated. In fact, in the literature, one can find several different examples of what is stored in WM [79–83], even if the general definition of WM as being a limited capacity system responsible for the transient holding and manipulation of information seems to be consensual [11]. The term WM was created at a time when scientists thought the mind as a complex computer [4]. We now know that this analogy is no longer relevant and nowadays, it is maybe more computer science that benefits from cognitive neuroscience by trying to recreate the mind in the machine. Although our data were collected in rodents, one can question the existence of WM in humans as well, and the distinction between what is memorized and what is forgotten is perhaps much more pertinent to the study of cognitive functions than the previously described division between long-term and WM. Alternatively, our study pertaining to spatial WM, one may hypothesize that our findings concerning the long-term duration of WM may not be generalized to all forms of WM and may be specific of spatial WM only. Future research will help clarify this issue.

Supporting information

S1 Table. Recapitulative behavioral results. Results are expressed as a mean percentage of correct choices, SEM and number of animals for each training group (LIWM, HIWM,

mLIWM, mHIWM, LIWM90 and HIWM90) and for each block of two sessions (or trial) in experiments 1, 2 and 3.
(PDF)

Acknowledgments

We thank Fernand Malleret for his design and realization of the radial maze apparatus.

Author Contributions

Conceptualization: MM NF GM.

Formal analysis: MM NF MAJ AMH.

Funding acquisition: GM.

Investigation: MM NF MAJ AMH.

Methodology: MM NF MAJ AMH GM.

Project administration: GM RP PAS.

Resources: GM RP.

Supervision: GM RP PAS.

Validation: MM NF GM.

Visualization: MM.

Writing – original draft: MM GM.

Writing – review & editing: MM GM RP PAS AM.

References

1. Cohen NJ, Squire LR. Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*. 1980; 210: 207–210. PMID: [7414331](#)
2. Squire LR, Zola SM. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 93: 13515–13522. PMID: [8942965](#)
3. Tulving E. Multiple memory systems and consciousness. *Hum Neurobiol*. 1987; 6: 67–80. PMID: [3305441](#)
4. Draaisma D, Vincent P. *Metaphors of Memory: A History of Ideas about the Mind*. Cambridge, U.K.; New York: Cambridge University Press; 2000.
5. Ebbinghaus H. *Memory: a contribution to experimental psychology*. (Originally in German, Ueber das Gedächtnis: Untersuchungen zur experimentellen Psychologie). 1885.
6. James W. *The principles of psychology*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1890.
7. Atkinson RC, Shiffrin RM. Chapter: Human memory: A proposed system and its control processes (Volume 2). *The psychology of learning and motivation*. New York, NY: Academic Press: Spence K.W., Spence J.T.; 1968. pp. 89–195.
8. Miller GA. *Plans and the structure of behavior* [Internet]. New York,: Holt; 1960. <http://archive.org/details/plansstructureof00mill>
9. Cowan N. What are the differences between long-term, short-term, and working memory? *Prog Brain Res*. 2008; 169: 323–338. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)00020-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)00020-9) PMID: [18394484](#)
10. Walrave L, Vinken M, Albertini G, De Bundel D, Leybaert L, Smolders IJ. Inhibition of Connexin43 Hemichannels Impairs Spatial Short-Term Memory without Affecting Spatial Working Memory. *Front Cell Neurosci*. 2016; 10: 288. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00288> PMID: [28066184](#)
11. Baddeley A. Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annu Rev Psychol*. 2012; 63: 1–29. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100422> PMID: [21961947](#)

12. Cowan N. The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behav Brain Sci.* 2001; 24: 87-114-185.
13. Miller GA. The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev.* 1956; 63: 81–97. PMID: [13310704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13310704/)
14. Baddeley A. Working memory. *Curr Biol.* 2010; 20: R136–R140. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.12.014> PMID: [20178752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20178752/)
15. Cowan N, Saults JS, Nugent LD. The role of absolute and relative amounts of time in forgetting within immediate memory: The case of tone-pitch comparisons. *Psychon Bull Rev.* 1997; 4: 393–397.
16. Ma WJ, Husain M, Bays PM. Changing concepts of working memory. *Nat Neurosci.* 2014; 17: 347–356. <https://doi.org/10.1038/nn.3655> PMID: [24569831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24569831/)
17. Bigelow J, Poremba A. Item-nonspecific proactive interference in monkeys' auditory short-term memory. *Hear Res.* 2015; 327: 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.05.002> PMID: [25983219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25983219/)
18. Overman WH, Doty RW. Prolonged visual memory in macaques and man. *Neuroscience.* 1980; 5: 1825–1831. PMID: [7432624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7432624/)
19. Bohbot V, Otáhal P, Liu Z, Nadel L, Bures J. Electroconvulsive shock and lidocaine reveal rapid consolidation of spatial working memory in the water maze. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996; 93: 4016–4019. PMID: [8633008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8633008/)
20. Kraemer PJ, Golding JM. Adaptive forgetting in animals. *Psychon Bull Rev.* 1997; 4: 480–491.
21. Levy BJ, Kuhl BA, Wagner AD. The Functional Neuroimaging of Forgetting. In: Sala SD, editor. *Forgetting.* Psychology Press; 2010. pp. 135–163.
22. Dudchenko PA. An overview of the tasks used to test working memory in rodents. *Neurosci Biobehav Rev.* 2004; 28: 699–709. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.09.002> PMID: [15555679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15555679/)
23. May CP, Hasher L, Kane MJ. The role of interference in memory span. *Mem Cognit.* 1999; 27: 759–767. PMID: [10540805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10540805/)
24. Underwood BJ. Interference and forgetting. *Psychol Rev.* 1957; 64: 49–60. PMID: [13408394](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13408394/)
25. Keppel G, J B. Proactive inhibition in short-term retention of single items. *J Verbal Learn Verbal Behav.* 1962; 1: 153–161.
26. Olton DS. Mazes, maps, and memory. *Am Psychol.* 1979; 34: 583–596. PMID: [484923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/484923/)
27. Berryman R, Cumming WW, Nevin JA. Acquisition of delayed matching in the pigeon. *J Exp Anal Behav.* 1963; 6: 101–107. <https://doi.org/10.1901/jeab.1963.6-101> PMID: [16811275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16811275/)
28. Joseph MA, Fraize N, Ansoud-Lerouge J, Sapin E, Peyron C, Arthaud S, et al. Differential Involvement of the Dentate Gyrus in Adaptive Forgetting in the Rat. *PLoS One.* 2015; 10: e0142065. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142065> PMID: [26528714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26528714/)
29. Malleret G, Alarcon JM, Martel G, Takizawa S, Vronskaya S, Yin D, et al. Bidirectional regulation of hippocampal long-term synaptic plasticity and its influence on opposing forms of memory. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2010; 30: 3813–3825.
30. Yang J, Yu Y, Kunita A, Huang Q, Wu J, Sawamoto N, et al. Tactile priming modulates the activation of the fronto-parietal circuit during tactile angle match and non-match processing: an fMRI study. *Front Hum Neurosci.* 2014; 8: 926. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00926> PMID: [25566010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25566010/)
31. Hartshorne JK. Visual Working Memory Capacity and Proactive Interference. *PLoS ONE.* 2008; 3.
32. Visscher KM, Kaplan E, Kahana MJ, Sekuler R. Auditory Short-Term Memory Behaves Like Visual Short-Term Memory. *PLoS Biol.* 2007; 5.
33. Wright AA, Santiago HC, Sands SF, Kendrick DF, Cook RG. Memory processing of serial lists by pigeons, monkeys, and people. *Science.* 1985; 229: 287–289. PMID: [9304205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9304205/)
34. Roberts WA, Dale RHI. Remembrance of places lasts: Proactive inhibition and patterns of choice in rat spatial memory. *Learn Motiv.* 1981; 12: 261–281.
35. Fraize N, Carponcy J, Joseph MA, Comte J-C, Luppi P-H, Libourel P-A, et al. Levels of Interference in Long and Short-Term Memory Differentially Modulate Non-REM and REM sleep. *Sleep.* 2016;
36. Fraize N, Hamieh AM, Joseph MA, Touret M, Parmentier R, Salin PA, et al. Differential changes in hippocampal CaMKII and GluA1 activity after memory training involving different levels of adaptive forgetting. *Learn Mem Cold Spring Harb N.* 2017; 24: 86–94.
37. Bontempi B, Laurent-Demir C, Destrade C, Jaffard R. Time-dependent reorganization of brain circuitry underlying long-term memory storage. *Nature.* 1999; 400: 671–675. <https://doi.org/10.1038/23270> PMID: [10458162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458162/)
38. Maviel T, Durkin TP, Menzaghi F, Bontempi B. Sites of neocortical reorganization critical for remote spatial memory. *Science.* 2004; 305: 96–99. <https://doi.org/10.1126/science.1098180> PMID: [15232109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15232109/)

39. Poirier GL, Amin E, Aggleton JP. Qualitatively different hippocampal subfield engagement emerges with mastery of a spatial memory task by rats. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2008; 28: 1034–1045.
40. Martin SJ, Clark RE. The rodent hippocampus and spatial memory: from synapses to systems. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2007; 64: 401–431. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-6336-3> PMID: 17256090
41. Eichenbaum H, Dudchenko P, Wood E, Shapiro M, Tanila H. The hippocampus, memory, and place cells: is it spatial memory or a memory space? *Neuron*. 1999; 23: 209–226. PMID: 10399928
42. O'Keefe J. Hippocampus, theta, and spatial memory. *Curr Opin Neurobiol*. 1993; 3: 917–924. PMID: 8124075
43. Clelland CD, Choi M, Romberg C, Clemenson GD, Fagniere A, Tyers P, et al. A Functional Role for Adult Hippocampal Neurogenesis in Spatial Pattern Separation. *Science*. 2009; 325: 210–213. <https://doi.org/10.1126/science.1173215> PMID: 19590004
44. Smolen P, Zhang Y, Byrne JH. The right time to learn: mechanisms and optimization of spaced learning. *Nat Rev Neurosci*. 2016; 17: 77–88. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.18> PMID: 26806627
45. Yassa MA, Stark CEL. Pattern separation in the hippocampus. *Trends Neurosci*. 2011; 34: 515–525. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.06.006> PMID: 21788086
46. Saxe MD, Malleret G, Vronskaya S, Mendez I, Garcia AD, Sofroniew MV, et al. Paradoxical influence of hippocampal neurogenesis on working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104: 4642–4646. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611718104> PMID: 17360577
47. Baddeley A. The concept of working memory: a view of its current state and probable future development. *Cognition*. 1981; 10: 17–23. PMID: 7198533
48. Jonides J, Lewis RL, Nee DE, Lustig CA, Berman MG, Moore KS. The mind and brain of short-term memory. *Annu Rev Psychol*. 2008; 59: 193–224. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093615> PMID: 17854286
49. Cowan N. Working memory capacity limits. *Curr Dir Psychol Sci*. 2005; 19: 51–57.
50. Fuster JM. Memory in the cortex of the primate. *Biol Res*. 1995; 28: 59–72. PMID: 8728821
51. Fuster JM. Overview of prefrontal functions: the temporal organization of behavior. In: *The prefrontal cortex*, pp.333–85. Amsterdam; Boston: Academic Press/Elsevier. 2008.
52. Beaman CP. Working Memory and Working Attention: What Could Possibly Evolve? *Curr Anthropol*. 2010; 51: S27–S38.
53. Cermak LS. Decay of interference as a function of the intertrial interval in short-term memory. *J Exp Psychol*. 1970; 84: 499–501.
54. Peter J, Wickens DD. Temporal gradient of release from proactive inhibition. *J Exp Psychol*. 1970; 86: 313–316.
55. Donovan JJ, Radosevich DJ. A meta-analytic review of the distribution of practice effect: Now you see it, now you don't. *J Appl Psychol*. 1999; 84: 795–805.
56. Pagani MR, Oishi K, Gelb BD, Zhong Y. The phosphatase SHP2 regulates the spacing effect for long-term memory induction. *Cell*. 2009; 139: 186–198. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.08.033> PMID: 19804763
57. Mauelshagen J, Sherff CM, Carew TJ. Differential induction of long-term synaptic facilitation by spaced and massed applications of serotonin at sensory neuron synapses of *Aplysia californica*. *Learn Mem Cold Spring Harb N*. 1998; 5: 246–256.
58. Cepeda NJ, Pashler H, Vul E, Wixted JT, Rohrer D. Distributed practice in verbal recall tasks: A review and quantitative synthesis. *Psychol Bull*. 2006; 132: 354–380. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.132.3.354> PMID: 16719566
59. Bello-Medina PC, Sánchez-Carrasco L, González-Ornelas NR, Jeffery KJ, Ramírez-Amaya V. Differential effects of spaced vs. massed training in long-term object-identity and object-location recognition memory. *Behav Brain Res*. 2013; 250: 102–113. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.04.047> PMID: 23644160
60. Tzeng OJ, Cotton B. A study-phase retrieval model of temporal coding. *J Exp Psychol [Hum Learn]*. 1980; 6: 705–716.
61. Rauchs G, Desgranges B, Foret J, Eustache F. The relationships between memory systems and sleep stages. *J Sleep Res*. 2005; 14: 123–140. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2005.00450.x> PMID: 15910510
62. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev*. 2013; 93: 681–766. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012> PMID: 23589831
63. Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, Collette F, Perrin F, Reggers J, et al. Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*. 2004; 44: 535–545. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.10.007> PMID: 15504332

64. Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev*. 2006; 10: 49–62. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2005.05.002> PMID: 16376591
65. Malleret G, Haditsch U, Genoux D, Jones MW, Bliss TV, Vanhoose AM, et al. Inducible and reversible enhancement of learning, memory, and long-term potentiation by genetic inhibition of calcineurin. *Cell*. 2001; 104: 675–686. PMID: 11257222
66. Tang YP, Shimizu E, Dube GR, Rampon C, Kerchner GA, Zhuo M, et al. Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature*. 1999; 401: 63–69. <https://doi.org/10.1038/43432> PMID: 10485705
67. Zeng H, Chattarji S, Barbarosie M, Rondi-Reig L, Philpot BD, Miyakawa T, et al. Forebrain-specific calcineurin knockout selectively impairs bidirectional synaptic plasticity and working/episodic-like memory. *Cell*. 2001; 107: 617–629. PMID: 11733061
68. Nicholls RE, Alarcon JM, Malleret G, Carroll RC, Grody M, Vronskaya S, et al. Transgenic mice lacking NMDAR-dependent LTD exhibit deficits in behavioral flexibility. *Neuron*. 2008; 58: 104–117. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.01.039> PMID: 18400167
69. Craig KS, Berman MG, Jonides J, Lustig C. Escaping the recent past: which stimulus dimensions influence proactive interference? *Mem Cognit*. 2013; 41: 650–670. <https://doi.org/10.3758/s13421-012-0287-0> PMID: 23297049
70. Al Abed AS, Sellami A, Brayda-Bruno L, Lamothe V, Noguès X, Potier M, et al. Estradiol enhances retention but not organization of hippocampus-dependent memory in intact male mice. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 69: 77–89. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.03.014> PMID: 27038677
71. Drew LJ, Fusi S, Hen R. Adult neurogenesis in the mammalian hippocampus: why the dentate gyrus? *Learn Mem Cold Spring Harb N*. 2013; 20: 710–729.
72. Sahay A, Scobie KN, Hill AS, O'Carroll CM, Kheirbek MA, Burghardt NS, et al. Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature*. 2011; 472: 466–470. <https://doi.org/10.1038/nature09817> PMID: 21460835
73. Knierim JJ, Neunuebel JP. Tracking the flow of hippocampal computation: Pattern separation, pattern completion, and attractor dynamics. *Neurobiol Learn Mem*. 2015;
74. Besnard A, Caboche J, Laroche S. Reconsolidation of memory: a decade of debate. *Prog Neurobiol*. 2012; 99: 61–80. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.07.002> PMID: 22877586
75. De Jaeger X, Courtney J, Brus M, Artinian J, Villain H, Bacquie E, et al. Characterization of spatial memory reconsolidation. *Learn Mem Cold Spring Harb N*. 2014; 21: 316–324.
76. Doetsch F, Hen R. Young and excitable: the function of new neurons in the adult mammalian brain. *Curr Opin Neurobiol*. 2005; 15: 121–128. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.01.018> PMID: 15721754
77. Snyder JS, Kee N, Wojtowicz JM. Effects of adult neurogenesis on synaptic plasticity in the rat dentate gyrus. *J Neurophysiol*. 2001; 85: 2423–2431. PMID: 11387388
78. Becker S. A computational principle for hippocampal learning and neurogenesis. *Hippocampus*. 2005; 15: 722–738. <https://doi.org/10.1002/hipo.20095> PMID: 15986407
79. Pasternak T, Greenlee MW. Working memory in primate sensory systems. *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6: 97–107. <https://doi.org/10.1038/nrn1603> PMID: 15654324
80. Joyce AW. Implicit Working Memory: Implications for Assessment and Treatment. *Appl Neuropsychol Child*. 2016; 5: 223–234. <https://doi.org/10.1080/21622965.2016.1167497> PMID: 27191219
81. Katus T, Eimer M. Multiple foci of spatial attention in multimodal working memory. *NeuroImage*. 2016;
82. Stiernströmer ES, Wolgast M, Johansson M. Effects of facial expression on working memory. *Int J Psychol J Int Psychol*. 2016; 51: 312–317.
83. Xie W, Li H, Ying X, Zhu S, Fu R, Zou Y, et al. Affective bias in visual working memory is associated with capacity. *Cogn Emot*. 2016; 1–16.

En résumé, cette étude nous a tout d'abord permis de confirmer l'effet délétère à long terme des interférences proactives sur les performances comportementales dans la tâche HIWM par rapport à la tâche LIWM, dans les 5 derniers jours d'un protocole distribué sur 10 jours (**Expérience 1 - Figure 2**). L'effectif important des rats dans les groupes comportementaux (combinaison de données comportementales acquises par Mickaël Joseph, Al Mahdy Hamieh, Nicolas Fraize, Julien Carponcy et moi-même) nous a permis de disséquer plus finement l'effet des interférences au cours des quatre essais des différentes sessions. Pour les 5 premiers jours de comportement (pas de différences significatives de performances globales entre les groupes LIWM et HIWM), nous avons ainsi retrouvé, pour le groupe HIWM, l'effet des interférences proactives intra-session (avec une baisse des performances dans le dernier essai de la journée/session) classiquement décrit dans la littérature. Ce résultat indique que le contenu de la WM ne serait pas oublié dans les 10 minutes que dure une session journalière, mais semble en revanche être "remis à zéro" au début de chaque session quotidienne (les performances des rats HIWM et LIWM étant identiques au premier essai de chaque session). Cependant, en ce qui concerne les 5 dernières sessions d'apprentissages, quand les performances des rats en HIWM sont significativement diminuées par rapport au groupe LIWM, nous montrons pour la première fois un effet inter-session des interférences proactives sur les performances dans le groupe HIWM. En effet, les performances de ces rats HIWM sont affectées par les interférences proactives dès le premier essai de la journée, ce qui suppose que les informations stockées en WM la veille (ou les jours d'avant) sont toujours bien présentes en mémoire et joueraient le rôle d'interférences proactives.

De manière intéressante, nous avons pu reproduire cet effet à long terme des interférences dans la tâche HIWM avec un protocole massé en deux jours (**Expérience 2 - Figure 3**). En effet, avec ce protocole massé, nous n'avons montré aucune différence de performances entre les groupes LIWM et HIWM au Jour 1 (avec pourtant le même nombre de sessions que dans le protocole distribué sur 10 jours, ce qui suppose que l'apprentissage distribué, et potentiellement les périodes de repos/sommeil, favoriserait l'apparition de l'effet des interférences), mais la performance des rats du groupe HIWM est significativement perturbée par rapport au groupe LIWM après une période de repos de 24h. Ce protocole massé était donc particulièrement pertinent pour l'étude électrophysiologique que nous avons menée par la suite (décrite dans le Chapitre 2 qui suit) et durant laquelle nous avons étudié les réponses synaptiques entre les deux jours de comportement, puisque visiblement cette période de repos est décisive pour l'apparition de l'effet à long terme des interférences sur les performances en HIWM.

Enfin, l'expérience 3 semble indiquer que l'effet à long terme des interférences proactives serait dépendant d'un processus de séparation de *pattern*, puisque lorsque la nécessité de ce processus est diminuée (en augmentant l'angle entre les bras du labyrinthe utilisés pour la phase de choix) nous n'observons plus l'effet à long terme des interférences dans le groupe HIWM par rapport au groupe LIWM (**Expérience 2 - Figure 4**). Ce résultat renforce donc l'intérêt (déjà montré par plusieurs études de notre équipe) de l'étude de phénomènes de plasticité synaptique dans le DG spécifiquement, pour étudier son implication dans l'oubli adaptatif du contenu de la WM.

Nous souhaitons préciser ici que nous avons reproduit l'effet à long terme des interférences dans la tâche HIWM par rapport à la tâche LIWM avec une autre souche de rats que les Dark Agouti utilisés depuis longtemps dans l'équipe (souche consanguine avec des individus génétiquement et phénotypiquement identiques, ce qui en fait un bon modèle pour les études moléculaires basées sur l'anatomie, ou pour l'électrophysiologie et l'implantation d'électrodes intracérébrales). Nous avons ainsi reproduit l'Expérience 1 de l'article PLOS ONE avec des rats de la souche Long Evans (non consanguine), qui ont une acuité visuelle similaire aux Dark Agouti (Prusky et al., 2002), et qui sont

classiquement utilisés dans les études comportementale pour leurs performances cognitives élevées et leur comportement exploratoire important (Keeley et al., 2015; Turner and Burne, 2014). Nous avons bien retrouvé l'effet à long terme des interférences dans le groupe HIWM chez ces Long Evans (données non représentées). Il serait intéressant de réaliser ces mêmes tâches LIWM et HIWM chez la souris afin de confirmer que l'effet à long terme des interférences est également présent chez cette espèce, même si les rats et les souris sont susceptibles d'utiliser des stratégies différentes dans des tâches de mémoire spatiale (Cressant et al., 2007).

**CHAPITRE 2: L'oubli
adaptatif et la mémoire
entraînent des changements
synaptiques à long terme
opposés dans le gyrus denté,
et sont différemment
modulés par les phases de
sommeil et leurs oscillations**

I- Introduction

Un des objectifs principaux de ma thèse était d'étudier, d'un point de vue électrophysiologique, l'impact d'apprentissages impliquant des degrés variés de mémoire et d'oubli adaptatif, sur la plasticité synaptique. Concernant l'aspect "mémoire", l'hypothèse SPM (*Synaptic Plasticity and Memory*) suppose que les informations seraient stockées dans le cerveau *via* des phénomènes de plasticité synaptique (LTP-, LTD-*like*) dépendants de l'activité neuronale (Martin et al., 2000). Dans la partie III de la revue de la littérature, nous avons ainsi détaillé certaines preuves expérimentales satisfaisant les trois grands critères de l'hypothèse SPM pour permettre d'établir la LTP comme mécanisme permettant le stockage mnésique : la détectabilité (Matsuo et al., 2008; Ryan et al., 2015; Whitlock et al., 2006), l'altération (antérograde et rétrograde) (Brun et al., 2001; Malleret et al., 2010; Morris et al., 1986; Silva et al., 1992) et le mimétisme (Johansen et al., 2010; Liu et al., 2012). Ces études se sont basées sur des méthodes électrophysiologiques, moléculaires, pharmacologiques, génétiques ou encore optogénétiques pour valider l'hypothèse SPM. Le lien entre LTP et mémoire a en particulier été renforcé ces dernières années par la vérification du critère de mimétisme (certes pas encore total) de l'hypothèse SPM, *via* la création de faux souvenirs par des manipulations artificielles de la LTP (Johansen et al., 2010; Liu et al., 2012).

Malgré ces différentes manipulations de la LTP (altération, mimétisme) qui suggèrent que cette forme de plasticité serait un mécanisme important pour la mémoire, le premier critère de la détectabilité de l'hypothèse SPM est peut-être celui qui semble être le plus important (est-ce que oui ou non un apprentissage induit un phénomène de type LTP ?) mais aussi celui qui, paradoxalement, paraît être le plus difficile à "détecter". La méthode la plus directe pour répondre au critère de détectabilité est certainement l'enregistrement des réponses évoquées *in vivo* à des synapses d'intérêt après un apprentissage. Néanmoins, l'ampleur des changements synaptiques liés à cet apprentissage reste assez difficile à quantifier. En effet, comme on l'a vu, certains facteurs tels que la température cérébrale induisent des biais dans les changements synaptiques observés au cours d'un comportement (Green et al., 1990). De plus, les pourcentages de potentialisation synaptique observés post-apprentissage sont très variables, allant pour une même synapse (i.e. CA3-CA1) de 10% détecté au niveau de seulement un tiers des électrodes implantées (Whitlock et al., 2006), à 65% pour une seule électrode implantée (Gruart et al., 2015). Ces différences peuvent s'expliquer par la variabilité des tâches comportementales utilisées, mais aussi sans doute par les durées variables sur lesquelles les réponses évoquées sont enregistrées, ou du moment exact où elles sont enregistrées par rapport à l'apprentissage. En effet, certaines études enregistrent les fEPSP seulement au cours des sessions d'apprentissage mais sur plusieurs jours (Gruart et al., 2006). D'autres au contraire enregistrent les fEPSPs après l'apprentissage de manière continue sur 4h (Whitlock et al., 2006) ou de manière discontinue pendant 5 minutes toutes les 2-3 heures jusqu'à 6h post-comportement (Clarke et al., 2010). Ainsi, on peut donc noter qu'aucune de ces études n'a étudié les modifications synaptiques de manière continue au-delà des 6 premières heures qui suivent un apprentissage. Or, les réorganisations synaptiques pourraient être tardives après la mise en mémoire, surtout si celles-ci correspondent à des formes de plasticité comme la LTP ou la LTD. Il est connu également que des réorganisations critiques du sommeil en lien avec la consolidation mnésique peuvent avoir lieu dans des « fenêtres de PS » en particulier, pouvant être observées jusqu'à 24h après un apprentissage (Smith, 1996). Il est donc probable que cela soit également le cas pour les modifications synaptiques. C'est la raison pour laquelle nous avons voulu, au cours de notre étude, utiliser une approche longitudinale afin d'étudier les modifications synaptiques à long terme entre deux jours de comportement massé dans une tâche de mémoire de référence (RM) réalisée dans un labyrinthe radial. Ces modifications synaptiques ont été étudiées dans le DG (à la synapse PP-DG, voie d'entrée de l'hippocampe), car comme nous l'avons vu

le DG a un rôle critique dans la mémoire, en particulier spatiale, et plusieurs études de notre équipe ont montré le rôle central de cette aire hippocampique dans les paradigmes comportementaux utilisés dans cette étude (Fraize et al., 2017; Joseph et al., 2015). Des enregistrements en situation contrôle ont été réalisés pendant 24h avant le début de l'apprentissage de la tâche RM, ce qui nous a permis de déterminer un niveau de base (*Baseline*) des réponses synaptiques, en faisant de chaque rat son propre contrôle (ses réponses synaptiques après apprentissage étaient comparées à celles évoquées avant cet apprentissage en *Baseline*). De cette manière, nous avons ainsi pu quantifier l'amplitude de ces changements synaptiques post-comportement, et les mettre en relation avec les performances des animaux le lendemain (la tâche comportementale étant réalisée sur 2 jours - voir Chapitre 1). En accord avec l'hypothèse SPM, nous avons fait l'hypothèse de trouver des réponses synaptiques potentialisées après un jour d'apprentissage massé en RM.

Les mécanismes moléculaires et cellulaires de l'oubli ont été beaucoup moins étudiés que ceux de la mémoire, puisque l'oubli a longtemps été considéré, du moins dans le domaine des neurosciences, comme un simple défaut de mémoire et un mécanisme passif qui inverserait simplement les changements établis par la mise en mémoire. Cependant, les découvertes récentes des membres de notre équipe (Malleret et al., 2010; Nicholls et al., 2008) et d'autres équipes de par le monde (Hardt et al., 2013) ont suggéré un rôle actif de la LTD hippocampique dans ce processus qui passerait par l'action d'un système moléculaire dédié à l'oubli. On peut ainsi émettre une hypothèse SPF (*Synaptic Plasticity and Forgetting*) qui reprendrait les critères de l'hypothèse SPM mais qu'on appliquerait à l'oubli adaptatif. En particulier, il s'agirait ici de démontrer qu'une forme de LTD (plus particulièrement hippocampique) représenterait le mécanisme moléculaire de l'oubli. La grande majorité des études que nous avons abordées dans la partie III sur le lien entre LTD et oubli correspondraient à la validation du critère d'altération de l'hypothèse SPF. En effet, ces études utilisent bien souvent des inhibitions ou des activations d'acteurs clés de la LTD (Etkin et al., 2006; Hardt et al., 2013; Liu et al., 2016; Malleret et al., 2010; Nicholls et al., 2008), et montrent des modifications des capacités d'oubli des animaux. D'autres auteurs réalisent des inductions artificielles de LTD post-apprentissage et montrent des modifications de l'amplitude de la dépression observée en lien avec cet apprentissage, qui implique souvent une forme d'oubli (Manahan-Vaughan and Braunewell, 1999; Nakao et al., 2002). Enfin, une étude récente se rapprocherait du critère de mimétisme de l'hypothèse SPM appliquée à l'oubli, en montrant que l'induction d'une LTD au niveau d'une synapse sélectivement renforcée par l'apprentissage induit un phénomène d'oubli (Nabavi et al., 2014). Cependant, le premier critère de détectabilité de phénomènes de LTD en lien avec un apprentissage impliquant l'oubli a été négligé dans ces différentes études. En effet, il n'existe pas de preuves qu'un phénomène *LTD-like* a bien lieu de manière physiologique en lien avec l'oubli, en particulier l'oubli adaptatif. Cette absence de preuves provient certainement de la difficulté à mettre en évidence des phénomènes de LTD physiologiques *in vivo*. En effet, même *in vitro*, la LTD est généralement de faible amplitude, et *in vivo* les enregistrements de réponses évoquées ne sont souvent pas très stables puisqu'ils varient en fonction du comportement, des états de vigilance et du rythme circadien. Le second objectif développé dans ce chapitre était donc de déterminer si des tâches de WM impliquant l'oubli adaptatif peuvent induire des phénomènes de LTD à la synapse PP-DG, et si oui de quelle amplitude et à quelle période post-apprentissage. Pour répondre à cette question, nous avons utilisé les tâches LIWM et HIWM lors d'un protocole massé sur deux jours avec un protocole d'enregistrements à long terme identique à celui de la tâche RM. Nous voulions ainsi comparer directement les trois tâches RM, LIWM et HIWM entre elles, puisqu'elles ne diffèrent que par les processus de mémoire et d'oubli impliqués (la locomotion, motivation, et durée d'entraînement étant par ailleurs identiques dans ces trois tâches). Nous nous attendions à visualiser un phénomène de LTD après l'entraînement dans la tâche LIWM (qui met en jeu un oubli adaptatif efficace) étant donné

qu'une étude de Western Blot de notre équipe a précédemment montré une modification de l'expression de marqueurs moléculaires de la LTD dans le DG suite à un entraînement distribué sur 10 jours dans cette tâche LIWM (Fraize et al., 2017).

L'originalité de notre étude, par rapport aux précédentes recherches étudiant les potentiels évoqués post-apprentissage, a été d'enregistrer les réponses évoquées et les oscillations spontanées de manière continue pendant toute la période (21h) post-apprentissage. De cette façon, nous avons ainsi pu prendre en compte un facteur primordial pour la mémoire et l'oubli : les états de vigilance, et en particulier les phases de sommeil. Ainsi, notre troisième objectif développé dans ce chapitre a été d'étudier la contribution des états de vigilance et de leurs oscillations dans les processus de mémoire et d'oubli, en lien avec les modifications de transmission synaptique observées. En effet, pour l'étude de la mémoire et de l'oubli, la majorité des articles ont étudié de manière séparée les modifications de transmission synaptique liées à ces deux processus, ou bien les modifications des états de vigilance et de leurs oscillations qui sont associées à eux. Notre étude avait donc pour but d'étudier ces modifications synaptiques et oscillatoires de manière conjointe afin de mettre en évidence de possibles interactions entre elles. Concernant le rôle des phases de sommeil dans la mémoire, nous avons vu dans la partie IV de la revue de la littérature de nombreuses données expérimentales et théories existantes sur le lien entre sommeil et mémoire. En particulier, chez l'animal, le rôle du PS dans la mémoire à long terme a été bien établi depuis sa découverte dans les années 50, et étayé 1) par l'observation d'augmentations des quantités de PS post-apprentissage qui peuvent, en outre, être corrélées à la consolidation mnésique (Fishbein et al., 1974; Smith, 1996), 2) par des protocoles de privations et de rebond de PS altérant négativement ou positivement cette consolidation (Ravassard et al., 2016; Rosier et al., 2018; Smith et al., 1998), ou 3) par la mise en évidence du rôle des oscillations thêta du PS pour la mémoire (Boyce et al., 2016). De plus, récemment, notre équipe a montré des corrélations entre quantités de PS (et ses oscillations thêta et sigma) et performance dans la tâche RM (Fraize et al., 2016). Cependant, de nombreuses études suggèrent également un rôle du SWS dans la mémoire, en particulier *via* ses phénomènes de *replay* associés aux SWRs et aux *spindles* (Rasch and Born, 2013), qui seraient nécessaires pour la consolidation mnésique (Girardeau et al., 2009; de Lavilléon et al., 2015). La même étude de notre équipe a ainsi montré des augmentations de ces deux phénomènes phasiques du SWS au cours de l'apprentissage de la tâche RM sur 10 jours.

L'étude du rôle spécifique des états de sommeil dans l'oubli est plus récente et plus limitée. Cependant, comme pour la mémoire, le PS et le SWS pourraient contribuer à l'oubli. En effet, l'hypothèse SHY suppose un rôle du SWS et de ses oscillations lentes (SWA) dans un phénomène de *synaptic downscaling*, qui permettrait non seulement de restaurer des capacités de potentialisation synaptique précédemment saturées au cours de l'éveil, mais également de favoriser l'affaiblissement de connexions « inutiles » et donc l'oubli adaptatif d'informations non essentielles pouvant leur être associées (Tononi and Cirelli, 2006). Les résultats récents de notre équipe suggèrent en effet un effet bénéfique du SWS (et particulièrement de la SWA) pour l'oubli adaptatif d'informations stockées en WM (Fraize et al., 2016). A l'inverse, le rôle du PS dans l'oubli adaptatif *via* un processus de *reverse learning* a été suggéré par Crick et Mitchison dans les années 80 (Crick and Mitchison, 1983), et une étude récente semble confirmer cette hypothèse (Hoedlmoser et al., 2015).

En résumé, le SWS et le PS auraient donc des rôles bidirectionnels dans la mémoire à long terme et dans l'oubli adaptatif, qui correspondraient à leur rôle également dual dans les processus de plasticité synaptique (**Figure 25**). Dans ce chapitre, nous avons donc tenté de démêler l'implication des états de sommeil et de leurs oscillations dans la mémoire et l'oubli ainsi que dans la modulation des phénomènes de plasticité synaptique associés à ce processus. Pour cela, nous avons utilisé les enregistrements polysomnographiques réalisés en continu en parallèle des réponses évoquées avant et

après les tâches LIWM, HIWM et RM, afin d'étudier les modifications de quantités et de puissances spectrales oscillatoires des états de sommeil, en lien avec les performances comportementales et les réorganisations synaptiques. Nous nous attendions en particulier à retrouver un rôle positif des quantités de PS (et de ses oscillations) pour la consolidation mnésique dans le groupe RM, et plutôt un rôle des oscillations lentes du SWS au sein de la tâche LIWM mettant en jeu l'oubli adaptatif efficace.

II- Matériels et méthodes

1) Procédures expérimentales

Animaux

Les données ont été collectées sur 33 rats Dark Agouti mâles (Janvier Labs) âgés de 10 semaines au moment de la chirurgie (pesant environ 200g). Les animaux étaient hébergés dans des cages individuelles après chirurgie, avec un cycle jour-nuit de 12h/12h (de 9h à 21h) à la température de 24°C. Ils avaient accès à l'eau et à la nourriture *ad libitum* en dehors des périodes de restriction alimentaire liées aux tâches comportementales requérant un certain niveau de motivation pour la recherche des récompenses alimentaires dans le labyrinthe radial. Les procédures de soin et d'expérimentation sur les animaux étaient en accord avec les régulations du comité d'éthique local de Lyon 1 (CA2A-UCBL 55) imposées par la législation européenne (2010/63/UE) sur l'utilisation d'animaux à des fins de recherche. Le protocole éthique concernant ce projet a été approuvé par le comité d'éthique de Lyon 1 sous le numéro DR2016-29. Toutes les mesures possibles ont été prises afin de minimiser le nombre d'animaux utilisés (notamment en réalisant plusieurs protocoles sur les mêmes animaux - voir Chapitre 3 et 4) ainsi que leur souffrance et leur inconfort durant les procédures chirurgicales et comportementales.

Fabrication des électrodes

Toutes les électrodes utilisées ont été fabriquées manuellement au laboratoire (*homemade*). Les électrodes d'EEG et de référence consistaient en un fil d'acier (76µm de diamètre) inoxydable entouré d'une gaine, au bout duquel était soudée une vis également en acier. Les électrodes EMG étaient constituées du même fil en acier, au bout duquel était formée une boule d'étain recouverte d'or d'1 mm de diamètre environ. Chaque électrode d'enregistrement LFP était constituée d'un fil de tungstène de 45µm de diamètre (*California Fine Wire, U.S.A*) non dénudé côté cerveau. Les électrodes d'enregistrement LFP étaient organisées sous la forme d'un « peigne » d'électrodes constitué de 8 électrodes d'enregistrement LFP sur 2 rangées de 4, avec une dimension finale de 300 x 700µm. Ces 8 électrodes étaient collées ensemble de manière espacée (environ 100µm entre deux électrodes voisines) grâce à une matrice. L'électrode de stimulation bipolaire était constituée de 2 fils d'acier inoxydable de 100µm de diamètre (*California Fine Wire, U.S.A*) collés ensemble à l'exception des derniers 400µm côté cerveau, avec 200µm de fil dénudé à l'extrémité.

Chirurgies d'implantation des électrodes

L'anesthésie initiale des rats était réalisée dans une chambre d'induction saturée en isoflurane (2-2.5%), puis les rats étaient placés sur le cadre stéréotaxique où l'anesthésie était maintenue par un mélange d'isoflurane à 0.75-1.5% enrichi en oxygène. Après incision du scalp, 5 craniotomies étaient réalisées à la position des différentes électrodes et vis (**Figure 30A**), avec les EEG sur le côté gauche du crâne et les électrodes d'enregistrement et de stimulation dans la partie droite du cerveau. Une électrode de référence était fixée au-dessus du cervelet. Deux électrodes EMG étaient insérées entre les muscles de la nuque de l'animal. L'électrode de stimulation de la voie perforante (PP) était

descendue aux coordonnées -7.5mm (Antéro-Postérieur) et +4mm (Médio-Latéral) par rapport aux Bregma (**Figure 30B**), à un rythme lent de 0.05mm par minute jusqu'à environ -3mm de profondeur. En parallèle, le peigne des 8 électrodes d'enregistrement LFPs était descendu à -3.3mm (AP) et +2.4mm (ML) par rapport aux Bregma (**Figure 30B**), avec enregistrement des signaux électrophysiologiques au cours de la descente (descente lente de 0.05mm par minute). Au cours de cette descente, la *stratum pyramidale* de CA1 était reconnaissable par une intense activité unitaire à la profondeur d'environ 2.5mm, et les stimulations électriques de la PP débutaient à environ 3mm de profondeur, un peu au-dessus du DG. Ces stimulations électriques consistaient en un pulse monophasique de 200µs délivré toutes les 3 secondes à une intensité de 90µA environ. L'électrode de stimulation de la PP et le peigne d'enregistrement étaient ensuite descendus conjointement très lentement jusqu'à visualisation de fEPSPs provenant de la synapse PP-DG avec un délai correct (inférieur à 5ms), une polarité positive, et une amplitude maximale. Cela correspondait généralement à l'apparition d'une modeste activité unitaire sur les électrodes d'enregistrements, correspondant au DG. Une fois cette profondeur optimale des électrodes de stimulation et d'enregistrement trouvée, les stimulations se poursuivaient pendant au moins 20 minutes afin de s'assurer de la stabilité de la position des électrodes, qui étaient ensuite fixées au crâne par de la résine Super-Bond (C&B). Cette résine était appliquée sur l'ensemble du crâne afin de recouvrir les différentes électrodes, qui étaient connectées à un connecteur (EIB-27, Neuralynx, U.S.A.). Le dessous du connecteur ainsi que les électrodes étaient ensuite protégés dans un chapeau fait de ciment dentaire. A la fin de la chirurgie, les rats étaient injectés en sous-cutané avec 3mL de glucose (2,5%) contenant du carprofen (5mg/kg). Une période de récupération de 10 à 15 jours post-chirurgie était observée avant le début des procédures. Durant cette période, les rats étaient pesés et manipulés quotidiennement afin de vérifier leur bonne récupération et de permettre leur habitude à la manipulation par l'expérimentateur.

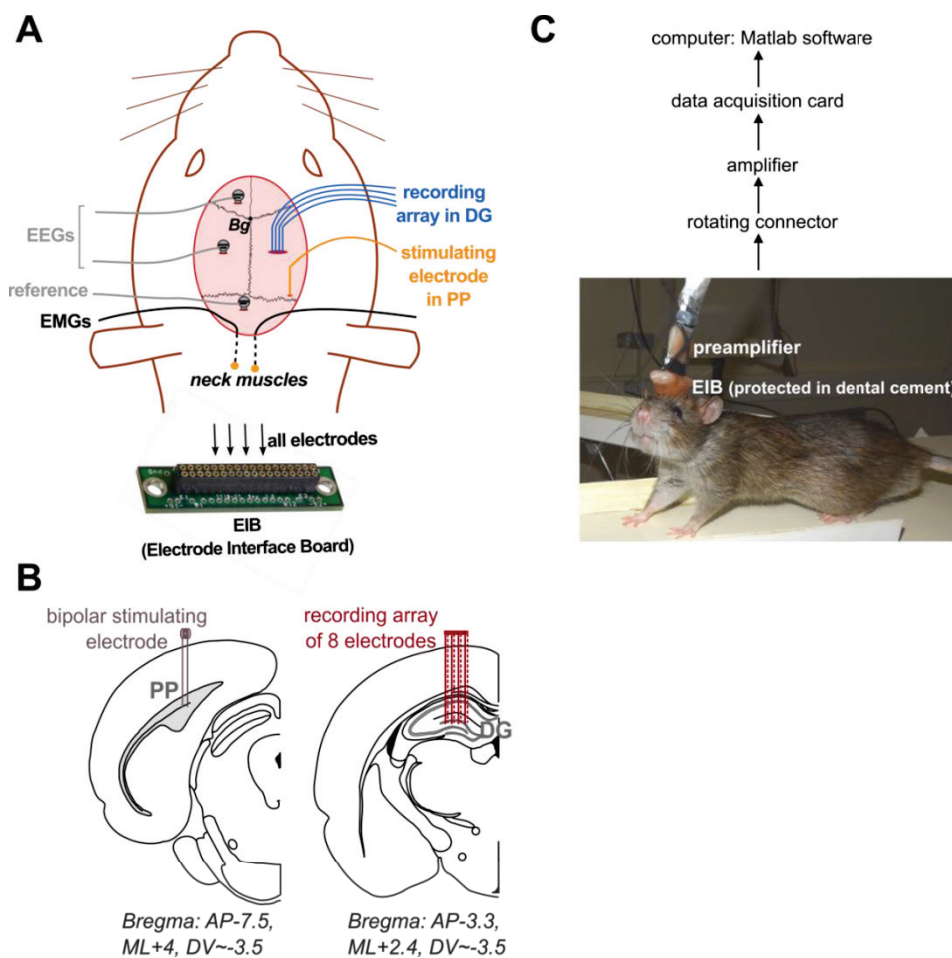


Figure 30 : Implantation des électrodes et chaîne d'acquisition des données électrophysiologiques. *A) Implantation des électrodes LFPs (peigne de 8 électrodes) dans le gyrus denté (DG), d'une électrode de stimulation bipolaire dans la voie perforante (PP), de deux électrodes EEG préfrontal et pariétal, et de deux électrodes EMG au niveau des muscles de la nuque. L'ensemble de ces électrodes étaient connectées à un connecteur EIB en fin de chirurgie. B) Détail de la position anatomique des électrodes d'enregistrement dans le DG et de stimulation dans la PP, avec les coordonnées en millimètres par rapport au Bregma. C) Détail de la chaîne d'acquisition des données électrophysiologiques, en partant des signaux enregistrés au niveau des électrodes, préamplifiés à la sortie de l'EIB, puis amplifiés et filtrés dans un amplificateur et numérisés avec une carte d'acquisition. Les données étaient acquises avec un logiciel d'acquisition Matlab.*

Conditions d'enregistrement et chaîne d'acquisition

Les rats étaient enregistrés individuellement dans une cage de 57 L x 39 l x 50 h cm sans couvercle pour permettre la mobilité du câble d'enregistrement fixé au plafond de la pièce. Le cycle jour-nuit dans cette pièce était le même que dans l'armoire ventilée d'hébergement des rats entre les protocoles (12h/12h, de 9h à 21h) et la température y était également de 24°C. Les enregistrements étaient effectués dans la même pièce que les expériences de comportement du labyrinthe radial, de manière à ce que les rats ne soient jamais débranchés au cours du protocole expérimental (les rats étaient donc "enregistrés" en permanence pendant plusieurs jours). Les rats avaient accès à de l'eau *ad libitum*, et ils n'étaient nourris qu'une fois par jour à midi en condition de privation alimentaire durant les procédures comportementales. Avant le début des expérimentations, les rats étaient habitués à être branchés au câble d'enregistrement pendant plusieurs jours, et une période de ré-habitude d'au moins un jour était ensuite toujours respectée avant le début de chaque protocole comportemental.

Concernant la chaîne d'acquisition, un préamplificateur fabriqué sur mesure permettait de préamplifier les signaux électrophysiologiques directement à la sortie du connecteur EIB (**Figure 30C**). Le câble (de 2.80m de longueur) était connecté à un connecteur tournant (*Plastics One, U.S.A.*) fixé au plafond de la pièce. Par l'intermédiaire d'un boîtier fait sur mesure, tous les signaux étaient référencés par rapport à l'électrode de référence du cervelet avant amplification et filtration au niveau d'un amplificateur 16-voies (*AM-Systems, U.S.A.*). Les signaux étaient amplifiés avec un gain de 1000 sauf pour l'EMG qui était amplifié de x200. Les signaux LFPs étaient filtrés entre 0.3 et 1000Hz, les EEGs entre 1 et 1000Hz et l'EMG entre 30 et 1000Hz. A la sortie de l'amplificateur, les signaux étaient ensuite numérisés et acquis à la fréquence de 5kHz par une carte d'acquisition NI-6343 (*National Instruments, U.S.A.*) via un logiciel MATLAB (*The MathWorks, U.S.A.*) écrit sur mesure. Les données étaient ensuite stockées sur un ordinateur pour l'analyse hors-ligne.

Stimulations électriques

Les stimulations consistaient en une impulsion de courant monophasique de 200µs, délivrée par un stimulateur (*model 2100 AM-Systems, U.S.A.*). A la fin de la période de ré-habitude au câble précédant tout protocole, une courbe entrée-sortie était réalisée afin de déterminer l'intensité de stimulation qui devait être utilisée par la suite pour toute la durée du protocole comportemental. Les fEPSPs à la synapse PP-DG étaient ainsi évoqués toutes les 10 secondes pendant 1 minute à différentes valeurs croissantes d'intensité de stimulation. Les fEPSPs étaient observés sur les 8 voies d'enregistrement du DG en parallèle, et devaient présenter un délai au premier pic inférieur à 5.3ms, une polarité positive et la présence plus ou moins marquée et précoce d'un seul *population spike* afin d'être inclus dans l'étude (**Figure 31**). La courbe entrée-sortie (relation entre l'intensité de courant "entrante" et la pente de la réponse synaptique en "sortie") était ainsi établie. Celle-ci visait à déterminer l'intensité de stimulation qui permettait d'évoquer des fEPSPs avec une amplitude égale à 75% de l'amplitude maximale. Sur l'ensemble de rats, les intensités de stimulation utilisées allaient de 40 à 700µA (moyenne : 168µA). Après détermination de cette intensité de stimulation, une stimulation était envoyée toutes les 30 secondes durant la durée totale du protocole (excepté au cours du

comportement en lui-même en raison d'une possible perturbation des performances par la stimulation). Nous avons vérifié en outre que ces stimulations ne perturbaient pas le sommeil des animaux (voir article de l'Annexe I).

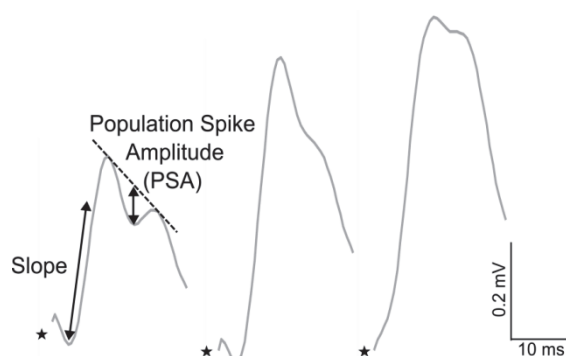


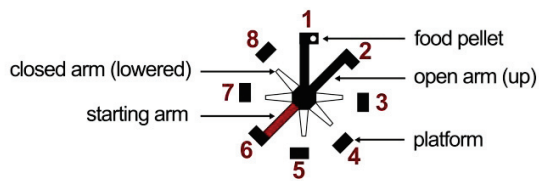
Figure 31 : Profils types de réponses évoquées à la synapse PP-DG, et mesure de la pente et du PSA (Population Spike Amplitude).

Vérification histologique du placement des électrodes

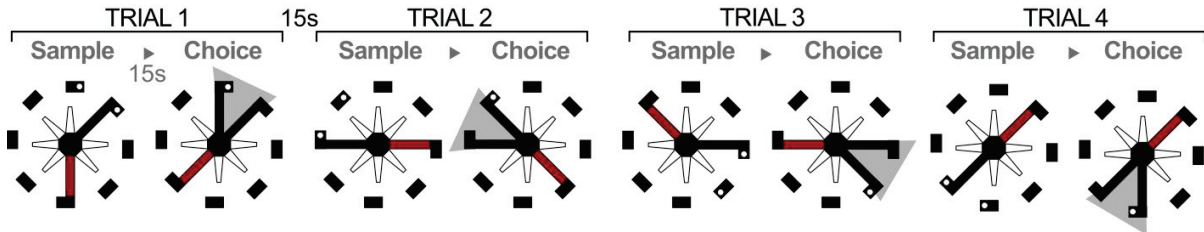
A la fin de tous les protocoles réalisés sur un même animal (environ 5 mois après son arrivée au laboratoire), une procédure d'électrocoagulation était réalisée afin de marquer la position des électrodes. Les rats étaient anesthésiés (avec 2% d'isoflurane), et une impulsion électrique était envoyée entre chaque électrode d'enregistrement et l'électrode de référence (1s, 600 μ A), et entre les deux pôles de l'électrode de stimulation (0.5s, 500 μ A). Les animaux étaient ensuite mis à mort par injection intrapéritonéale de dolethal, et leur cerveau était prélevé et congelé à -40°C dans du méthylbutane pendant 2 minutes. Des sections transverses de 40 μm d'épaisseur étaient obtenues grâce au cryostat, et un marquage au rouge neutre était réalisé. Le placement correct des différentes électrodes était ensuite vérifié à l'aide d'un atlas.

Matériel comportemental

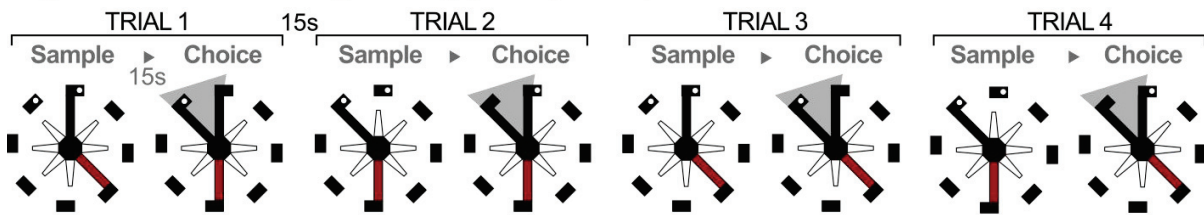
Le labyrinthe radial utilisé pour cette expérience était le même que celui du chapitre 1 (Missaire et al., 2017) (**Figure 32**). Brièvement, il s'agissait d'un labyrinthe à 8 bras (65cmx12cm) rayonnant autour d'une plateforme centrale octogonale (33cm de diamètre). Au bout de chaque bras, se trouve une plateforme rectangulaire (17cmx25cm). Les bras peuvent être montés (permettant l'accès aux plateformes) ou descendus (empêchant l'accès aux plateformes) de manière automatisée par un expérimentateur situé dans la pièce adjacente, qui peut suivre les déplacements du rat *via* une caméra placée au-dessus du labyrinthe. Sur chacune des 8 plateformes se trouve un cube (2x2cm et de profondeur 0.5cm) servant de réceptacle pour les récompenses alimentaires (*Dustless Precision Pellets*; Bioserve, Frenchtown, NJ) inodores et invisibles pour le rat depuis la plateforme centrale. La pièce dans laquelle est installé le labyrinthe contient de nombreux indices visuels distaux (meubles, porte...etc) permettant aux rats d'utiliser leur mémoire spatiale allocentrique (Poirier et al., 2008) et dépendante de l'hippocampe (Eichenbaum et al., 1999; O'Keefe, 1993) pour se souvenir de la position des bras déjà visités dans le labyrinthe. Toutes les trajectoires des rats au cours des tâches comportementales étaient enregistrées en vidéo pour l'analyse hors-ligne.



Low Interference Working Memory (LIWM) Example of 1 Session



High Interference Working Memory (HIWM) Example of 1 Session



Reference Memory (RM) Example of 1 Session

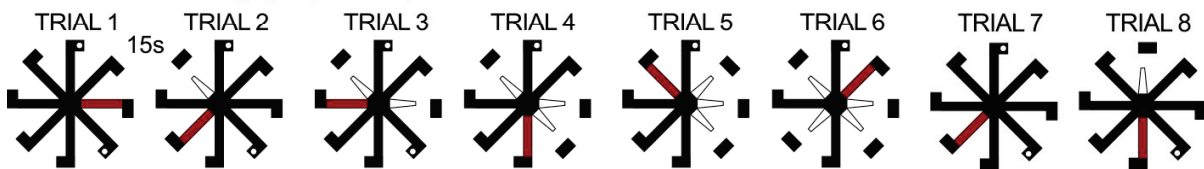


Figure 32: Trois tâches comportementales dans le labyrinthe radial: LIWM, HIWM et RM. Ces trois tâches sont équivalentes en termes de durée, de locomotion du rat, de motivation et de nombre de récompenses obtenues. Les deux tâches LIWM et HIWM sont des tâches de mémoire de travail basées sur un paradigme DNMT, alors que la tâche RM est une tâche classique de mémoire de référence. Les trois tâches sont réalisées suivant un protocole massé sur 2 jours avec 10 sessions par jour.

Protocole comportemental

Après 10-15 jours de récupération post-chirurgie avec accès *ad libitum* à la nourriture, les rats étaient privés de nourriture jusqu'à atteindre 80% de leur poids de base, poids qui était maintenu pendant toute la durée des procédures comportementales dans le labyrinthe. C'est durant cette période de privation que les rats étaient régulièrement branchés au câble d'enregistrement afin d'être habitués à être enregistrés. Les rats étaient ensuite habitués à collecter des récompenses alimentaires dans le labyrinthe radial pendant 8 jours (avec 3-4 sessions d'habitation par jour), d'abord sans être branché au câble d'enregistrement, puis en étant branchés. Un rat était considéré prêt pour les procédures comportementales une fois que sa latence d'exploration des 8 bras au cours d'une session d'habitation était inférieure ou égale à 2 minutes.

Le protocole comportemental pour les tâches LIWM et HIWM était identique à celui du Chapitre 1 (Missaire et al., 2017) (Figure 32), excepté que les rats étaient implantés et branchés au câble d'enregistrement durant le protocole. Ces deux tâches sont basées sur un paradigme de DNMT (*Delayed Non-Match To Place*) utilisé couramment pour tester la WM chez les primates et les

rongeurs, et elles suivaient le même déroulé global. Un essai dans ces deux tâches était composé d'une phase de présentation et d'une phase de choix. Le rat démarrait toujours d'une plateforme en face d'un des deux bras opposés à la paire de bras de la phase de choix (bras de départ symétriquement opposés à cette paire par symétrie centrale). Ce démarrage d'un bras de départ, et non pas de la plateforme centrale, permet à l'animal de préparer sa décision lorsqu'il doit faire un choix entre deux bras, c'est à dire de ne pas entrer dans un bras de manière trop impulsive (G. Malleret, communication personnelle). Durant la phase de présentation, un seul bras du labyrinthe (opposé au bras de départ) était ouvert, et le rat pouvait collecter la nourriture au bout de ce bras. Durant les 15 secondes de délai entre la phase de présentation et la phase de choix (délai intra-essai), le rat restait branché et était placé dans une cage de transfert opaque au centre du labyrinthe. Ensuite, durant la phase de choix, le rat avait le choix entre le bras qu'il venait de visiter (familier et donc vide de nourriture) et un nouveau bras adjacent (récompensé). Un choix correct consistait en la visite du nouveau bras (selon le paradigme DNMT), et un score positif était attribué au rat dans ce cas. Le rat devait donc utiliser sa WM afin de se souvenir du bras déjà visité durant la phase de présentation pour choisir ce nouveau bras. Durant le délai de 15 secondes entre deux essais (délai inter-essais), le rat était à nouveau placé dans la cage de transfert opaque au centre du labyrinthe et restait branché. Deux stratégies étaient utilisées pour s'assurer de l'utilisation de stratégies spatiales allocentriques par l'animal. Tout d'abord, les bras de départ étaient déterminés de manières pseudo-aléatoire afin d'empêcher le développement de stratégies motrices (tourner à droite, tourner à gauche, aller tout droit) chez le rat. Le bras de départ pouvait donc être le même entre la phase de présentation et celle de choix, ou être différent. De plus, le premier bras (de la paire de bras qui étaient ouverts durant la phase de choix) ouvert durant la phase de présentation était également choisi de manière pseudo-aléatoire, afin qu'au cours d'une session donnée la moitié des essais impliquent un choix correct sur le bras de droite de la paire de bras (et l'autre moitié sur le bras de gauche). La seule différence entre les tâches LIWM et HIWM concernait la variation des paires de bras utilisées pour les différents essais. En effet, pour la tâche LIWM la paire de bras utilisée pour chaque essai d'une session était différente. En d'autres termes, si le rat ne faisait que des choix corrects, il ne visitait qu'une seule fois chaque bras du labyrinthe au cours d'une session donnée (4 essais donnés dans 4 paires de bras du maze = 8 bras). A l'inverse, pour la tâche HIWM, la paire de bras utilisée pour tous les essais de toutes les sessions était toujours la même (ce qui revient à une tâche de Y-maze). Cette tâche HIWM était donc beaucoup plus répétitive que la tâche LIWM, avec une augmentation du niveau d'interférences entre les différents essais qui étaient donc très similaires entre eux (Underwood, 1957). Sur une session donnée de 4 essais, le score des rats en LIWM et en HIWM pouvait donc être compris entre 0 et 4.

Le protocole de la tâche RM était calqué sur celui des tâches LIWM et HIWM en termes de nombre de visites du labyrinthe, locomotion, motivation, nombre de sessions. Cependant, un essai dans la tâche RM n'était constitué que d'une phase de choix, et par conséquent une session donnée comptait 8 essais (équivalent aux 8 visites du labyrinthe dans 4 essais de 2 phases pour les tâches de WM). La règle de la tâche RM était fixe. Les rats devaient ainsi apprendre que les récompenses alimentaires étaient toujours situées au bout des deux même bras du labyrinthe (bras 1 et 4 sur la **Figure 32**). Le rat apprenait ainsi la position de ces deux récompenses par essais et erreurs au cours des sessions successives d'apprentissage. Comme pour les tâches LIWM et HIWM, le rat était initialement placé sur une plateforme en face d'un bras de départ choisi pseudo-aléatoirement parmi les 6 bras non récompensés. Au début d'une session donnée, les 8 bras du labyrinthe étaient ouverts, et à la fin de chaque essai le bras qui venait d'être visité était fermé pour éviter que le rat ne commette des erreurs de WM (avec une revisite d'un bras déjà visité et non récompensé durant la session de 8 essais en cours). Par exemple, sur la **Figure 32**, au cours du premier essai, le rat visite le bras 8, qui est donc fermé pour l'essai 2. Au cours de cet essai 2, le rat visite le bras 3, qui est donc ensuite fermé pour

l'essai 3, etc... On procédait ainsi jusqu'à ce que le rat ait visité les deux bras récompensés au cours de la session. Par exemple, sur la **Figure 32**, le rat visite le bras 4 récompensé à l'essai 3, puis le bras 1 récompensé à l'essai 6. Une fois que les deux bras récompensés ont été visités, l'ensemble des 8 bras du labyrinthe étaient de nouveaux ouverts, et les bras 1 et 4 étaient à nouveaux appâtés, comme c'est le cas à l'essai 7 de l'exemple sur la figure. Le reste de la session était ensuite poursuivie de la même façon jusqu'au 8ème essai. Un score positif était attribué aux rats pour chaque essai réussi (avec visite d'un bras récompensé), et sur une session donnée le score des rats pouvait donc être compris entre 2 et 8. Comme pour les tâches LIWM et HIWM, les rats étaient placés dans une cage de transfert opaque durant les 15 secondes entre deux essais. Il est important de noter que comme la tâche RM est plus complexe pour les rats que les tâches de WM, et qu'elle n'est composée que de phases de choix, le nombre de visite de bras récompensés par session était assez bas au début de l'entraînement (entre 2 et 4 visites de bras récompensés en général pour les premières sessions). Or, pour les tâches LIWM et HIWM les 4 phases de présentation consistaient en la visite d'un bras récompensé. Par conséquent, dans ces tâches, le rat collectait au minimum 4 récompenses en une session dès le début de l'entraînement. Ainsi, afin de s'assurer que les rats recevaient approximativement le même nombre de récompenses en RM que dans les tâches LIWM et HIWM, le nombre de pellets par bras récompensé était augmenté au début de l'apprentissage en RM (2 à 3 pellets contre une seule pour LIWM et HIWM). Ce nombre de pellets par bras récompensé était ensuite diminué à mesure de la progression du rat dans la tâche RM.

Les trois tâches comportementales étaient réalisées à la même heure, entre 9h et midi durant la phase lumineuse. Chaque jour pour chacune des 3 tâches, 10 sessions étaient effectuées selon un protocole massé. Durant le délai de 10 minutes entre deux sessions, les rats étaient toujours branchés et placés dans la cage de transfert opaque au centre du labyrinthe (et maintenus éveillés durant ce délai). Les trois tâches se déroulaient sur 2 jours avec 10 sessions par jour, et une période de repos de 24h entre les deux jours (durant laquelle les signaux électrophysiologiques étaient enregistrés).

Pour minimiser et optimiser le nombre d'animaux utilisés, un même rat pouvait être testé dans une des deux tâches de WM, et retesté plusieurs semaines plus tard dans la tâche de RM. Il est à noter que la première tâche effectuée par les rats était toujours une tâche de WM, avec deux groupes de rats distincts : la moitié des rats était entraînée dans la tâche LIWM, et l'autre moitié dans la tâche HIWM. Ensuite, une partie de ces rats ayant été entraînée dans une tâche de WM ont pu être entraînés (après plusieurs semaines de récupération) dans la tâche RM. Nous avons bien évidemment vérifié que les performances dans la tâche RM n'étaient pas affectées par le fait que le rat ait été préalablement exposé à la tâche LIWM ou au contraire à la HIWM (Annexe II, **Figure 88**).

Analyse des performances comportementales

Les performances comportementales sont exprimées en pourcentage de choix corrects, moyennés par blocs de deux sessions, sauf exceptions, qui seront dans ce cas indiquées.

Enregistrements électrophysiologiques au cours de l'expérience comportementale

Le protocole global des enregistrements durant une expérience comportementale était le même pour les tâches LIWM, HIWM et RM, et durait 6 jours (**Figure 33**). Après un jour de ré-habitude au câble d'enregistrement, la courbe entrée-sortie était réalisée le second jour et les stimulations étaient lancées à l'intensité choisie toutes les 30 secondes. Au cours de ce second jour, les réponses évoquées à la synapse PP-DG étaient régulièrement relevées à distance afin de vérifier leur stabilité. Si les réponses évoquées étaient stables, le troisième jour correspondait donc à la *Baseline* de 24h que l'on utilisait pour normaliser les réponses évoquées, les quantités de sommeil et les puissances spectrales. Le lendemain de l'obtention de cette *Baseline*, les stimulations électriques étaient stoppées pendant les

3 heures que durait l'expérience comportementale (Jour 1 de comportement en LIWM, HIWM ou RM). Ces stimulations étaient ensuite reprises pendant les 21h restantes jusqu'au Jour 2 de comportement, puis de nouveau interrompues durant les 3h de comportement du Jour 2. C'est cette période d'enregistrements entre le Jour 1 et le Jour 2 que nous allons analyser en détail dans ce chapitre, que ce soit pour les réponses évoquées, les quantités de sommeil ou leurs oscillations. Les enregistrements (et les stimulations électriques) ont cependant aussi été effectués pendant les 21h qui suivaient le Jour 2 du comportement. Nous n'analyserons néanmoins pas cette période dans ce Chapitre.

Nous utiliserons souvent dans ce Chapitre la notation "ZT" (*Zeitgeber*, indicateur de temps) pour indiquer les différentes périodes comportementales analysées (avec ZT0 = 9h du matin, heure d'allumage de la lumière). Les données sont toujours moyennées par périodes de 6h, avec donc quatre périodes de 6h par jour. En raison du comportement ayant lieu pendant 3h au début du Jour 1, la première période de 6h "ZT0-6" ne contient cependant que 3h d'enregistrement des signaux spontanés et évoqués pour ce Jour 1 (puisque les heures ZT0-3 correspondent aux heures de comportement). Lorsque cette période de 3h est étudiée sans comparaison avec la même période de 6h de la *Baseline*, nous utiliserons donc la notation "ZT3-6".

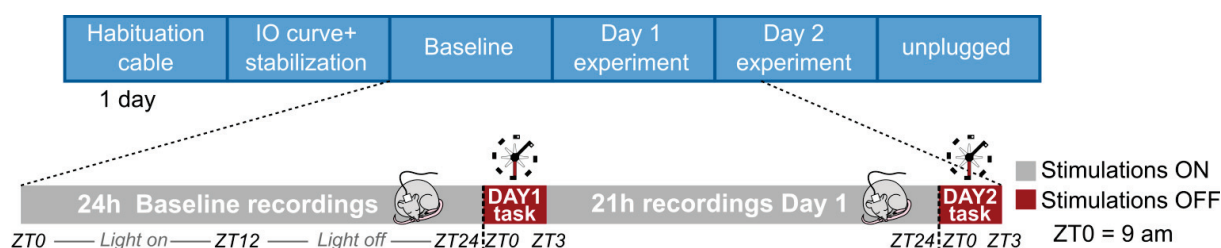


Figure 33 : Protocole détaillé d'une expérience comportementale. Il s'agit d'un protocole sur 6 jours qui est identique pour les trois tâches comportementales.

Nous n'avons inclus dans le jeu de données sur les réponses évoquées que les rats ayant une *Baseline* stable et la présence de réponses évoquées typiques de la synapse PP-DG tout au long de l'expérience comportementale. 8 rats ont ainsi exclus au total sur les 3 tâches. Cette exclusion explique la différence du nombre d'animaux dans les analyses des réponses évoquées *versus* les analyses de sommeil et des oscillations (les rats ont été inclus dans ces dernières même si leur *Baseline* des fEPSPs n'était pas stable).

2) Quantifications et analyses statistiques

Jeu de données : sélection des animaux et des électrodes

Les animaux inclus dans cette étude ne l'ont été qu'après vérification histologique de la position des électrodes. Un rat a été écarté des analyses en raison d'un mauvais positionnement des électrodes (et présentait également des fEPSPs non stéréotypés). En plus de cette vérification histologique, une vérification électrophysiologique a été réalisée pour l'inclusion des différentes électrodes d'enregistrement parmi les 8 électrodes implantées dans chaque animal. En effet, pour un même animal, seules les électrodes d'enregistrement montrant des fEPSPs stéréotypés (polarité positive, délai au premier pic inférieur à 5.3ms et forme classique avec présence d'un seul *population spike* plus ou moins marqué) ont été sélectionnées, à la fois pour l'étude de ces fEPSPs, mais également pour l'étude des oscillations spontanées. Au total, le nombre d'électrodes varie entre 2 et 8 par animal (en moyenne, 6.7 ± 1.4 (écart-type) électrodes par animal). Dans cette étude, nous voulions éviter d'introduire un biais en effectuant un choix parmi les électrodes, donc nous avons effectué une analyse globale reposant sur la moyenne des enregistrements obtenus pour la totalité des électrodes satisfaisant

les critères ci-dessus. Nous discuterons plus en détail de la variabilité entre les électrodes pour les phénomènes de plasticité synaptique dans la discussion de ce Chapitre 2.

Détermination manuelle des états de vigilance

Afin de déterminer les états de vigilance par intervalles de 5 secondes, j'ai procédé à l'analyse hors-ligne des signaux EEG et EMG. Cinq états de vigilance ont ainsi pu être identifiés : l'éveil actif (aWK), l'éveil calme (qWK), le sommeil lent (SWS), le sommeil intermédiaire (IS) et le sommeil paradoxal (PS) (voir **Figure 22A**, Partie IV de la revue de la littérature). L'aWK se caractérise par une intense activité thêta de faible amplitude sur l'EEG souvent accompagnée d'une importante activité musculaire sur l'EMG. Le qWK se distingue par une activité musculaire plus calme ainsi que la présence d'oscillations plus lentes mais de faible amplitude sur l'EEG. Le SWS est lui caractérisé par la présence d'ondes lentes de grande amplitude sur l'EEG et une faible activité musculaire. Le PS présente une activité EEG dominée par les oscillations thêta et la présence de bouffées de thêta phasique, accompagnées d'une atonie musculaire complète. Enfin, l'IS est un état intermédiaire entre SWS et PS qui contient un mélange d'ondes lentes et d'activité thêta sur l'EEG. La détermination des états de vigilance prend en compte les règles de succession de ces états visibles sur la **Figure 22B**. Les bouts de cinq secondes contenant des artefacts visibles sur les signaux (principalement dus à des mouvements trop importants du rat en aWK) ont été éliminés des analyses. Cette détermination des états de vigilance permettait non seulement la quantification de ces états, mais également la classification des oscillations spontanées et des réponses évoquées selon ces différents états.

Mesure de la pente et de l'amplitude du *population spike* des réponses évoquées

Les fEPSPs étaient extraits des signaux d'enregistrements LFPs du DG, et étaient analysés après les expériences pour mesurer en particulier leur pente initiale, qui traduit la transmission synaptique (**Figure 31**). Pour chaque animal, et pour chacune de ses électrodes considérées valides, des curseurs étaient placés manuellement sur un fEPSP moyen (sur 3h) afin de définir la fenêtre d'analyse de la pente de l'EPSP (fenêtre de 1ms en moyenne). Ensuite, pour chaque fEPSP individuel, une régression linéaire était effectuée sur les points d'acquisition entre les deux curseurs définis. Étaient exclus des analyses les fEPSPs dont le coefficient de détermination (r^2) de la régression linéaire était inférieur à 0.5, reflétant des réponses potentiellement artefactuelles. De plus, les fEPSPs dont la pente déviait de plus de 3 écarts-types par rapport à la moyenne sur 24h étaient également exclus. Cependant, en raison de l'exclusion en amont des bouts de 5 secondes contenant des artefacts lors de la détermination manuelle des états de vigilance, le nombre de fEPSPs exclus est resté finalement assez faible (moins de 10 fEPSPs sur plus de 2800 sur 24h). Il est à noter que nous avons également mesuré l'amplitude du *population spike* (PSA) comme la distance verticale entre le creux du *population spike* et la tangente entre les deux pics (**Figure 31**). Cependant, la quantification de cette PSA n'a pas toujours été évidente selon les différentes formes des réponses évoquées, avec un *population spike* plus ou moins tardif, qui variait selon les électrodes/animaux et selon les états de vigilance (**Figure 31**). Étant donné la variation de forme du *population spike*, nous ne l'avons pas étudié dans la plupart de nos travaux, et nous nous sommes concentrés sur l'étude de la pente.

Analyses spectrales des oscillations spontanées

Les analyses spectrales ont été réalisées de manière locale sur les oscillations LFPs du DG, et de manière plus globale sur les oscillations enregistrées au niveau des EEG (mais les données sur les EEGs ne sont pas présentées dans cette thèse). Comme précisé précédemment, les analyses spectrales des LFPs n'ont été réalisées que sur les électrodes dont la position anatomique a été validée électrophysiologiquement par la présence de fEPSPs stéréotypés. La puissance spectrale a été calculée sur une fenêtre glissante de 5 secondes dans la gamme de fréquence allant de 0 à 100Hz, grâce à une

analyse de transformée de Fourier. Ces analyses spectrales ont été réalisées en utilisant la *toolbox Chronux* (Mitra and Bokil, 2007) (plateforme d'analyse de données *Chronux* sur : <http://chronux.org/>), et des script MATLAB (*The MathWorks, U.S.A.*) écrits sur mesure. Afin de supprimer des analyses les périodes de transition d'états de vigilance, le premier et le dernier *bout* de 5 secondes d'un épisode ont été exclus des analyses. Les densités de puissance spectrales ont été moyennées dans différentes bandes de fréquence sur différentes périodes de temps selon les analyses (Ondes lentes : 0.5-2Hz, Delta : 2-4Hz, Thêta : 5-8Hz, Sigma : 9-14Hz, Beta : 14-30Hz, Bas Gamma : 38-48Hz, Haut Gamma : 52-95Hz) pour chaque état de vigilance. Les données de puissance spectrale ont été normalisées par rapport à la puissance totale dans toutes les bandes de fréquence sur la période considérée (somme des la puissance spectrale entre 0 et 100Hz pour tous les états). Il est à noter que les analyses spectrales ont été réalisées sur les enregistrements LFPs en référentiel par rapport au cervelet dans ce chapitre.

Analyses Statistiques et représentation graphique

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel PRISM (*GrpPad Software*). Souvent, les comparaisons entre groupes impliquent deux facteurs (facteur tâche comportementale et facteur temps par exemple pour l'étude de la pente des fEPSPs), et nous avons utilisé des ANOVA à 2 facteurs sur des mesures répétées pour un facteur (souvent le facteur temps, Bloc de deux sessions pour le comportement, état de vigilance ou bande de fréquence) ou pour les deux facteurs (lorsque l'animal est son propre contrôle par exemple entre une *Baseline* et un jour post-comportement). Les comparaisons multiples ont été faites avec le test *post-hoc* de Bonferroni-Šidák prenant en compte une correction pour la répétition des comparaisons. Les différentes corrélations ont été mesurées par le test de corrélation de Spearman, en raison de la distribution non gaussienne d'au moins une des variables de la corrélation. Les résultats significatifs sur les graphes sont indiqués par des étoiles symbolisant la *p-value* selon le code classique : ns: $p > 0.05$, * : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$, *** : $p \leq 0.001$, **** : $p \leq 0.0001$. Les barres d'erreurs sur les graphes correspondent toujours à la S.E.M., sauf si indiqué différemment. Les valeurs statistiques des ANOVAs (notamment l'effet des différents facteurs) sont précisées dans la légende des figures correspondantes, sauf si indiqué différemment.

III- Résultats

A) Résultats comportementaux

Performances comportementales dans les 3 tâches

On remarque globalement des évolutions très différentes des performances dans les trois tâches comportementales, avec des rats qui progressent au cours des deux jours de comportement en LIWM et RM, contre des rats HIWM dont les performances stagnent. Les performances comportementales dans les trois tâches ont été comparées grâce à une ANOVA 2 facteurs sur mesures répétée au cours du Jour 1 (**Figure 34A**). Cette ANOVA révèle un effet significatif du facteur Bloc, du facteur Groupe, et de l'interaction Bloc x Groupe (le détail des valeurs statistiques se trouve dans la légende de la figure). Les tests *post-hoc* montrent une performance plus élevée dans les premières sessions pour les tâches LIWM et HIWM par rapport à la tâche RM. En effet, dès les premières sessions les rats en LIWM et HIWM ont un pourcentage de choix correct de 70% (supérieur au niveau de chance de 50%), en raison du phénomène d'alternance spontanée décrit chez les rongeurs par Tolman (Tolman, 1925), qui facilite l'apprentissage de ces tâches de DNMT (voir article du Chapitre 1). En revanche, la tâche RM est moins intuitive chez ces rats, et leurs performances sont donc plus basses en début d'entraînement (en dessous de 40%, proches du niveau de chance estimé autour de 34% dans cette tâche d'après un article précédent de l'équipe (Fraise et al., 2016)), mais rattrapent les performances du

groupe HIWM dès le Bloc 4. On remarque également que les performances des rats LIWM sont supérieures à celle des rats HIWM à la fin du Jour 1 (Bloc 5). Afin d'expliquer cette différence entre LIWM et HIWM, on peut regarder les performances non pas moyennées par blocs de sessions mais par essais (**Figure 34C**). En effet, au cours des 5 dernières sessions du Jour 1 (Sessions 6 à 10), les performances des rats en HIWM sont plus mauvaises que celles des rats LIWM, spécifiquement pour les derniers essais de ces sessions (T3+T4). Comme montré précédemment (Missaire et al., 2017), ce résultat indique un effet des interférences intra-sessions : le contenu de la WM ne serait pas oublié correctement dans cette tâche HIWM entre le début (T1+T2) et la fin (T3+T4) d'une session. Ce résultat correspond à l'effet à court-terme des interférences classiquement décrit dans la littérature (Roberts and Dale, 1981).

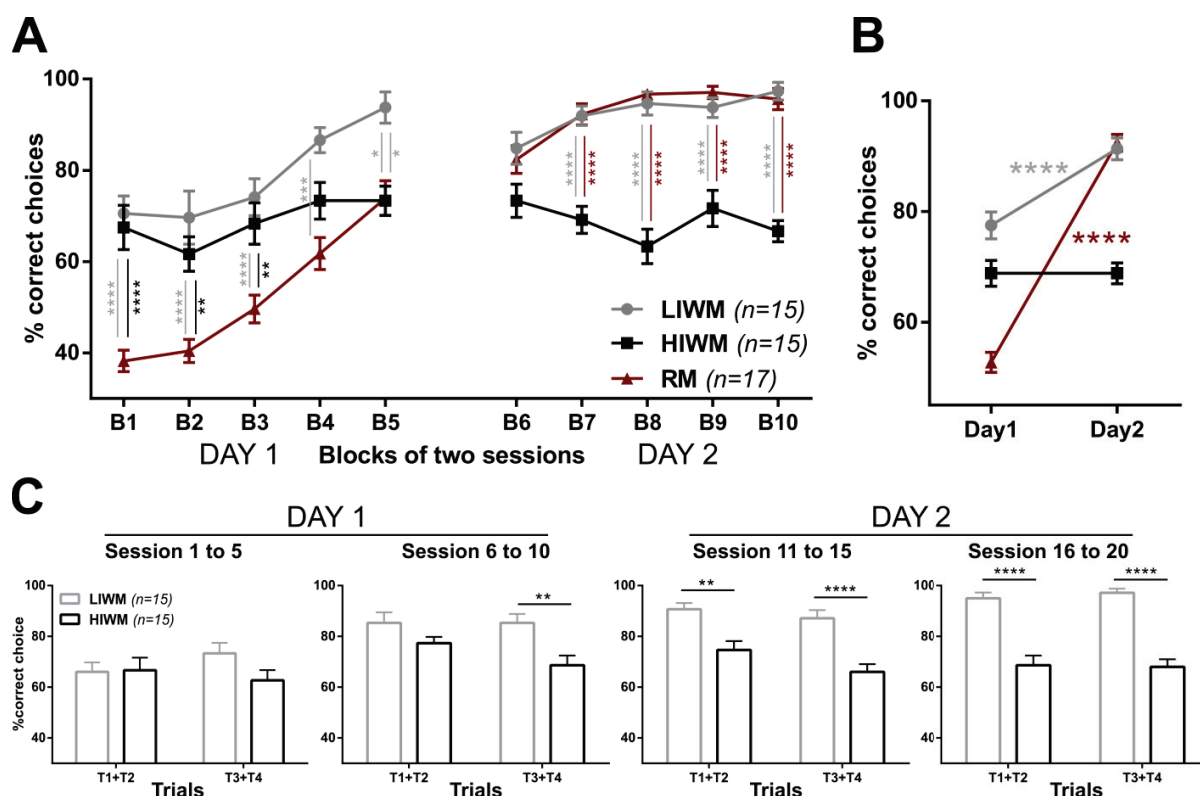


Figure 34 : Augmentation des performances en LIWM et RM versus stagnation en HIWM, et effet des interférences intra- et inter-sessions. **A)** Evolution des performances des rats dans les 3 tâches en fonction des blocs de deux sessions, avec les blocs 1 à 5 au jour 1 et les blocs 6 à 10 au jour 2. ANOVA 2 au Jour 1: effet significatif du facteur Bloc [$F(4,176) = 23.84; p < 0.0001$], du facteur Groupe [$F(2,44) = 35.14; p < 0.0001$] et de l'interaction Bloc x Groupe [$F(8,176) = 2.674; p = 0.0085$]. ANOVA 2 au Jour 2: effet significatif du facteur Bloc [$F(4,172) = 4.302; p = 0.0024$], du facteur Groupe [$F(2,43) = 65.17; p < 0.0001$] et de l'interaction Bloc x Groupe [$F(8,172) = 4.721; p < 0.0001$]. **B)** Evolution des performances en fonction des jours. ANOVA 2 : effet significatif du facteur Jour [$F(1,43) = 156.8; p < 0.0001$], du facteur Groupe [$F(2,43) = 25.91; p < 0.0001$] et de l'interaction Jour x Groupe [$F(2,43) = 67.74; p < 0.0001$]. **C)** Performances moyennées pour LIWM et HIWM selon les deux premiers essais (T1+T2) ou les deux derniers essais (T3+T4) des sessions. Les moyennes sont faites par groupes de 5 sessions. ANOVA 2 Session 1-5 : Essai [$F(1,28) = 0.1550; p = 0.6968$], Groupe [$F(1,28) = 1.383; p = 0.2495$], Essai x Groupe [$F(1,28) = 1.792; p = 0.1915$]. ANOVA 2 Session 6-10 : Essai [$F(1,28) = 1.412; p = 0.2448$], Groupe [$F(1,28) = 13.24; p = 0.0011$], Essai x Groupe [$F(1,28) = 1.412; p = 0.2448$]. ANOVA 2 Session 11-15 : Essai [$F(1,27) = 6.818; p = 0.0146$], Groupe [$F(1,27) = 25.21; p < 0.0001$], Essai x Groupe [$F(1,27) = 1.182; p = 0.2866$]. ANOVA 2 Session 16-20 : Essai [$F(1,27) = 0.05976; p = 0.8087$], Groupe [$F(1,27) = 112.1; p < 0.0001$], Essai x Groupe [$F(1,27) = 0.2165; p = 0.6455$]. Les étoiles indiquent la valeur de la p-value des tests post-hoc de l'ANOVA 2 à mesures répétées.

La comparaison des performances au Jour 2 entre les 3 tâches par l'ANOVA 2 révèle également un effet significatif du facteur Bloc, du facteur Groupe et de l'interaction Bloc x Groupe (**Figure**

34A). Les tests *post-hocs* montrent que les performances des rats en LIWM et RM sont équivalentes et supérieures aux performances du groupe HIWM (sauf pour le premier bloc). L'analyse des performances par essais (**Figure 34C**) montre que pour toutes les sessions du Jour 2 les performances des rats HIWM sont plus mauvaises que celles des rats LIWM, et ceci dès les premiers essais (T1+T2) des sessions. Ainsi, contrairement au Jour 1 où on ne détectait qu'un effet intra-session des interférences proactives, on voit au Jour 2 un effet inter-session de ces interférences : le contenu de la WM n'est pas oublié dans les 10 minutes qui séparent deux sessions (effet montré précédemment (Missaire et al., 2017)). La WM ne semble donc plus être "remise à zéro" entre chaque session comme c'est le cas le jour 1 (où les performances ne semblaient altérées qu'aux essais 3 et 4 chez les animaux HIWM).

Si l'on considère l'évolution des performances entre les deux jours de comportement pour la tâche RM, on constate que la consolidation de l'information concernant la règle de la tâche dans la mémoire à long terme est effectuée : les performances des rats augmentent au fil des sessions, et en particulier entre le Jour 1 et le Jour 2 ($p < 0.0001$) (**Figure 34B**). D'autre part, les performances des rats en LIWM augmentent également entre le Jour 1 et le Jour 2 ($p < 0.0001$) (**Figure 34B**). A l'inverse, dans la tâche HIWM, les performances ne progressent pas au fil des sessions ($p > 0.9999$) (**Figure 34B**). Cette différence entre le groupe LIWM dont les performances progressent et le groupe HIWM dont les performances stagnent peut s'expliquer par le niveau d'interférences proactives qui est différent dans ces deux tâches, et dont nous discuterons plus loin l'implication pour l'animal, sa mémoire (et son oubli) et sa plasticité.

Slow et Fast Learners dans la tâche RM

En observant les courbes d'apprentissage individuelles des rats en RM, nous avons remarqué une variabilité de performance entre les rats, des rats apprenant plus vite que d'autres. Afin d'étudier cette variabilité, nous avons utilisé une technique de partitionnement de données qui calcule les k-moyennes (*k-mean clustering*, calculé avec le logiciel Statistica® (version 10)) (Pittaras et al., 2016). Cette méthode permet de classer chaque animal dans un sous-groupe dont la moyenne (des performances) est la plus proche de sa moyenne individuelle. Cette méthode a permis l'identification de deux sous-groupes de rats RM : les *Slow learners* ($n=7$) et les *Fast learners* ($n=10$). La **Figure 35** illustre la différence de performance comportementale entre ces deux groupes au Jour 1 (effet significatif de l'ANOVA 2 pour l'effet Bloc, Groupe, et Bloc x Groupe), avec les performances des *Fast learners* qui sont significativement plus élevées que celles des *Slow learners* pour les deux derniers blocs du Jour 1 (tests *post-hoc*: $p = 0.0002$ et $p = 0.0003$). Ainsi, les *Fast learners* atteignent plus de 80% de choix corrects à la fin du Jour 1, contre à peine 60% pour les *Slow learners*. L'ANOVA 2 révèle encore un effet Bloc et Groupe significatifs au Jour 2, mais la différence entre les deux groupes est moins marquée, notamment en raison de la forte augmentation des performances des *Slow learners* entre la fin du Jour 1 (B5) et le début du Jour 2 (B6) (passage de 60.7% de choix corrects en moyenne au B5 à 76.8% au B6, soit une augmentation de 16%). L'augmentation de performance pour les *Fast Learners* entre B5 et B6 est beaucoup moins importante (de l'ordre de 3% en moyenne), ce qu'on peut interpréter comme le résultat d'un effet seuil de l'apprentissage puisque les *Fast Learners* sont déjà proches de leur performance maximale au Jour 1.

Dans la suite de ce Chapitre, nous étudierons le groupe RM dans son ensemble. Dans certains cas, la distinction entre *Slow* et *Fast learners* nous semblera néanmoins pertinente pour révéler certaines modulations entre les deux jours de comportement.

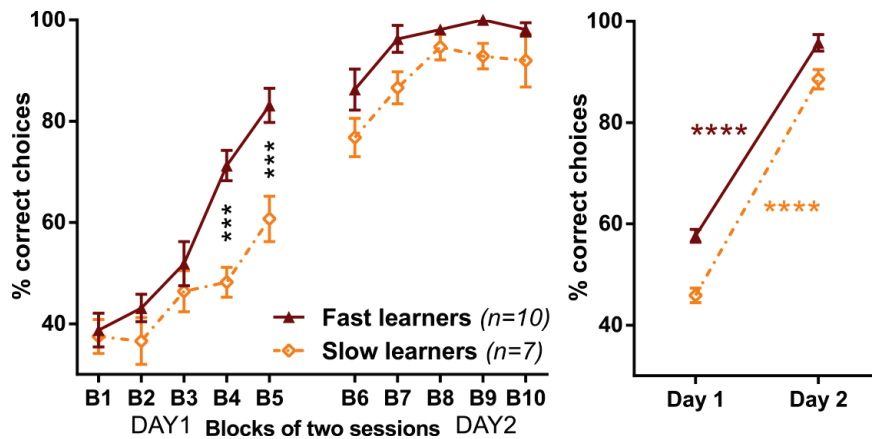


Figure 35: Deux sous-groupes comportementaux au sein du groupe RM, les Slow et les Fast learners. A gauche, évolution des performances des deux sous-groupes par bloc de deux sessions. ANOVA 2 au Jour 1: effet Bloc [$F(4,60) = 27.22; p < 0.0001$], du Groupe [$F(1,15) = 36.68; p < 0.0001$], et Bloc x Groupe [$F(4,60) = 3.540; p = 0.0117$]. ANOVA 2 au Jour 2: effet Bloc [$F(4,60) = 12.67; p < 0.0001$], du Groupe [$F(1,15) = 8.043; p = 0.0051$], et Bloc x Groupe [$F(4,60) = 0.05205; p = 0.7210$]. A droite, évolution des performances des deux sous-groupes par Jour. ANOVA 2: effet Jour [$F(1,15) = 508.7; p < 0.0001$], du Groupe [$F(1,15) = 47.79; p < 0.0001$], et Bloc x Groupe [$F(1,15) = 1.616; p = 0.2231$].

B) Modification de la transmission synaptique (PP-DG) post-comportement

Modulations synaptiques opposées entre le groupe LIWM et les groupes HIWM et RM

Dans un premier temps, nous avons comparé l'évolution de la transmission synaptique post-comportement entre les trois tâches. La **Figure 36A** montre ainsi l'évolution de la pente (normalisée par rapport aux 24h de *Baseline*) des fEPSPs à la synapse PP-DG durant le jour de *Baseline* et le Jour 1 post-comportement pour les trois tâches. Nous n'avons pas observé de différence globale de transmission synaptique entre les trois groupes comportementaux en *Baseline* (les résultats des tests statistiques sont donnés dans la légende de la figure). Dans les 21h post-comportement, on n'observe pas non plus de différence significative de transmission synaptique entre les trois tâches.

La **Figure 36A** montre que la pente des fEPSPs à la synapse PP-DG diminue progressivement en *Baseline* au cours de la journée (effet significatif du facteur temps détecté par l'ANOVA 1 sur les *Baselines* de tous les animaux [$F(2.272,86.35) = 15.87; p < 0.0001$]). Cette modulation correspond à des changements de réponses entre les périodes diurne et nocturne. En effet avec des enregistrements prolongés (48h) des fEPSPs (Annexe II, **Figure 89**), nous pouvons mieux décrire cette modulation circadienne, qui a déjà été montré à cette synapse chez le rat et le singe (Barnes et al., 1977). Etant donné cette modulation, nous avons donc comparé les variations de la pente du Jour 1 par rapport à la *Baseline* dans les créneaux horaires correspondants. La **Figure 36B** montre ainsi la comparaison dans chaque créneau horaire de 6h entre la pente en *Baseline* et celle observée le Jour 1, et ce pour chaque groupe expérimental. Cette comparaison permet d'observer que la tâche LIWM induit une dépression synaptique de l'ordre de 5% débutant dès la reprise des stimulations et durant au moins 3 heures après le comportement (visible sur le graphe en bas à gauche sur la **Figure 36B**, avec le ratio de la pente des fEPSPs entre la *Baseline* et le Jour 1 pour chaque créneau horaire). En effet, pour le groupe LIWM, l'ANOVA 2 à mesures répétées a révélé un effet significatif du facteur Temps (créneau horaire) et de l'interaction entre ce facteur Temps et le facteur Condition (*Baseline* ou Jour 1). De plus, le test *post-hoc* révèle une diminution significative ($p < 0.0001$) de la pente au Jour 1 par rapport au jour *Baseline* dans le premier créneau horaire. Pour la tâche HIWM, les changements de transmission synaptique sont différents de la tâche LIWM, avec une augmentation progressive des réponses de 3-4% entre 3 et 15h post-comportement (visible sur le graphe au milieu en bas de la **Figure 36B**). Cette modulation de la réponse est significative. L'ANOVA 2 montre un effet significatif de l'interaction Temps x

Condition, et le test *post-hoc* révèle une augmentation de la pente au Jour 1 par rapport au jour *Baseline* spécifiquement dans les créneaux ZT6-12 ($p = 0.0407$) et ZT12-18 ($p = 0.0142$). Enfin, pour la tâche RM, des changements des réponses synaptiques sont également observés avec une augmentation de 4% qui est plus tardive que pour la tâche HIWM et maintenue entre 9 et 21h post-comportement (visible sur le graphe en bas à droite de la **Figure 36B**). Pour ce groupe RM, l'ANOVA 2 montre un effet significatif du Temps et un effet presque significatif de l'interaction Temps x Condition ($p = 0.0789$). Le test *post-hoc* montre une augmentation de la pente au Jour 1 par rapport au jour *Baseline* dans les deux derniers créneaux horaires ($p = 0.0198$ et $p = 0.0450$). Ainsi, deux résultats principaux émergent de ces analyses. D'une part, nous observons des changements de réponses synaptiques à long terme non seulement après la tâche RM mais également après les deux tâches de WM. D'autre part nous trouvons des modulations opposées des réponses synaptiques après les deux tâches de WM.

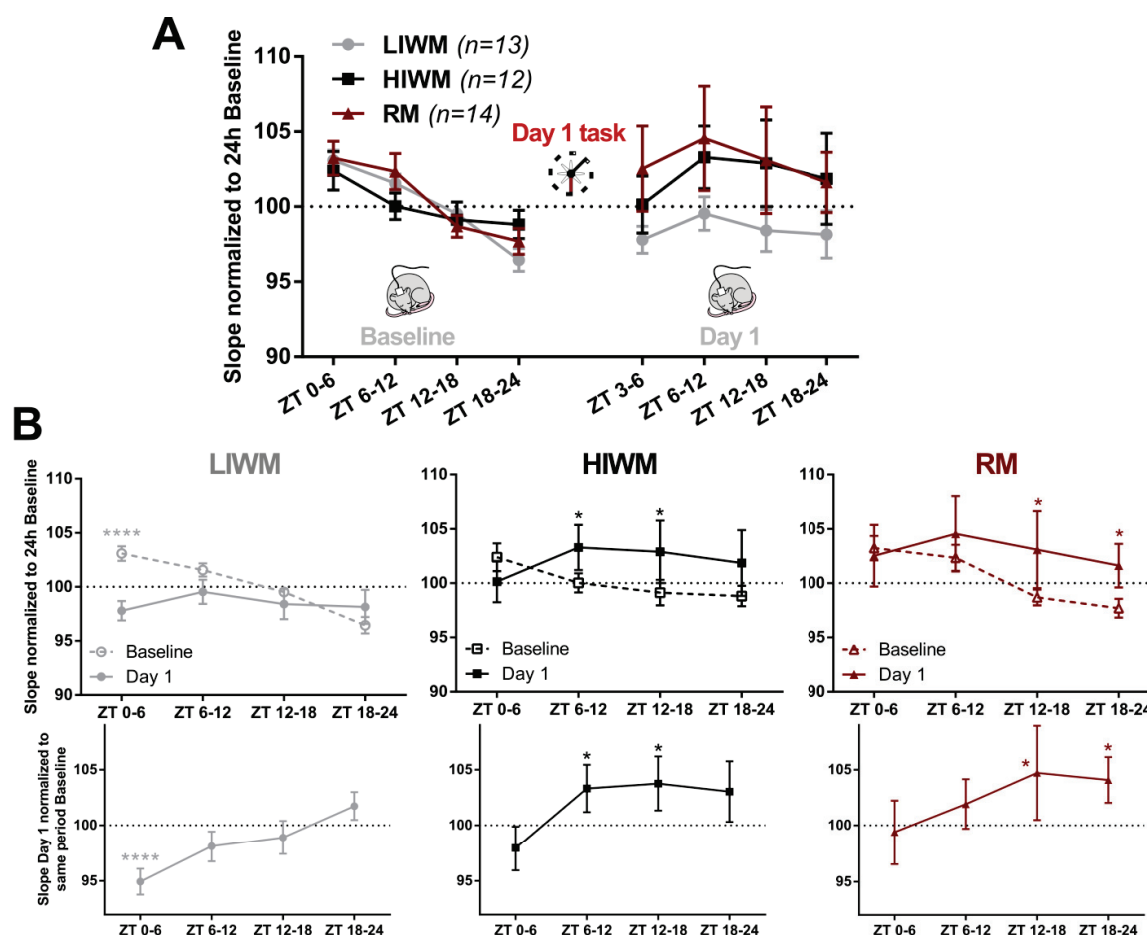


Figure 36 : Modifications synaptiques à long terme opposées pour la tâche LIWM versus les tâches HIWM et RM. **A)** Evolution de la pente des fEPSPs à la synapse PP-DG (normalisée par rapport à la moyenne sur 24h de Baseline) par créneau de 6h en Baseline et au Jour 1 post-comportement. ANOVA 2 sur la Baseline : Temps [$F(3,108) = 15.45$; $p < 0.0001$], Groupe [$F(2,36) = 2.015$; $p = 0.1481$], Temps x Groupe [$F(6,108) = 0.9199$; $p = 0.4837$]. ANOVA 2 sur le Jour 1 : Temps [$F(3,108) = 1.944$; $p = 0.1268$], Groupe [$F(2,36) = 1.213$; $p = 0.3091$], Temps x Groupe [$F(6,108) = 0.2668$; $p = 0.9512$]. **B)** Pour chaque tâche comportementale, comparaison de la pente des fEPSPs en Baseline et au Jour 1 (les deux sont normalisés par rapport à la moyenne de la pente sur 24h de Baseline) dans le même créneau horaire (panel du haut). ANOVA 2 LIWM : Temps [$F(3,36) = 6.177$; $p = 0.0017$], Condition [$F(1,12) = 2.550$; $p = 0.1363$], Temps x Condition [$F(3,36) = 9.490$; $p < 0.0001$]. ANOVA 2 HIWM : Temps [$F(3,33) = 0.1692$; $p = 0.9164$], Condition [$F(1,11) = 0.8849$; $p = 0.3671$], Temps x Condition [$F(3,33) = 5.533$; $p = 0.0034$]. ANOVA 2 RM : Temps [$F(3,39) = 3.910$; $p = 0.0156$], Condition [$F(1,13) = 0.8795$; $p = 0.3654$], Temps x Condition [$F(3,39) = 2.439$; $p = 0.0789$]. Les étoiles représentent les p-value des tests *post-hoc*. Le panel du bas présente les résultats de la pente des fEPSPs au Jour 1 normalisée par rapport à la pente en Baseline dans le même créneau horaire, afin de mettre davantage en valeur les dépressions et potentialisations synaptiques en valeur absolue et non pas

relative. Les étoiles rappellent les tests post-hocs précédemment réalisés entre la Baseline et le Jour 1 sur les graphes au-dessus.

Corrélations entre les modifications synaptiques et les performances comportementales

Nous nous sommes ensuite demandés s'il existait un lien entre les modulations des réponses synaptiques observées et les performances comportementales. Nous avons donc corrélé les changements synaptiques observés avec les performances des rats testés dans les trois tâches comportementales (**Figure 37**). Pour cela, nous avons tout d'abord voulu montrer comment les performances comportementales à la fin du Jour 1 (Bloc 5 = deux dernières sessions) influencent la transmission synaptique dans la période d'enregistrement qui suit sur les 21h post-comportement, par créneaux de 6h (**Figure 37A**). On note tout d'abord pour le groupe LIWM une corrélation négative significative ($p = 0.0186$) entre les performances au B5 et la pente des fEPSPs normalisée par rapport à la *Baseline* dans les 3 heures suivant le comportement (ZT3-6). En d'autres termes, les rats présentant de très bonnes performances au B5 semblent développer une dépression synaptique plus marquée dans le créneau horaire suivant immédiatement le comportement. Pour la tâche HIWM, on observe aussi une corrélation négative significative ($p = 0.0264$) entre les performances au B5 et la pente des fEPSPs normalisés par rapport à la *Baseline*, mais de manière plus tardive à ZT12-18 (9-15h post-comportement) du Jour 1. Nous avons précédemment montré que, durant cette période, les rats HIWM présentaient en moyenne une potentialisation synaptique (**Figure 36B**). Par conséquent, au regard de cette corrélation négative, il semblerait que les rats ayant eu de mauvaises performances au B5 présentent une potentialisation synaptique plus importante 9 à 15h post-comportement.

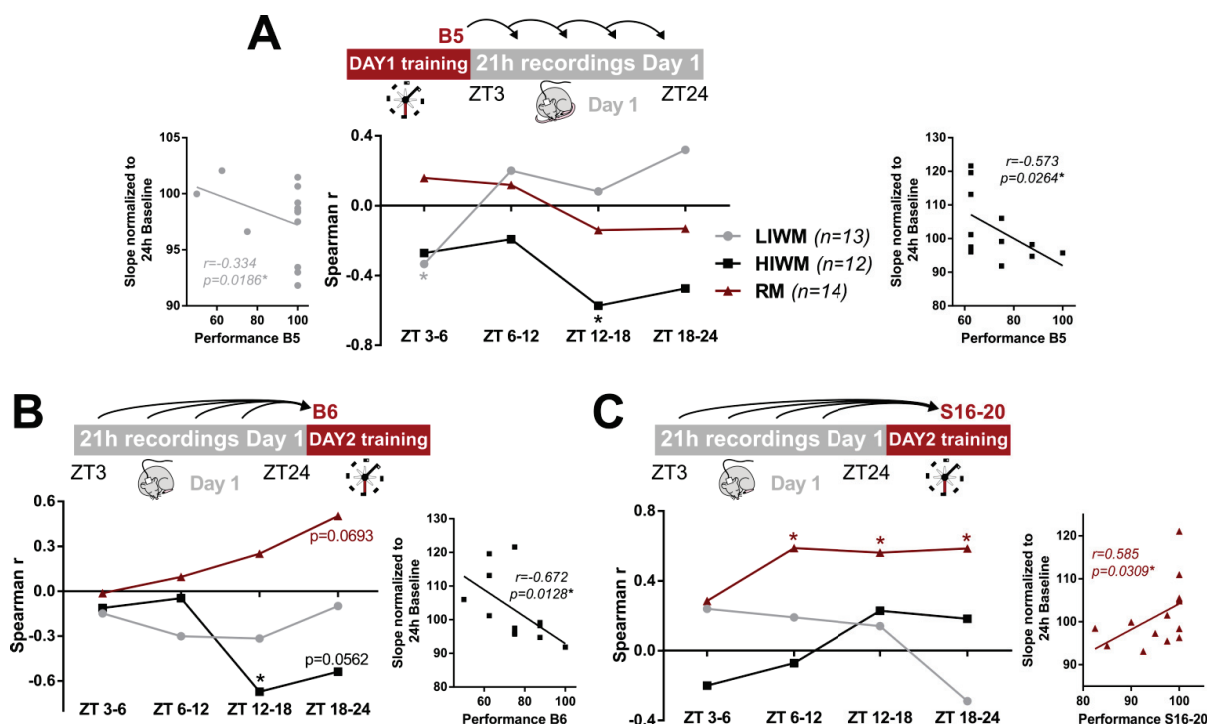


Figure 37 : Corrélations entre les modulations de la transmission synaptique post-Jour 1 et les performances comportementales. **A)** Graphe central: Corrélation entre la performance au dernier bloc de sessions du jour 1 et la pente normalisée par rapport à la *Baseline*, dans les 4 créneaux horaires de 6h du Jour 1. La valeur r du test de corrélation de Spearman est représentée pour chacune des tâches dans ces 4 créneaux horaires du Jour 1. Les étoiles indiquent une corrélation significative. Le graphe de gauche illustre la corrélation significative négative pour LIWM dans la période ZT3-6, et le graphe de droite illustre la corrélation significative négative pour HIWM dans la période ZT12-18. **B)** Idem qu'en A) mais pour une corrélation par rapport au premier bloc de deux sessions du Jour 2. Les valeurs des p -values de corrélation proches de la significativité sont indiquées. Le graphe de droite illustre la corrélation négative significative pour HIWM dans la période ZT12-18. **C)** Idem qu'en A) mais pour une corrélation par rapport aux cinq dernières

sessions du Jour 2 (S16-S20). Le graphe de droite illustre la corrélation positive significative pour RM dans la période ZT18-24.

Afin de déterminer si les modulations de réponses synaptiques permettent de prédire les performances du Jour 2, nous avons étudié la corrélation entre la pente des fEPSPs (normalisée par rapport à la *Baseline*) durant les 21h post-comportement du Jour 1, et la performance des rats au début du Jour 2 (B6) (**Figure 37B**). On observe ainsi une corrélation négative significative entre la pente des fEPSPs à ZT12-18 ($p = 0.0128$) (et une forte tendance pour la période ZT18-24, $p = 0.0562$) du Jour 1 et les performances des rats HIWM au début du Jour 2. En d'autres termes, les rats ayant une potentialisation synaptique importante à la synapse PP-DG dans les 12 dernières heures du Jour 1 ont tendance à présenter de plus mauvaises performances comportementales dans les deux premières sessions du Jour 2. Si l'on reprend le résultat de la **Figure 37A**, on peut donc conclure que les rats en HIWM ayant une mauvaise performance à la fin du Jour 1 ont plus tendance à avoir une potentialisation synaptique dans les 12 dernières heures du Jour 1, qui serait finalement délétère pour leur performance au Jour 2.

Concernant la tâche RM, nous observons une tendance pour une corrélation positive entre la pente des fEPSPs dans les 6 dernières heures du Jour 1 et les performances au début (B6) du Jour 2 ($p = 0.0693$). Etant donné que les rats RM présentent une potentialisation synaptique à la synapse PP-DG dans ce même créneau horaire (**Figure 36B**), cela suggère donc que plus cette potentialisation synaptique est importante, meilleures seront les performances de ces rats RM au début du Jour 2. Nous avons ensuite étudié la corrélation entre potentialisation synaptique et performances en RM à la fin du Jour 2 (S16-20) (représentant le plateau et maximum des performances comportementales pour ce groupe) (**Figure 37C**). Une corrélation positive significative est cette fois observée entre la potentialisation synaptique observée et les performances des rats entraînés dans cette tâche RM, dans les trois derniers créneaux du Jour 1 ($r = 0.5875$, $p = 0.0301$; $r = 0.5616$, $p = 0.0396$; $r = 0.5851$, $p = 0.0309$). Par conséquent, la potentialisation synaptique observée dans les 12 dernières heures du Jour 1 (**Figure 36B**) pour le groupe RM pourrait participer à la bonne consolidation mnésique de la règle à apprendre dans cette tâche.

Nous avons vu précédemment que les rats peuvent être divisés en deux sous-groupes pour la tâche RM (*Fast* et *Slow learners*). Nous nous sommes donc posé la question de savoir si ces deux groupes avaient des modulations différentes de leurs réponses synaptiques. Cependant, la division en deux sous-groupes, et l'exclusion de certains rats en raison d'une *Baseline* des fEPSPs non stables, conduit à des sous-groupes de faibles effectifs ($n = 6$ pour les *Slow learners*, et $n = 8$ pour les *Fast learners*). D'après la **Figure 90** de l'annexe II, il serait possible que la potentialisation synaptique soit majoritairement observée dans le groupe des *Slow learners*, même si on ne peut l'affirmer statistiquement. Il serait donc possible que la forte augmentation des performances des *Slow learners* entre la fin du Jour 1 (B5) et le début du Jour 2 (B6) soit liée à cette potentialisation synaptique plus importante. A l'inverse, la potentialisation serait moins observée dans le groupe des *Fast learners* qui ont déjà bien appris et compris la règle au cours du Jour 1, comme le montrent leurs performances (**Figure 35**).

C) Influence des états de vigilance dans la modification de transmission synaptique

Modifications synaptiques au Jour 1 post-comportement par états de vigilance

L'analyse des modifications synaptiques post-comportement que nous venons d'aborder a été faite globalement sur la période entre les deux jours de comportement, sans prendre en compte les états de vigilance. Or nous savons qu'à l'état basal, la transmission synaptique à la synapse PP-DG varie selon les états de vigilance (voir Article en Annexe I). Nous nous sommes donc demandé si ces

modifications synaptiques sont spécifiques d'un état de vigilance donné, ou bien identiques quelque soit l'état. Cette question est importante, puisqu'il a été suggéré que le sommeil peut contribuer à la potentialisation synaptique d'une part, et au *synaptic downscaling* d'autre part (voir Partie "revue de la littérature"). Pour cela, après avoir déterminé manuellement les états de vigilance par périodes de 5 secondes sur les 24h d'enregistrements de *Baseline* et du Jour 1, nous avons pu classer les fEPSPs selon les états de vigilance au cours desquels ils ont été évoqués, et ainsi obtenir des moyennes de la pente par état. La **Figure 38** présente donc les analyses des mêmes données que celles présentée sur la **Figure 36B**, mais classées par états de vigilance, avec une comparaison directe de la *Baseline* et du Jour 1 pour chaque créneau horaire. Nous avons divisé les états de vigilance en 5 états avec l'éveil actif (aWK), l'éveil calme (qWK), le sommeil lent (SWS), le sommeil intermédiaire (IS) de durée très brève et le sommeil paradoxal (PS) (voir Méthodes).

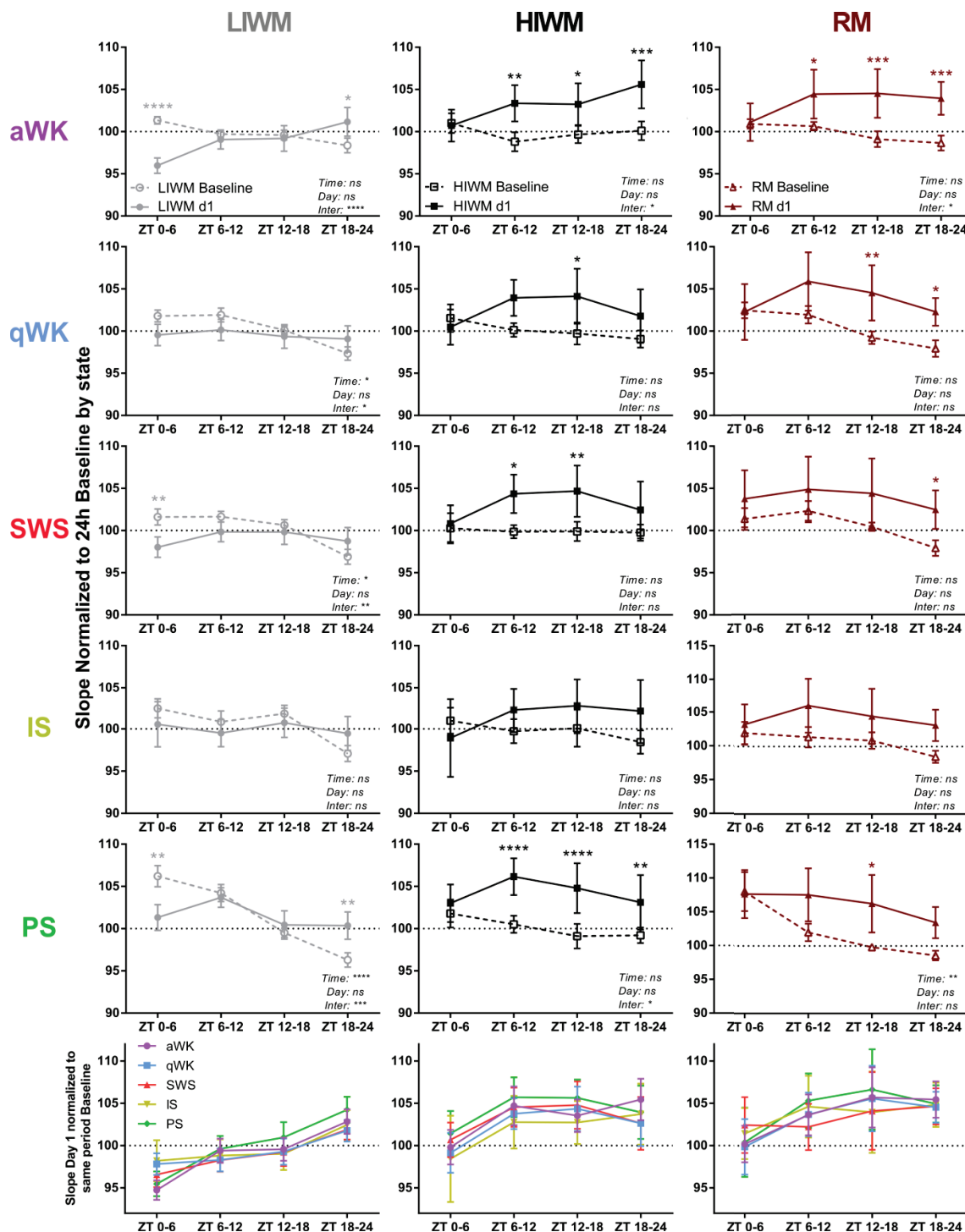


Figure 38: Les modifications de la transmission synaptique ont majoritairement lieu en éveil actif et en sommeil paradoxal. Comparaison de la pente des fEPSPs en Baseline versus au Jour 1 post-comportement pour les trois tâches comportementales, par état de vigilance (les valeurs sont normalisées par rapport à la pente moyenne sur 24h dans chacun des états). En bas à droite de chaque graphe sont résumés les effets des différents facteurs (Période horaire, Jour Baseline ou Jour 1, et interaction des deux facteurs) dont la significativité a été évaluée par une ANOVA 2 à mesures répétées pour les deux facteurs. Les étoiles sur le graphe au-dessus des points indiquent les résultats des tests post-hoc entre Baseline et Jour 1 pour le créneau horaire considéré. Le dernier pannel en bas illustre la pente par état au Jour 1 normalisée par rapport à la pente dans le même état dans la même période en Baseline.

Pour le groupe LIWM, on observe que la dépression synaptique ayant lieu dans les trois premières heures post-comportement est significative dans 3 états : en aWK ($p < 0.0001$), en SWS ($p = 0.0025$) et en PS ($p = 0.0012$). De plus, cette séparation en états révèle un phénomène de potentialisation tardive à ZT18-24 spécifiquement en aWK ($p = 0.0169$) et en PS ($p = 0.0082$). Pour la tâche HIWM, on observe que la potentialisation tardive est plus marquée en aWK et en PS, puisqu'elle a lieu dès le créneau ZT6-12 ($p = 0.0053$ pour aWK et $p < 0.0001$ pour PS), et dure jusqu'aux 6 dernières heures du Jour 1 à ZT18-24 ($p = 0.0007$ pour aWK et $p = 0.0027$ pour PS). Enfin pour la tâche RM, la potentialisation tardive est significativement plus marquée en aWK puisqu'elle se maintient sur les 3 derniers créneaux du Jour 1, de 3 à 21h post apprentissage ($p = 0.0112$, $p = 0.0002$, $p = 0.0003$). Il semblerait également que cette potentialisation post-RM soit également plus marquée en PS. Pour les trois tâches, il semble donc que les modulations des réponses synaptiques (potentialisation ou dépression) soient plus importantes en aWK et en PS. On peut également rajouter que le SWS serait également propice à la dépression synaptique après la tâche LIWM.

Corrélation entre les modifications synaptiques par état et les performances comportementales

Les modulations des réponses synaptiques étant plus larges pendant l'aWK et le PS que pour les autres états, nous nous sommes demandé si les corrélations entre les performances et l'évolution de la pente des fEPSPs n'étaient pas plus importantes dans ces deux états. Pour le groupe LIWM, on observe que la corrélation négative entre les performances au B5 et la pente des réponses synaptiques dans les 3 heures qui suivent le comportement est plus marquée en IS ($p < 0.0001$) et en QW ($p = 0.0035$) (**Figure 39A**). Il s'agit justement des deux états dans lesquels la dépression synaptique observée dans les 3 heures était la moins forte (**Figure 38**), ce qui suggère que ces deux états pourraient avoir un rôle de régulation plus fine de la dépression synaptique en lien avec les performances.

Pour le groupe HIWM, la corrélation négative entre les performances au B5 et la pente des réponses synaptiques tardives est plus marquée en PS ($p = 0.0499$ à ZT12-18, et $p = 0.0403$ à ZT18-24) et en aWK ($p = 0.0435$ à ZT 18-24) que dans les autres états. Au cours de l'aWK et du PS, la potentialisation tardive post-HIWM était plus marquée que dans les autres états (**Figure 38**). La corrélation négative entre la potentialisation synaptique tardive et les performances au B6 est retrouvée dans tous les états (**Figure 39B**). Ainsi, les rats HIWM ayant de mauvaises performances à la fin du Jour 1 ont tendance à avoir une potentialisation plus importante spécifiquement en aWK et en PS dans les 12 dernières heures du Jour 1. Une potentialisation synaptique dans tous les états, durant ces 12 dernières heures, prédit également de mauvaises performances au début du Jour 2 de HIWM.

Pour le groupe RM, on observe que la potentialisation synaptique plus spécifiquement en IS au Jour 1 est particulièrement favorable à de bonnes performances au Jour 2 (**Figure 39B et C**). En effet, on observe que la potentialisation synaptique en IS dans les 3 premières heures ($p = 0.0177$) et dans les 6 dernières heures ($p = 0.0198$) du Jour 1 prédit de bonnes performances en RM au début du Jour 2 (**Figure 39B**). C'est également le cas pour les corrélations de la potentialisation synaptique avec les performances de la fin du Jour 2 de RM (cinq dernières sessions), même si l'effet est plus général à

tous les états (**Figure 39C**). En résumé, la potentialisation synaptique en IS aurait un rôle important pour booster les performances dès le début du Jour 2, alors que la potentialisation synaptique dans les autres états permettrait l'amélioration des performances sur la fin de l'apprentissage du Jour 2.

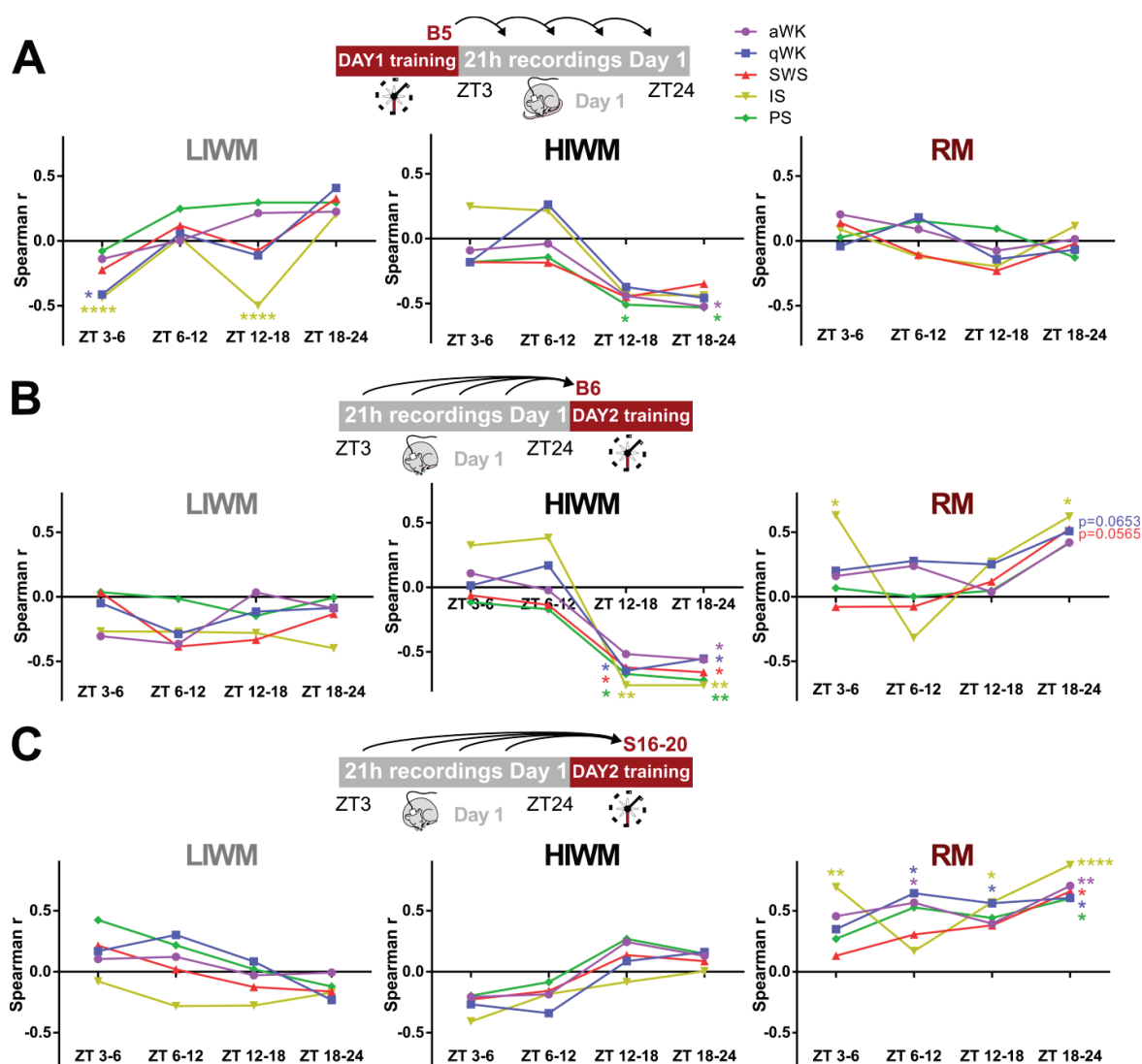


Figure 39: Corrélation entre la modulation de la transmission synaptique par état au Jour 1 et les performances comportementales. **A)** Corrélation entre les performances dans le dernier bloc de session (B5) du Jour 1 et la pente par état (normalisée par rapport à la pente moyenne sur 24h de Baseline par état), pour les trois tâches. Les étoiles indiquent la significativité de la corrélation testée par Spearman **B)** Corrélation entre la pente par état (même normalisation qu'en A) et les performances dans le premier bloc de sessions (B6) du Jour 2, pour les trois tâches. **C)** Corrélation entre la pente par état (même normalisation qu'en A) et les performances dans les cinq dernières sessions (S16-20) du Jour 2, pour les trois tâches.

Modification de la transmission synaptique globale post-comportement

Nous avons précédemment étudié la modulation basale (sans relation avec aucun comportement) de la transmission synaptique au cours des états de vigilance (Article de l'Annexe I). Nous avons montré dans cette étude que la transmission synaptique à la synapse PP-DG est différente selon les états de vigilance (avec une diminution progressive allant de l'aWK, au qWK, au SWS, à l'IS et enfin au SP avec la force de transmission la plus basse). En utilisant la même méthode d'analyse, nous avons donc comparé la transmission synaptique sur 24h en *Baseline* et au Jour 1 post-comportement, dans les trois tâches (**Figure 40**) (en normalisant les pentes des fEPSPs par état par rapport à la pente moyenne tous états confondus sur 24h au cours d'une journée, et non pas par rapport à la *Baseline*, voir légende de la figure). Cette analyse montre que, dans les trois tâches, il existe une

augmentation sélective de réponse synaptique en PS (LIWM: $p < 0.0001$, HIWM: $p = 0.0587$, RM: $p = 0.0141$). Ainsi, indépendamment des modifications de transmission synaptique induites par le comportement par rapport à la *Baseline*, il semble que l'équilibre de la force synaptique entre les différents états de vigilance soit modifié par le comportement, avec un biais vers une transmission accrue au cours du PS. Cette observation est valable pour les trois tâches comportementales (bien qu'elle soit moins marquée pour la tâche HIWM), et traduirait donc un processus commun à ces trois tâches.

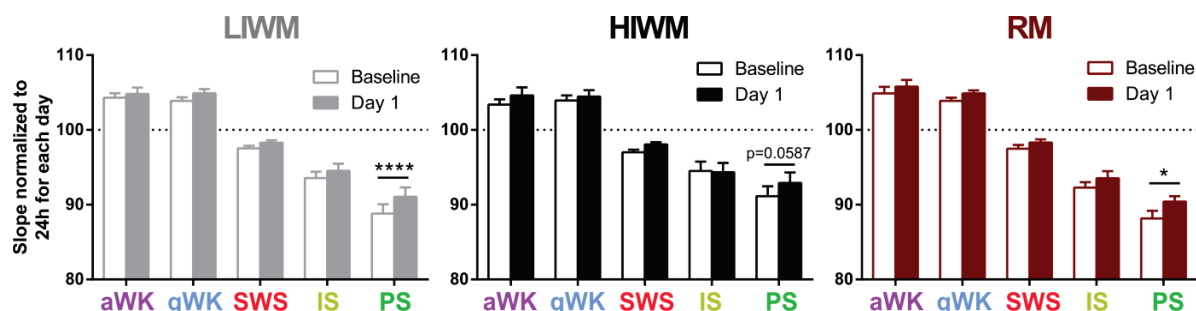


Figure 40: Modification globale de la transmission synaptique par état au Jour 1 post-comportement. Pour chaque tâche, la pente des fEPSPs a été calculée sur 24h pour chaque état de vigilance pour la *Baseline* et normalisée par rapport à la pente moyenne tous états confondus sur 24h de cette *Baseline*. De même, la pente des fEPSPs a été calculée sur 24h pour chaque état pour le Jour 1 et normalisée par rapport à la pente moyenne tous états confondus sur 24h de ce Jour 1. L'ANOVA 2 à mesures répétées permet ainsi de comparer cette pente normalisée entre la *Baseline* et le Jour 1. ANOVA 2 pour LIWM: Jour [$F(1,12) = 51.01$; $p < 0.0001$], Etat [$F(4,48) = 61.17$; $p < 0.0001$], Jour x Etat [$F(4,48) = 2.096$; $p = 0.0959$]. ANOVA 2 pour HIWM: Jour [$F(1,11) = 8.062$; $p = 0.0161$], Etat [$F(4,44) = 31.47$; $p < 0.0001$], Jour x Etat [$F(4,44) = 1.203$; $p = 0.3231$]. ANOVA 2 pour RM: Jour [$F(1,13) = 42.48$; $p < 0.0001$], Etat [$F(4,52) = 103.3$; $p < 0.0001$], Jour x Etat [$F(4,52) = 0.6759$; $p = 0.6117$].

D) Modifications des quantités d'états de vigilance post-comportement

Les processus de consolidation de la mémoire à long terme et d'oubli adaptatif sont susceptibles de modifier les quantités d'états de vigilance après apprentissage (voir Partie "revue de la littérature"). C'est ce que nous allons étudier dans cette partie, en lien avec les performances comportementales. Nous nous sommes en particulier demandé si certains états de vigilance étaient affectés différemment par l'apprentissage des 3 tâches.

Modifications des quantités d'états de vigilance post-LIWM

Le rôle des différentes phases de sommeil dans la WM (en particulier impliquant des niveaux d'interférences proactives différents) est mal connu, même si une étude de notre équipe a suggéré une implication des quantités de SWS dans ces processus (Fraize et al., 2016). Nous avons ainsi comparé les quantités globales de SWS, d'IS et de PS entre la *Baseline* et le Jour 1 par créneaux de 6h, afin d'étudier les réorganisations du sommeil suivant la tâche LIWM (**Figure 41A**). On observe une augmentation des quantités de SWS dans les deux premières périodes ZT0-6 et ZT6-12 ($p < 0.0001$). Cependant, ces quantités de SWS au Jour 1 (normalisées par rapport à la *Baseline*) ne sont pas corrélées à l'amélioration des performances dans la tâche LIWM (**Figure 41C**), et pourraient plutôt traduire un rebond de sommeil en raison de la privation de sommeil au cours de la tâche (qui, on le rappelle, dure environ 3h durant lesquelles l'animal reste éveillé).

De la même façon, les quantités de PS post-comportement en LIWM ont tendance à augmenter, sauf pour les trois premières heures (ZT6-12 $p = 0.0066$, ZT12-18 $p = 0.0025$) (**Figure 41A**). Cependant, comme pour les quantités de SWS, ces quantités de PS au Jour 1 (normalisées par rapport à la *Baseline*) ne sont pas corrélées avec l'amélioration des performances entre les deux jours de la tâche LIWM (**Figure 41C**).

Nous avons aussi étudié l'IS, bien que cet état soit de durée très courte (environ 10 secondes), car des travaux ont suggéré qu'il pourrait jouer un rôle dans la mémoire (Datta, 2000; Mandile et al., 2000; Rosier, 2017). Ainsi, il est intéressant de noter que dans cette tâche LIWM, contrairement aux augmentations des quantités de SWS et de PS précédemment observées, on assiste à une diminution des quantités d'IS dans le premier créneau ZT0-6 ($p = 0.0226$) suivie d'une augmentation d'IS dans les 6 heures qui suivent ($p = 0.0111$) (**Figure 41A**). Nous avons donc analysé plus en détail ces modifications d'IS post-LIWM, et montré qu'elles proviennent essentiellement de changements dans le nombre d'épisodes d'IS plutôt que dans leur durée moyenne (**Figure 41B**). De plus, on observe une corrélation négative significative entre ces quantités d'IS au Jour 1 (normalisées par rapport à la *Baseline*) dans les 3 heures qui suivent le comportement et l'amélioration des performances en LIWM ($r = -0.6593$, $p = 0.011$) (**Figure 41C**). En d'autres termes, la diminution des quantités d'IS dans les 3h post-comportement en LIWM semble prédire une amélioration importante des performances entre le Jour 1 et le Jour 2.

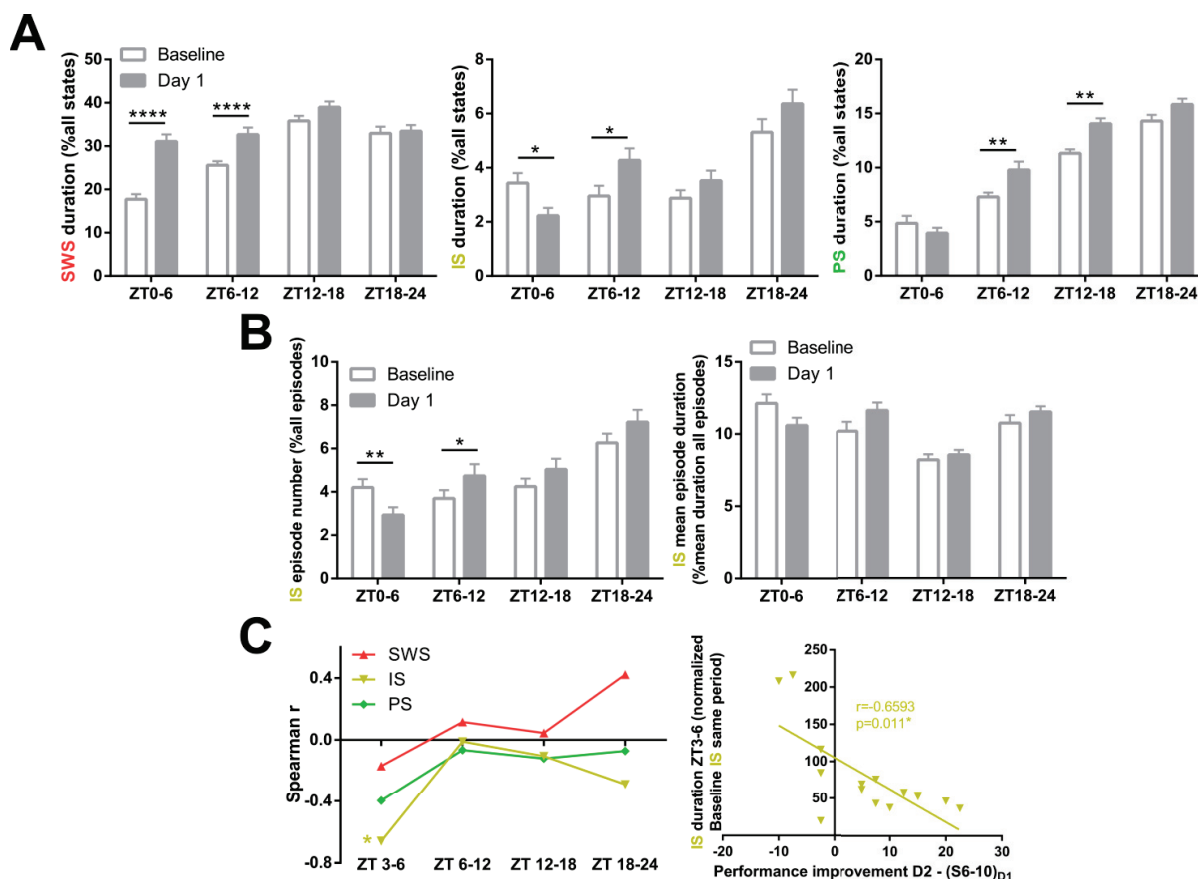


Figure 41 : Diminution des quantités de sommeil intermédiaire dans les 3 heures post-comportement en LIWM, corrélée positivement à l'amélioration des performances. **A)** Comparaison des durées globales de SWS, IS et PS (normalisées par rapport à la durée totale de tous les états) entre la Baseline et le Jour 1, par créneau de 6h. ANOVA 2 SWS: Temps [F (3,42) = 26.13; $p < 0.0001$], Condition [F (1,14) = 174.1; $p < 0.0001$], Temps x Condition [F (3,42) = 14.87; $p < 0.0001$]. ANOVA 2 IS: Temps [F (3,42) = 47.98; $p < 0.0001$], Condition [F (1,14) = 2.614; $p = 0.1282$], Temps x Condition [F (3,42) = 7.568; $p = 0.0004$]. ANOVA 2 PS: Temps [F (3,42) = 105.2; $p < 0.0001$], Condition [F (1,14) = 16.81; $p = 0.0011$], Temps x Condition [F (3,42) = 5.068; $p = 0.0044$]. **B)** A gauche, comparaison du nombre d'épisodes d'IS (normalisé par rapport au nombre total d'épisodes dans tous les états) entre la Baseline et le Jour 1, par créneau de 6h. ANOVA 2: Temps [F (3,42) = 49.19; $p < 0.0001$], Condition [F (1,14) = 2.335; $p = 0.1488$], Temps x Condition [F (3,42) = 7.818; $p = 0.0003$]. A droite, comparaison de la durée moyenne des épisodes d'IS (normalisé par rapport à la durée moyenne des épisodes dans tous les états) entre la Baseline et le Jour 1, par créneau de 6h. ANOVA 2: Temps [F (3,42) = 22.16; $p < 0.0001$], Condition [F (1,14) = 0.5782; $p = 0.4597$], Temps x Condition [F (3,42) = 4.278; $p = 0.0101$]. **C)** Corrélation entre l'amélioration des performances en LIWM entre le Jour 1 et le Jour 2 (Performances Jour 2 – Performances des Sessions 6 à 10 (fin) du Jour 1) et les quantités globales de SWS, IS

et PS (normalisées par rapport à la Baseline) au Jour 1 par créneaux de 6h. Le graphe de droite est l'illustration de la corrélation pour l'IS pour le créneau ZT3-6.

Les données concernant les autres états d'éveil pour la tâche LIWM sont visibles dans la **Figure 91** de l'annexe II.

Modifications des quantités d'états de vigilance post-HIWM

Notre protocole expérimental nous permet non seulement d'étudier les quantités des états de sommeil après des tâches de WM, mais également de faire une distinction entre une tâche à bas niveau d'interférence (LIWM) et une tâche à haut niveau d'interférences (HIWM). Nous avons ainsi comparé les quantités globales de SWS, d'IS et de PS entre la *Baseline* et le Jour 1 par créneaux de 6h, afin d'étudier les réorganisations du sommeil ayant lieu après la tâche HIWM (**Figure 42A**). Nous avons retrouvé des modifications des quantités de sommeil très similaires à celles du groupe LIWM que nous venons de voir : une augmentation des quantités de SWS dans les deux premières périodes ($p < 0.0001$), une augmentation des quantités de PS assez globale et significative pour les trois dernières périodes (ZT6-12 : $p = 0.0076$, ZT12-18 : $p = 0.0049$, ZT18-24 : $p = 0.0020$), et une diminution des quantités d'IS dans les 3 premières heures ($p = 0.0418$) suivie d'une augmentation (ZT6-12 : $p = 0.0455$, ZT18-24 : $p < 0.0001$). Cependant, contrairement au groupe LIWM, aucune de ces modulations des quantités d'états de sommeil n'est corrélée à l'amélioration des performances comportementales entre les deux jours d'apprentissage (**Figure 42B**).

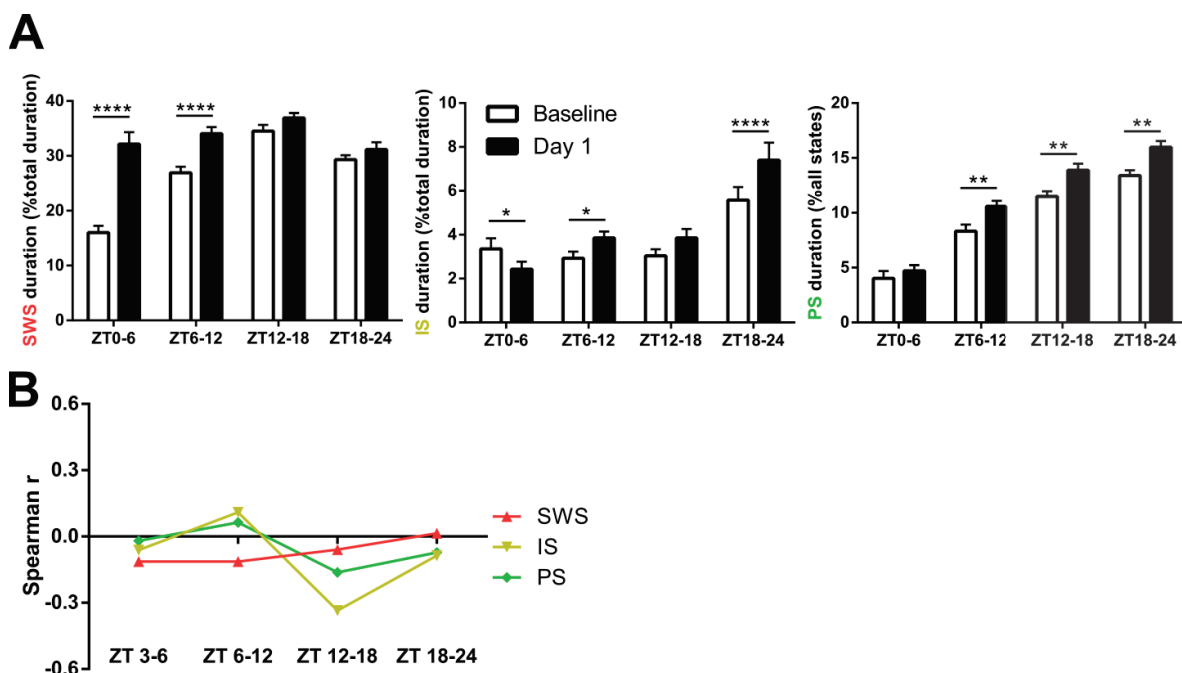


Figure 42 : Les quantités de sommeil au Jour 1 post-HIWM ne prédisent pas l'amélioration des performances. **A)** Comparaison des durées globales de SWS, IS et PS (normalisées par rapport à la durée totale de tous les états) entre la Baseline et le Jour 1, par créneau de 6h. ANOVA 2 SWS: Temps [$F(3,42) = 23.69$; $p < 0.0001$], Condition [$F(1,14) = 227.4$; $p < 0.0001$], Temps x Condition [$F(3,42) = 23.00$; $p < 0.0001$]. ANOVA 2 IS: Temps [$F(3,42) = 31.54$; $p < 0.0001$], Condition [$F(1,14) = 6.570$; $p = 0.0225$], Temps x Condition [$F(3,42) = 10.90$; $p < 0.0001$]. ANOVA 2 PS: Temps [$F(3,42) = 89.12$; $p < 0.0001$], Condition [$F(1,14) = 50.60$; $p < 0.0001$], Temps x Condition [$F(3,42) = 1.625$; $p = 0.1979$]. **B)** Corrélation entre l'amélioration des performances en HIWM entre le Jour 1 et le Jour 2 (Performances Jour 2 – Performances des Sessions 6 à 10 (fin) du Jour 1) et les quantités globales de SWS, IS et PS au Jour 1 (normalisées par rapport à la Baseline) par créneaux de 6h.

Les données concernant les autres états d'éveil pour la tâche HIWM sont visibles dans la **Figure 92** de l'annexe II.

Modifications des quantités d'états de vigilance post-RM

De nombreuses études montrent des modifications des quantités de SWS (Ambrosini et al., 1992, 1995), d'IS (Datta, 2000; Mandile et al., 2000) ou de PS (Smith, 1996) après l'apprentissage de tâches impliquant le stockage d'informations en mémoire à long terme. Nous avons donc étudié les quantités de ces 3 états de sommeil après le premier jour d'apprentissage de la tâche RM.

Pour ce groupe RM, les quantités de SWS sont significativement augmentées par rapport à la *Baseline* dans les 9 heures qui suivent l'apprentissage (ZT0-6 : $p < 0.0001$, ZT6-12 : $p = 0.0002$) (**Figure 43A**). Cette augmentation de SWS plus particulièrement dans le créneau ZT6-12 tend à être corrélée positivement avec l'amélioration des performances (r de Spearman = 0.4564, $p = 0.0669$) (**Figure 43C**). Bien que cette corrélation entre quantités de SWS à ZT6-12 et amélioration des performances ne soit pas significative pour la totalité du groupe RM, elle l'est si l'on considère seulement le groupe des *Slow learners* (**Figure 44B**). Ainsi, la fenêtre de SWS de 3 à 6h post-comportement serait particulièrement cruciale pour la consolidation mnésique pour le groupe des *Slow learners* n'ayant pas encore complètement acquis la règle de la tâche RM au Jour 1. Ce rôle facilitateur du SWS sur la consolidation mnésique pourrait ainsi participer à l'augmentation importante des performances entre la fin du Jour 1 et le début du Jour 2 pour le groupe des *Slow learners* (**Figure 35**). En revanche, chez les *Fast learners*, l'implication du SWS serait plus faible puisque l'information a déjà été consolidée au cours de la tâche comportementale pendant le Jour 1.

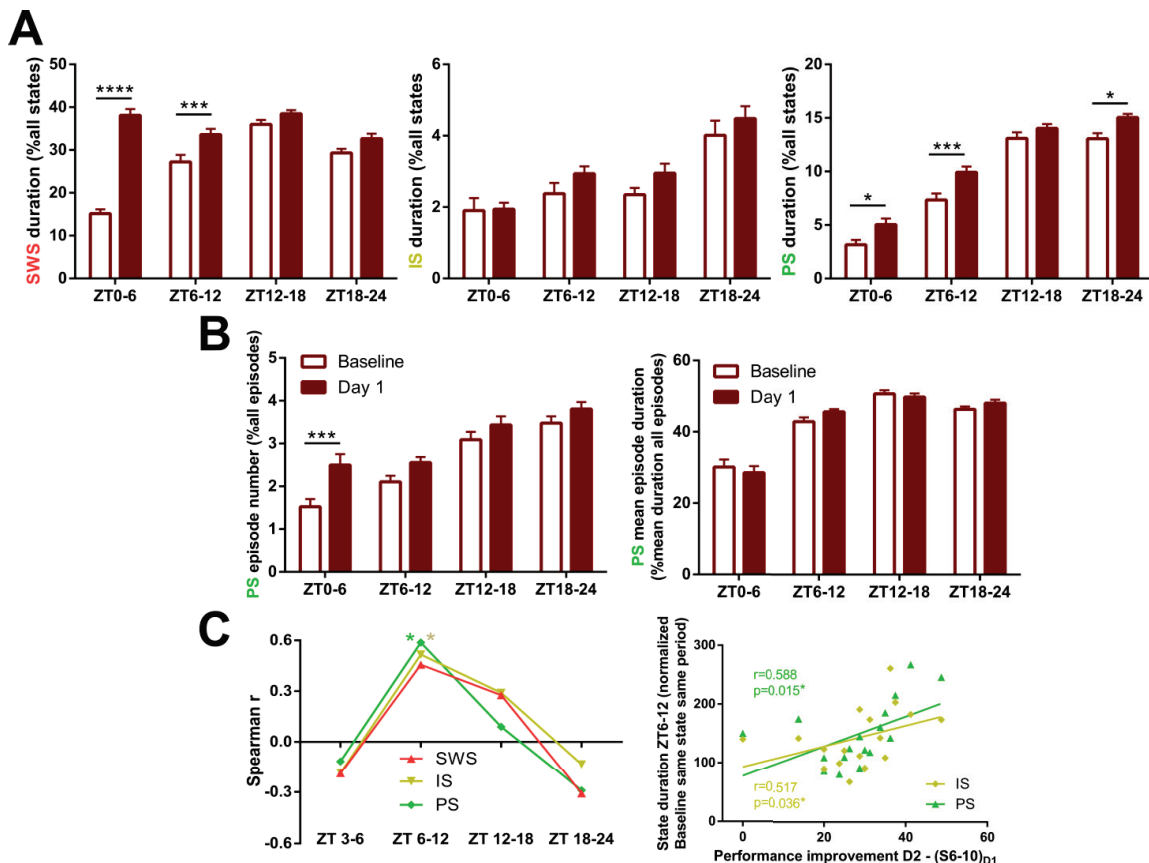


Figure 43: Augmentation des quantités de PS et d'IS dans la période ZT6-12, corrélée positivement avec l'amélioration des performances en RM **A)** Comparaison des durées globales de SWS, IS et PS (normalisées par rapport à la durée totale de tous les états) entre la *Baseline* et le Jour 1, par créneau de 6h. ANOVA 2 SWS: Temps [F (3,48) = 18.04; $p < 0.0001$], Condition [F (1,16) = 518.7; $p < 0.0001$], Temps x Condition [F (3,48) = 43.97; $p < 0.0001$]. ANOVA 2 IS: Temps [F (3,48) = 34.96; $p < 0.0001$], Condition [F (1,16) = 11.72; $p = 0.0035$], Temps x Condition [F (3,48) = 1.084; $p = 0.3650$]. ANOVA 2 PS: Temps [F (3,48) = 109.8; $p < 0.0001$], Condition (*Baseline* ou Jour 1) [F (1,16) = 39.93; $p < 0.0001$], Temps x Condition [F (3,48) = 1.211; $p = 0.3160$]. **B)** A gauche, comparaison du nombre d'épisodes de sommeil paradoxal (normalisé

par rapport au nombre total d'épisodes dans tous les états) entre la Baseline et le Jour 1, par créneau de 6h. ANOVA 2: Temps [$F(3,48) = 28.04$; $p < 0.0001$], Condition (Baseline ou Jour 1) [$F(1,16) = 29.38$; $p < 0.0001$], Temps x Condition [$F(3,48) = 1.897$; $p = 0.1427$]. A droite, comparaison de la durée moyenne des épisodes de sommeil paradoxal (normalisé par rapport à la durée moyenne des épisodes dans tous les états) entre la Baseline et le Jour 1, par créneau de 6h. ANOVA 2: Temps [$F(3,48) = 106.0$; $p < 0.0001$], Condition (Baseline ou Jour 1) [$F(1,16) = 0.3058$; $p = 0.5879$], Temps x Condition [$F(3,48) = 1.434$; $p = 0.2444$]. C) Corrélation entre l'amélioration des performances en RM entre le Jour 1 et le Jour 2 (Performances Jour 2 - Performances des Sessions 6 à 10 (fin) du Jour 1) et les quantités globales de SWS, d'IS et de PS (normalisées par rapport à la Baseline) au Jour 1 par créneaux de 6h. Le graphe de droite est l'illustration des corrélations significatives pour l'IS et le PS pour le créneau ZT6-12.

Nous avons également étudié le PS pendant toute la période de repos entre le Jour 1 et le Jour 2 de comportement de la tâche RM (**Figure 43**). Nous avons observé une augmentation des quantités de PS (par rapport à la *Baseline*) dans tous les créneaux horaires de manière significative sauf pour le 3^{ème} créneau (ZT0-6 : $p = 0.0150$, ZT6-12 : $p = 0.0005$, ZT12-18 : $p = 0.4447$, ZT18-24 : $p = 0.0100$) (**Figure 43A**). De plus, cette augmentation de la durée globale de PS dans le groupe RM est due essentiellement à une augmentation du nombre d'épisodes de PS, plus marquée dans les 3 premières heures post-comportement (**Figure 43B**). En revanche, la durée moyenne des épisodes de PS ne semble pas modifiée (**Figure 43B**). Certains travaux suggèrent qu'il existe un lien entre cette augmentation de PS après apprentissage et les performances mnésiques. Dans le groupe RM, nous avons donc examiné la corrélation entre la durée de PS post-comportement au Jour 1 et l'amélioration des performances entre le Jour 1 et le Jour 2 (**Figure 43C**). On observe ainsi que dans la période ZT6-12 du Jour 1 spécifiquement, une augmentation des quantités globales de PS prédit une amélioration des performances entre le Jour 1 et le Jour 2 en RM ($r = 0.588$, $p = 0.015$). Cette période allant de 3 à 9h post-comportement pourrait donc correspondre à une « fenêtre de PS » particulière pendant laquelle cet état de sommeil exercerait un rôle important dans la consolidation mnésique. Cette interprétation est renforcée par l'analyse séparée des *Slow learners* et des *Fast learners*. En effet, l'augmentation des quantités de PS dans la période ZT6-12 est beaucoup plus importante dans le groupe des *Slow learners* par rapport aux *Fast learners* ($p = 0.0096$) (**Figure 44A**). De plus, de manière assez frappante, si on effectue la même corrélation entre l'augmentation de PS et l'amélioration des performances entre les deux jours que sur la **Figure 43C**, on observe qu'elle n'est significative que pour le groupe des *Slow learners* ($r = 0.929$ et $p = 0.0067$, contre $r = 0.067$ et $p = 0.857$ pour les *Fast learners*) (**Figure 44B**). Ainsi, comme c'était le cas pour les quantités de SWS, la fenêtre de PS à ZT6-12 pourrait participer à la consolidation mnésique dans le groupe des *Slow learners* qui n'ont pas encore totalement acquis la règle de la tâche RM au Jour 1, contrairement au groupe des *Fast learners* dans lequel l'implication du PS serait plus faible puisque l'information de la règle a déjà été consolidée.

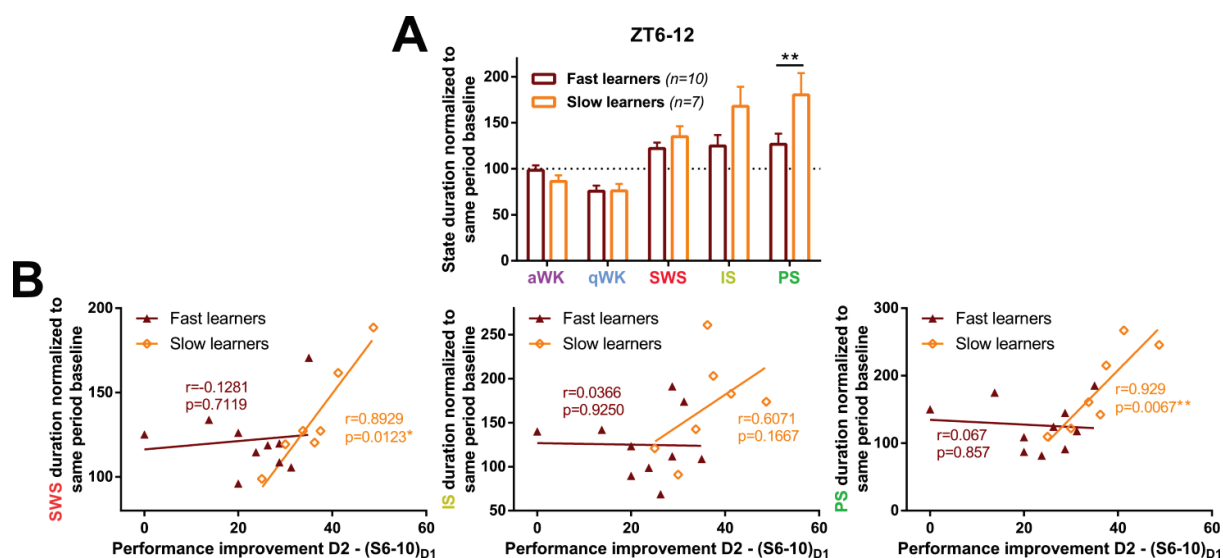


Figure 44 : Augmentation des quantités de sommeil post-comportement plus marquée pour les *Slow learners*, et corrélée positivement à l'amélioration de leurs performances. **A)** Comparaison des quantités d'états de vigilance à ZT6-12 du Jour 1 pour les *Slow* et *Fast learners*. ANOVA 2: Etat [$F(4,60) = 17.39$; $p < 0.0001$], Groupe [$F(1,15) = 5.659$; $p = 0.0311$], Etat x Groupe [$F(4,60) = 2.956$; $p = 0.0269$]. **B)** Représentation des corrélations (r de Spearman) entre quantités de SWS, d'IS et de PS à ZT6-12, et amélioration des performances entre Jour 1 et Jour 2 (Performances Jour 2 – Performances des Sessions 6 à 10 (fin) du Jour 1) pour les *Slow* et *Fast learners*. Les valeurs de r et les p -values indiquées sont celles du test de corrélation de Spearman.

Enfin, nous avons observé dans le groupe RM un effet significatif du facteur Condition (*Baseline* ou Jour 1) pour les quantités d'IS [$F(1,16) = 11.72$; $p = 0.0035$], avec des quantités d'IS qui semblent globalement augmentées au Jour 1 par rapport à la *Baseline* (même si les tests *post-hoc* ne montrent pas de différences significatives dans les différents créneaux horaires) (**Figure 43A**). De plus, on retrouve une corrélation positive significative entre les quantités d'IS dans le créneau ZT6-12 et l'amélioration des performances entre les deux jours de comportement ($r = 0.517$, $p = 0.036$) (**Figure 43C**). Ainsi, comme pour les quantités de SWS et de PS, une augmentation des quantités d'IS dans cette période ZT6-12 a un effet positif sur l'amélioration des performances en RM. Comme précédemment pour le PS, nous retrouvons une augmentation des quantités d'IS plus marquée à ZT6-12 pour les *Slow learners* par rapport aux *Fast learners* ($p = 0.0587$) (**Figure 44A**), et la corrélation entre quantités d'IS à ZT6-12 et amélioration des performances est aussi plus marquée pour ce groupe des *Slow learners* (*Slow learners* : $r = 0.6071$, $p = 0.1667$; *Fast learners* : $r = 0.0366$, $p = 0.9250$) (**Figure 44B**).

Les données concernant les autres états d'éveil sont visibles dans la **Figure 93** de l'annexe II, et on note en particulier que dans la période ZT6-12 où on vient de montrer des corrélations positives entre les quantités d'état de sommeil et l'amélioration des performances, on a plutôt une forte tendance à la corrélation négative pour l'aWK (r de spearman = -0.4675 , $p = 0.0589$).

Dans cette partie sur la modulation des quantités d'états de vigilance, nous avons décidé de nous concentrer sur les modulations et les corrélations avec les performances spécifiques aux 3 tâches. La **Figure 94** (annexe II) donne cependant la comparaison des quantités d'états entre les 3 tâches au Jour 1 par 6h (quantités normalisées par rapport au même créneau horaire de *Baseline*). Il apparaît que les quantités de sommeil et d'éveil actif sont plus fortement modulées dans les 3 premières heures suivant la tâche RM par rapport aux tâches LIWM et HIWM, mais à part ce résultat on n'observe pas de différences marquées entre les trois groupes.

E) Modifications des oscillations post-comportement

Comme nous l'avons vu dans la partie "revue de la littérature", les oscillations cérébrales du sommeil ont été impliquées dans les mécanismes de plusieurs formes de mémoire, dans la RM comme dans la WM. Nous nous sommes donc demandé s'il existait une réorganisation des oscillations locales dans le DG pendant la période de repos entre les deux jours de comportement qui dépendrait des 3 tâches comportementales utilisées dans notre étude. Les oscillations sont en effet étudiées séparément dans les différents états puisqu'elles pourraient y avoir des rôles distincts, influencés par exemple par la neuromodulation variant selon les états. La **Figure 95** (Annexe II) donne le spectre moyen des signaux LFPs (en référentiel par rapport au cervelet) sur 24h de *Baseline* pour 30 rats.

Modifications de la puissance spectrale des oscillations post-LIWM

Notre équipe a précédemment montré que la puissance spectrale dans la bande 0.5-5Hz des oscillations lentes du SWS pourrait avoir un rôle dans la WM impliquant l'oubli adaptatif (Fraize et al., 2016). Nous avons donc étudié la puissance spectrale dans les bandes SW et Delta du SWS après apprentissage dans la tâche LIWM. Nous avons également analysé la bande Sigma, qui correspond à

la bande de fréquence des *spindles* du SWS. Nous avons choisi de nous concentrer ici sur l'analyse du créneau ZT3-6, dans lequel on a précédemment observé la dépression synaptique après apprentissage de la tâche LIWM et la modulation des performances par les quantités d'IS (les analyses des oscillations du SWS dans les autres périodes sont visibles dans la **Figure 46A**). La **Figure 45A** montre une augmentation des puissances spectrales dans les trois bandes de fréquence SW, Delta et Sigma du SWS au Jour 1 par rapport à la *Baseline* dans le créneau ZT3-6. En d'autres termes, la puissance de ces oscillations du SWS est augmentée dans les 3 heures qui suivent le premier Jour de comportement en LIWM. Nous avons ensuite testé la corrélation entre cette puissance spectrale des oscillations du SWS et l'amélioration des performances comportementales entre le Jour 1 et le Jour 2 en LIWM (**Figure 45B**). On observe une corrélation significative positive entre l'augmentation de la puissance du Delta du SWS spécifiquement dans le créneau ZT3-6 ($r = 0.5398$, $p = 0.049$) et l'amélioration des performances. On peut donc faire l'hypothèse que l'augmentation de la puissance du Delta du SWS dans les 3h suivant le comportement en LIWM serait impliquée dans l'amélioration des performances dans cette tâche. Nous n'observons néanmoins pas d'autres corrélations significatives entre les puissances spectrales du SWS et l'amélioration des performances pour les autres périodes du Jour 1 (**Figure 45B**).

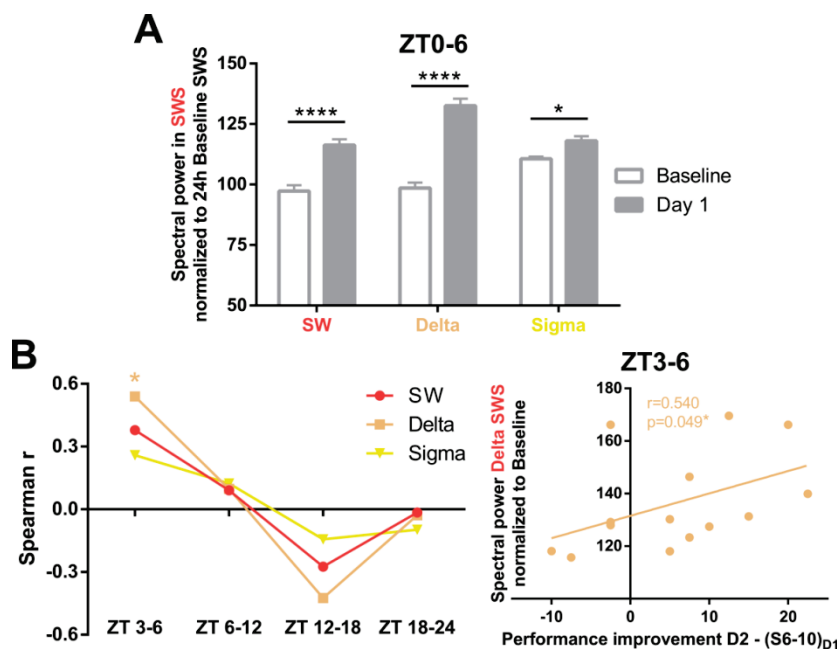


Figure 45 : Modification de la puissance des oscillations lentes (SW et delta) et sigma (spindles) du SWS post-comportement en LIWM, et corrélation avec les performances. A) Comparaison de la puissance des oscillations du SWS dans chacune des bandes de fréquence (puissance normalisée par rapport à la puissance moyenne dans la bande de fréquence sur 24h de Baseline en SWS) entre la Baseline et le Jour 1, pour la période ZT0-3. ANOVA 2: Bande de Fréquence [$F(2,28) = 7.607$; $p = 0.0023$], Condition [$F(1,14) = 89.54$; $p < 0.0001$], Bande de Fréquence x Condition [$F(2,28) = 28.18$; $p < 0.0001$]. B) Corrélation entre l'amélioration des performances en LIWM entre le Jour 1 et le Jour 2 (Performances Jour2 – Performances des Sessions 6 à 10 (fin) du Jour 1) et la puissance spectrale dans les bandes SW, Delta et Sigma (normalisée par rapport à la puissance de dans la même bande de fréquence en SWS durant la Baseline dans chaque créneau) au Jour 1 par créneaux de 6h. Le graphe de droite est l'illustration de la corrélation pour le Delta dans le créneau ZT3-6

Nous avons également analysé les oscillations du PS après apprentissage dans la tâche LIWM, dans les quatre bandes de fréquences majoritaires en PS : le Thêta, le Sigma, et le Gamma (bas et haut) (voir revue de la littérature) (**Figure 46B**). Dans la fenêtre ZT3-6 (3 premières heures post-LIWM) que nous avons identifiée, nous détectons une augmentation de la puissance du thêta ($p = 0.0352$) et du sigma ($p = 0.0055$) du PS par rapport à la *Baseline*. Cependant, aucune corrélation significative n'est observée entre la puissance de ces oscillations à ZT3-6 et l'amélioration des performances en LIWM

(Figure 46D). Ces augmentations de puissances du thêta et du sigma du PS pourraient être simplement dues à un « rebond » suite à la privation de sommeil qui a lieu lorsque l'animal est en comportement. Par ailleurs, on remarque sur la Figure 46B une diminution de la puissance des oscillations thêta et haut gamma dans la période ZT18-24 par rapport à la *Baseline*. On note également une corrélation négative significative entre la puissance du haut gamma du PS durant cette période ZT18-24 et l'amélioration des performances entre les deux jours de comportement (Figure 46D). Il est donc possible que cette fenêtre tardive entre 15 et 21h post comportement soit une période propice à la modulation tardive de la performance en WM par les oscillations du PS.

Enfin, au vu des résultats intéressants sur les quantités d'IS post-LIWM, nous avons également quantifié la puissance des oscillations principales de l'IS qui incluent toutes les bandes de fréquence du SWS et du PS: SW, Delta, Thêta, Sigma, Gamma haut et bas. On remarque ainsi que dans les 3 heures qui suivent le comportement on a une augmentation des ondes lentes et du delta (comme en SWS) et plutôt une diminution du gamma et particulièrement du haut gamma (tendance légèrement visible pour le PS) (Figure 46C). On a donc une opposition entre les oscillations lentes et très rapides de l'IS, qui se retrouve également pour les corrélations avec l'amélioration des performances, avec une corrélation positive pour les ondes lentes à ZT6-12, et une corrélation négative pour le gamma haut et bas à ZT18-24 (Figure 46E). Ces corrélations n'ayant pas lieu dans la fenêtre des 3 premières heures post-comportement que nous avons identifiée comme en lien avec la dépression synaptique, on peut supposer que les oscillations de l'IS ont un rôle modulateur sur les performances en LIWM plus complexe et peut-être retardé dans le temps.

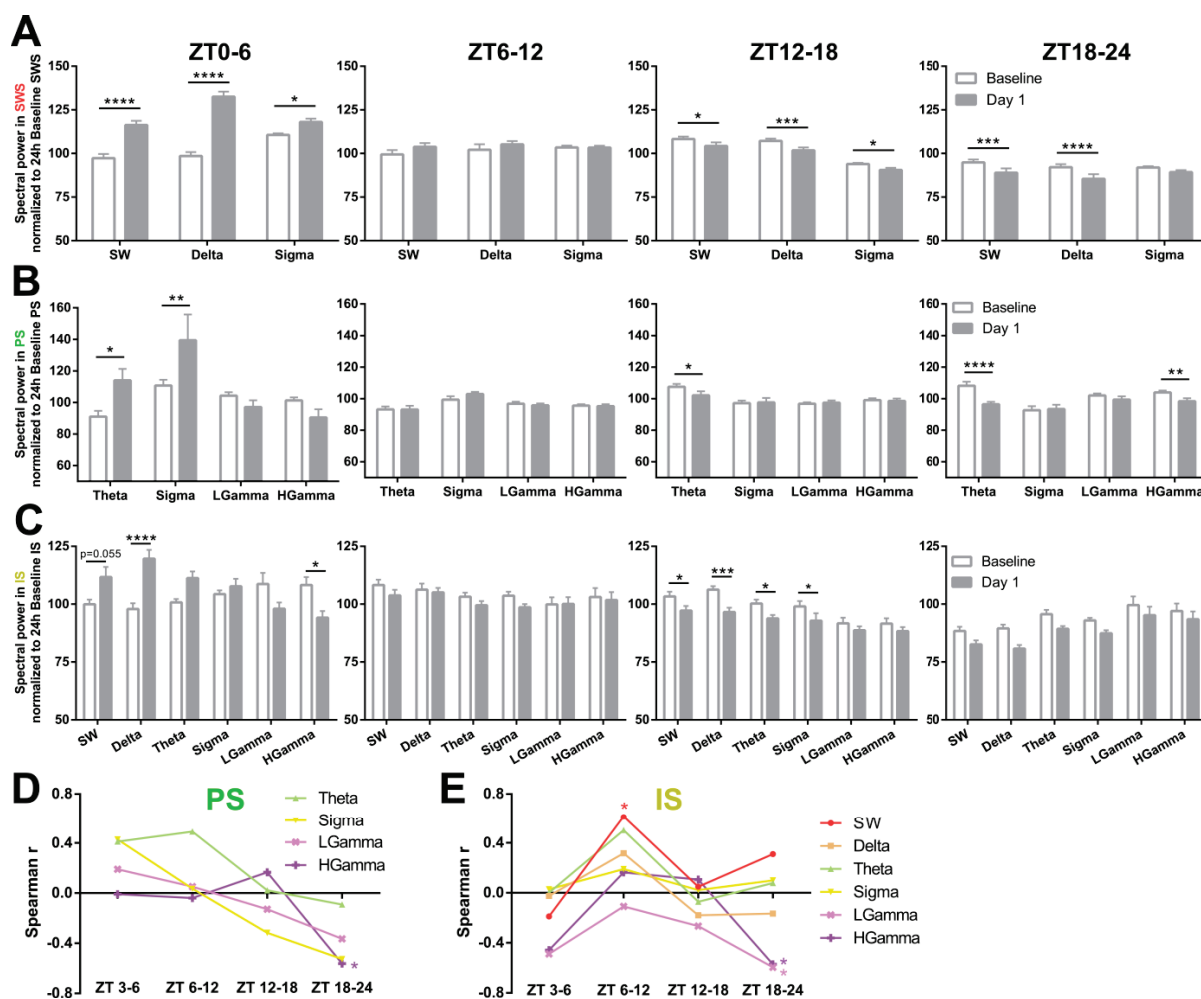


Figure 46 : Modification de la puissance des oscillations des états de sommeil post-comportement en LIWM, et corrélation avec les performances. A) Comparaison de la puissance des oscillations du SWS dans

chacune des bandes de fréquence (puissance normalisée par rapport à la puissance moyenne dans la bande de fréquence sur 24h de Baseline en SWS) entre la Baseline et le Jour 1, pour les quatre périodes de 6h. ANOVA 2 pour ZT0-6: Bande de Fréquence [F (2,28) = 7.607; p = 0.0023], Condition [F (1,14) = 89.54; p < 0.0001], Bande de Fréquence x Condition [F (2,28) = 28.18; p < 0.0001]. ANOVA 2 pour ZT6-12: Bande de Fréquence [F (2,28) = 1.587; p = 0.2224], Condition [F (1,14) = 1.130; p = 0.3057], Bande de Fréquence x Condition [F (2,28) = 0.6463; p = 0.5316]. ANOVA 2 pour ZT12-18: Bande de Fréquence [F (2,28) = 64.75; p < 0.0001], Condition [F (1,14) = 14.66; p = 0.0018], Bande de Fréquence x Condition [F (2,28) = 0.6752; p = 0.5172]. ANOVA 2 pour ZT18-24: Bande de Fréquence [F (2,28) = 1.883; p = 0.1708], Condition [F (1,14) = 14.66; p = 0.0018], Bande de Fréquence x Condition [F (2,28) = 2.680; p = 0.0861]. **B)** Comparaison de la puissance des oscillations du PS dans chacune des bandes de fréquence (puissance normalisée par rapport à la puissance moyenne dans la bande de fréquence sur 24h de Baseline en PS) entre la Baseline et le Jour 1, pour les quatre périodes de 6h. ANOVA 2 pour ZT0-6: Bande de Fréquence [F (3,42) = 6.462; p = 0.0011], Condition [F (1,14) = 3.476; p = 0.0834], Bande de Fréquence x Condition [F (3,42) = 5.896; p = 0.0019]. ANOVA 2 pour ZT6-12: Bande de Fréquence [F (3,42) = 11.27; p < 0.0001], Condition [F (1,14) = 0.1787; p = 0.6789], Bande de Fréquence x Condition [F (3,42) = 0.7180; p = 0.5468]. ANOVA 2 pour ZT12-18: Bande de Fréquence [F (3,42) = 6.939; p = 0.0007], Condition [F (1,14) = 0.9547; p = 0.3451], Bande de Fréquence x Condition [F (3,42) = 2.486; p = 0.0737]. ANOVA 2 pour ZT18-24: Bande de Fréquence [F (3,42) = 8.507; p = 0.0002], Condition [F (1,14) = 8.105; p = 0.0129], Bande de Fréquence x Condition [F (3,42) = 12.52; p < 0.0001]. **C)** Comparaison de la puissance des oscillations de l'IS dans chacune des bandes de fréquence (puissance normalisée par rapport à la puissance moyenne dans la bande de fréquence sur 24h de Baseline en IS) entre la Baseline et le Jour 1, pour les quatre périodes de 6h. ANOVA 2 pour ZT0-6: Bande de Fréquence [F (5,70) = 1.486; p = 0.2053], Condition [F (1,14) = 3.916; p = 0.0678], Bande de Fréquence x Condition [F (5,70) = 9.937; p < 0.0001]. ANOVA 2 pour ZT6-12: Bande de Fréquence [F (5,70) = 1.789; p = 0.1264], Condition [F (1,14) = 5.206; p = 0.0387], Bande de Fréquence x Condition [F (5,70) = 0.6762; p = 0.6428]. ANOVA 2 pour ZT12-18: Bande de Fréquence [F (5,70) = 11.58; p < 0.0001], Condition [F (1,14) = 9.102; p = 0.0092], Bande de Fréquence x Condition [F (5,70) = 1.231; p = 0.3038]. ANOVA 2 pour ZT18-24: Bande de Fréquence [F (5,70) = 11.58; p < 0.0001], Condition [F (1,14) = 6.359; p = 0.0244], Bande de Fréquence x Condition [F (5,70) = 0.3011; p = 0.9106]. **D)** Corrélation entre l'amélioration des performances en LIWM entre le Jour 1 et le Jour 2 (Performances Jour2 - Performances des Sessions 6 à 10 (fin) du Jour 1) et la puissance spectrale dans les bandes Thêta, Sigma, Bas Gamma et Haut Gamma en PS (normalisée par rapport à la puissance de dans la même bande de fréquence en PS durant la Baseline dans chaque créneau) au Jour 1 par créneaux de 6h. **E)** Corrélation entre l'amélioration des performances en LIWM entre le Jour 1 et le Jour 2 (Performances Jour 2 – Performances des Sessions 6 à 10 (fin) du Jour 1) et la puissance spectrale dans les différentes bandes de fréquence en IS (normalisée par rapport à la puissance de dans la même bande de fréquence en IS durant la Baseline dans chaque créneau) au Jour 1 par créneaux de 6h.

Modifications de la puissance spectrales des oscillations post-HIWM

Pour le groupe HIWM, nous n'avions pas observé comme pour le groupe LIWM une fenêtre de modulation des performances par les quantités de sommeil. La **Figure 47** présente donc les résultats de modulation des oscillations après la tâche HIWM par rapport à la *Baseline*, et la corrélation de ces oscillations avec les performances, dans toutes les périodes horaires.

Bien que la puissance des oscillations lentes du SWS (SW et Delta) augmente immédiatement après la tâche HIWM (**Figure 47A**), contrairement au groupe LIWM on n'observe aucune corrélation de ces oscillations avec l'amélioration des performances, sur aucune des périodes du Jour 1 (**Figure 47D**). Ainsi, les oscillations du SWS ne modulent pas les performances de cette tâche de WM à haut niveau d'interférence, et pourraient simplement refléter le rebond de sommeil après la privation de sommeil inhérente au comportement.

Par ailleurs, pour le groupe HIWM nous retrouvons comme pour le groupe LIWM une diminution significative de la puissance des oscillations thêta et gamma du PS de manière tardive à ZT18-24 (**Figure 47A**). Cependant encore une fois, aucune des oscillations du PS au Jour 1 post-HIWM ne module significativement l'amélioration des performances entre les deux jours de comportement (**Figure 47D**).

Enfin, nous avons analysé les modulations de la puissance spectrale des oscillations de l'IS après la tâche HIWM (**Figure 47C**). Dans les 3 premières heures post-comportement, nous retrouvons

comme pour le groupe LIWM une opposition entre les ondes lentes, le delta et le thêta dont la puissance augmente, et les oscillations gamma dont la puissance diminue par rapport à la *Baseline*. Cependant aucune corrélation significative de ces oscillations de l'IS avec les performances en HIWM n'est observée dans ces 3 premières heures qui suivent le comportement (**Figure 47D**). La corrélation positive significative plus tardive, entre la puissance du haut gamma à ZT 12-18 et l'amélioration des performances, est plus compliquée à interpréter, mais va dans le sens opposé de la corrélation négative du haut gamma pour les performances en LIWM.

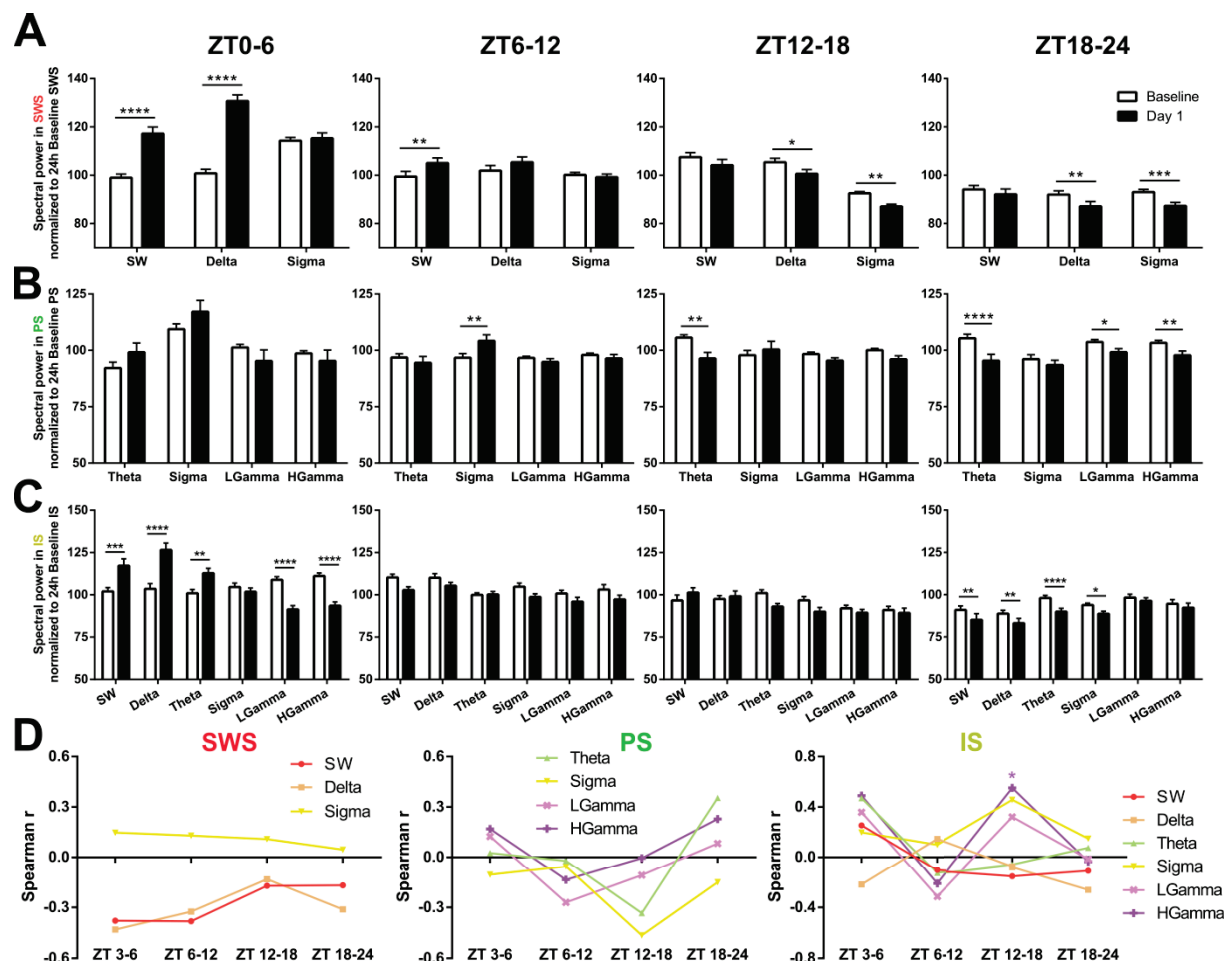


Figure 47 : Modification de la puissance des oscillations des états de sommeil post-comportement en HIWM, et corrélation avec les performances. A) Comparaison de la puissance des oscillations du SWS dans chacune des bandes de fréquence (puissance normalisée par rapport à la puissance moyenne dans la bande de fréquence sur 24h de Baseline en SWS) entre la Baseline et le Jour 1, pour les quatre périodes de 6h. ANOVA 2 pour ZT0-6: Bande de Fréquence [$F(2,28) = 9.914$; $p = 0.0006$], Condition [$F(1,14) = 52.78$; $p < 0.0001$], Bande de Fréquence x Condition [$F(2,28) = 30.53$; $p < 0.0001$]. ANOVA 2 pour ZT6-12: Bande de Fréquence [$F(2,28) = 2.506$; $p = 0.0997$], Condition [$F(1,14) = 2.974$; $p = 0.1066$], Bande de Fréquence x Condition [$F(2,28) = 3.847$; $p = 0.0334$]. ANOVA 2 pour ZT12-18: Bande de Fréquence [$F(2,28) = 53.88$; $p < 0.0001$], Condition [$F(1,14) = 9.041$; $p = 0.0094$], Bande de Fréquence x Condition [$F(2,28) = 0.4466$; $p = 0.6443$]. ANOVA 2 pour ZT18-24: Bande de Fréquence [$F(2,28) = 2.573$; $p = 0.0942$], Condition [$F(1,14) = 11.40$; $p = 0.0045$], Bande de Fréquence x Condition [$F(2,28) = 2.504$; $p = 0.0999$]. **B)** Comparaison de la puissance des oscillations du PS dans chacune des bandes de fréquence (puissance normalisée par rapport à la puissance moyenne dans la bande de fréquence sur 24h de Baseline en PS) entre la Baseline et le Jour 1, pour les quatre périodes de 6h. ANOVA 2 pour ZT0-6: Bande de Fréquence [$F(3,42) = 18.07$; $p < 0.0001$], Condition [$F(1,14) = 0.1589$; $p = 0.6962$], Bande de Fréquence x Condition [$F(3,42) = 4.891$; $p = 0.0053$]. ANOVA 2 pour ZT6-12: Bande de Fréquence [$F(3,42) = 3.235$; $p = 0.0316$], Condition [$F(1,14) = 0.07918$; $p = 0.7825$], Bande de Fréquence x Condition [$F(3,42) = 4.244$; $p = 0.0104$]. ANOVA 2 pour ZT12-18: Bande de Fréquence [$F(3,42) = 1.227$; $p = 0.3118$], Condition [$F(1,14) = 6.211$; $p = 0.0259$], Bande de Fréquence x Condition [$F(3,42) = 4.396$; $p = 0.0089$]. ANOVA 2 pour ZT18-24: Bande de Fréquence [$F(3,42) = 4.552$; $p = 0.0075$], Condition [$F(1,14) = 18.28$; $p = 0.0008$], Bande de Fréquence x Condition [$F(3,42) = 3.864$; $p = 0.0158$]. **C)**

Comparaison de la puissance des oscillations de l'IS dans chacune des bandes de fréquence (puissance normalisée par rapport à la puissance moyenne dans la bande de fréquence sur 24h de Baseline en IS) entre la Baseline et le Jour 1, pour les quatre périodes de 6h. ANOVA 2 pour ZT0-6: Bande de Fréquence [$F(5,70) = 9.725$; $p < 0.0001$], Condition [$F(1,14) = 0.8828$; $p = 0.3634$], Bande de Fréquence x Condition [$F(5,70) = 23.00$; $p < 0.0001$]. ANOVA 2 pour ZT6-12: Bande de Fréquence [$F(5,70) = 9.994$; $p < 0.0001$], Condition [$F(1,14) = 5.143$; $p = 0.0397$], Bande de Fréquence x Condition [$F(5,70) = 0.8236$; $p = 0.5371$]. ANOVA 2 pour ZT12-18: Bande de Fréquence [$F(5,70) = 6.473$; $p < 0.0001$], Condition [$F(1,14) = 1.075$; $p = 0.3174$], Bande de Fréquence x Condition [$F(5,70) = 2.458$; $p = 0.0414$]. ANOVA 2 pour ZT18-24: Bande de Fréquence [$F(5,70) = 7.681$; $p < 0.0001$], Condition [$F(1,14) = 18.80$; $p = 0.0007$], Bande de Fréquence x Condition [$F(5,70) = 2.027$; $p = 0.0853$]. **D**) Corrélation entre l'amélioration des performances en HIWM entre le Jour 1 et le Jour 2 (Performances Jour 2 – Performances des Sessions 6 à 10 (fin) du Jour 1) et la puissance spectrale dans les différentes bandes de fréquence pour les états SWS, IS et PS (normalisée par rapport à la puissance de dans la même bande de fréquence dans le même état durant la Baseline dans chaque créneau) au Jour 1 par créneaux de 6h.

Modifications de la puissance spectrales des oscillations post-RM

Nous avons précédemment montré que l'augmentation des quantités de SWS observée dans la période ZT6-12 suivant le comportement en RM tendait à être corrélée positivement avec l'amélioration des performances. Nous nous sommes donc intéressés aux modulations des oscillations du SWS après la tâche RM (**Figure 48A**). Bien que nous observions (comme dans les tâches LIWM et HIWM) une augmentation de la puissance des ondes lentes SW et du Delta au Jour 1 par rapport à la Baseline à ZT0-6, aucune modification de ces oscillations n'est observée à ZT6-12. De plus, sur toute la période du Jour 1, aucune corrélation significative n'est retrouvée entre la puissance des oscillations du SWS et l'amélioration des performances entre les deux jours de comportement en RM (**Figure 48D**). Ainsi, les oscillations du SWS ne modèleraient pas la consolidation mnésique après la tâche RM.

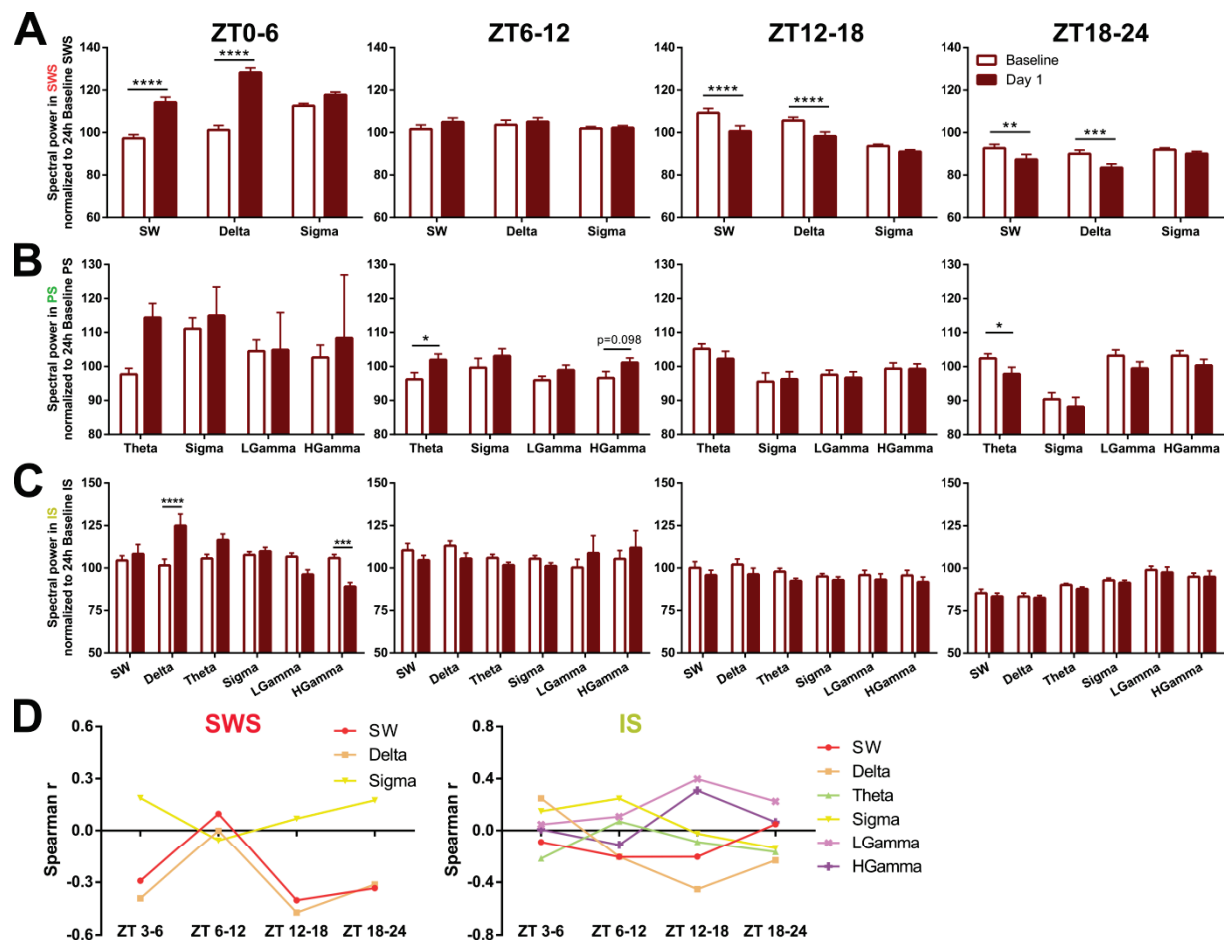


Figure 48 : Modification de la puissance des oscillations des états de sommeil post-comportement en RM, et corrélation avec les performances. **A)** Comparaison de la puissance des oscillations du PS dans chacune des bandes de fréquence (puissance normalisée par rapport à la puissance moyenne dans la bande de fréquence sur 24h de Baseline en PS) entre la Baseline et le Jour 1, pour les quatre périodes de 6h. ANOVA 2 pour ZT0-6: Bande de Fréquence [F (3,45) = 1.029; p = 0.3887], Condition [F (1,15) = 0.4626; p = 0.5068], Bande de Fréquence x Condition [F (3,45) = 0.7522; p = 0.5268]. ANOVA 2 pour ZT6-12: Bande de Fréquence [F (3,48) = 1.328; p = 0.2761], Condition [F (1,16) = 4.995; p = 0.0400], Bande de Fréquence x Condition [F (3,48) = 0.3942; p = 0.7578]. ANOVA 2 pour ZT12-18: Bande de Fréquence [F (3,48) = 5.099; p = 0.0038], Condition [F (1,16) = 5.099; p = 0.0038], Bande de Fréquence x Condition [F (3,48) = 0.9599; p = 0.4193]. ANOVA 2 pour ZT18-24: Bande de Fréquence [F (3,48) = 13.72; p < 0.0001], Condition [F (1,16) = 9.689; p = 0.0067], Bande de Fréquence x Condition [F (3,48) = 0.4610; p = 0.7108]. **B)** Comparaison de la puissance des oscillations du SWS dans chacune des bandes de fréquence (puissance normalisée par rapport à la puissance moyenne dans la bande de fréquence sur 24h de Baseline en PS) entre la Baseline et le Jour 1, pour les quatre périodes de 6h. ANOVA 2 pour ZT0-6: Bande de Fréquence [F (2,30) = 24.75; p < 0.0001], Condition [F (1,15) = 73.07; p < 0.0001], Bande de Fréquence x Condition [F (2,30) = 16.93; p < 0.0001]. ANOVA 2 pour ZT6-12: Bande de Fréquence [F (2,32) = 0.9271; p = 0.4061], Condition [F (1,16) = 0.9035; p = 0.3560], Bande de Fréquence x Condition [F (2,32) = 1.203; p = 0.3136]. ANOVA 2 pour ZT12-18: Bande de Fréquence [F (2,32) = 26.17; p < 0.0001], Condition [F (1,16) = 22.10; p = 0.0002], Bande de Fréquence x Condition [F (2,32) = 4.695; p = 0.0163]. ANOVA 2 pour ZT18-24: Bande de Fréquence [F (2,32) = 7.133; p = 0.0027], Condition [F (1,16) = 5.427; p = 0.0333], Bande de Fréquence x Condition [F (2,32) = 2.404; p = 0.1065]. **C)** Comparaison de la puissance des oscillations de l'IS dans chacune des bandes de fréquence (puissance normalisée par rapport à la puissance moyenne dans la bande de fréquence sur 24h de Baseline en IS) entre la Baseline et le Jour 1, pour les quatre périodes de 6h. ANOVA 2 pour ZT0-6: Bande de Fréquence [F (5,70) = 6.794; p < 0.0001], Condition [F (1,14) = 0.5489; p = 0.4710], Bande de Fréquence x Condition [F (5,70) = 12.40; p < 0.0001]. ANOVA 2 pour ZT6-12: Bande de Fréquence [F (5,80) = 0.6262; p = 0.6802], Condition [F (1,16) = 0.1065; p = 0.7484], Bande de Fréquence x Condition [F (5,80) = 1.111; p = 0.3610]. ANOVA 2 pour ZT12-18: Bande de Fréquence [F (5,80) = 1.720; p = 0.1395], Condition [F (1,16) = 2.297; p = 0.1492], Bande de Fréquence x Condition [F (5,80) = 0.1664; p = 0.9742]. ANOVA 2 pour ZT18-24: Bande de Fréquence [F (5,80) = 14.91; p < 0.0001], Condition [F (1,16) = 1.138; p = 0.3019], Bande de Fréquence x Condition [F (5,80) = 0.1836; p = 0.9680]. **D)** Corrélation entre l'amélioration des performances en RM entre le Jour 1 et le Jour 2 (Performances Jour 2 – Performances des Sessions 6 à 10 (fin) du Jour 1) et la puissance spectrale dans les différentes bandes de fréquence du SWS et de l'IS (normalisée par rapport à la puissance dans la même bande de fréquence et dans le même état durant la Baseline dans chaque créneau) au Jour 1 par créneaux de 6h.

Cependant, il se pourrait que l'implication des oscillations du SWS dans l'amélioration des performances en RM dépende du niveau d'apprentissage atteint à la fin du Jour 1. Nous avons ainsi analysé séparément les deux groupes de *Slow* et *Fast learners*, spécifiquement pour la fenêtre ZT6-12 que nous avons précédemment identifiée pour le rôle du SWS (**Figure 49**). L'ANOVA 2 n'a pas révélé d'effet significatif du groupe pour la puissance des oscillations du SWS dans la fenêtre ZT6-12, même si ces oscillations pourraient avoir une puissance plus importante dans le groupe des *Fast learners*. En revanche, en corrélant la puissance de ces oscillations (toujours à ZT6-12) avec l'amélioration des performances, nous avons observé des tendances très différentes entre ces deux groupes, avec notamment une corrélation positive significative pour les oscillations Delta du SWS spécifiquement dans le groupe des *Fast learners* ($r = 0.6525$, $p = 0.046$).

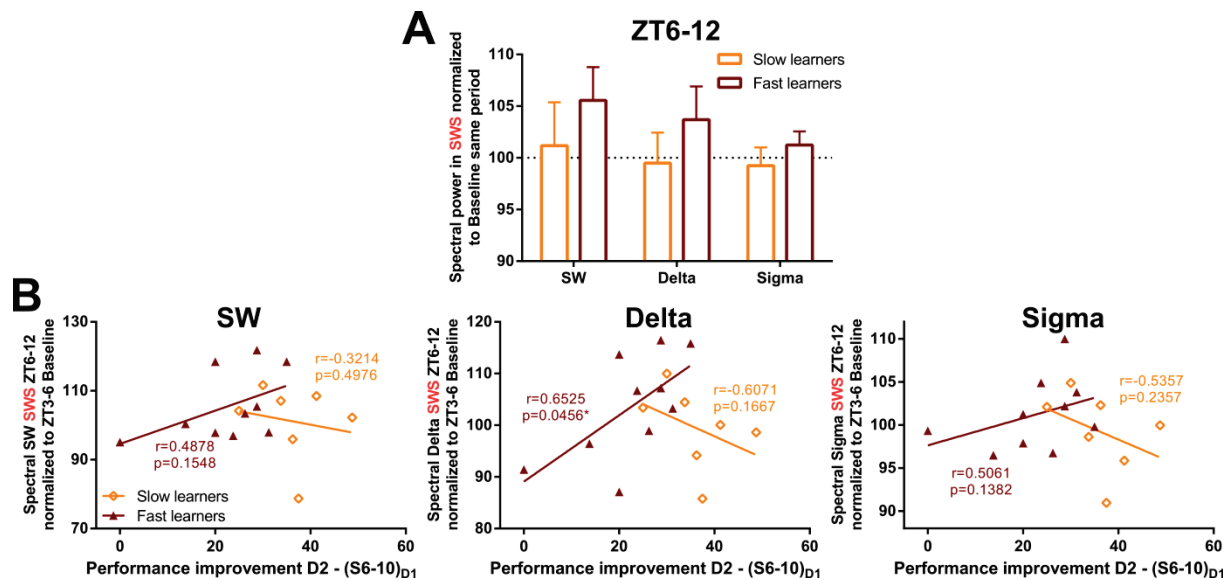


Figure 49: Corrélation positive entre la puissance des oscillations Delta à ZT6-12 et l'amélioration des performances pour les Fast Learners en RM. **A)** Comparaison de la puissance des oscillations du SWS (normalisées par rapport à la Baseline dans la même période) entre les Slow et les Fast learners du groupe RM, dans la fenêtre ZT6-12. ANOVA 2: Bande de Fréquence [$F(2,30) = 1.277$; $p = 0.2935$], Groupe [$F(1,15) = 0.9970$; $p = 0.3339$], Bande de Fréquence x Groupe [$F(2,30) = 0.2305$; $p = 0.7955$]. **B)** Corrélations entre l'amélioration des performances dans les deux groupes Fast et Slow learners entre le Jour 1 et le Jour 2 (Performances Jour 2 – Performances des Sessions 6 à 10 (fin) du Jour 1), et la puissance spectrale dans les trois bandes de fréquence du SWS (normalisée par rapport à la puissance dans la même bande de fréquence durant la Baseline dans chaque créneau) au Jour 1 à ZT6-12.

Nous avons ensuite étudié spécifiquement les oscillations du PS dans la consolidation mnésique au sein de la tâche RM. En effet, la partie précédente sur les quantités de PS a suggéré un rôle important du PS dans la consolidation mnésique, plus particulièrement dans la période allant de 3 à 9h post-apprentissage (ZT6-12). Nous nous sommes donc concentrés sur cette période ZT6-12 pour étudier les modifications de puissance spectrales des oscillations du PS (**Figure 50A**) (les analyses des oscillations dans les autres périodes sont visibles dans la **Figure 48B**). La **Figure 50A** illustre une augmentation de la puissance spectrale dans ces quatre bandes de fréquence par rapport à la *Baseline* à ZT6-12, plus particulièrement marquée et significative pour le Thêta ($p = 0.0195$). Une tendance est également observée pour le Haut Gamma ($p = 0.098$), mais pas pour le Sigma ($p = 0.2983$) ou le bas gamma ($p = 0.4264$). Nous avons ensuite corrélé ces modifications de puissance spectrale (normalisées par rapport à la *Baseline* dans chaque créneau) avec l'augmentation de performance en RM entre le Jour 1 et le Jour 2. De manière frappante, on observe que, comme c'était le cas pour les quantités de PS (**Figure 43E**), il existe une corrélation positive significative entre la puissance des oscillations Gamma (Haut et Bas) spécifiquement dans le créneau ZT6-12 ($r = 0.5288$, $p = 0.0309$, et $r = 0.6491$, $p = 0.0058$) et l'amélioration des performances (**Figure 50B**). Ainsi, une augmentation de la puissance des oscillations Gamma entre 3 et 9h post-comportement favoriserait la consolidation mnésique dans la tâche RM. Nous n'avons pas observé de différences de corrélations pour ces oscillations entre le groupe des *Fast* et des *Slow learners* (données non représentées), suggérant une implication des oscillations Gamma dans la consolidation mnésique quel que soit le niveau de maîtrise de la règle RM à la fin du Jour 1.

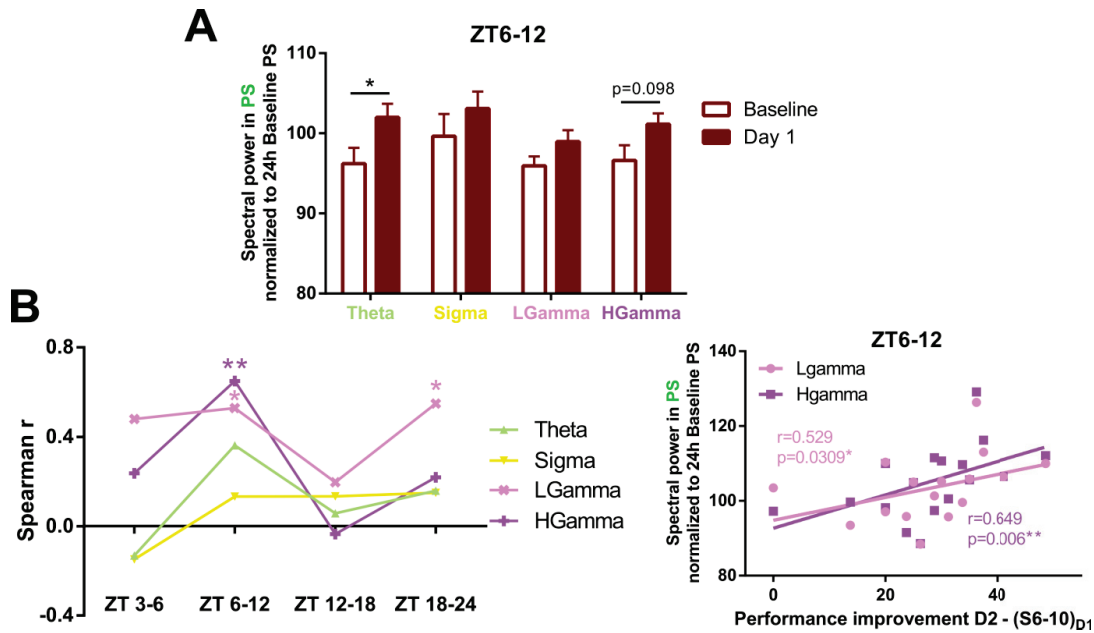


Figure 50 : Modifications de la puissance des oscillations du PS post-comportement en RM, et corrélation avec les performances. **A)** Comparaison de la puissance des oscillations du PS dans chacune des bandes de fréquence (puissance normalisée par rapport à la puissance moyenne dans la bande de fréquence sur 24h de Baseline en PS) entre la Baseline et le Jour 1, pour la période ZT6-12. ANOVA 2: Bande de Fréquence [$F(3,48) = 1.328$; $p = 0.2761$], Condition [$F(1,16) = 4.995$; $p = 0.0400$], Bande de Fréquence x Condition [$F(3,48) = 0.3942$; $p = 0.7578$]. **B)** Corrélation entre l'amélioration des performances en RM entre le Jour 1 et le Jour 2 (Performances Jour 2 – Performances des Sessions 6 à 10 (fin) du Jour 1) et la puissance spectrale dans les bandes Thêta, Sigma, Bas Gamma et Haut Gamma (normalisée par rapport à la puissance de dans la même bande de fréquence en PS durant la Baseline dans chaque créneau) au Jour 1 par créneaux de 6h. Le graphe de droite est l'illustration des corrélations pour le Bas et le Haut Gamma dans le créneau ZT6-12.

Enfin, nous avons étudié la modulation des oscillations de l'IS après la tâche RM, étant donné que les quantités de cet état de sommeil (particulièrement dans la fenêtre ZT6-12) pouvaient être corrélées aux performances mnésiques en RM. Nous n'observons cependant aucune modification de la puissance des oscillations de l'IS dans la fenêtre ZT6-12 au Jour 1 par rapport à la *Baseline* (**Figure 48A**). Les seules modifications observées ont lieu dans les 3 premières heures post-comportement, avec une augmentation de la puissance du delta et une diminution de la puissance du haut gamma (qui rappelle les modifications observées après les tâches LIWM et HIWM). Cependant, aucune oscillation de l'IS (à aucune période horaire) n'est corrélée significativement à l'amélioration des performances en RM (**Figure 48D**). Ainsi, les oscillations de l'IS ne semblent pas moduler la consolidation mnésique en RM. Seules les oscillations gamma du PS (et potentiellement les oscillations Delta du SWS pour les *Slow learners*) seraient impliquées dans cette consolidation à long terme de la règle de la tâche.

Comme précédemment pour les quantités d'états de vigilance, dans cette partie sur les oscillations du sommeil nous avons décidé de nous concentrer sur les modifications et corrélations des puissances spectrales avec les performances spécifiques des 3 tâches comportementales. La **Figure 96** (annexe II) donne la comparaison directe des 3 tâches comportementales pour la puissance des oscillations du sommeil, au Jour 1 par 6h (normalisées par rapport au même créneau horaire et au même état de sommeil en *Baseline*). Nous n'avons pas trouvé de différences significatives entre les 3 tâches, même si des analyses plus fines (et notamment en utilisant des signaux différentiels ou bien les signaux EEG) pourraient faire émerger des différences. Nous avons choisi de ne pas étudier les oscillations de l'éveil dans cette partie, et nous y reviendrons plus en détail dans le Chapitre 4.

F) Lien entre les modifications de transmission synaptique et de puissance des oscillations post-comportement

Enfin, dans cette étude, nous nous sommes aussi interrogés sur l'interaction entre les modifications synaptiques (liées à la consolidation mnésique ou à l'oubli adaptatif) et les oscillations. En effet, l'hypothèse SHY de Tononi et Cirelli suppose que les ondes lentes du SWS permettraient un *synaptic downscaling* afin de diminuer la force synaptique globale qui a été augmentée durant la période d'éveil précédente (Tononi and Cirelli, 2014). Nous avons donc essayé de déterminer si les ondes lentes du SWS pouvaient être corrélées à une diminution de la transmission synaptique dans la période post-apprentissage. Pour cela, nous avons corrélé dans les mêmes créneaux de 6h post-comportement la puissance des oscillations du SWS (SW, Delta, Sigma) avec la pente des réponses évoquée normalisée par rapport à la *Baseline* (Figure 51). Nous avons réalisé ces corrélations au Jour 1 post-comportement pour les groupes LIWM, HIWM et RM. On observe ainsi une corrélation significative négative entre la puissance des oscillations SW et Delta du SWS et la pente des fEPSPs seulement après les tâches LIWM et RM, et plus particulièrement dans les créneaux ZT3-6 (seulement pour RM) et ZT6-12. En d'autres termes, plus la puissance de ces oscillations lentes du SWS augmente, plus la pente des fEPSP diminue (dépression synaptique). Ce résultat semble donc aller dans le sens des prédictions de l'hypothèse SHY, mais seulement pour les tâches LIWM et RM dans lesquelles on observe un réel apprentissage entre les deux jours de comportement, contrairement à la tâche HIWM.

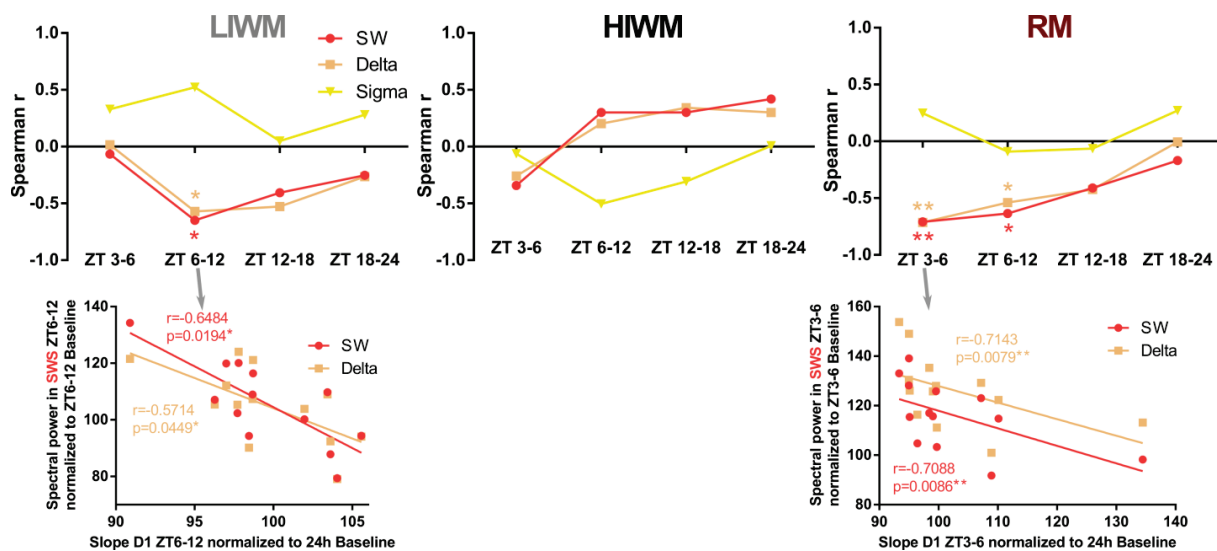


Figure 51: Corrélation négative des oscillations lentes du SWS avec la transmission synaptique post-comportement dans les tâches LIWM et RM. Corrélation entre la pente des fEPSPs (normalisée par rapport à la pente moyenne sur 24h de Baseline) et la puissance des oscillations SW, Delta et Sigma (normalisée par rapport à la puissance moyenne en Baseline dans le même créneau horaire) par créneaux de 6h, au Jour 1 post-comportement dans les 3 tâches comportementales. Les graphes en bas sont les illustrations des corrélations significatives.

IV- Discussion

A) Discussion des résultats comportementaux

Comparaison des performances en LIWM et HIWM (massé) avec celles des rats testés dans le Chapitre 1, et comparaison avec l'apprentissage distribué

Dans un premier temps, nous voudrions comparer les résultats comportementaux obtenus avec les protocoles massés (sur 2 jours) avec ceux obtenus anciennement dans l'équipe avec les protocoles distribués (sur 10 jours). Comme nous l'avons déjà dit, nous avons développé ce protocole massé car il permettait l'étude des réponses synaptiques dans de bonnes conditions de stabilité avec un effectif suffisant pour la puissance des tests statistiques. Cependant, il est connu que les tâches de mémoire massées et distribuées présentent des différences importantes (Cuddy and Jacoby, 1982). En termes de performances comportementales pour les groupes LIWM et HIWM (protocole massé), nous avons répliqué l'effet à long terme des interférences (déjà montré dans plusieurs études de l'équipe) qui perturbent les performances du groupe HIWM par rapport au groupe LIWM au Jour 2 (Fraize et al., 2016, 2017; Joseph et al., 2015; Missaire et al., 2017). Cet effet des interférences au Jour 2 est en particulier dû à un effet des interférences inter-sessions avec une performance qui est déjà perturbée en HIWM par rapport à LIWM dès les premiers essais (T1+T2) d'une session donnée. Ce résultat est en accord avec les résultats de l'article du Chapitre 1 dans lequel l'effet inter-sessions des interférences n'apparaissait qu'au bout de 6 jours d'entraînement de l'apprentissage distribué sur 10 jours ((Missaire et al., 2017), Figure 2B).

Dans cet article comportemental de 2017, nous avons également mis au point et testé pour la première fois un comportement massé sur 2 jours des tâches LIWM et HIWM ((Missaire et al., 2017), Figure 3). Cependant, les résultats comportementaux que nous venons de détailler dans ce Chapitre 2 semblent légèrement différents de ceux obtenus avec ce même apprentissage massé dans le papier de 2017. En effet, alors que dans l'article de 2017 nous n'observions pas d'effet significatif de la tâche comportementale au Jour 1, nous observons ici une différence de performance entre le groupe LIWM et HIWM dès le Jour 1 d'apprentissage. Lorsque l'on compare les performances au Jour 1 des rats du Chapitre 1 et ceux du Chapitre 2 pour les tâches LIWM et HIWM (**Figure 52**), on constate que les rats LIWM du Chapitre 2 ont tendance à avoir de meilleures performances que les rats LIWM du Chapitre 1, avec la tendance inverse pour les rats HIWM. Cette différence comportementale peut s'expliquer par différents facteurs qui varient entre les deux expériences : dans le Chapitre 2 et contrairement au Chapitre 1, les rats ont subi une chirurgie d'implantation d'électrodes, sont branchés durant le comportement, et sont soumis à ce comportement à un âge plus tardif (en raison de la chirurgie et de la période de récupération) après une période d'habituation à l'expérimentateur et au labyrinthe plus importante. En particulier, on peut supposer que ce dernier facteur, l'habituation plus importante au labyrinthe afin que les rats puissent réaliser le comportement tout en étant branchés, pourrait faciliter l'acquisition de la tâche LIWM mais perturber davantage l'acquisition de la tâche HIWM. En effet, cette longue habituation rendrait les rats plus familiers avec les repères spatiaux de la pièce, ce qui pourrait accélérer l'effet de répétitivité et augmenter le niveau d'interférences au cours de la tâche HIWM.

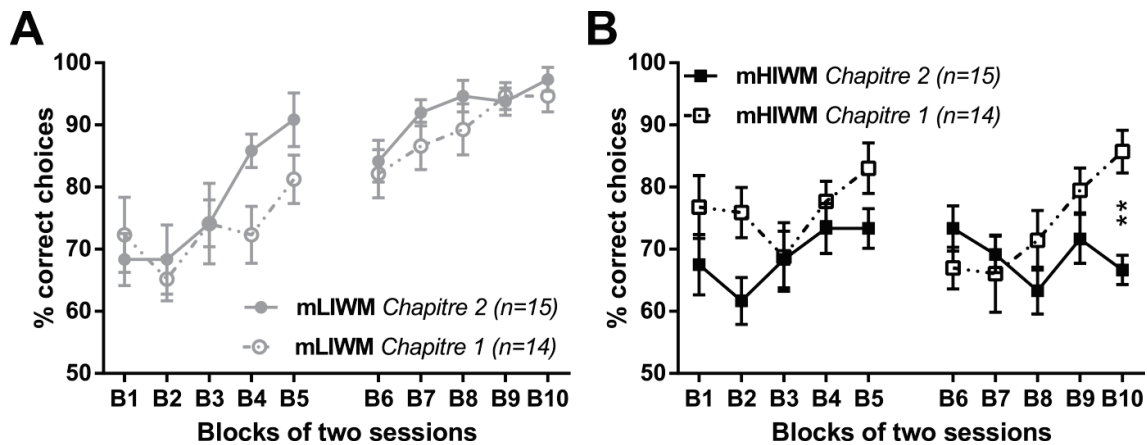


Figure 52 : Comparaison des performances comportementales dans les tâches massées LIWM et HIWM entre le Chapitre 1 et le Chapitre 2. A) Pourcentage de choix corrects par blocs de deux sessions (B1 à B5 au Jour 1 et B6 à B10 au Jour 2) pour le groupe de rats LIWM du Chapitre 1 et du Chapitre 2. ANOVA 2 au Jour 1 : Bloc [F (4,108) = 5.676; p = 0.0003], Groupe [F (1,27) = 1.922; p = 0.1770], Bloc x Groupe [F (4,108) = 1.245; p = 0.2964]. ANOVA 2 au Jour 2 : Bloc [F (4,104) = 6.807; p < 0.0001], Groupe [F (1,26) = 1.395; p = 0.2482], Bloc x Groupe [F (4,104) = 0.4720; p = 0.7562]. B) Pourcentage de choix corrects par blocs de deux sessions (B1 à B5 au Jour 1 et B6 à B10 au Jour 2) pour le groupe de rats HIWM du Chapitre 1 et du Chapitre 2. ANOVA 2 au Jour 1 : Bloc [F (4,108) = 2.746; p = 0.0320], Groupe [F (1,27) = 3.601; p = 0.0685], Bloc x Groupe [F (4,108) = 1.098; p = 0.3615]. ANOVA 2 au Jour 2 : Bloc [F (4,108) = 3.009; p = 0.0213], Groupe [F (1,27) = 2.313; p = 0.1399], Bloc x Groupe [F (4,108) = 4.260; p = 0.0031]. Les deux étoiles indiquent la différence significative (p = 0.0037) entre les deux groupes HIWM pour le Bloc 10.

De plus, dans l'article de PLOS ONE les performances du groupe HIWM (apprentissage massé) semblaient augmenter au cours du Jour 2 ((Missaire et al., 2017), Figure 3), indiquant un possible phénomène de compensation des interférences. Cependant, ce n'est pas ce que l'on observe dans ce Chapitre 2 avec des performances des rats en HIWM qui continuent de stagner au Jour 2 (**Figure 34A**). Dans une expérience comportementale annexe, nous avons donc cherché à déterminer si les performances du groupe HIWM dans un protocole massé peuvent s'améliorer au cours d'un troisième jour de comportement, ou bien si l'effet délétère des interférences proactives impactait toujours les performances de ces rats (**Figure 53**). Dans un groupe supplémentaire de rats (non implantés, dans un labyrinthe similaire), nous avons donc réalisé le même protocole massé pour les tâches LIWM et HIWM, mais en rajoutant un 3^{ème} jour avec 10 sessions (pour un total de 30 sessions sur 3 jours). D'après les résultats de cette étude comportementale, il semblerait que les performances au Jour 3 soient superposables aux performances au Jour 2 pour les deux groupes LIWM et HIWM. L'ensemble de ces résultats suggère que les rats HIWM ne développent donc pas de stratégie mnésique permettant de compenser l'effet délétère à long terme des interférences. Par contre, les performances du groupe LIWM ne seraient toujours pas non plus affectées par les interférences au Jour 3.

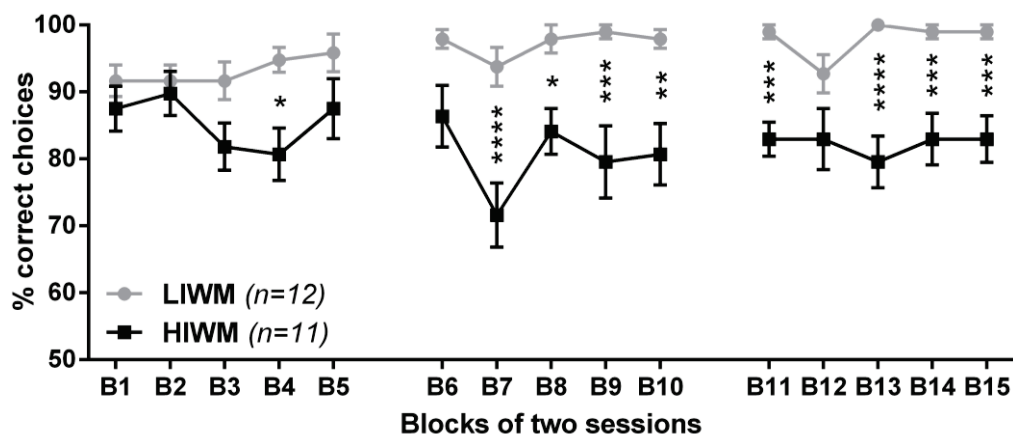


Figure 53: Persistance de l'effet à long terme des interférences sur 3 jours dans la tâche HIWM. Evolution du pourcentage de choix corrects au cours des blocs de deux sessions, sur 3 jours de comportement. ANOVA 2 au Jour 1: Bloc [$F(4,84) = 0.8709$; $p = 0.4850$], Groupe [$F(1,21) = 14.57$; $p = 0.0010$], Bloc x Groupe [$F(4,84) = 1.205$; $p = 0.3150$]. ANOVA 2 au Jour 2: Bloc [$F(4,84) = 2.349$; $p = 0.0608$], Groupe [$F(1,21) = 59.07$; $p < 0.0001$], Bloc x Groupe [$F(4,84) = 0.7839$; $p = 0.5388$]. ANOVA 2 au Jour 3: Bloc [$F(4,84) = 0.5544$; $p = 0.6963$], Groupe [$F(1,21) = 55.80$; $p < 0.0001$], Bloc x Groupe [$F(4,84) = 1.083$; $p = 0.3703$].

Test de la WM par le paradigme de DNMTp chez le rongeur : alternance spontanée ou acquise ?

Dans cette étude, nous avons utilisé des tâches de WM spatiales basées sur un paradigme de *Delayed-Non-Match-To-Place* (DNMTp), qui impliquent un comportement d'alternance entre un bras familier déjà visité et un nouveau bras. Ce paradigme de DNMTp est utilisé en labyrinthe radial pour tester la WM chez le rongeur depuis les années 80 avec les travaux d'Olton (Olton, 1979), et ce comportement d'alternance a été montré dépendant de l'hippocampe (Olton and Papas, 1979). Il n'y a que le groupe de Bannerman pour remettre en cause l'implication de processus de WM au cours de tâches de DNMTp spatiales chez le rongeur (Sanderson and Bannerman, 2012), ces auteurs parlant plutôt d'habituation à court terme. Mais cette différence théorique entre habituation à court terme et WM n'est pas très claire. On peut ainsi argumenter que les tâches de DNMTp sont bien des tâches de WM (similaires à la WM humaine) puisqu'elles impliquent le maintien actif et la manipulation d'informations stockées en WM, afin de sélectionner l'information pertinente (bras déjà visité dans le labyrinthe) et d'oublier les informations non pertinentes (concernant les essais précédents) pour limiter leur interférence proactive. Cette sensibilité aux interférences est d'ailleurs caractéristique de la WM humaine (comparé à la RM), et une capacité essentielle au bon fonctionnement de la WM est justement la gestion des interférences (Marighetto et al., 2012). De plus, comme pour les tests de WM chez l'Homme, les tâches de DNMTp chez l'animal impliquent le cortex préfrontal, en particulier en présence d'interférences (Granon et al., 1994; Marighetto et al., 2012).

Une question qui peut se poser lors de tâches de WM basées sur l'alternance (DNMTp) concerne l'apprentissage ou non d'une règle d'alternance. Nous avons observé que la performance des rats dans les groupes LIWM et HIWM démarre au-dessus du niveau de chance (50%) dès le début du Jour 1. Ce résultat est en accord avec d'autres études similaires sur la WM évaluée dans des labyrinthes en T (Bannerman et al., 1999; Nicholls et al., 2008), et correspondrait au phénomène d'alternance spontanée décrit par Tolman (Tolman, 1925). D'ailleurs, des souris montrent une préférence pour l'alternance dans un labyrinthe même lorsque les bras ne contiennent pas de récompense alimentaire (Sanderson and Bannerman, 2012). Cependant, dans la tâche LIWM, nous avons constaté une amélioration des performances (statistiquement significative) au cours du temps. Cette amélioration des performances peut être expliquée de plusieurs façons : par un renforcement de la mise en application de la règle d'alternance, une meilleure discrimination spatiale des bras visités (Trobalon et al., 1991), ou encore une optimisation des performances de WM par un oubli adaptatif des essais précédents plus efficace. Dans la partie suivante, nous allons justement discuter de l'implication de l'oubli adaptatif lors des tâches LIWM et HIWM.

Interprétation des processus cognitifs en jeu dans les tâches LIWM et HIWM et rôle de l'oubli adaptatif

L'interprétation des résultats comportementaux en termes d'implication de l'oubli adaptatif lors des tâches LIWM et HIWM est complexe, puisque plusieurs formes d'oubli sont potentiellement mises en jeu (**Figure 54**). Dans cette thèse, je propose un nouveau point de vue sur les processus d'oubli en jeu dans les tâches LIWM et HIWM par rapport aux précédentes études de l'équipe. En

effet, nous avons vu en introduction que l'oubli adaptatif des informations stockées en WM est inhérent au fonctionnement même de la WM. Certains auteurs suggèrent même que la WM serait plus une forme d'oubli qu'une forme de mémoire (Dudchenko, 2004). Ainsi, plusieurs auteurs s'accordent sur le fait que le contenu de la mémoire à court terme est oublié de manière permanente une fois qu'il a été utilisé (ou transféré en mémoire à long terme pour une consolidation plus durable) (Brown, 1958; Oberauer and Lewandowsky, 2008). Les avis divergent plutôt sur le délai de stockage de l'information dans la WM (Missaire et al., 2017), ou sur les mécanismes de l'oubli permanent du contenu de la WM qui pourrait impliquer le déclin des traces mnésiques (Brown, 1958) ou des phénomènes d'interférences (Oberauer and Lewandowsky, 2008) (**Figure 6** de la partie I de la partie "revue de la littérature", panels de gauche sur l'oubli permanent, et **Figure 54**). Dans tous les cas, cet oubli permanent du contenu de la WM après un certain temps est adaptatif puisqu'il permet d'empêcher des informations stockées précédemment et devenues obsolètes (interférences proactives) d'interférer avec le stockage et le rappel de nouvelles informations (Wixted, 2004). En somme, l'oubli adaptatif des informations stockées en WM est indispensable pour permettre de bonnes performances mnésiques en WM sans effet des interférences proactives. Ainsi, si l'on observe de bonnes performances dans une tâche de WM, c'est en grande partie parce que l'oubli adaptatif est efficace (pour effacer les informations précédentes non pertinentes), en plus bien sûr des processus attentionnels qui permettent le stockage et le rappel des informations en WM (Beaman, 2010; Cowan, 2005).

Dans la tâche LIWM, on observe de bonnes performances de WM sur les deux jours de comportement. On peut donc suggérer que ces bonnes performances par rapport au groupe HIWM sont dues à des processus d'oubli (permanent) adaptatif efficaces (**Figure 54**). En effet, il n'y a à priori pas de raisons que les processus attentionnels soient différents dans les tâches LIWM et HIWM (la même motivation, ou privation alimentaire, étant appliquée à tous les animaux de l'étude de manière équivalente). La seule différence entre ces deux tâches provient de la répétitivité plus importante de la tâche HIWM avec présentation répétitive d'informations très similaires (même paire de bras) ; similarité connue dans la littérature pour augmenter les interférences proactives (Underwood, 1957). Ces interférences proactives sont justement la cause d'une seconde forme d'oubli cette fois-ci temporaire au moment du rappel mnésique, lorsque le rat doit se souvenir du bras qu'il vient de visiter pour la phase de choix. Durant cette phase, rentrent en compétition des souvenirs proches (essais précédents dans la même paire de bras en HIWM), et les informations relatives à un essai passé peuvent donc prendre le dessus sur celles concernant l'essai en cours, phénomène qui aboutit à une erreur dans le choix du bras récompensé. Il s'agit de l'oubli par interférences temporaire causé par la *retrieval competition* (Levy et al., 2010) (**Figure 6**, partie I de la "revue de la littérature", panel de droite sur l'oubli temporaire) (**Figure 54**). On peut donc suggérer que les mauvaises performances comportementales (oubli temporaire) en HIWM par rapport à LIWM sont causées par l'inefficacité de l'oubli adaptatif permanent (des informations précédemment stockées en WM). L'animal oublie quel est le bras à éviter (oubli temporaire) parce qu'il n'a pas oublié les essais passés (déficit d'oubli "permanent"). Les informations des essais précédents peuvent donc rester présentes en mémoire (en WM ou dans une forme de mémoire intermédiaire, comme suggéré dans (Missaire et al., 2017)), et interférer proactivement avec les performances mnésiques en WM en provoquant un oubli temporaire du bras précédemment visité au moment du rappel mnésique lors de la phase de choix. Cet oubli temporaire ne serait donc pas adaptatif puisqu'il conduit à une erreur de WM, contrairement à l'oubli permanent du contenu de la WM qui limite l'effet des interférences proactives.

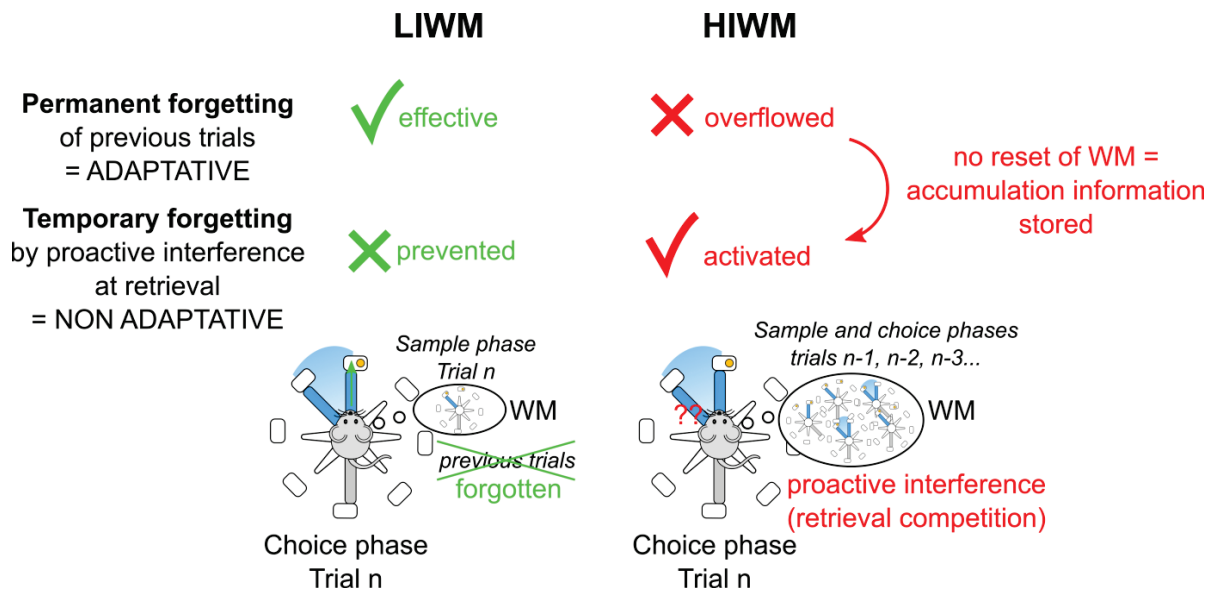


Figure 54: Interprétation des différentes formes d'oubli mises en jeu au cours des tâches LIWM et HIWM. L'oubli permanent des informations concernant les essais précédents stockés en WM serait efficace pour LIWM, mais débordé pour HIWM. En conséquence, les informations des essais précédents ne pourraient pas interférer proactivement avec le rappel de l'essai en cours pour le groupe LIWM (pas d'oubli temporaire lors du rappel). Cette forme d'oubli permanente serait donc adaptative. En revanche, pour HIWM, le fait que les informations des essais précédents stockées en WM n'aient pas été oubliées de manière permanente entraîne leur accumulation et leur effet d'interférences proactives au cours du rappel de l'essai en cours, ce qui cause un oubli temporaire de l'information recherchée (bras précédemment visité dans la phase de présentation). Cet oubli temporaire serait donc ici non adaptatif, puisqu'il entraînerait des déficits de performance dans la tâche.

En conclusion, notre sujet d'étude étant l'oubli adaptatif, seule la tâche LIWM semble mettre en jeu un oubli adaptatif (permanent) efficace des informations précédemment stockées en WM, ce qui garantit de bonnes performances comportementales de WM. De plus, dans cette tâche LIWM on observe une amélioration des performances entre les deux jours de comportement, ce qui suggérerait un rôle possible du sommeil dans l'oubli adaptatif. Alternativement, cette période de sommeil pourrait permettre le renforcement de la règle de DNMT, même si les rats font preuve d'alternance spontanée dès le début du Jour 1. A l'inverse pour la tâche HIWM, les processus d'oubli adaptatif du contenu de la WM seraient non efficaces, peut-être débordés par la répétitivité peu physiologique de la tâche HIWM (40 essais par jour dans la même paire de bras – c'est comme se garer 40 fois par jour dans le même parking à des places différentes et devoir se souvenir de chacune d'entre elles !). En outre, la période de sommeil ne permettrait pas de compenser ce déficit, puisqu'on observe que les performances stagnent au même niveau pour ce groupe HIWM entre le Jour 1 et le Jour 2 de comportement. Ainsi, dans les parties suivantes de cette discussion, nous allons considérer que la tâche LIWM met en jeu un oubli adaptatif efficace des essais précédents, alors que dans la tâche HIWM cet oubli serait dépassé par la répétitivité de la tâche.

La tâche RM, une tâche de consolidation en mémoire à long terme

Concernant la tâche RM, c'était la première fois que nous utilisons un protocole massé d'apprentissage sur deux jours, alors que les études précédentes de l'équipe avec cette tâche suivaient un protocole distribué sur 10 jours (Fraize et al., 2016, 2017; Joseph et al., 2015). Les performances des rats dans cette tâche RM massée augmentent de manière très rapide au cours du Jour 1. Néanmoins, les rats présentent tout de même une amélioration globale de leurs performances entre le Jour 1 et le Jour 2, avec donc un rôle possible de la période de sommeil pour la consolidation mnésique à long terme de la règle de la tâche. Cette tâche est purement une tâche de mémoire à long

terme, car les erreurs de WM sont empêchées par la fermeture des bras précédemment visités à chaque essai.

Cependant, tous les rats n'apprennent pas la tâche RM au même rythme. En effet, nous avons différencié deux sous-groupes de rats avec des vitesses d'apprentissage différentes : les *Slow* et les *Fast learners*. Cette différence spontanée du rythme d'apprentissage a été mise en évidence pour d'autres tâches de mémoire à long terme comme par exemple une tâche d'*active avoidance* (Fishbein et al., 1974). Les processus de consolidation mnésique et le rôle du sommeil sont donc susceptibles d'être différents dans la période entre les deux jours d'entraînement pour ces deux sous-groupes, comme nous allons le voir par la suite. Cette hétérogénéité du groupe RM pourrait être responsable de la variabilité observée à l'échelle de la population sur les résultats autres que comportementaux (par exemple, pour les modifications de la transmission synaptique). Une alternative à notre protocole comportemental aurait donc été de ne pas respecter un nombre fixe de sessions au Jour 1 (10), mais plutôt de s'arrêter lorsque les performances des rats atteignaient un certain niveau identique chez tous les animaux. Par exemple, on aurait pu fixer le seuil autour de 60% de réussite à la fin du Jour 1 comme c'est le cas chez les *Slow learners*, ou même un peu plus bas pour s'assurer que les animaux ont encore besoin de consolider la règle de la tâche entre les deux jours de comportement. Cependant, notre protocole présente l'avantage de permettre des niveaux identiques de locomotion, motivation, nombre de récompenses, etc... entre les 3 tâches, de manière à ce qu'elles soient équivalentes en tout point à part pour les processus mnésiques mis en jeu. Or, le fait que nos trois tâches soient identiques en tout point de vue (autres que du point de vue mnésique/cognitif) est essentiel à notre étude physiologique comparative des processus de mémoire et d'oubli. C'est la raison pour laquelle nous avons décidé de ne pas fixer de seuils d'apprentissage au Jour 1, pour laisser à tous nos animaux la possibilité de réaliser le même nombre d'essais.

B) Discussion des modifications de la transmission synaptique à la synapse PP-DG post-comportement

Nous allons discuter dans cette partie des changements des réponses synaptiques que nous avons observés après apprentissage dans les deux tâches de WM ainsi que dans la tâche RM. Il est important de signaler ici que nous observons ces modifications synaptiques à la synapse PP-DG, voie d'entrée majeure de l'hippocampe. Ces processus synaptiques pourraient donc avoir un impact sur l'entrée d'informations corticales dans l'hippocampe en affectant leur traitement et leur stockage en mémoire. Nous discuterons plus en détail dans la discussion générale de la thèse, à la fin de ce manuscrit, des processus mnésiques spécifiques au DG (séparation de *pattern*, neurogénèse...etc) qui pourraient être impliqués/impactés dans/par les processus de plasticité synaptique que nous avons observés dans notre étude.

Plasticité synaptique et mémoire de travail

La plupart des études sur la WM se concentrent généralement sur les décharges neuronales en lien avec les oscillations au cours de tâches de WM (Yamamoto et al., 2014). Des modèles computationnels ont suggéré en particulier que les NMDARs pourraient être impliqués dans le maintien des décharges neuronales durant le délai de rétention des informations en WM (Durstewitz et al., 2000). Cependant, le groupe de Bannerman a fourni de nombreuses données expérimentales sur des souris KO pour la sous-unité GluA1 des AMPARs, suggérant l'implication de phénomènes de plasticité synaptique en WM. En effet, ces souris KO pour GluA1 présentent spécifiquement des déficits de WM (et pas de RM) lors d'une tâche d'apprentissage spatial en labyrinthe radial (Schmitt et al., 2003). En outre, ces déficits peuvent être annulés par l'induction de l'expression de GluA1 chez ces souris KO grâce à un système inductible d'expression génétique sous le contrôle de la tétracycline

(Sanderson et al., 2009). On peut donc s'interroger sur les processus de plasticité synaptique impactés chez ces souris KO GluA1 qui pourraient causer leurs déficits de WM. Plusieurs études ont ainsi caractérisé la plasticité synaptique chez ces souris, et il a été montré en particulier que la LTP induite *in vitro* par stimulation téτανique à la synapse CA3-CA1 est totalement abolie chez elles (Zamanillo et al., 1999). Cependant, des études plus récentes ont montré que la phase tardive (après 20min) de LTP induite *in vitro* par des processus de STDP est intacte chez ces souris KO, et que seule la phase précoce de cette LTP avec une décroissance rapide est altérée (Hoffman et al., 2002; Romberg et al., 2009). Cette phase précoce correspondrait à une forme de *short-term potentiation* (STP) qui est parfois considérée comme une forme de plasticité à part entière qui pourrait justement être impliquée en WM (voir partie "revue de la littérature") (Park et al., 2014; Volianskis and Jensen, 2003). Ainsi, Erickson et ses collaborateurs ont montré *in vitro* qu'un protocole faible de stimulations, insuffisant pour l'induction de LTP, résulte en l'induction d'une STP chez des souris contrôles mais pas chez les souris KO pour GluA1 (Erickson et al., 2010). Ainsi, le déficit de WM observé chez ces souris KO pourrait s'expliquer par une perturbation de ce phénomène de STP. En revanche, le fait que certaines formes de plasticité à long terme sont conservées chez ces souris KO GluA1 (notamment la phase tardive de LTP induite par STDP) pourrait expliquer pourquoi elles n'ont pas de déficit en RM. L'ensemble de ces études sur les souris KO GluA1 suggère donc l'existence de phénomènes de plasticité synaptique (STP) impliqués en WM. Cependant, ces études de plasticité ont principalement été réalisées *in vitro*, et les changements synaptiques n'ont donc pas été mesurés chez ces souris KO pendant ou après la tâche de WM.

Avec ce chapitre, nous mettons donc en évidence, pour la première fois, des changements synaptiques après apprentissage dans des tâches de WM, qui, de plus, peuvent aller dans des sens opposés selon si la tâche de WM utilisée implique un niveau plus ou moins important d'interférences. En outre, ces changements synaptiques ont pu être observés en dehors des périodes d'apprentissage, durant la période de repos qui suivait celle-ci, de manière précoce (LIWM), ou au contraire plus tardive pour certains d'entre eux (HIWM). Ainsi, nos résultats suggèrent que des processus de plasticité synaptique à long terme pourraient avoir lieu en lien avec le traitement des informations en WM, mais pourraient aussi être impliqués dans l'oubli adaptatif inhérent à celle-ci. En effet, nous observons des modifications bidirectionnelles de plasticité entre la tâche LIWM, qui impliquerait un oubli adaptatif efficace, et la tâche HIWM dans laquelle l'oubli adaptatif serait saturé. Nous allons maintenant discuter en détail des caractéristiques des modifications synaptiques observées ainsi que de leurs possibles implications.

Dépression synaptique précoce post-LIWM - indicateur d'un oubli adaptatif efficace ?

En comparant directement la pente des fEPSPs à la synapse PP-DG en *Baseline* avec celle du Jour 1 dans le même créneau horaire, nous avons constaté un phénomène de dépression synaptique précoce d'environ 5% dans les 3 heures qui suivent le comportement dans la tâche LIWM ; phénomène qui n'est pas observée pour les tâches HIWM et RM (**Figure 36B**). Ce résultat est à notre connaissance le premier à montrer des changements synaptiques à long terme (au moins 3h) après une tâche de WM, puisque ce sont davantage des maintiens d'activité neuronale durant des périodes de rétention en WM qui ont été étudiés (Durstewitz et al., 2000). Etant donné que nous analysons la pente précoce des fEPSPs, il est peu probable que cette dépression des réponses synaptiques soit le résultat d'une augmentation de longue durée de l'inhibition GABAergique. Cette dépression reposerait donc plutôt sur des mécanismes moléculaires de type LTD. En effet, une étude plus récente de notre équipe a utilisé la technique de Western Blot afin d'étudier les modifications d'expression protéique d'acteurs clés de la plasticité synaptique après la tâche LIWM (Fraize et al., 2017). Le protocole était un peu différent de celui utilisé ici car il s'agissait d'un apprentissage distribué sur 10 jours, et les rats étaient

sacrifiés après le 10^{ème} jour pour les études de Western Blot. Les rats soumis à la tâche LIWM présentaient une diminution significative de la phosphorylation des sous-unités GluA1 des AMPARs au niveau du site Ser-845, par rapport à un groupe contrôle (et par rapport aux groupes HIWM et RM). La déphosphorylation de ce site Ser-845 est considérée être un signal d'internalisation des AMPARs contenant GluA1 pour leur dégradation lysosomale, qui conduirait de fait à la dépression de la transmission synaptique observée lors de la LTD (Fernández-Monreal et al., 2012). Par conséquent, l'étude de Western Blot suggère une diminution du nombre d'AMPARs à la synapse PP-DG après apprentissage de la tâche LIWM, et notre étude électrophysiologique montre que ce phénomène *LTD-like* serait prolongé pendant plusieurs heures après le comportement.

Est-ce que cette dépression de la voie PP-DG, correspondant à une diminution d'entrée des informations corticales dans l'hippocampe, a un rôle dans l'oubli adaptatif dans la tâche LIWM ? Pour répondre à cette question, nous avons corrélé cette dépression synaptique aux performances des animaux testés en LIWM, et avons observé que cette dépression est plus marquée chez les rats présentant de bonnes performances à la fin du Jour 1 (**Figure 37A**). Etant donné qu'on observe ce phénomène *LTD-like* seulement dans le créneau horaire qui suit immédiatement le comportement, on peut l'interpréter comme la phase tardive d'un processus de LTD qui serait enclenché dans le DG alors que les rats sont encore en train d'effectuer la tâche de LIWM. Ce processus *online* (durant le comportement) permettrait l'oubli adaptatif permanent (effacement) du contenu de la WM (essais passés) pour la « remise à zéro » de celle-ci (Roberts and Dale, 1981) et le stockage (temporaire) de nouvelles informations (lors de nouveaux essais). Ainsi, les rats ayant les meilleures performances à la fin du Jour 1 seraient ceux dont l'oubli adaptatif du contenu de la WM serait le plus efficace, et donc ceux chez qui la LTD serait de plus forte amplitude; une interprétation qui correspond exactement à la corrélation que nous observons. Nos résultats suggèrent donc qu'une tâche de WM impliquant l'oubli adaptatif peut entraîner un phénomène *LTD-like* au niveau du DG. Il pourrait donc s'agir de la première preuve expérimentale du critère de détectabilité de l'hypothèse SPM (Martin et al., 2000) appliquée à l'oubli (SPF, *Synaptic Plasticity and Forgetting*). Nos résultats semblent en effet montrer qu'on peut effectivement détecter des phénomènes *LTD-like* après des tâches de WM impliquant l'oubli adaptatif.

Ces résultats sont en accord avec plusieurs études de la littérature. Notre équipe a en effet montré par l'utilisation de souris transgéniques que l'inhibition de la LTD (par inhibition de PP2A) entraîne des déficits d'oubli adaptatif dans une tâche de WM réalisée dans un T-maze après plusieurs jours d'entraînement (Nicholls et al., 2008). A l'inverse, une augmentation de la LTD (par inhibition de PKA) chez un autre type de souris transgéniques améliore les performances comportementales de celles-ci dans une tâche de labyrinthe radial proche de la tâche HIWM (Malleret et al., 2010). Cet effet facilitateur de l'augmentation des performances par l'augmentation de la LTD était moins visible pour une tâche proche de la tâche LIWM utilisée ici, probablement en raison d'un effet seuil car les performances sont de base plus élevées dans cette tâche (qui était réalisée sur plusieurs jours – apprentissage distribué – dans cet article). En revanche, l'étude de Western Blot de notre équipe après la tâche LIWM avait déjà suggéré que des phénomènes de LTD pourraient avoir lieu après cette tâche (Fraize et al., 2017).

Concernant l'amplitude de la dépression synaptique observée qui est de l'ordre de 5% et qui dure environ 3-4h, il est difficile de la relier à des données de la littérature car la mesure d'un phénomène *LTD-like* n'a jamais été directement réalisée *in vivo* à la suite d'un apprentissage. En revanche, une revue de cette littérature nous apprend que l'induction artificielle de LTD homosynaptique à la synapse PP-DG est également difficile à obtenir *in vivo*. En effet, une LTD hétérosynaptique peut être facilement induite *in vivo* par exemple au niveau de la voie perforante

médiale (MPP) par induction d'une LTP sur la voie perforante latérale (LPP), avec une amplitude de 30% de dépression (mesurée sur la pente des fEPSPs) et d'une durée de 3 jours au moins (Doyère et al., 1997a). Cependant, l'induction d'une LTD homosynaptique directement dans l'une des voies n'induit une dépression synaptique que chez une partie des animaux avec une amplitude de 5 à 10% et d'une durée d'environ moins 1h (Gonzalez et al., 2014). La grande variabilité dans l'induction de la LTD homosynaptique *in vivo* pourrait provenir de facteurs variés tels que le niveau de stress comportemental auquel l'animal est exposé avant induction de LTD. En effet, des études montrent que le stress faciliterait l'induction de la LTD (Artola et al., 2006; Xu et al., 1997). Cette facilitation de la LTD se ferait au détriment de la LTP, ce qui suggère un décalage métabolique du seuil de plasticité selon le modèle BCM (Cooper and Bear, 2012). Dans nos tâches comportementales, il n'y a absolument aucune raison de penser que le niveau de stress des animaux en LIWM soit plus élevé qu'en HIWM ou en RM (au contraire, si différence de niveau de stress il y a, on pourrait même penser que les rats testés en LIWM sont peut-être moins stressés que ceux testés en HIWM au vu des performances meilleures en LIWM qu'en HIWM). Cependant, si des facteurs comportementaux tels que le stress peuvent influencer la direction de la plasticité synaptique vers la LTD, on peut également penser que des facteurs cognitifs comme l'oubli adaptatif peuvent également modifier la transmission synaptique.

Dans notre étude, les changements synaptiques que nous observons ne correspondent pas à une plasticité induite, mais à une dépression physiologiquement observable post-apprentissage dans une tâche qui met en jeu l'oubli adaptatif. Etant donné que cet oubli permettrait l'effacement d'informations préalablement stockées en WM (et relatives aux essais précédents), on peut supposer que la *LTD-like* observée correspondrait davantage à un phénomène de dépotentialisation, qui partagerait néanmoins les mêmes mécanismes que la LTD et qui est d'ailleurs plus facile à induire *in vivo* qu'une LTD (Bear and Abraham, 1996). En effet, on peut supposer que le stockage des informations en WM impliquerait des processus de potentialisation synaptique, et plus particulièrement de STP (Park et al., 2014), et que la dépotentialisation serait le mécanisme d'oubli/effacement de ces informations. Contrairement aux phénomènes de STP qui seraient de courte durée durant la tâche, la dépotentialisation que l'on observe après la tâche LIWM dure 3-4 heures et impliquerait donc des mécanismes de la phase tardive de la LTD. Etant donné que cette phase tardive impliquerait des phénomènes de plasticité structurale, il pourrait donc être intéressant d'étudier la densité et le nombre d'épines dendritiques après la tâche LIWM pour tenter d'observer une diminution de la densité et du nombre de ces épines qui irait dans le sens d'une LTD.

Une autre question qui se pose concernant la dépression synaptique observée à la suite de la tâche LIWM concerne le nombre de synapses concernées par cette dépression au sein du DG. En effet, dans notre étude nous avons implanté 8 électrodes d'enregistrement LFP dans le DG de chaque rat. Cependant, dans les résultats de transmission synaptique que nous avons présentés, pour chaque rat nous avons utilisé la pente moyenne sur l'ensemble des réponses évoquées dans toutes les électrodes répondant aux critères définis en méthodes (entre 3 et 8 électrodes par rat). Etant donné que la dépression synaptique est visible à l'échelle de la population de rats, cela suggère que les modifications synaptiques sont plutôt généralisées à l'ensemble des électrodes d'un même rat. Par conséquent, le phénomène *LTD-like* observé serait plutôt généralisé à de multiples synapses du DG. Pour tester cette hypothèse, nous avons calculé l'écart-type moyen intra-animal et inter-électrodes (pour évaluer les différences entre électrodes), et comparé cet écart-type entre la *Baseline* et le Jour 1 par créneaux de 6h pour le groupe LIWM (**Figure 55**). De manière intéressante, on observe que la variabilité entre électrodes n'est pas augmentée dans les 3 premières heures qui suivent le comportement le Jour 1 en LIWM par rapport à la *Baseline*, période qui correspond à la dépression

synaptique observée (cette variabilité augmente néanmoins plusieurs heures plus tard). Ce résultat confirmerait donc que la dépression synaptique post-LIWM (dans les 3 heures qui suivent le comportement) serait bien généralisée et de même amplitude globale à toutes les électrodes. On peut supposer que l'accumulation des nombreux essais (40 par jour) dans cette tâche LIWM entraînerait une mise en mémoire massive d'informations en WM (sollicitant de nombreuses synapses), qui nécessiterait donc un oubli adaptatif massif (également au niveau de ces nombreuses synapses) pour permettre l'effacement (« remise à zéro ») de ces informations en WM, potentiellement par un processus *LTD-like* généralisé et prolongé. A l'inverse, et pour comparaison, nous verrons plus loin que dans le groupe RM, impliquant le stockage à long terme d'informations, les modifications synaptiques seraient plus spécifiques des synapses impliquées dans l'engramme, et présenteraient donc une variabilité plus importante entre les électrodes. Ces résultats concernant la faible variabilité entre électrodes pour la dépression synaptique après la tâche LIWM n'excluent cependant pas la possibilité que cette *LTD-like* soit de nature hétérosynaptique, déclenchée par des phénomènes de LTP dans des populations neuronales du DG non enregistrées.

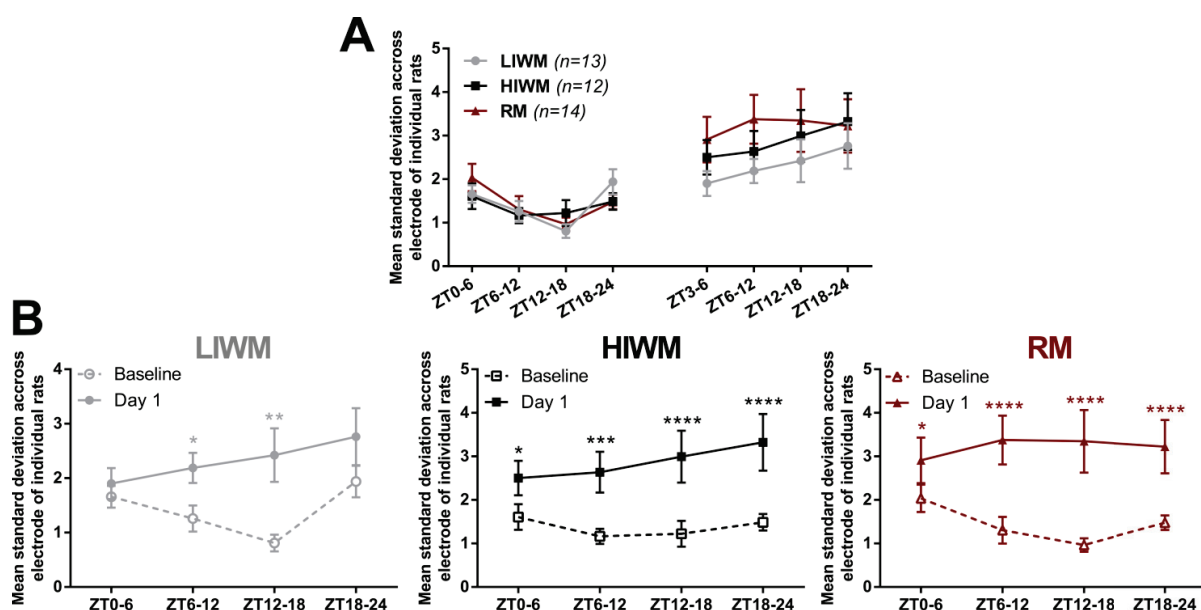


Figure 55: Variations intra-animales et inter-électrodes de la pente des fEPSPs en Baseline et au Jour 1.
A) Evolution de l'écart-type moyen intra-animale inter-électrodes sur la pente des EPSPs par créneau de 6h en Baseline et au Jour 1 pour les trois tâches. Aucune différence significative n'est détectée entre les trois groupes en Baseline et au Jour 1. ANOVA 2 sur la Baseline : Temps [F (3,108) = 13.05; $p < 0.0001$], Groupe [F (2,36) = 0.03859; $p = 0.9622$], Temps x Groupe [F (6,108) = 1.950; $p = 0.0792$]. ANOVA 2 sur le Jour 1 : Temps [F (3,108) = 3.396; $p = 0.0205$], Groupe [F (2,36) = 0.9178; $p = 0.4085$], Temps x Groupe [F (6,108) = 0.5326; $p = 0.7824$]. **B)** Pour chacune des 3 tâches, comparaison de l'écart-type moyen intra-animale et inter-électrodes pour la pente des fEPSPs entre la Baseline et le Jour 1, par créneaux de 6h. ANOVA 2 LIWM : Temps [F (3,36) = 3.004; $p = 0.0430$], Condition [F (1,12) = 26.37; $p = 0.0002$], Temps x Condition [F (3,36) = 2.802; $p = 0.0537$]. ANOVA 2 HIWM : Temps [F (3,33) = 1.855; $p = 0.1564$], Condition [F (1,11) = 7.942; $p = 0.0167$], Temps x Condition [F (3,33) = 1.635; $p = 0.2001$]. ANOVA 2 RM : Temps [F (3,39) = 1.201; $p = 0.3222$], Condition [F (1,13) = 12.18; $p = 0.0040$], Temps x Condition [F (3,39) = 5.122; $p = 0.0044$]. Les étoiles représentent les p -value des tests post-hoc.

Dans l'équipe, nous commençons à mettre en place des stratégies expérimentales plus causales afin de déterminer le rôle direct de la LTD sur l'oubli adaptatif et les performances en LIWM. Précédemment avec un protocole distribué sur 10 jours, il a été montré que la lésion bilatérale du DG dorsal entraîne des déficits de performances dans la tâche LIWM (Joseph et al., 2015). Ce résultat suggère qu'un processus ayant lieu au sein du DG est bien nécessaire pour des performances de WM optimales, et on peut suggérer que ce processus serait l'oubli adaptatif qui se manifesterait par la LTD que nous observons dans ce chapitre. Afin de déterminer si les processus de plasticité synaptique à

long terme (nécessitant la synthèse protéique) ayant lieu après la tâche LIWM au Jour 1 sont importants pour les performances comportementales le lendemain, nous avons utilisé une approche pharmacologique dans une étude annexe sur un autre groupe de rats non implantés (matériels et méthodes en Annexe II). Nous avons utilisé un inhibiteur de la synthèse protéique, l'anisomycine, afin d'inhiber tous les phénomènes de plasticité à long terme (tels que la LTP ou la LTD) dont la phase tardive nécessite la synthèse protéique. L'injection d'anisomycine (ou de solution saline pour le groupe contrôle) était réalisée sur les rats immédiatement après le Jour 1 d'apprentissage de la tâche LIWM. Nous n'avons pas observé d'effet significatif de cette inhibition de la synthèse protéique sur les performances au Jour 2 en LIWM, même si les performances du groupe anisomycine semblent inférieures au groupe contrôle (**Figure 56A**). Il est possible qu'en augmentant l'effectif dans les deux groupes nous obtenions un effet significatif, ce qui pourrait suggérer que l'inhibition du processus de LTD post-LIWM empêcherait l'oubli adaptatif et perturberait les performances au Jour 2. Cependant, l'absence d'effet significatif pourrait être dû au fait que nous n'avons pas ciblé spécifiquement la LTD avec cette injection pharmacologique, et que l'inhibition devrait peut-être se faire non pas de manière systémique mais en intra-cérébral au niveau du DG. Alternativement, il est aussi possible que le processus de LTD ait déjà commencé avant l'injection d'anisomycine au cours de la tâche en elle-même (et on en observerait seulement la fin dans les 3 heures qui suivent le comportement, comme on l'a mentionné précédemment), et donc que l'injection d'anisomycine post-comportement soit trop tardive pour inhiber l'oubli adaptatif et perturber les performances.

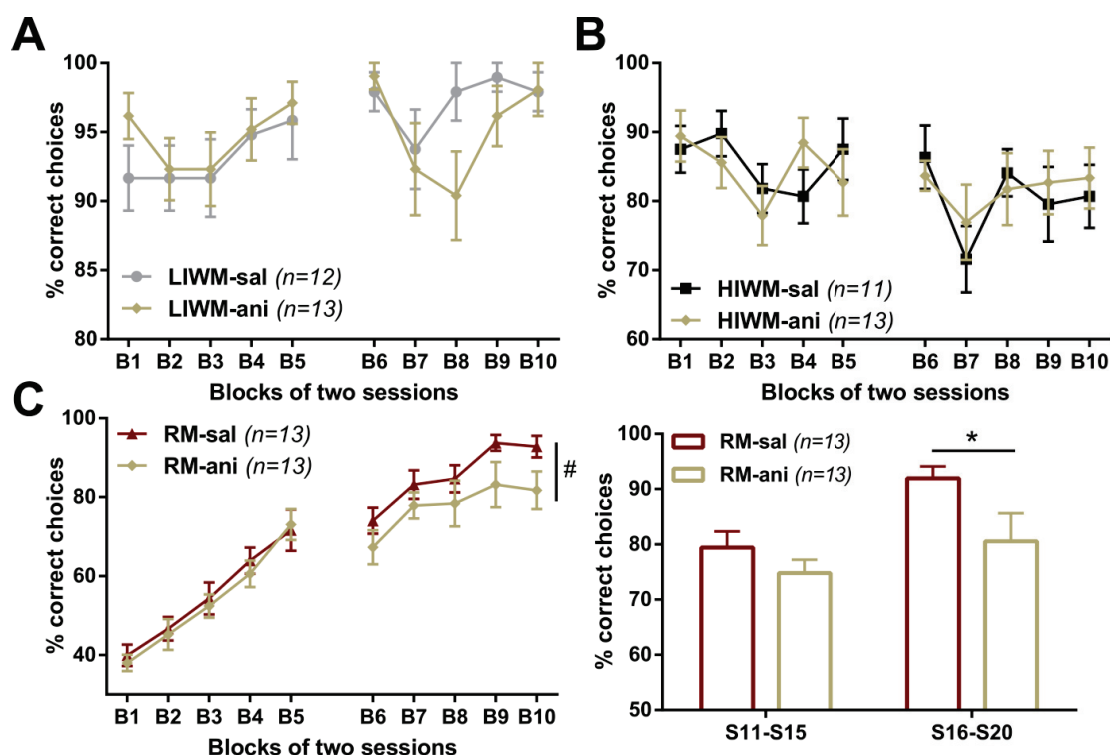


Figure 56: Effet de l'inhibition de la synthèse protéique sur les performances comportementales dans les tâches LIWM, HIWM et RM. A) Pas d'effet significatif de l'inhibition de la synthèse protéique sur les performances en LIWM. Evolution du pourcentage de choix corrects par blocs de deux sessions (B1 à 5 au Jour 1 et B6 à 10 au Jour 2) pour le groupe LIWM injecté avec une solution saline (LIWM-sal) et pour le groupe LIWM injecté avec la solution d'anisomycine (LIWM-ani). ANOVA 2 au Jour 1: Bloc [$F(4,92) = 1.584$; $p = 0.1852$], Groupe [$F(1,23) = 0.7977$; $p = 0.3810$], Bloc \times Groupe [$F(4,92) = 0.3050$; $p = 0.8740$]. ANOVA 2 au Jour 2: Bloc [$F(4,92) = 2.362$; $p = 0.0589$], Groupe [$F(1,23) = 2.675$; $p = 0.1156$], Bloc \times Groupe [$F(4,92) = 1.107$; $p = 0.3582$]. B) Pas d'effet significatif de l'inhibition de la synthèse protéique sur les performances en HIWM. ANOVA 2 au Jour 1: Bloc [$F(4,88) = 1.615$; $p = 0.1776$], Groupe [$F(1,22) = 0.04915$; $p = 0.8266$], Bloc \times Groupe [$F(4,88) = 1.044$; $p = 0.3892$]. ANOVA 2 au Jour 2: Bloc [$F(4,88) = 1.770$; $p = 0.1421$], Groupe [$F(1,22) = 0.1205$; $p = 0.7317$], Bloc \times Groupe [$F(4,88) = 0.3404$; $p = 0.8500$]. C) Effet délétère de l'inhibition de la synthèse protéique sur la consolidation mnésique en RM. A

gauche, évolution du pourcentage de choix corrects en fonction des blocs de deux sessions (B1 à 5 au Jour 1 et B6 à 10 au Jour 2) pour le groupe RM injecté avec une solution saline (RM-sal) et pour le groupe RM injecté avec la solution d'anisomycine (RM-ani). ANOVA 2 au Jour 1: Bloc [$F(4,96) = 44.73; p < 0.0001$], Groupe [$F(1,24) = 0.1649; p = 0.6883$], Bloc \times Groupe [$F(4,96) = 0.2005; p = 0.9375$]. ANOVA 2 au Jour 2: Bloc [$F(4,96) = 7.948; p < 0.0001$], Groupe [$F(1,24) = 4.881; p = 0.0370$], Bloc \times Groupe [$F(4,96) = 0.2788; p = 0.8910$]. Le signe # indique l'effet significatif du facteur Groupe au Jour 2. A droite, comparaison du pourcentage de choix corrects dans les cinq premières et les cinq dernières sessions du Jour 2 pour les deux groupes RM-sal et RM-ani. ANOVA 2: Sessions [$F(1,24) = 8.781; p < 0.0001$], Groupe [$F(1,24) = 4.881; p = 0.0370$], Sessions \times Groupe [$F(1,24) = 1.192; p = 0.2858$]. La significativité du test post-hoc est représentée par une étoile pour les cinq dernières sessions ($p = 0.0413$).

Potentialisation synaptique tardive post-HIWM et saturation des capacités d'oubli ?

Au contraire de ce qu'on observe pour le groupe LIWM, nous avons observé que la pente des fEPSPs à la synapse PP-DG tend à être potentialisée (d'environ 4%) au Jour 1 par rapport à la *Baseline* dans le groupe HIWM, en particulier pour la période 3-15h qui suit le comportement (**Figure 36B**). La potentialisation que nous observons post-comportement dans le groupe HIWM est en accord avec des résultats précédents de l'équipe en Western Blot (Fraize et al., 2017). Dans cette étude, il avait été montré que l'apprentissage distribué de la tâche HIWM entraîne au bout de 10 jours, dans le DG, une augmentation de la quantité protéique de GluA1 et de sa phosphorylation. Une augmentation massive (+60%) de la phosphorylation de CaMKII dans le DG a également été observée dans la même étude. Le maintien transitoire de la phosphorylation de CaMKII constitue un mécanisme essentiel de la LTP qui permet la phosphorylation et l'exocytose des AMPARs contenant GluA1, et qui aboutit à l'augmentation du nombre d'AMPARs-GluA1 à la synapse, et donc à la potentialisation de la transmission synaptique. Le fait qu'une augmentation de la quantité protéique de GluA1 soit également observée après la tâche HIWM pourrait suggérer la mise en place de la phase tardive d'une LTP qui impliquerait la synthèse protéique, notamment de nouveaux AMPARs. Notre étude semble donc confirmer l'existence de phénomènes *LTP-like* après la tâche HIWM.

Cette potentialisation synaptique est en outre négativement corrélée aux performances au Jour 2 (**Figure 37B**), ce qui suggère qu'elle serait délétère pour les performances en HIWM, et donc potentiellement pour l'oubli adaptatif. En effet, contrairement à la LTD que l'on observe en LIWM et qui permettrait l'effacement des informations précédemment stockées en WM, ce phénomène *LTP-like* en HIWM observé le Jour 1 pourrait empêcher cet effacement des informations acquises durant la journée. Celles-ci pourraient donc interférer proactivement avec les performances des animaux lorsqu'ils sont testés le lendemain (au Jour 2). C'est d'ailleurs ce que l'on observe avec l'effet inter-sessions des interférences au Jour 2, c'est à dire dès les premiers essais (T1+T2) des premières sessions (S11-15) du Jour 2, un résultat qui suggère que des informations encodées la veille (jour 1) pourraient toujours être stockées au Jour 2 et interférer avec les performances des rats ce jour là (**Figure 34C**). On peut donc s'interroger sur l'effet cognitif de la potentialisation post-comportement en HIWM, et il est possible que cette potentialisation renforce le maintien en mémoire des informations stockées en WM au lieu de les effacer. On pourrait voir ce phénomène comme une forme de consolidation des informations en mémoire, mais qui contrairement à ce qu'on observe dans la tâche RM aurait un effet délétère sur les performances en HIWM nécessitant l'oubli adaptatif. En rejoignant les conclusions de l'article du Chapitre 1 (Missaire et al., 2017) sur la durée de stockage en WM, il est difficile de savoir si les informations qui restent stockées en HIWM au Jour 1 le sont au sein de la WM ou bien dans une forme de mémoire intermédiaire ou à long terme (même si le fait que la potentialisation que l'on observe semble perdurer dans le temps au moins 12 heures peut nous laisser penser qu'il s'agit bien d'un stockage relativement durable des informations interférentes).

Afin de déterminer le rôle du DG dans la tâche HIWM, notre équipe a précédemment réalisé des lésions bilatérales du DG, et a observé non pas un déficit de performances par rapport au groupe

contrôle comme en LIWM, mais une augmentation des performances à la fin des 10 jours d'apprentissage (Joseph et al., 2015). On peut donc supposer qu'en ayant supprimé le DG, on a empêché le stockage d'informations interférentes (qui impliquerait peut-être la LTP que nous avons observé), et par conséquent qu'on a inhibé leur impact délétère (par interférences proactives) sur les performances en HIWM. Afin de déterminer le rôle des phénomènes de plasticité synaptique à long terme dans le DG sur les performances en HIWM, nous avons, comme pour la tâche LIWM, adopté une approche pharmacologique avec un inhibiteur de la synthèse protéique (censé inhiber la phase tardive dépendante de la synthèse protéique de la LTP et de la LTD). Nous n'avons observé aucun effet de l'anisomycine sur les performances des rats au Jour 2 en HIWM (**Figure 56B**). On peut suggérer que cette absence d'effet est due au fait que nous n'avons pas ciblé spécifiquement la LTP qui a lieu après la tâche HIWM. En effet, il est possible que la tâche HIWM entraîne comme la tâche LIWM des phénomènes de LTD afin de permettre l'oubli adaptatif des informations stockées en WM, mais que cette LTD soit masquée par des phénomènes de LTP de plus grande ampleur causés par la répétitivité de la tâche (et l'accumulation des informations en WM). Ainsi, en inhibant globalement la synthèse protéique on inhiberait à la fois la LTD (qui permettrait l'amélioration des performances en WM par l'oubli) et la LTP (qui aurait un effet délétère sur les performances), ce qui aboutirait à une absence d'effet comportemental global. En effet, si on s'intéresse de nouveau à nos résultats électrophysiologiques, on constate une certaine hétérogénéité parmi les électrodes au sein d'un même rat (pour la pente des fEPSPs) au Jour 1 post-HIWM, qui pourrait être due à des influences locales de synapses plus potentialisées ou plus déprimées (**Figure 55**). L'écart-type intra-animal inter-électrode pour la pente des fEPSPs semble en effet plus augmentée au Jour 1 post-HIWM qu'au Jour 1 post-LIWM. Il est intéressant de noter ici que nous observons les mêmes phénomènes *LTP-like* après la tâche HIWM et la tâche RM, mais ces processus de plasticité n'ont visiblement pas le même rôle étant donné que, comme nous le verrons plus loin, l'inhibition de la synthèse protéique (et donc de la LTP) après la tâche RM altère les performances le lendemain.

En résumé, nous avons montré des modifications bidirectionnelles de plasticité synaptique à long terme après deux tâches de WM impliquant des niveaux différents d'interférences proactives. Nous faisons l'hypothèse que la tâche LIWM impliquerait un oubli adaptatif efficace des informations précédemment stockées en mémoire, et qui se traduirait par un phénomène de LTD apparaissant précocement immédiatement après le comportement. En revanche, pour la tâche HIWM, nous supposons que l'oubli adaptatif non efficace des essais réalisés le Jour 1 entraînerait un phénomène de LTP tardif qui serait néfaste pour les performances comportementales dans cette tâche le lendemain. Les mécanismes entraînant ces deux phénomènes opposés restent néanmoins à élucider, et nous discuterons dans la discussion générale de l'implication possible des processus de séparation de *pattern* et de neurogénèse ayant lieu dans le DG et qui pourraient expliquer nos résultats électrophysiologiques.

Consolidation en mémoire à long terme (RM) et phénomène *LTP-like* tardif

Grâce à la comparaison intra-créneau horaire entre la pente des fEPSPs à la synapse PP-DG en *Baseline* et au Jour 1, nous avons pu mettre en évidence un phénomène tardif de potentialisation synaptique entre 12 et 21h post-Jour 1 de la tâche RM, de l'ordre de 4% (**Figure 36B**). Nous pensons donc apporter ici une preuve expérimentale supplémentaire du critère de détectabilité de l'hypothèse SPM, qui prédit que le stockage des informations en mémoire à long terme induit des phénomènes de plasticité synaptique, et notamment de LTP. De plus, nos résultats suggèrent un lien entre cette potentialisation synaptique et les performances comportementales, et nous avons montré que l'augmentation de pente des fEPSPs (en particulier entre 6-12 et 21h post-comportement) pourrait prédire de bonnes performances au Jour 2 (en particulier dans les 5 dernières sessions) (**Figure 37C**).

Ainsi, non seulement nous avons pu détecter des changements synaptiques post-comportement dans le groupe RM allant dans le sens d'une LTP, mais il semblerait que cette LTP ait en plus un rôle actif dans la consolidation mnésique de la règle de la tâche RM. Nos résultats sont donc en accord avec plusieurs études montrant des augmentations de transmission synaptique *in vivo* associées à la formation de la mémoire à long terme dans différentes tâches mnésiques (Clarke et al., 2010; Gruart et al., 2006; Moser et al., 1994; Whitlock et al., 2006). Il est intéressant de noter ici que nous observons les mêmes phénomènes *LTP-like* après les tâches HIWM et RM, mais avec un lien inverse avec les performances comportementales le lendemain. Les processus cognitifs mis en jeu dans ces deux tâches en lien avec la plasticité synaptique seraient donc certainement distincts.

Au sein de l'équipe, deux autres études ont précédemment tenté de disséquer les mécanismes moléculaires associés à la formation de la mémoire à long terme en utilisant la même tâche RM que celle utilisée dans notre expérience (le protocole utilisé correspondait néanmoins à un apprentissage distribué sur 10 jours) (Fraize et al., 2017; Joseph et al., 2015). Tout d'abord, une étude immunohistochimique montre que cet apprentissage en RM induit une augmentation de l'expression d'IEGs (Zif268, c-Fos) dans plusieurs structures cérébrales dont le DG (mais aussi dans CA1, CA3, PFC et le cortex entorhinal latéral) (Joseph et al., 2015). Cette activation de l'expression d'IEGs est un bon indicateur de l'activité neuronale, et potentiellement de l'induction d'une phase précoce de la LTP qui permettrait de consolider en mémoire la règle de la tâche RM. Cette activation des IEGs pourrait également être due à la réactivation des traces mnésiques (en particulier correspondant à la règle de la tâche et nécessaire à l'accomplissement de cette dernière) déjà consolidées par la LTP (Tayler et al., 2013). Notre équipe a donc ensuite adopté une approche de Western Blot afin de quantifier l'expression protéique de marqueurs clés de la plasticité synaptique (LTD et LTP) (Fraize et al., 2017). Toujours en adoptant un entraînement distribué, l'étude de Western Blot n'a pas détecté de modifications des quantités protéiques des AMPARs ou des NMDARs après 10 jours de comportement en RM (dans les aires hippocampiques ou le PFC). Ces modifications auraient indiqué une phase plus tardive de la LTP caractérisée par la synthèse et l'ajout de nouveaux AMPARs et NMDARs à la synapse. Cependant, on peut penser que cette absence de modifications est due au fait que l'analyse protéique a été réalisée à la fin des 10 jours d'entraînement en RM, au moment où les rats ont déjà bien appris la règle de la tâche (plus de 80% de choix corrects) et n'ont plus besoin de consolider l'information. L'activation neuronale (activation IEGs) détectée après le 10^{ème} jour en RM dans l'étude précédente pourrait donc en réalité correspondre à la réactivation de la mémoire de la règle et non pas à sa consolidation. Notre étude électrophysiologique combinée à l'utilisation d'un protocole massé en 2 jours a donc permis d'étudier la plasticité synaptique, en direct, durant une période où la consolidation mnésique a bien lieu, et nous avons ainsi pu mettre en évidence le phénomène de LTP tardif.

L'originalité de notre approche a été d'enregistrer les changements synaptiques en continu à la suite de la première journée d'apprentissage en RM, et c'est grâce à ces enregistrements continus de longue durée que nous avons pu mettre en évidence le phénomène *LTP-like* retardé dans le temps. En effet, la plupart des études sur les modifications de transmission synaptique post-apprentissage n'enregistrent les fEPSPs que pendant les premières heures qui suivent l'apprentissage en question, quand elles ne le font pas uniquement durant l'apprentissage lui-même (Clarke et al., 2010; Gruart et al., 2006; Whitlock et al., 2006). Cependant, si l'on avait enregistré les fEPSPs uniquement dans les premières heures post-comportement du groupe RM, nous n'aurions détecté aucune modification de la transmission synaptique. Par conséquent, la difficulté de mettre en évidence des phénomènes de LTP en lien avec une tâche de mémoire à long terme dans la littérature pourrait provenir en partie de la fenêtre de temps analysée post-apprentissage. Il est en effet connu que des réorganisations critiques du

sommeil (et en particulier du SP) peuvent avoir lieu jusqu'à 24h après l'apprentissage de tâches de RM (Smith, 1996). Il semble donc très probable qu'il en soit de même pour la transmission synaptique. Notre étude est donc la première à mettre en évidence une modification de la transmission synaptique tardive à la suite d'une tâche de mémoire à long terme. Il n'est cependant pas exclu qu'une potentialisation synaptique plus précoce des réponses synaptique ait lieu mais ne soit pas enregistrée au niveau de nos électrodes, qui ne correspondent finalement qu'à une partie du DG du rat. De plus, il est potentiellement envisageable que le phénomène de potentialisation synaptique tardif que nous observons soit plutôt homéostatique, c'est à dire qu'il permettrait de compenser des phénomènes *LTD-like* qui auraient lieu au cours de la tâche RM. Cependant, le fait que cette LTP soit corrélée positivement avec les performances le lendemain irait plutôt à l'encontre de cette hypothèse et suggérerait davantage un rôle actif de celle-ci dans la consolidation mnésique des informations en RM.

Dans notre étude, le pourcentage de potentialisation synaptique observé après la tâche RM est faible, de l'ordre de 4%. Cependant, ce faible pourcentage de potentialisation est certainement beaucoup plus compatible avec des processus physiologiques de stockage de la mémoire que les potentialisations massives (de plus de 100% parfois) observées après inductions artificielles de LTP *in vivo*. De plus, nous avons utilisé des enregistrements extracellulaires. Les fEPSPs que nous analysons proviennent donc de la superposition de courants extracellulaires synaptiques à de multiples synapses voisines de l'électrode (Chaillan et al., 2008). Par conséquent, de fortes augmentations de la transmission synaptique à des synapses individuelles pourraient être en partie annulées à l'échelle de la population par des modifications inverses ou par l'absence de modifications à d'autres synapses. En effet, les études sur les cellules engrammes suggèrent que seulement 10 à 30% des neurones d'un circuit donné seraient recrutés pour le stockage d'une mémoire, avec par exemple 20% des cellules pyramidales de CA1 qui expriment c-Fos après exploration d'un nouveau contexte (Tanaka et al., 2018). En outre, seulement une fraction des synapses de ces neurones engrammes serait modifiée par la mémoire. Par exemple, Matsuo et collègues ont montré que l'augmentation du recrutement synaptique de GluA1 dans CA1 après un conditionnement contextuel à la peur ne concerne que 3% des épines dendritiques (Matsuo et al., 2008). De la même façon, le groupe de Bear n'a détecté une potentialisation synaptique dans CA1 après une tâche d'*inhibitory avoidance* que dans 12 électrodes LFPs sur 44 (Whitlock et al., 2006). A l'inverse, d'autres études ont montré que des changements cellulaires associés à la mémoire pourraient tout de même être détectés dans une large population neuronale. Par exemple, il a été montré que des apprentissages induisent des changements généralisés de plasticité structurale (par exemple, une augmentation de la densité des épines dendritiques) (Moser, 1999), ou d'activations des IEGs (Joseph et al., 2015; Rosier et al., 2018). Il a de plus été montré que les modifications de transmission synaptique liées à l'apprentissage peuvent être enregistrées avec des électrodes extracellulaires de manière assez généralisée par exemple à la synapse CA3-CA1 *in vivo* (Clarke et al., 2010) et *in vitro* (Pavlovsky et al., 2017), sans avoir besoin d'utiliser plusieurs électrodes LFPs pour détecter des modifications locales de transmission synaptique comme dans l'article du groupe de Bear (Whitlock et al., 2006). De la même façon, dans notre étude, les modifications de la transmission synaptique ont été observées sur la moyenne de toutes les électrodes (avec des fEPSPs corrects) pour un rat donné. Il existe donc une contradiction apparente entre des modifications synaptiques très spécifiques des synapses impliquées dans l'engramme, et la détection plus généralisée de changements synaptiques associés à l'apprentissage. Le groupe d'Alarcon avance l'explication suivante pour expliquer ce paradoxe. Les changements synaptiques généralisés pourraient non seulement correspondre au stockage de l'information en tant que tel (engramme), mais également à l'établissement de l'infrastructure neuronale du circuit autour de l'engramme afin de permettre la gestion de cet engramme (accès pour le rappel, intégration) et la coordination de l'information stockée avec les connaissances précédemment acquises (Pavlovsky et al., 2017). Cette

explication fait notamment écho à la théorie cognitive selon laquelle les souvenirs se forment au sein du cadre des connaissances de l'individu, de son « schéma » mental (Bartlett, 1932). En conclusion, le phénomène de LTP que nous observons après la tâche RM (qui semble être un phénomène assez généralisé car non localisé au niveau d'une seule électrode pour chaque rat) pourrait non seulement correspondre au stockage de l'information de la règle de la tâche, mais également à l'intégration de cette information dans un réseau plus large, hippocampique et certainement aussi extrahippocampique. Il est cependant à noter que même si les modifications de transmission synaptique post-RM sont observables à l'échelle de toutes les électrodes pour un rat donné, il pourrait y avoir des variations locales entre les électrodes. En effet, si l'on calcule l'écart-type moyen intra-animal et inter-électrodes, on observe une augmentation de la variabilité inter-électrodes entre la *Baseline* et le Jour 1, pour la tâche RM en particulier (mais également pour les tâches LIWM et HIWM) (**Figure 55**). Cette augmentation de la variabilité de la pente des EPSPs après apprentissage par rapport à la *Baseline* reproduit les résultats de l'article du groupe de Bear (Whitlock et al., 2006), et pourrait traduire une certaine spécificité des modifications synaptiques qui pourraient affecter différemment des synapses locales. Cependant, dans notre étude nous pouvons quand même détecter des modifications de la transmission synaptique à l'échelle de la moyenne de toutes les électrodes.

L'hétérogénéité du groupe RM, qui peut se diviser entre *Slow* et *Fast learners*, est sans doute en partie responsable de la grande variabilité de la pente des fEPSPs au Jour 1 à l'échelle de toute la population. En effet, nous avons vu précédemment que les rats n'apprennent pas la règle de la tâche RM au même rythme au Jour 1. La nécessité de consolidation mnésique (et donc l'implication de phénomènes *LTP-like*) serait ainsi d'autant plus nécessaire pour les *Slow learners* à la fin du Jour 1. Les résultats de la transmission synaptique divisée entre ces deux groupes suggèrent en effet que la LTP tardive serait plus massive chez les *Slow learners* (**Figure 90**), même si les faibles effectifs dans les deux groupes entraînent une importante variabilité qui ne permet pas de l'affirmer. Ainsi, une interprétation possible est que les *Fast learners* ont déjà consolidé de manière systémique la règle de la tâche, dont le stockage ne serait plus dépendant du DG mais davantage de réseaux néocorticaux, en accord avec la théorie standard de la consolidation.

Notre approche corrélative et descriptive permet de faire un lien entre la LTP observée dans le DG après la tâche RM et les performances mnésiques le lendemain. Précédemment dans l'équipe, il avait été montré que des lésions bilatérales du DG dorsal entraînent un déficit d'apprentissage de la tâche RM sur 10 jours (Joseph et al., 2015), ce qui démontrait un rôle du DG pour l'acquisition et/ou la consolidation mnésique de la règle. Afin de déterminer plus précisément le rôle de phénomènes de plasticité synaptique à long terme ayant lieu au sein du DG (par exemple la LTP que nous observons) après la tâche RM, nous avons (comme indiqué précédemment pour les tâches LIWM et HIWM, **Figure 56**) utilisé une approche pharmacologique d'inhibition de la synthèse protéique après le premier jour de comportement. Nous avons ainsi observé que les rats injectés à l'anisomycine ont des performances plus basses au Jour 2 que les rats injectés avec une solution saline (avec en particulier un impact important sur les 5 dernières sessions du Jour 2, quand les rats contrôles atteignent un plateau de performances maximales indiquant une bonne consolidation de la règle de la tâche en RM). Ce résultat reproduit des données de la littérature montrant un effet de la même dose d'anisomycine sur les performances dans des tâches de mémoire à long terme (Blundell et al., 2008; Engelmann, 2009; Ryan et al., 2015; Wanisch and Wotjak, 2008). On peut ainsi supposer que l'anisomycine a perturbé la consolidation mnésique en empêchant le phénomène tardif de LTP que nous avons observé dans le DG, ce qui suggérerait un rôle causal de cette LTP pour la mise en mémoire. Cependant, il serait intéressant d'inhiber plus spécifiquement la LTP, et non pas la plasticité synaptique en général pour confirmer ce rôle causal, et de le faire plus localement au niveau du DG.

C) Discussion sur l'impact des états de vigilance sur les modifications de transmission synaptique post-comportement

L'éveil actif et le sommeil paradoxal, des états plus plastiques

Nous avons regardé plus précisément les modifications de la pente des fEPSPs à la synapse PP-DG post-comportement en discriminant les différents états de vigilance, afin d'étudier le rôle de ces états dans la modulation de la plasticité synaptique induite par l'apprentissage. Nous avons constaté que les changements (dépression ou potentialisation synaptique) sont plus marqués durant l'aWK et le PS pour les trois tâches (**Figure 38**). Ces deux états seraient donc particulièrement favorables à la plasticité synaptique dans un sens ou dans l'autre. De manière intéressante, l'aWK et le PS sont les seuls états au cours desquels on trouve des oscillations thêta marquées dans l'hippocampe (voir le pic dans la bande thêta pour ces deux états sur la **Figure 95** de l'annexe II). On peut donc supposer que le rythme thêta serait particulièrement impliqué dans la régulation de la plasticité synaptique, ce qui est d'ailleurs suggéré par la littérature. En effet, il a été montré qu'une stimulation téτανique induit une LTP dans l'hippocampe si elle est appliquée durant le pic positif d'une oscillation thêta, alors qu'elle a plutôt tendance à induire une dépression si elle est induite dans le creux du thêta (Huerta and Lisman, 1995; Pavlides et al., 1988). Ainsi, le thêta hippocampique aurait un rôle bidirectionnel dans la modulation de la plasticité synaptique, ce qui expliquerait que nous retrouvons des modifications synaptiques plus marquées dans les états d'aWK et de PS. Les oscillations gamma, qui sont également présentes en PS comme en aWK dans l'hippocampe, pourraient également jouer un rôle dans cette modulation bidirectionnelle de la plasticité synaptique, étant donné que (comme pour le thêta) l'induction de LTP dans les pics ou les creux de gamma peut conduire à une potentialisation ou une dépression synaptique respectivement (Wespatat et al., 2004). Enfin, ces deux états d'aWK et de PS sont des états durant lesquels les niveaux d'acétylcholine sont importants. Or, l'acétylcholine régulerait le seuil d'induction de la LTP et de la LTD (Buchanan et al., 2010). Nous avons également remarqué que la dépression synaptique suivant la tâche LIWM s'observe également durant le SWS. Ce résultat irait dans le sens d'un rôle du SWS dans la dépression synaptique et l'oubli des informations non pertinentes qui lui serait associé. En effet, Tononi et Cirelli ont suggéré un rôle de la SWA du SWS pour la dépression synaptique généralisée lors du sommeil (*synaptic downscaling*) (Tononi and Cirelli, 2014), et un mécanisme de STDP biaisé vers la t-LTD durant les *up states* des ondes lentes du SWS pourrait justifier cette hypothèse (González-Rueda et al., 2018). De plus, il a été suggéré que les SWRs du SWS pourraient avoir un lien causal dans l'induction de la dépression synaptique au cours du sommeil (Norimoto et al., 2018).

L'IS et le qWK, des états modulateurs de la plasticité synaptique?

En réalisant des corrélations entre ces modifications de pente par état et les performances comportementales des rats dans les trois tâches, nous avons tout d'abord observé que la corrélation positive entre de bonnes performances en LIWM au B5 et la dépression synaptique dans les 3 heures qui suivent est plus marquée en IS et en qWK (**Figure 39**). De manière surprenante, ce sont les deux états dans lesquels cette dépression n'était pas significative par rapport à la *Baseline*, ce qui pourrait suggérer un rôle plus fin de ces états dans la modulation de la plasticité synaptique. En particulier, l'IS présente également des oscillations thêta mêlées à des ondes lentes, qui pourraient donc avoir un rôle dans la modulation de la plasticité. On retrouve d'ailleurs cette importance de l'IS pour le lien entre performance et plasticité pour le groupe RM, avec des corrélations positives entre potentialisation et bonnes performances au Jour 2 plus marquées et plus précoces dans cet état.

L'apprentissage modifie la modulation de la transmission synaptique par les états de vigilance

Etant donné que nous avons observé des différences de transmission synaptique à l'état basal entre les différents états de vigilance (voir article Annexe I), nous avons cherché à déterminer si cette modulation différentielle selon les états était impactée par les différentes tâches comportementales. Nous avons donc comparé le *pattern* des forces synaptiques par états sur 24h de *Baseline* et sur 24h post-comportement, et nous avons observé une augmentation significative de la force de transmission en PS pour les groupes LIWM et RM au Jour 1 (**Figure 40**). Cette augmentation de la transmission synaptique en PS au Jour 1 est aussi visible pour le groupe HIWM, mais non significative. On peut donc supposer que cette augmentation de la transmission en PS (indépendamment des phénomènes de plasticité synaptique que nous observons) serait liée à des processus ayant lieu dans les trois tâches. L'activité locomotrice, la prise des récompenses alimentaires ou encore l'exposition à l'environnement spatial induites dans les 3 tâches, pourraient avoir un impact général sur la plasticité observée durant le PS. On pourrait également supposer que cette augmentation de la transmission synaptique durant le PS est liée à des apprentissages de règles qui ont lieu bien évidemment durant la tâche RM mais aussi durant les tâches de WM. En effet, Olton prenait justement l'exemple du paradigme de DNMTTP pour insister sur le fait que les tâches de WM ont également une composante de RM avec l'apprentissage de règles fixes. Ces règles permettraient à l'animal de concevoir qu'il y a, lors de ces tâches, un schéma bien particulier à retenir, avec l'existence notamment d'une phase de présentation qui est suivie d'une phase de choix, phase durant laquelle l'animal a la nécessité de choisir un nouveau bras afin de pouvoir recevoir une seconde récompense (Olton et al., 1980). L'apprentissage de ces règles impliquerait un processus de consolidation mnésique. Or, de nombreuses données expérimentales suggèrent un rôle du PS dans cette consolidation des informations en mémoire, que ce soit par ses quantités (Ravassard et al., 2016; Smith, 1996) ou par les oscillations qui le caractérisent (Boyce et al., 2016; Datta, 2000). Ainsi, l'augmentation de la force de transmission en PS suivant ces tâches pourrait participer à la consolidation mnésique des règles fixes inhérentes à ces tâches. Le fait que cette augmentation soit moins marquée pour le groupe HIWM pourrait provenir d'un apprentissage moins efficace des règles inhérentes à la tâche en raison d'un oubli moins efficace des essais précédents qui entraînerait de la confusion chez l'animal en impactant ses performances comportementales encore au Jour 2. En suivant cette hypothèse, on peut donc penser qu'un déficit d'oubli conduirait non seulement à un déficit mnésique en WM, mais également à un déficit de consolidation de la composante RM de la tâche.

Notre étude est la première à notre connaissance à montrer, après un apprentissage, un changement de modulation de la transmission synaptique par les états de vigilance. Dans les années 90, une étude a étudié les variations de la transmission synaptique par les états de vigilance à la synapse PP-DG chez des rats après une tâche de *two-way active avoidance*, en calculant un index de modulation de transmission par les états après et avant apprentissage (Bramham et al., 1994). Contrairement à notre étude, les auteurs n'ont pas montré de modification de cet index après l'apprentissage. Cependant, le calcul de cet index ne prenait en compte que deux états (PS et qWK), et les fEPSPs n'ont été collectés que sur 3h de *Baseline* et seulement pendant les 2h qui suivaient leur tâche comportementale. Il serait intéressant de systématiser cette étude de la modulation de la transmission synaptique par les états de vigilance après différentes tâches comportementales afin de disséquer les implications possibles de cette modulation pour l'apprentissage.

D) Discussion des quantités d'états de vigilance post-comportement

Oubli adaptatif et rôle négatif des quantités d'IS (tâche LIWM)

Il n'existe pas de preuves expérimentales directes sur le rôle du sommeil dans l'oubli adaptatif des informations non pertinentes au sein d'une tâche de WM, à notre connaissance. En effet, des études chez l'Homme ont suggéré que le sommeil global pourrait être bénéfique pour des tâches d'oubli dirigé (Rauchs et al., 2011) ou pour l'abstraction de la mémoire (Fischer et al., 2006; Gómez et al., 2006; Wagner et al., 2004). Cependant, le rôle spécifique des phases de sommeil n'a pas été précisé dans ces études, et il ne s'agit pas non plus d'oubli adaptatif au sein de tâches de WM. Récemment, notre équipe a montré qu'une augmentation des quantités de SWS pourrait améliorer (étude corrélative) les performances dans une tâche de HIWM distribuée sur 10 jours, spécifiquement dans les 4 premiers jours au cours desquels les performances des rats testés dans cette tâche ne sont pas encore visiblement affectées par les interférences (Fraize et al., 2016). Dans notre étude, bien que nous constations une augmentation des quantités de SWS dans les 9 premières heures qui suivent les tâches LIWM et HIWM, aucune corrélation n'a été observée entre ces quantités de SWS et l'amélioration des performances entre le Jour 1 et le Jour 2 dans ces deux tâches. Cette différence avec l'étude précédente de notre équipe peut s'expliquer par le fait qu'un apprentissage distribué avait été utilisé dans cette étude, alors qu'ici nous avons utilisé un apprentissage massé. Par conséquent, l'effet facilitateur des quantités de SWS sur les performances en HIWM observé précédemment seulement pour les 4 premières sessions (quand aucune différence de performance n'est observée entre les groupes LIWM et HIWM) (Fraize et al., 2016) ne peut s'observer dans notre étude car le sommeil n'est enregistré qu'après les 10 sessions massées du Jour 1 à la fin desquelles on observe déjà une différence de performance entre LIWM et HIWM. Nous verrons par la suite que l'on peut cependant observer des liens entre SWS et oubli adaptatif en regardant plus précisément les oscillations du SWS.

En l'absence de lien entre quantités de SWS et oubli adaptatif au sein de la tâche LIWM, nous nous sommes intéressés plus précisément aux deux autres états de sommeil que sont l'IS et le PS. Chez l'Homme, en accord avec la théorie du *reverse learning* de Crick et Mitchinson (Crick and Mitchison, 1983), une étude a montré une corrélation positive d'une part entre les quantités de PS et la qualité de l'IS, et d'autre part l'oubli d'une tâche procédurale non adaptative (Hoedlmoser et al., 2015). Cependant, aucune donnée expérimentale à notre connaissance n'a montré un lien direct entre quantités de PS ou d'IS et oubli adaptatif lors d'une tâche de WM. Tout d'abord, concernant le PS, nous avons montré qu'aucune modification des quantités de PS n'a lieu dans les 3 heures qui suivent la tâche LIWM (période durant laquelle on a observé la dépression synaptique précédemment) impliquant un oubli adaptatif efficace. L'augmentation de PS est en effet plus tardive entre 3 et 15h post-comportement, ce qui pourrait traduire un rebond de PS suite à la privation de sommeil que subissent les animaux durant la tâche (qui, on le rappelle, dure 3h). En effet, les quantités de PS au Jour 1 ne sont pas corrélées à l'amélioration des performances pour ce groupe LIWM. Cette absence de rôle du PS dans l'oubli adaptatif lors du traitement des informations en WM n'est pas forcément étonnante au vu de l'article de Smith et Rose qui avait montré qu'une privation de PS de 4h après chaque journée d'entraînement dans une tâche de labyrinthe radial ne perturbe que la composante RM de la tâche et pas la composante de WM (Smith et al., 1998). Par ailleurs, l'implication du PS dans les performances lors de tâches mnésiques a été montrée dépendante de la complexité de ces tâches et de leur caractère non inné pour l'animal (Ambrosini and Giuditta, 2001; Smith and Wong, 1991), ce qui n'est pas le cas pour nos tâches de WM utilisant le principe de DNMTPT plutôt simple à acquérir pour les rats en raison de leur tendance naturelle à l'alternance spontanée (Tolman, 1925).

Etant donné l'absence de corrélations entre les quantités de SWS et de PS et l'oubli adaptatif au sein de la tâche LIWM, nous avons mesuré les modifications des quantités d'IS. Cet état de transition n'est pas toujours distingué comme un état à part entière, mais une étude a par exemple montré qu'il se distinguait clairement du SWS et du PS, notamment en présentant une hypersynchronie entre des aires cérébrales distinctes (Gervasoni et al., 2004). Nous avons ainsi observé une diminution des quantités d'IS au Jour 1 dans les 3 premières heures qui suivent la tâche LIWM, qui s'explique en grande partie par une diminution du nombre d'épisodes d'IS. De plus, nous avons montré une corrélation significative négative entre les quantités d'IS dans cette période et l'amélioration des performances entre le Jour 1 et le Jour 2 dans ce groupe LIWM. Etant donné le rôle facilitateur de l'IS dans la consolidation mnésique que nous avons abordé précédemment (Datta, 2000; Mandile et al., 2000; Rosier, 2017), on peut donc suggérer que l'IS serait à l'inverse néfaste pour l'oubli des informations non pertinentes stockées en WM. La période des 3 premières heures post-comportement représenterait donc une "fenêtre d'IS" durant laquelle, à l'inverse des fenêtres de PS précédemment décrites, les quantités d'IS devraient être diminuées afin de favoriser l'oubli des informations non pertinentes, ou au moins d'empêcher leur consolidation.

Absence d'impact des quantités de sommeil sur les performances en HIWM

Nous avons observé des modifications des quantités de SWS, d'IS et de PS assez similaires entre les tâches LIWM et HIWM. En particulier, nous avons retrouvé la diminution des quantités d'IS dans les 3 premières heures post-LIWM. Cependant, cette diminution n'est pas corrélée à une amélioration des performances des rats en HIWM entre les deux jours de comportement. On peut donc suggérer l'existence d'une dérégulation des mécanismes de sommeil (qui auraient pour rôle de favoriser au contraire l'amélioration des performances et l'oubli adaptatif) dans le groupe HIWM. On peut en effet considérer que la potentialisation tardive post-HIWM est également une preuve de cette dérégulation (puisque'elle est néfaste pour les performances le lendemain), et elle pourrait être causée en partie par des dérégulations du sommeil en lien avec la WM.

Consolidation de la mémoire à long terme et sommeil (tâche RM)

Etant donné les nombreuses études montrant des augmentations de PS après des tâches de RM (Smith, 1996), ou bien manipulant les quantités de PS et montrant des effets sur les performances mnésiques dans des tâches de mémoire à long terme (Ravassard et al., 2016; Rosier et al., 2018; Smith and Rose, 1997), nous avons particulièrement étudié le PS post-RM. Nous avons ainsi observé des augmentations assez globales des quantités de PS sur le jour 1 par rapport à la *Baseline*, qui seraient principalement dues à l'augmentation du nombre d'épisodes de PS, et qui distinguent la tâche RM des deux autres tâches de WM avec une augmentation plus massive dans les 3 premières heures post-comportement. Le fait que nous observons davantage une augmentation du nombre d'épisodes de PS que de leur durée moyenne est largement retrouvé dans la littérature (Fishbein et al., 1974). Concernant la latence d'apparition de cette augmentation de PS, on constate qu'elle est courte puisque l'augmentation apparaît immédiatement post-apprentissage. Plusieurs études ont suggéré que cette latence est d'autant plus courte que le nombre d'essais est important dans la journée (Smith, 1996), ce qui correspondrait bien à notre protocole avec 40 essais par jour massés sur 3h de comportement. En effet, dans notre cas, le rôle du PS serait particulièrement nécessaire précocement pour consolider toutes les informations stockées en mémoire. On peut également signaler que cette augmentation de PS immédiate pourrait être due à une privation de sommeil des rats pendant ces 3h de comportement durant la phase lumineuse. Par ailleurs, différents articles ont mis en évidence des "fenêtres de PS" durant lesquelles l'augmentation de PS est visible, par exemple 1-4h, 9-12h ou encore 17-24h post-comportement (Smith, 1996). Cependant, dans notre étude l'augmentation de PS est assez généralisée

sur toute la journée du Jour 1, ce qui pourrait témoigner du nombre important d'essais, de la complexité de la tâche ou encore de la privation de sommeil (3h) inhérente à la tâche. Une étude du groupe de Smith a par exemple montré que les augmentations de PS dans différentes fenêtres de PS peuvent persister pendant 6 jours, spécifiquement après un apprentissage massé d'*active avoidance* avec 100 essais en une journée (Smith et al., 1980). Nous avons aussi montré que l'augmentation de PS spécifiquement dans la période ZT6-12 (i.e. 3 à 9h post-comportement) est positivement corrélée à l'amélioration des performances des rats RM entre le Jour 1 et le Jour 2. Ainsi, même si les quantités de PS sont augmentées globalement au Jour 1 par rapport la *Baseline*, seule la fenêtre 3-9h post-comportement serait essentielle à la consolidation mnésique dans cette tâche. Cette période représenterait donc la véritable « fenêtre de PS », alors que les autres périodes durant lesquelles on observe des augmentations de PS pourraient être dues à un rebond de sommeil causé par exemple par la privation générale de sommeil durant le comportement.

Nous nous sommes donc ensuite plus particulièrement intéressés à cette fenêtre 3-9h post-comportement (ZT6-12), en séparant les groupes de *Slow learners* et de *Fast learners* précédemment identifiés par *k-means clustering*. Nous avons ainsi observé que l'augmentation de PS dans la période ZT6-12 est beaucoup plus marquée pour les *slow learners* que pour les *fast learners*, et la corrélation entre cette augmentation de PS et l'amélioration des performances entre le Jour 1 et le Jour 2 est en plus significative seulement pour le groupe des *slow learners*. Ce résultat réplique exactement celui d'un article des années 70 mettant en jeu une tâche d'*active avoidance* chez des souris (Fishbein et al., 1974). Dans cet article, les auteurs interprétaient leur résultat comme un besoin supérieur du rôle du PS pour la consolidation mnésique chez les animaux n'ayant pas bien appris la règle de la tâche au Jour 1 (*slow learners*) par rapport aux *fast learners* chez qui le rôle bénéfique du PS sur la consolidation ne serait pas visible étant donné que l'apprentissage est déjà quasiment terminé au Jour 1. Cette interprétation est donc également valide pour notre étude, et confirme des résultats précédents de l'équipe avec la même tâche RM mais suivant un protocole distribué. En effet, dans ces conditions, on observait une augmentation transitoire des quantités de PS seulement le jour où l'animal finissait par apprendre la règle de la tâche RM (augmentation de PS liée à une progression significative des performances) (Fraize et al., 2016).

En plus du rôle du PS dans la consolidation mnésique au sein de la tâche RM que nous venons d'évoquer, nous avons également observé une corrélation positive entre les quantités d'IS dans la même période ZT6-12 et l'amélioration des performances mnésiques, même si l'augmentation d'IS dans cette période n'est pas significative. De plus, cette corrélation positive est plus marquée pour le groupe des *slow learners*, comme pour le PS. Ce résultat irait dans le sens d'un rôle également important de l'IS dans la consolidation mnésique, comme suggéré par plusieurs études (Datta, 2000; Mandile et al., 2000; Rosier, 2017).

Enfin, le rôle du SWS dans la consolidation mnésique a beaucoup attiré l'attention ces dernières années, notamment avec la découverte du phénomène de *replay* durant les SWRs du SWS (Foster and Wilson, 2006; Pavlides and Winson, 1989). De plus, l'hypothèse séquentielle de Giuditta met en avant des preuves du rôle de l'alternance entre SWS, IS et PS pour la consolidation mnésique (Ambrosini and Giuditta, 2001). En particulier, ces auteurs ont montré qu'en plus des augmentations de PS observées après l'apprentissage, on retrouve également des augmentations de SWS qui précéderaient ces augmentations de PS spécifiquement chez les animaux ayant appris une tâche d'*active avoidance* (Ambrosini et al., 1992, 1995). Dans notre étude, nous avons effectivement constaté une augmentation des quantités de SWS immédiatement après la tâche RM en parallèle d'une augmentation des quantités de PS. Cette augmentation de SWS, spécifiquement dans la période ZT6-12, tend à être corrélée significativement avec l'augmentation des performances, et l'est en réalité seulement pour le groupe

des *slow learners*. Ces données suggèrent bien un rôle du SWS pour la consolidation mnésique dans la tâche RM. Alternativement, le SWS pourrait avoir également un rôle essentiel dans l'abstraction de règle au sein de la tâche RM. En effet, l'étude de notre équipe utilisant la même tâche RM distribuée a montré une augmentation conjointe des *spindles* et des SWRs du SWS après cette tâche. Celle-ci pourrait favoriser le transfert d'informations de l'hippocampe vers le néocortex afin de « sémantiser » l'apprentissage de cette tâche (qui peut en effet être comparée à une tâche de mémoire sémantique, durant laquelle l'animal apprend à extraire une règle invariante au cours d'essais successifs) (Fraize et al., 2016).

En résumé, la période de 3 à 9h post-comportement en RM semble donc être une fenêtre essentielle pour la consolidation de la mémoire à long terme grâce au sommeil de manière globale (PS, IS et SWS). Il serait intéressant de disséquer plus finement les quantités de ces états de sommeil suivant différentes séquences d'états (SWS-IS-PS, SWS-IS-W, SWS-PS...) afin de vérifier l'hypothèse séquentielle de Giuditta. Nous allons mettre en place cette analyse à l'avenir.

E) Discussion des oscillations post-comportement

Afin d'aller plus loin dans la compréhension du rôle du sommeil dans la mémoire et l'oubli adaptatif, nous avons quantifié les puissances spectrales des différentes oscillations caractéristiques de ces états, sur les signaux LFPs référentiels au sein du DG.

Rôle positif des oscillations lentes du SWS sur les performances du groupe LIWM montrant un oubli adaptatif efficace

Notre équipe avait précédemment montré un lien positif entre l'oubli adaptatif et la puissance des oscillations lentes du SWS (SW et delta, 0.5-5Hz) (Fraize et al., 2016). Nous avons donc quantifié la puissance spectrale des oscillations du SWS après la tâche LIWM qui impliquerait un oubli adaptatif efficace du contenu de la WM. Nous avons ainsi observé une augmentation de la puissance des ondes lentes, du Delta et du Sigma au Jour 1 post-LIWM par rapport à la *Baseline*, spécifiquement dans les 3 premières heures qui suivent le comportement (période durant laquelle on a également montré une dépression synaptique et une corrélation négative avec les quantités d'IS). De plus, l'augmentation de la puissance du delta dans ces 3 premières heures est corrélée positivement à une amélioration des performances entre les deux jours de comportement, et donc certainement à un oubli plus efficace puisque l'oubli est nécessaire au bon fonctionnement de la WM. Ce résultat sur l'existence potentielle d'un lien positif entre SWA et oubli adaptatif réplique non seulement les données précédentes de notre équipe, mais est également en accord avec plusieurs données de la littérature. En effet, il a été montré que l'augmentation de la SWA chez le rat durant le SWS suivant l'apprentissage d'une tâche de labyrinthe radial a un effet positif sur la composante WM de la tâche; les rats stimulés pour augmenter cette SWA ont moins tendance à revisiter des bras récompensés déjà visités au sein d'un essai (Binder et al., 2013). Une façon d'interpréter ce résultat serait de considérer l'existence d'un rôle positif des oscillations lentes du SWS dans l'oubli adaptatif des essais précédents, ce qui limiterait l'effet des interférences proactives sur les performances de WM dans cette tâche. De plus, nos résultats suggèrent également un lien entre oubli adaptatif en LIWM et dépression synaptique. Or, il a été fortement suggéré que les oscillations lentes du SWS seraient impliquées dans des phénomènes de dépression synaptique généralisées. En effet, la SHY de Tononi et Cirelli prédit un rôle actif de la SWA du SWS pour le *synaptic downscaling* ayant lieu durant le sommeil (Tononi and Cirelli, 2014). De plus, des données récentes suggèrent que cet effet passerait par un biais vers la t-LTD au cours des *up-states* des ondes lentes chez la souris anesthésiée (González-Rueda et al., 2018). On peut donc supposer que les oscillations lentes du SWS après la tâche LIWM participeraient à l'amélioration des performances entre les deux jours de comportement en favorisant les phénomènes

de dépression synaptique et possiblement l'oubli adaptatif des informations non pertinentes stockées en WM. Néanmoins, on doit noter que dans cette tâche la dépression synaptique est observée dès la fin du comportement. Donc si les oscillations lentes du SWS ont un rôle sur celle-ci, ce serait de la prolonger ou d'en potentialiser les effets.

Comme précédemment pour les quantités de PS, nous n'avons pas observé de corrélations significatives entre les puissances spectrales des oscillations du PS dans les 3 heures post-LIWM et l'amélioration des performances. En revanche, nous avons observé une corrélation négative pour le haut gamma dans une autre fenêtre plus tardive, entre 15h et 21h post-comportement, période durant laquelle on a d'ailleurs une réduction de la puissance du haut gamma du PS. Les oscillations haut gamma du PS pourraient donc être impliquées de manière tardive dans l'oubli adaptatif, et on peut supposer que leur fonction potentiellement facilitatrice pour la LTP (Wespatat et al., 2004) devrait être inhibée afin d'éviter la consolidation des informations non pertinentes. De manière assez similaire, pour les oscillations de l'IS, nous avons observé une corrélation négative significative entre la puissance du gamma dans cette fenêtre ZT18-24 et l'amélioration des performances. Ce résultat pourrait suggérer des mécanismes communs de régulation (négative) de l'oubli par les oscillations gamma du PS et de l'IS. Nous avons également retrouvé une corrélation significative et positive entre la puissance des ondes lentes de l'IS dans la fenêtre ZT6-12 et l'amélioration de performance, ce qui rappelle les résultats des oscillations lentes du SWS, même s'il ne s'agit pas de la même période.

En conclusion, nous avons montré que la SWA du SWS (et de l'IS) précocement observée après le comportement pourrait avoir un rôle bénéfique sur les performances des rats entraînés en LIWM (et potentiellement donc sur l'oubli adaptatif), alors que les oscillations gamma du PS (et de l'IS) observées plus tard après la fin du comportement auraient plutôt un rôle néfaste sur ces performances (et l'oubli adaptatif)

Absence d'impact des oscillations du sommeil sur les performances du groupe HIWM montrant un déficit d'oubli adaptatif

Pour le groupe HIWM, nous avons retrouvé des modifications de la puissance des oscillations assez similaires à celle du groupe LIWM au Jour 1 post-comportement. Cependant, contrairement au groupe LIWM, nous n'avons pas montré de corrélation entre ces oscillations et l'amélioration des performances en HIWM. La seule corrélation significative est celle de la puissance du haut gamma de l'IS avec les performances, qui est de plus positive donc inverse avec le groupe LIWM.

Ainsi, comme pour les performances comportementales, les modifications synaptiques et l'impact des quantités de sommeil sur les performances, on retrouve ici une opposition marquée entre les groupes LIWM et HIWM pour la modulation des performances par les oscillations. Ces tâches de WM étant équivalentes en tout point, à part pour le niveau d'interférences proactives qu'elles génèrent (qui pourrait être lié à des processus d'oubli adaptatif plus ou moins efficaces), nous pensons que les interférences perturbent de nombreux aspects associés à la WM. En particulier, on peut suggérer ici que le haut niveau d'interférences en HIWM induit une dérégulation des mécanismes oscillatoires du sommeil qui permettent normalement (avec un niveau d'interférences raisonnable comme en LIWM) la gestion de ces interférences, potentiellement par l'oubli adaptatif des essais précédents.

Rôle des oscillations du sommeil pour la consolidation des informations en mémoire à long terme (tâche RM)

Etant donné la corrélation positive entre quantités de PS et consolidation mnésique du groupe RM, spécifiquement dans la fenêtre 3-9h post-comportement, nous avons analysé plus en détail cette période concernant les oscillations du PS. Nous avons ainsi constaté une augmentation de la puissance

du thêta et du haut gamma par rapport à la *Baseline* dans cette période. De plus, on a observé une corrélation positive entre d'une part la puissance du gamma (haut et bas) spécifiquement dans cette période ZT6-12, et d'autre part l'amélioration des performances. A notre connaissance, il s'agit de la première démonstration que l'augmentation de la puissance du gamma spécifique au PS pourrait avoir un effet bénéfique sur la consolidation de la mémoire. Contrairement aux durées des états de sommeil, nous n'avons pas observé de corrélations différentes de la puissance du gamma avec les performances entre les *slow learners* et les *fast learners* (données non représentées). Par conséquent, les oscillations gamma pourraient avoir un rôle assez global facilitant la consolidation de la mémoire à long terme dans les deux groupes (permettant l'ancrage de la mémoire qui est déjà formée chez les *fast learners*, et la formation de celle-ci, qui n'est pas encore complètement établie, chez les *slow learners* ?). Même si les oscillations gamma du PS n'ont pas été étudiée directement pour leur rôle dans la consolidation mnésique, il a été montré que les oscillations gamma de manière générale sont favorables à l'induction de la LTP, en particulier au niveau des pics de l'oscillation gamma (Wespatat et al., 2004). Ce rôle facilitateur du gamma sur la LTP pourrait donc être en lien avec son rôle facilitateur dans la mémoire, d'autant plus que de nombreuses études sur les oscillations gamma à l'éveil démontrent leur rôle dans l'encodage et le rappel mnésique (Igarashi et al., 2014; Jutras et al., 2009; Rangel et al., 2016). Nous n'avons cependant pas observé de corrélation significative entre la puissance des oscillations thêta et l'amélioration des performances en RM, contrairement à ce qu'on aurait pu attendre au vu d'études suggérant un rôle du thêta du PS pour la consolidation mnésique (Boyce et al., 2016; Popa et al., 2010). Nous n'avons pas non plus montré de corrélation entre la puissance des oscillations sigma et les performances, alors que cette bande de fréquence correspond au thêta phasique synchronisé avec les ondes PGO observé durant le PS. En effet, une étude a montré une corrélation positive entre la densité des ondes PGO du PS et l'amélioration des performances dans une tâche d'*active avoidance* (Datta, 2000), et notre équipe a également montré une corrélation entre la durée du thêta phasique et l'amélioration des performances en RM le jour de l'apprentissage de la règle en apprentissage distribué (Fraize et al., 2016). Cependant, dans notre étude, il serait certainement nécessaire de réaliser une analyse plus fine des événements phasiques du PS qui suivent l'apprentissage de la tâche RM afin de détecter de possibles corrélations avec la consolidation mnésique.

Etant donné le rôle important du SWS dans la consolidation mnésique, nous avons également quantifié la puissance de ses oscillations principales (SW, Delta et Sigma) après apprentissage en RM. Nous avons simplement constaté une augmentation de la puissance de SW et du Delta dans les 3 heures qui suivent la tâche, phénomène reflétant sans doute un rebond de sommeil par un processus homéostatique comme classiquement décrit dans la littérature pour ces bandes de fréquence (Borbély and Tobler, 2011). En effet, nous n'avons observé aucune corrélation significative entre la puissance de ces oscillations du SWS et l'amélioration des performances en RM. Ce résultat va à l'encontre des résultats chez l'Homme montrant une corrélation entre la puissance de SWA durant le SWS et l'apprentissage d'une tâche procédurale (Huber et al., 2004), ou bien d'études montrant un effet bénéfique de l'induction d'ondes lentes après une tâche mnésique déclarative sur la consolidation de la mémoire (Marshall et al., 2006; Ngo et al., 2013). Cependant, chez le rat, quand les auteurs ont tenté de reproduire l'effet observé chez l'Homme ils n'ont pas montré d'impact positif de l'induction des ondes lentes sur la composante RM d'une tâche en labyrinthe radial, mais seulement sur sa composante de WM (Binder et al., 2013). Ce dernier résultat est en accord avec l'absence de corrélation des ondes lentes avec la consolidation mnésique que nous observons ici. Outre les différences liées à l'espèce qui pourraient potentiellement expliquer les différences d'effet des ondes lentes sur la mémoire chez l'Homme et chez le rongeur, il est possible que ces différences soient liées aux tâches mnésiques utilisées, la mémoire spatiale du rongeur n'étant qu'un modèle de la mémoire déclarative humaine. De plus, comme nous l'avons mentionné plus haut, la tâche RM que nous utilisons ici pourrait être plus

apparentée à une tâche sémantique qu'épisodique, alors que les études chez l'homme testant le rôle du sommeil dans la mémoire déclarative s'intéressent généralement plus à la mémoire épisodique que sémantique. Alternativement, l'implication des oscillations lentes du SWS pourraient dépendre du niveau d'apprentissage dans une tâche donnée. En effet, lorsque nous avons séparé les *Slow* et les *Fast learners*, nous avons observé une corrélation positive entre la puissance du Delta dans la fenêtre ZT6-12 (précédemment identifiée) et l'amélioration des performances, spécifiquement pour les *Fast learners*. Tononi et Cirelli ont supposé que les oscillations lentes du SWS favoriserait l'augmentation du rapport signal/bruit (avec le phénomène de *synaptic downscaling* global, donc seules les connexions "utiles" seraient préservées), ce qui pourrait en particulier participer à l'abstraction de la mémoire et l'extraction du *gist* (Tononi and Cirelli, 2014). On peut ainsi supposer que ce rôle positif des oscillations lentes du SWS sur l'abstraction de règle serait plus marqué chez les *Fast learners*, qui ont suffisamment acquis d'informations sur cette règle à la fin du Jour 1 (performances autour de 80%) pour être en mesure d'extraire (abstraction) cette règle des détails environnementaux non essentiels et ne représentant que du « bruit ».

La plupart des études montrant un lien entre le SWS et la consolidation mnésique se sont concentrées sur des événements oscillatoires phasiques du SWS tels que les *spindles* (Antony et al., 2018; Latchoumane et al., 2017) ou les SWRs (Girardeau et al., 2009; de Lavilléon et al., 2015). Afin de préciser l'implication des oscillations du SWS dans la consolidation mnésique au sein de la tâche RM dans notre étude, il sera donc intéressant de nous concentrer sur ces événements phasiques. Les *spindles* pourraient être observés au niveau des signaux EEG que nous avons enregistrés en parallèle des LFPs du DG. Cependant, les SWRs étant générées au niveau de CA1, il est peu probable que nous les observions dans le DG en dehors d'un phénomène de conduction volumique.

F) Discussion du lien entre plasticité synaptique et oscillations post-comportement

Nous nous sommes également intéressés à l'interaction entre les modifications synaptiques et les modifications oscillatoires post-comportement. Notre objectif était de tester l'hypothèse conférant un rôle homéostatique au sommeil sur la plasticité synaptique induite par le comportement. En effet, l'hypothèse SHY prédit un rôle du SWS dans un phénomène de *synaptic downscaling* qui permettrait de restaurer des capacités d'encodage et de plasticité synaptique saturées par les différents apprentissages qui ont lieu durant l'éveil (Tononi and Cirelli, 2014). Nous avons ainsi testé dans chaque période du Jour 1 la corrélation entre la puissance des oscillations du SWS et la pente des fEPSPs. Nous avons observé, pour les groupes LIWM et RM, que plus la puissance des oscillations lentes (SW et Delta) était importante, plus la pente des fEPSPs avait tendance à diminuer, et ce de manière plus ou moins significative selon les périodes post-comportement (**Figure 51**). Ce résultat irait donc dans le sens des prédictions de la SHY, en accord avec des données récentes de la littérature suggérant un biais vers la t-LTD au cours des *up-states* des oscillations lentes de la souris anesthésiée (González-Rueda et al., 2018). Plus récemment, il a été montré que les SWRs du SWS pourraient avoir un rôle actif dans l'induction des phénomènes de LTD dans CA1 (Norimoto et al., 2018). Même si les SWRs sont spécifiquement générées au niveau de CA1, il est possible que le phénomène d'induction de LTD se propage au DG. Ces différents mécanismes actifs d'induction de dépression synaptique au cours du SWS pourraient ainsi expliquer pourquoi l'induction de LTP en SWS n'est pas efficace, voir induit davantage une LTD (Bramham and Srebro, 1989).

De manière intéressante, on n'observe pas cette corrélation oscillations lentes du SWS/dépression synaptique pour le groupe HIWM, avec peut-être même une tendance à la corrélation inverse à partir de 3h post-comportement. Ce phénomène pourrait traduire la saturation des circuits neuronaux du DG dans ce groupe d'animaux qui fait face à la répétitivité de cette tâche, finalement

assez peu physiologique comme on l'a déjà mentionné. Ainsi, alors que dans des situations d'apprentissage « physiologique » comme en LIWM ou en RM on aurait la mise en place de processus homéostatiques durant le SWS *via* les oscillations lentes, en HIWM ce processus ne serait pas enclenché. On peut ainsi faire l'hypothèse que cette dérégulation du rôle des ondes lentes dans la dépression synaptique serait à l'origine de la potentialisation tardive observée dans cette tâche au Jour 1, qui entraînerait les déficits mnésiques observés le jour suivant.

Nous reviendrons dans la discussion générale de cette thèse sur les implications de cette étude (et de l'étude du Chapitre 3) pour la modulation des processus de mémoire et d'oubli et de la plasticité synaptique par les états de sommeil. En particulier, nous reviendrons sur les correspondances et les différences avec la SHY, mais également avec l'hypothèse séquentielle et l'hypothèse de consolidation systémique active que nous avons abordées dans la partie « revue de la littérature ».

V- Conclusion et perspectives

Les résultats principaux de ce chapitre sont synthétisés dans la **Figure 57**.

		RM = successful memory consolidation		LIWM = successful forgetting		HIWM = failed forgetting	
Synaptic Plasticity		Late Potentiation ↓		Early Depression ↑		Late Potentiation ↑	
Plasticity/ Performance		Good Performance Day 2		Good Performance Day 1		Bad Performance Day 1 and Day 2	
Synaptic Plasticity by State		aWK and PS = More plastic states					
		qWK and IS = Modulatory states?					
Synaptic strength pattern by state		SWS = favorable for depression					
		increase in PS					
State duration	effect on perform.	<i>modif.</i> D1/BL	<i>corr. perf.</i> D2-D1	<i>modif.</i> D1/BL	<i>corr. perf.</i> D2-D1	<i>modif.</i> D1/BL	<i>corr. perf.</i> D2-D1
	SWS	↗	+	↗	none	↗	none
	PS	↗	+	↗	none	↗	none
	IS	↗	+	↘	—	↘	none
Spectral power	effect on perform.						
	SWS oscillations	↗ <i>SW, Delta</i>	+ only for Fast learners?	↗ <i>SW, Delta, Sigma</i>	+ <i>Delta</i>	↗ <i>SW, Delta</i>	none
	PS oscillations	↗ <i>Theta Gamma</i>	+ <i>Gamma</i>	↘ <i>Gamma</i>	— <i>Gamma</i>	↘ <i>Gamma</i>	none
Oscillations/Plasticity Day 1		↗SW/Delta SWS = Synaptic depression					

Figure 57: Résumé simplifié des résultats principaux du Chapitre 2. Pour les trois tâches comportementales, nous avons résumé les résultats principaux concernant la plasticité synaptique tous états confondus, la plasticité et le pattern de transmission synaptique par états, les quantités d'états, les oscillations des états, et le lien entre ces oscillations et la plasticité synaptique. Dans la partie sur les quantités d'états et les oscillations, les flèches montantes indiquent une augmentation de la durée de l'état ou de la puissance des

oscillations (et l'inverse pour les flèches descendantes). De plus les symboles "+" et "-" indiquent des corrélations positives ou négatives entre les quantités de l'état ou la puissance des oscillations et l'amélioration des performances entre les deux jours de comportement. La mention "none" indique une absence de corrélations. Afin de simplifier nous n'avons pas précisé les différentes périodes horaires durant lesquelles ces modifications et ces corrélations ont lieu, mais le détail se trouve dans la partie résultats. Les cadres grisés représentent des modifications communes à plusieurs tâches comportementales.

Cette étude nous a en particulier permis de vérifier le critère de détectabilité de l'hypothèse SPM pour la tâche RM, avec une potentialisation synaptique détectable et corrélée aux performances. D'autre part, avec cette étude, nous apportons la première preuve expérimentale qu'un phénomène de LTD peut être détecté à la suite d'une tâche de WM impliquant un oubli adaptatif actif (LIWM) ; dépression synaptique qui serait liée aux performances (et possiblement à l'oubli adaptatif). Nous avons de plus montré que les modifications synaptiques peuvent être opposées pour une autre tâche de WM équivalente mais avec un niveau d'interférences plus élevé (HIWM), qui induit une potentialisation synaptique néfaste pour les performances. L'originalité de notre étude a été de relier ces modifications de plasticité synaptique aux différents états de vigilance, et nous avons en particulier montré que l'aWK et le PS seraient des états plus plastiques.

Enfin, nous avons réalisé en parallèle de cette étude sur la plasticité synaptique une étude sur les quantités de sommeil et leurs oscillations après les trois tâches comportementales. Nous avons retrouvé des résultats similaires à la littérature (par exemple sur le rôle positif des quantités de sommeil sur la consolidation mnésique en RM, ou sur le rôle positif des ondes lentes du SWS pour les performances en LIWM impliquant l'oubli adaptatif), et également mis en évidence de nouveaux mécanismes qui permettraient d'expliquer la modulation de la mémoire et de l'oubli par les états de sommeil et leurs oscillations (par exemple, un rôle négatif de l'IS sur les performances en LIWM, ou un rôle positif des oscillations gamma du PS pour le groupe RM).

De nombreuses perspectives pourraient être développées à partir de notre étude essentiellement descriptive et corrélative. En particulier, nous pourrions dans l'avenir adopter une approche plus causale pour déterminer avec plus de certitude les hypothèses que nous avançons ici concernant l'impact de la plasticité synaptique observée durant les différents états de vigilance sur les processus de mémoire et d'oubli. En effet, cette étude nous a permis d'identifier des modifications synaptiques, oscillatoires et de quantités de sommeil dans des périodes précises post-comportement, qui pourraient être ciblées par différentes approches (pharmacologiques ou optogénétiques notamment) pour vérifier leur importance. En particulier, nous avons mis au point une approche pharmacologique avec l'inhibiteur de synthèse protéique pour étudier le rôle de la plasticité synaptique observée dans l'apprentissage des 3 tâches. Il serait intéressant de cibler plus particulièrement la LTP ou la LTD afin d'affiner cette analyse. D'autre part, concernant le rôle des quantités de sommeil pour l'apprentissage des trois tâches, nous pourrions avoir recours à des privations de sommeil (par exemple des privations totales de sommeil ou spécifiques du PS) en ciblant des périodes temporelles post-apprentissage précises, que nous avons identifiées comme potentiellement critiques pour les processus de mémoire et d'oubli par des corrélations dans cette étude. De même, le rôle causal de certaines oscillations du sommeil, dans la mémoire, l'oubli et les phénomènes synaptiques associés à ces processus, pourrait être éclairci par l'induction de certaines oscillations après l'apprentissage, comme cela a été fait dans la littérature avec l'induction de SWA par stimulations électriques (Binder et al., 2013; Marshall et al., 2006) ou acoustiques (Ngo et al., 2013).

**CHAPITRE 3: Etude de la
modulation de la LTP
induite à la synapse voie
perforante-gyrus denté par
les états de vigilance et leurs
oscillations**

I- Introduction

En 1949, Donald Hebb proposait qu'une activité d'une durée suffisante pourrait induire dans des assemblées neuronales le renforcement des connexions entre les neurones composant cette assemblée (Hebb, 1949). Depuis cette date, de nombreuses études ont tenté de démontrer que ce renforcement des connexions synaptiques est en effet possible. C'est dans ce contexte que le processus de LTP fut découvert à la synapse PP-DG chez le lapin en 1973 (Bliss and Lømo, 1973). Ce processus fournissait une preuve que la transmission synaptique peut être augmentée en réponse à un stimulus (dans le cas présent une stimulation téτανique artificielle) de manière durable (pouvant être mesurée *in vivo* jusqu'à plusieurs mois après son induction) (Abraham et al., 2002). Deux grands axes de recherche principaux ont exploité cette découverte de la LTP.

Tout d'abord, un premier axe de recherche s'est intéressé à disséquer les mécanismes cellulaires et moléculaires sous-tendant ce phénomène de plasticité synaptique. La LTP NMDAR-dépendante a ainsi été particulièrement étudiée dans l'hippocampe, et différents auteurs ont montré qu'on peut distinguer deux grandes phases essentielles à son induction et à son maintien (revue plus précise : (Citri and Malenka, 2008)). Tout d'abord, durant la phase précoce (correspondant aux deux premières heures qui suivent l'induction de LTP), le relargage massif de glutamate à la synapse va activer les AMPARs post-synaptiques, provoquant une importante dépolarisation membranaire qui va activer les NMDARs et favoriser l'entrée massive de calcium côté post-synaptique (**Figure 16**). L'augmentation intra-cellulaire de calcium va, elle, activer plusieurs kinases (CaMKII, PKA, PKC, MAPK) qui vont favoriser la migration (par exocytose) de nouveaux AMPARs vers la synapse et l'augmentation de leur conductance ; ce phénomène va ainsi permettre d'augmenter (potentialiser) la réponse synaptique médiée par les AMPARs. Cette première phase précoce est donc indépendante de la synthèse protéique, contrairement à la seconde phase tardive. Ainsi, durant cette deuxième phase (qui commence à se mettre en place 2h après l'induction de LTP), les kinases précédemment activées vont favoriser la transcription et la traduction d'IEGs tels que des facteurs de transcription (cFos, Zif268), qui vont pouvoir activer une seconde phase de transcription produisant les ARN messagers codant pour des constituants essentiels de la synapse (AMPARs, NMDARs, kinases...etc). Ces ARNm vont ensuite pouvoir être transportés au niveau de la synapse pour y être traduits localement. Cette traduction locale de nouvelles protéines permettra l'augmentation durable (potentialisation à long terme) de la transmission synaptique *via* l'ajout d'AMPARs ou de NMDARs à la synapse en particulier. Durant cette phase tardive, un phénomène de plasticité structurale a également lieu avec l'élargissement des épines dendritiques. En plus de cette forme de plasticité dépendante des NMDARs, nous avons vu qu'il existe plusieurs formes de LTP non hebbiennes, présynaptiques indépendantes des NMDARs dont le rôle reste mal connu.

Le second axe de recherche qui s'est développé autour de la LTP s'est intéressé à déterminer l'implication de celle-ci dans les processus mnésiques. En effet, la LTP et la mémoire ont de nombreux points communs tels que la persistance dans le temps (même une fois que le stimulus déclencheur n'est plus présent), la spécificité de l'*input*, l'associativité... etc. Ces similitudes ont conduit à l'élaboration d'une théorie synthétisée par l'hypothèse SPM (Takeuchi et al., 2014), selon laquelle le stockage des information en mémoire se ferait par des mécanismes de plasticité synaptique activité-dépendant (tels que la LTP), dont nous avons beaucoup parlé dans le Chapitre 2. Un des enjeux de cette hypothèse a été de montrer que la LTP peut réellement avoir lieu physiologiquement en lien avec un apprentissage mettant en jeu un stockage de mémoire (critère de détectabilité). Ainsi, l'étude moléculaire, et souvent *in vitro*, des mécanismes de la LTP s'est étendue à l'étude de cette LTP *in vivo* afin de pouvoir établir des parallèles avec les processus de plasticité physiologiques associés aux apprentissages. Néanmoins, parmi les nombreuses différences entre ces deux approches, on retrouve la

nécessité de prendre en compte les rythmes biologiques des individus pour l'approche *in vivo*. En particulier, pour que la LTP soit un bon modèle d'étude des processus de mémorisation, elle doit présenter des similitudes avec la mémoire concernant sa potentielle modulation par les états de vigilance.

De nombreuses études ont ainsi étudié les liens entre états de vigilance et LTP. Il a ainsi été montré que le sommeil paradoxal représenterait un état particulièrement favorable pour l'induction de LTP, puisque la stimulation téτανique appliquée en PS induit une LTP de manière aussi fiable qu'à l'éveil (et ce contrairement au SWS) (Bramham and Srebro, 1989). De plus, de nombreuses études ont manipulé les quantités de PS par des procédures de privation de PS et de rebond, et ont suggéré que le PS serait un état durant lequel la LTP aurait naturellement lieu *in vivo* (Ravassard et al., 2009, 2015, 2016; Romcy-Pereira and Pavlides, 2004). Cet effet facilitateur du PS sur la LTP pourrait s'exercer *via* les oscillations thêta (Huerta and Lisman, 1995; Pavlides et al., 1988), les ondes PGO (Datta et al., 2008; Ulloor and Datta, 2005), ou encore les oscillations gamma (Wespatat et al., 2004) du PS qui semblent pouvoir faciliter l'induction de la LTP. A l'inverse, il a été montré que le SWS est globalement peu favorable à l'induction de la LTP (Bramham and Srebro, 1989). Cependant, les *up-states* des ondes lentes néocorticales, couplés aux événements phasiques tels que les SWRs hippocampiques (Behrens et al., 2005; King et al., 1999) ou les *spindles* néocorticaux (Rosanova and Ulrich, 2005; Werk et al., 2005), favoriseraient eux aussi l'induction de la LTP.

Ces différentes données expérimentales ont conduit à l'élaboration de différentes théories sur le rôle des phases de sommeil dans la plasticité synaptique (et dans la mémoire). En particulier, on peut opposer 1) l'hypothèse SHY qui prédit un rôle du SWS dans un *synaptic downscaling* global auquel échapperaient quelques synapses (Tononi and Cirelli, 2014), à 2) l'hypothèse de consolidation systémique active qui prédit plutôt un rôle du SWS pour la consolidation systémique (*via* le *replay*, induisant potentiellement des phénomènes de LTP entre l'hippocampe et le néocortex) et un rôle du PS dans la consolidation synaptique (impliquant une LTP plus locale) (Diekelmann and Born, 2010). Les mécanismes de régulation de la LTP par les états de vigilance ne semblent donc pas encore complètement élucidés. En effet, la plupart des études que nous avons citées soit manipulent les quantités de sommeil par des moyens non physiologiques (privation de sommeil), soit étudient souvent seulement l'effet de l'état de vigilance sur l'induction de la LTP, mais pas sur son maintien dans le temps. L'originalité de l'étude développée dans ce chapitre a été de combiner des enregistrements polysomnographiques et des enregistrements des réponses synaptiques à la synapse PP-DG, de manière continue sur une longue durée (24h), après une induction de LTP. Cette approche longitudinale, inédite dans la littérature, nous a ainsi permis d'étudier le maintien à long terme de la LTP en relation avec différents états de vigilance. Cette étude nous a également permis de mesurer les modifications, induites par la LTP, des quantités d'états de vigilance ou de la puissance des oscillations qui leur sont caractéristiques, ainsi que leur influence sur l'induction et le maintien de cette LTP. Nous nous attendions ainsi à retrouver un rôle particulièrement favorable du PS, et de ses oscillations thêta en particulier, pour le maintien de la LTP, comme suggéré par la littérature. Nous avons également évalué le rôle possible des oscillations du SWS dans l'homéostasie synaptique après induction de la LTP, comme suggéré par la SHY. Enfin, nous discuterons également dans ce Chapitre des similitudes entre l'induction artificielle de cette LTP et l'induction physiologique de phénomènes *LTP-like* par l'apprentissage et la mise en mémoire (que nous avons vu dans le Chapitre 2 avec la tâche RM), concernant leur modulation par les états de vigilance.

II- Matériels et Méthodes

L'essentiel des procédures de ce chapitre (animaux, chirurgie, conditions d'enregistrements, quantifications...etc) ont été décrites dans la partie Matériels et Méthodes du Chapitre 2. Les rats utilisés ici ont en effet également été utilisés dans le Chapitre 2. Néanmoins, ils n'étaient plus privés de nourriture durant cette étude de la LTP artificiellement induite, qui a eu lieu plusieurs semaines après la fin des procédures comportementales entreprises au chapitre 2 (environ 3 semaines après le passage dans la tâche RM, avec des rats âgés d'environ 22-24 semaines).

Protocole des enregistrements électrophysiologiques et d'induction de LTP

Le déroulé du protocole d'enregistrement est très similaire à celui que nous avons utilisé pour les tâches comportementales du Chapitre 2, et il dure 5 jours (**Figure 58**). Après un jour de ré-habituations au câble d'enregistrement, la courbe entrée-sortie était réalisée au cours du second jour et les stimulations étaient lancées à l'intensité choisie toutes les 30 secondes. Au cours de cette seconde journée, les réponses évoquées à la synapse PP-DG étaient régulièrement relevées à distance afin de vérifier leur stabilité. Si les réponses évoquées étaient stables, le troisième jour correspondait à l'enregistrement de la *Baseline* de 24h, qui était utilisée par la suite pour normaliser les réponses évoquées, les quantités de sommeil, et les puissances spectrales. Le lendemain, une LTP pouvait donc être induite à la synapse PP-DG par un protocole de stimulation Thêta-Burst (TBS) à 400Hz, utilisant des pulses biphasiques afin d'éviter l'accumulation de charge, et à l'intensité de stimulation utilisée en *Baseline*. Cette LTP était induite à ZT2.5 (11h30), qui correspondait environ à l'heure à laquelle nous finissions de tester les rats en comportement dans l'étude du Chapitre 2. D'autre part, pour nous placer dans les mêmes conditions que celles d'un apprentissage, l'animal était maintenu en éveil actif pendant toute la durée du protocole d'induction de la LTP. A la fin des 5 minutes de TBS, les stimulations monophasiques étaient reprises toutes les 30 secondes pendant ce Jour 1 Post-LTP, pendant 24h jusqu'au lendemain où le rat était débranché à ZT2.5. C'est cette période d'enregistrements du Jour 1 post-LTP que nous allons analyser en détail dans ce Chapitre, que ce soit pour les réponses évoquées, les quantités de sommeil ou leurs oscillations.

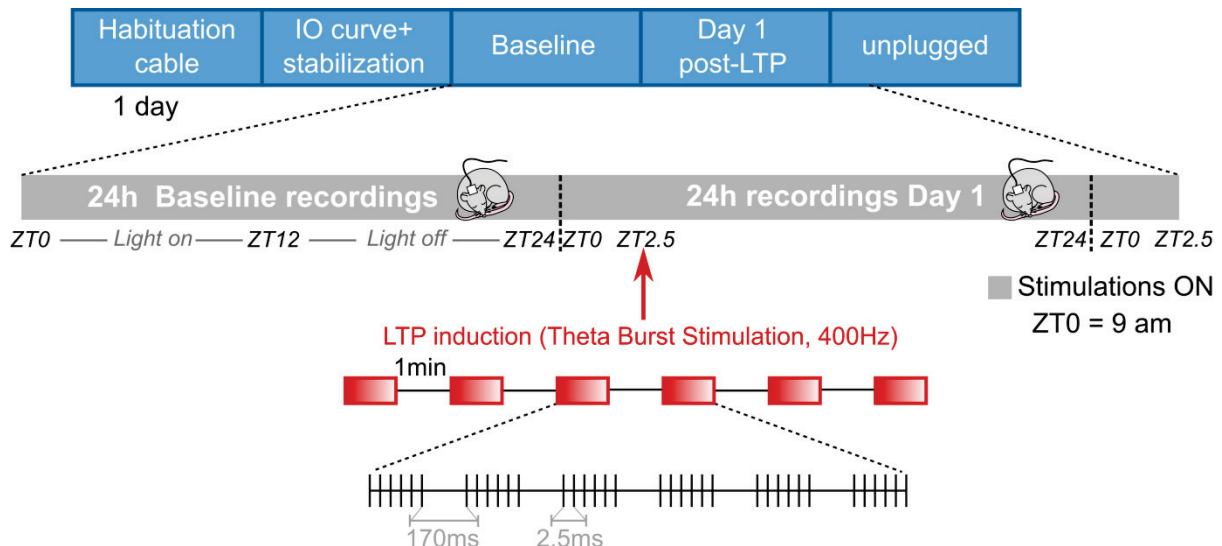


Figure 58: Protocole détaillé des enregistrements et de l'induction de LTP. Le protocole est très similaire à celui utilisé précédemment pour les expériences comportementales du Chapitre 2, mais le comportement est remplacé par une induction de LTP dans la même période horaire. La LTP est induite par un protocole de stimulation Thêta Burst à 400Hz.

Jeu de données

Dans ce Chapitre, contrairement au Chapitre 2 dans lequel on faisait la moyenne de toutes les électrodes, nous avons ici sélectionné, pour chaque rat, l'électrode (avec fEPSP stéréotypé, voir Matériels et Méthodes du Chapitre 2) à laquelle on enregistrerait l'augmentation de la pente de l'EPSP la plus forte par rapport à la *Baseline* après l'induction de LTP. En effet, dans cette étude sur la LTP le but était d'étudier spécifiquement le lien entre potentialisation synaptique et sommeil, c'est pourquoi nous avons choisi de maximiser les effets observés en sélectionnant l'électrode la plus potentialisée.

III- Résultats

A) Transmission synaptique post-LTP, modulée par les états de vigilance

Le protocole de stimulation thêta-burst induit à l'éveil actif permet d'obtenir une LTP durable d'au moins 24h pour 13 rats enregistrés (**Figure 59A**). L'amplitude de la potentialisation est de 151.8% (± 6.009 SEM) en phase précoce (e-LTP) dans les deux premières heures post-induction, et de 132.7% (± 4.451 SEM) en phase tardive (l-LTP) entre 21h30 et 24h post-induction (**Figure 59B, C**). Les amplitudes de la e-LTP et de la l-LTP sont significativement plus importantes que durant la *Baseline*. Une diminution significative de la pente des fEPSPs est observée entre la e-LTP et la l-LTP.

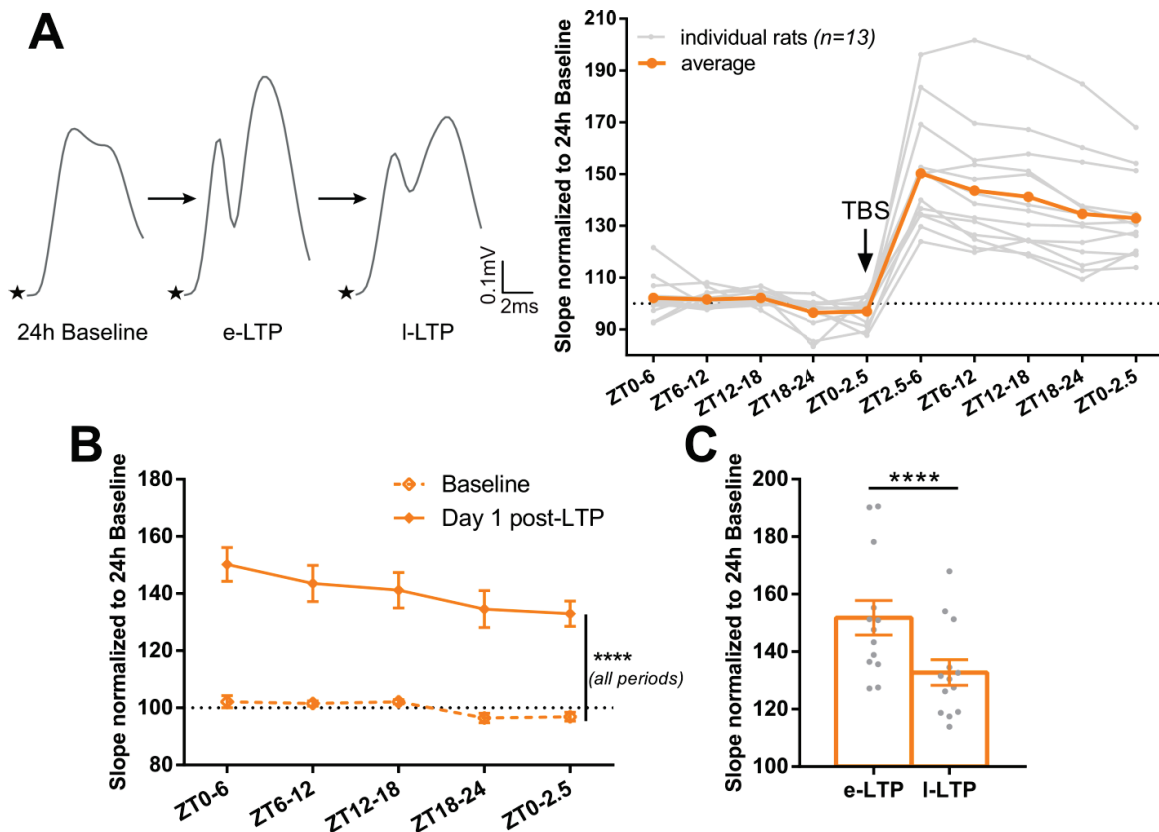


Figure 59: La potentialisation se maintient sur 24h après l'induction de la LTP. **A)** A gauche est illustré un fEPSP d'un animal sur 24h de Baseline, au cours des deux premières heures de e-LTP et sur la période 21h30-23h post-induction en l-LTP. Le graphe montre l'évolution de la pente des fEPSP normalisée par rapport aux 24h de Baseline en fonction du temps, avant et après induction de LTP par TBS. Les courbes en gris montrent l'évolution individuelle pour l'électrode la plus potentialisée de chaque rat, et la courbe orange est la moyenne de tous les rats. **B)** Comparaison de la pente des fEPSPs entre la Baseline et le Jour 1 post-LTP, par créneaux horaires. ANOVA 2: Temps [$F(4,48) = 15.61$; $p < 0.0001$], Jour [$F(1,12) = 50.87$; $p < 0.0001$], Temps x Jour [$F(4,48) = 7.537$; $p < 0.0001$]. Les étoiles indiquent la significativité ($p < 0.0001$) des tests post-hocs entre la Baseline et le Jour 1 pour chaque période horaire. **C)** Comparaison de la pente des fEPSPs entre e-LTP et l-LTP.

la LTP précoce (2 premières heures post-induction, e-LTP) et la LTP tardive (21h30-24h post-induction, l-LTP). La significativité du test de student apparié est représentée par les étoiles ($p < 0.0001$).

Nous avons ensuite étudié la contribution des états de vigilance à la potentialisation observée. Pour cela, nous avons tout d'abord quantifié la potentialisation séparément dans chaque état de vigilance au Jour 1 par périodes de 6h, en normalisant par rapport à la *Baseline* sur 24h dans le même état (**Figure 60A**). L'ANOVA à mesures répétées révèle un effet significatif de l'état de vigilance et de l'interaction entre l'état et la période horaire sur la potentialisation synaptique. En particulier, l'amplitude de cette LTP est plus élevée en PS que dans les autres états, notamment par rapport à l'éveil. Nous avons ensuite caractérisé la diminution de la potentialisation entre la e-LTP et la l-LTP, par états de vigilance (**Figure 60B**). L'ANOVA à mesures répétées montre un effet significatif de l'état et de la phase précoce ou tardive de la LTP. Les tests *post-hocs* montrent qu'on a une diminution globale de la LTP dans tous les états entre e-LTP et l-LTP, mais qui n'est significative que pour le qWK, le SWS et le PS. Ainsi l'aWK et l'IS pourraient être plus favorables au maintien de la LTP, puisque l'amplitude de cette LTP n'est pas diminuée significativement entre la e-LTP et la l-LTP dans ces états.

Enfin, nous avons comparé la force synaptique globale sur 24h en *Baseline* et au Jour 1 post-LTP dans les différents états de vigilance. Cette analyse fait écho à l'article (Annexe 1) sur la modulation de la transmission synaptique par les états de vigilance à l'état basal, et à la **Figure 40** du Chapitre 2. Nous avons ainsi normalisé les pentes des fEPSPs par rapport à la pente moyenne au cours d'une journée, soit en *Baseline*, soit au Jour 1 (**Figure 60C**). Dans cette analyse, nous n'avons donc pas pris en compte la potentialisation des fEPSPs qui a lieu au Jour 1 par rapport à la *Baseline*, puisque la pente des fEPSPs du Jour 1 est normalisée par rapport à la pente moyenne du Jour 1 sur 24h (qui est potentialisée). L'ANOVA 2 révèle ainsi un effet significatif de l'interaction du facteur Jour (*Baseline* ou post-LTP) avec le facteur états de vigilance, avec plus particulièrement une augmentation de la force de transmission au cours du PS au Jour 1 post-LTP par rapport à la *Baseline* ($p = 0.0062$).

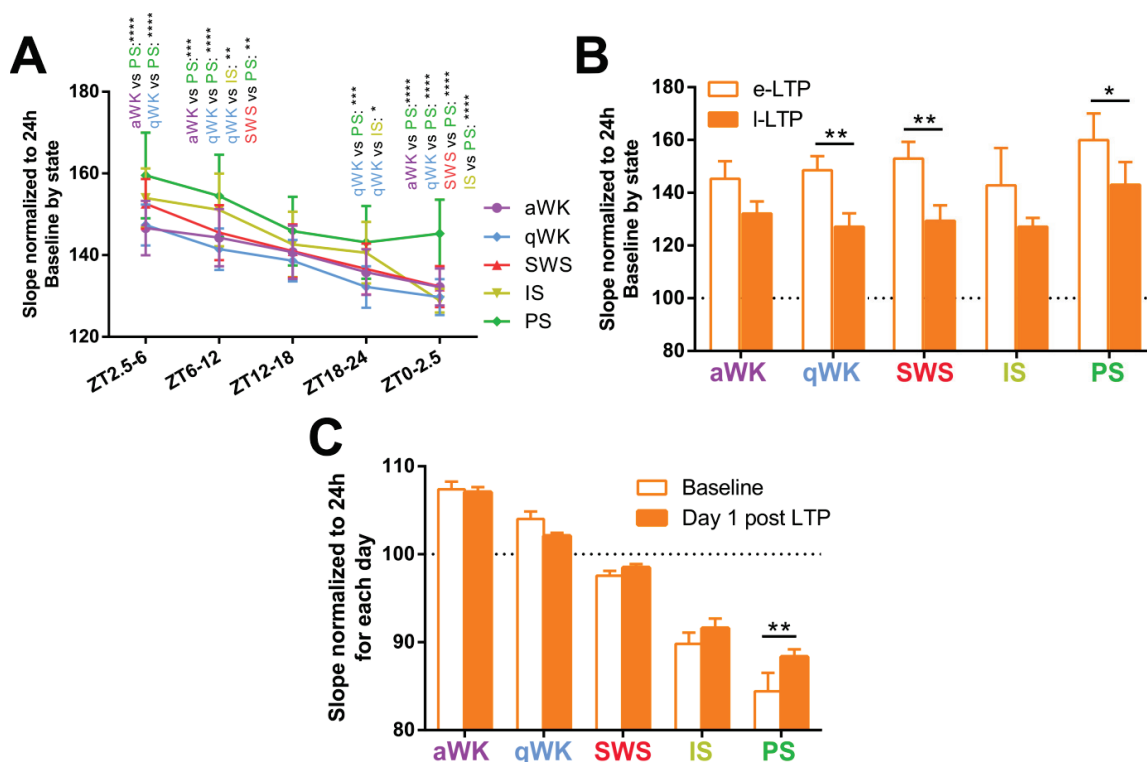


Figure 60: Modulation de la potentialisation et de la transmission synaptique globale post-LTP par les états de vigilance. A) Comparaison de la pente des fEPSPs (normalisée sur 24h de Baseline par état) entre les

états de vigilance au Jour 1 post-LTP par créneaux horaires. ANOVA 2: Temps [$F(4,48) = 17.77$; $p < 0.0001$], Etat [$F(4,48) = 3.703$; $p = 0.0105$], Temps x Etat [$F(16,192) = 2.341$; $p = 0.0035$]. Au dessus de chaque période horaire sont indiquées les significativités des différents tests post-hocs pour les comparaisons entre les états. **B)** Comparaison de la pente des fEPSPs (normalisée sur 24h de Baseline par état) entre la e-LTP et la l-LTP par états de vigilance au Jour 1 post-LTP. ANOVA 2: Etat [$F(4,48) = 2.578$; $p = 0.0491$], Période LTP [$F(1,12) = 16.80$; $p = 0.0015$], Etat x Période LTP [$F(4,48) = 0.5139$; $p = 0.7258$]. **C)** La pente des fEPSPs a été calculée sur 24h pour chaque état en Baseline et normalisée par rapport à la pente moyenne tous états confondus sur ces 24h de Baseline. De même, la pente des fEPSPs a été calculée sur 24h pour chaque état au Jour 1 et normalisée par rapport à la pente moyenne tous états confondus sur ces 24h du Jour 1. L'ANOVA 2 à mesurées répétées permet ainsi de comparer cette pente normalisée par jour entre la Baseline et le Jour 1 post-induction de LTP: Jour [$F(1,12) = 3.496$; $p = 0.0861$], Etat [$F(4,48) = 90.88$; $p < 0.0001$], Jour x Etat [$F(4,48) = 3.713$; $p = 0.0103$].

B) Modifications des quantités d'états de vigilance liées à la LTP

Nous nous sommes ensuite interrogés sur les potentielles modifications des quantités de sommeil qui pourraient être occasionnées par l'induction de LTP à la synapse PP-DG, car à notre connaissance, aucune donnée de la littérature ne montre l'existence de ce genre de modifications. Nous avons donc quantifié les pourcentages d'états de vigilance (par rapport à la durée totale) en *Baseline* et au Jour 1 post-LTP, par créneaux équivalents de 6h (**Figure 61**). Nous avons ainsi observé des modifications significatives de sommeil principalement dans la période qui suit immédiatement l'induction de LTP (ZT0-6). En effet, l'induction de LTP a tendance à causer une diminution d'aWK ($p = 0.0082$) contrebalancée par une augmentation de SWS ($p = 0.0003$) et de PS ($p = 0.0463$). Un autre phénomène post-induction de LTP apparaît plus tardivement (15h-21h post-induction) avec une augmentation des quantités d'IS par rapport à la *Baseline* à la même période ($p = 0.0151$).

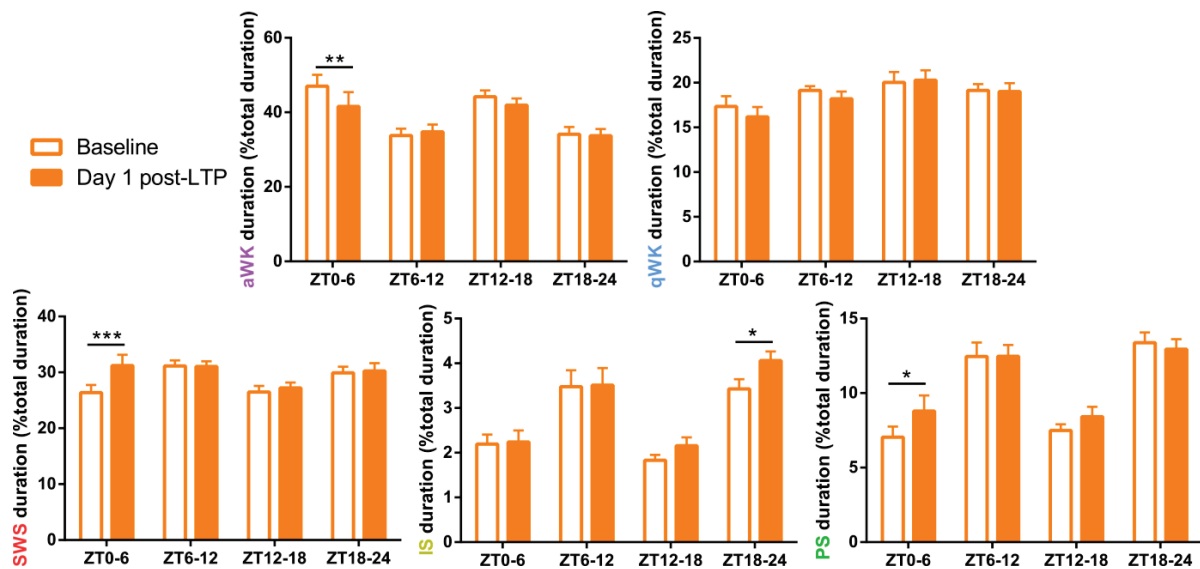


Figure 61: Comparaison des quantités globales d'états de vigilance entre la Baseline et le Jour 1 Post-LTP. ANOVA 2 aWK: Temps [$F(3,36) = 5.514$; $p = 0.0032$], Jour [$F(1,12) = 2.386$; $p = 0.0387$], Temps x Jour [$F(3,36) = 2.878$; $p = 0.0493$]. ANOVA 2 qWK: Temps [$F(3,36) = 3.598$; $p = 0.0226$], Jour [$F(1,12) = 0.6164$; $p = 0.4476$], Temps x Jour [$F(3,36) = 0.6616$; $p = 0.5811$]. ANOVA 2 SWS: Temps [$F(3,36) = 2.402$; $p = 0.0836$], Jour [$F(1,12) = 5.339$; $p = 0.0394$], Temps x Jour [$F(3,36) = 4.373$; $p = 0.0100$]. ANOVA 2 IS: Temps [$F(3,36) = 19.85$; $p < 0.0001$], Jour [$F(1,12) = 3.812$; $p = 0.0746$], Temps x Jour [$F(3,36) = 1.910$; $p = 0.1455$]. ANOVA 2 PS: Temps [$F(3,36) = 13.59$; $p < 0.0001$], Jour [$F(1,12) = 5.849$; $p = 0.0324$], Temps x Jour [$F(3,36) = 2.171$; $p = 0.1084$].

Afin d'étudier la modulation de la LTP par les quantités de sommeil, nous avons ensuite utilisé des approches corrélatives. Tout d'abord, pour chaque période de 6h au Jour 1 post-LTP, nous avons corrélié les quantités d'états de vigilance (normalisées par rapport à celles de la *Baseline* dans le même créneau) avec le pourcentage de potentialisation des fEPSPs à la synapse PP-DG (**Figure 62A**). Il

semble ainsi que la période ZT6-12 (soit 3h30-9h30 post-induction de LTP) soit une période importante de modulation de la potentialisation par les quantités d'état de vigilance (*nota bene*: même période que pour la tâche comportementale RM - voir Chapitre 2) (**Figure 93B**). On observe d'ailleurs les mêmes tendances que pour le groupe RM, avec plutôt une corrélation négative entre l'augmentation des quantités d'aWK et la potentialisation (Spearman $r = -0.5714$, $p = 0.045$), et des tendances à la corrélation positive pour les quantités de sommeil pour le même créneau horaire.

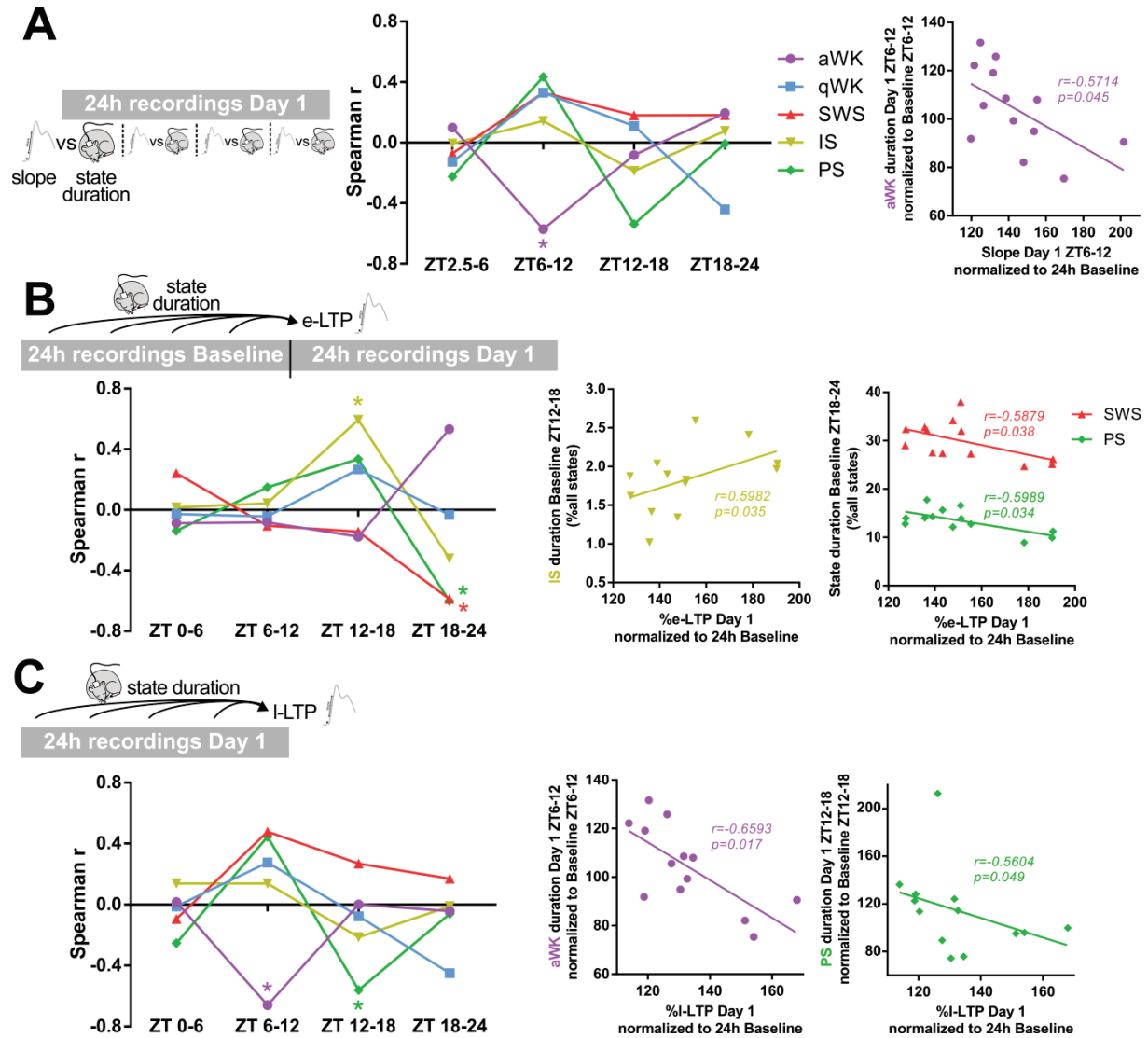


Figure 62: Corrélations entre les quantités d'états de vigilance et l'amplitude de la LTP à la synapse PP-DG. **A)** Corrélation entre les quantités d'états de vigilance au Jour 1 (normalisées par rapport à la Baseline dans le même créneau horaire) et la pente des fEPSPs au Jour 1 (normalisée par rapport à la pente moyenne sur 24h de Baseline) par créneaux horaires. A droite, l'illustration de la corrélation significative négative pour l'aWK à ZT6-12 est représentée. **B)** Corrélation entre les quantités d'états de vigilance en Baseline (exprimée en pourcentage de la durée totale) et la pente des fEPSPs au Jour 1 en e-LTP (normalisée par rapport à la pente moyenne sur 24h de Baseline) par créneaux horaires. A droite, l'illustration des corrélations significatives pour l'IS à ZT12-18 et pour le SWS et le PS à ZT18-24. **C)** Corrélation entre les quantités d'états de vigilance au Jour 1 (normalisées par rapport à la Baseline dans le même créneau horaire) et la pente des fEPSPs au Jour 1 en l-LTP (normalisée par rapport à la pente moyenne sur 24h de Baseline) par créneaux horaires. A droite, l'illustration des corrélations significatives pour l'aWK à ZT6-12 et pour le PS à ZT12-18.

Nous avons ensuite évalué l'impact prédictif des quantités de sommeil sur l'amplitude de la potentialisation. Les quantités de sommeil peuvent en effet moduler deux paramètres essentiels de la LTP, à savoir son induction et son maintien. C'est ce que nous avons étudié en corrélant les quantités d'états de vigilance à l'amplitude de la LTP observée immédiatement après son induction (e-LTP) ou

24h après celle-ci (1-LTP). Nous avons tout d'abord corrélié les pourcentages d'états de vigilance en *Baseline* par créneau de 6h (exprimées en pourcentage de la durée totale) avec la valeur de e-LTP au début du Jour 1 (**Figure 62B**). Il semble ainsi que les quantités d'états précédant immédiatement l'induction de LTP (dans les 6 dernières heures de la *Baseline* - ZT18-24) sont celles qui influencent le plus la valeur de la potentialisation en e-LTP. En particulier, les quantités de sommeil globales dans les 6 dernières heures de la *Baseline* sont corrélées négativement avec l'amplitude de la e-LTP (SWS: $r = -0.5879$, $p = 0.038$; PS: $r = -0.5989$, $p = 0.034$). A l'inverse, une augmentation des quantités d'aWK durant cette période tend à favoriser une e-LTP de forte amplitude ($r = 0.5330$, $p = 0.0642$). Nous avons ensuite corrélié l'amplitude de la l-LTP avec les quantités d'états de vigilance des 24h qui précèdent la mesure de cette l-LTP au Jour 1 (**Figure 62C**). Des corrélations négatives sont obtenues en aWK à ZT6-12 ($r = -0.6593$, $p = 0.017$) et en PS à ZT12-18 ($r = -0.5604$, $p = 0.049$). On remarque que le *pattern* de corrélations est relativement similaire à celui de la **Figure 62A**, en particulier pour la corrélation négative significative des quantités d'aWK à ZT6-12 avec la potentialisation. Cette période ZT6-12 du Jour 1 semble donc être particulièrement importante pour la modulation de la potentialisation par les quantités d'aWK, que ce soit pour la potentialisation dans la même période horaire, ou pour la potentialisation mesurée plus de 12h plus tard en l-LTP.

C) Modifications des oscillations liées à la LTP

Nous nous sommes ensuite demandé si la LTP induit des réorganisations oscillatoires dans le DG, qui seraient donc sous la dépendance des renforcements synaptiques observés à la synapse PP-DG. Nous nous sommes tout d'abord intéressés aux oscillations majoritaires du PS (thêta, sigma, bas gamma et haut gamma) en comparant la puissance de ces oscillations en *Baseline* et au Jour 1 post-LTP dans le même créneau horaire (**Figure 63**). Nous observons une augmentation de la puissance des oscillations du haut gamma après induction de LTP dans toutes les périodes horaires, et également une augmentation des oscillations thêta concentrée dans les 9-12 premières heures post-induction. De manière intéressante, l'augmentation du haut gamma n'est pas restreinte au PS et se retrouve de manière assez globale au Jour 1 pour l'aWK (Annexe III, **Figure 97A**), et de manière plus ponctuelles dans les périodes ZT12-18 ou ZT6-12 pour le qWK, le SWS et l'IS (Annexe III, **Figure 97B, C, D**).

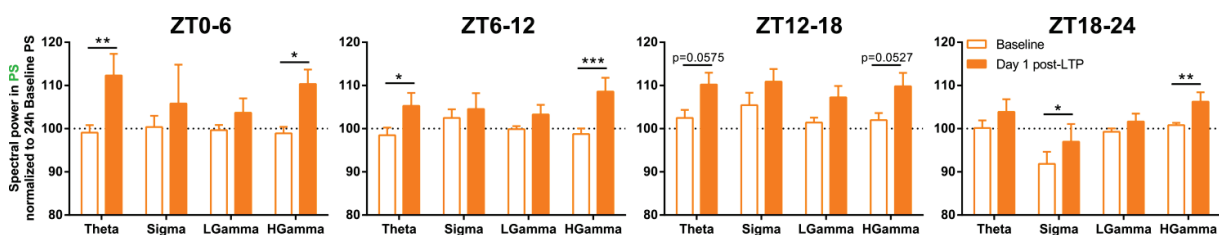


Figure 63: Augmentation de la puissance des oscillations Theta et Haut Gamma du PS après induction de LTP. Comparaison de la puissance spectrale des oscillations Theta, Sigma, Low Gamma et High Gamma (normalisées par rapport à la puissance moyenne en PS dans ces bandes de fréquences sur 24h de Baseline) entre la Baseline et le Jour 1 Post-LTP, par créneaux de 6h. ANOVA 2 pour ZT0-6: Bande de Fréquence [$F(3,36) = 0.4771$; $p = 0.7002$], Jour [$F(1,12) = 3.558$; $p = 0.0837$], Bande de Fréquence x Jour [$F(3,36) = 1.237$; $p = 0.3104$]. ANOVA 2 pour ZT6-12: Bande de Fréquence [$F(3,36) = 0.5607$; $p = 0.6444$], Jour [$F(1,12) = 5.386$; $p = 0.0387$], Bande de Fréquence x Jour [$F(3,36) = 2.240$; $p = 0.1003$]. ANOVA 2 pour ZT12-18: Bande de Fréquence [$F(3,36) = 1.364$; $p = 0.2693$], Jour [$F(1,12) = 7.023$; $p = 0.0212$], Bande de Fréquence x Jour [$F(3,36) = 0.1710$; $p = 0.9153$]. ANOVA 2 pour ZT18-24: Bande de Fréquence [$F(3,33) = 3.707$; $p = 0.0211$], Jour [$F(1,11) = 6.269$; $p = 0.0293$], Bande de Fréquence x Jour [$F(3,33) = 0.7198$; $p = 0.5473$].

Nous nous sommes ensuite intéressés plus spécifiquement aux oscillations majoritaires du SWS (SW, Delta et Sigma), et nous avons comparé la puissance de ces oscillations en *Baseline* et au Jour 1

post-LTP par créneaux de 6h (**Figure 64**). Nous n'avons pas observé de modifications de ces oscillations après l'induction de LTP, à part une diminution significative de la puissance des ondes lentes dans le créneau ZT12-18.

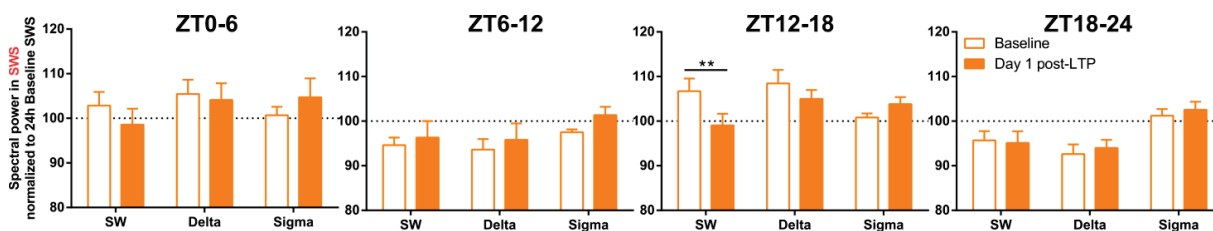


Figure 64: Peu de modification de la puissance des oscillations du SWS post-LTP. Comparaison de la puissance des oscillations du SWS dans chacune des bandes de fréquence (puissance normalisée par rapport à la puissance moyenne dans la bande de fréquence sur 24h de Baseline en SWS) entre la Baseline et le Jour 1, pour les quatre périodes de 6h. ANOVA 2 pour ZT0-6: Bande de Fréquence [$F(2,24) = 0.9289$; $p = 0.4087$], Jour [$F(1,12) = 0.04046$; $p = 0.8440$], Bande de Fréquence x Jour [$F(2,24) = 0.9194$; $p = 0.4124$]. ANOVA 2 pour ZT6-12: Bande de Fréquence [$F(2,24) = 3.438$; $p = 0.0486$], Jour [$F(1,12) = 1.407$; $p = 0.2584$], Bande de Fréquence x Jour [$F(2,24) = 0.3764$; $p = 0.6903$]. ANOVA 2 pour ZT12-18: Bande de Fréquence [$F(2,24) = 2.646$; $p = 0.0915$], Jour [$F(1,12) = 1.809$; $p = 0.2035$], Bande de Fréquence x Jour [$F(3,24) = 6.854$; $p = 0.0044$]. ANOVA 2 pour ZT18-24: Bande de Fréquence [$F(2,22) = 10.40$; $p = 0.0007$], Jour [$F(1,11) = 0.1869$; $p = 0.6739$], Bande de Fréquence x Jour [$F(2,22) = 0.3887$; $p = 0.6825$].

Enfin, nous nous sommes demandé s'il existait un lien entre la puissance des oscillations du DG et l'amplitude de la LTP à la synapse PP-DG. Comme précédemment, nous avons tout d'abord corrélié la puissance des oscillations (normalisée par rapport à la *Baseline* dans le même créneau) avec l'amplitude de la potentialisation dans le même créneau horaire du Jour 1 (**Figure 65A**). Nous observons que, dans la période ZT6-12, l'augmentation de la puissance du thêta ($r = 0.7088$, $p = 0.0086$) et du sigma ($r = 0.7912$, $p = 0.002$) du PS, ainsi que celle du haut gamma ($r = 0.6099$, $p = 0.0302$) de l'aWK, sont corrélées positivement avec l'amplitude de la LTP. Aucune corrélation significative n'est observée pour les oscillations du SWS.

Nous avons ensuite effectué une analyse prédictive de la puissance des oscillations sur l'amplitude de la potentialisation. Pour cela, nous avons tout d'abord corrélié la puissance des oscillations en *Baseline* avec l'amplitude de la e-LTP (**Figure 65B**). On observe que les oscillations du PS de la *Baseline* n'ont pas d'impact significatif sur la potentialisation en e-LTP. En revanche, on observe une corrélation négative significative entre la puissance des ondes lentes et du Delta du SWS entre 6 et 12h avant l'induction de la LTP (ZT12-18) et la potentialisation en e-LTP. Par conséquent, une augmentation de la puissance de ces oscillations du SWS en *Baseline* prédirait de plus faibles valeurs de potentialisation en e-LTP. Enfin, nous avons réalisé des corrélations entre la puissance des oscillations du Jour 1 et l'amplitude de la l-LTP observée plus tard après l'induction (**Figure 65C**). Nous trouvons une corrélation positive significative entre les oscillations thêta et sigma du PS à ZT6-12 et l'amplitude de la l-LTP. En revanche, pour les oscillations du SWS, une corrélation négative est observée entre les ondes lentes et l'amplitude de la l-LTP dans cette même période ZT6-12 du Jour 1. Ainsi, une augmentation de la puissance des ondes lentes plus de 12h avant la mesure de la l-LTP prédit une plus faible potentialisation en l-LTP.

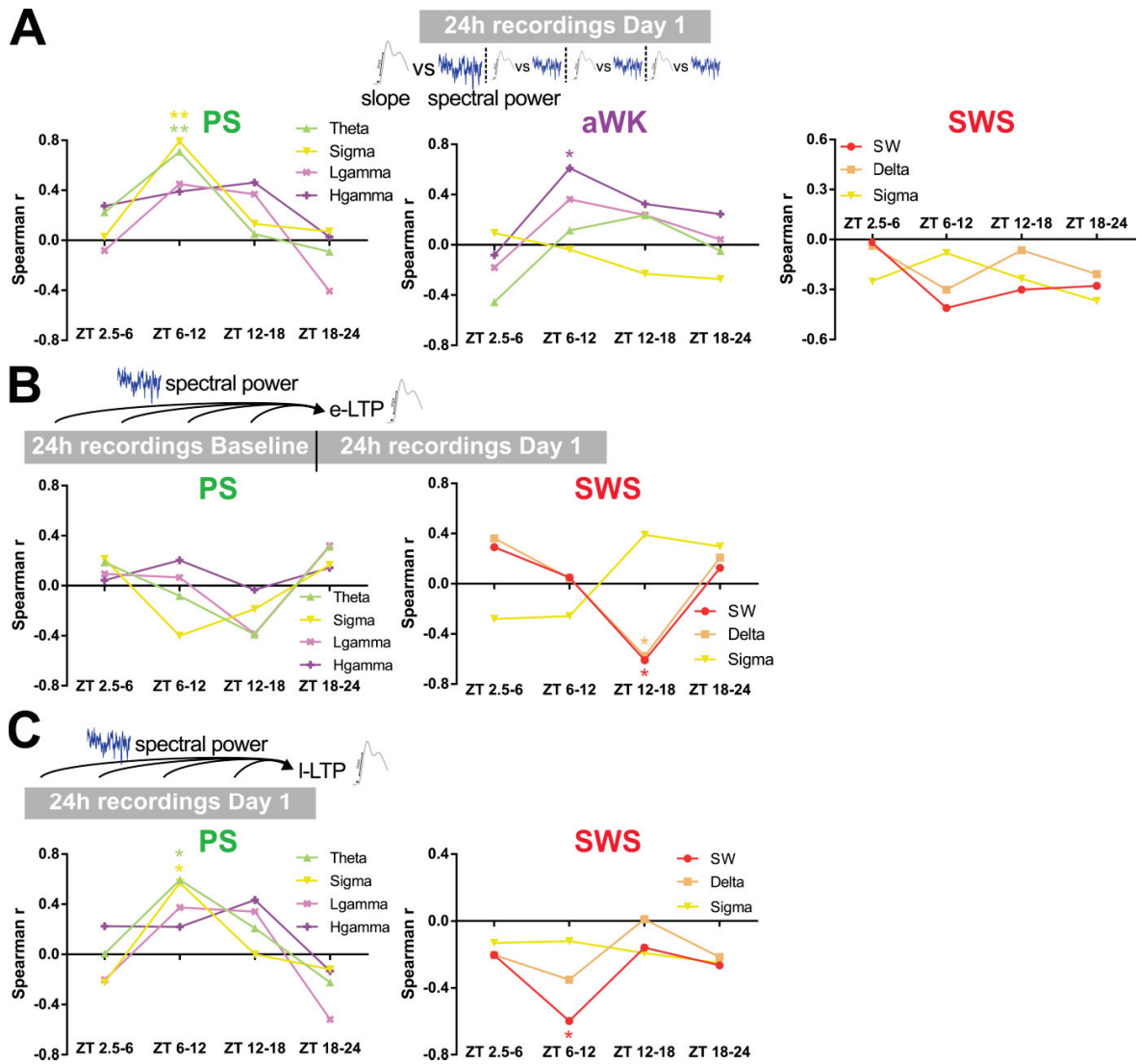


Figure 65: Corrélations entre puissance des oscillations du DG et amplitude de la LTP à la synapse PP-DG. **A)** Corrélations entre la puissance spectrale des oscillations par état au Jour 1 (normalisée dans chaque bande de fréquence/état par rapport à la puissance en Baseline dans la même période de 6h) et la pente des fEPSP (normalisée par rapport à la pente moyenne sur 24h de Baseline) au Jour 1, dans le même créneau horaire. Pour le PS et l'aWK le r de Spearman est représenté pour les oscillations Thêta, Sigma, Bas Gamma et Haut Gamma dans les 4 périodes du Jour 1, et les étoiles indiquent les corrélations significatives. De même pour le SWS le r de Spearman est représenté pour les oscillations SW, Delta et Sigma. **B)** Corrélations entre la puissance spectrale des oscillations par état en Baseline par périodes de 6h (normalisée dans chaque bande de fréquence/état par rapport à la puissance en Baseline moyenne sur 24h) et la pente des fEPSPs en LTP précoce dans les deux premières heures du Jour 1 (normalisée par rapport à la pente moyenne sur 24h de Baseline). **C)** Corrélations entre la puissance spectrale des oscillations par état au Jour 1 par périodes de 6h (normalisée dans chaque bande de fréquence/état par rapport à la puissance en Baseline dans la même période de 6h) et la pente des fEPSPs en LTP tardive de 21h30 à 24h post-induction (normalisée par rapport à la pente moyenne sur 24h de Baseline).

IV- Discussion

A) Discussion des modulations de plasticité et de transmission synaptique post-LTP par les états de vigilance

Notre étude est la première à notre connaissance à avoir examiné pendant 24h la dynamique des réponses synaptiques post-induction de LTP (induite en aWK) en lien avec les états de vigilance. Nous avons ainsi observé que l'amplitude de la LTP est plus augmentée en PS que dans les autres états de vigilance, et ce sur toute la durée des enregistrements au Jour 1. Ainsi, le PS serait un état particulièrement favorable au maintien de la LTP durant sa phase précoce et tardive. Une étude avait précédemment montré que l'induction de la LTP est plus efficace en PS qu'en SWS (Bramham and Srebro, 1989), ce qui suggérerait au vu de nos résultats que le PS serait non seulement favorable à l'induction mais également au maintien de la LTP. Il est ainsi possible que le PS ait un rôle causal dans l'augmentation de la transmission synaptique globale (tous états confondus) après l'induction artificielle de LTP. En effet, une étude *in vivo* à la synapse PP-DG avait montré que la privation de PS pendant 4h après l'induction d'un LTP diminue le maintien de cette LTP, ce qui suggérerait un lien causal entre PS et maintien de LTP (Romcy-Pereira and Pavlides, 2004). De plus, une étude de notre équipe a montré sur des tranches d'hippocampe qu'un rebond de PS de 2h30 après une privation douce de 4h augmente l'amplitude de la LTP induite à la synapse CA3-CA1 (Ravassard et al., 2016). On peut également suggérer un lien entre la modulation de la transmission synaptique basale à la synapse PP-DG et la modulation de la LTP à cette synapse par les états de vigilance. En effet, le PS est l'état de vigilance dans lequel la transmission synaptique est la plus faible à l'état basal (voir article de l'annexe I). On peut ainsi penser que c'est dans cet état que la marge d'augmentation de la transmission synaptique par l'induction de la LTP est la plus importante, faisant du PS un état plus plastique que les autres.

Nous avons justement ensuite comparé le *pattern* de modulation de la transmission synaptiques par les états de vigilance en *Baseline* et au Jour 1, indépendamment de la potentialisation synaptique ayant lieu au Jour 1. Nous avons ainsi observé une augmentation spécifique de la force de transmission synaptique en PS sur 24h post-LTP, ce qui suggère que l'induction de LTP a durablement modifié le *pattern* des forces synaptiques selon les états de vigilance, en faveur du PS. Une seule autre étude à notre connaissance a mesuré cet effet de la potentialisation sur la force de transmission par état, en utilisant un index de modulation qui ne prenait cependant en compte que les forces de transmission en qWK et SWS (Bramham and Srebro, 1989). Cette étude n'a donc pas pu mettre en évidence de modulation de la transmission synaptique par états post-LTP, probablement parce qu'elle ne prenait justement pas en compte le PS.

On peut comparer les résultats que nous venons de détailler pour l'induction de LTP avec ceux que nous avons observé dans le Chapitre 2 pour le groupe RM. En effet, la tâche RM implique une consolidation de la mémoire et induit un phénomène de LTP (certes de bien plus faible ampleur que la LTP artificielle). Par conséquent, si la LTP artificielle est un bon modèle de la mémoire, elle devrait être modulée par les états de vigilance de manière assez similaire à la LTP induite physiologiquement par l'apprentissage. De manière intéressante, pour le groupe RM, nous avons constaté que la potentialisation tardive était plus marquée en PS, mais également en aWK. On retrouve donc comme pour la LTP induite artificiellement un rôle favorable du PS dans la potentialisation liée à l'apprentissage. Concernant l'aWK, nous n'avons pas montré une potentialisation post-LTP plus importante dans cet état. En revanche, contrairement aux autres états de vigilance au sein desquels l'amplitude de la LTP décroît de manière significative entre la e-LTP et la l-LTP, la diminution n'est pas significative en aWK. Par conséquent, cela suggère que même si la potentialisation observée en

aWK n'est pas plus importante que dans les autres états après induction de LTP (contrairement à après apprentissage - Chapitre 2), elle est cependant davantage maintenue à long terme dans cet état de vigilance. L'aWK aurait donc potentiellement un rôle dans le maintien de la LTP, ce qui en ferait un état particulièrement plastique, comme nous l'avons déjà noté pour le groupe RM. Il est à noter que la diminution de potentialisation entre e-LTP et l-LTP n'est pas non plus significative pour l'IS. L'aWK et le PS (et également l'IS) étant des états durant lesquels les oscillations thêta sont importantes, on peut interpréter ces résultats, comme nous l'avons fait pour le groupe RM, par l'existence potentielle d'un rôle facilitateur du thêta sur la LTP (Huerta and Lisman, 1995; Pavlides et al., 1988). La même interprétation serait valide pour les oscillations gamma également présentes durant ces états et favorables à la LTP (Wespatat et al., 2004). D'autre part, nous avons observé, comme dans la tâche RM, une augmentation de la force de transmission en PS après induction de LTP. Nous avons fait l'hypothèse que cette augmentation de transmission durant le PS (également visible après la tâche LIWM) serait liée à la consolidation mnésique de composantes de RM dans les tâches comportementales. Etant donné que l'on retrouve cette modification après induction artificielle de LTP, on peut donc penser que la LTP est effectivement un bon modèle de la consolidation mnésique.

B) Discussion des modifications des quantités d'états de vigilance liées à l'induction de LTP

Aucune étude n'a montré de modifications des quantités d'états de vigilance après l'induction artificielle d'une LTP. Nous avons pourtant observé dans notre étude une diminution d'aWK, ainsi qu'une augmentation de SWS et de PS, dans les 3 heures qui suivent l'induction de LTP. De manière particulièrement intéressante, ce résultat rappelle les modifications des quantités de sommeil observées après l'apprentissage de la tâche RM (Chapitre 2), dans laquelle on observait également dans les 3 premières heures post-apprentissage une diminution d'aWK et une augmentation de SWS et de PS. Cependant, les modifications des quantités d'états étaient beaucoup plus massives après la tâche RM, et duraient également plus longtemps, probablement car le protocole comportemental durant 3h modifie davantage les quantités de sommeil (par homéostasie) qu'une induction de LTP de 5 minutes. On peut faire plusieurs hypothèses pour expliquer les modifications de sommeil post-LTP. En particulier, il est à noter que l'induction de LTP était réalisée pour tous les rats en aWK. Ce protocole expérimental nécessitait donc d'entrer dans la pièce d'enregistrements et de maintenir les rats éveillés et actifs (par des mouvements de la cage) durant les 5 minutes du protocole d'induction de LTP. Cette perturbation de leur sommeil peut paraître certes négligeable, mais il est possible qu'elle ait perturbé le cycle de sommeil des rats puisqu'elle est induite en début de période lumineuse. Cette perturbation peut donc conduire à un léger rebond de sommeil par la suite (qui correspondrait aux modifications des états de sommeil observées). Alternativement, ces augmentations des quantités de sommeil post-LTP pourraient mimer les processus de consolidation mnésiques induits après la tâche RM. Cependant, dans la tâche RM, nous avons montré que l'augmentation des quantités de sommeil est assez généralisée au Jour 1 (surtout pour le PS); mais que la corrélation positive des quantités de sommeil (et négative des quantités d'aWK) avec les performances n'est significative que pour la deuxième période ZT6-12. Nous n'avons pas observé de modifications significatives des quantités d'états dans cette période ZT6-12 après induction de LTP. En revanche, nous avons trouvé une corrélation négative significative entre les quantités d'aWK durant cette période ZT6-12 et la potentialisation des fEPSPs dans cette même période. Le *pattern* de corrélation durée d'états/amplitude de la LTP à ZT6-12 est d'ailleurs très proche des corrélations précédemment observées dans le groupe RM, avec notamment des corrélations plutôt positives (non significatives) entre amplitude de la LTP et quantités de sommeil. Ainsi, la période ZT6-12, correspondant à 3-9h post comportement ou 3h30-9h30 post-LTP environ, semble être une fenêtre importante pour l'effet

des quantités d'états de vigilance sur les performances mnésiques et sur la potentialisation induite artificiellement. Ce résultat donne donc un point de convergence supplémentaire entre les modulations par les états de vigilance de la LTP et de la consolidation mnésique.

Nous avons ensuite voulu évaluer l'impact prédictif des quantités d'états de vigilance précédant une mesure de l'amplitude de la LTP. Nous avons ainsi montré pour la première fois que les quantités d'états de vigilance en *Baseline* précédant l'induction de la LTP peuvent avoir un impact sur l'amplitude de la phase précoce de la LTP. En particulier, nous avons observé un impact négatif sur la e-LTP de fortes quantités de SWS et de PS, et un impact plutôt positif de fortes quantités d'aWK, lorsque celles-ci sont évaluées dans les 6 dernières heures de la *Baseline* (précédent l'induction de LTP). Si on se réfère à la SHY, la force synaptique globale augmenterait au cours de l'éveil et serait globalement diminuée au cours du sommeil par un processus de *synaptic downscaling* (Tononi and Cirelli, 2014). Ainsi, chez les rats ayant eu d'importantes quantités de sommeil à la fin de la *Baseline*, la force synaptique globale serait à un niveau plus bas au moment de l'induction de LTP, ce qui semble être néfaste pour l'amplitude de la LTP en e-LTP. Ce résultat est surprenant dans la mesure où le *synaptic downscaling* du sommeil aurait justement pour rôle de restaurer des capacités d'encodage mnésique et de potentialisation synaptique qui ont été saturées par l'éveil. On aurait donc pu s'attendre à observer une corrélation inverse, c'est à dire avec d'importantes quantités de sommeil précédant l'induction de la LTP qui seraient favorable à une forte amplitude de cette LTP en phase précoce. Ce résultat pourrait ainsi davantage aller dans le sens des prédictions de la consolidation systémique active qui prédit plutôt des phénomènes de potentialisation durant le sommeil (Diekelmann and Born, 2010), potentialisation qui pourrait donc saturer les capacités de potentialisation. Cependant, la potentialisation serait spécifique de certaines connexions synaptiques "utiles" permettant leur intégration et transfert vers le néocortex en SWS, puis leur consolidation synaptique locale durant le PS. A l'échelle globale, avec les quantités de sommeil, on ne peut donc pas rentrer dans la complexité des variations locales de renforcement ou d'affaiblissement synaptique. Enfin, l'impact négatif des quantités de sommeil sur la potentialisation pourrait ne concerner que la phase précoce de la LTP qui n'est pas dépendante de la synthèse protéique liée à la transcription nucléaire. En effet, certaines données expérimentales sur lesquelles reposent la SHY, comme la diminution des épines dendritiques après le sommeil (de Vivo et al., 2017), concernent davantage la phase tardive de la LTP.

C'est pourquoi nous nous sommes ensuite intéressés à l'impact prédictif des quantités d'états de vigilance du Jour post-LTP sur la mesure de la potentialisation en l-LTP (21h30-24h post-induction), qui implique la mise en place de phénomènes dépendants de la synthèse protéique. On retrouve ainsi l'importance de la fenêtre ZT6-12 pour la modulation de la plasticité par les quantités d'états de vigilance, que ce soit pour la mesure de la LTP dans le même créneau ou bien plusieurs heures plus tard. Le sens de ces corrélations correspond davantage aux prédictions de la SHY. En effet, de fortes quantités d'aWK durant cette période ZT6-12 prédisent une l-LTP de plus faible amplitude, ce qui pourrait aller dans le sens d'une saturation des capacités de potentialisation due à l'encodage d'informations à l'éveil. En revanche, dans cette période, les quantités de sommeil seraient plutôt corrélées positivement (même si les corrélations ne semblent pas significatives), ce qui suggèrent que le sommeil pourrait jouer un rôle dans la restauration des capacités de potentialisation synaptique, avec un effet décalé dans le temps (observation de la l-LTP plusieurs heures plus tard). Par ailleurs, on observe une corrélation négative significative avec la l-LTP des quantités de PS dans la période suivante ZT12-18. Par conséquent, plus les animaux passent de temps en PS dans cette période, moins la l-LTP semble élevée. On peut interpréter ce résultat comme la saturation des capacités de potentialisation synaptique en PS comme en aWK, qui correspondrait à la théorie séquentielle

(Ambrosini and Giuditta, 2001) et à la théorie de consolidation systémique active (Diekelmann and Born, 2010) qui supposent un phénomène de potentialisation qui aurait lieu durant le PS.

C) Discussion des modifications oscillatoires liées à la LTP

Nous avons fait l'hypothèse que la potentialisation massive (LTP) à la synapse PP-DG, induite de manière artificielle, serait susceptible d'entraîner des modifications importantes dans le circuit hippocampique, influençant par exemple l'activité oscillatoire. Pour tester cette hypothèse, nous avons tout d'abord mesuré la puissance spectrale des oscillations du PS (Thêta, Sigma, Gamma haut et bas), et avons constaté des augmentations massives et assez généralisées de la puissance des oscillations thêta et haut gamma, pour toute la période correspondant au jour post-LTP. Ce résultat reproduit les modifications spectrales du PS que nous avons observées après la tâche RM, mais de manière plus ponctuelle seulement dans la fenêtre ZT6-12 que nous avons précédemment identifiée comme essentielle pour la modulation de la consolidation mnésique par les états de vigilance. De plus, contrairement au groupe RM chez lequel l'augmentation du haut gamma était restreinte au PS, après induction de LTP artificielle, on retrouve une augmentation du haut gamma généralisée à tous les états de manière plus ou moins ponctuelle et plus durable en aWK. Ainsi, un protocole artificiel d'induction de LTP de 5 minutes induit des modifications de la puissance du thêta et surtout du haut gamma beaucoup plus massives qu'une tâche de RM de 3h. On peut suggérer que le protocole de LTP induit une suractivation du réseau qui se traduit de manière oscillatoire. En effet, les oscillations thêta dans le DG seraient générées par l'*input* du cortex entorhinal sur le DG (Pernia-Andrade and Jonas, 2014), tout comme les oscillations haut gamma en partie (Bragin et al., 1995). Ainsi, l'augmentation du thêta et du gamma post-LTP pourrait justement s'expliquer par le fait que notre protocole de LTP a augmenté la force de transmission synaptique entre le cortex entorhinal et le DG. Une autre composante de la génération du haut gamma dans le DG proviendrait de l'inhibition des interneurons locaux sur les cellules granulaires (Buzsaki and Wang, 2012). L'augmentation généralisée de la puissance des oscillations haut gamma pourrait donc aussi provenir d'une augmentation de l'inhibition GABAergique dans le DG, qui serait mise en place en réponse à la LTP, peut-être dans un but homéostatique.

En ce qui concerne justement les processus homéostatiques, nous avons également mesuré la puissance spectrale des oscillations du SWS, puisqu'il a été suggéré que les oscillations lentes auraient un rôle bien spécifique dans l'homéostasie synaptique du sommeil et le *synaptic downscaling* (Tononi and Cirelli, 2014). Nous n'avons pas observé de modulation de la puissance spectrale des oscillations du SWS après induction de LTP, si ce n'est une diminution de la puissance des ondes lentes dans la période ZT12-18. Ce résultat est à mettre en regard des observations faites dans le groupe RM, chez lequel nous avons observé une augmentation importante des oscillations lentes du SWS dans les 3 premières heures qui suivaient l'exposition à la tâche. Cependant, nous avons également pu observer que ces oscillations du SWS n'avaient pas eu d'impact sur la consolidation mnésique dans la tâche RM, et n'étaient donc probablement que la conséquence d'un processus homéostatique du sommeil (Borbély and Tobler, 2011) résultant de la privation de sommeil de 3h au cours de la tâche (même si nous avons suggéré que les oscillations lentes du SWS dans la fenêtre ZT6-12 pourraient avoir un rôle dans les performances des *Fast learners* en RM). On n'observerait donc pas ce rebond des oscillations lentes du SWS après l'induction de LTP qui n'a duré que 5 minutes.

Nous avons ensuite corrélé les modifications de puissance spectrale post-LTP avec la valeur de la potentialisation dans chaque créneau du Jour post-LTP, afin d'étudier plus précisément le rôle modulateur des oscillations sur la potentialisation. De manière intéressante, les oscillations du PS sont globalement corrélées positivement avec la potentialisation, en particulier de manière significative

dans la période ZT6-12 pour le thêta et le sigma. Ainsi, l'augmentation de la puissance des oscillations thêta que nous avons constaté dans cette période ZT6-12 a tendance à renforcer encore davantage la potentialisation. D'après notre hypothèse précédente, on peut donc penser que l'induction de LTP augmenterait les oscillations thêta dans le DG en renforçant l'*input* du cortex entorhinal sur le DG, et ces oscillations thêta augmentée favoriseraient encore davantage le renforcement de cet *input* de manière rétroactive. En effet, plusieurs études ont montré le rôle facilitateur du thêta (et notamment de la phase de pic du thêta) pour la LTP (Huerta and Lisman, 1995; Pavlides et al., 1988). Nous avons également regardé les corrélations entre les oscillations de l'aWK et la potentialisation, au vu de l'augmentation importante et prolongée de la puissance du haut gamma de l'aWK notamment après induction de LTP. De manière intéressante, toujours dans la fenêtre ZT6-12, une augmentation de la puissance du haut gamma est corrélée avec une potentialisation plus importante. Nous avons émis deux hypothèses sur la cause de l'augmentation du haut gamma dans le DG en réponse à la LTP, qui pourrait être dû soit au renforcement de l'*input* du cortex entorhinal sur le DG, soit à l'augmentation de l'inhibition des interneurons sur les cellules granulaires. Au vu du rôle facilitateur du haut gamma sur la potentialisation en aWK (qui se vérifie également de manière moins significative dans les autres états, données non représentées), on peut penser que, comme pour les oscillations thêta, il s'agirait davantage d'un renforcement de l'*input* du cortex entorhinal sur le DG, qui aurait une action rétroactive facilitatrice sur la potentialisation. Cette interprétation irait dans le sens de données expérimentales suggérant un rôle facilitateur des oscillations gamma (en particulier des phases de pic du gamma) sur la LTP (Wespatat et al., 2004). Enfin, nous n'avons pas observé de corrélation significative entre la puissance des oscillations du SWS et l'amplitude de la LTP dans les différentes périodes du jour post-LTP. Cependant, ces oscillations du SWS auraient plutôt tendance à être négativement corrélées à la potentialisation, ce qui irait dans le sens de la SHY (Tononi and Cirelli, 2014). Nous avons en effet retrouvé des corrélations significatives négatives entre la potentialisation et les oscillations lentes du SWS après la tâche RM, qui suggérerait le phénomène d'homéostasie par la SWA du SWS supposé par la SHY. Le fait que cet impact homéostatique de la SWA du SWS soit moins marquée après induction de LTP pourrait provenir de l'emballlement du réseau du DG, avec le renforcement de l'*input* du cortex entorhinal sur le DG qui renforcerait les oscillations thêta et gamma, qui à leur tour renforceraient le phénomène de potentialisation.

Comme pour les quantités de sommeil précédemment, nous avons ensuite étudié l'impact prédictif des oscillations sur l'amplitude de la LTP mesurée plusieurs heures plus tard. Cette analyse avait en particulier pour but d'étudier la fonction homéostatique de certaines oscillations du sommeil sur la force synaptique globale, en particulier des oscillations lentes du SWS comme suggéré par la SHY (Tononi and Cirelli, 2014). Nous avons tout d'abord mesuré l'impact des oscillations du sommeil durant la *Baseline* sur la mesure de potentialisation en LTP précoce. Les oscillations du PS n'ont pas d'impact prédictif sur la e-LTP, contrairement aux oscillations du SWS et en particulier les ondes lentes et le Delta, dont une augmentation dans la période ZT12-18 semble prédire une plus faible amplitude de la LTP précoce (e-LTP). Encore une fois, ce résultat peut paraître contradictoire avec la SHY, puisqu'un *downscaling* par les oscillations lentes du SWS devrait au contraire être favorable à la LTP en restaurant des capacités de potentialisation qui ont été saturées par l'éveil. On peut s'interroger sur l'importance du timing de ce *downscaling* par rapport à l'induction de LTP, avec cette période de 6-12h pré-induction qui ne serait pas favorable pour le *downscaling* par les ondes lentes du SWS. Par ailleurs, des données expérimentales suggèrent un rôle favorable des SWRs (Behrens et al., 2005; King et al., 1999) et des *spindles* (Rosanova and Ulrich, 2005; Werk et al., 2005) du SWS pour la LTP. On a davantage supposé un rôle négatif de la SWA du SWS sur l'induction de LTP au vu de données montrant que l'induction de LTP durant le SWS induit assez peu fréquemment une LTP, avec parfois même une induction de LTD (Bramham and Srebro, 1989). Il a de plus été montré que les

règles de STDP sont biaisées vers la t-LTD au cours des up-states de SWA chez la souris anesthésiée (González-Rueda et al., 2018). Cependant, on sait aussi que les SWRs et les *spindles* sont synchronisés avec les *up-states* de la SWA (Mölle et al., 2002, 2006; Siapas and Wilson, 1998; Sirota et al., 2003). Par conséquent, la SWA du SWS pourrait avoir un rôle bidirectionnel dans la plasticité synaptique, tout comme les SWRs (Norimoto et al., 2018) qui ont également été liés à des processus de LTD. On ne comprend pas encore bien comment une même oscillation au sein d'un état peut avoir un rôle bidirectionnel dans la plasticité synaptique, mais ces oscillations affectent certainement de manière différente les synapses, avec une modulation qui pourrait également varier au cours du temps pour une même synapse. Notre résultat d'un impact négatif des oscillations lentes du SWS en *Baseline* (ZT12-18) sur l'amplitude de la e-LTP est donc complexe à interpréter et nécessiterait certainement l'étude plus fine de synapses individuelles en réponse à ces oscillations. De plus, les oscillations pourraient moduler différemment les phases précoce et tardive de la LTP, qui sont respectivement indépendante et dépendante de la synthèse protéique.

Concernant la corrélation entre la puissance des oscillations au Jour post-LTP et l'amplitude de la potentialisation mesurée en l-LTP, nous retrouvons l'importance de la fenêtre ZT6-12. En effet, on retrouve une corrélation positive entre la puissance du thêta et du sigma dans cette période et l'amplitude de la l-LTP. Nous avons obtenu un résultat similaire pour la corrélation de ces oscillations avec la potentialisation mesurée dans la même période ZT6-12. Par conséquent, les oscillations thêta et sigma du PS durant cette période sont déterminantes pour moduler la plasticité dans la même période, mais également à plus long terme, c'est à dire plusieurs heures plus tard. Ces oscillations seraient ainsi impliquées dans le maintien de la LTP à long terme, et comme précédemment on peut supposer que cet effet passerait par le rôle facilitateur du thêta sur la LTP, qui avait davantage été montré par le passé sur l'induction de LTP (Huerta and Lisman, 1995; Pavlides et al., 1988), et qui semble se confirmer ici pour son maintien. De plus, nous retrouvons dans cette période ZT6-12 encore une fois une corrélation négative significative de la puissance des ondes lentes du SWS avec la l-LTP, comme pour la *Baseline* et la e-LTP. L'interprétation de cette corrélation n'est pas simple, suggérant potentiellement un argument contre la SHY, qui, on le rappelle une fois de plus, suppose que les ondes lentes du SWS devraient permettre un *synaptic downscaling* et la restauration des capacités de potentialisation pour la l-LTP. Cependant, ces oscillations sont ici observées après induction de LTP, et il n'est plus ici question d'une restauration des capacités d'induction de LTP, mais plutôt de son maintien. Or, la potentialisation dans une période horaire post-LTP est très liée à son maintien à long terme (les rats ayant une forte LTP après induction tendent également à avoir une amplitude de LTP plus forte plus tard). Par conséquent, on pourrait au contraire suggérer que l'augmentation des ondes lentes durant la période ZT6-12 diminuerait la potentialisation induite par la LTP dans la même période (ce qui tend à être le cas d'après les corrélations au sein d'une même période entre oscillations du SWS et potentialisation), ce qui impacterait le maintien à long terme de la LTP en l-LTP, et ce qui irait dans le sens de la SHY et d'un *synaptic downscaling* favorisé par les ondes lentes du SWS.

Dans la discussion générale de cette thèse, nous reviendrons sur l'implication des résultats de ce Chapitre concernant la modulation de la LTP par les états de vigilance, ainsi que sur les résultats du Chapitre 2, pour les mettre en relation avec les grandes théories sur le lien entre sommeil, mémoire/oubli et plasticité synaptique que nous avons abordées dans la partie "revue de la littérature".

V- Conclusion et perspectives

En conclusion, notre étude apporte une contribution significative à la compréhension des mécanismes de régulation par les états de vigilance du maintien à long terme de la LTP. Elle met aussi en lumière de nombreux points de convergence avec la modulation de la consolidation mnésique dans une tâche de RM (résumés dans la **Figure 66**). L'induction artificielle de LTP induit une augmentation durable de la transmission synaptique à la synapse PP-DG, avec encore 30% de potentialisation visible après 24h. Ce pourcentage de potentialisation est 6 fois plus élevé que la potentialisation induite physiologiquement à la même synapse après un apprentissage (Chapitre 2). Nous avons montré que l'aWK et le PS semblent plus favorables à la potentialisation post-LTP, et la force de transmission synaptique est augmentée en PS après LTP, de la même façon que ce que nous avons pu observer pour le groupe RM. Les quantités d'état de vigilance sont modifiées immédiatement après la LTP de manière similaire mais moins durable que pour le groupe RM. Les corrélations entre quantités d'états de vigilance et potentialisation dans la fenêtre ZT6-12 sont similaires à celles observées dans la même fenêtre post-RM pour l'amélioration des performances. Nous avons observé des augmentations massives de la puissance du thêta et du haut gamma dans tous les états post-LTP, phénomène qui n'était observé qu'en PS dans la fenêtre ZT6-12 pour le groupe RM. Alors que les oscillations thêta/sigma du PS et gamma de l'aWK sont favorables à la potentialisation post-LTP, nous n'avons montré un effet positif que pour les oscillations gamma du PS pour l'amélioration de performances en RM. Enfin, les oscillations lentes du SWS ne semblent pas avoir d'impact homéostatique sur la potentialisation post-LTP, contrairement à ce que nous avons observé pour la potentialisation post-RM. En conclusion, l'influence des états de vigilance sur la plasticité synaptique semble relativement proche pour l'induction artificielle ou physiologique de LTP. Cependant, des différences peuvent émerger. D'une part, nous avons observé que la pression de sommeil semble plus forte après le comportement de 3h qu'après le protocole téτανique de 5 minutes. D'autre part, la LTP artificielle étant massive, elle entraînerait un emballement de l'activation du réseau hippocampique, ce qui modifierait de manière drastique le *pattern* oscillatoire ainsi que la régulation homéostatique de la plasticité par les oscillations.

Dans cette étude nous avons fait le choix de sélectionner l'électrode la plus potentialisée après induction de la LTP afin de nous rapprocher de données de la littérature montrant d'importants pourcentage d'augmentation des réponses synaptiques post-LTP. Cependant, il pourrait être intéressant de comparer ces modulations par les états de sommeil d'une forte potentialisation avec une potentialisation plus faible, potentiellement plus proche de celle induite par des apprentissages. Pour cela, nous pourrions sélectionner des électrodes moins potentialisées sur les différents animaux, ou bien réaliser une induction de LTP avec un protocole plus modéré, comme cela a été fait par Truchet et collaborateurs (Truchet et al., 2012, 2019). Il serait également intéressant de réaliser la même étude mais cette fois avec l'induction artificielle d'une LTD à la synapse PP-DG, afin de comparer les modulations de cette LTD par les états de vigilance avec la modulation de la LTP artificielle, mais également de la *LTD-like* physiologique que nous avons pu observer après la tâche LIWM dans le Chapitre 2. Enfin, afin d'adresser plus directement l'influence des oscillations, caractéristiques des différents états de vigilance, sur les réponses synaptiques après induction d'un phénomène artificiel de plasticité, nous pourrions utiliser une approche similaire à celle que nous sommes en train de mettre en place pour l'Article de l'Annexe I. En effet, nous réalisons une analyse inédite en corrélant 1) la puissance instantanée des oscillations locales qui précèdent immédiatement les stimulations électriques individuelles, à 2) la pente des réponses synaptiques à ces stimulations individuelles. Nos premiers résultats mettent en évidence un impact direct des oscillations locales sur les réponses synaptiques en conditions basales, et il serait intéressant de reproduire cette analyse après l'induction

de LTP ou de LTD artificielles afin d'étudier la potentielle modification de l'impact des oscillations sur ces réponses synaptiques.

	artificial LTP	RM
Synaptic Plasticity	Potentialtion on 24h (50-30%)	Late potentiation 9h post-learning (5%)
Synaptic Plasticity by State	++ Potentiation in PS + maintenance in aWK aWK and PS = More plastic states	++ Potentiation in PS and aWK
Synaptic strength pattern by state	increase in PS	
State duration Day 1	↗ SWS PS ↘ aWK only first 3 hours	idem but + massive and lasting
Correlation State duration Day 1/ potentiation	ZT6-12 — + ? aWK SWS PS	same correlation pattern at ZT6-12 for performance improvement D2-D1
Spectral power Day 1	↗ theta/Gamma all states (+ aWK and PS) in all periods Day 1	idem but restricted to PS and ZT6-12
Correlation Spectral Power Day 1/ potentiation	+ theta/sigmaPS + gamma aWK none SWS oscillations	+ gamma PS for performance improvement D2-D1 — SWS SW/Delta for potentiation

Figure 66 : Résumé des principaux résultats du Chapitre 3 sur la modulation du maintien de la LTP par les états de vigilance, et comparaison avec la consolidation mnésique en RM. Ce tableau résume les phénomènes de plasticité synaptique après induction de LTP, et leur modulation par les états de vigilance, ainsi que l'impact des quantités d'états et de leurs oscillations sur le maintien de la LTP. Les flèches montantes ou descendantes indiquent les augmentations ou diminutions post-LTP (par rapport à la Baseline) des quantités des états ou de la puissance spectrale des oscillations associées. Les symboles "+" et "-" indiquent des corrélations positives ou négatives entre les quantités de l'état ou la puissance des oscillations et la potentialisation. La mention "none" indique une absence de corrélations. A droite, on fait la comparaison avec les résultats préalablement obtenus pour la tâche RM dans le Chapitre 2.

**CHAPITRE 4: Rôle des
oscillations locales du gyrus
denté dans la prise de
décision au cours de tâches
comportementales
impliquant la mémoire et
l'oubli**

I- Introduction

Le sommeil serait une période privilégiée pour la consolidation à long terme des informations stockées en mémoire durant l'éveil, mais également, comme on l'a vu, pour l'oubli adaptatif des informations non pertinentes. En effet, durant le sommeil, le cerveau est en grande partie isolé des informations extérieures, qui peuvent, lorsque le sujet est au contraire éveillé, jouer le rôle d'interférences et empêcher la consolidation de la mémoire (Jenkins and Dallenbach, 1924). Le traitement *off-line*, durant le sommeil, des souvenirs encodés pertinents et non pertinents, permettrait de favoriser le renforcement ou l'effacement des traces mnésiques associées à ces souvenirs, en évitant tout biais provoqué par l'arrivée de nouvelles informations. Néanmoins, le fonctionnement de la mémoire implique non seulement la phase de consolidation mnésique, mais également une phase d'encodage et de rappel des souvenirs. Ces deux derniers processus sont généralement réalisés à l'éveil, une période favorable au traitement des différentes perceptions sensorielles reçues par l'individu à un moment donné ; traitement permettant soit l'encodage d'informations, soit, lorsque ces perceptions font office d'indices mnésiques, le rappel de souvenirs stockés en mémoire. D'autre part, il est probable que des phénomènes de consolidation mnésique aient également lieu durant l'éveil, ce qui expliquerait par exemple la progression observée lors d'une même session comportementale des performances de rats qui apprennent la règle d'une tâche de RM (comme vu précédemment dans le Chapitre 2 - l'animal restant éveillé pendant les 3h de tâche comportementale).

Beaucoup d'études se sont donc intéressées à la compréhension des mécanismes neuronaux responsables de l'encodage, du rappel et de la consolidation mnésique ayant lieu à l'éveil. Une manière d'étudier ces mécanismes est de mesurer les oscillations (souvent mesurées au niveau de LFPs au sein de structures cérébrales précises) de l'éveil au cours de tâches de mémoire. Cette étude des oscillations de l'éveil dans les processus mnésiques mis en jeu lors des tâches comportementales décrites au Chapitre 2 ne faisait initialement pas partie de mes objectifs de thèse. C'est la raison pour laquelle je n'ai pas détaillé en introduction les données de la littérature concernant ce domaine, qui est extrêmement vaste. Néanmoins, nous allons ici résumer quelques concepts et données expérimentales importants pour ce chapitre dans lequel nous avons analysé les oscillations de l'éveil, localement, dans le DG, lors de l'exécution des trois tâches comportementales précédemment décrites.

Les oscillations peuvent être vues comme des changements rythmiques d'excitabilité neuronale. Par exemple, il a été montré que la phase des oscillations thêta et gamma de l'hippocampe influence directement la décharge des cellules de lieu hippocampiques (Fox et al., 1986; Senior et al., 2008). Les oscillations pourraient donc influencer des computations locales, étant donné que l'activité neuronale associée avec le traitement d'un stimulus va dépendre de son *timing* par rapport à la phase des oscillations neuronales en cours (Canolty and Knight, 2010). Par exemple, si l'excitabilité neuronale dans une structure donnée est très élevée au niveau du creux d'une oscillation, alors un stimulus synchronisé avec cette phase de creux de l'oscillation sera traité de manière plus rapide et efficace qu'un stimulus synchronisé avec la phase de pic de cette même oscillation. Cet impact des oscillations sur le traitement des informations reçues est également valable pour les communications longue-distance, c'est à dire entre différentes aires cérébrales. Le transfert d'informations entre deux structures serait ainsi plus efficace si les décharges neuronales partant d'une structure A arrivent à la structure B lorsque celle-ci est la plus excitable (ce qui dépendrait de la phase des oscillations en cours dans cette structure). Cependant, ce phénomène de modulation du traitement des stimuli par les oscillations n'est pas passif. En effet, les rythmes oscillatoires peuvent, par exemple, être réajustés en réponse à la présentation d'un stimulus pour potentiellement optimiser le traitement de celui-ci et l'apprentissage de tâches mnésiques dont il dépend. Ce phénomène a ainsi été montré pour les oscillations thêta de l'hippocampe chez le rat (Williams and Givens, 2003) ou chez des patients épileptiques humains

(Suthana et al., 2012). Ainsi, le champ de recherche sur les oscillations à l'éveil au cours de l'apprentissage de tâches mnésiques a pris une importance exponentielle ces vingt dernières années avec les progrès techniques d'enregistrement et d'analyse des oscillations et des décharges unitaires chez les animaux vigiles, ou encore la découverte du phénomène de *replay* à l'éveil au cours des SWRs (Foster and Wilson, 2006). L'étude de la modulation de l'apprentissage par les oscillations de l'éveil est rendue complexe par la cooccurrence de multiples oscillations dans des bandes de fréquence différentes au sein d'une même structure cérébrale, dont les mécanismes de genèse ne sont pas totalement élucidés. Une des oscillations de l'éveil les plus étudiées dans la mémoire est le rythme thêta (5-8Hz). Celui-ci est observé dans l'hippocampe à l'éveil seulement quand l'animal effectue une tâche mnésique ou se déplace (Bott et al., 2016). Plusieurs études, chez l'Homme et chez l'animal, ont ainsi montré que les oscillations thêta hippocampiques auraient un rôle dans l'encodage de la mémoire à long terme (Klimesch et al., 1996; McNaughton et al., 2006; Rutishauser et al., 2010; Winson, 1978), mais également dans le rappel d'informations stockées dans cette mémoire à long terme (Benchenane et al., 2010; Kahana et al., 1999; Seidenbecher et al., 2003). D'autre part, les oscillations thêta pourraient également être impliquées dans le fonctionnement de la WM. Il a ainsi été montré que la puissance du thêta augmente dans des aires corticales durant le délai de rétention d'informations en WM chez le singe (Lee et al., 2005) ou chez l'Homme (Raghavachari et al., 2001). Les oscillations gamma (35-100Hz) étant très liées aux oscillations thêta (Bragin et al., 1995), on retrouve de la même façon une implication du rythme gamma (dans différentes structures néocorticales ou hippocampiques) dans l'encodage ou le rappel d'informations stockées en mémoire à long terme (Headley and Paré, 2017; Igarashi et al., 2014; Jutras et al., 2009; Rangel et al., 2016; Sederberg et al., 2007), mais également dans la rétention d'informations en WM (Montgomery and Buzsáki, 2007; Tallon-Baudry et al., 1998; Yamamoto et al., 2014). L'interaction entre les oscillations thêta et gamma, majoritairement dans l'hippocampe, a été ainsi particulièrement étudiée ces dernières années grâce à des mesures de *cross-frequency coupling* (ou comodulation) (Canolty and Knight, 2010; Tort et al., 2010). En particulier, on étudie souvent la comodulation entre la phase du thêta (qui serait liée à l'excitabilité neuronale locale) et la puissance du gamma (qui représenterait l'activité synaptique au niveau d'une population neuronale). De nombreuses preuves expérimentales ont suggéré un rôle fonctionnel essentiel de cette comodulation thêta/gamma (indépendamment des oscillations thêta et gamma seules) pour différents processus cognitifs. Il a par exemple été montré que la comodulation thêta/gamma augmente dans l'aire CA3 hippocampique chez le rat au cours de l'apprentissage d'une tâche associative (Tort et al., 2009). Deux autres études ont montré que l'augmentation de la comodulation thêta/gamma dans une tâche de RM spatiale est spécifique des choix corrects effectués par l'animal dans cette tâche (Bott et al., 2016; Shirvalkar et al., 2010). D'autre part, la comodulation thêta/gamma pourrait également être impliquée dans la rétention d'informations en WM (Axmacher et al., 2010), et Lisman et collaborateurs ont avancé l'hypothèse selon laquelle les 4 à 8 cycles de gamma qui sont nichés dans un cycle de thêta pourraient correspondre à des ensembles neuronaux non chevauchants représentant chacun un item stocké en WM (Lisman and Jensen, 2013) (ce nombre de cycles de gamma dans un cycle de thêta correspondant approximativement au nombre d'items pouvant être stockés en WM chez l'Homme (Cowan, 2001)).

Outre ces oscillations thêta et gamma, d'autres oscillations de l'éveil ont également été étudiées pour leur contribution dans les processus mnésiques, comme les ondes lentes (0.5-2Hz) et les oscillations delta (2-4Hz) (Giuditta et al., 1995; Nacher et al., 2013), les oscillations beta (15-30Hz) (Gourévitch et al., 2010; Martin and Ravel, 2014; Múnera et al., 2001; Rangel et al., 2015) et leur comodulation avec les oscillations thêta (Cohen et al., 2009; Lopes-dos-Santos et al., 2018), ou encore les événements phasiques de SWRs ayant lieu à l'éveil (Csicsvari and Dupret, 2014; Dupret et al., 2010; Jadhav et al., 2012; Nokia et al., 2012).

La plupart de ces études se sont concentrées sur une ou deux bandes de fréquence particulières (souvent le θ ou le γ et leur comodulation), et c'est seulement récemment que les oscillations les plus rapides ont pu être étudiées de manière très fine lors de différentes phases des tâches mnésiques (par exemple à différentes positions dans des labyrinthes) (Bott et al., 2016; Dupret et al., 2010; Singer et al., 2013; Yamamoto et al., 2014). L'augmentation de la résolution spatiale et temporelle de ces analyses des oscillations permet ainsi d'améliorer la compréhension de phénomènes cognitifs très brefs, comme ceux impliqués dans la prise de décision ou l'évaluation de possibles actions futures (Singer et al., 2013).

Dans ce Chapitre, grâce aux enregistrements continus des oscillations spontanées locales du DG au cours de l'exécution des trois tâches comportementales LIWM, HIWM et RM, nous avons décidé d'analyser les oscillations de différentes fréquences lors de périodes comportementales précises, ces périodes étant en lien avec les phases d'encodage et de rappel des informations spatiales stockées en mémoire permettant la prise de décision dans le labyrinthe radial. Nous avons tout d'abord voulu déterminer l'implication respective de différentes oscillations (et de leur comodulation) au cours de l'apprentissage de la tâche de mémoire à long terme (tâche RM). Notre objectif était de mettre en évidence des changements oscillatoires à différentes phases de la tâche (phase de choix, attente entre deux essais), à différentes phases d'apprentissage de la règle de la tâche RM (Jour 1 *versus* Jour 2, en connaissance des changements synaptiques ayant lieu entre ces deux jours et abordés dans le Chapitre 2), et nous souhaitions également étudier l'impact prédictif des oscillations sur les succès ou les échecs lors des différents essais. Nous nous attendions à retrouver le rôle des oscillations θ et γ et de leur comodulation pour le traitement des informations dans cette mémoire à long terme. Nous avons également recherché l'implication d'autres oscillations moins étudiées dans l'hippocampe (telles que les oscillations β , σ ou δ). Par ailleurs, aucune étude à notre connaissance ne s'est intéressée au rôle des oscillations *online* de l'éveil dans le traitement des interférences proactives au sein de tâches de WM. La comparaison directe des tâches LIWM et HIWM dans notre étude nous a donc permis d'aborder cette question. En particulier, notre objectif était ici de déterminer si des processus oscillatoires pouvaient participer ou s'opposer à l'effet à long terme des interférences proactives dans la tâche HIWM, dans laquelle les performances sont particulièrement affectées par les interférences. Comme détaillé précédemment pour la tâche RM, nous avons analysé en parallèle plusieurs oscillations de fréquence différentes (ainsi que leur comodulation) au cours des différentes phases de ces tâches LIWM et HIWM (en particulier, durant la phase de présentation de ces tâches qui correspondrait à l'encodage d'informations en WM, et durant la phase de choix au cours de laquelle l'information serait rappelée depuis la WM), mais également entre les deux jours de comportement puisque les modifications synaptiques que nous avons mises en évidence dans le Chapitre 2 peuvent avoir entraîné une réorganisation de ces oscillations durant le comportement. La comparaison des essais ratés et réussis dans ces tâches LIWM et HIWM nous a permis ainsi d'évaluer l'efficacité du stockage et du rappel d'informations en WM.

Les résultats que nous allons présenter dans ce Chapitre sont encore préliminaires, car les méthodes d'analyses des oscillations spontanées synchronisées aux déplacements des rats dans le labyrinthe sont encore en cours de développement (collaboration avec Jean-Christophe Comte de l'équipe).

II- Matériels et méthodes

L'essentiel des procédures de ce chapitre ont été décrites dans la partie Matériels et Méthodes du Chapitre 2, en particulier les procédures comportementales (puisque dans ce Chapitre 4, nous analysons les données provenant des mêmes rats et de la même expérience comportementale que celle décrite au Chapitre 2). Cependant, au lieu de nous concentrer sur la période entre les deux jours de comportement comme dans le Chapitre 2, nous avons ici analysé la période de comportement en elle-même durant laquelle les oscillations spontanées ont été enregistrées en continu (mais en l'absence de réponses évoquées).

Jeu de données

Nous avons procédé exactement de la même façon que dans le Chapitre 2 pour la sélection des données. En particulier, nous voulions éviter d'introduire un biais en effectuant un choix parmi les électrodes, donc nous avons effectué une analyse globale reposant sur la moyenne des enregistrements obtenus pour la totalité des électrodes satisfaisant les critères précédemment détaillés.

Analyse tracking vidéo

Le *tracking* en ligne des déplacements du rat dans le labyrinthe a été réalisé grâce au logiciel VideoTrack (*ViewPoint Behavior Technology*). Il a donc été ainsi possible d'étudier la durée, la vitesse et la distance parcourue dans différentes zones du labyrinthe définies à l'avance. Dans ce chapitre, nous nous concentrons sur la zone correspondant à la plateforme centrale du labyrinthe, qui correspond au lieu de prise de décision de l'animal, lors des phases de choix en particulier. En effet, nous avons remarqué que l'animal (démarrant d'un bras de départ prédéterminé - voir Matériel et Méthodes du Chapitre 2) a tendance à ralentir sa locomotion dans cette zone particulière pour pouvoir prendre la décision d'entrée dans un bras ou un autre. Cette analyse a été réalisée de la même manière dans les 3 tâches LIWM, HIWM, RM, si ce n'est que les résultats ont été séparés en phases de présentation et phases de choix pour les deux tâches de WM. Les phases de choix en LIWM et en HIWM ont ainsi pu être comparées aux essais de RM qui ne sont composés que de phases de choix. De plus, les essais (phases de choix + présentation pour LIWM et HIWM ou seulement phases de choix pour RM) ont été séparés entre ceux débouchant sur un choix correct (choix du bras nouveau pour les tâches de WM, et choix d'un des deux bras toujours récompensé pour la tâche RM) et ceux débouchant sur un choix faux (comme pour l'analyse spectrale, **Figure 67A, B**).

Définition des périodes comportementales d'analyse spectrale

A partir des signaux électrophysiologiques obtenus au cours même des différentes phases comportementales, nous avons réalisé un scorage manuel par *bouts* de 2 secondes pour définir différentes périodes comportementales séparées sur lesquelles ont été faites les analyses spectrales, et pour exclure les *bouts* de signal artefactuels. Nous avons réalisé les analyses spectrales sur des périodes comportementales bien précises au cours des deux jours de comportement dans les 3 tâches, qui sont résumées dans la **Figure 67**. On a tout d'abord séparé 1) les phases de déplacement dans le labyrinthe (*Running*) des 2) phases d'attente (*Waiting*) et de repos (*Resting*) (voir-ci-dessous) durant lesquelles l'animal est placé dans une cage opaque au centre du labyrinthe et maintenu éveillé (voir matériels et méthodes du Chapitre 2). En effet, il nous a semblé que les processus cognitifs ayant lieu entre les phases d'attente (*Waiting* et *Resting*) pouvaient être aussi intéressants à étudier que ceux ayant lieu quand l'animal était véritablement dans le labyrinthe en recherche de récompenses (*Running*). D'autre part, pour les 3 tâches, un essai donné peut donner lieu à une réussite (*Correct choice*) ou à un échec (*Wrong choice*). Plus particulièrement, pour les tâches LIWM et HIWM, un essai (*Correct ou Wrong*) se décompose en une phase de présentation (*Sample*) et une phase de choix

(Choice). Nous avons donc analysé différemment ces deux phases de déplacement (*Running Sample* ou *Running Choice*) dans le labyrinthe (**Figure 67A**). De plus, lors d'un essai donné (*Correct* ou *Wrong*) dans ces deux tâches LIWM et HIWM, nous avons analysé la période d'attente entre la phase de présentation et la phase de choix (*Waiting intra-trial*). La période d'attente entre deux essais (*Waiting inter-trial*) a, elle, été analysée séparément. Pour le groupe RM, il n'y a qu'une seule phase de choix, et par conséquent nous avons analysé la période de déplacement lors de ce choix (*Running*) et la période d'attente qui précède ce choix (*Waiting pre-choice*) pour un essai donné, selon qu'il soit réussi ou raté (**Figure 67B**). Enfin, pour les 3 tâches, la période de repos (*Resting*) de 10 minutes entre deux sessions a été analysée séparément (**Figure 67C**).

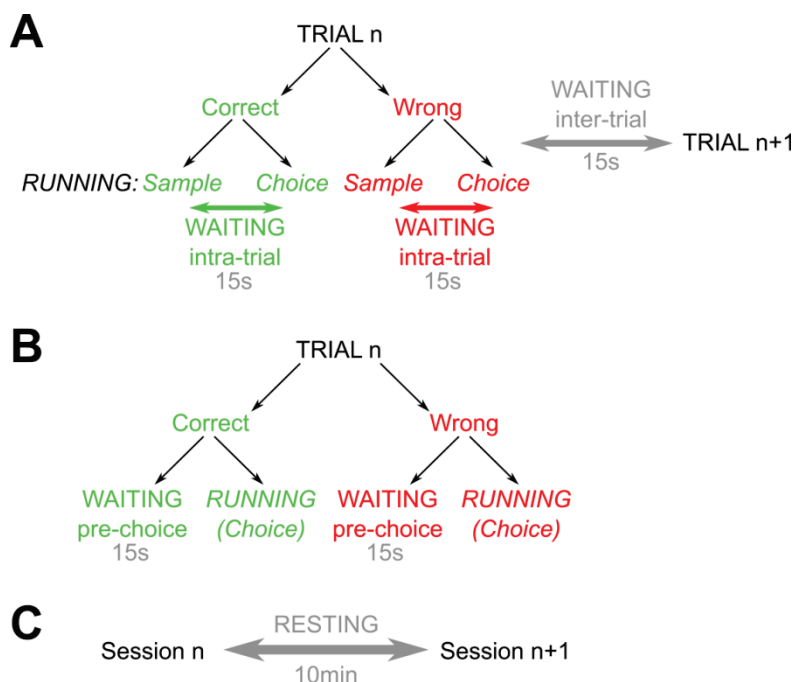


Figure 67: Définition des périodes comportementales analysées pour la puissance spectrale. **A)** Périodes analysées au cours d'une session de LIWM ou de HIWM. On sépare les essais avec un score positif (*Correct*) ou nul (*Wrong*). Lors d'un essai donné, qu'il soit correct ou faux, on a une phase de présentation et une phase de choix durant lesquelles l'animal se déplace dans le labyrinthe (*Running sample* ou *Running choice*), qui sont séparées par un délai intra-essai de 15 secondes (*Waiting intra-trial*). On analyse également le délai de 15s entre deux essais (*Waiting inter-trial*). **B)** Périodes analysées au cours d'une session de RM. On sépare là encore les essais avec un score positif (*Correct*) ou nul (*Wrong*). Cependant un essai donné n'est composé que d'une phase de choix durant laquelle l'animal se déplace dans le labyrinthe (*Running*). Avant chaque phase de choix qui débouche sur un choix correct ou faux, on analyse le délai pré-choix (*Waiting pre-choice*) qui est de 15 secondes comme pour LIWM et HIWM. **C)** Pour les 3 tâches, on analyse la période de repos de 10 minutes entre deux sessions (composées chacune de 8 runs = 4 essais avec phase de présentation et phase de choix en LIWM/HIWM, ou = 8 essais en RM - voir matériels et méthodes Chapitre 2)

Analyses spectrales sur les périodes d'attente

La méthode d'analyse spectrale et les bandes de fréquences analysées ont été détaillées précédemment dans la partie Matériels et Méthodes du Chapitre 2. Cependant, il est important de préciser que pour ce Chapitre nous avons travaillé sur des enregistrements différentiels (spectre de puissances en Annexe III, **Figure 98**). En effet, pour l'analyse locale au sein du DG, nous avons soustrait au signal LFP de chacune des électrodes (dont la position a été validée avec le critère de la présence d'un fEPSPs stéréotypé, entre 3 à 8 par rat) le signal moyen obtenu sur toutes les électrodes valides. En effet, les signaux LFPs sont la superposition des potentiels de champ locaux et de la conduction de potentiels d'aires cérébrales distales (conduction volumique (Kajikawa and Schroeder, 2011)). La mesure différentielle des signaux LFP permet de s'affranchir de la conduction volumique,

ou tout au moins d'en réduire drastiquement l'impact. Ainsi, la mesure différentielle permet de mettre en évidence des phénomènes locaux, et notamment de révéler des événements phasiques (Meyer et al., 2018). Dans cette étude, nous avons fait la moyenne de toutes les électrodes correctes (en mode différentiel) pour un animal donné concernant les puissances spectrales dans les différentes périodes d'attente. Ces puissances spectrales ont ensuite été normalisées pour chaque bande de fréquence par rapport à la puissance moyenne en aWK sur 24h de *Baseline*.

Analyses spectrales sur la plateforme centrale (zone de prise de décision) au cours du déplacement dans le labyrinthe

En collaboration avec Jean-Christophe Comte, nous avons pu développer une approche plus fine de l'analyse spectrale, cette fois-ci non pas globalement sur les périodes comportementales définies auparavant, mais en donnant en chaque position de la trajectoire de l'animal la contribution des différentes bandes de fréquences, durant les phases de présentation et les phases de choix. Cette analyse est là encore réalisée sur des signaux LFP différentiels. Compte tenu de la complexité de la dynamique des puissances spectrales le long de la trajectoire, nous avons dans un premier temps focalisé notre attention uniquement sur la plateforme centrale du labyrinthe, pour sa position stratégique dans la prise de décision (Figure 68A).

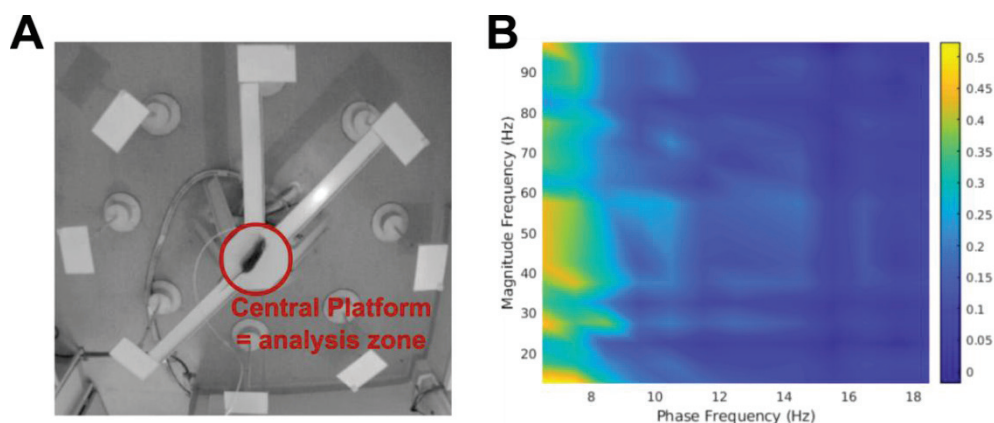


Figure 68: Zone d'analyse spectrale moyenne quand l'animal se trouve sur la plateforme centrale du labyrinthe, et exemple de comodulogramme. **A)** Les puissances spectrales et les comodulations phase-amplitude ont été moyennées sur toute la plateforme centrale du labyrinthe au cours du déplacement de l'animal, qui correspond à la zone de prise de décision **B)** Exemple de comodulogramme moyenné sur la plateforme centrale au cours du déplacement d'un rat. L'axe des abscisses et l'axe des ordonnées représentent respectivement la phase (centrée autour du θ) et la puissance des oscillations en fonction de leur fréquence (Hz). L'échelle de couleurs indique la valeur du coefficient de comodulation entre ces deux facteurs. On observe ainsi que la puissance des oscillations sigma (9-14Hz), beta (14-30Hz), bas gamma (38-48Hz) et haut gamma (52-95Hz) semble bien modulée par la phase du θ (entre 5 et 8Hz).

Nous avons ainsi calculé différents paramètres tels que la puissance spectrale moyenne dans les bandes de fréquence θ , sigma, beta, bas gamma et haut gamma durant tout le déplacement dans cette zone centrale. Ces puissances ont été normalisées par animal par bande de fréquence. Enfin, nous avons également calculé le coefficient de comodulation entre plusieurs paires d'oscillations (oscillation "lente" vs oscillation "rapide"): θ /sigma, θ /beta, θ /bas gamma et θ /haut gamma. Il s'agit d'une mesure de *cross-frequency coupling* phase-amplitude couramment utilisée pour évaluer la synchronie de différentes oscillations (dans différentes bandes de fréquence) au sein d'une même structure (ou dans des structures différentes, ce qui n'est pas notre cas ici) (Tort et al., 2010). Cette méthode s'appuie sur une transformation de Hilbert des deux bandes de fréquences considérées. Ainsi, on mesure la phase du signal de plus basse fréquence et l'enveloppe de l'oscillation de plus haute fréquence. Puis on calcule la valeur moyenne de l'amplitude de l'oscillation de plus haute fréquence pour chaque portion de phase (de 10°) entre 0 et 360° de l'oscillation de plus basse fréquence. Si une

comodulation existe, alors un "pic" existe pour une phase privilégié au moins, maximisant le coefficient de comodulation : $c = (\text{Max}-\text{Min})/(\text{Max}+\text{Min})$. En revanche, l'absence de "pic" (relation phase/amplitude plate) minimise ce coefficient et indique une faible comodulation et donc l'absence de relation entre les bandes de fréquence considérées. La **Figure 68B** donne un exemple de comodulogramme obtenu sur toute la plateforme centrale lors du déplacement d'un rat au cours de la tâche RM.

III- Résultats

A) Comparaison du temps passé sur la plateforme centrale selon les tâches et le succès des essais

Nous avons tout d'abord analysé plus finement le comportement des rats dans le labyrinthe au cours des différentes tâches, en évaluant en particulier le temps passé dans la zone centrale. En effet, nous avons précédemment observé (données non représentées) que les différences de latence entre les tâches comportementales sont dues à des différences exclusivement dans la zone centrale, qui correspondrait à la zone de prise de décision. La **Figure 69A** montre l'évolution du temps passé dans cette zone centrale au cours des blocs de deux sessions, dans la phase de choix des trois tâches comportementales LIWM, HIWM et RM. L'ANOVA 2 ne révèle aucun effet significatif du Groupe, du Bloc ou de l'interaction Bloc x Groupe au Jour 1. En revanche, au Jour 2, on trouve un effet significatif du Bloc et de l'interaction Bloc x Groupe, et les tests *post-hoc* montrent principalement des latences plus élevées dans la tâche RM pour le premier bloc ($p = 0.0410$ par rapport à LIWM au B5) et des latences plus faibles en HIWM par rapport à LIWM pour les derniers blocs ($p = 0.0297$ au B9). En effet, l'évolution du temps passé dans la zone centrale est assez différente pour les trois tâches comportementales, entre le Jour 1 et le Jour 2.

Ainsi, pour la tâche RM, le temps passé sur la plateforme centrale augmente au cours des blocs de sessions au Jour 1 (ANOVA 1: [$F(1.989,29.83) = 4.127; p = 0.0264$]), atteint un maximum au début du Jour 2 avant de diminuer au cours du Jour 2 et de se stabiliser au même niveau que les rats en LIWM (ANOVA 1: [$F(1.791,26.86) = 4.114; p = 0.0314$]). Cette évolution pourrait traduire l'apprentissage progressif de la règle. En revanche, le temps passé dans la zone centrale est très stable et équivalent au Jour 1 entre les groupes LIWM et HIWM (ANOVA 1 LIWM: [$F(1.857,26.00) = 0.5320; p = 0.5807$]; ANOVA 1 HIWM: [$F(3.192,44.69) = 0.2912; p = 0.8431$]), alors qu'au Jour 2 ce temps passé reste stable et au même niveau en LIWM (ANOVA 1: [$F(2.978,41.69) = 0.9022; p = 0.4476$]), mais a tendance à diminuer en HIWM (ANOVA 1: [$F(1.260,17.64) = 3.880; p = 0.0568$]). Ainsi, les rats HIWM ont tendance à être plus rapides à prendre leur décision sur la plateforme centrale en phase de choix au Jour 2.

Nous avons ensuite analysé ce temps passé sur la plateforme centrale plus spécifiquement en phase de présentation des tâches LIWM et HIWM, afin d'étudier l'effet des interférences proactives sur l'encodage en WM (**Figure 69B**). On observe ainsi que contrairement à ce qu'on observait pour la phase de choix, les rats HIWM sont plus lents que les rats LIWM au Jour 1 en phase de présentation (effet significatif du facteur Groupe), et ont également tendance à être encore plus lents au début du Jour 2 (*post-hoc* LIWM vs HIWM au B6: $p = 0.049$). Les rats HIWM semblent passer moins de temps sur la plateforme centrale en phase de choix par rapport aux rats LIWM, mais y passent plus de temps en phase de présentation. On peut également directement comparer ce temps passé sur la plateforme centrale en phase de présentation et en phase de choix, lors de chacune des tâches LIWM ou HIWM (**Figure 69C, D**). Pour le groupe LIWM, on observe des différences marquées entre les durées passées

sur la plateforme centrale en phase de présentation et en phase de choix (effet significatif de la phase pour l'ANOVA 2 au Jour 1 et au Jour 2) ; les rats étant plus rapides à traverser la plateforme centrale en phase de présentation qu'en phase de choix (**Figure 69C**). Ce résultat paraît en effet assez logique dans la mesure où aucune réflexion n'est nécessaire en phase de présentation, puisqu'un seul bras du labyrinthe est ouvert (l'animal ne devrait donc pas hésiter pour entrer dans celui-ci). Ce temps passé dans la zone centrale varie de manière radicalement différente pour le groupe HIWM. Au Jour 1, il n'y a aucune différence de temps passé sur la plateforme entre la phase de présentation et la phase de choix (effet non significatif du facteur phase de l'ANOVA 2). Au Jour 2 en revanche, il y a bien une différence significative de durée entre ces deux phases (effet significatif du facteur phase de l'ANOVA 2), mais dans un sens opposé au groupe LIWM (**Figure 69D**). En effet, les rats HIWM ont tendance à passer plus de temps sur la plateforme centrale en phase de présentation qu'en phase de choix, en particulier au B6 ($p = 0.049$). En résumé, les rats HIWM semblent plus impulsifs que les rats LIWM pour leur prise de décision (en phase de choix) au Jour 2, mais ils semblent cependant plus hésitants (perturbés ?) en phase de présentation.

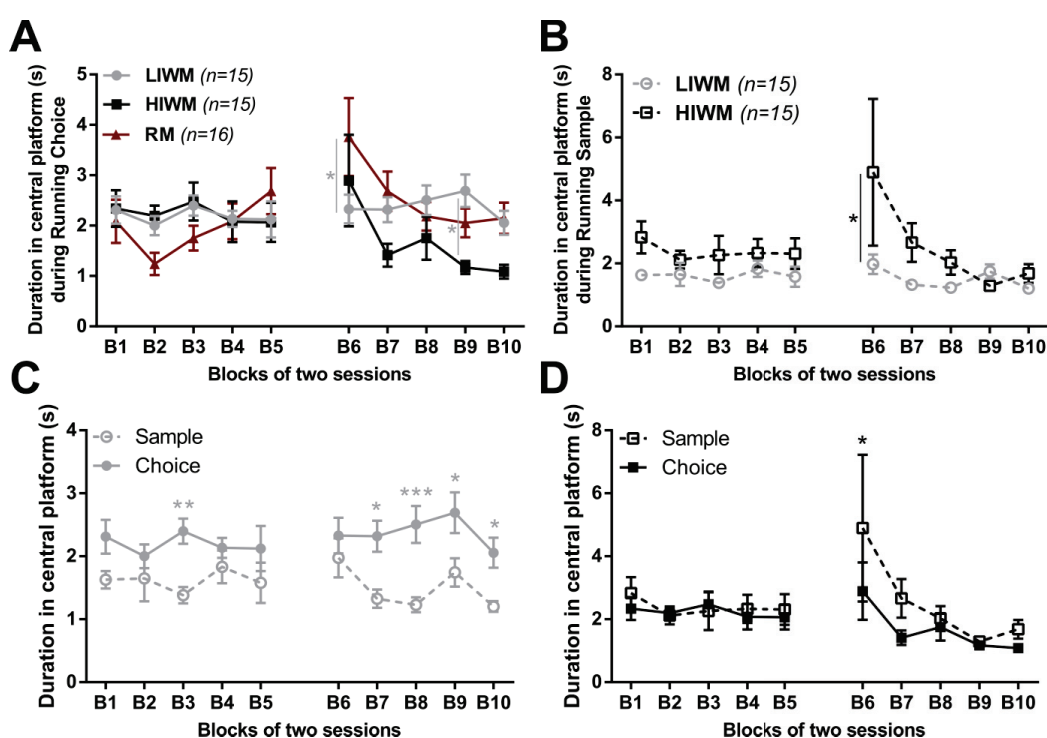


Figure 69: Evolution de la durée passée sur la plateforme centrale au cours des blocs de sessions dans les 3 tâches comportementales. **A)** Comparaison de la durée passée sur la plateforme centrale durant la phase de choix entre les tâches LIWM, HIWM et RM, par bloc de deux sessions. ANOVA 2 au Jour 1: Bloc [$F(4,172) = 1.495$; $p = 0.2058$], Groupe [$F(2,43) = 0.4455$; $p = 0.6434$], Bloc x Groupe [$F(8,172) = 1.554$; $p = 0.1419$]. ANOVA 2 au Jour 2: Bloc [$F(4,172) = 6.063$; $p = 0.0001$], Groupe [$F(2,43) = 2.806$; $p = 0.0715$], Bloc x Groupe [$F(8,172) = 2.013$; $p = 0.0475$]. **B)** Comparaison de la durée passée sur la plateforme centrale durant la phase de présentation entre les tâches LIWM et HIWM, par bloc de deux sessions. ANOVA 2 au Jour 1: Bloc [$F(4,112) = 0.5107$; $p = 0.7280$], Groupe [$F(1,28) = 4.364$; $p = 0.0459$], Bloc x Groupe [$F(4,112) = 0.4386$; $p = 0.7805$]. ANOVA 2 au Jour 2: Bloc [$F(4,112) = 2.574$; $p = 0.0415$], Groupe [$F(1,28) = 2.594$; $p = 0.1185$], Bloc x Groupe [$F(4,112) = 1.464$; $p = 0.2180$]. **C)** Comparaison de la durée passée sur la plateforme centrale en LIWM entre la phase de présentation et la phase de choix, par bloc de deux sessions. ANOVA 2 au Jour 1: Bloc [$F(4,56) = 0.1426$; $p = 0.9655$], Phase [$F(1,14) = 25.29$; $p = 0.0002$], Bloc x Phase [$F(4,56) = 1.198$; $p = 0.3218$]. ANOVA 2 au Jour 2: Bloc [$F(4,56) = 2.625$; $p = 0.0441$], Phase [$F(1,14) = 36.40$; $p < 0.0001$], Bloc x Phase [$F(4,56) = 1.118$; $p = 0.3571$]. **D)** Comparaison de la durée passée sur la plateforme centrale en HIWM entre la phase de présentation et la phase de choix, par bloc de deux sessions. ANOVA 2 au Jour 1: Bloc [$F(4,56) = 0.3807$; $p = 0.8215$], Phase [$F(1,14) = 0.4253$; $p = 0.5249$], Bloc x Phase [$F(4,56) = 0.4382$; $p = 0.7805$]. ANOVA 2 au Jour 2: Bloc [$F(4,56) = 2.555$; $p = 0.0487$], Phase [$F(1,14) = 5.280$; $p = 0.0375$], Bloc x Phase [$F(4,56) = 1.068$; $p = 0.3810$].

Nous avons ensuite évalué le lien entre le temps passé sur la plateforme centrale et l'issue du choix, pour la phase de présentation (LIWM et HIWM) ou pour la phase de choix (dans les 3 tâches) (**Figure 70**). Tout d'abord, nous avons regardé spécifiquement les phases de choix (qui sont comparables entre les trois tâches), et on n'observe aucune différence significative entre les essais corrects et faux pour les durées passées en plateforme centrale pour les trois tâches au Jour 1 (**Figure 70A**). En revanche, au Jour 2, on observe tout d'abord que les rats du groupe RM ($p < 0.0001$) (et également une tendance pour les rats LIWM), passent plus de temps sur la plateforme centrale pour les essais faux que pour les essais corrects (**Figure 70B**). Cependant, aucune différence n'est visible entre essais corrects et faux pour la tâche HIWM, qui semblent aussi impulsifs pour les choix corrects que pour les choix faux. De plus, lors des choix faux, le temps passé sur la plateforme centrale est significativement plus élevé pour la tâche RM que pour les tâches LIWM ($p = 0.0191$) et HIWM ($p < 0.0001$). Cette différence pourrait s'expliquer par le plus grand nombre de possibilités de bras à visiter en RM (ouverture de tous les bras) qu'en LIWM et HIWM, ce qui pourrait générer plus d'hésitation (cas de confusion) dans la tâche RM. De plus, ce temps passé sur la plateforme centrale pour les essais faux est également plus élevé en LIWM qu'en HIWM ($p = 0.0342$).

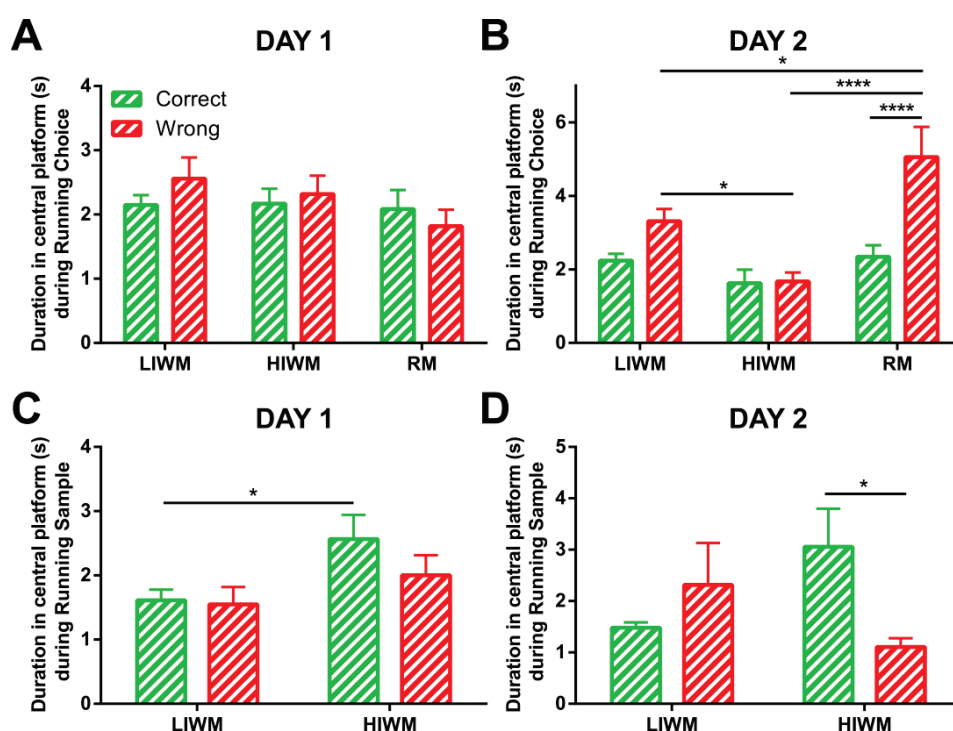


Figure 70: Le temps passé dans la plateforme centrale pourrait prédire la réussite de l'essai. **A)** Comparaison de la durée passée sur la zone centrale au Jour 1 durant la phase de choix entre les 3 tâches selon l'issue de l'essai (réussite ou échec). ANOVA 2: Issue [$F(1, 43) = 0.3949$; $p = 0.5331$], Groupe [$F(2, 43) = 0.8361$; $p = 0.4403$], Issue x Groupe [$F(2, 43) = 1.643$; $p = 0.2054$]. **B)** Comparaison de la durée passée sur la zone centrale durant la phase de choix au Jour 2 entre les 3 tâches selon l'issue de l'essai (réussite ou échec). ANOVA 2: Issue [$F(1, 43) = 15.73$; $p = 0.0003$], Groupe [$F(2, 43) = 8.950$; $p = 0.0006$], Issue x Groupe [$F(2, 43) = 5.865$; $p = 0.0056$]. **C)** Comparaison de la durée passée sur la zone centrale durant la phase de présentation au Jour 1 entre les tâches LIWM et HIWM selon l'issue de l'essai (réussite ou échec). ANOVA 2: Issue [$F(1, 28) = 2.127$; $p = 0.1558$], Groupe [$F(1, 28) = 4.002$; $p = 0.0552$], Issue x Groupe [$F(1, 28) = 1.356$; $p = 0.2541$]. **D)** Comparaison de la durée passée sur la zone centrale durant la phase de présentation au Jour 2 entre les tâches LIWM et HIWM selon l'issue de l'essai (réussite ou échec). ANOVA 2: Issue [$F(1, 28) = 1.109$; $p = 0.3012$], Groupe [$F(1, 28) = 0.09564$; $p = 0.7594$], Issue x Groupe [$F(1, 28) = 6.926$; $p = 0.0137$].

Nous avons ensuite regardé plus particulièrement la phase de présentation pour les tâches LIWM et HIWM (**Figure 70C, D**). Au Jour 1, on retrouve comme dans la **Figure 69B** des temps plus élevés passés dans la zone centrale pour HIWM que pour LIWM, plus particulièrement pour les

phases de présentation précédant un choix correct ($p = 0.0481$) (**Figure 70C**). En revanche, on n'observe pas de différence significative de temps passé sur la plateforme centrale entre les essais corrects et les essais faux pour les deux tâches. Au Jour 2, pour le groupe HIWM, on remarque que les essais corrects sont caractérisés par un temps passé en zone centrale plus important ($p = 0.0288$), un résultat qui pourrait indiquer un temps plus long pris par les rats pour mémoriser le bras ouvert et choisir l'autre bras de manière correcte dans la phase de choix qui suit (**Figure 70D**).

B) Puissances spectrales au cours des périodes d'attente

Nous nous sommes tout d'abord intéressés aux périodes d'attente au cours des trois tâches comportementales, et nous avons calculé la puissance spectrale des oscillations locales au sein du DG lors de ces périodes d'attente. Tout d'abord, nous avons analysé la période d'attente (*waiting*) qui précède la phase de choix dans les trois tâches (*waiting intra-trial* pour LIWM et HIWM, et *waiting pre-choice* pour RM). En effet, cette phase d'attente précède une phase de choix qui peut déboucher soit sur un choix correct, soit sur un choix faux, et nous avons fait l'hypothèse que des phénomènes cognitifs ayant lieu durant cette phase d'attente pourraient déterminer les performances mnésiques des rats dans la phase de choix qui suit. En effet, pour la tâche RM, on peut supposer que durant cette phase d'attente les rats doivent synthétiser les informations recueillies lors des précédents essais afin d'apprendre la règle fixe de la tâche, ou alternativement de se rappeler de cette règle avant un nouvel essai. Nous avons donc calculé la puissance spectrale dans plusieurs bandes de fréquence (normalisée par rapport à la puissance moyenne par bande sur 24h de *Baseline* en aWK) sur la moyenne de toutes les phases d'attente précédant un choix correct ou faux au Jour 1 et au Jour 2 (**Figure 71**).

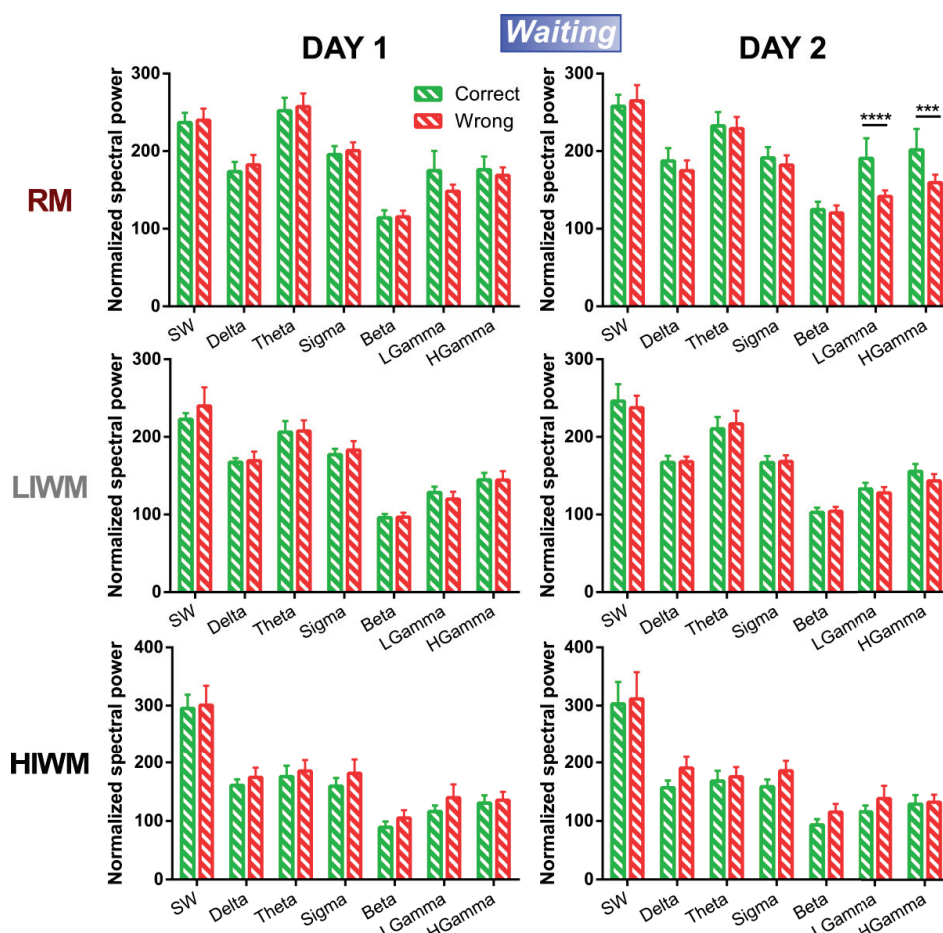


Figure 71: Des modulations de la puissance du gamma local du DG durant la phase de Waiting au Jour 2 peuvent prédire l'issue de l'essai en RM. En haut pour RM, comparaison des puissances spectrales au cours du délai précédant la phase de choix, entre les essais réussis et les essais ratés. Au jour 1, ANOVA 2:

Fréquence [$F(6,90) = 25.29; p < 0.0001$], Issue [$F(1,15) = 0.03978; p = 0.8446$], Fréquence x Issue [$F(6,90) = 1.489; p = 0.1909$]. Au Jour 2, ANOVA 2: Fréquence [$F(6,90) = 24.20; p < 0.0001$], Issue [$F(1,15) = 1.176; p = 0.2952$], Fréquence x Issue [$F(6,90) = 4.136; p = 0.0010$]. Au milieu pour LIWM, même comparaison des puissances spectrales au cours du délai précédent la phase de choix (waiting intra-trial), entre les essais réussis et les essais ratés. Au Jour 1, ANOVA 2: Fréquence [$F(6,84) = 35.82; p < 0.0001$], Issue [$F(1,14) = 0.1395; p = 0.7143$], Fréquence x Issue [$F(6,84) = 0.8059; p = 0.5682$]. Au Jour 2, ANOVA 2: Fréquence [$F(6,78) = 23.51; p < 0.0001$], Issue [$F(1,13) = 0.2046; p = 0.6585$], Fréquence x Issue [$F(6,78) = 0.8290; p = 0.5511$]. En bas pour HIWM, même comparaison des puissances spectrales au cours du délai précédent la phase de choix (waiting intra-trial), entre les essais réussis et les essais ratés. Au Jour 1, ANOVA 2: Fréquence [$F(6,84) = 26.57; p < 0.0001$], Issue [$F(1,14) = 1.292; p = 0.2747$], Fréquence x Issue [$F(6,84) = 0.4000; p = 0.8771$]. Au Jour 2, ANOVA 2: Fréquence [$F(6,84) = 17.31; p < 0.0001$], Issue [$F(1,14) = 1.593; p = 0.2275$], Fréquence x Issue [$F(6,84) = 0.4278; p = 0.8585$].

Alors que nous n’observons pas de différences significatives au Jour 1, il apparaît au Jour 2 que la puissance du bas gamma et du haut gamma est plus élevée au cours des phases d’attente précédant un choix correct, que durant les phases d’attente précédant un choix faux ($p < 0.0001$ et $p = 0.0007$). La maîtrise de la règle de la tâche au Jour 2 semblerait donc avoir un impact sur les processus cognitifs ayant lieu durant la phase d’attente avant les choix, et les oscillations gamma pourraient participer au rappel efficace de la règle indispensable pour réaliser la tâche correctement. Nous avons ensuite analysé la période équivalente d’attente précédant les choix dans les tâches LIWM et HIWM, qui correspond au délai de rétention de l’information en WM entre la phase de présentation et la phase de choix. Nous n’avons pas montré de différences dans la puissance des oscillations entre les phases d’attente précédant un choix correct ou un choix faux, au Jour 1 comme au Jour 2 pour ces deux tâches.

Ensuite, nous avons comparé directement la puissance des oscillations durant la phase d’attente entre les trois tâches comportementales, pour les essais corrects et les essais faux au Jour 1 et au Jour 2 (**Figure 72**). Le but de cette analyse était de déterminer comment les processus cognitifs liés à l’oubli adaptatif ou à la consolidation mnésique influencent l’activité oscillatoire au sein du DG. Tout d’abord, on constate que la puissance des ondes lentes du DG est significativement plus élevée pour la tâche HIWM par rapport à la tâche LIWM au cours de la phase d’attente précédant les essais corrects du Jour 1 ($p = 0.0050$). D’autre part, nous constatons également une puissance des oscillations thêta plus élevée pour le groupe RM par rapport au groupe HIWM durant la phase d’attente au Jour 1, que ce soit pour les essais corrects ($p = 0.0019$) ou les essais faux ($p = 0.0340$).

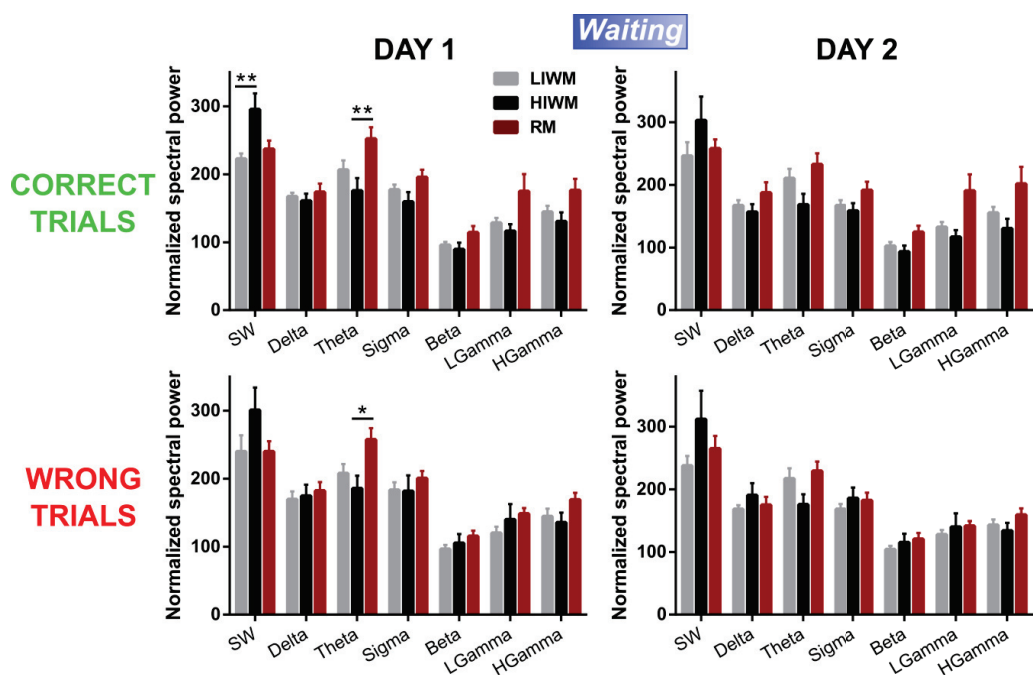


Figure 72: Augmentation de la puissance du thêta en RM et de la puissance des ondes lentes en HIWM durant la phase de Waiting, indépendamment de l'issue du choix. En haut à gauche, comparaison des puissances spectrales entre les 3 tâches au cours du délai précédant la phase de choix, pour les essais réussis au Jour 1. ANOVA 2: Fréquence [$F(6,258) = 62.98; p < 0.0001$], Groupe [$F(2,43) = 2.854; p = 0.0685$], Fréquence x Groupe [$F(12,258) = 4.707; p < 0.0001$]. En haut à droite, comparaison des puissances spectrales entre les 3 tâches au cours du délai précédant la phase de choix, pour les essais réussis au Jour 2. ANOVA 2: Fréquence [$F(6,252) = 42.98; p < 0.0001$], Groupe [$F(2,42) = 2.648; p = 0.0826$], Fréquence x Groupe [$F(12,252) = 2.773; p = 0.0015$]. En bas à gauche, comparaison des puissances spectrales entre les 3 tâches au cours du délai précédant la phase de choix, pour les essais ratés au Jour 1. ANOVA 2: Fréquence [$F(6,258) = 57.99; p < 0.0001$], Groupe [$F(2,43) = 0.8695; p = 0.4264$], Fréquence x Groupe [$F(12,258) = 3.026; p = 0.0005$]. En bas à droite, comparaison des puissances spectrales entre les 3 tâches au cours du délai précédant la phase de choix, pour les essais ratés au Jour 2. ANOVA 2: Fréquence [$F(6,252) = 43.36; p < 0.0001$], Groupe [$F(2,42) = 0.5276; p = 0.5939$], Fréquence x Groupe [$F(12,252) = 1.955; p = 0.0288$].

Finalement, nous avons également comparé la puissance spectrale des oscillations durant la phase de *Resting* entre deux sessions pour les trois tâches comportementales, sans différences significatives entre elles (Annexe IV, **Figure 99**). De la même façon, nous n'avons pas observé de différences significatives entre les groupes LIWM et HIWM concernant la puissance spectrale des oscillations durant la phase de *Waiting inter-trial* (Annexe IV, **Figure 100**).

C) Analyses spectrales sur la plateforme centrale au cours du déplacement dans le labyrinthe

1) Analyse des puissances spectrales sur la plateforme centrale

Puissances spectrales en phase de choix

Nous avons calculé la puissance spectrale moyenne lors de la phase de choix, quand l'animal est sur la plateforme centrale en nous concentrant sur les oscillations principales de l'éveil associées aux processus mnésiques : thêta, sigma, beta, bas gamma et haut gamma. Pour chaque tâche, nous avons ainsi comparé la puissance de ces oscillations pour les choix corrects *versus* les choix faux, au Jour 1 et au Jour 2 (**Figure 73**). Le but était d'étudier l'impact prédictif de ces oscillations (traduisant des processus cognitifs mnésiques en particulier) sur la prise de décision lors de la réalisation des différentes tâches comportementales. Tout d'abord, pour le groupe RM, nous n'avons pas observé de différences significatives de puissance des oscillations entre les choix corrects et les choix faux le Jour 1. En revanche, au Jour 2 quand la règle de la tâche est bien acquise, on remarque qu'une augmentation de la puissance du beta pourrait prédire un choix correct ($p = 0.0013$). Les oscillations beta pourraient donc être associées au rappel mnésique d'une règle stockée en RM. De manière intéressante, pour la tâche LIWM, on retrouve au Jour 1 cette augmentation de la puissance des oscillations beta qui prédit un choix correct ($p = 0.0152$), ce qui suppose que ces oscillations seraient non seulement associées au rappel d'une règle stockée en RM, mais également au rappel d'une information (bras précédemment visité) stockée en WM. Les oscillations thêta participeraient également au rappel de la WM étant donné que l'augmentation de leur puissance prédit également un choix correct au Jour 1 en LIWM ($p = 0.0303$). Ces différences entre essais corrects et faux ne sont plus significatives au Jour 2 pour la tâche LIWM (même si une tendance à une augmentation du beta pour les choix corrects persiste). Pour le groupe HIWM, au Jour 1, l'augmentation de la puissance des oscillations beta pourrait encore une fois prédire un choix correct ($p = 0.0296$) et pourrait donc être associée au rappel efficace de l'information stockée en WM. En revanche, au Jour 2, comme pour les rats LIWM, cet impact des oscillations beta sur la prise de décision n'est plus significative, laissant place à un rôle des oscillations bas gamma dont l'augmentation de puissance pourrait prédire un choix correct ($p = 0.0330$).

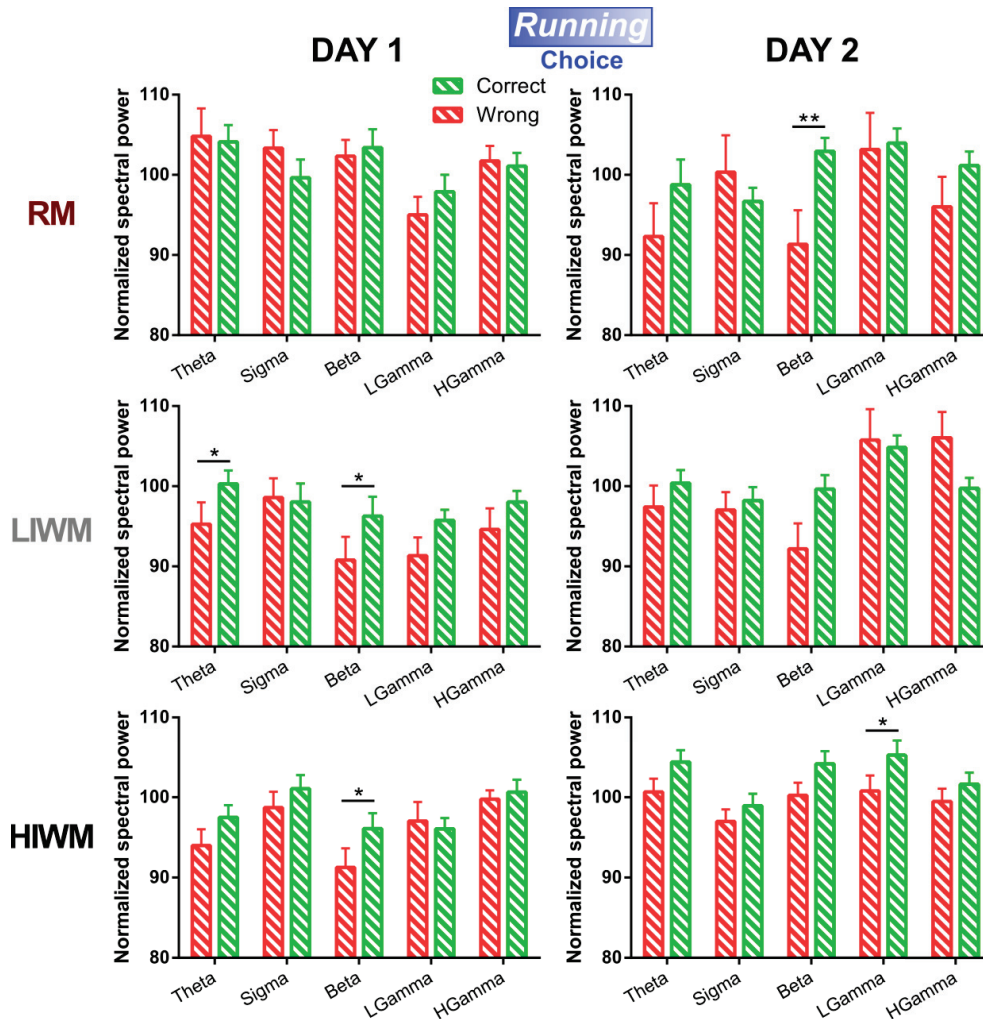


Figure 73: Modifications de la puissance des oscillations au cours de la phase de choix en lien avec l'issue correcte ou non de l'essai. En haut pour RM, comparaison des puissances spectrales quand l'animal est sur la plateforme centrale au cours de la phase de choix, entre les essais réussis et les essais ratés. Au jour 1, ANOVA 2: Fréquence [$F(4,60) = 7.819$; $p < 0.0001$], Issue [$F(1,15) = 0.03376$; $p = 0.8567$], Fréquence x Issue [$F(4,60) = 1.600$; $p = 0.1861$]. Au Jour 2, ANOVA 2: Fréquence [$F(4,60) = 7.819$; $p < 0.0001$], Issue [$F(1,15) = 0.7515$; $p = 0.3997$], Fréquence x Issue [$F(4,60) = 3.754$; $p = 0.0086$]. Au milieu pour LIWM, même comparaison des puissances spectrales quand l'animal est sur la plateforme centrale au cours de la phase de choix, entre les essais réussis et les essais ratés. Au Jour 1, ANOVA 2: Fréquence [$F(4,56) = 1.616$; $p = 0.1831$], Issue [$F(1,14) = 3.760$; $p = 0.0729$], Fréquence x Issue [$F(4,56) = 1.869$; $p = 0.1286$]. Au Jour 2, ANOVA 2: Fréquence [$F(4,56) = 5.350$; $p = 0.0010$], Issue [$F(1,14) = 0.2482$; $p = 0.6261$], Fréquence x Issue [$F(4,56) = 2.065$; $p = 0.0976$]. En bas pour HIWM, même comparaison des puissances spectrales quand l'animal est sur la plateforme centrale au cours de la phase de choix, entre les essais réussis et les essais ratés. Au Jour 1, ANOVA 2: Fréquence [$F(4,56) = 4.386$; $p = 0.0037$], Issue [$F(1,14) = 1.443$; $p = 0.2496$], Fréquence x Issue [$F(4,56) = 1.782$; $p = 0.1453$]. Au Jour 2, ANOVA 2: Fréquence [$F(4,56) = 2.599$; $p = 0.0458$], Issue [$F(1,14) = 8.324$; $p = 0.0120$], Fréquence x Issue [$F(4,56) = 0.5057$; $p = 0.7317$].

Nous avons ensuite comparé directement les 3 tâches entre elles pour la puissance des oscillations, afin d'étudier leur impact différentiel sur l'encodage et le rappel en mémoire à long terme (tâche RM) comparé à l'encodage et au rappel en WM (LIWM et HIWM) (**Figure 74**). Les résultats sont particulièrement marquants pour le Jour 1, au cours duquel on trouve une puissance des oscillations thêta beaucoup plus élevée pour le groupe RM que pour les groupes LIWM et HIWM, pour les essais corrects (HIWM vs RM : $p = 0.0391$) ou pour les essais faux (LIWM vs RM : $p = 0.0138$, HIWM vs RM : $p = 0.0041$). De même la puissance des oscillations beta est plus élevée en RM qu'en LIWM et HIWM au Jour 1 pour les essais corrects (LIWM vs RM : $p = 0.0231$, HIWM vs RM : $p = 0.0190$) et pour les essais faux (LIWM vs RM : $p = 0.0020$, HIWM vs RM : $p = 0.0032$).

Ainsi, l'encodage de la règle en RM, qui nécessite finalement la prise en compte des succès comme des échecs, pourrait être facilitée par l'activité oscillatoire thêta et beta. En effet une fois que la règle est acquise au Jour 2, on ne retrouve plus de différences significatives de puissances entre les 3 groupes.

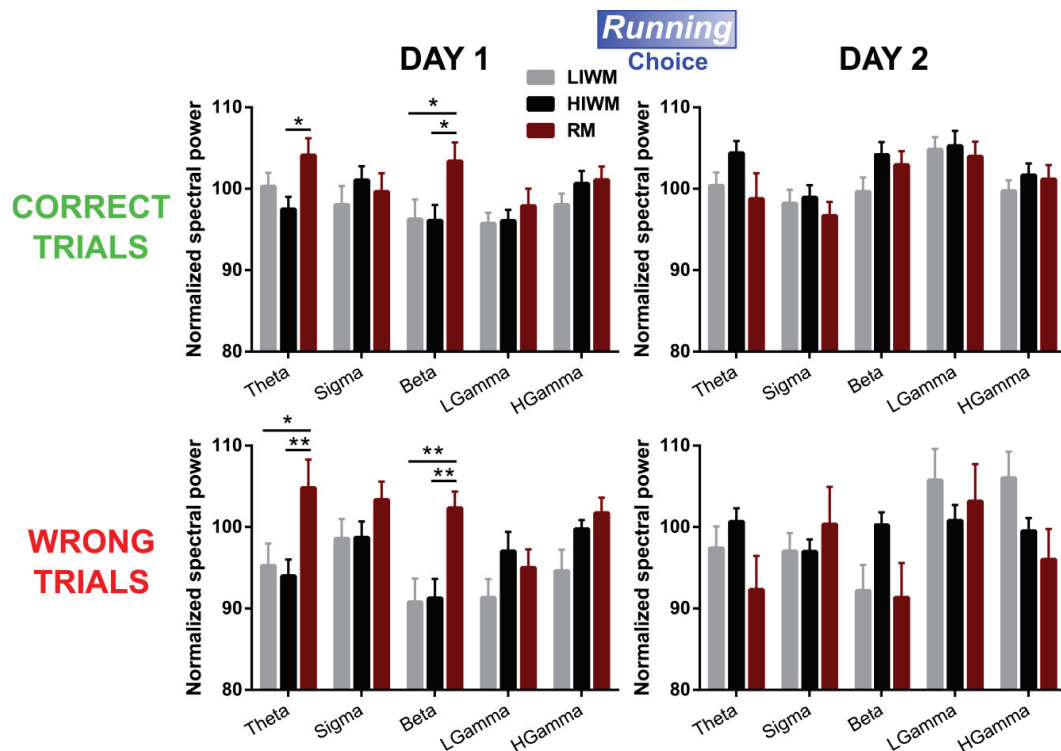


Figure 74: Augmentation de la puissance du thêta et du beta dans le groupe RM par rapport aux groupes LIWM et HIWM durant la phase de choix, indépendamment de l'issue du choix. En haut à gauche, comparaison des puissances spectrales quand l'animal se déplace sur la plateforme centrale entre les 3 tâches au cours de la phase de choix, pour les essais réussis au Jour 1. ANOVA 2: Fréquence [$F(4,172) = 3.482$; $p = 0.0092$], Groupe [$F(2,43) = 2.001$; $p = 0.1476$], Fréquence x Groupe [$F(8,172) = 1.967$; $p = 0.0533$]. En haut à droite, comparaison des puissances spectrales quand l'animal se déplace sur la plateforme centrale entre les 3 tâches au cours de la phase de choix, pour les essais réussis au Jour 2. ANOVA 2: Fréquence [$F(4,172) = 7.196$; $p < 0.0001$], Groupe [$F(2,43) = 1.397$; $p = 0.2583$], Fréquence x Groupe [$F(8,172) = 0.8205$; $p = 0.5855$]. En bas à gauche, comparaison des puissances spectrales quand l'animal se déplace sur la plateforme centrale entre les 3 tâches au cours de la phase de choix, pour les essais ratés au Jour 1. ANOVA 2: Fréquence [$F(4,172) = 5.404$; $p = 0.0004$], Groupe [$F(2,43) = 5.145$; $p = 0.0099$], Fréquence x Groupe [$F(8,172) = 2.545$; $p = 0.0121$]. En bas à droite, comparaison des puissances spectrales quand l'animal se déplace sur la plateforme centrale entre les 3 tâches au cours de la phase de choix, pour les essais ratés au Jour 2. ANOVA 2: Fréquence [$F(4,172) = 6.467$; $p < 0.0001$], Groupe [$F(2,43) = 0.4892$; $p = 0.6165$], Fréquence x Groupe [$F(8,172) = 2.999$; $p = 0.0036$].

Puissances spectrales en phase de présentation

Nous venons d'analyser les puissances spectrales au cours des phases de choix dans les 3 tâches. Cependant, les tâches LIWM et HIWM sont également composées d'une phase de présentation déterminante pour la performance en WM puisqu'elle correspond à l'encodage de l'information en WM, qui devra être rappelée ensuite durant la phase de choix. Nous avons donc comparé la puissance des différentes oscillations au cours de la phase de présentation des essais, corrects et faux, pour les deux tâches LIWM et HIWM (Figure 75). On ne constate aucune différence significative de puissance lors de la phase de présentation entre les essais corrects ou faux au Jour 1 pour le groupe LIWM comme pour le groupe HIWM. En revanche, au Jour 2, pour le groupe LIWM, une augmentation de la puissance des oscillations sigma ($p = 0.0249$) et haut gamma ($p = 0.0232$) semble prédire un choix faux, alors que pour le groupe HIMW c'est l'augmentation de la puissance des oscillations thêta ($p <$

0.0001) et beta ($p < 0.0001$) qui prédirait un choix faux. On voit donc apparaître au Jour 2 une importante divergence entre les groupes LIWM et HIWM dans l'impact de l'activité oscillatoire, lors de la phase de présentation, sur la décision prise par l'animal au cours de la phase de choix. La période de sommeil entre les deux jours de comportement (au sein de laquelle on retrouve des modifications synaptiques opposées pour les groupes LIWM et HIWM, voir Chapitre 2) des tâches LIWM et HIWM induirait donc des réorganisations oscillatoires très différentes entre ces deux tâches.

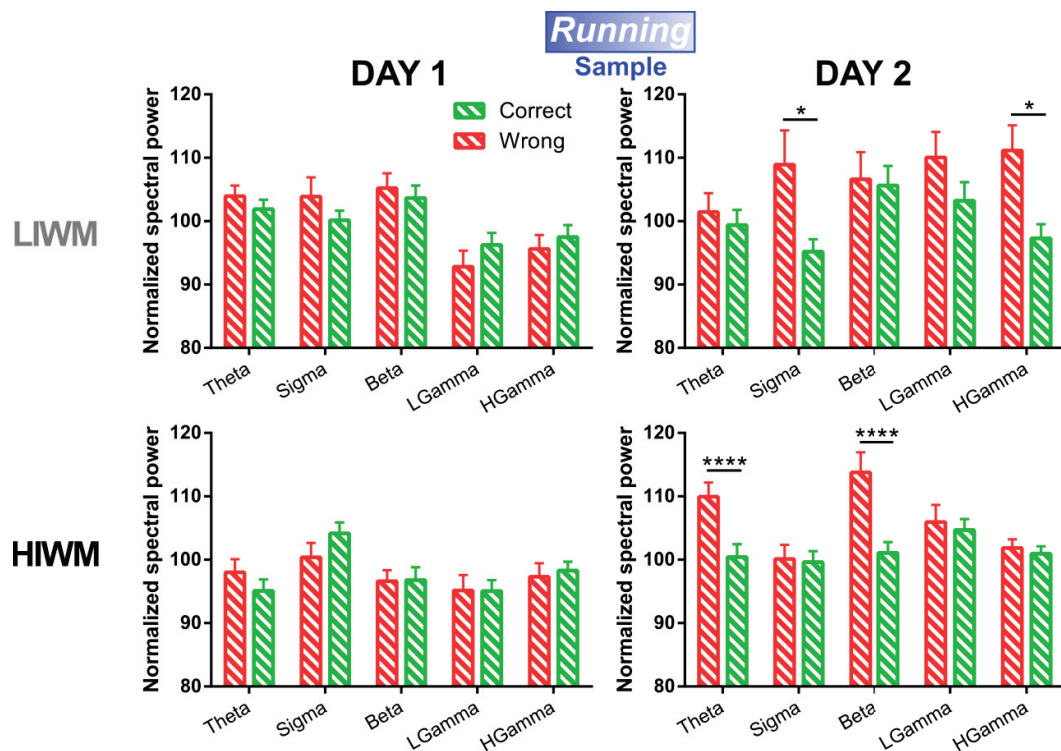


Figure 75: Modifications de la puissance des oscillations au cours de la phase de présentation des tâches LIWM et HIWM en lien avec l'issue correcte ou non de l'essai. En haut pour LIWM, comparaison des puissances spectrales quand l'animal se déplace sur la plateforme centrale au cours de la phase de présentation, entre les essais réussis et les essais ratés. Au Jour 1, ANOVA 2: Fréquence [$F(4,56) = 7.359$; $p < 0.0001$], Issue [$F(1,14) = 0.07763$; $p = 0.7846$], Fréquence x Issue [$F(4,56) = 1.646$; $p = 0.1756$]. Au Jour 2, ANOVA 2: Fréquence [$F(4,56) = 1.533$; $p = 0.2051$], Issue [$F(1,14) = 6.676$; $p = 0.0216$], Fréquence x Issue [$F(4,56) = 1.709$; $p = 0.1610$]. En bas pour HIWM, même comparaison des puissances spectrales quand l'animal se déplace sur la plateforme centrale au cours de la phase de présentation, entre les essais réussis et les essais ratés. Au Jour 1, ANOVA 2: Fréquence [$F(4,56) = 3.579$; $p = 0.0114$], Issue [$F(1,14) = 0.02902$; $p = 0.8672$], Fréquence x Issue [$F(4,56) = 2.198$; $p = 0.0809$]. Au Jour 2, ANOVA 2: Fréquence [$F(4,56) = 4.243$; $p = 0.0045$], Issue [$F(1,14) = 5.258$; $p = 0.0379$], Fréquence x Issue [$F(4,56) = 11.55$; $p < 0.0001$].

2) Analyse des comodulations sur la plateforme centrale

Comodulation en phase de choix

Nous nous sommes ensuite plus particulièrement intéressés à la comodulation phase/amplitude entre les oscillations thêta et les oscillations sigma, beta, bas gamma et haut gamma. En effet, il a été montré que la comodulation thêta/gamma en particulier serait impliquée dans des processus mnésiques (Bott et al., 2016; Canolty and Knight, 2010; Frieze et al., 2013; Shirvalkar et al., 2010; Tort et al., 2009). Nous avons donc calculé un coefficient de comodulation moyen quand l'animal est présent sur la plateforme centrale durant la phase de choix, et ce en discriminant si l'issue de ce choix était correcte ou fautive (**Figure 76**). Pour la tâche RM, on constate au Jour 1 que l'augmentation de la comodulation thêta/Haut gamma ($p = 0.0378$) et thêta/beta ($p = 0.0172$) pourrait prédire un choix faux. La tendance s'inverse cependant au Jour 2 avec en particulier une augmentation significative de la comodulation thêta/beta pour les choix corrects par rapport aux choix faux ($p = 0.0127$). Ce

changement de l'impact de la comodulation sur la prise de décision pourrait être lié à l'acquisition de la règle entre les deux jours de comportement en RM.

L'augmentation de la comodulation thêta/beta pour les choix corrects en RM au Jour 2 se retrouve pour les tâches LIWM (0.0315) et HIWM ($p = 0.0079$) au Jour 1 mais pas au Jour 2.

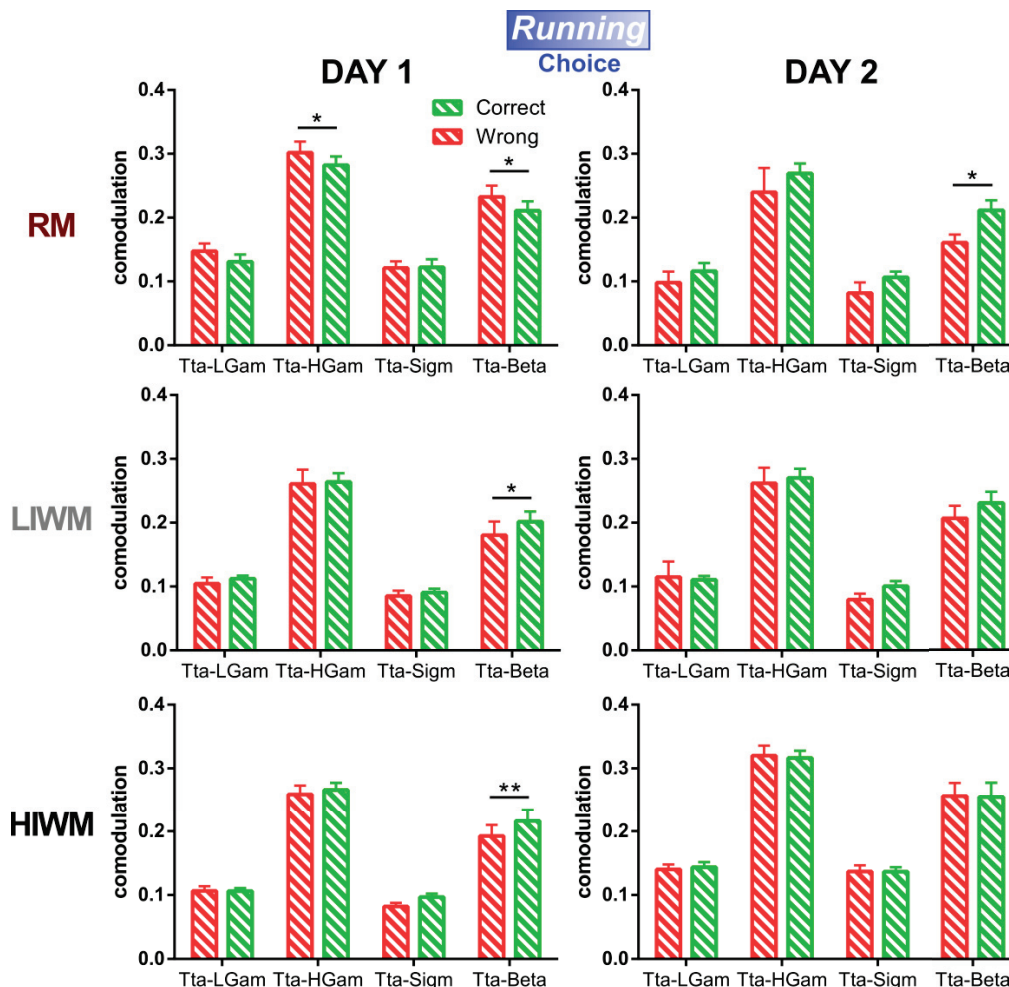


Figure 76: Modifications de la comodulation au cours de la phase de choix en lien avec l'issue correcte ou non de l'essai. En haut pour RM, comparaison de la comodulation dans la plateforme centrale au cours de la phase de choix, entre les essais réussis et les essais ratés. Au jour 1, ANOVA 2: Fréquence [F (3,45) = 132.0; $p < 0.0001$], Issue [F (1,15) = 2.760; $p = 0.0298$], Fréquence x Issue [F (3,45) = 2.088; $p = 0.1152$]. Au Jour 2, ANOVA 2: Fréquence [F (3,45) = 89.28; $p < 0.0001$], Issue [F (1,15) = 2.337; $p = 0.1471$], Fréquence x Issue [F (3,45) = 0.7425; $p = 0.5324$]. Au milieu pour LIWM, même comparaison de la comodulation au sein de la plateforme centrale au cours de la phase de choix, entre les essais réussis et les essais ratés. Au Jour 1, ANOVA 2: Fréquence [F (3,42) = 52.83; $p < 0.0001$], Issue [F (1,14) = 0.8324; $p = 0.3770$], Fréquence x Issue [F (3,42) = 1.140; $p = 0.3441$]. Au Jour 2, ANOVA 2: Fréquence [F (3,42) = 58.94; $p < 0.0001$], Issue [F (1,14) = 0.9084; $p = 0.3567$], Fréquence x Issue [F (3,42) = 0.6646; $p = 0.5785$]. En bas pour HIWM, même comparaison de la comodulation au sein de la plateforme centrale au cours de la phase de choix, entre les essais réussis et les essais ratés. Au Jour 1, ANOVA 2: Fréquence [F (3,42) = 70.94; $p < 0.0001$], Issue [F (1,14) = 5.062; $p = 0.0411$], Fréquence x Issue [F (3,42) = 2.057; $p = 0.1205$]. Au Jour 2, ANOVA 2: Fréquence [F (3,42) = 52.39; $p < 0.0001$], Issue [F (1,14) = 0.003011; $p = 0.9570$], Fréquence x Issue [F (3,42) = 0.1884; $p = 0.9037$].

Nous avons ensuite comparé directement la comodulation de ces oscillations sur la plateforme centrale au cours de la phase de choix dans les 3 tâches comportementales, afin de mettre en lumière des différences liées aux processus mnésiques distincts ayant lieu dans ces 3 tâches. Au Jour 1 tout d'abord, la comodulation thêta/beta est significativement plus élevée en RM comparé à LIWM ($p = 0.0373$) spécifiquement pour les choix faux. Nous avons en effet montré juste avant que la

comodulation thêta/beta est plus élevée pour les choix faux que pour les choix corrects en RM, avec plutôt la tendance inverse pour LIWM et HIWM, ce qui explique cet écart entre RM et LIWM pour la comodulation thêta/beta. Au Jour 2 en revanche, c'est le groupe HIWM qui se différencie des deux autres. En effet, on constate que la comodulation thêta/Haut gamma est significativement plus élevée en HIWM que dans les deux autres groupes pour les choix corrects (LIWM vs HIWM : $p = 0.0444$, RM vs HIWM : $p = 0.0335$), et plus élevée qu'en RM pour les choix faux ($p = 0.0140$). De même, la comodulation thêta/beta qui est significativement plus élevée en HIWM qu'en RM pour les essais faux au Jour 2 ($p = 0.0027$).

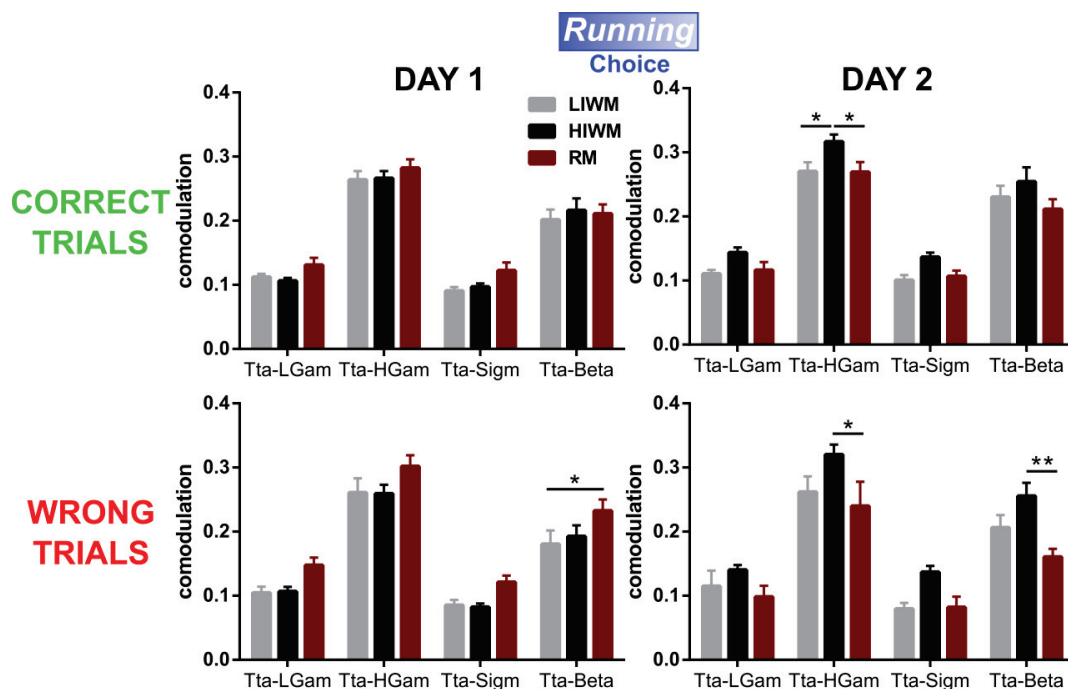


Figure 77: Augmentation des comodulations thêta-Haut Gamma et thêta-Beta en HIWM durant la phase de choix au Jour 2, indépendamment de l'issue du choix. En haut à gauche, comparaison des puissances spectrales sur la plateforme centrale entre les 3 tâches au cours de la phase de choix, pour les essais réussis au Jour 1. ANOVA 2: Fréquence [$F(3,129) = 245.2$; $p < 0.0001$], Groupe [$F(2,43) = 1.223$; $p = 0.3045$], Fréquence x Groupe [$F(6,129) = 0.7954$; $p = 0.5752$]. En haut à droite, comparaison des puissances spectrales sur la plateforme centrale entre les 3 tâches au cours de la phase de choix, pour les réussis au Jour 2. ANOVA 2: Fréquence [$F(3,129) = 207.2$; $p < 0.0001$], Groupe [$F(2,43) = 4.374$; $p = 0.0187$], Fréquence x Groupe [$F(6,129) = 0.5286$; $p = 0.7857$]. En bas à gauche, comparaison des puissances spectrales sur la plateforme centrale entre les 3 tâches au cours de la phase de choix, pour les ratés au Jour 1. ANOVA 2: Fréquence [$F(3,129) = 162.3$; $p < 0.0001$], Groupe [$F(2,43) = 4.835$; $p = 0.0128$], Fréquence x Groupe [$F(6,129) = 0.1253$; $p = 0.9931$]. En bas à droite, comparaison des puissances spectrales sur la plateforme centrale entre les 3 tâches au cours de la phase de choix, pour les ratés au Jour 2. ANOVA 2: Fréquence [$F(3,129) = 92.89$; $p < 0.0001$], Groupe [$F(2,43) = 5.152$; $p = 0.0099$], Fréquence x Groupe [$F(6,129) = 0.9412$; $p = 0.4680$].

Comodulation en phase de présentation

Comme précédemment pour les puissances spectrales, nous avons regardé la comodulation lorsque l'animal passe sur la plateforme centrale, plus particulièrement pour la phase de présentation des tâches LIWM et HIWM. De manière assez frappante, alors qu'on n'a pas de différence de comodulation entre les essais corrects et les essais faux au Jour 1 pour les tâches LIWM et HIWM, on remarque des augmentations importantes des comodulations lors des essais faux pour les groupe HIWM au Jour 2, et ce pour les quatre comodulations analysées ($p < 0.0001$ pour toutes sauf thêta/sigma $p = 0.0189$). Nous discuterons plus loin du fait que cette augmentation des comodulations en phase de présentation pourrait traduire la "confusion" des rats lors du Jour 2 dans la tâche HIWM. En revanche, pour la tâche LIWM au Jour 2, on observe seulement une augmentation de la

comodulation thêta/beta durant les phases de présentation. Mais, en accord avec ce qui se passait dans la tâche HIWM, celle-ci est aussi observée lors des essais faux ($p = 0.0123$).

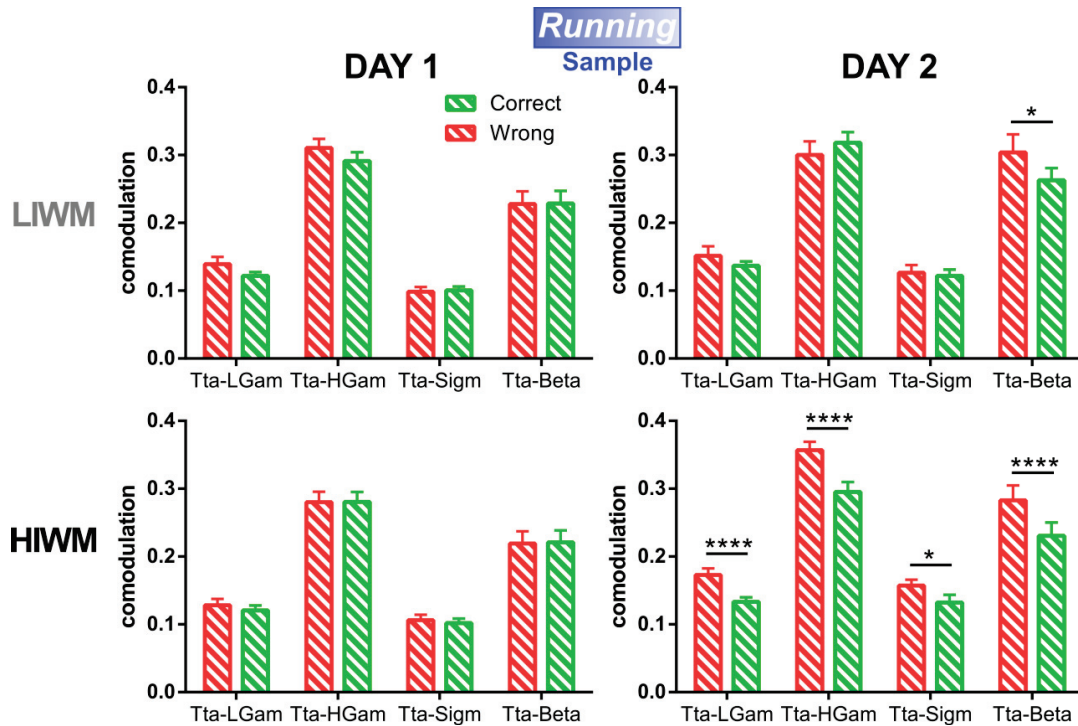


Figure 78: Augmentation massive de la comodulation en phase de présentation au Jour 2 dans le groupe HIWM. En haut pour LIWM, comparaison de la comodulation sur la plateforme centrale au cours de la phase de présentation, entre les essais réussis et les essais ratés. Au Jour 1, ANOVA 2: Fréquence [$F(3,42) = 87.47$; $p < 0.0001$], Issue [$F(1,14) = 1.965$; $p = 0.1827$], Fréquence x Issue [$F(3,42) = 1.733$; $p = 0.1748$]. Au Jour 2, ANOVA 2: Fréquence [$F(3,42) = 83.35$; $p < 0.0001$], Issue [$F(1,14) = 0.4966$; $p = 0.4926$], Fréquence x Issue [$F(3,42) = 3.507$; $p = 0.0234$]. En bas pour HIWM, même comparaison de la comodulation sur la plateforme centrale au cours de la phase de présentation, entre les essais réussis et les essais ratés. Au Jour 1, ANOVA 2: Fréquence [$F(3,42) = 76.54$; $p < 0.0001$], Issue [$F(1,14) = 0.1935$; $p = 0.6667$], Fréquence x Issue [$F(3,42) = 0.2865$; $p = 0.8349$]. Au Jour 2, ANOVA 2: Fréquence [$F(3,42) = 58.53$; $p < 0.0001$], Issue [$F(1,14) = 27.41$; $p = 0.0001$], Fréquence x Issue [$F(3,42) = 3.612$; $p = 0.0208$].

IV- Discussion

A) Discussion des latences comportementales

Signification cognitive des latences comportementales: *Vicarious Trial and Error*

Dans ce Chapitre, nous avons analysé le temps passé par les rats sur la plateforme centrale, qui correspondrait à la zone de prise de décision dans les trois tâches comportementales que nous utilisons. En effet, dès les années 30 et 40, Tolman mais aussi Muenzinger et Gentry notaient que les rats font souvent une pause dans leur trajectoire au niveau du point de décision dans un labyrinthe, et regardent souvent vers plusieurs directions comme s'ils étaient confus quant à la direction à prendre (Muenzinger and Gentry, 1931; Tolman, 1939). Nous avons nous-mêmes observé ce genre de comportement avec les rats dans le labyrinthe radial (voir **Figure 79** pour un exemple), ce qui augmente le temps passé en zone centrale que nous avons quantifié. Les auteurs ont à cette époque fait l'hypothèse que durant cette pause comportementale, les rats se représenteraient mentalement les futures trajectoires possibles ainsi que leurs conséquences (prise ou absence de récompenses par exemple). Ils ont nommé ce comportement, qui peut nous faire penser à une forme d'hésitation, "*vicarious trial and error*" (VTE) (pour une revue récente, voir (Redish, 2016)). Ce processus de délibération nécessiterait que le rat ait développé une carte cognitive (*cognitive map*), telle que définie par Tolman, afin de pouvoir s'orienter dans un environnement de manière flexible (par exemple en s'adaptant à différents points de départ dans le labyrinthe) (Tolman, 1948). Ainsi, la délibération qui aurait lieu durant le comportement de VTE ne concernerait que des tâches comportementales impliquant des stratégies "délibératives" (comme c'est le cas avec notre paradigme de DNMTTP qui nécessite une action flexible) et non pas procédurales (comme par exemple une tâche dans laquelle le rat doit toujours effectuer la même action, telle que toujours tourner à droite dans un labyrinthe, ce qui entraîne une automatisation du comportement) (Gardner et al., 2013; Schmidt et al., 2013). Des données expérimentales ont récemment confirmé que des rats peuvent bien se projeter dans le futur durant la VTE. En effet, Johnson et Redish ont montré en 2007 que, dans la zone de décision d'un labyrinthe en T (durant le VTE), les cellules de lieu de CA3 ne codent pas simplement la position actuelle du rat, mais peuvent décharger selon des séquences prédisant les futures trajectoires possibles de l'animal dans le labyrinthe (phénomène nommé "*sweep forward*", ou balayage en avant) (Johnson and Redish, 2007). Ce phénomène serait associé aux oscillations thêta et gamma, et a été répliqué dans plusieurs études (Gupta et al., 2010; Wikenheiser and Redish, 2015).

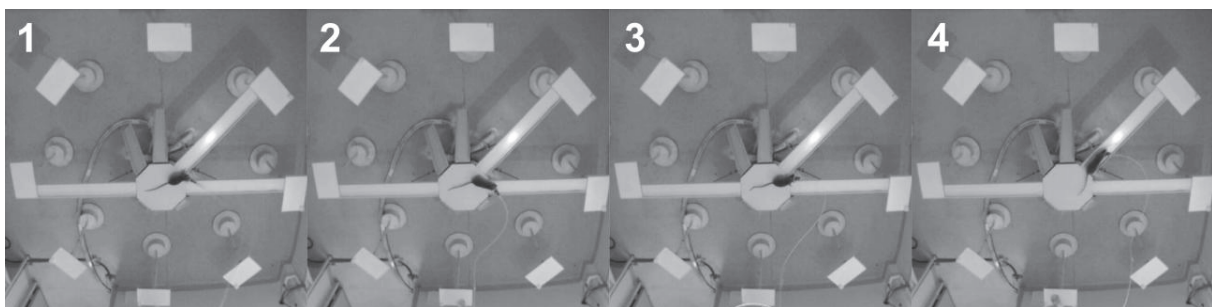


Figure 79: Exemple d'un comportement de "*Vicarious Trial and Error*" illustrant la délibération précédant la prise de décision dans le labyrinthe radial. Les quatre images sont des captures d'écran successives au cours du déplacement d'un rat dans le labyrinthe en phase de choix. On observe l'hésitation du rat qui se place au milieu des deux bras sur l'image 1, qui commence à s'engager dans le bras de droite sur l'image 2, puis qui s'immobilise encore entre les deux bras sur l'image 3, pour finir par s'engager dans le bras de gauche sur l'image 4.

Ainsi, dans notre étude, le temps passé sur la plateforme centrale pourrait donc refléter le processus de VTE et de délibération des rats, qui évalueraient les actions possibles (choix d'un bras

dans le labyrinthe). Il a ainsi été montré qu'avec l'apprentissage d'une tâche mnésique, le comportement de VTE pourrait diminuer (diminution du temps passé dans la zone de décision), même si le *sweep forward* des cellules de lieu est toujours présent, mais plus rapide (Redish, 2016). Le temps passé dans la zone de décision pourrait ainsi refléter l'hésitation des rats en lien avec leur maîtrise de la tâche, et leur confusion possible quant à la décision à prendre. Dans les paragraphes suivants, nous allons donc proposer des hypothèses concernant les modifications du temps passé sur la plateforme centrale au cours de l'apprentissage des tâches RM, LIWM et HIWM.

L'acquisition de la règle de la tâche RM modifie les latences de prise de décision

Nous avons observé une évolution dynamique des temps passés dans la zone centrale au cours de l'apprentissage de la tâche RM. En effet, au début du Jour 1, les rats RM restent peu de temps sur la plateforme centrale (en particulier moins longtemps que les rats des groupes LIWM et HIWM), et on peut supposer que, tous les bras du labyrinthe étant ouverts dans cette tâche RM, les rats de ce groupe entrent dans un bras de manière aléatoire sans réfléchir (ce qui se traduit par des performances proches du hasard - 33% pour cette tâche - voir Chapitre 2). Au cours du Jour 1 cependant, le temps passé sur la plateforme centrale augmente, traduisant peut-être l'hésitation du rat à mesure qu'il réalise que tous les bras ne sont pas récompensés et qu'il doit apprendre la règle inhérente à la tâche pour être récompensé de manière optimale (c'est à dire en ne visitant que 2 bras sur les 8). Par la suite, le fait que les latences soient maximales au début du Jour 2 pourrait traduire l'hésitation du rat dû au rappel de la règle apprise la veille. Cela pourrait traduire l'effet de *warm up* ("d'échauffement") après une période de sommeil suivant un apprentissage décrit par Hars et collègues chez le rat (Hars et al., 1985) : la performance des rats a tendance à diminuer au début d'une nouvelle journée par rapport à la veille, après une période de sommeil.

La diminution des latences ensuite au cours du Jour 2 serait associée à la maîtrise de plus en plus importante de la tâche, ce qui réduirait les hésitations et entraînerait les performances comportementales très élevée que nous observons en fin d'apprentissage pour les rats RM. En conclusion, le temps passé sur la plateforme centrale au cours de l'apprentissage de la règle dans la tâche RM pourrait être un bon indicateur comportemental de la maîtrise de la règle à différentes phases de l'apprentissage. En comparant les latences pour les essais réussis et les essais ratés, nous n'avons trouvé aucune différence au Jour 1. Ce résultat pourrait être en partie dû aux premières sessions durant lesquelles les rats sélectionnent les bras visités au hasard sans compréhension de la règle, certains de ses essais étant récompensés et d'autres non. En revanche, au Jour 2, on observe une augmentation importante des latences pour les essais ratés, avec des rats qui semblent plus hésitants que pour des essais corrects. On peut donc penser que les courtes latences observées lors des essais corrects indiquent une assurance des rats qui ont bien intégré la règle de la tâche en mémoire et qui identifie rapidement les bras récompensés lors de l'essai. Au contraire, les choix faux seraient entraînés par une confusion, soit dans le rappel de la règle, soit dans la reconnaissance des bras récompensés, qui se manifesterait par une augmentation du temps passé dans la zone centrale du labyrinthe.

Le niveau d'interférences proactives modifie les latences de prise de décision

Nous avons observé des différences frappantes de latences entre les tâches LIWM et HIWM. En effet, pour la phase de choix, alors que les courbes de latences sont superposables pour les deux groupes au Jour 1, on observe un changement important au Jour 2 avec des rats HIWM qui deviennent plus rapides que les rats LIWM à prendre leur décision. Ce résultat est à mettre en regard des performances comportementales du groupe HIWM qui semblent stagner sur les deux jours d'apprentissage, contrairement à celle du groupe LIWM qui augmentent (Chapitre 2). Ici, ce sont les latences du groupe LIWM qui n'évoluent pas d'un jour sur l'autre, alors que les latences du groupe

HIWM diminuent au Jour 2. Ainsi, la période de repos (et donc de sommeil, et potentiellement les phénomènes de potentialisation tardives qui ont lieu pour les rats HIWM) entre ces deux jours d'apprentissage pourrait avoir un rôle important dans la modification des latences comportementales qui seraient en lien avec l'accumulation des interférences proactives dans le groupe HIWM. On peut ainsi supposer que l'absence d'oubli des essais de la veille pourrait rendre les rats HIWM plus impulsifs face à leurs échecs répétés dans la tâche. Cependant, cette interprétation est compliquée par le fait qu'à l'inverse, en phase de présentation, les rats HIWM sont globalement plus lents que les rats LIWM sur les deux jours. On peut donc plutôt suggérer qu'à cause de la répétitivité de la tâche, les rats HIWM finissent par confondre les phases de présentation et les phases de choix. En effet, alors que pour la tâche LIWM on a bien une différence de latence entre ces deux phases avec une prise de décision plus longue en phase de choix (ce qui est logique au vu de l'absence de nécessité de prise de décision en phase de présentation avec un seul bras ouvert), pour les rats HIWM on ne retrouve pas cette différence. En effet, les latences en phase de présentation et en phase de choix sont équivalentes dans la tâche HIWM, avec même au Jour 2 des latences légèrement plus élevées en phase de présentation. Les rats HIWM en phase de présentation pourraient donc "se croire" en phase de choix, et par conséquent pourraient être perturbés par la fermeture d'un des bras de la paire de bras à visiter. En raison de cette confusion, les rats ne prêteraient pas assez attention au bras présenté, et l'information concernant ce bras ne pourrait donc pas être correctement encodée en WM. Cette hypothèse pourrait permettre d'expliquer comment le haut niveau d'interférences (et l'absence d'oubli permanent des essais précédents) entraînerait les déficits de WM dans le groupe HIWM par rapport au groupe LIWM. En outre, cette hypothèse d'une confusion entre la phase de présentation et la phase de choix en HIWM pourrait être renforcée par une analyse plus précise des trajectoires des rats. J'ai en effet fait l'observation (non quantifiée) que les rats HIWM s'arrêtent souvent en phase de présentation au Jour 2 devant le bras non ouvert, comme s'ils s'attendaient à devoir faire un choix et étaient surpris de trouver ce bras fermé.

Nous avons ensuite analysé les latences des deux groupes LIWM et HIWM en discriminant celles correspondant aux essais corrects de celles correspondant aux essais ratés, et encore une fois nous avons observé des modulations opposées. En effet, pour les phases de choix, les latences du groupe LIWM ont tendance à être plus élevées au Jour 2 pour les essais ratés (comme pour les rats RM), ce qui pourrait traduire une confusion en raison d'un défaut de rappel occasionnel de l'information stockée en WM. Ne se rappelant plus l'information correcte, les animaux hésiteraient à faire leur choix, et feraient en l'occurrence une erreur. Au contraire, pour le groupe HIWM, on n'observe aucune différence de latences durant la phase de choix entre les essais corrects et les essais ratés. De manière intéressante, la différence entre les succès et les échecs apparaît pour la phase de présentation pour ce groupe HIWM, avec une latence plus importante précédant des choix corrects. Au vu de notre hypothèse précédente de confusion entre la phase de présentation et la phase de choix dans ce groupe HIWM, on peut supposer que lorsque les rats identifient bien qu'il s'agit d'une phase de présentation, cet "effort d'identification" de la phase en cours pourrait leur demander plus de temps pour encoder correctement l'information du bras présenté en WM (et faire le bon choix ensuite) en raison de la répétitivité de la tâche. En effet, les latences de la phase de présentation pour les choix corrects ont tendance à être plus importantes en HIWM qu'en LIWM (significatif au Jour 1). Il est donc possible qu'en raison de l'accumulation des informations précédemment stockées en WM (qui ne sont pas oubliées efficacement) pour le groupe HIWM, cette tâche leur demande plus d'effort pour se "concentrer" sur l'encodage en phase de présentation (et potentiellement inhiber le rappel des informations passées et non pertinentes afin de limiter leur effet d'interférences proactives).

En résumé, nous avons précédemment montré que le niveau d'interférences proactives avait un effet sur les performances comportementales (mesurées par les scores de succès et d'échec) (Missaire et al., 2017) (voir aussi Chapitre 2). Cette simple mesure des scores ne permettait pas de différencier l'impact des interférences sur la phase de présentation (encodage en WM) ou sur la phase de choix (rappel de WM). Nous montrons ainsi que le haut niveau d'interférences proactives en HIWM impacte non seulement les latences en phase de choix, mais également en phase de présentation, avec potentiellement l'existence d'une "confusion" entre ces deux phases, qui entraînerait un défaut d'encodage en WM des informations pertinentes sur l'essai en cours (en phase de présentation), et qui permettrait d'expliquer le déficit de performances dans cet essai lors de la phase de choix. Nous avons aussi montré que la période de repos (de sommeil) qui suit chaque jour d'apprentissage semble entraîner des modifications importantes des latences dans le groupe HIWM, ce qui suggérerait que le processus de potentialisation synaptique tardive que nous avons observé dans le Chapitre 2 dans ce groupe pourrait jouer un rôle dans la "confusion" accrue au Jour 2. En effet, nous avons montré que cette potentialisation est néfaste pour les performances comportementales et donc pour les processus d'oubli adaptatifs en WM. Les informations des essais de la veille pourraient donc encore être stockées en mémoire et entraîner la "confusion" que l'on constate au niveau des latences comportementales le lendemain. Il serait donc intéressant de corrélérer ce nouveau paramètre comportemental (les latences) avec les phénomènes de plasticité synaptiques et le sommeil, comme nous l'avons fait pour les scores des animaux dans le chapitre 2.

B) Discussion des puissances spectrales au cours des périodes d'attente (*Waiting phase*)

Rôle des oscillations thêta et gamma pour la réalisation de la tâche RM

La période d'attente précédant les phases de choix (15-20 secondes) dans la tâche RM pourraient permettre de consolider la règle de la tâche RM, ou alternativement de faire le rappel de cette règle et de la maintenir en mémoire pour l'essai qui suit. A notre connaissance, les oscillations durant ce délai précédent l'apprentissage et la mise en application d'une règle stockée en RM n'ont jamais été étudiées spécifiquement. De manière intéressante, on observe au Jour 2 spécifiquement qu'une augmentation de la puissance du bas et du haut gamma dans le DG prédit un choix correct dans l'essai qui suit. Le fait que l'on n'observe pas cette différence au Jour 1 laisserait penser que ces oscillations gamma n'auraient pas un rôle dans l'apprentissage de la règle mais davantage dans son rappel (au jour 2, les haut scores observés indiquent que les animaux ont en effet acquis cette règle). Nous avons analysé plus spécifiquement ces puissances spectrales dans la phase d'attente de manière séparée entre les *Slow learners* et les *Fast learners* précédemment identifiés dans le Chapitre 2, **Figure 35**. De manière intéressante, l'augmentation de la puissance du gamma précédent les choix corrects au Jour 2 est plus importante chez les *Slow learners* (**Figure 80**) (les deux groupes ne sont pas différents au Jour 1, avec, comme pour le groupe entier, l'absence de lien entre la puissance des oscillations lors de la phase d'attente et le succès ou l'échec de l'essai en cours - Données non représentées). Ainsi, il est possible que les oscillations gamma soient particulièrement nécessaires au rappel d'une règle mnésique qui a été moins bien consolidée comme ce serait le cas pour les *Slow learners*. Ce résultat est en accord avec des données de la littérature suggérant un rôle des oscillations gamma pour le rappel d'informations stockées en mémoire (lors de tâches de RM). Il a par exemple été montré que les oscillations gamma corticales sont augmentées au moment de la présentation du son après un conditionnement indicé à la peur, avec une augmentation de la synchronisation des décharges unitaires avec ce rythme gamma (Headley and Weinberger, 2013). De même, dans l'hippocampe, des performances de rappel correctes dans une tâche de mémoire olfactive sont accompagnées d'une

augmentation de la coordination des décharges des interneurons et des cellules pyramidales de CA1 avec les oscillations gamma (Rangel et al., 2016).

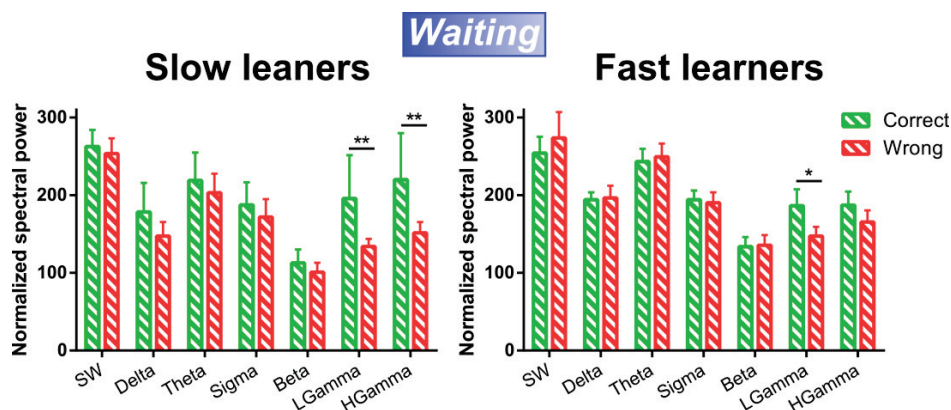


Figure 80: Puissances spectrales durant la phase d'attente pré-choix au Jour 2, pour les Slow learners et les Fast Learners du groupe RM. Comparaison des puissances spectrales au cours du délai précédant la phase de choix (waiting pre-choice), entre les essais réussis et les essais ratés. Pour les slow learners, ANOVA 2: Fréquence [$F(6,36) = 8.157$; $p < 0.0001$], Issue [$F(1,6) = 0.8265$; $p = 0.3983$], Fréquence x Issue [$F(6,36) = 1.938$; $p = 0.1012$]. Pour les Fast learners, ANOVA 2: Fréquence [$F(6,48) = 18.91$; $p < 0.0001$], Issue [$F(1,8) = 0.5390$; $p = 0.4838$], Fréquence x Issue [$F(6,48) = 2.269$; $p = 0.0523$].

Nous avons ensuite comparé les puissances spectrales des périodes d'attente entre les 3 tâches comportementales, et nous avons ainsi mis en évidence pour la tâche RM des modifications spécifiques qui seraient potentiellement impliquées dans l'encodage et le rappel de la règle de cette tâche. De manière intéressante, au Jour 1, on observe que la puissance du thêta durant la phase d'attente pré-choix est plus importante dans le groupe RM que dans les groupes LIWM et HIWM, et ce pour les essais corrects ou ratés. On pourrait donc supposer que ces oscillations thêta auraient un rôle dans l'encodage et potentiellement la consolidation de la règle de la tâche RM. En effet, lorsque nous réalisons la même analyse des puissances spectrales au Jour 1 en discriminant les *Slow learners* des *Fast learners*, nous constatons de manière intéressante que cette augmentation de la puissance du thêta durant la phase d'attente est en réalité surtout marquée pour les *Fast learners*, qui ont justement mieux encodé la règle de la tâche dès le Jour 1 (**Figure 81**). Ce résultat confirmerait l'implication des oscillations thêta dans l'encodage/consolidation de la règle, plus particulièrement dans la phase d'attente précédant les essais, qu'ils soient corrects ou faux. Cette phase d'attente (et les oscillations thêta) pourrait permettre d'extraire l'information de la règle de la tâche des essais précédents (et son encodage), et conduirait à un choix correct si la règle a été correctement identifiée, ou à un choix faux si le rat n'a pas identifié la bonne règle. Cette interprétation pourrait correspondre aux données de la littérature montrant un rôle des oscillations thêta dans l'encodage en mémoire à long terme (Klimesch et al., 1996; McNaughton et al., 2006; Rutishauser et al., 2010; Winson, 1978). Les études corrélatives chez l'Homme montrent en particulier une corrélation entre l'augmentation de la puissance du thêta au cours de l'encodage de la tâche (durant la présentation de stimulus) et de bonnes performances mnésiques lors du test (Klimesch et al., 1996; Rutishauser et al., 2010). Dans notre étude, nous montrons que cette augmentation de thêta a lieu durant l'attente précédant les choix, ce qui pourrait supposer que même en dehors de la période de réalisation des essais à proprement parler dans le labyrinthe (*running phase*), les oscillations thêta pourraient participer à l'encodage mnésique de la règle/informations à apprendre. Cette période d'attente comportant des phases d'immobilité, il serait intéressant d'étudier les SWRs (en enregistrant les signaux dans CA3/CA1 où ils sont générés) qui y ont lieu. En effet, il a été montré que les SWRs pourraient être impliqués dans l'apprentissage d'une tâche de RM spatiale (Dupret et al., 2010). De plus, il a été montré que la perturbation de la période

post-SWRs durant le délai inter-essai (similaire à notre période d'attente ici) d'une tâche d'*eyeblink conditioning* altère l'apprentissage de la tâche (Nokia et al., 2012).

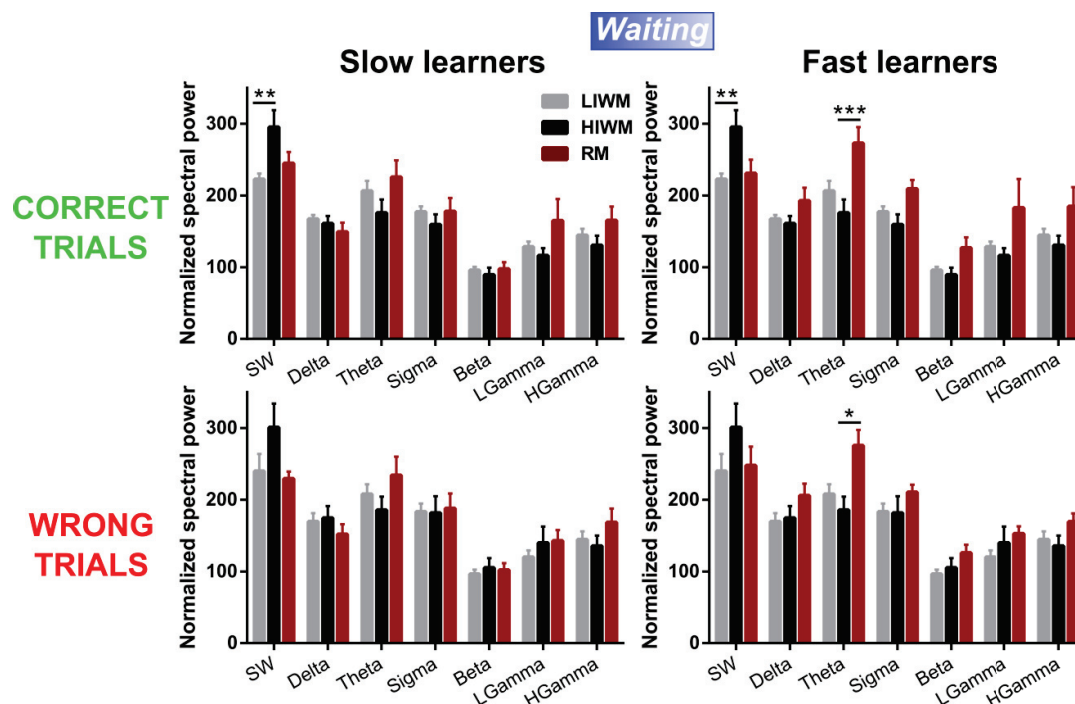


Figure 81: L'augmentation de la puissance du thêta en RM (durant la phase d'attente pré-choix) au Jour 1 par rapport à LIWM et HIWM semble spécifique du groupe des Fast Learners. En haut à gauche, comparaison des puissances spectrales entre les 3 tâches au cours du délai précédant la phase de choix, pour les essais réussis au Jour 1 pour les Slow learners. ANOVA 2: Fréquence [$F(6,204) = 49.93$; $p < 0.0001$], Groupe [$F(2,34) = 0.5530$; $p = 0.5803$], Fréquence x Groupe [$F(12,204) = 3.424$; $p = 0.0001$]. En haut à droite, comparaison des puissances spectrales entre les 3 tâches au cours du délai précédant la phase de choix, pour les essais réussis au Jour 1, pour les Fast learners. ANOVA 2: Fréquence [$F(6,216) = 49.01$; $p < 0.0001$], Groupe [$F(2,36) = 3.682$; $p = 0.0351$], Fréquence x Groupe [$F(12,216) = 4.744$; $p < 0.0001$]. En bas à gauche, comparaison des puissances spectrales entre les 3 tâches au cours du délai précédant la phase de choix, pour les essais ratés au Jour 1, pour les Slow learners. ANOVA 2: Fréquence [$F(6,204) = 39.44$; $p < 0.0001$], Groupe [$F(2,34) = 0.1338$; $p = 0.8752$], Fréquence x Groupe [$F(12,204) = 2.192$; $p = 0.0133$]. En bas à droite, comparaison des puissances spectrales entre les 3 tâches au cours du délai précédant la phase de choix, pour les essais ratés au Jour 1, pour les Fast learners. ANOVA 2: Fréquence [$F(6,216) = 43.26$; $p < 0.0001$], Groupe [$F(2,36) = 1.329$; $p = 0.2775$], Fréquence x Groupe [$F(12,216) = 2.406$; $p = 0.0061$].

Rôle des ondes lentes pour le traitement des interférences proactives

La période d'attente entre la phase de présentation et la phase de choix dans les tâches LIWM et HIWM correspondrait à la période de rétention active (ou passive) des informations stockées en WM. Lors de ces deux tâches LIWM et HIWM, nous n'avons observé aucune différence de puissances spectrales au cours de la phase d'attente intra-essais pour les essais corrects ou les essais ratés. Cependant, en comparant directement pour ces deux tâches la puissance spectrale des oscillations, nous avons observé une augmentation de la puissance des ondes lentes du DG pour le groupe HIWM par rapport au groupe LIWM, qui est significative pour les essais corrects du Jour 1 (**Figure 72**). Ces ondes lentes de l'éveil pourraient être une réponse au haut niveau d'interférence proactive dans la tâche HIWM. Elles pourraient renforcer les mécanismes d'oubli adaptatif des essais précédents, qui sont peu efficaces dans cette tâche, comme on l'a vu. L'effet des ondes lentes ne serait pas nécessaire dans la tâche LIWM au cours de laquelle les processus d'oubli adaptatifs seraient efficaces et non saturés par l'accumulation des interférences. Bien que les données sur les ondes lentes au cours des tâches mnésiques soient plus rares que celles sur le thêta ou le gamma, il a néanmoins été montré chez le singe que la cohérence dans la bande delta entre des aires corticales frontales et pariétales est

augmentée durant le délai de prise de décision au sein d'une tâche somatosensorielle de WM (Nacher et al., 2013). Cependant, aucune notion d'interférences proactives n'a été prise en compte dans cette étude, et la tâche utilisée est assez éloignée de la nôtre car elle n'est pas de nature spatiale et ne repose pas sur l'hippocampe. De ce point de vue, l'implication possible des oscillations lentes pour le traitement des interférences proactives lors de la réalisation de tâches impliquant la WM est donc nouvelle dans notre étude.

C) Discussion de l'impact des puissances spectrales lorsque l'animal est sur la plateforme centrale au cours d'un essai donné (*running phase*)

Rôle des oscillations thêta et beta pour le rappel mnésique dans la tâche RM

Nous avons comparé la puissance moyenne des oscillations lorsque l'animal se trouve sur la plateforme centrale durant la phase de choix, entre les essais réussis et les essais ratés, pour la tâche RM. L'objectif était d'étudier l'impact des oscillations sur le rappel mnésique de la règle de la tâche RM et sur la prise de décision. Nous avons ainsi mis en évidence l'importance des oscillations beta, dont la puissance est plus importante au Jour 2 pour les essais réussis que pour les essais ratés. Etant donné que cette différence n'apparaît qu'au Jour 2, c'est à dire au moment où la règle de la tâche est bien acquise, on peut supposer que les oscillations beta sont liées au rappel de la règle (déjà stockée en RM) au moment précis de la prise de décision qui se ferait essentiellement dans le labyrinthe lorsque l'animal traverse la plateforme centrale. Nous avons en effet abordé précédemment les processus de VTE, qui se traduiraient par une diminution de la vitesse de déplacement dans la zone de prise de décision dans des labyrinthes, et qui permettraient l'évaluation des trajectoires futures possibles (Redish, 2016). Les oscillations beta ont davantage été mises en évidence dans des tâches de mémoire olfactives (avec des enregistrements des oscillations dans le système olfactif) (Martin and Ravel, 2014). Cependant, il a été montré que durant l'apprentissage olfactif, l'information olfactive est transmise du système olfactif vers l'hippocampe *via* les oscillations beta afin de permettre son traitement mnésique (Gourévitch et al., 2010). Plus récemment, il a été montré que la synchronisation des décharges des interneurons et des cellules pyramidales de CA1 avec les oscillations beta augmente spécifiquement durant les essais corrects d'une tâche associative odeur-contexte, ce qui suggérerait un rôle de ces oscillations dans le rappel de la règle de la tâche stockée en RM (Rangel et al., 2016). De manière intéressante, il a également été montré récemment par l'analyse en CSD (*current source density*) que les oscillations beta enregistrées dans le DG pourraient provenir de l'*input* du cortex entorhinal (Rangel et al., 2015). Etant donné que nous avons observé, le jour 1, après l'apprentissage (voir Chapitre 2), une potentialisation de la transmission synaptique entre le cortex entorhinal et le DG (qui serait induite pas l'apprentissage de la règle en RM), on pourrait supposer que cette potentialisation influence la génération des oscillations beta dans le DG et pourrait permettre à l'animal d'avoir le jour 2 un meilleur rappel de la règle stockée en RM. Cette hypothèse expliquerait pourquoi on n'observerait cette implication des oscillations beta qu'au Jour 2, c'est à dire après la consolidation synaptique dans le DG de la trace mnésique associée à la règle de la tâche RM. D'ailleurs, dans l'article de Rangel, il a été montré que la puissance des oscillations beta n'augmente dans le DG que progressivement, c'est à dire au cours de l'apprentissage (Rangel et al., 2015). Ce résultat pourrait donc expliquer le nôtre, à savoir que l'implication du beta ne serait observée que le Jour 2 de la tâche RM, un effet qui irait dans le sens d'un rôle des oscillations beta pour le rappel d'une information préalablement stockée et consolidée en RM.

Nous avons ensuite directement comparé la puissance des oscillations sur la plateforme centrale, au cours de la phase de choix, pour la tâche RM par rapport aux tâches LIWM et HIWM. Nous avons ainsi observé au Jour 1 que la puissance du thêta et du beta est beaucoup plus importante dans ce

groupe RM par rapport aux groupes LIWM et HIWM. Etant donné que la puissance de ces oscillations ne prédit pas l'issue du choix en RM le Jour 1 comme nous venons de le voir, on pourrait supposer que ces oscillations θ et β ont davantage un rôle dans l'encodage de la règle (qui nécessite de faire autant de choix corrects que de choix faux pour que la règle soit consolidée - en effet, nous apprenons autant de nos succès que de nos erreurs) que dans son rappel. En effet, nous avons déjà montré en RM une augmentation de la puissance du θ durant la phase d'attente précédant les choix au Jour 1, et nous avons argumenté d'un rôle de ces oscillations θ pour l'encodage/consolidation de la règle. On peut ainsi faire l'hypothèse que cet encodage favorisé par les oscillations θ se poursuit durant la phase de choix, et impliquerait également les oscillations β . Il serait intéressant d'étudier davantage la dynamique de modification de la puissance des oscillations θ et β au cours de l'apprentissage du Jour 1 ; et également de le faire dans les différentes zones du labyrinthe afin de préciser la contribution de ces oscillations aux processus mnésiques.

Implications différentes des oscillations pour l'encodage et le rappel d'informations en WM, selon le niveau d'interférences

En comparant les puissances spectrales sur la plateforme centrale en phase de choix pour les essais corrects et les essais ratés, on observe des tendances similaires entre les groupes LIWM et HIWM au Jour 1, avec une augmentation de la puissance du β et du θ qui semble en effet prédire un choix correct. La même tendance est visible au Jour 2 même si elle reste non significative. Ces oscillations β et θ pourraient donc être impliquées dans le rappel correct de l'information stockée en WM lors de la résolution de ces deux tâches. Différentes études ont ainsi montré une implication des oscillations θ (Lee et al., 2005; Raghavachari et al., 2001) et β (Tallon-Baudry et al., 2004) dans le rappel d'informations en WM chez l'Homme et le singe. D'autre part, nous avons observé, spécifiquement dans la tâche HIWM au jour 2, une augmentation de la puissance du bas γ quand l'animal arrive sur la plateforme centrale avant un choix correct. Il est donc possible que ces oscillations bas γ favorisent le rappel d'informations stockées en WM malgré l'accumulation d'interférences proactives. En effet, de nombreuses études ont montré que les oscillations γ seraient impliquées dans le rappel du contenu de la WM, et deux études ont en particulier montré des modifications de puissance des oscillations γ spécifiquement dans la zone de choix (équivalente à notre plateforme centrale) de labyrinthes (Montgomery and Buzsáki, 2007; Yamamoto et al., 2014). Les oscillations γ auraient aussi un rôle causal dans le rappel d'informations en WM, puisque leur inhibition par optogénétique entraînerait des déficits comportementaux (Yamamoto et al., 2014). Cependant, ces oscillations γ n'ont jamais été étudiées dans le contexte d'une tâche à haut niveau d'interférences comme la tâche HIWM, et l'implication des oscillations bas γ que nous retrouvons au Jour 2 reste à élucider.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la phase de présentation des tâches LIWM et HIWM, qui correspondent finalement à la phase d'encodage d'informations en WM (puisque l'animal va devoir se rappeler par la suite, durant la phase de choix, du bras visité lors de cette phase de présentation). Nous n'avons trouvé aucune différence de puissances entre les essais corrects ou ratés quand l'animal est sur la plateforme centrale au Jour 1, et ce pour les deux tâches LIWM et HIWM. En revanche, la période de repos (de sommeil) qui suit cet apprentissage semble modifier de manière importante les oscillations ayant lieu durant cette phase de présentation, et ce de manière très différente entre les deux groupes. En effet, au Jour 2, pour le groupe LIWM, on observe qu'une augmentation de la puissance des oscillations σ et haut γ durant la phase de présentation pourrait prédire un choix faux (fait plus tard, lors de la phase de choix qui suit cette phase de présentation). On peut donc penser que l'augmentation de la puissance des oscillations σ et haut γ pourrait entraîner un défaut d'encodage des informations durant la phase de présentation en LIWM ; informations qui ne pourront

être rappelées de manière efficace par la suite durant la phase de choix. Cependant, il est pour l'instant difficile d'affirmer avec certitude que ces oscillations seraient spécifiquement impliquées dans le défaut d'encodage en LIWM. On peut ainsi supposer que les réorganisations synaptiques (en particulier la dépression synaptique observée en LIWM - voir Chapitre 2) ayant lieu après le premier jour d'apprentissage en LIWM peuvent avoir affiné l'encodage de composantes spécifiques des aspects contextuels et de RM de cette tâche (règle de DNMTF notamment), et/ou amélioré les processus d'oubli adaptatif nécessaires à la réalisation de celle-ci. La nature des erreurs de performance ne serait donc pas la même au Jour 1 et au Jour 2, ce qui traduirait par une implication différente des oscillations observées, qui sous-tendraient des processus cognitifs distincts. Les oscillations sigma et haut gamma seraient donc particulièrement impliquée dans l'encodage, correct ou non, d'informations en WM pour la tâche LIWM.

De manière intéressante, le *pattern* des oscillations est très différent pour la tâche HIWM au Jour 2. C'est cette fois une augmentation de la puissance des oscillations thêta et beta qui serait impliquée dans un défaut d'encodage en WM. Ainsi, la période de repos (et de sommeil) entre les deux jours d'apprentissage, qui favorise l'émergence de modifications synaptiques liées aux états de sommeil (très différentes entre les groupes LIWM et HIWM comme nous l'avons vu au Chapitre 2), aurait des effets opposés sur les oscillations observées durant la phase de présentation chez les deux groupes LIWM et HIWM. L'augmentation de la puissance du thêta et du beta en phase de présentation pour le groupe HIWM pourrait ainsi perturber l'animal et engendrer une certaine forme de "confusion" entre les phases de présentation et les phases de choix au Jour 2, comme nous l'avons discuté plus haut (quand nous parlions de l'augmentation du temps passé sur la plateforme centrale, qui représenterait une forme d'hésitation chez l'animal). En effet, nous venons de voir que les oscillations thêta et beta pourraient être associées au rappel d'informations stockées en WM durant la phase de choix. Ainsi, l'augmentation des oscillations thêta et beta en phase de présentation suggérerait que les rats tentent de se rappeler des informations stockées en WM (qui représentent en fait des interférences proactives) au lieu d'encoder correctement l'information présentée. Ce rappel intempestif d'informations passées aboutirait à un défaut d'encodage, et, par conséquent, à une erreur dans le choix du bras 15 secondes plus tard lors de la phase de choix.

En résumé, nos résultats semblent montrer que le rappel correct d'informations stockées en WM durant la phase de choix nécessiterait une augmentation de la puissance du thêta et du beta, pour les deux tâches LIWM et HIWM. En revanche, l'encodage d'informations en WM au cours de la phase de présentation serait négativement impacté par la puissance du sigma et du haut gamma dans la tâche LIWM (lorsque l'animal fait face à un faible niveau d'interférences proactives). A l'inverse, lors de la tâche HIWM, l'encodage des informations en WM au cours de la phase de présentation serait négativement impacté par la puissance du thêta et du beta qui favoriserait le rappel d'informations passées (interférences) et, par conséquent, un défaut d'encodage des informations présentes qui doivent être rappelées 15 secondes plus tard lors de la phase de choix.

D) Discussion des comodulations observées sur la plateforme centrale au cours du déplacement de l'animal (*running phase*)

Implication de la comodulation thêta-haut gamma et thêta-beta dans la tâche RM

En ce qui concerne le groupe RM, nous avons observé des changements importants de comodulation lorsque l'animal se trouve sur la plateforme centrale en phase de choix entre les deux jours de comportement. En effet, au Jour 1, nous avons trouvé une augmentation de la comodulation thêta-haut gamma et thêta-beta au cours des essais ratés par rapport aux essais réussis. Durant ce Jour 1, nous n'avons pas observé de différences de puissances dans ces bandes de fréquence entre les essais corrects

et ratés, ce qui suggère que c'est vraiment l'interaction phase-amplitude entre ces oscillations qui est déterminante dans l'évolution du score (correct ou incorrect) de l'animal. De manière intéressante, cette augmentation des comodulations thêta-haut gamma et thêta-beta durant les choix ratés au Jour 1 est plus marquée pour le sous-groupe des *Fast learners* (Figure 82). Ce résultat suggère que ces modulations de comodulations seraient liées à l'apprentissage plus rapide de la règle inhérente à la tâche RM. Nous nous serions attendus à une augmentation de ces comodulations pour les essais corrects, comme cela a été montré précédemment pour la comodulation thêta-gamma dans l'hippocampe de rongeurs dans des tâches de RM spatiales équivalentes à la nôtre (Bott et al., 2016; Shirvalkar et al., 2010), ou pour la comodulation thêta-beta chez l'Homme pour des tâches de prises de décision (Cohen et al., 2009). Cependant, dans l'article de Bott et collaborateurs, il a été montré que l'augmentation de la comodulation thêta-gamma dans le DG (un peu avant l'arrivée à la récompense dans un labyrinthe de Barnes seulement) n'est pas visible dans les premiers jours d'entraînement de la tâche, celle-ci étant de plus en plus marquée au cours des jours d'apprentissage. Ces auteurs interprétaient leurs résultats comme une mise en place progressive d'un "code mnésique" par la comodulation thêta/gamma, qui serait par exemple lié à l'encodage et à la consolidation de la règle de la tâche de RM, et qui permettrait un rappel mnésique efficace et une prise de décision optimale. Ainsi, au Jour 2, nous observons bien une augmentation de la comodulation thêta-beta qui prédit cette fois un choix correct pour l'ensemble du groupe RM. Cependant, si l'on considère séparément les *Slow* et les *Fast learners*, il apparaît encore une fois que cette augmentation est plus marquée pour les *Fast learners*, qui montrent d'ailleurs une augmentation dans toutes les comodulations (y compris thêta-gamma) pour les essais corrects (Figure 82). Il est donc possible que, ce groupe ayant très bien mémorisé la règle de la tâche, l'information stockée en RM soit mieux intégrée dans les différents réseaux neuronaux générant les oscillations, qui seraient de fait davantage coordonnés. De plus, ces *Fast learners* pourraient avoir en partie "abstrait" (abstraction) la règle, en sémantisant les traces mnésiques responsables de l'intégration de cette règle et en établissant un dialogue important entre l'hippocampe et le néocortex (Winocur and Moscovitch, 2011), ce qui pourrait finalement participer aux comodulations élevées que nous observons lors des essais corrects.

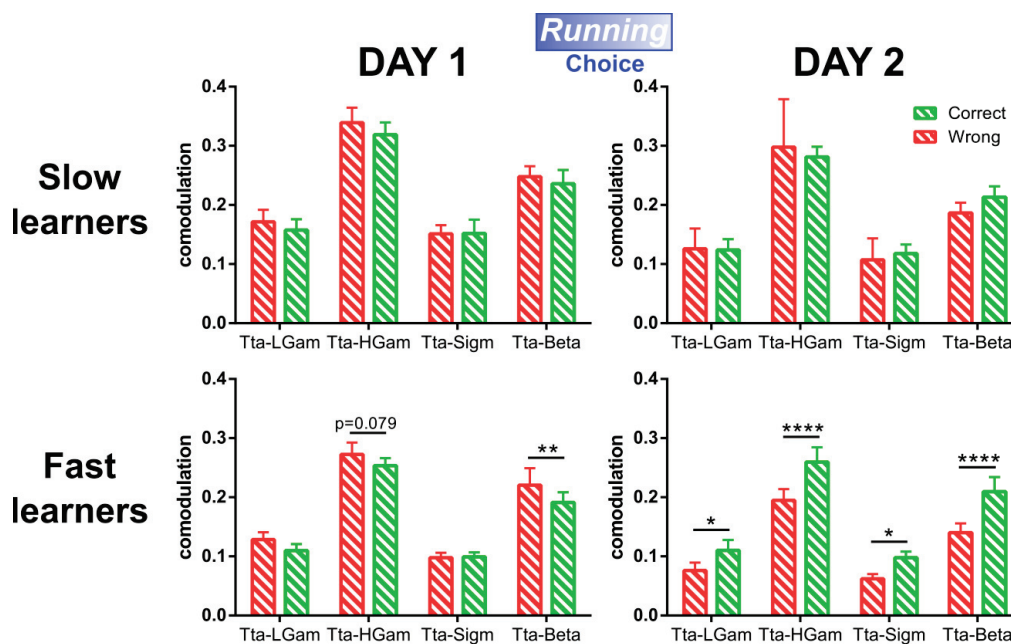


Figure 82: Modifications de la comodulation au cours de la phase de choix en lien avec l'issue correcte ou non de l'essai, pour les sous-groupes *Slow learners* et *Fast learners* du groupe RM. Comparaisons de la comodulation sur la plateforme centrale au cours de la phase de choix, entre les essais réussis et les essais ratés. Pour les *slow learners* au Jour 1, ANOVA 2: Fréquence [$F(3,18) = 58.72$; $p < 0.0001$], Issue [$F(1,6) = 10.83$; $p = 0.0079$].

= 1.940; $p = 0.2131$], Fréquence x Issue [$F(3,18) = 0.4048$; $p = 0.7514$]. Pour les slow learners au Jour 2, ANOVA 2: Fréquence [$F(3,18) = 34.32$; $p < 0.0001$], Issue [$F(1,6) = 0.01377$; $p = 0.9104$], Fréquence x Issue [$F(3,18) = 0.2827$; $p = 0.8372$]. Pour les Fast learners au Jour 1, ANOVA 2: Fréquence [$F(3,24) = 72.38$; $p < 0.0001$], Issue [$F(1,8) = 3.512$; $p = 0.0978$], Fréquence x Issue [$F(3,24) = 2.909$; $p = 0.0552$]. Pour les Fast learners au Jour 2, ANOVA 2: Fréquence [$F(3,24) = 60.83$; $p < 0.0001$], Issue [$F(1,8) = 9.646$; $p = 0.0145$], Fréquence x Issue [$F(3,24) = 2.350$; $p = 0.0976$].

Des comodulations impactées par le niveau d'interférences proactives en WM, en phase de choix et en phase de présentation

En ce qui concerne les tâches LIWM et HIWM, nous avons constaté au Jour 1 qu'une augmentation de la comodulation thêta-beta quand l'animal passe par la plateforme centrale en phase de choix prédit un choix correct, et ce dans les deux tâches. On peut donc supposer que la comodulation thêta-beta aurait un rôle dans le rappel d'informations stockées en WM, et nos résultats en seraient la première démonstration. En effet, c'est davantage la comodulation thêta-gamma qui a été montrée comme étant impliquée dans le rappel d'informations stockées en WM chez l'Homme (Axmacher et al., 2010). Lisman et ses collaborateurs ont d'ailleurs fait l'hypothèse que les 4 à 8 cycles de gamma qui seraient nichés dans chaque cycle de thêta correspondraient à l'activation d'ensembles neuronaux différents stockant chacun un item en WM (Lisman and Jensen, 2013). Le fait que nous trouvions plutôt une implication de la comodulation thêta-beta dans la rétention d'informations en WM pourrait potentiellement être expliqué par la capacité plus limitée des rats à retenir des informations en WM que celle des Hommes (puisque'il y a moins de cycles beta que de cycles gamma nichés au sein d'un cycle de thêta). Alternativement, le type de comodulation impliquée dans le rappel d'informations stockées en WM pourrait dépendre du type de tâche comportementale utilisée et de la structure cérébrale étudiée. Il faut cependant noter que nous avons précédemment observé des modifications de puissance des oscillations thêta et beta au Jour 1 dans les groupes LIWM et HIWM. La contribution sélective de la comodulation par rapport aux oscillations seules devra donc être évaluée. Nous n'avons pas retrouvé cette augmentation significative de la comodulation thêta-beta pour les choix corrects au Jour 2 dans les deux tâches LIWM et HIWM, ce qui suggère que la période de sommeil pourrait avoir modifié l'implication de certains circuits neuronaux dans le rappel des informations en WM. Nous allons en effet discuter dans les paragraphes suivants des modifications de comodulations au cours des tâches LIWM et HIWM qui apparaissent sélectivement au Jour 2.

Tout d'abord, nous avons directement comparé les tâches entre elles pour les comodulations observées lorsque l'animal se trouve sur la plateforme centrale en phase de choix, et nous avons montré qu'au jour 2 les comodulations thêta-haut gamma et thêta-beta ont tendance à être plus élevées dans le groupe HIWM par rapport aux deux autres groupes, pour les essais corrects comme pour les essais ratés. Cette différence n'est pas observée au Jour 1, un résultat qui suggère donc que la période de repos (de sommeil) entre les deux jours d'apprentissage a pu modifier l'implication de certains réseaux neuronaux sous-tendant les oscillations impliquées dans le rappel de la WM dans cette tâche HIWM. De plus, nous n'avons pas observé de modifications de la puissance des oscillations thêta, haut gamma et beta au Jour 2 pour le groupe HIWM, ce qui suggère que l'effet reste cantonné aux interactions entre ces oscillations. Une première possibilité est que l'augmentation de ces comodulations serait une réponse adaptative à l'accumulation des interférences, permettant à l'oubli adaptatif des essais précédents d'être plus efficace. Cependant, l'augmentation des comodulations observée n'est pas liée aux performances puisqu'il n'y a pas de différence de comodulation entre les essais corrects et les essais ratés. Par conséquent, soit cette réponse adaptative ne suffit pas à corriger le déficit d'oubli dans la tâche HIWM, soit il ne s'agit pas d'une réponse adaptative mais d'une conséquence du dysfonctionnement du réseau du DG pour l'oubli adaptatif. En effet, nous avons montré dans le Chapitre 2 un phénomène de potentialisation tardive à la synapse PP-DG entre les deux

jours de comportement dans la tâche HIWM, qui aurait un effet délétère sur les performances au Jour 2. De plus, une étude de l'équipe avait montré que la lésion du DG améliore les performances dans la tâche de HIWM (contrairement à la tâche LIWM où la lésion est délétère pour les performances) (Joseph et al., 2015). Par conséquent, le fonctionnement du DG au cours de la tâche HIWM pourrait être non adaptatif car les capacités d'oubli pourraient être dépassées par la répétitivité non physiologique de cette tâche. Par conséquent, l'augmentation des comodulations thêta-haut gamma et thêta-beta pourrait être due au fonctionnement non adaptatif du DG, d'autant plus qu'il a été suggéré que les oscillations individuelles thêta (Pernia-Andrade and Jonas, 2014), haut gamma (Bragin et al., 1995) et beta (Rangel et al., 2015) pourraient provenir en partie de l'*input* du cortex entorhinal sur le DG (*input* qui serait renforcé par la potentialisation synaptique observée dans le groupe HIWM). Il serait donc nécessaire de caractériser plus finement les populations neuronales impliquées dans la génération de ces oscillations et de leur comodulation au cours de la tâche HIWM afin de vérifier notre hypothèse.

Enfin, nous nous sommes également intéressés à la comodulation observée sur la plateforme centrale au cours de la phase de présentation (phase d'encodage en WM) pour les tâches LIWM et HIWM, en comparant les essais corrects et les essais ratés. De manière intéressante, comme pour la comodulation en phase de choix, on observe des changements radicaux entre les deux jours de comportement. En effet, au Jour 1 on n'observe aucune différence de comodulation entre essais corrects et ratés pour les deux tâches, ce qui suppose que les comodulations n'influencent pas l'encodage en WM. En revanche, au Jour 2, on observe des augmentations marquées de toutes les comodulations durant cette phase de présentation pour le groupe HIWM qui prédisent un échec lors de la phase de choix qui suit cette phase de présentation (échecs qui sont nombreux au Jour 2 comparé à la tâche LIWM). Ces augmentations de comodulations ne peuvent pas s'expliquer simplement par des augmentations de puissance des oscillations puisque nous n'avons observé qu'une augmentation de la puissance du beta et du thêta au Jour 2 en HIWM précédant des choix faux. Si l'on reprend notre hypothèse précédente d'une "confusion" entre la phase de présentation et la phase de choix chez les rats du groupe HIWM, on peut supposer que ces augmentations de comodulations pour les essais ratés traduisent des tentatives de rappel mnésique d'informations passées (au lieu de l'encodage de l'information présentée), qui aboutiraient à un défaut d'encodage lors de la phase de présentation, et donc à un échec lors de la phase de choix qui suit cette phase de présentation. En effet, nous avons montré en particulier que l'augmentation de la comodulation thêta-beta au Jour 1 associée aux choix corrects en LIWM et HIWM serait associée au rappel d'informations en WM. Il a également été montré dans la littérature que la comodulation thêta-gamma pourrait être associée au rappel d'informations stockées en WM (Axmacher et al., 2010). Là encore, on peut supposer que les phénomènes de potentialisation synaptique liées aux états de sommeil entre les deux jours d'apprentissage en HIWM peuvent avoir impacté de manière non adaptative les circuits neuronaux impliquant le DG, et entraîné cette confusion. Le fait que l'on retrouve également une augmentation de la comodulation thêta-beta en phase de présentation en LIWM (au Jour 2) avant un choix faux suggère que les erreurs dans cette tâche pourraient également provenir d'une tentative de rappel d'informations passées et interférentes. Cependant, les erreurs sont beaucoup plus rares dans le groupe LIWM au Jour 2.

V- Conclusion et perspectives

Cette étude préliminaire de l'activité locale dans le DG lors de la réalisation des tâches comportementales en labyrinthe radial nous a permis d'identifier des oscillations spécifiques à cette structure cérébrale qui pourraient être impliquées de manière différentielle dans l'encodage ou dans le rappel d'informations stockées en RM ou en WM. L'analyse du temps passé sur la plateforme centrale du labyrinthe nous a également permis de caractériser de manière plus fine ces processus. Les mécanismes moléculaires ou cellulaires sous-tendant ces processus mnésiques mis en jeu dans les tâches LIWM, HIWM et RM ont été étudiées précédemment dans l'équipe de manière non dynamique (après l'entraînement, les cerveaux étant collectés à un instant t) (Fraize et al., 2016, 2017; Joseph et al., 2015). Grâce à l'enregistrement des oscillations spontanées au cours de ces tâches comportementales, notre étude est donc la première à permettre l'étude des processus mnésiques mis en jeu au cours de ces comportements (avec une résolution spatiale importante dans le labyrinthe).

La tâche RM nous a ainsi permis d'étudier les processus dynamiques à l'œuvre dans le DG lors de l'encodage et le rappel d'une règle stockée en RM. Nous avons ainsi observé que la latence de prise de décision lorsque l'animal passe par la zone centrale traduit l'apprentissage de la règle, avec une augmentation de la durée de prise de décision durant la phase d'apprentissage et une diminution de cette durée lorsque la règle est maîtrisée par la suite (qui se traduit par une prise de décision sans hésitation pour les essais corrects). Ces résultats ne sont pas sans rappeler les latences d'apprentissage qui diminuent classiquement au cours de l'apprentissage de tâches de RM dans la piscine de Morris (Malleret et al., 2010; Morris et al., 1986). Notre protocole expérimental nous a permis d'étudier le délai précédant les choix corrects ou faux dans cette tâche RM, et nous avons montré que les oscillations gamma dans le DG pourraient participer au rappel et/ou au maintien en mémoire de la règle durant ce délai, en accord avec des études montrant un lien entre oscillations gamma et rappel en RM (Headley and Weinberger, 2013; Rangel et al., 2016). De plus, nous avons mis en évidence le rôle des oscillations thêta pour l'apprentissage de la règle de RM, dont la puissance augmente non seulement pendant les phases de choix, mais également pendant les phases d'attente précédant ces choix. Cette implication des oscillations thêta dans la consolidation de la mémoire à long terme est en accord avec de nombreuses données expérimentales (Klimesch et al., 1996; McNaughton et al., 2006; Rutishauser et al., 2010; Winson, 1978). De manière intéressante, nous avons également montré un rôle des oscillations beta pour le rappel correct au moment du choix de la règle mnésique, une fois qu'elle a été acquise au Jour 2. Même si ces oscillations beta ont davantage été étudiées dans le système olfactif, il a récemment été montré quelles pouvaient également être enregistrées dans le DG en lien avec le rappel de la mémoire à long terme (Rangel et al., 2015). De même, la synchronisation plus importante entre la phase des oscillations thêta et l'amplitude des oscillations beta serait impliquée dans le rappel correct de la règle stockée en RM au Jour 2, ce qui indiquerait potentiellement une synergie entre les oscillations thêta ayant permis la consolidation de la règle, et les oscillations beta favorisant son rappel.

Concernant les tâches LIWM et HIWM, l'analyse des latences comportementales et des oscillations spontanées, de manière séparée au cours des phases de présentation et des phases de choix, nous a permis de formuler une hypothèse concernant l'effet des interférences proactives sur les performances en HIWM. Les différents résultats sur lesquels nous nous appuyons pour formuler cette hypothèse sont résumés dans la **Figure 83**. Ainsi, nous supposons que le déficit comportemental observé en HIWM pourrait être dû à une confusion entre la phase de présentation et la phase de choix dans cette tâche, confusion qui serait renforcée au Jour 2 en raison des modifications synaptiques et de sommeil non adaptatives ayant lieu entre les deux jours de comportement. En effet, dans la tâche HIWM, durant la phase de présentation, au lieu de se concentrer sur l'encodage du bras présenté en

WM, nous pensons que les rats se concentreraient sur le rappel d'informations des essais précédents non effacées/oubliées de la WM (et peut-être même consolidées par la potentialisation synaptique entre les deux jours de comportement). L'information du bras présenté ne serait donc pas correctement encodée en WM et mènerait à un échec lors de la phase de choix. Ici, l'oubli durant la phase de choix serait donc lié à un défaut d'encodage de l'information, qui est en effet, comme Levy et collaborateurs en ont fait l'hypothèse, une cause possible de l'oubli (Levy et al., 2010). Ainsi, dans la tâche HIWM les causes de l'oubli au moment du choix seraient doubles. On aurait d'abord un défaut d'encodage lors de la phase de présentation précédente, qui empêcherait le stockage en WM et donc le rappel de l'information pertinente (forme d'oubli permanente). Cependant, même quand l'information a pu être stockée en WM, la compétition de cette information avec les informations concernant les essais précédents (non oubliées de manière permanente) pourrait aussi induire un oubli temporaire lors du rappel en phase de choix (phénomène de *retrieval competition*, voir Chapitre 2 **Figure 54**).

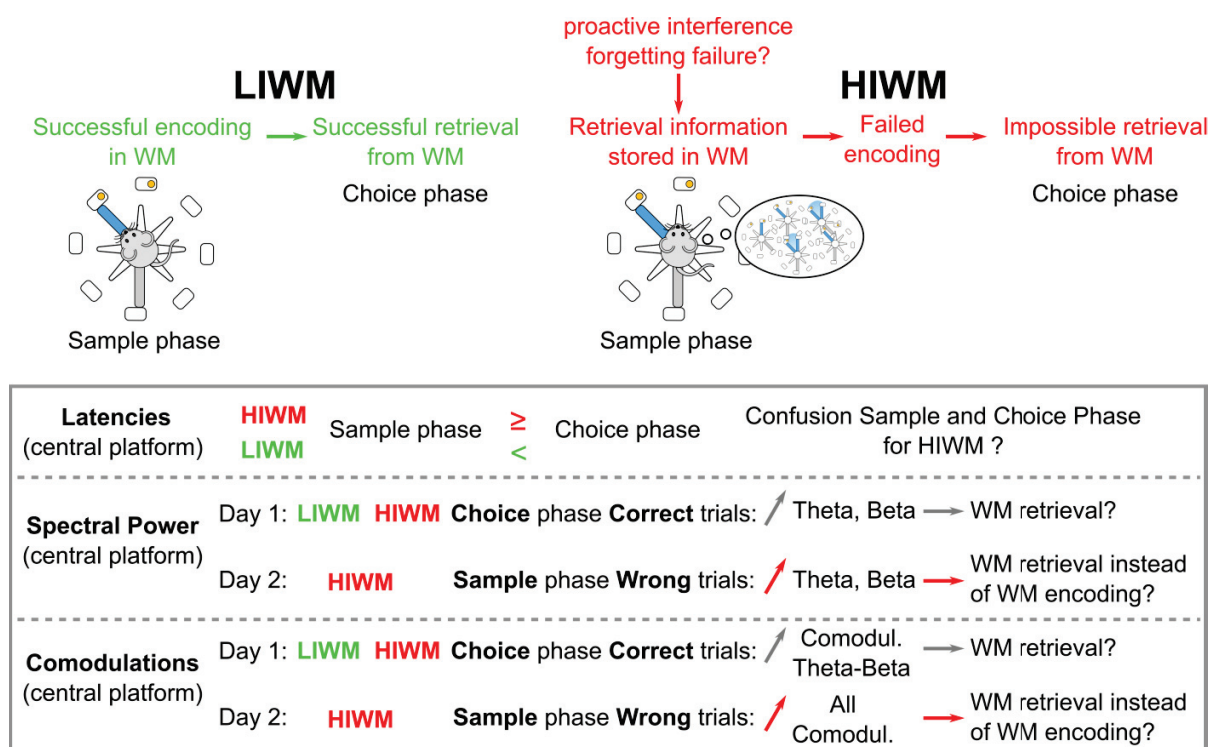


Figure 83 : Le déficit de WM en HIWM pourrait s'expliquer par une confusion entre la phase de présentation et la phase de choix. En haut, illustration des processus supposés ayant lieu durant les deux tâches LIWM et HIWM en phase de présentation. Dans le groupe LIWM, en phase de présentation, les rats se concentreraient seulement sur l'encodage de l'information du bras présenté en WM, ce qui leur permettrait ensuite durant la phase de choix de rappeler correctement cette information. A l'inverse, dans le groupe HIWM, il est possible que les rats confondent la phase de présentation avec la phase de choix et se concentrent sur le rappel d'informations non effacées de la WM (interférences proactives) au lieu d'encoder correctement le bras présenté en WM. Ce défaut d'encodage conduirait donc à l'impossibilité du rappel du bras familier lors de la phase de choix, et donc à une erreur de performance. En dessous le tableau résume les principaux résultats sur lesquels nous nous sommes basés pour formuler cette hypothèse.

Grâce à notre collaboration avec Jean-Christophe Comte, nous allons maintenant affiner les analyses des signaux spontanés au cours des 3 tâches comportementales. Nous planifions tout d'abord d'augmenter la résolution spatiale de cette analyse en étudiant l'évolution dynamique des oscillations au cours du déplacement du rat dans les différentes zones du labyrinthe. En effet, la **Figure 84** donne un exemple de l'évolution de la puissance spectrale instantanée des oscillations thêta, sigma et delta au cours de la même trajectoire d'un rat dans le labyrinthe (ici au cours de la tâche RM dans les premiers essais). On observe ainsi que la puissance évolue de manière très dynamique et distincte entre les différentes oscillations au cours de la trajectoire (avec en particulier des changements marqués quand

l'animal passe par la plateforme centrale, qui correspondait à notre zone d'analyse dans ce Chapitre). Nous planifions d'étudier plus précisément cette dynamique des oscillations afin de réaliser une sorte de cartographie de leur puissance (ainsi que de leur comodulation et de leur fréquence, en éliminant les biais dus à la vitesse de déplacement de l'animal, qui influence en particulier la fréquence des oscillations thêta (Bott et al., 2016)) au cours des trois tâches comportementales dans le labyrinthe. Nous augmenterons également la résolution temporelle de notre analyse en détaillant ces processus lors des deux jours de comportement (en analysant les oscillations au fil des sessions), ce qui nous permettra d'établir des liens plus directs avec les processus d'apprentissage.

D'autre part, nous souhaiterions mettre en place une analyse plus fine des interactions entre des oscillations de différentes fréquences, comme cela a été réalisé par exemple dans une étude récente du groupe de Dupret (Lopes-dos-Santos et al., 2018). En effet, dans cette étude les auteurs n'ont pas étudié la comodulation seulement de manière globale entre les oscillations thêta et gamma, mais ont caractérisé la présence de différentes oscillations rapides (gamma lent, intermédiaire ou rapide, et beta) au sein de cycles individuels du rythme thêta dans CA1. Ces quatre types de *theta-nested spectral components* (tSCs) auraient une réelle implication fonctionnelle car ils semblent corrélés avec des ensembles neuronaux distincts, et ils seraient différemment impliqués dans la phase d'apprentissage ou de rappel d'une tâche de mémoire spatiale. Enfin, nous souhaiterions mettre directement en relation les modifications des réponses synaptiques, que nous avons observées dans le Chapitre 2 entre les deux jours d'apprentissage des trois tâches, et les réorganisations des oscillations de l'éveil au cours du comportement.

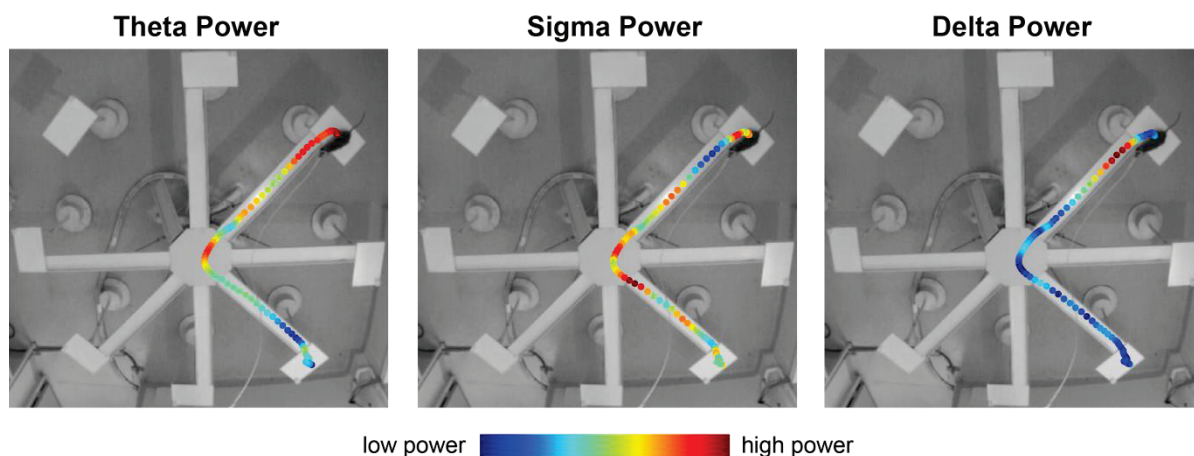


Figure 84: Exemple de l'évolution de la puissance spectrale dans trois bandes de fréquences au cours de la même trajectoire d'un rat dans le labyrinthe. Les trois images correspondent à la même trajectoire d'un rat dans le labyrinthe, avec la puissance spectrale instantanée des oscillations thêta, sigma et delta représentée au cours de cette trajectoire par l'échelle de couleurs. Il s'agit d'un des premiers essais de la tâche RM.

DISCUSSION GENERALE

Cette thèse nous a permis de réaliser l'étude comparative des processus de consolidation des informations en mémoire à long terme (tâche RM), avec ceux de l'oubli adaptatif d'informations stockées en WM (tâches LIWM et HIWM). En effet, les mécanismes moléculaires et cellulaires permettant le stockage d'informations de manière stable et durable dans le temps, mais également l'oubli des informations non pertinentes (telles que les informations stockées en WM et déjà utilisées, qui doivent donc être oubliées pour ne pas générer d'interférences) ne sont pas totalement élucidés. Pour cela, nous avons adopté une approche électrophysiologique *in vivo* chez le rat, avec l'enregistrement continu à long terme des réponses synaptiques à la synapse PP-DG au cours de l'apprentissage de trois tâches de mémoire impliquant des processus cognitifs distincts (LIWM, HIWM et RM) mais réalisées dans un même environnement (labyrinthe radial). Notre but était de mettre en évidence des changements synaptiques associés à l'apprentissage de ces trois tâches impliquant de manière différentielle la mémoire et l'oubli.

Dans le Chapitre 1, nous avons ainsi testé et validé un protocole comportemental massé sur deux jours (contrairement au protocole distribué sur 10 jours utilisé par notre équipe depuis 10 ans) pour les tâches LIWM et HIWM, qui permet de mettre en évidence un effet à long terme des interférences, avec un contenu de la WM qui ne serait pas correctement oublié dans la tâche HIWM entre les deux jours d'apprentissage. Ce protocole massé sur deux jours nous a ainsi permis de réaliser l'étude principale de cette thèse (Chapitre 2) avec l'enregistrement de réponses synaptiques stables dans le DG entre les deux jours d'apprentissage des trois tâches. Dans le Chapitre 2, nous avons ainsi validé l'existence d'un phénomène *LTP-like* après apprentissage de la tâche RM, qui correspond à la vérification du critère de détectabilité de l'hypothèse SPM, et qui est corrélé positivement avec les performances comportementales des rats testés dans cette tâche RM. D'autre part, nous avons montré pour la première fois l'existence de changements synaptiques à long terme après l'apprentissage de tâches de WM. Nous avons en outre montré que la direction de ces changements est de plus opposée selon le niveau d'interférences proactives impliqué dans ces tâches de WM. En effet, nos résultats suggèrent que la tâche LIWM, qui mettrait en jeu un oubli adaptatif efficace du contenu de la WM, déclenche un phénomène *LTD-like*. Il s'agirait ainsi de la première démonstration que l'oubli adaptatif peut bien induire des phénomènes de dépression synaptique de manière physiologique. A l'inverse, la tâche HIWM, dans laquelle les capacités d'oubli adaptatif seraient saturées par la répétitivité de l'apprentissage, déclencherait un phénomène *LTP-like* qui serait, contrairement à la tâche RM, néfaste pour les performances comportementales. Dans cette même étude, nous avons pu étudier la contribution des états de sommeil dans les modifications synaptiques observées, mais également dans la modulation de l'apprentissage des trois tâches, de par les quantités de ces états de sommeil et leurs oscillations caractéristiques. Nous avons montré que l'aWK et le PS sont des états plus propices aux modifications synaptiques dans ces trois tâches. De plus, nous avons suggéré par des approches corrélatives un rôle bénéfique du PS, et de ses oscillations gamma, dans la consolidation mnésique en RM ; et à l'inverse un rôle des oscillations lentes du SWS pour l'oubli adaptatif nécessaire à la résolution de la tâche LIWM.

Dans le Chapitre 3, nous avons montré de nombreuses similitudes concernant la modulation par les états de vigilance entre 1) une LTP induite artificiellement *in vivo* à la synapse PP-DG, et 2) une *LTP-like* induite à la même synapse par le stockage à long terme des informations en mémoire dans la tâche RM. Ces résultats valideraient l'étude de la LTP artificielle en tant que modèle cellulaire de la mémoire. Enfin, dans le Chapitre 4, nous nous sommes intéressés aux oscillations de l'éveil au cours des trois tâches comportementales LIWM, HIWM et RM. Nous avons ainsi pu mettre en évidence l'implication différentielle de plusieurs oscillations et de leur comodulation dans l'encodage et le rappel d'informations stockées en RM ou en WM. Nous avons en particulier suggéré que le déficit de

performances observé dans le groupe HIWM pourrait provenir d'un défaut d'encodage de l'information en WM, en raison du rappel intempestif d'informations passées non effacées de la WM.

Dans cette discussion générale, nous allons tout d'abord revenir sur des aspects méthodologiques et présenter plusieurs limites techniques de notre approche. En terme théorique, les résultats particuliers des différentes expériences ont déjà été discutés dans le détail dans la partie de discussion à la fin de chaque chapitre. Cependant, dans cette discussion générale, nous discuterons de l'implication théorique globale de nos résultats, en essayant de prendre du recul sur l'ensemble des chapitres de cette thèse et de les mettre en relation entre eux. Nous reviendrons en particulier sur 1) les fonctions du DG potentiellement impliquées dans les processus synaptiques que nous avons mis en évidence, 2) le débat entre l'oubli par déclin ou par interférence, 3) la nature moléculaire des phénomènes synaptiques que nous avons observés, et enfin 4) l'implication de nos résultats par rapport aux théories principales sur les liens entre mémoire/oubli, plasticité synaptique et sommeil. Nous finirons par une conclusion générale, en synthétisant les grands axes de perspectives expérimentales, que nous avons déjà pu aborder dans les différentes parties de discussion de cette thèse.

I- Discussion méthodologique

A) Mises au point techniques

La fabrication manuelle des électrodes LFP (et EEG/EMG) était réalisée en routine au laboratoire avant mon arrivée. Cependant, un des défis de mon projet a été d'implanter 8 électrodes simultanément au sein du DG. En effet, pour le *design* de ce projet nous nous sommes basés en grande partie sur l'article du groupe de Bear montrant des variations locales de plasticité synaptique au niveau de quelques électrodes seulement après apprentissage (Whitlock et al., 2006). Avec Nicolas Fraize (ancien doctorant de l'équipe), nous avons donc mis au point un système de matrice (deux plaques micro-percées parallèles) permettant de fixer 8 fils de tungstène (45µm de diamètre) sur 2 rangées de 4, avec environ la même distance entre chaque paire de fils adjacents, aboutissant ainsi à la création d'un « peigne d'électrodes ». Au cours de cette fabrication, chaque fil était étiqueté pour repérer sa position dans le peigne. Ce *bundle* de 8 fils était ensuite relié directement sur le connecteur qui était fixé plus tard sur la tête du rat. Chaque fil était connecté aux voies du connecteur selon son numéro indiquant sa position dans le peigne. Ce système nous a ainsi permis de descendre 8 électrodes en parallèle dans le DG au cours de la chirurgie, en même temps que l'électrode de stimulation, en utilisant les deux bras du cadre stéréotaxique dont nous nous servions pour ces implantations d'électrodes. Etant donné la numérotation des fils du peigne, nous pouvions en théorie identifier la position de chaque électrode par rapport aux autres dans le peigne. Cependant, nous n'avons pas exploité cette information dans cette thèse, car nous avons observé que lors de la descente du peigne dans le cerveau du rat au cours de la chirurgie, la résistance des tissus pouvait entraîner des croisements de fils voisins. En effet, il s'agit de fils uniques, dont la rigidité n'est pas assez forte pour empêcher leur légère déviation lors de l'entrée dans le cerveau. Ces légères déviations ne pouvant pas être contrôlées, nous avons donc choisi de ne pas exploiter la position relative des électrodes entre elles, même si nous avons remarqué une tendance à la ressemblance (pour la forme des potentiels évoqués) entre des électrodes de même position relative dans le peigne chez des rats différents.

Le deuxième défi technique de cette thèse a été de mettre au point un dispositif d'enregistrement chronique permettant l'enregistrement des signaux au cours des tâches comportementales dans le labyrinthe radial, en limitant les artefacts liés au déplacement de l'animal qui reste branché par un câble d'enregistrement. Nous ne pouvions en effet pas utiliser de système d'acquisition sans fil car l'autonomie de ce genre de système reste trop courte, surtout pour l'envoi de stimulations électriques

en continu toutes les 30 secondes sur plusieurs jours. J'ai encore une fois grandement bénéficié de l'aide de Nicolas Fraize qui avait précédemment participé à la mise au point des systèmes d'acquisition des signaux électrophysiologiques durant le sommeil. Nous nous sommes également basés sur les connaissances acquises par Julien Carponcy, notamment en ce qui concerne l'utilisation d'un système de préamplification 16-voies des signaux *via* un circuit électrique fabriqué à la main (sur le modèle de circuits fabriqués au Laboratoire de Neurosciences Cognitives de Marseille, collaboration avec Vincent Hok et Didier Louber). Avec Nicolas Fraize, nous avons fabriqué nous-mêmes le câble d'enregistrement 18-voies permettant le passage non seulement des signaux électrophysiologiques, mais également l'envoi des stimulations et l'alimentation du circuit de préamplification, relié à un boîtier relai fait-maison permettant de centraliser les différentes voies. Etant donné que ce câble devait servir à l'enregistrement des signaux dans le labyrinthe, il devait être suffisamment long pour permettre les déplacements de l'animal (câble de 2.80m, fixé au plafond sur un connecteur tournant), ce qui a nécessité la fabrication d'un système à poulie de rappel du câble (permettant notamment au câble de remonter lorsque l'animal était au centre du labyrinthe afin que ce câble n'entrave par les déplacements du rat). De plus, étant donné que nous ne voulions pas débrancher le rat au cours d'un protocole (pour ne pas risquer de déstabiliser les réponses synaptiques), nous avons dû mettre en place une cage d'enregistrement mobile posée au milieu du labyrinthe pour les enregistrements du sommeil (sans couvercle pour laisser passer le câble jusqu'au plafond). Il ne nous était donc pas possible de réaliser une vraie cage de Faraday pour limiter le bruit électrique extérieur, mais nous sommes cependant parvenus à obtenir des signaux « propres » grâce à différents ajustements impliquant une terre électrique indépendante ainsi que la liaison des masses des différents appareils à la phase neutre de l'alimentation électrique. Les contraintes techniques de notre système font que l'enregistrement d'un seul rat à la fois était donc possible (protocole de 5 jours minimum). En raison de l'habituation à la contrainte du câble, l'habituation des rats au labyrinthe a été aussi plus longue que celles réalisées dans les précédentes études du laboratoire (études qui ne nécessitaient pas des enregistrements électrophysiologiques *in vivo* chez le rat libre de se mouvoir dans le labyrinthe comme c'est le cas dans cette thèse). De plus, le câble d'enregistrement étant long et soumis à d'importantes contraintes mécaniques en raison des mouvements des rats et du mécanisme de rappel, il était nécessaire de le remplacer tous les 4-6 mois environ afin d'éviter la détérioration des signaux.

Enfin, un autre défi a été de maintenir la stabilité des réponses évoquées en continu sur le long terme (au moins 3 jours). Avec le passage des premiers rats, nous avons en effet rencontré des difficultés à enregistrer de manière stable ces signaux, avec parfois la disparition des réponses évoquées en cours du protocole. J'ai beaucoup échangé avec Bruno Truchet (maître de conférences à l'Université Aix-Marseille et spécialiste de l'électrophysiologie *in vivo* au Laboratoire de Neurosciences Cognitives) sur ce sujet. Sur ses conseils, j'ai augmenté les temps de descente des électrodes et de stabilisation des réponses évoquées lors de la chirurgie, et j'ai également davantage dénudé et écarté les deux fils de l'électrode de stimulation afin d'éviter la lésion électrolytique au site de stimulation. Ces deux actions ont grandement amélioré la stabilité des réponses évoquées.

B) Critiques et justification du protocole expérimental utilisé

1) Absence de groupe contrôle

Au sein de cette thèse, nous avons utilisé trois tâches comportementales (LIWM, HIWM, RM) qui ont lieu dans le même labyrinthe radial, développé en 1976 par Olton et Samuelson (Olton and Samuelson, 1976), et qui sont basées sur la mémoire spatiale allocentrique des rats. Nous avons élaboré les protocoles de manière à ce que le nombre de trajets dans le labyrinthe soit identique,

chaque jour, dans les 3 tâches (10 sessions de 8 trajets). Nous avons aussi veillé à rendre identiques, pour les trois groupes expérimentaux, la privation alimentaire des rats, leur habitude au labyrinthe et au câble, ou encore le nombre moyen de récompenses collectées dans le labyrinthe au sein d'une journée. Ces 3 tâches ne peuvent donc se différencier que par les processus cognitifs distincts qui les caractérisent, tels que la consolidation de la règle de la tâche RM en mémoire à long terme, le rappel de cette règle, ou encore l'encodage, le rappel et l'oubli adaptatif d'informations précédemment stockées en WM. D'ailleurs, dans les deux études moléculaires et cellulaires précédemment réalisées par l'équipe avec ces trois mêmes tâches, les différences d'activation neuronale et de marqueurs de plasticité entre les groupes comportementaux sont très localisées et restreintes au DG et à CA1 (Fraize et al., 2017; Joseph et al., 2015).

Ainsi, lorsque nous avons élaboré le projet de la thèse, nous avons pris la décision de ne pas inclure de groupe contrôle en plus des 3 tâches expérimentales. En effet, dans nos analyses nous avons utilisé deux types de comparaisons. Tout d'abord, il nous a été possible de comparer directement les 3 groupes entre eux afin d'évaluer les modifications qui seraient plus spécifiques de la consolidation mnésique à long terme (tâche RM) par rapport à l'oubli adaptatif des interférences au sein des tâches LIWM et HIWM. Nous avons en particulier utilisé cette approche pour comparer les performances comportementales (Chapitre 1 et 2), ou encore les oscillations pendant le comportement (Chapitre 4). Cependant, grâce à notre approche longitudinale avec enregistrement des rats pendant plusieurs jours, il nous était également possible d'utiliser chaque rat comme son propre contrôle (ce qui n'était pas possible pour les études précédentes de l'équipe, non dynamiques, et impliquant le sacrifice du rat à un instant t). Cette approche longitudinale et dynamique nous a donc permis de comparer des valeurs en *Baseline* (avant le comportement) avec celles du Jour 1 (après comportement) après apprentissage dans les trois tâches, comme nous l'avons fait pour les phénomènes de plasticité synaptique ou de quantités de sommeil et d'oscillations (Chapitre 2). Nous pouvions ainsi comparer indirectement l'effet des tâches comportementales sur les modifications de ces différents facteurs. De la même façon, nous avons parfois voulu faire des comparaisons au sein d'une même tâche, par exemple entre les oscillations durant les essais corrects ou les essais ratés (Chapitre 4). C'est pour toutes ces raisons qu'il ne nous a pas semblé nécessaire d'ajouter un groupe contrôle à nos trois groupes expérimentaux pour pouvoir interpréter les résultats contenus dans cette thèse. Si cela avait été le cas, il aurait d'ailleurs été complexe de définir un bon contrôle pour ces tâches. En effet, les « *control homecage* » couramment utilisés dans les études ne seraient pas pertinents pour la nôtre car ils ne « contrôleraient » pas pour de nombreux facteurs tels que l'activité locomotrice, l'exposition spatiale à l'environnement, ou l'exposition à la récompense. Il nous aurait donc été possible d'utiliser des *yoked controls* (comme cela a été fait dans les études précédentes de l'équipe) avec des rats soumis au même nombre de trajets et recevant le même nombre de récompenses dans le même labyrinthe que les rats expérimentaux, mais sans nécessité d'apprendre une règle de RM ou de WM puisque les trajectoires de ces *yoked controls* sont forcées (ouverture d'un seul bras aléatoire, récompensé ou non de manière à correspondre au nombre de récompenses totales obtenues chez les rats expérimentaux). Cependant, il a été montré par Mickaël Joseph (ancien doctorant de l'équipe) que le niveau d'activation neuronale peut être très élevé dans un groupe de *yoked controls*, en particulier au début de l'apprentissage (après 4 jours d'un apprentissage distribué sur 10 jours). En effet, malgré l'absence de nécessité de processus cognitif dans la tâche contrôle, il est possible que les rats essaient tout de même d'extraire une règle de leur expérience étant donné qu'ils sont parfois récompensés, et parfois non récompensés. Par conséquent, il aurait été potentiellement difficile d'interpréter les processus cognitifs mis en jeu chez ces contrôles dans nos apprentissages massés qui sont eux réalisés sur 2 jours.

2) Biais de la température cérébrale

Les premières démonstrations de changements des EPSPs évoqués à la synapse PP-DG après l'exploration d'un nouveau contexte (Green et al., 1990) pouvaient être biaisées par la température cérébrale du sujet enregistré (Moser et al., 1993). Les EPSPs augmentent en effet de manière corrélée à l'augmentation de la température cérébrale, lors d'un réchauffement passif ou actif (notamment lors du déplacement de l'animal). Moser et ses collègues sont parvenus à calibrer leur mesure des fEPSPs et à montrer qu'il subsistait quand même des modifications attribuables à l'apprentissage spatial une fois ce biais de température pris en compte (Moser et al., 1994). De même, la température cérébrale est fortement influencée par les états de vigilance, avec par exemple une augmentation de température d'environ 1.4°C après le passage du sommeil à l'éveil (Vyazovskiy et al., 2008). Néanmoins, dans cette étude il a été bien montré que les fEPSPs peuvent tout de même être modulés avec une température cérébrale constante dans un état donné. En particulier, dans notre étude sur les modifications de la transmission basale par les états de vigilance à 4 synapses différentes (Article de l'annexe I), nous avons montré qu'au sein même de l'hippocampe les réponses évoquées ne sont pas modulées de la même façon par les états de vigilance à la synapse PP-DG et CA3-CA1 (la transmission synaptique basale augmentant en SWS par rapport à l'éveil à la synapse CA3-CA1, et diminuant au contraire à la synapse PP-DG). Par conséquent, même si la température cérébrale, qui fluctue au cours des états de vigilance, peut influencer la transmission et la plasticité synaptique, ces processus peuvent être modulés par d'autres facteurs tels que l'apprentissage, les états de vigilance, ou la synapse considérée.

Dans notre étude du Chapitre 2 sur les réorganisations synaptiques ayant lieu après les 3 tâches comportementales, les modifications que nous observons ne peuvent en effet pas être simplement attribuées à des variations de la température cérébrale. En effet, ces modifications sont différentes pour les 3 tâches, qui mettent pourtant en jeu des niveaux identiques de locomotion, de prise de récompenses ou de privation alimentaire susceptibles d'influencer la température cérébrale. La seule différence entre ces 3 tâches étant l'implication de processus cognitifs différents (consolidation mnésique à long terme, oubli adaptatif), nous pouvons donc attribuer les réorganisations synaptiques que nous observons à ces processus cognitifs et non pas à des variations de la température cérébrale.

3) Enchaînement des protocoles

Trois contraintes se sont posées lors de l'élaboration du protocole expérimental pour cette thèse : 1) une contrainte de temps pour pouvoir obtenir des effectifs d'animaux suffisants (≥ 12) dans les différents groupes expérimentaux (LIWM, HIWM, RM, induction de LTP) en 2 ans et demi de thèse, 2) une contrainte technique avec la possibilité de n'enregistrer qu'un seul rat à la fois, les rats restants branchés en continu dans la pièce du labyrinthe radial pendant 5-6 jours (ce qui rend impossible l'habituation d'autres groupes de rats pendant ce temps dans le labyrinthe), 3) une contrainte éthique de réduction du nombre d'animaux utilisés dans les protocoles expérimentaux (Directive 2010/63/UE). Nous avons donc choisi d'enchaîner plusieurs protocoles différents sur un même rat, avec un écart d'environ 3 semaines entre deux protocoles. En effet, chaque rat passait d'abord dans une tâche de WM (LIWM ou HIWM), puis dans la tâche de RM et enfin dans le protocole d'induction de LTP (tant que les effectifs des groupes RM et LTP n'étaient pas complets, puisqu'ensuite nous avons continué à faire passer les rats simplement en LIWM et HIWM). Nous avons montré que le fait d'avoir réalisé la tâche LIWM ou HIWM avant la tâche RM n'impactait pas de manière différente les performances dans cette tâche RM (Annexe II, **Figure 88**). D'autre part, une étude d'induction de LTP *in vivo* dans le DG a montré que les réponses synaptiques reviennent à leur niveau de base après 4 jours, et que l'enchaînement de protocoles de LTP chez le même animal après

retour à la *Baseline* des réponses synaptique n'a pas d'effet sur la potentialisation observée dans les protocoles les plus tardifs (Bramham and Srebro, 1989). Nous avons donc pris la précaution d'attendre 3 semaines entre deux protocoles et de finir par le protocole de LTP qui induit les modifications synaptiques les plus massives. Concernant l'enchaînement des protocoles comportementaux, nous avons d'ailleurs observé sur les enregistrements du Jour 2 (après la seconde journée post-comportement, résultats non présentés dans cette thèse) que les modifications synaptiques sont très dynamiques et pas forcément maintenue entre les deux jours de comportement. On peut donc supposer que les réponses synaptiques seraient bien revenues à un niveau basal durant les 3 semaines entre le protocole de WM et celui de RM. Nous n'avons pas pu le vérifier car durant ces 3 semaines les électrodes sont susceptibles d'avoir légèrement changé de position dans le DG, notamment par rapport à la couche granulaire, ce qui a pu modifier la forme des fEPSPs.

C) Voie perforante médiale ou latérale

Lorsque nous avons établi le protocole expérimental des enregistrements des réponses synaptiques à la synapse PP-DG, nous voulions cibler spécifiquement la voie MPP-DG provenant du cortex entorhinal médian (MEC) (Hjorthsimonsen, 1972; Hjorthsimonsen and Jeune, 1972). En effet, nos tâches comportementales reposent sur les capacités de l'animal à s'orienter dans l'espace et à mémoriser des informations spatiales. Or, c'est l'*input* du MEC sur le DG qui est supposé permettre le transfert d'informations spatiales dans l'hippocampe, contrairement au LEC (cortex entorhinal latéral) projetant sur le DG par la voie LPP qui ne coderait pas ces informations spatiales. Cette hypothèse repose sur plusieurs données expérimentales. En particulier, de nombreux neurones du MEC ont des décharges de potentiels d'action influencés par la position de l'animal dans l'espace, comme les *grid cells* (Fyhn et al., 2004; Hafting et al., 2005), ou les *head direction cells* (Sargolini et al., 2006). A l'inverse, peu de neurones du LEC semblent être influencés par ces informations spatiales, surtout dans des environnements avec des repères spatiaux distaux et non proximaux (Hargreaves et al., 2005). En effet, il a été montré que les neurones du LEC sont plutôt actifs en présence d'objets locaux introduits dans une arène dans laquelle se trouve un rongeur, et ces neurones déchargeraient en particulier lorsque l'animal explore ces objets (Deshmukh and Knierim, 2011). Ces observations et d'autres ont aboutit à l'équation $LEC = Quoi$ et $MEC = Où$.

Nous avons donc fait une revue de la littérature sur les positions anatomiques des électrodes de stimulation et d'enregistrement à la synapse MPP-DG. Cependant, beaucoup d'articles d'électrophysiologie *in vivo* ne distinguent pas les deux voies (Angenstein et al., 2013; Blaise and Hartman, 2013), et ceux qui le font ont des coordonnées d'implantation variables pour une même souche de rat (Doyère et al., 1997b; Gonzalez et al., 2014). La souche de rat Dark Agouti que nous utilisons depuis de nombreuses années au laboratoire n'a néanmoins pas été très souvent utilisée dans des études électrophysiologiques. Nous avons donc réalisé des tests d'implantation sur ces rats afin de viser plus particulièrement 1) une implantation de l'électrode de stimulation dans la partie dorsomédiale de l'*angular bundle*, et 2) du peigne d'enregistrement dans le tiers du milieu de la couche moléculaire du DG (qui contient normalement les fibres de la MPP). Nous avons ensuite cherché des caractéristiques électrophysiologiques spécifiques de la voie MPP afin de pouvoir vérifier nos implantations. Il a en particulier été montré que les réponses évoquées à la synapse MPP-DG ont des latences au pic plus faibles (en dessous de 5ms après stimulation) que les réponses évoquées à la synapse LPP-DG, avec plutôt une tendance à l'apparition du *population spike* sur la courbe ascendante de l'EPSP (Doyère et al., 1997b; McNaughton and Barnes, 1977). Il a été montré que les EPSPs évoqués à ces deux voies sont bien monosynaptiques car ils sont maintenus avec des trains de stimuli à 100Hz. De plus, il a également été montré que l'administration de stimuli *paired-pulse* résulte en une PPF (*paired-pulse facilitation*, seconde réponse évoquée avec une pente plus importante que la

première réponse) pour la synapse LPP-DG, et en une PPD (*paired-pulse depression*, effet inverse) pour la synapse MPP-DG (Colino and Malenka, 1993; McNaughton, 1980). Ainsi, lors de nos implantations, nous nous sommes assurés d'avoir une latence au pic des réponses synaptiques la plus courte possible, et également d'avoir une PPD lors de la stimulation *paired-pulse*. Ensuite, lors des stimulations *in vivo*, nous avons en effet retrouvé pour toutes les électrodes une PPD lors de la stimulation *paired-pulse* (voir Article Annexe I). Cependant, nous avons plus souvent retrouvé *in vivo* un *population spike* sur la pente descendante de la réponse (indiquant plutôt une voie LPP-DG), et le délai au premier pic que nous observons est certes majoritairement inférieur ou égal à 5ms, mais est en moyenne autour de 4.5 ms, contrairement à des articles qui montrent des délais très courts de 3.5ms. Néanmoins, l'amplitude et la forme du *population spike*, ainsi que la latence au pic de la réponse synaptique à la synapse PP-DG varient selon l'intensité de stimulation (Lomo, 1971). En effet, par exemple après induction de la LTP, nous avons souvent constaté une latence au premier pic de la réponse très faible (3ms) et un *population spike* très marqué et précoce sur la pente ascendante de la réponse (voir Chapitre 3 **Figure 59**). Tous ces indices nous ont donc interrogés sur les critères de définition électrophysiologiques des synapses LPP-DG et MPP-DG. D'ailleurs, une étude *in vitro* a remis en cause la différenciation des voies MPP et LPP basée sur l'obtention d'une PPD ou d'une PPF respectivement (Petersen et al., 2013).

En conclusion, nous ne pouvons pas assurer que nos électrodes sont strictement placées à la synapse MPP-DG, même si la vérification histologique des électrodes nous le laisse penser. Afin de vérifier que nous n'enregistrons que la synapse MPP-DG, il aurait peut-être été nécessaire d'utiliser deux électrodes de stimulation dans la PP (une dans la LPP et une dans la MPP) comme cela a été fait par le passé afin d'identifier les réponses différentes à ces deux voies et d'étudier les interactions hétérosynaptiques entre elles (Doyère et al., 1997b). Cependant, nos réponses synaptiques ne présentaient bien qu'un *population spike*, contrairement à des études montrant des doubles *population spikes* à des positions intermédiaires des électrodes (McNaughton and Barnes, 1977). De plus, les modifications synaptiques que nous avons observées dans nos différentes études (par les états de vigilance comme dans l'article de l'Annexe I, ou après les tâches comportementales comme dans le Chapitre 2) sont très homogènes entre les différentes électrodes, ce qui suppose que nous avons bien toujours enregistré la même voie anatomique de manière reproductible. Par ailleurs, plusieurs données expérimentales remettent en cause le modèle classique $LEC = \text{Quoi}$ (informations non spatiales) et $MEC = \text{Où}$ (informations spatiales) (Knierim et al., 2014). En particulier, il a été montré que des lésions du LEC n'affectent pas la reconnaissance des objets en soit, mais la reconnaissance de leur position dans l'espace (Van Cauter et al., 2013; Wilson et al., 2013). D'autre part, il a aussi été montré que des déficits non-spatiaux peuvent être causés par la lésion du MEC (Hunsaker et al., 2013). Tous ces éléments nous laissent donc penser que cibler un faisceau spécifique plutôt qu'un autre dans notre étude n'était peut-être pas si important après tout, et d'ailleurs beaucoup d'études ne discriminent pas les voies MPP et LPP. L'important est d'avoir été constant dans notre implantation des électrodes chez tous les animaux, et la vérification de ces électrodes après le sacrifice des animaux (voir Article Annexe I) ainsi que la forme stéréotypée des fEPSPs ont bien révélé cette constance.

D) Etude du *population spike*

Dans notre étude, nous avons initialement prévu d'étudier l'amplitude du *population spike* (PSA) des réponses synaptiques à la synapse PP-DG (en plus de la pente des fEPSPs que nous avons amplement étudiée dans les Chapitres 2 et 3). Ce *population spike* apparaît comme une onde de polarité inverse (négative) à la réponse (onde positive) et qui s'y superpose, quand l'intensité de stimulation électrique de la PP est suffisante pour entraîner la décharge des cellules granulaires. Il a en effet été montré que cette composante coïncide avec la décharge de potentiels d'action dans les cellules

granulaires, et représente donc la sommation des potentiels d'actions de la population de cellules granulaires excitées (Lomo, 1971). Nous avons comparé différentes techniques de mesure du PSA dans la littérature, et nous avons opté pour la méthode de la distance entre le creux du *population spike* et la tangente entre les deux pics positifs de la réponse synaptique, qui est largement utilisée (Blaise and Hartman, 2013). Cependant, afin d'obtenir un *population spike* bien marqué avec deux pics positifs et un creux au milieu clairement visibles, il est souvent nécessaire d'avoir une intensité de stimulation très élevée, ou d'avoir induit une LTP à la synapse PP-DG (voir Chapitre 3 **Figure 59**). En particulier, Lomo avait montré, lors de sa caractérisation électrophysiologique de la synapse PP-DG en 1971, que la pente des fEPSPs augmente rapidement (et la latence au pic diminue) avec l'augmentation de l'intensité de stimulation, et atteint un plateau avant que l'amplitude du *population spike* n'augmente de manière significative (Lomo, 1971). Or, notamment dans notre étude sur le lien entre comportement et plasticité (Chapitre 2), nous ne souhaitons pas que la transmission synaptique (pente des fEPSPs) soit saturée par l'intensité de stimulation choisie pour évoquer les réponses synaptiques au cours des protocoles. En effet, nous voulions que la pente des fEPSPs puisse évoluer de manière bidirectionnelle (vers une potentialisation, ou au contraire une dépression de la réponse synaptique) après les tâches comportementales. Nous nous sommes donc placés à une intensité permettant d'évoquer un fEPSPs environ à 75% de son amplitude maximale (garantissant un délai et une forme caractéristique de la réponse, ainsi qu'une stabilité des réponses synaptiques sur plusieurs jours), ce qui n'était pas toujours suffisant pour évoquer un *population spike* net sur toutes les électrodes selon leur position par rapport à la couche granulaire. Notre méthode de détection et de calcul de la PSA ne permettaient donc pas d'avoir un nombre suffisant de données selon les électrodes et les animaux, ce qui entraînait une variabilité importante, et nous avons donc décidé de ne pas inclure ce PSA dans nos analyses (pour l'article de l'annexe I, nous avons cependant sélectionnés quelques animaux ayant des *populations spikes* plus marqués afin d'étudier leur modulation par les états de vigilance).

E) Analyse des signaux : référentiels ou différentiels, LFP ou EEG ?

Concernant les analyses spectrales réalisées dans les Chapitre 2,3 et 4, nous avons quatre possibilités : une analyse sur les signaux LFP (dans le DG) ou EEG, et cela soit en mode référentiel, soit en mode différentiel. Les analyses en mode *référentiel* sont réalisées sur des signaux provenant de la différence de potentiel entre l'électrode LFP ou EEG considérée et une électrode implantée au-dessus du cervelet (considérée comme *référence* neutre). Les analyses en mode *différentiel* sont quant à elles réalisées à partir d'une *différence* de potentiel entre les deux électrodes EEG, ou bien d'une différence de potentiel entre une électrode LFP (du DG) et une électrode fictive locale dans le DG (représentant dans notre cas la moyenne des signaux de toutes les électrodes valides dans cette structure). L'intérêt fondamental des analyses en mode différentiel pour les LFPs est de s'affranchir du phénomène de conduction volumique (Buzsáki et al., 2012; Meyer et al., 2018), et ainsi en particulier de caractériser l'activité locale intrinsèque au DG. L'autre intérêt du mode différentiel est de révéler des oscillations phasiques invisibles en mode référentiel. Les analyses de CSD (*Current Source Density*) font d'ailleurs appel au mode différentiel de manière implicite et sont utilisées afin de localiser les puits et les sources de courants à partir d'enregistrements LFP multiples au sein d'une région.

Dans cette thèse, nous avons tout d'abord choisi de nous concentrer sur les signaux LFP du DG, puisque nous souhaitons étudier cette structure en particulier dans la mémoire et l'oubli. Nous n'avons donc pas présenté de données spectrales sur les EEG qui nous ont simplement permis de scorer les états de vigilance dans les Chapitre 2 et 3. Ces analyses spectrales sur les EEG ont cependant été réalisées pour les 3 études des chapitre 2, 3 et 4, et nous comptons les exploiter dans le futur afin d'étudier des paramètres plus globaux et des événements phasiques de type *spindles* visibles en EEG

mais peu ou pas détectés dans le DG. En outre, dans les Chapitres 2 et 3, nous avons présenté des données sur des signaux LFP référentiels, alors que dans le Chapitre 4 les analyses présentées ont été faites sur des signaux LFP différentiels. En effet, dans les Chapitres 2 et 3 nous voulions observer des modifications dans le DG au cours de périodes longues de sommeil avec des modifications spectrales potentiellement subtiles à mettre en évidence, par exemple entre les tâches comportementales. C'est pour cela qu'il nous a semblé pertinent d'utiliser les signaux LFP en référentiel, dont les analyses spectrales ont d'ailleurs souvent montré une faible variabilité et donc une plus grande stabilité globale sur de longues périodes d'enregistrement. En revanche, pour le Chapitre 4, il nous a semblé plus pertinent d'utiliser les signaux LFP en différentiel du DG. En effet, ces analyses ont été faites sur des périodes comportementales très courtes (par exemple de l'ordre de 2 secondes sur la plateforme centrale du labyrinthe), et en particulier pour les études de comodulations phase-amplitude nous voulions nous concentrer sur les oscillations locales du DG. D'autre part, il est prévu à l'avenir dans l'équipe d'étudier des modulations très locales au sein du DG pendant les tâches comportementales, par exemple en utilisant l'imagerie calcique. Ainsi, notre étude basée sur des signaux différentiels locaux au sein du DG pourra servir de base pour ces études futures dans le DG.

II- Discussion théorique

A) Choix du gyrus denté comme structure d'étude et implications des résultats

1) Implication du DG dans les tâches LIWM et HIWM

i Rappel des résultats sur le DG dans les groupes LIWM et HIWM dans différentes études antérieures de l'équipe

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés aux réponses évoquées et à l'activité spontanée dans le DG en raison d'études précédentes de l'équipe ayant montré que cette structure serait différentiellement impliquée dans les processus de mémoire et d'oubli. En effet, une première étude a montré de manière immunohistochimique (évaluation des niveaux d'expression des IEGs Zif268 et c-Fos) que le DG était activé chez des rats sacrifiés après 10 jours d'entraînement dans les tâches LIWM et RM, alors que cette activation semblait inhibée chez des rats entraînés dans la tâche HIWM (Joseph et al., 2015). De plus, cette même étude a montré que les performances des rats en LIWM et RM étaient perturbées par une lésion spécifique du DG, alors que cette lésion semblait au contraire améliorer les performances de rats testés dans la tâche HIWM. Enfin, une seconde étude de Western Blot (quantifiant les niveaux des protéines exprimées) a montré que l'expression de marqueurs de plasticité synaptique de type LTP était spécifiquement augmentée dans le DG (augmentation des quantités protéiques de GluA1, augmentation de la phosphorylation de GluA1 sur les sites Ser831 et Ser845, et augmentation de la phosphorylation de CaMKII par rapport à un groupe de rats contrôles) après entraînement dans la tâche HIWM, et plutôt diminuée (indiquant une LTD), toujours spécifiquement dans le DG, après entraînement dans la tâche LIWM (Fraize et al., 2017). Ces modifications des marqueurs de plasticité synaptique observées en Western Blot pour les tâches LIWM et HIWM (après un entraînement distribué d'une session par jour pendant 10 jours) pourraient donc correspondre aux modifications des réponses synaptiques que nous observons dans l'étude présentée au Chapitre 2 de cette thèse (après cette fois-ci un entraînement massé de 10 sessions en une journée). Cette adéquation entre les deux études suggère bien que le DG serait une structure essentielle à la mise en place de processus de plasticité synaptique ayant lieu après entraînement dans des tâches de WM (qu'elles soient réalisées selon un protocole massé ou distribué), avec néanmoins des modifications synaptiques opposées selon le niveau d'interférences présent lors de ces tâches. Nous

avons précédemment discuté de l'implication possible de ces phénomènes de plasticité synaptique en terme cognitif lors de la résolution de ces tâches (voir Discussion du Chapitre 2), mais nous voudrions ici revenir sur l'importance de la localisation de ces modifications synaptiques dans le DG par rapport aux fonctions qui sont souvent attribuées à cette sous-région de l'hippocampe.

ii *Rôle du DG dans l'encodage et le rappel d'informations en WM*

En effet, nous avons abordé dans l'introduction de ce manuscrit (partie II) différentes fonctions qui seraient assurées par le DG au sein de l'hippocampe. Le DG est une structure dans laquelle on trouve des cellules de lieu et qui a une fonction d'encodage spatial essentielle à la résolution de nos tâches de WM qui nécessitent la navigation de l'animal dans un labyrinthe (Senzai and Buzsáki, 2017). Cependant, on peut s'interroger sur la fonction spécifique qu'aurait cette structure d'une manière générale en WM. En effet, la littérature scientifique donne un rôle prépondérant au cortex préfrontal (PFC) en WM (Fuster, 2001; Fuster and Alexander, 1971). Il a par exemple été montré qu'une lésion des cortex prélimbiques et infralimbiques chez la souris perturbe la WM, et plus particulièrement en présence d'interférences (Granon et al., 1994; Marighetto et al., 2012). De plus, notre équipe a précédemment montré une activation du cortex préfrontal après entraînement dans les tâches de LIWM et de HIWM (expression de Zif268) (Joseph et al., 2015). Cependant, plusieurs études ont suggéré que l'hippocampe pourrait également être impliqué dans la WM. Par exemple, Lee et Kesner ont utilisé une tâche de DNMTTP dans un labyrinthe radial (très similaire à nos tâches de WM), et ont montré que la lésion de l'hippocampe chez le rat perturbe ses performances dans cette tâche si le délai de rétention excède 10 secondes (Lee and Kesner, 2004). A l'inverse, les performances sont normales avec un délai de 10 secondes si le PFC ou l'hippocampe sont lésés indépendamment (mais pas s'ils sont tous les deux lésés), ce qui suggère que ces deux structures peuvent se compenser l'une et l'autre si le délai de rétention est inférieur à 10 secondes. Plus spécifiquement, plusieurs études ont suggéré qu'au sein de l'hippocampe, le DG serait crucial pour des tâches de WM spatiale (Niewoehner et al., 2007; Sasaki et al., 2018; Xavier and Costa, 2009). Cette fonction du DG dans la WM spatiale pourrait s'expliquer par son rôle dans l'encodage des informations spatiales, et plus généralement dans l'encodage des souvenirs liés à différentes tâches mnésiques telles que le CFC ou l'apprentissage spatial en piscine de Morris (Bernier et al., 2017; Kheirbek et al., 2013; Lassalle et al., 2000). Ainsi, le DG présenterait des caractéristiques essentielles pour l'encodage d'informations spatiales en WM. Nous avons d'ailleurs observé des modifications des oscillations locales (puissance, comodulation) dans le DG lors de la phase de présentation de nos tâches LIWM et HIWM ; modifications oscillatoires qui semblent prédire la réussite lors de la phase de choix qui suit, et donc montrer que l'information a été correctement encodée durant la phase de présentation (voir Chapitre 4). En outre, nous avons également vu que l'implication du DG dans le rappel mnésique (mais beaucoup moins dans l'encodage) fait débat. En effet, alors que certaines études montrent que des lésions ou des suppressions d'activité du DG ne perturbent pas le rappel de mémoire spatiales (Kheirbek et al., 2013; Lassalle et al., 2000), d'autres études suggèrent l'inverse (Denny et al., 2012; Liu et al., 2012; Tonegawa et al., 2015b). Pour certains auteurs en effet, le rappel mnésique (en RM comme en WM) impliquerait davantage la fonction de complétion de *pattern* de CA3 (Gold and Kesner, 2005; Nakazawa et al., 2002) que celle du DG. Dans le Chapitre 4, nous avons observé des modifications de la puissance et de la comodulation d'oscillations locales du DG durant la phase de choix précisément au moment de la prise de décision sur la plateforme centrale (qui correspondrait à une période de rappel de l'information stockée en WM), et ce pour les groupes LIWM et HIWM. Etant donné que la modulation de ces oscillations semble prédire l'issue du choix, on peut suggérer qu'elles représenteraient des processus cognitifs de rappel plus ou moins efficace de l'information dans le DG. Il a en particulier été montré que le DG serait nécessaire pour le rappel mnésique en cas de nécessité

de discrimination entre deux contextes très proches, ce qui nécessiterait la séparation de *pattern* (Bernier et al., 2017), dont nous allons justement parler maintenant.

iii Rôle de la séparation de pattern et de la neurogénèse dans l'effet à long terme des interférences en HIWM

La fonction de séparation de *pattern* spatiale du DG est cruciale pour l'exécution de nos deux tâches de WM. En effet, afin de pouvoir encoder et se rappeler correctement en WM de l'information du bras présenté (en phase de présentation), les rats doivent être capables de discriminer ce bras des 7 autres bras du labyrinthe. En particulier, durant la phase de choix, les rats doivent discriminer deux bras adjacents (45°) du labyrinthe radial. Ceux-ci ont des positions dans l'espace finalement assez proches, donc repérables par l'animal grâce à des indices visuels distaux présents dans la pièce qui sont néanmoins visibles depuis ces deux bras mais sous un angle légèrement différent. On peut donc considérer que dans cette configuration les représentations spatiales de ces deux bras « se chevauchent » légèrement, et nécessitent d'être « séparées ». De nombreuses études ont montré que le fonctionnement du DG est crucial pour la séparation de *pattern* spatiale, comme nous l'avons vu dans la partie "revue de la littérature" (Burghardt et al., 2012; van Dijk and Fenton, 2018; Gilbert et al., 2001; McHugh et al., 2007; Yassa and Stark, 2011). Même si la fonction séparation de *pattern* du DG est essentielle dans la résolution de nos deux tâches de WM (afin de pouvoir encoder et rappeler les bras adjacents de la paire de bras présentée de manière distincte), nos résultats suggèrent que cette séparation de *pattern* pourrait contribuer à l'effet des interférences proactives dans la tâche HIWM (Missaire et al., 2017)). Nous avons en effet montré dans le chapitre 1 qu'en diminuant la nécessité de séparation de *pattern* spatiale (en augmentant l'angle entre les bras utilisés dans la phase de choix de 45° à 90°), on supprime la différence de performances entre les deux groupes LIWM et HIWM. Ce résultat suggère que la fonction de séparation de *pattern* du DG, fortement activée lorsque les environnements à discriminer sont très similaires (dans la configuration 45°) pourrait potentialiser l'effet des interférences proactives (et donc le rappel d'informations passées et interférentes) et la détérioration des performances en HIWM. Il est d'ailleurs intéressant d'observer qu'une lésion du DG (qui empêcherait la séparation de *pattern*) améliore les performances en HIWM (Joseph et al., 2015). Etant donné qu'on a aussi observé un phénomène de potentialisation synaptique dans le DG après la tâche HIWM (qui est également néfaste pour les performances) (Chapitre 2), on peut donc penser qu'il existerait un lien entre la fonction de séparation de *pattern* du DG et cette potentialisation synaptique.

En effet, la fonction de séparation de *pattern* du DG implique le stockage de traces mnésiques (représentation des bras adjacents du labyrinthe) avec un chevauchement plus faible que celui présent entre les situations spatiales des bras du labyrinthe en réalité (Marr, 1969; Yassa and Stark, 2011). On peut supposer que dans la tâche HIWM, la présentation très répétitive des deux mêmes bras adjacents suractive la fonction de séparation de *pattern* du DG, qui va stocker de multiples représentations de ces bras en WM. Ce stockage multiple des représentations des deux mêmes bras du labyrinthe pourrait potentiellement entraîner une plus grande excitabilité du réseau du DG, qui aboutirait au phénomène de potentialisation synaptique observé au Chapitre 2 au lieu de la dépression synaptique qui a lieu après la tâche LIWM (et qui serait liée à des processus d'oubli adaptatif du contenu de la WM). Cette potentialisation synaptique aboutirait à une forme de consolidation des multiples traces mnésiques, générées par le processus de séparation de *pattern*, entre les deux jours de comportement, qui renforcerait l'effet des interférences proactives, perturbant ainsi toujours les performances des rats au Jour 2. On pourrait expliquer de cette manière l'apparition d'un effet inter-session des interférences au Jour 2 de la tâche HIWM (qui n'est pas visible au jour 1 – voir Chapitre 2), avec un effet délétère des interférences dès les premiers essais des sessions. En outre, cette potentialisation synaptique du Jour 1 pourrait expliquer les modifications de latences comportementales et d'impact des oscillations du DG

sur la prise de décision dans le groupe HIWM au Jour 2 (en comparaison avec le Jour 1 – voir Chapitre 4).

Notre hypothèse propose ainsi un lien entre la fonction de séparation de *pattern* du DG, la potentialisation synaptique observée après HIWM, et l'impact négatif des interférences sur les performances, en particulier au Jour 2. Il serait donc intéressant de reproduire l'étude du Chapitre 2 avec un angle entre les bras du labyrinthe de 90° afin de vérifier qu'en diminuant la nécessité de séparation de *pattern* dans la tâche HIWM, on supprime la potentialisation synaptique après la tâche. Ce résultat fournirait un lien direct entre séparation de *pattern* et potentialisation synaptique. D'autre part, dans le Chapitre 4, nous avons observé des modifications des oscillations locales du DG au cours de la prise de décision en phase de présentation et en phase de choix en HIWM, qui varient en outre selon l'issue de ce choix. Avec ces résultats, nous ne pouvons discriminer le rôle spécifique de ces oscillations dans l'encodage et le rappel d'informations en WM, ou dans la fonction de séparation de *pattern* du DG. Il serait donc également intéressant d'utiliser la tâche HIWM avec l'angle de 90° entre les bras pour mettre en valeur l'implication de la séparation de *pattern* dans les processus oscillatoires dans le DG ayant lieu au cours de la tâche. En particulier, plusieurs résultats concernant les latences comportementales et les oscillations suggèrent que les rats en HIWM pourraient confondre la phase de présentation et la phase de choix. Avec le protocole d'angle à 90°, nous pourrions ainsi vérifier que ce n'est plus le cas. D'autre part, cette confusion entre phase de présentation et phase de choix pourrait supposer que les rats en HIWM ont un déficit de séparation de *pattern* temporelle. Cependant, cette séparation de *pattern* temporelle ne dépendrait pas du DG mais davantage de CA1 et de son interaction avec CA3 (Gilbert et al., 2001; Kesner et al., 2004).

Nous venons de voir que la fonction de séparation de *pattern* spatiale du DG pourrait causer l'effet néfaste des interférences dans la tâche HIWM, et aurait peut-être un lien avec la potentialisation que nous observons. De manière intéressante, on pourrait également suggérer une implication de la neurogenèse du DG dans l'effet des interférences dans la tâche HIWM, en lien avec la séparation de *pattern*. En effet, une étude d'un membre de notre équipe a montré que l'ablation de la neurogenèse améliore les performances de souris entraînées dans une tâche de WM qui met en jeu un phénomène d'interférences proactives (Saxe et al., 2007). D'autre part, plusieurs études ont suggéré un lien entre la neurogenèse du DG et sa fonction de séparation de *pattern*. Par exemple, l'ablation de la neurogenèse du DG perturbe les performances de souris dans une tâche de DNMT en labyrinthe radial lorsque la nécessité de séparation de *pattern* est élevée (Clelland et al., 2009), et à l'inverse l'augmentation de la survie des nouveaux neurones du DG améliore la capacité de séparation de *pattern*, permettant une discrimination entre des contextes très similaires après un conditionnement à la peur (Sahay et al., 2011). Les nouveaux neurones pourraient ainsi avoir un rôle clé dans la fonction de séparation de *pattern* attribuée DG, comme nous l'avons vu dans la partie "revue de la littérature" (Danielson et al., 2016; Nakashiba et al., 2012). Ces études récentes ont suggéré que les nouvelles cellules granulaires du DG (générées par la neurogenèse adulte) pourraient être nécessaires et suffisantes à la fonction de séparation de *pattern* dans le DG. En effet, les jeunes cellules granulaires ont nécessairement, au cours de leur courte existence, été le support d'un plus petit nombre d'engrammes que les vieilles cellules granulaires ; ce qui ferait de ces jeunes cellules un support idéal pour séparer des représentations proches dans l'espace et/ou dans le temps (séparation de *pattern* spatiale et/ou temporelle). De plus, même si elles sont beaucoup moins nombreuses que les vieilles cellules granulaires, le petit nombre des jeunes cellules granulaires serait compensé par leur excitabilité et leur plasticité plus importante (Danielson et al., 2016; Dieni et al., 2013; Ge et al., 2007; Schmidt-Hieber et al., 2004). On pourrait ainsi supposer que dans la tâche HIWM en particulier, ces nouveaux neurones du DG seraient impliqués dans la séparation de *pattern* et le stockage des multiples représentations des deux mêmes

bras du labyrinthe en WM. L'excitabilité et la capacité de potentialisation étant naturellement plus élevées chez ces nouvelles cellules granulaires (notamment avec un seuil d'induction de LTP *in vitro* plus faible et une amplitude de LTP plus importante (Ge et al., 2007; Schmidt-Hieber et al., 2004)), elles pourraient être à l'origine du phénomène de potentialisation que nous observons après la tâche HIWM.

La **Figure 85** résume les différents mécanismes neuronaux et cognitifs (impliquant la séparation de *pattern* et les nouveaux neurones dans le DG) qui pourraient expliquer l'effet des interférences proactives dans la tâche HIWM, en particulier à long terme au Jour 2. On peut finalement supposer que l'inactivation du DG après 10 jours de comportement dans la tâche HIWM (montré par l'étude de l'équipe sur l'expression de c-Fos et Zif268 (Joseph et al., 2015)) serait une réponse adaptative qui se mettrait en place à long terme afin d'inhiber le DG dont le fonctionnement serait délétère pour la tâche HIWM (inhibition du DG qui mimerait la lésion du DG ou l'ablation de la neurogénèse qui, comme nous l'avons vu précédemment, améliorent les performances des rats entraînés dans cette tâche). Il est ainsi possible qu'en continuant à entraîner les rats après ces 10 premiers jours de comportement dans l'apprentissage distribué, leurs performances finissent par s'améliorer grâce à l'inhibition du DG. Etant donné que notre protocole a lieu en 2 jours (et pas en 10 jours), cette inhibition du DG (qui impliquerait potentiellement des processus de dépression synaptique, ce que nous n'avons pas observé après cette tâche HIWM) ne se serait pas encore mise en place, ou bien nécessiterait un apprentissage distribué et non pas massé.

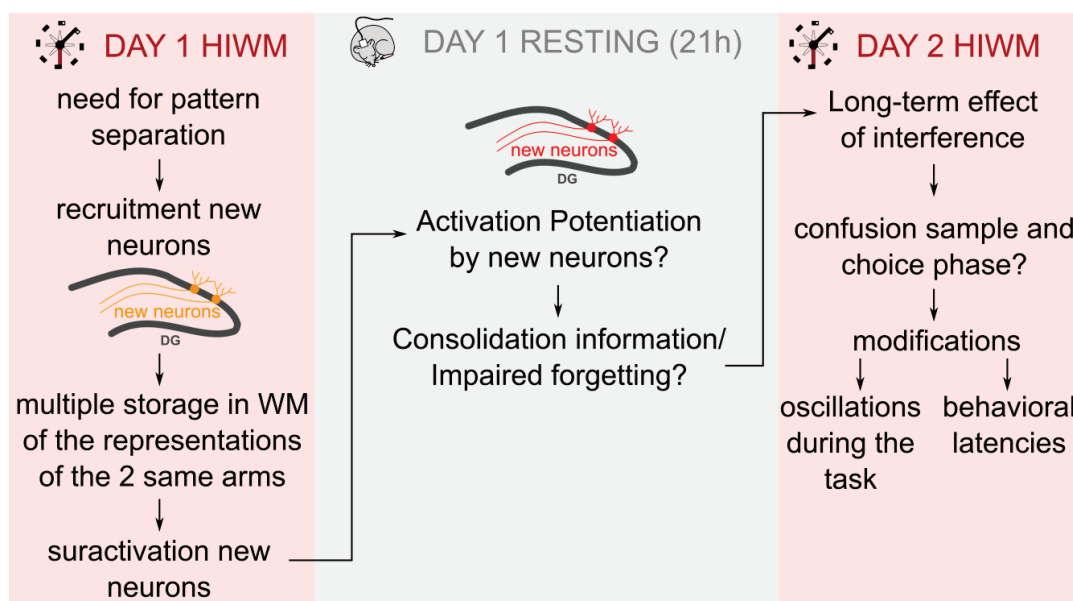


Figure 85 : *Modèle hypothétique des mécanismes neuronaux et cognitifs ayant lieu au cours de la tâche HIWM.*

iv Rôle du DG dans l'oubli adaptatif en LIWM ?

Dans les précédents travaux de l'équipe, la tâche LIWM a été précédemment moins mise en avant que la tâche HIWM, car les rats dans cette tâche LIWM ne sont pas affectés par les interférences proactives et ont de très bonnes performances comportementales. Dans cette thèse, nous valorisons le fait que ces bonnes performances comportementales seraient justement permises par l'oubli adaptatif efficace permanent du contenu de la WM qui a lieu durant cette tâche ; oubli adaptatif qui empêcherait les informations des essais précédents de jouer le rôle d'interférences proactives. Nous supposons que cet oubli adaptatif du contenu de la WM est bien un processus actif qui aurait lieu au sein du DG. En effet, on peut tout d'abord revenir sur l'expérience de lésion de notre équipe, qui a montré que des rats

dont le DG a été lésé ont des performances altérées dans la tâche LIWM (Joseph et al., 2015). On peut très bien interpréter que cette lésion perturbe le fonctionnement de la WM, par exemple son encodage ou son rappel, sans perturber la fonction d'oubli adaptatif qui est inhérente à la WM (Dudchenko, 2001). Cependant, la tâche LIWM et la tâche HIWM nécessitent toutes les deux l'encodage et le rappel d'informations en WM. Donc si la lésion du DG n'affectait que cet encodage et ce rappel, il serait difficile d'expliquer pourquoi dans la tâche HIWM on observe au contraire un effet bénéfique de la lésion du DG sur les performances. Nous avons justement interprété cet effet bénéfique de la lésion dans le groupe HIWM dans la partie précédente non pas par un meilleur encodage et rappel des informations en WM, mais plutôt par la diminution d'une consolidation à long terme d'informations qui devraient être oubliées de manière permanente (et qui serait en lien avec les fonctions de séparation de *pattern*/neurogénèse du DG). En effet, dans cette tâche HIWM, nous avons vu que la potentielle fonction du DG pour l'oubli adaptatif n'était pas efficace, donc la lésion du DG ne changerait rien pour l'oubli adaptatif, mais limiterait par contre l'effet délétère des fonctions du DG pour la consolidation d'informations interférentes. On peut donc suggérer à l'inverse que la lésion du DG empêcherait l'oubli adaptatif dans la tâche LIWM, et que les informations des essais précédents non oubliées pourraient alors jouer le rôle d'interférences proactives et perturber les performances. En effet, nos résultats semblent indiquer que des processus de plasticité ont lieu dans le DG au cours de la tâche LIWM ; processus qui pourraient renforcer cette interprétation d'un oubli adaptatif actif au sein de cette tâche. Nous avons déjà cité l'étude de Western Blot de notre équipe qui semble montrer l'existence de marqueurs de LTD après apprentissage de la tâche LIWM (Fraize et al., 2017). De plus, nous avons vérifié dans le Chapitre 2 l'existence électrophysiologique d'un phénomène *LTD-like* qui se mettrait en place après le premier jour d'entraînement dans la tâche LIWM. La **Figure 86** résume ainsi notre hypothèse concernant un fonctionnement bidirectionnel du DG au sein de tâche de WM selon le niveau d'interférences proactives.

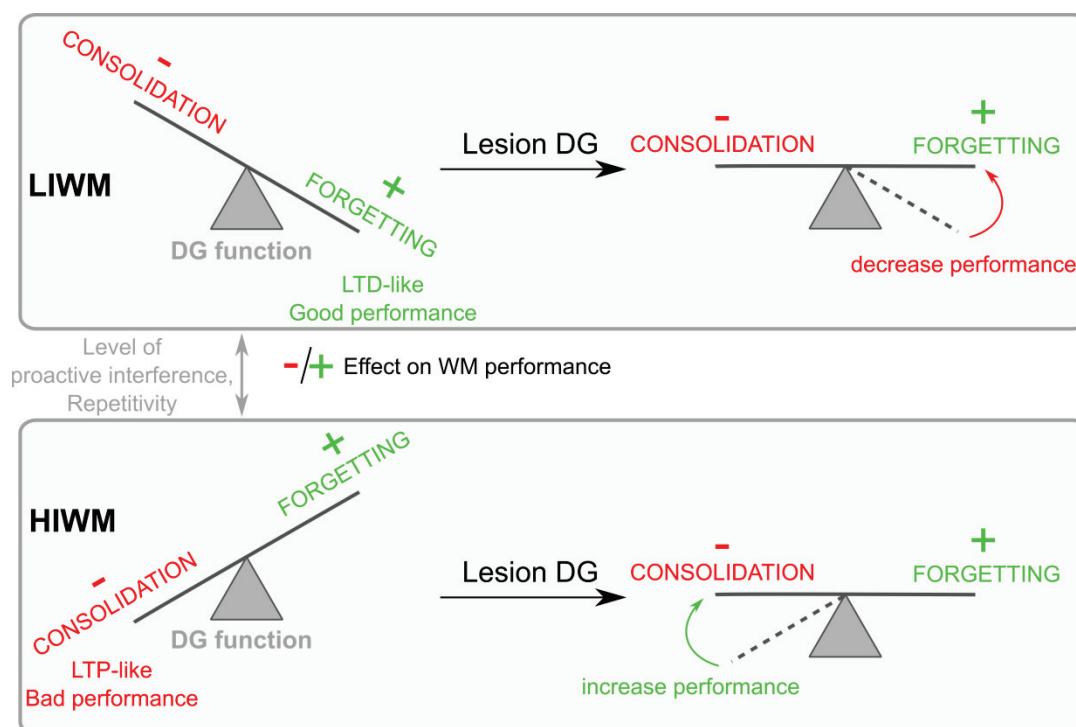


Figure 86 : Modèle hypothétique d'un fonctionnement bidirectionnel du DG au sein de tâches de WM, selon le niveau d'interférences proactives. Le fonctionnement du DG pourrait soit favoriser la consolidation d'informations (via des processus de séparation de *pattern* et de neurogénèse) qui seraient délétères pour le fonctionnement de la WM en générant des interférences proactives, soit favoriser l'oubli adaptatif du contenu de la WM qui est lui bénéfique pour les performances. La balance entre ces deux fonctions pencherait vers l'oubli

pour la tâche LIWM (en induisant un phénomène LTD-like), ce qui expliquerait qu'une lésion du DG ait un effet délétère sur les performances dans cette tâche en empêchant l'oubli. À l'inverse, pour la tâche HIWM la balance entre les deux fonctions du DG pencherait vers la consolidation des informations passées (en induisant un phénomène LTP-like), ce qui expliquerait qu'une lésion du DG ait finalement un effet bénéfique sur les performances dans cette tâche en empêchant cette consolidation.

Notre interprétation que ce phénomène LTD-like aurait un rôle dans l'oubli adaptatif se base sur tout un domaine de recherche sur l'oubli (lors de tâches de WM mais aussi lors de tâche de RM), que nous avons détaillé dans la revue de la littérature (Partie III-B-2 et 3). En particulier, un membre de notre équipe a été le premier à montrer qu'une diminution spécifique de la LTD chez des souris transgéniques (exprimant un inhibiteur de la phosphatase PP2A) entraîne un déficit d'oubli de la position précédente de la plateforme dans un test de transfert en piscine de Morris (Nicholls et al., 2008), alors que l'augmentation de la LTD (chez des souris transgéniques exprimant un inhibiteur de la kinase PKA) accélère cet oubli de l'ancienne position de la plateforme (Malleret et al., 2010). Ces deux études illustrent bien l'implication de mécanismes de LTD dans des phénomènes d'oubli d'informations stockées en mémoire, et sont maintenant appuyées par de nombreux autres articles mettant en valeur l'existence d'un système moléculaire actif de l'oubli impliquant des phénomènes LTD-like (Hardt et al., 2013; Shuai et al., 2010).

Cependant, le rôle spécifique du DG dans l'oubli adaptatif, que ce soit dans la WM ou la RM reste à élucider. En effet, les études de souris transgéniques avec des modifications de la LTD n'ont pas ciblé spécifiquement le DG. De plus, certaines études suggèrent que des processus de LTD dans d'autres structures pourraient entraîner l'oubli, comme cela a été montré au niveau de l'*input* auditif sur l'amygdale qui entraîne l'oubli d'une mémoire de peur (Nabavi et al., 2014). On peut cependant supposer que le DG, étant la porte d'entrée de l'hippocampe et essentiel à l'encodage de la mémoire (en particulier spatiale), aurait un rôle clé dans l'oubli des souvenirs stockés dans l'hippocampe. Les résultats d'études précédentes de l'équipe étudiant différentes structures cérébrales après les tâches LIWM et HIWM ont d'ailleurs montré que les modifications cérébrales observées après apprentissage entre ces deux tâches (qui se différencieraient donc seulement par un oubli efficace (LIWM) ou non (HIWM) comme discuté précédemment) sont restreintes au DG (Fraize et al., 2017; Joseph et al., 2015). De plus, dans le Chapitre 2 et le Chapitre 4 nous avons confirmé l'existence de modifications (de plasticité synaptique, d'oscillations du sommeil ou de l'éveil) locales dans le DG qui varient de manière différente entre ces deux tâches. Il serait cependant intéressant d'étudier ces mêmes paramètres entre les deux tâches dans d'autres aires, telle que l'aire CA3 qui serait également impliquée dans la séparation de *pattern* spatiale, ou dans CA1 qui serait impliqué dans la séparation et la complétion de *pattern* temporelle (Gilbert et al., 2001; Sellami et al., 2017), deux processus mis en jeu dans nos tâches de WM. De plus, il serait pertinent d'étudier plus spécifiquement la contribution de différents types cellulaires du DG pour l'oubli adaptatif, que ce soit les nouveaux neurones supposés avoir un rôle dans l'oubli (Frankland et al., 2013), ou encore les interneurons inhibiteurs du DG. En effet, une étude chez des souris transgéniques (qui sont déficiente pour une protéine de la matrice extracellulaire) a montré : 1) une augmentation du nombre d'interneurones GABAergiques (en particulier exprimant la parvalbumine) dans le DG, 2) une amplitude de STP et de LTP induite à la synapse PP-DG plus faible (chez la souris anesthésiée), et 3) une performance plus élevée que des souris contrôle dans le test de transfert de la piscine de Morris et dans une tâche de WM (Morellini et al., 2010). Ainsi, les interneurons GABAergiques pourraient avoir un rôle crucial dans la fonction du DG pour l'oubli adaptatif.

2) Implication du DG dans la tâche RM

i *Implication du DG dans l'encodage et le rappel d'informations stockées en RM (séparation de pattern, neurogénèse)*

Nous venons d'aborder le rôle du DG dans l'encodage et le rappel d'informations stockées en WM. Cependant, le DG serait également essentiel pour des tâches de mémoire à long terme spatiale comme notre tâche RM. En effet, il a été montré que des lésions majoritairement spécifiques du DG (injection de colchicine dans le DG) peuvent provoquer des déficits d'acquisition (lésion avant apprentissage) et de rétention (lésion après apprentissage) dans des tâches de RM en piscine de Morris (Nanry et al., 1989; Xavier and Costa, 2009; Xavier et al., 1999). Ces déficits sont particulièrement importants lorsque la tâche de RM dans le *water maze* implique une stratégie exclusivement allocentrique (et non égocentrique), c'est à dire quand l'animal utilise principalement l'espace et des repères spatiaux autour du labyrinthe pour s'orienter (par exemple, une tâche avec une position de départ variable dans la piscine). Ce résultat est en accord avec ce que l'on connaît du DG et de sa fonction d'encodage de l'espace qui dépendrait des cellules de lieu qu'il contient (van Dijk and Fenton, 2018; Leutgeb et al., 2007). Ces données sont aussi en accord avec l'étude de notre équipe qui montre que la lésion du DG perturbe l'acquisition de la tâche RM sur 10 jours (Joseph et al., 2015). On peut, comme précédemment pour la WM, s'interroger sur le rôle du DG dans l'encodage et le rappel d'informations en RM. Son rôle dans l'encodage est très appuyé par des données de la littérature (Kheirbek et al., 2013; Lassalle et al., 2000) et par l'étude de lésion de notre équipe qui suggère que, sans le DG, le rat ne peut encoder correctement l'information de la règle de la tâche. Cependant, nous avons aussi vu que même si l'*input* du cortex entorhinal sur CA3 serait suffisant pour activer le rappel d'une information stockée dans l'hippocampe (par complétion de *pattern*) (Rolls, 2013), la fonction de séparation de *pattern* du DG pourrait également être nécessaire lors du rappel mnésique lorsqu'il y a besoin de discriminer entre des informations similaires (par exemple, lorsque l'animal doit différencier après un CFC deux contextes très similaires et pourtant différents, un contexte neutre dans lequel il n'a jamais reçu de choc électrique d'un contexte de conditionnement) (Bernier et al., 2017). Notre tâche de RM ayant lieu dans un labyrinthe radial, on peut supposer qu'elle nécessite en permanence une discrimination entre des bras assez similaires du labyrinthe (avec, pour des bras adjacents, des environnements spatiaux assez identiques) afin de repérer les deux bras au bout desquels des récompenses sont placées. Ainsi, le DG pourrait être impliqué dans le rappel mnésique dans notre tâche de RM, en permettant une fonction de séparation de *pattern* nécessaire à l'identification des bras corrects à visiter. Nos résultats du Chapitre 4 suggèrent en effet que des oscillations locales (en particulier les oscillations gamma, beta et thêta) du DG pourraient avoir un rôle dans le rappel mnésique (durant la phase de choix sur la plateforme centrale, ou durant la phase d'attente précédant ce choix), et sont en accord avec des données de la littérature (Headley and Weinberger, 2013; Rangel et al., 2016). De manière intéressante, l'étude immunohistochimique de notre équipe a montré que le DG (et les autres aires hippocampiques CA1 et CA3) est toujours activé de manière significative par rapport à un groupe contrôle (expression de c-Fos et Zif268) après 10 jours d'entraînement dans la tâche RM ; et donc le DG pourrait encore être impliqué dans le stockage et/ou le rappel mnésique de la règle de la tâche RM après 10 jours (Joseph et al., 2015). Nous discuterons davantage de ce point dans le paragraphe suivant sur la plasticité dans la tâche RM.

En outre, comme précédemment pour les tâches de WM, on peut s'interroger sur l'implication de la neurogénèse du DG dans la tâche RM. Nous avons vu dans la partie « revue de la littérature » que l'implication des nouveaux neurones du DG pour la mémoire contextuelle et spatiale à long terme fait débat (Drew et al., 2013). Par exemple, une étude d'un membre de notre équipe a montré que des souris ayant une ablation de la neurogénèse (par irradiation spécifique de l'hippocampe) n'ont aucun

déficit de RM dans une tâche classique de piscine de Morris (avec changement de la position de départ à chaque essai) (Saxe et al., 2006), alors qu'une autre étude a montré que des souris avec une délétion inducible de la neurogénèse (expression de la protéine pro-apoptotique Bax grâce au système de contrôle de la transcription dépendant de la tétracycline) ont des déficits mnésiques dans cette même tâche de piscine de Morris avec changement de la position de départ à chaque essai (mais pas si la position de départ est toujours la même) (Dupret et al., 2008). Ces résultats opposés pourraient provenir des méthodes d'inhibition de la neurogénèse différentes qui ont été employées dans ces deux études, ou bien des protocoles comportementaux légèrement différents. En tout cas, un résultat important qui ressort de l'article de Dupret 2008 est que les nouveaux neurones du DG seraient bien nécessaires pour des tâches complexes de navigation spatiale purement allocentriques (et non égocentriques). Ce résultat est confirmé par d'autres études utilisant le conditionnement de peur contextuel et montrant des déficits de mémoire seulement quand la tâche était rendue très difficile, par une phase d'encodage brève ou bien par l'utilisation d'un seul choc pour le conditionnement (Denny et al., 2012; Drew et al., 2010). Notre tâche RM ayant lieu dans un labyrinthe radial avec changement de position du bras de départ pour chaque essai, on pourrait donc supposer que les nouveaux neurones du DG joueraient un rôle important pour l'acquisition de cette tâche assez complexe à apprendre. La participation des jeunes cellules granulaires du DG aux différents processus cognitifs de la tâche RM resterait néanmoins à déterminer. En effet, il a été suggéré par inhibition optogénétique des jeunes cellules granulaires du DG que celles-ci ne seraient nécessaires que pour le rappel de mémoires spatiales (test de piscine de Morris avec changement de la position de départ, comme précédemment), mais pas pour leur encodage (Gu et al., 2012). D'autre part, nous avons également vu que les jeunes cellules granulaires du DG pourraient être particulièrement impliquées dans la séparation de *pattern* (Danielson et al., 2016; Nakashiba et al., 2012) qui est mise en jeu dans la tâche RM.

ii Implication de la plasticité synaptique dans le DG pour la tâche RM

Nous avons vu qu'il existerait des concordances entre l'étude de Western Blot de notre équipe (Fraize et al., 2017) et l'étude électrophysiologique *in vivo* présentée dans cette thèse (Chapitre 2) concernant les phénomènes de plasticité mis en jeu dans le DG lors des tâches LIWM et HIWM. Cependant, dans l'étude de Fraize et al. (2017), peu de marqueurs de plasticité ont été trouvés dans le groupe RM après 10 jours d'apprentissage, en particulier dans le DG. Il a simplement été montré une augmentation de la phosphorylation de la CaMKII dans CA1 et une diminution de cette phosphorylation dans le DG, par rapport au groupe contrôle. Ce résultat peut s'expliquer par plusieurs facteurs. Tout d'abord, dans cet article, le protocole d'apprentissage était distribué sur 10 jours, et à la fin de ces 10 jours les rats atteignaient 80% de choix corrects. Ainsi, ils atteignaient le même niveau de performance que nos *Fast learners* à la fin du Jour 1 dans notre étude sur 2 jours. Or, nous avons suggéré que les modifications synaptiques du DG (notamment la potentialisation synaptique tardive) que nous observons après un jour d'apprentissage massé pourraient davantage concerner les *Slow learners* qui ont encore besoin de consolider la règle de la tâche. Ainsi, les modifications de plasticité synaptique dans le DG seraient précoces au cours de l'apprentissage de la règle de la tâche RM (surtout chez les rats *fast learners*), afin de permettre son stockage efficace et rapide dans l'hippocampe (l'hippocampe étant souvent vu comme un «*fast learner*», au contraire du neocortex qui est considéré comme le «*slow learner*»). Il est ainsi possible que des phénomènes de potentialisation synaptique aient lieu au cours même de notre tâche RM massée, mais comme nous n'avons pas enregistré dans cette étude les réponses évoquées au cours de la tâche, nous n'avons pas été en mesure de les observer. En revanche, notre expérience d'inhibition de la synthèse protéique entre les deux jours de comportement (voir **Figure 56**) a confirmé que des mécanismes de plasticité synaptique à long terme seraient nécessaires entre les deux jours de comportement pour consolider

l'information de la règle de la tâche (même si cela ne pourrait concerner que les *slow learners* également). Cependant, dans cette étude, nous n'avons pas ciblé spécifiquement le DG, et il est possible que des modifications de plasticité synaptique soient essentielles dans d'autres structures que le DG. Par exemple, il est possible que l'information de la règle de la tâche RM soit « abstraite » grâce à la consolidation systémique existant entre l'hippocampe et le néocortex, qui pourrait mettre en jeu des phénomènes de plasticité synaptique entre ces deux structures. En effet, nous avons vu dans la partie "revue de la littérature" que la théorie standard, la théorie des traces multiples et la théorie de la transformation suggèrent toutes les trois que des informations peuvent être « transférées » depuis l'hippocampe vers le néocortex pour un stockage à plus long terme, par un processus de consolidation systémique (Nadel and Moscovitch, 1997; Sekeres et al., 2017; Winocur and Moscovitch, 2011). Ainsi, après un processus initial de plasticité de type LTP dans l'hippocampe, et plus particulièrement dans le DG (comme nous l'observons entre les deux jours de comportement en RM), permettant le stockage de l'information de la règle de la tâche, d'autres structures pourraient prendre le relais (notamment les structures néocorticales) pour l'abstraction/sémantisation de la règle. Il est cependant possible que cette consolidation systémique s'accompagne également de changements synaptiques intra- et extra-hippocampiques qui se mettraient en place au cours du temps. Ainsi, dans notre étude du Chapitre 2 nous n'avons pas présenté les résultats des réponses synaptiques après la seconde journée de comportement en RM. Cependant, nos analyses préliminaires suggèrent que la potentialisation synaptique tardive observée à la fin du Jour 1 serait inversée au Jour 2 et remplacée par une dépression synaptique par rapport à la *Baseline* et par rapport au Jour 1 (**Figure 87**). On peut supposer que cette dépression synaptique dans le DG, qui pourrait expliquer la diminution d'expression de marqueurs de la LTP (phosphorylation de CaMKII) dans le DG après 10 jours de RM dans l'étude de Western Blot (Fraize et al., 2017), pourrait participer à l'abstraction/sémantisation de la mémoire dans la tâche RM. En effet, l'abstraction/sémantisation de la mémoire nécessiterait l'extraction et le stockage (potentialisation synaptique) d'informations invariantes lors d'épisodes multiples (« la nourriture se trouve dans les bras #1 et #4 du labyrinthe »), mais aussi la mise au rebut et l'oubli (dépression synaptique) d'informations non essentielles (et variables – par exemple celles liées à l'état interne de l'animal à l'instant t) ayant lieu lors de l'exposition à ces multiples épisodes. Cette dépression synaptique apparente au Jour 2 (**Figure 87**) est d'ailleurs plus marquée chez les *Fast learners* (données non représentées), qui passeraient plus rapidement à la phase d'abstraction de la mémoire car ils auraient déjà mieux consolidé l'information de la règle.

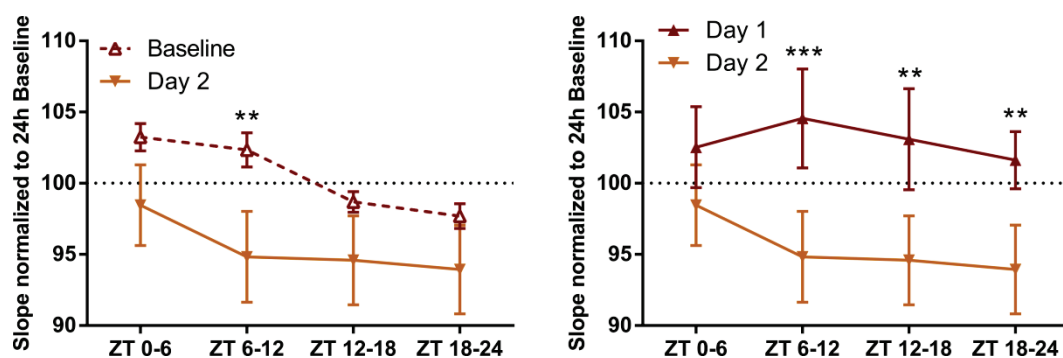


Figure 87 : Comparaison de la pente des fEPSPs à la synapse PP-DG au Jour 2 post-RM par rapport à la Baseline et au Jour 1. A gauche, comparaison entre la pente des fEPSPs en Baseline et au Jour 2 post-RM (les deux sont normalisés par rapport à la moyenne de la pente sur 24h en Baseline) dans le même créneau horaire de 6h : ANOVA 2: Temps [$F(3,39) = 3.382$; $p = 0.0276$], Condition [$F(1,13) = 4.259$; $p = 0.0596$], Temps x Condition [$F(3,39) = 0.6275$; $p = 0.6016$]. A droite, idem mais comparaison entre le Jour 1 et le Jour 2 post-RM: ANOVA 2: Temps [$F(3,39) = 0.7898$; $p = 0.5069$], Condition [$F(1,13) = 5.239$; $p = 0.0395$], Temps x Condition [$F(3,39) = 1.298$; $p = 0.2887$].

Nous allons dans le futur continuer à investiguer cette dépression synaptique qui aurait lieu dans le DG après deux jours d'entraînement massé en RM. D'autre part, il serait intéressant de réaliser dans cette tâche RM un « test de transfert » (similaire aux tests de transfert de la position de la plateforme dans la tâche de *water maze*), par exemple en réalisant un troisième jour de comportement avec un changement de la position des deux bras contenant les récompenses dans le labyrinthe radial. Nous pourrions ainsi étudier la contribution des phénomènes de plasticité ayant lieu dans le DG (et potentiellement des mécanismes de LTD, comme suggéré précédemment (Malleret et al., 2010; Nicholls et al., 2008)) pour la flexibilité et l'oubli adaptatif permettant l'adaptation au changement de règle. L'étude des oscillations locales du DG au cours de cette tâche de transfert (comme nous l'avons fait dans le Chapitre 4) pourrait de plus permettre de mettre en évidence les traitements cognitifs au sein du DG qui seraient en lien avec cette flexibilité.

B) Oubli adaptatif permanent du contenu de la WM : interférences ou *decay* ?

Nous avons précédemment discuté du fait que les bonnes performances comportementales dans la tâche LIWM pourraient être assurées par un phénomène d'oubli adaptatif "permanent" et efficace des informations précédemment stockées en WM (essais précédents), qui empêcherait l'effet à long terme des interférences que nous observons en HIWM (dans laquelle on suppose que l'oubli adaptatif n'est pas efficace). Nous avons vu dans la partie "revue de la littérature" que l'oubli permanent (c'est à dire sans possibilité de retrouver l'information oubliée) pourrait être permis soit par un phénomène de déclin (effacement passif ou actif au cours du temps) de la trace mnésique, soit par la présence dans l'environnement d'interférences qui interféreraient (proactivement ou rétroactivement) avec le processus de consolidation et empêcheraient le stockage de manière durable de l'information à retenir (**Figure 6**). Dans ces deux cas, la trace mnésique serait donc effacée de manière définitive. En ce qui concerne l'oubli permanent des informations en WM, certains auteurs ont suggéré qu'il dépendrait d'un déclin des traces mnésiques qui serait très rapide pour cette forme de stockage à court terme (Brown, 1958). D'autres au contraire pensent qu'il dépendrait d'interférences présentes dans l'environnement, puisque la WM permet un stockage d'informations en continu ; informations qui peuvent donc par la suite interférer entre elles et empêcher la consolidation d'autres informations (Oberauer and Lewandowsky, 2008).

Il est difficile de tester séparément ces deux hypothèses du déclin et des interférences (en particulier pour l'oubli adaptatif en LIWM), qui s'opposent d'ailleurs depuis le début du XX^{ième} siècle comme nous l'avons vu dans la revue de la littérature (partie I-E-2). En termes moléculaire, nous avons abordé (revue de la littérature, partie III-B-3-ii) certains résultats montrant que Rac1 pourrait être impliqué aussi bien dans l'oubli par déclin que dans l'oubli par interférences (Liu et al., 2016; Shuai et al., 2010), alors que des résultats de notre équipe montraient plutôt une indépendance de ces deux formes d'oubli chez les transgéniques exprimant un inhibiteur de la PP2A (Nicholls et al., 2008) (chez lesquelles seul l'oubli par interférences semble perturbé, mais pas l'oubli par déclin). Cependant, même si les mécanismes moléculaires impliqués pourraient potentiellement être différents pour l'oubli par déclin et l'oubli par interférences, ils aboutiraient tous les deux à un phénomène *LTD-like* tel que celui que nous avons observé après la tâche LIWM. Nos données expérimentales ne permettent donc pas de discriminer l'implication du déclin ou des interférences dans l'oubli permanent du contenu de la WM en LIWM. Pour cela, il serait par exemple intéressant de réaliser des manipulations spécifiques de certains acteurs moléculaires tels que l'endocytose des GluA2-AMPARs (qui a plutôt été suggérée avoir un rôle dans l'oubli par déclin actif (Hardt et al., 2013)) dans notre tâche LIWM afin d'étudier l'implication de ces mécanismes moléculaires dans l'oubli adaptatif du contenu de la WM, et potentiellement de pouvoir discriminer l'oubli par déclin actif de l'oubli par interférences.

C) Nature moléculaire des phénomènes de plasticité observés ?

Nous souhaiterions revenir ici sur la nature moléculaire des phénomènes de plasticité synaptique que nous avons observés dans cette thèse. Dans le Chapitre 2, nous avons mis en évidence pour la première fois des modifications synaptiques après des tâches de WM, qui perdurent plusieurs heures après la fin de l'apprentissage. Des modèles computationnels ont suggéré que les NMDARs pourraient être impliqués dans le maintien de décharges neuronales durant le délai de rétention en WM (Durstewitz et al., 2000), mais aucune hypothèse n'avait été formulée concernant des changements synaptiques ayant lieu à long terme après des tâches de WM. Cependant, on peut supposer que les changements synaptiques que nous observons impliquent les AMPARs, et en particulier la sous-unité GluA1 des AMPARs, puisqu'il a été montré que des souris KO pour GluA1 ont des déficits de WM dans une tâche de labyrinthe radial (Schmitt et al., 2003). Cependant, les AMPARs contenant la sous-unité GluA1 peuvent être impliqués dans plusieurs formes de plasticité synaptique. Nous avons en effet vu dans la partie "revue de la littérature" que la phosphorylation de GluA1 au site Ser831, par la CaMKII, est impliquée dans la phase précoce de la LTP et permettrait d'augmenter la conductance des AMPARs (Derkach et al., 1999). A l'inverse, la déphosphorylation de GluA1 au niveau du site ser845 mène à son endocytose et à sa dégradation lysosomale, ce qui aboutit à la LTD (Fernández-Monreal et al., 2012). De manière intéressante, nous avons observé dans le Chapitre 2 des phénomènes synaptiques opposés dans le DG après apprentissage des tâches LIWM et HIWM, avec plutôt un phénomène *LTD-like* pour la première et un phénomène *LTP-like* pour la seconde. L'étude de Western Blot de notre équipe a confirmé que ces phénomènes *LTD-like* et *LTP-like* pourraient bien dépendre des AMPARs contenant GluA1, en montrant dans le DG une diminution de la phosphorylation de GluA1 sur la ser845 après la tâche LIWM, et au contraire une augmentation de la phosphorylation du site ser841 de GluA1 après la tâche HIWM (Fraize et al., 2017). Cependant, les voies moléculaires aboutissant à ces modifications des AMPARs contenant GluA1 après les tâches LIWM et HIWM n'ont pas encore été élucidées.

Tout d'abord, concernant la dépression synaptique que nous avons observée dans le DG après la tâche LIWM, elle pourrait être de type NMDAR- ou mGluR-dépendante. Comme nous l'avons vu, ces deux formes de LTD ne sont pas facilement différenciables, puisque par exemple les protocoles de stimulations à basse fréquence peuvent induire ces deux formes de LTD de façon simultanée (Pöschel and Stanton, 2007). Nous avons décrit la cascade de signalisation impliquée dans la LTD NMDAR, mais celle impliquée dans la LTD mGluR est moins bien connue. Elle pourrait néanmoins recruter des acteurs moléculaires communs (PKC, MAPK) avec la LTD NMDAR, et aboutirait en particulier à la même endocytose des AMPARs. Cependant, il a été suggéré que, contrairement à la LTD NMDAR-dépendante qui impliquerait plutôt des sérine-thréonine phosphatases, la LTD mGluR mettrait plutôt en jeu des tyrosines phosphatases (Moult et al., 2008). Ainsi, le fait que notre équipe ait observé une déphosphorylation sur la Ser845 après la tâche LIWM suggérerait davantage l'implication d'une LTD NMDAR-dépendante dans cette tâche (Fraize et al., 2017), ce qui n'exclue cependant pas une cooccurrence avec une LTD mGluR. Afin de discriminer l'implication de ces deux formes de LTD dans le DG dans notre tâche LIWM, on pourrait envisager une approche pharmacologique en injectant dans le DG un agoniste spécifique des NMDARs ou bien un agoniste des mGluRs. Concernant les mGluRs, il existe trois groupes de mGluRs qui peuvent être exprimés dans l'hippocampe, avec des antagonistes qui leur sont bien spécifiques (Pöschel and Stanton, 2007), et qui pourraient impliquer de manière différentielle la synthèse protéique (Naie and Manahan-Vaughan, 2005; Pöschel and Manahan-Vaughan, 2005). Nous nous attendons ainsi à ce que l'inhibition de la forme de LTD mise en jeu dans la tâche LIWM (NMDAR ou mGluR-dépendante) empêche l'oubli adaptatif des informations stockées en WM et induise donc une perturbation de la performance comme dans la tâche HIWM. Par

ailleurs, nous pourrions investiguer davantage l'implication de la sous-unité GluA2 des AMPARs dans le phénomène de dépression synaptique que nous avons observé après la tâche LIWM. En effet, l'équipe de Hardt a proposé que l'endocytose des AMPARs contenant GluA2 serait au cœur d'un système moléculaire actif de l'oubli (Hardt et al., 2013). Nous pourrions par exemple utiliser le peptide GluR_{3Y} afin d'inhiber l'endocytose des GluA2-AMPARs dans le DG au cours de la tâche LIWM, afin d'évaluer si cette endocytose est mise en jeu dans l'oubli adaptatif et la LTD observée dans ce groupe LIWM. En effet, en utilisant ce peptide, le groupe de Hardt avait montré que l'inhibition des GluA2-AMPARs ralentit l'oubli de la position d'un objet ou bien d'un conditionnement de préférence de place chez des rats (Migues et al., 2016).

Une question qui reste à élucider concernant la dépression synaptique observée après la tâche LIWM est la suivante : s'agit-il d'une dépression synaptique *de novo* (de type LTD) ou bien d'une dépotentialisation suivant un phénomène de potentialisation ? Ces deux phénomènes de LTD et de dépotentialisation partageraient des mécanismes communs (Bear and Abraham, 1996), même si leur signification physiologique est probablement différente. En particulier, nous n'avons pas étudié les modifications synaptiques au cours même des tâches comportementales, mais on pourrait suggérer que le stockage des informations en WM au cours de la tâche LIWM implique des phénomènes de STP. En effet, le groupe de Collingridge a suggéré que cette potentialisation à court terme serait une forme de plasticité à part entière, dont l'expression pourrait initialement être présynaptique (dépendante d'une augmentation de la probabilité de relargage de neurotransmetteurs), mais également impliquer le compartiment post-synaptique et l'activation des NMDARs pour augmenter la dépolarisation synaptique (Park et al., 2014). Il a ainsi été suggéré que cette STP pourrait permettre le stockage des informations en WM puisqu'elle dure classiquement quelques dizaines de minutes, et représenterait en particulier la phase précoce décroissante de potentialisation observée après l'induction de LTP par des HFS. Ainsi, on pourrait supposer que la dépression synaptique que nous observons après la tâche LIWM correspondrait davantage à une forme de dépotentialisation synaptique qui permettrait l'oubli des informations précédemment stockées en WM par ces processus de STP. Enfin, on peut également s'interroger sur la nature homosynaptique ou hétérosynaptique du phénomène *LTD-like* que nous observons après la tâche LIWM. En effet le processus d'induction de la LTD pourrait ne pas être direct, mais plutôt déclenché par des phénomènes de LTP à des synapses voisines dans le DG.

On peut également s'interroger sur les mécanismes moléculaires de la potentialisation synaptique tardive (n'apparaissant par avant 3h après la fin du comportement) observée dans le groupe HIWM, puisqu'aucune étude n'avait montré un tel phénomène *LTP-like* après une tâche de WM. L'augmentation des quantités protéiques et de la phosphorylation (sur la Ser831 en particulier) de GluA1, mais aussi l'augmentation de la phosphorylation de CaMKII (Fraize et al., 2017) suggéreraient qu'il s'agirait d'un phénomène de LTP NMDAR-dépendante. Cependant, nous avons vu dans la littérature que l'on peut différencier plusieurs formes de potentialisation NMDAR-dépendantes (Park et al., 2014). En particulier, nous venons d'aborder le fait que des phénomènes de STP (indépendants de la synthèse protéique) pourraient être liés au stockage d'informations en WM. Cette STP est censée durer quelques minutes. Néanmoins, une étude a également montré qu'elle peut être maintenue pendant plus de 6 heures (Volianskis and Jensen, 2003), ce qui pourrait correspondre au phénomène de potentialisation que nous observons après la tâche HIWM. D'autre part, la potentialisation que nous observons pourrait également correspondre à une des deux formes de potentialisation synaptique à long terme décrites dans la revue du groupe de Collingridge (Park et al., 2014). En effet, les auteurs différencient la LTP_b dont les mécanismes seraient similaires à ceux de la LTP précoce classiquement décrite (indépendante de la synthèse protéique, avec exocytose d'AMPARs à la synapse et augmentation de leur conductance), et la LTP_c dont les mécanismes seraient similaires à ceux de la

LTP tardive (dépendante de la synthèse protéique, avec augmentation des quantités d'AMPArs globales et plasticité structurale). Nous pourrions suggérer que la potentialisation synaptique observée après la tâche HIWM pourrait correspondre à la STP ou à la LTPb, puisque 1) ces deux formes de potentialisation NMDAR-dépendantes ne nécessiteraient pas la synthèse protéique, et 2) nous n'avons pas observé d'effet de l'inhibition de la synthèse protéique sur les performances comportementales en HIWM (**Figure 56**). Cependant, dans notre étude pharmacologique, nous n'avons pas vérifié que l'anisomycine abolisse bien le phénomène *LTP-like* après la tâche HIWM. D'autre part, il est possible que des phénomènes de LTP et de LTD aient lieu conjointement après l'apprentissage de la tâche HIWM avec des effets mnésiques opposés (la LTD favoriserait l'oubli des informations stockées en WM comme en LIWM, alors que la LTP favoriserait leur consolidation). Ainsi, l'inhibition de la synthèse protéique globale aboutirait à l'abolition à la fois de la LTD et de la LTP et pourrait expliquer l'absence d'effet comportemental. Il serait donc nécessaire de cibler plus précisément le phénomène *LTP-like* après la tâche HIWM, et d'en vérifier l'effet à la fois au niveau comportemental et électrophysiologique.

Enfin, on peut se demander quels sont les mécanismes moléculaires impliqués dans le phénomène *LTP-like* tardif que nous avons observé dans le DG après la tâche RM. En effet, nous avons vu dans la partie précédente que ce résultat ne correspond pas aux marqueurs protéiques de plasticité détectés dans le DG après 10 jours d'apprentissage de la tâche RM, et nous avons discuté des raisons de cette différence, qui pourrait en particulier s'expliquer par des niveaux d'apprentissage (et d'abstraction) différents de la règle de la tâche (Fraize et al., 2017). Cependant, notre résultat correspond à de nombreuses données de la littérature ayant montré avec des enregistrements électrophysiologiques des phénomènes *LTP-like* après des tâches de mémoire à long terme (Clarke et al., 2010; Fernández-Lamo et al., 2018; Gruart et al., 2006; Truchet et al., 2002; Whitlock et al., 2006). Ainsi, plusieurs de ces études ont suggéré que ces phénomènes de potentialisation synaptique post-apprentissage s'apparenteraient bien à une LTP (classiquement induite par des stimulations tétañtiques), puisque l'induction artificielle de LTP est saturée (occlusion de la LTP) après ces apprentissages (Pavlovsky et al., 2017; Sacchetti et al., 2002; Whitlock et al., 2006), et à l'inverse cette induction artificielle de LTP peut saturer l'apprentissage de manière antérograde (Alam et al., 2018; Clarke et al., 2010; Gruart et al., 2006) ou rétrograde (Brun et al., 2001). Il aurait d'ailleurs été intéressant de réaliser de tels protocoles de saturation de LTP avant ou après le premier jour d'apprentissage de notre tâche RM afin de confirmer l'implication de phénomènes de LTP dans la consolidation de la mémoire dans cette tâche. Il est probable que le phénomène de LTP que nous observons soit NMDAR-dépendant, puisque de nombreuses études ont montré la nécessité des NMDARs (Danysz et al., 1995; McHugh et al., 2007; Morris et al., 1986; Tsien et al., 1996), mais aussi de différentes kinases impliquées dans la LTP NMDAR (Ling et al., 2002; Madroñal et al., 2010; Malleret et al., 2010; Pastalkova et al., 2006; Silva et al., 1992) pour l'apprentissage de différentes tâches de RM. Comme précédemment pour la tâche HIWM, le phénomène de potentialisation à long terme que nous observons pourrait appartenir à un des trois types de LTP NMDAR-dépendantes décrites par le groupe de Collingridge (Park et al., 2014). Cependant, étant donné que nous avons observé un effet sur les performances comportementales de l'inhibition de la synthèse protéique (même si nous n'avons pas vérifié que cette inhibition abolisse bien le phénomène *LTP-like* tardif après la tâche RM), on peut suggérer qu'il s'agirait plutôt de la forme de LTPc décrite par les auteurs. Il serait nécessaire de le vérifier par une étude de la plasticité structurale des épines dendritiques qui devraient être augmentées en taille après la tâche RM. D'autre part, notre résultat pharmacologique n'exclue pas complètement l'implication de la LTPb, puisque le groupe de Collingridge suggère que la LTPb et la LTPc ne seraient pas indépendantes, et que l'inhibition de la LTPc par l'anisomycine pourrait également inhiber la LTPb.

D) Implications de nos résultats par rapport aux théories sur le rôle du sommeil dans la mémoire et la plasticité

Nous avons évoqué plusieurs fois l'hypothèse SHY (Tononi and Cirelli, 2014) dans les Chapitres 2 et 3, concernant les quantités de sommeil et les oscillations, en relation avec nos différentes tâches comportementales ou bien l'induction artificielle de LTP. Nous souhaitons maintenant dans cette partie de la discussion prendre du recul par rapport à l'ensemble de ces résultats afin de mettre en évidence des éléments qui pourraient être à prendre en compte dans la validation ou l'invalidation de la SHY, au moins dans le DG qui est la structure cérébrale à laquelle je me suis intéressée tout au long de cette thèse. Nous verrons que l'hypothèse séquentielle (Ambrosini and Giuditta, 2001) ou l'hypothèse de la consolidation systémique active (Diekelmann and Born, 2010), qui s'opposent souvent à la SHY, seraient peut-être plus appropriées pour expliquer certains de nos résultats.

La SHY repose en effet sur l'idée que la force synaptique augmenterait après des périodes d'éveil prolongées en raison de potentialisations synaptiques liées aux apprentissages ayant lieu durant cet état de vigilance, puis diminuerait après des périodes de sommeil prolongées par un processus de *synaptic downscaling* (Tononi and Cirelli, 2014). Or, nous avons observé un rebond des quantités de sommeil équivalent après nos 3 tâches comportementales (Chapitre 2) sur presque la totalité du Jour 1 (pour le SWS, IS PS), et pourtant les modifications synaptiques que nous obtenons sont très différentes entre ces tâches. En particulier, deux de ces tâches (HIWM et RM) induisent un phénomène de potentialisation synaptique dans le DG après pourtant une période prolongée de sommeil ; une observation qui semble contredire directement les prévisions de la SHY. De plus, la dépression synaptique que nous observons après la tâche LIWM est visible immédiatement après la période d'éveil durant laquelle a eu lieu la tâche, et n'a donc pas lieu après une période de sommeil prolongée. Il serait néanmoins nécessaire de faire une analyse cumulée des quantités de sommeil en parallèle des réponses synaptiques afin de le confirmer.

La SHY suppose que les synapses potentialisées à l'éveil, et représentant une information essentielle à conserver, sont simplement protégées de la dépression généralisée, c'est à dire sans qu'un phénomène de potentialisation synaptique ne s'ajoute à celle-ci pour permettre la consolidation des souvenirs. Nos résultats concernant les tâches HIWM et RM semblent aussi aller à l'encontre de cette supposition. Ils se rapprocheraient plus en ce sens de l'hypothèse séquentielle ou de l'hypothèse de la consolidation systémique active. L'hypothèse séquentielle suppose en effet qu'un affaiblissement synaptique aurait lieu durant le SWS pour éliminer les connexions « inutiles », mais que durant le PS qui suit cet épisode de SWS les connexions pertinentes seraient renforcées par des processus de potentialisation synaptique (Ambrosini and Giuditta, 2001). L'hypothèse de consolidation systémique active suppose également que des phénomènes de potentialisation synaptique pourraient avoir lieu durant le PS afin de consolider les traces mnésiques, en particulier dans le néocortex, après leur « transfert » dans cette structure depuis l'hippocampe au cours des *replays* du SWS (Diekelmann and Born, 2010). Des augmentations d'expression d'IEGs dans le néocortex ont par exemple été montrées spécifiquement après des périodes de PS qui suivent un apprentissage, et dans des structures spécifiquement associées à cet apprentissage (Ribeiro et al., 1999). De plus, une étude d'imagerie cérébrale chez l'Homme a montré que le sommeil post-apprentissage peut entraîner une réduction d'activité de certaines structures cérébrales, mais une augmentation d'activité dans d'autres régions (Gais et al., 2007). Ainsi, la SHY et le *synaptic downscaling* ne pourraient donc pas être généralisables à toutes les structures cérébrales ou à toutes les synapses, ni à toutes les situations d'apprentissage ou tous les états de sommeil. Dans notre cas en effet, au sein d'une même structure cérébrale (le DG), nous observons des modifications synaptiques opposées après 3 apprentissages différents réalisés dans

un même labyrinthe radial (et pourtant après des périodes de sommeil prolongées équivalentes dans ces 3 apprentissages).

De plus, nos résultats des Chapitre 2 et 3 sembleraient effectivement suggérer que le PS serait un état favorable à l'augmentation de la transmission synaptique et à la potentialisation, comme le suggèrent l'hypothèse séquentielle et l'hypothèse de consolidation systémique active. En effet, nous avons observé dans le Chapitre 2 que les potentialisations synaptiques (synapse PP-DG) post-HIWM et RM sont plus marquées en PS (et en aWK) que dans les autres états, et nous avons également montré que la transmission synaptique globale au Jour 1 est sélectivement augmentée en PS après les trois tâches comportementales. Dans le Chapitre 3, nous avons retrouvé des résultats très similaires après l'induction artificielle de LTP à la synapse PP-DG : une potentialisation des réponses synaptiques plus marquée en PS, et une augmentation de la transmission synaptique globale post-LTP spécifiquement en PS.

Le Chapitre 3 nous a permis d'étudier directement l'impact prédictif des quantités de sommeil (et d'éveil) sur la phase tardive et précoce de la LTP. Nous avons ainsi confirmé certaines prédictions de la SHY, comme par exemple le fait que d'importantes quantités d'aWK peuvent être néfastes pour la phase tardive de la LTP, ce qui pourrait aller dans le sens d'une saturation des capacités de potentialisation à l'éveil. Cependant, cette corrélation négative entre quantités d'aWK et LTP tardive ne se retrouvait pas sur toute la durée du Jour 1 post-LTP (seulement dans la fenêtre ZT6-12), ce qui suggérerait que les prédictions de la SHY pourraient être restreintes à des fenêtres temporelles particulières, en lien avec le déroulement temporel de phénomènes de plasticité et/ou en rapport avec le rythme circadien. De plus, dans d'autres fenêtres temporelles, nous avons trouvé des résultats qui iraient davantage dans le sens des prédictions de l'hypothèse séquentielle ou de l'hypothèse de consolidation systémique active, en particulier concernant le PS. En effet, nous avons montré que des quantités importantes de PS peuvent prédire une potentialisation plus faible (par exemple, à la fin de la *Baseline* pour la LTP précoce, ou à la période ZT12-18 du Jour 1 pour la LTP tardive), ce qui pourrait aller dans le sens d'une potentialisation plus importante en PS qui saturerait les capacités de potentialisation. Ainsi, non seulement les prédictions de la SHY (et des autres hypothèses) pourraient ne pas se généraliser à toutes les synapses ni à toutes les situations d'apprentissage, mais en plus elles pourraient être restreinte à des périodes temporelles précises.

D'autre part, la SHY suppose un rôle actif de la SWA (du SWS) dans l'homéostasie synaptique, et suggère que la SWA serait un bon index du besoin de sommeil et de l'homéostasie synaptique. Par exemple, il a été montré que durant la phase de sommeil suivant l'exposition de rats à un environnement enrichi, la puissance de SWA augmente de manière positivement corrélée au temps d'exploration de l'environnement dans la période d'éveil qui précède (Huber et al., 2007). Ce temps d'exploration est lui-même corrélé avec l'expression de BDNF qui est un marqueur de plasticité. Tononi et Cirelli interprètent ce résultat de la façon suivante : plus l'exploration à l'éveil est importante, plus les phénomènes de plasticité synaptique sont renforcés, et plus le besoin d'homéostasie synaptique serait important pour renormaliser les forces synaptiques (Tononi and Cirelli, 2014). Ce rôle homéostatique de l'augmentation de SWA serait en outre restreint aux aires cérébrales impliquées dans la plasticité synaptique et l'apprentissage à l'éveil, et serait corrélé avec l'amélioration des performances (Huber et al., 2004). En effet, la SWA pourrait avoir un rôle actif dans le *synaptic downscaling*, comme suggéré par une étude montrant un biais vers la dépression synaptique durant les *up-states* des ondes lentes chez l'animal anesthésié (González-Rueda et al., 2018). De manière intéressante, nous avons en effet trouvé une augmentation de la puissance des ondes lentes et du delta du SWS dans le DG immédiatement après l'apprentissage de nos trois tâches comportementales, et ce par rapport à la *Baseline* dans la même période. Ainsi, la SWA du SWS

réfléterait probablement l'homéostasie du sommeil au sein du DG qui a été sollicité au cours des 3 tâches comportementales, potentiellement par des phénomènes de plasticité synaptique. Cette fonction d'homéostasie permettrait de restaurer des capacités énergétiques, moléculaires et cellulaires qui auraient été saturées dans le DG par l'apprentissage des tâches durant le premier jour. C'est seulement pour le groupe LIWM, et probablement aussi pour les *Fast learners* du groupe RM, que nous avons montré que ces oscillations lentes du SWS ont un rôle dans l'amélioration des performances entre les deux jours de comportement. Or, Tononi et Cirelli ont supposé que l'homéostasie synaptique du sommeil pourrait avoir un rôle essentiel dans les apprentissages, par exemple en augmentant le *ratio* Signal/Bruit afin de sélectionner seulement les informations pertinentes (connexions protégées de la dépression synaptique) et d'effacer les informations non pertinentes (Tononi and Cirelli, 2014). Ces auteurs suggèrent d'ailleurs que cette augmentation du *ratio* Signal/Bruit pourrait être impliquée dans l'oubli, et également dans l'abstraction de la mémoire (extraction du *gist*). Notre résultat pour le groupe LIWM, sur la corrélation entre SWA du SWS et l'amélioration des performances, pourrait bien aller dans le sens du rôle de la SWA du SWS dans l'oubli, qui concernerait ici l'oubli adaptatif des informations stockées en WM. Concernant l'hypothèse du rôle de l'homéostasie synaptique *via* la SWA pour l'abstraction de la mémoire, on peut supposer que notre résultat concernant les *Fast learners* correspondrait aussi à cette hypothèse. En effet, il est possible que seuls les rats ayant acquis suffisamment d'informations sur la règle en RM (ce qui se traduirait par de bonnes performances à la fin du Jour 1= *Fast learners*) soient capables d'abstraire l'information de la règle et bénéficieraient donc des oscillations lentes du SWS. En ce sens, nos résultats pourraient correspondre aux résultats de la SHY.

Par ailleurs, nous avons mis en évidence une corrélation négative entre la puissance des oscillations lentes du SWS et la pente des réponses synaptiques après apprentissage des tâches LIWM et RM. Ce résultat serait en accord avec la SHY qui prédit un effet actif de la SWA pour le *synaptic downscaling*, et dont un mécanisme a récemment été suggéré avec un biais vers la t-LTD (induction de STDP) durant les up-states de la SWA du SWS (González-Rueda et al., 2018). Cependant, deux nuances sont à apporter à cette conclusion. Tout d'abord, nous n'avons pas observé cet effet facilitateur des oscillations lentes du SWS sur les réponses synaptiques après la tâche HIWM, ce qui veut dire que cette fonction n'est pas généralisable à toutes les situations d'apprentissage. Alternativement, on peut considérer que la tâche HIWM ne correspond pas à un réel apprentissage puisque les performances ne s'améliorent pas au fil des sessions, peut-être en raison de la répétitivité non physiologique de la tâche qui saturerait les capacités d'oubli adaptatif. Ainsi, les processus d'homéostasie synaptique supposés par la SHY ne pourraient pas s'appliquer de la même façon à toutes les expériences comportementales. D'autre part, nous avons montré que même si une augmentation de la puissance des oscillations lentes du SWS prédit plutôt une diminution des réponses synaptiques dans le même créneau horaire, cela n'empêche pas l'apparition de phénomènes de potentialisation synaptique observés à la fin du Jour 1 dans le groupe RM. L'effet de *synaptic downscaling* global favorisé par la SWA n'empêcherait donc pas des phénomènes de potentialisations pendant la période de sommeil. En ce sens, l'hypothèse séquentielle (Ambrosini and Giuditta, 2001) et l'hypothèse de consolidation systémique active, qui prédisent que des potentialisations peuvent avoir lieu durant le sommeil (en particulier durant le PS) correspondraient davantage à nos résultats (Diekelmann and Born, 2010). D'ailleurs, nous avons montré que les phénomènes de potentialisation observés après les différentes tâches comportementales (mais aussi après induction artificielle de LTP) sont plus marquées en PS, et nous avons également constaté une augmentation globale de la transmission synaptique en PS au Jour 1 par rapport à la *Baseline*.

Cependant, contrairement à ce que nous avons observé après les tâches comportementales, nous n'avons pas mesuré d'augmentation de la puissance des oscillations du SWS après l'induction artificielle de LTP (Chapitre 3), ni de corrélations entre ces oscillations et l'amplitude de la LTP mesurée dans la même période horaire. On pourrait donc suggérer que cette forme de potentialisation artificielle n'est pas à même d'induire de phénomène d'homéostasie synaptique, par la SWA du SWS, prédite par la SHY. Nous avons de plus observé que l'impact prédictif des oscillations lentes du SWS sur la LTP précoce et tardive n'était pas simple à justifier dans le cadre de la SHY (ou des autres théories d'ailleurs). Ainsi, la prédiction de la SHY selon laquelle « *plus la potentialisation synaptique est importante, plus l'homéostasie du sommeil via la SWA est mise en jeu* », pourrait ne pas être directe et nécessiter une situation physiologique d'apprentissage susceptible de faire varier d'autres paramètres que la force synaptique brute. A l'inverse, une situation de potentialisation artificielle ne serait pas à même d'impliquer une homéostasie du sommeil, peut-être car les réseaux neuronaux se retrouveraient saturés, comme nos résultats concernant l'augmentation massive des oscillations haut gamma post-LTP peuvent nous le laisser penser.

En résumé, nos résultats de corrélations correspondent à certaines prédictions de la SHY, notamment en ce qui concerne le rôle possible des oscillations lentes du SWS pour la dépression synaptique, et également pour l'oubli (tâche LIWM) et l'abstraction de règle (*Fast learners* du groupe RM). En revanche, contrairement à la SHY qui ne prédit pas de potentialisation synaptique pendant des périodes de sommeil, nos résultats suggèrent qu'il est en effet possible d'observer une telle potentialisation durant le sommeil, et peut-être plus particulièrement durant le PS comme le suggèrent la théorie séquentielle et la théorie de la consolidation systémique active. D'autre part, nos résultats pourraient ne s'appliquer qu'à notre structure d'étude qui est le DG. En effet, il a par exemple été montré que les modifications synaptiques liées à l'apprentissage peuvent être différentes selon les synapses étudiées (Fernández-Lamo et al., 2018). De plus, dans notre étude (voir article Annexe 1) de la transmission synaptique basale au niveau de quatre synapses d'un circuit hippocampique, nous avons montré des modulations très différentes des réponses synaptiques par les états de vigilance à ces quatre synapses. Même si notre étude n'a pas utilisé les mêmes protocoles que les auteurs de la SHY, on peut néanmoins supposer que les prédictions de cette hypothèse, qui se veut pourtant généralisable à l'ensemble du cerveau, pourraient ne pas s'appliquer de la même façon à toutes les synapses.

III- Conclusion générale et perspectives

En conclusion, nous pensons avoir rempli notre objectif principal de thèse, qui était de mettre en évidence des modifications synaptiques après des apprentissages impliquant de manière différentielle la mémoire et l'oubli, tout en étudiant la contribution des états de sommeil dans ces processus. Nous avons ainsi montré pour la première fois après des tâches de WM des changements synaptiques à long terme à la synapse PP-DG ; changements qui sont de plus opposés et qui dépendraient du niveau d'interférences et d'oubli adaptatif impliqués dans ces tâches. Nos résultats suggèrent ainsi que l'oubli adaptatif pourrait entraîner des phénomènes de type LTD dans le DG. D'autre part, nous avons confirmé l'existence physiologique d'un phénomène de type LTP après une tâche de RM impliquant la consolidation à long terme de la mémoire, comme suggéré par la littérature. Nous avons également montré que ces modifications synaptiques sous-tendant la mémoire et l'oubli sont modulées de manière différentielle par les états de sommeil. Les travaux de cette thèse ont ainsi pu faire le lien entre mémoire/oubli, plasticité synaptique et sommeil/oscillations, et nous avons ainsi insisté sur l'importance de ne pas généraliser les théories sur l'interaction de ces processus à toutes les situations d'apprentissage, ni à toutes les synapses ou à toutes les périodes de sommeil ou d'éveil post-apprentissage.

Les travaux de ma thèse fournissent une description précise des phénomènes synaptiques et oscillatoires ayant lieu au cours de l'apprentissage des trois tâches comportementales LIWM, HIWM et RM. Ces travaux vont ainsi servir de base aux futures études de l'équipe, qui vont pouvoir cibler les processus synaptiques et oscillatoires que nous avons mis en évidence dans des fenêtres temporelles précises après l'apprentissage. Dans les paragraphes de discussion précédents, nous avons ainsi cité plusieurs perspectives expérimentales à ce projet. On peut ainsi penser à trois grands axes de directions futures.

Tout d'abord, il serait intéressant de caractériser de manière plus fine les modifications synaptiques que nous avons mises en évidence. Pour cela, notre équipe est actuellement en train de réaliser des expériences en collaboration avec Karin Pernet Gallay (Grenoble Institute Neurosciences – Plateforme Microscopie électronique) afin d'étudier les caractéristiques morphologiques des épines dendritiques à l'échelle nanométrique (par microscopie électronique) dans le DG après nos tâches comportementales LIWM, HIWM et RM. Cette approche morphologique permettra de compléter notre approche électrophysiologique, en affinant la caractérisation des phénomènes de plasticité synaptique que nous avons mis en évidence après apprentissage de nos trois tâches. Elle a principalement pour but de montrer des phénomènes de plasticité structurale.

D'autre part, une des limites de notre étude est l'absence d'enregistrement des modifications synaptiques et neuronales au cours des tâches comportementales en elles-mêmes, puisque l'enregistrement des fEPSPs ne peut se faire en continu (car nécessitant des stimulations électriques qui peuvent saturer les réseaux synaptiques si trop fréquentes). Or, il est fortement probable que des modifications d'activation neuronale et des phénomènes de plasticité synaptique aient lieu en direct, c'est à dire pendant l'apprentissage, comme certains de nos résultats le suggèrent. Ainsi, grâce à l'arrivée récente dans notre équipe de Leslie Renouard (post-doc), qui maîtrise la technique de l'imagerie calcique *in vivo*, notre équipe pourra étudier les différences d'activations neuronales en direct au cours des trois tâches comportementales (avec l'utilisation de microscopes miniatures fixés sur la tête des rats).

Enfin, notre étude étant descriptive et corrélative, de nombreuses perspectives expérimentales plus causales pourraient permettre d'élucider le rôle fonctionnel des modifications synaptiques et oscillatoires que nous avons observées en lien avec les processus de mémoire et d'oubli. Nous avons

abordé à la fin du Chapitre 2 quelques exemples de ces approches plus causales, telles que l'inhibition spécifique de LTP ou de LTD, la privation spécifique de certaines phases de sommeil, ou bien l'inhibition ou l'induction de certaines oscillations durant le sommeil qui suit l'apprentissage. On peut également suggérer l'utilisation de l'optogénétique, qui nous permettrait par exemple d'inhiber le DG au cours des tâches comportementales à des moments précis (par exemple au moment du passage sur la plateforme centrale, c'est à dire lors de la prise de décision des rats), afin d'étudier la contribution de cette aire hippocampique dans l'encodage et le rappel d'informations en RM ou en WM, ainsi que dans la gestion des interférences proactives. En particulier, il pourrait être intéressant d'étudier l'inactivation spécifique des nouveaux neurones du DG au cours de la tâche HIWM, afin de valider notre hypothèse selon laquelle la séparation de *pattern* au sein du DG impliquant les nouveaux neurones serait responsable de l'effet à long terme des interférences.

Nos résultats concernant des phénomènes de LTD potentiellement associés à l'oubli adaptatif pourraient être particulièrement pertinents dans un cadre pathologique. En particulier, plusieurs études suggèrent que des mutations génétiques sur des gènes impliqués dans la LTD pourraient être à l'origine des troubles de l'autisme (Davis and Zhong, 2017; Dong et al., 2016; Piochon et al., 2016). Certains auteurs voient l'autisme comme un trouble de l'oubli (qui pourrait être lié à la dérégulation de la LTD), qui peut certes améliorer les capacités mnésiques de certains individus, mais qui restreint leur flexibilité cognitive et leur capacité à filtrer les informations qu'ils doivent traiter à chaque instant. En effet, dans cette thèse, nous avons beaucoup insisté sur le rôle essentiel qu'aurait l'oubli pour le fonctionnement optimal de notre mémoire. Par conséquent, un déficit d'oubli (chez les personnes autistes, ou chez les patients hypermnésiques comme nous l'avons vu en introduction) entraînerait des situations pathologiques et non adaptatives, en limitant la capacité des individus à s'adapter et à faire le tri parmi les informations. On pourrait finalement voir l'oubli comme une condition nécessaire à notre intelligence, dont une définition peut d'ailleurs être « *l'aptitude d'un être humain à s'adapter à une situation, à choisir des moyens d'action en fonction des circonstances* » (Larousse). Comme un rat qui doit adapter son comportement à un changement de règle dans une tâche mnésique (en oubliant la règle précédente), nous devons être capables de mettre à jour nos connaissances dans un environnement en perpétuel changement. Si l'oubli est une condition de l'intelligence humaine, on peut supposer qu'il pourrait être incorporé dans des formes d'intelligences artificielles. Les enjeux de l'intelligence artificielle sont en effet grandissants, et pourraient notamment être d'ordre écologique en permettant de faire un tri efficace (oubli) parmi les masses de données numériques stockées sur des serveurs énergivores de par le monde.

REFERENCES

- Abel, T., Nguyen, P.V., Barad, M., Deuel, T.A., Kandel, E.R., and Bourtchouladze, R. (1997). Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. *Cell* 88, 615–626.
- Abel, T., Martin, K.C., Bartsch, D., and Kandel, E.R. (1998). Memory suppressor genes: inhibitory constraints on the storage of long-term memory. *Science* 279, 338–341.
- Abeliovich, A., Chen, C., Goda, Y., Silva, A.J., Stevens, C.F., and Tonegawa, S. (1993). Modified hippocampal long-term potentiation in PKC gamma-mutant mice. *Cell* 75, 1253–1262.
- Abraham, W.C., and Goddard, G.V. (1983). Asymmetric relationships between homosynaptic long-term potentiation and heterosynaptic long-term depression. *Nature* 305, 717–719.
- Abraham, W.C., and Williams, J.M. (2003). Properties and mechanisms of LTP maintenance. *Neurosci. Rev. J. Bringing Neurobiol. Neurol. Psychiatry* 9, 463–474.
- Abraham, W.C., Logan, B., Greenwood, J.M., and Dragunow, M. (2002). Induction and experience-dependent consolidation of stable long-term potentiation lasting months in the hippocampus. *J. Neurosci.* 22, 9626–9634.
- Akers, K.G., Martinez-Canabal, A., Restivo, L., Yiu, A.P., De Cristofaro, A., Hsiang, H.-L.L., Wheeler, A.L., Guskjolen, A., Niibori, Y., Shoji, H., et al. (2014). Hippocampal neurogenesis regulates forgetting during adulthood and infancy. *Science* 344, 598–602.
- Alam, M.J., Kitamura, T., Saitoh, Y., Ohkawa, N., Kondo, T., and Inokuchi, K. (2018). Adult Neurogenesis Conserves Hippocampal Memory Capacity. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*
- de Almeida, L., Idiart, M., and Lisman, J.E. (2009). The Input-Output Transformation of the Hippocampal Granule Cells: From Grid Cells to Place Fields. *J. Neurosci.* 29, 7504–7512.
- Amaral, D.G. (1978). A Golgi study of cell types in the hilar region of the hippocampus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 182, 851–914.
- Amaral, D.G., Scharfman, H.E., and Lavenex, P. (2007). The dentate gyrus: fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies). *Prog. Brain Res.* 163, 3–22.
- Ambrosini, M.V., and Giuditta, A. (2001). Learning and sleep: the sequential hypothesis. *Sleep Med. Rev.* 5, 477–490.
- Ambrosini, M.V., Sadile, A.G., Gironi Carnevale, U.A., Mattiaccio, M., and Giuditta, A. (1988a). The sequential hypothesis on sleep function. I. Evidence that the structure of sleep depends on the nature of the previous waking experience. *Physiol. Behav.* 43, 325–337.
- Ambrosini, M.V., Sadile, A.G., Gironi Carnevale, U.A., Mattiaccio, A., and Giuditta, A. (1988b). The sequential hypothesis on sleep function. II. A correlative study between sleep variables and newly synthesized brain DNA. *Physiol. Behav.* 43, 339–350.
- Ambrosini, M.V., Langella, M., Gironi Carnevale, U.A., and Giuditta, A. (1992). The sequential hypothesis of sleep function. III. The structure of postacquisition sleep in learning and nonlearning rats. *Physiol. Behav.* 51, 217–226.
- Ambrosini, M.V., Mariucci, G., Bruscellini, G., Colarieti, L., and Giuditta, A. (1995). Sequential hypothesis of sleep function. V. Lengthening of post-trial SS episodes in reminiscent rats. *Physiol. Behav.* 58, 1043–1049.
- Andersen, P., Holmqvist, B., and Voorhoeve, P. (1966). Entorhinal Activation of Dentate Granule Cells. *Acta Physiol. Scand.* 66, 448-+.
- Angenstein, F., Krautwald, K., Wetzel, W., and Scheich, H. (2013). Perforant pathway stimulation as a conditioned stimulus for active avoidance learning triggers BOLD responses in various target regions of the hippocampus: a combined fMRI and electrophysiological study. *NeuroImage* 75, 213–227.
- Antony, J.W., Piloto, L., Wang, M., Pacheco, P., Norman, K.A., and Paller, K.A. (2018). Sleep Spindle Refractoriness Segregates Periods of Memory Reactivation. *Curr. Biol. CB* 28, 1736-1743.e4.
- Anwyl, R., Mulkeen, D., and Rowan, M.J. (1989). The role of N-methyl-D-aspartate receptors in the generation of short-term potentiation in the rat hippocampus. *Brain Res.* 503, 148–151.
- Arnal, P.J., Sauvet, F., Leger, D., van Beers, P., Bayon, V., Bougard, C., Rabat, A., Millet, G.Y., and Chennaoui, M. (2015). Benefits of Sleep Extension on Sustained Attention and Sleep Pressure Before and During Total Sleep Deprivation and Recovery. *Sleep* 38, 1935–1943.

- Arruda-Carvalho, M., Sakaguchi, M., Akers, K.G., Josselyn, S.A., and Frankland, P.W. (2011). Posttraining Ablation of Adult-Generated Neurons Degrades Previously Acquired Memories. *J. Neurosci.* *31*, 15113–15127.
- Artola, A., von Frijtag, J.C., Fermont, P.C.J., Gispen, W.H., Schrama, L.H., Kamal, A., and Spruijt, B.M. (2006). Long-lasting modulation of the induction of LTD and LTP in rat hippocampal CA1 by behavioural stress and environmental enrichment. *Eur. J. Neurosci.* *23*, 261–272.
- Atkinson, R.C., and Shiffrin, R.M. (1968). Chapter: Human memory: A proposed system and its control processes (Volume 2). In *The Psychology of Learning and Motivation*, (New York, NY: Academic Press: Spence K.W., Spence J.T.), pp. 89–195.
- Awasthi, A., Ramachandran, B., Ahmed, S., Benito, E., Shinoda, Y., Nitzan, N., Heukamp, A., Rannio, S., Martens, H., Barth, J., et al. (2018). Synaptotagmin-3 drives AMPA receptor endocytosis, depression of synapse strength, and forgetting. *Science* eaav1483.
- Axmacher, N., Mormann, F., Fernández, G., Elger, C.E., and Fell, J. (2006). Memory formation by neuronal synchronization. *Brain Res. Rev.* *52*, 170–182.
- Axmacher, N., Henseler, M.M., Jensen, O., Weinreich, I., Elger, C.E., and Fell, J. (2010). Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *107*, 3228–3233.
- Azab, M., Stark, S.M., and Stark, C.E.L. (2014). Contributions of human hippocampal subfields to spatial and temporal pattern separation. *Hippocampus* *24*, 293–302.
- Baddeley, A. (2010). Working memory. *Curr. Biol.* *20*, R136–R140.
- Baddeley, A. (2012). Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annu. Rev. Psychol.* *63*, 1–29.
- Bannerman, D.M., Yee, B.K., Good, M.A., Heupel, M.J., Iversen, S.D., and Rawlins, J.N. (1999). Double dissociation of function within the hippocampus: a comparison of dorsal, ventral, and complete hippocampal cytotoxic lesions. *Behav. Neurosci.* *113*, 1170–1188.
- Barco, A., Alarcon, J.M., and Kandel, E.R. (2002). Expression of constitutively active CREB protein facilitates the late phase of long-term potentiation by enhancing synaptic capture. *Cell* *108*, 689–703.
- Barnes, C.A., McNaughton, B.L., Goddard, G.V., Douglas, R.M., and Adamec, R. (1977). Circadian rhythm of synaptic excitability in rat and monkey central nervous system. *Science* *197*, 91–92.
- Bartlett, F.C. (1932). *Remembering: A study in experimental and social psychology* (New York, NY, US: Cambridge University Press).
- Bashir, Z.I., Jane, D.E., Sunter, D.C., Watkins, J.C., and Collingridge, G.L. (1993). Metabotropic glutamate receptors contribute to the induction of long-term depression in the CA1 region of the hippocampus. *Eur. J. Pharmacol.* *239*, 265–266.
- Battaglia, F.P., Sutherland, G.R., and McNaughton, B.L. (2004). Hippocampal sharp wave bursts coincide with neocortical “up-state” transitions. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* *11*, 697–704.
- Bayazitov, I.T., Richardson, R.J., Fricke, R.G., and Zakharenko, S.S. (2007). Slow presynaptic and fast postsynaptic components of compound long-term potentiation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *27*, 11510–11521.
- Beaman, C.P. (2010). Working Memory and Working Attention: What Could Possibly Evolve? *Curr. Anthropol.* *51*, S27–S38.
- Bear, M.F., and Abraham, W.C. (1996). Long-term depression in hippocampus. *Annu. Rev. Neurosci.* *19*, 437–462.
- Behrens, C.J., van den Boom, L.P., de Hoz, L., Friedman, A., and Heinemann, U. (2005). Induction of sharp wave-ripple complexes in vitro and reorganization of hippocampal networks. *Nat. Neurosci.* *8*, 1560–1567.
- Benchenane, K., Peyrache, A., Khamassi, M., Tierney, P.L., Gioanni, Y., Battaglia, F.P., and Wiener, S.I. (2010). Coherent theta oscillations and reorganization of spike timing in the hippocampal- prefrontal network upon learning. *Neuron* *66*, 921–936.
- Bernier, B.E., Lacagnina, A.F., Ayoub, A., Shue, F., Zemelman, B.V., Krasne, F.B., and Drew, M.R. (2017). Dentate Gyrus Contributes to Retrieval as well as Encoding: Evidence from Context Fear Conditioning, Recall, and Extinction. *J. Neurosci.* *37*, 6359–6371.
- Berry, J.A., and Davis, R.L. (2014). Active forgetting of olfactory memories in *Drosophila*. *Prog. Brain Res.* *208*, 39–62.
- Berry, J.A., Cervantes-Sandoval, I., Nicholas, E.P., and Davis, R.L. (2012). Dopamine is required for learning and forgetting in *Drosophila*. *Neuron* *74*, 530–542.
- Bigelow, J., and Poremba, A. (2015). Item-nonspecific proactive interference in monkeys’ auditory short-term memory. *Hear. Res.* *327*, 69–77.

- Binder, S., Rawohl, J., Born, J., and Marshall, L. (2013). Transcranial slow oscillation stimulation during NREM sleep enhances acquisition of the radial maze task and modulates cortical network activity in rats. *Front. Behav. Neurosci.* *7*, 220.
- Bingman, V.P., and Muzio, R.N. (2017). Reflections on the Structural-Functional Evolution of the Hippocampus: What Is the Big Deal about a Dentate Gyrus? *Brain. Behav. Evol.* *90*, 53–61.
- Blackstad, T.W. (1958). On the termination of some afferents to the hippocampus and fascia dentata; an experimental study in the rat. *Acta Anat. Basel* *35*.
- Blaise, J.H., and Hartman, R.A. (2013). Stimulation of perforant path fibers induces LTP concurrently in amygdala and hippocampus in awake freely behaving rats. *Neural Plast.* *2013*, 565167.
- Bliss, T.V.P., and Gardner-Medwin, A.R. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.* *232*, 357–374.
- Bliss, T.V.P., and Lømo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.* *232*, 331–356.
- Bloch, V., and Laroche, S. (1985). Enhancement of long-term potentiation in the rat dentate gyrus by post-trial stimulation of the reticular formation. *J. Physiol.* *360*, 215–231.
- Blundell, J., Kouser, M., and Powell, C.M. (2008). Systemic inhibition of mammalian target of rapamycin inhibits fear memory reconsolidation. *Neurobiol. Learn. Mem.* *90*, 28–35.
- Bódizs, R., Kántor, S., Szabó, G., Szűcs, A., Erőss, L., and Halász, P. (2001). Rhythmic hippocampal slow oscillation characterizes REM sleep in humans. *Hippocampus* *11*, 747–753.
- Bohbot, V., Otáhal, P., Liu, Z., Nadel, L., and Bures, J. (1996). Electroconvulsive shock and lidocaine reveal rapid consolidation of spatial working memory in the water maze. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *93*, 4016–4019.
- Bontempi, B., Laurent-Demir, C., Destrade, C., and Jaffard, R. (1999). Time-dependent reorganization of brain circuitry underlying long-term memory storage. *Nature* *400*, 671–675.
- Borbély, A.A., and Tobler, I. (2011). Manifestations and functional implications of sleep homeostasis. *Handb. Clin. Neurol.* *98*, 205–213.
- Borovac, J., Bosch, M., and Okamoto, K. (2018). Regulation of actin dynamics during structural plasticity of dendritic spines: Signaling messengers and actin-binding proteins. *Mol. Cell. Neurosci.* *91*, 122–130.
- Bott, J.-B., Muller, M.-A., Jackson, J., Aubert, J., Cassel, J.-C., Mathis, C., and Goutagny, R. (2016). Spatial Reference Memory is Associated with Modulation of Theta-Gamma Coupling in the Dentate Gyrus. *Cereb. Cortex* *26*, 3744–3753.
- Bourtchuladze, R., Frenguelli, B., Blendy, J., Cioffi, D., Schutz, G., and Silva, A.J. (1994). Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP-responsive element-binding protein. *Cell* *79*, 59–68.
- Boyce, R., Glasgow, S.D., Williams, S., and Adamantidis, A. (2016). Causal evidence for the role of REM sleep theta rhythm in contextual memory consolidation. *Science* *352*, 812–816.
- Bragin, A., Jando, G., Nadasdy, Z., Hetke, J., Wise, K., and Buzsáki, G. (1995). Gamma (40-100-Hz) Oscillation in the Hippocampus of the Behaving Rat. *J. Neurosci.* *15*, 47–60.
- Bramham, C.R., and Messaoudi, E. (2005). BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Prog. Neurobiol.* *76*, 99–125.
- Bramham, C.R., and Srebro, B. (1989). Synaptic plasticity in the hippocampus is modulated by behavioral state. *Brain Res.* *493*, 74–86.
- Bramham, C.R., Maho, C., and Laroche, S. (1994). Suppression of long-term potentiation induction during alert wakefulness but not during “enhanced” REM sleep after avoidance learning. *Neuroscience* *59*, 501–509.
- Brankač, J., Scheffzük, C., Kukushka, V.I., Vyssotski, A.L., Tort, A.B.L., and Draguhn, A. (2012). Distinct features of fast oscillations in phasic and tonic rapid eye movement sleep. *J. Sleep Res.* *21*, 630–633.
- Brayda-Bruno, L., Mons, N., Yee, B.K., Micheau, J., Abrous, D.N., Nogues, X., and Marighetto, A. (2013). Partial loss in septo-hippocampal cholinergic neurons alters memory-dependent measures of brain connectivity without overt memory deficits. *Neurobiol. Dis.* *54*, 372–381.
- Brown, J. (1958). Some Tests of the Decay Theory of Immediate Memory. *Q. J. Exp. Psychol.* *10*, 12–21.
- Brown, R.M., and Robertson, E.M. (2007). Off-line processing: reciprocal interactions between declarative and procedural memories. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *27*, 10468–10475.
- Brun, V.H., Ytterbo, K., Morris, R.G., Moser, M.B., and Moser, E.I. (2001). Retrograde amnesia for spatial memory induced by NMDA receptor-mediated long-term potentiation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *21*, 356–362.

- Buchanan, K.A., Petrovic, M.M., Chamberlain, S.E.L., Marrion, N.V., and Mellor, J.R. (2010). Facilitation of long-term potentiation by muscarinic M(1) receptors is mediated by inhibition of SK channels. *Neuron* 68, 948–963.
- Buchegger, J., Fritsch, R., Meier-Koll, A., and Riehle, H. (1991). Does trampolining and anaerobic physical fitness affect sleep? *Percept. Mot. Skills* 73, 243–252.
- Burgess, N., Maguire, E.A., and O’Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron* 35, 625–641.
- Burghardt, N.S., Park, E.H., Hen, R., and Fenton, A.A. (2012). Adult-born hippocampal neurons promote cognitive flexibility in mice. *Hippocampus* 22, 1795–1808.
- Bushey, D., Tononi, G., and Cirelli, C. (2011). Sleep and Synaptic Homeostasis: Structural Evidence in *Drosophila*. *Science* 332, 1576–1581.
- Buzsáki, G. (2002). Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron* 33, 325–340.
- Buzsáki, G., and Wang, X.-J. (2012). Mechanisms of Gamma Oscillations. In *Annual Review of Neuroscience*, Vol 35, S.E. Hyman, ed. (Palo Alto: Annual Reviews), pp. 203–225.
- Buzsáki, G., Anastassiou, C.A., and Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 407–420.
- Calais, J.B., Ojopi, E.B., Morya, E., Sameshima, K., and Ribeiro, S. (2015). Experience-dependent upregulation of multiple plasticity factors in the hippocampus during early REM sleep. *Neurobiol. Learn. Mem.* 122, 19–27.
- Cammarota, M., Bevilaqua, L.R.M., Vianna, M.R.M., Medina, J.H., and Izquierdo, I. (2007). The extinction of conditioned fear: Structural and molecular basis and therapeutic use. [A extinção do medo condicionado: Bases estruturais e moleculares e utilização terapêutica.]. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 29, 80–85.
- Canals, S., Beyerlein, M., Merkle, H., and Logothetis, N.K. (2009). Functional MRI evidence for LTP-induced neural network reorganization. *Curr. Biol. CB* 19, 398–403.
- Canolty, R.T., and Knight, R.T. (2010). The functional role of cross-frequency coupling. *Trends Cogn. Sci.* 14, 506–515.
- Caroni, P., Donato, F., and Muller, D. (2012). Structural plasticity upon learning: regulation and functions. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 478–490.
- Carr, M.F., Karlsson, M.P., and Frank, L.M. (2012). Transient Slow Gamma Synchrony Underlies Hippocampal Memory Replay. *Neuron* 75, 700–713.
- Carretero-Guillén, A., Pacheco-Calderón, R., Delgado-García, J.M., and Gruart, A. (2015). Involvement of hippocampal inputs and intrinsic circuit in the acquisition of context and cues during classical conditioning in behaving rabbits. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 25, 1278–1289.
- Castillo, P.E., Janz, R., Südhof, T.C., Tzounopoulos, T., Malenka, R.C., and Nicoll, R.A. (1997). Rab3A is essential for mossy fibre long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 388, 590–593.
- Chaillan, F.A., Truchet, B., Roman, F.S., and Soumireu-Mourat, B. (1999). Early polysynaptic potentiation recorded in the dentate gyrus during an associative learning task. *Neuroscience* 94, 443–451.
- Chaillan, F.A., Truchet, B., and Roman, F.S. (2008). Extracellular recordings of rodents in vivo: their contribution to integrative neuroscience. *J. Integr. Neurosci.* 7, 287–313.
- Chauvette, S., Seigneur, J., and Timofeev, I. (2012). Sleep oscillations in the thalamocortical system induce long-term neuronal plasticity. *Neuron* 75, 1105–1113.
- Chawla, M.K., Guzowski, J.F., Ramirez-Amaya, V., Lipa, P., Hoffman, K.L., Marriott, L.K., Worley, P.F., McNaughton, B.L., and Barnes, C.A. (2005). Sparse, environmentally selective expression of Arc RNA in the upper blade of the rodent fascia dentata by brief spatial experience. *Hippocampus* 15, 579–586.
- Chen, A., Muzzio, I.A., Malleret, G., Bartsch, D., Verbitsky, M., Pavlidis, P., Yonan, A.L., Vronskaya, S., Grody, M.B., Cepeda, I., et al. (2003). Inducible enhancement of memory storage and synaptic plasticity in transgenic mice expressing an inhibitor of ATF4 (CREB-2) and C/EBP proteins. *Neuron* 39, 655–669.
- Cheng, N.Y. (1929). Retroactive effect and degree of similarity. *J. Exp. Psychol.* 12, 444–449.
- Chernik, D.A. (1972). Effect of REM sleep deprivation on learning and recall by humans. *Percept. Mot. Skills* 34, 283–294.
- Cho, Y.H., Giese, K.P., Tanila, H., Silva, A.J., and Eichenbaum, H. (1998). Abnormal hippocampal spatial representations in alpha CaMKII286A and CREB alpha Delta- mice. *Science* 279, 867–869.
- Cirelli, C., Gutierrez, C.M., and Tononi, G. (2004). Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression. *Neuron* 41, 35–43.

- Citri, A., and Malenka, R.C. (2008). Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 33, 18–41.
- Clarke, J.R., Cammarota, M., Gruart, A., Izquierdo, I., and Delgado-García, J.M. (2010). Plastic modifications induced by object recognition memory processing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 2652–2657.
- Clelland, C.D., Choi, M., Romberg, C., Clemenson, G.D., Fragniere, A., Tyers, P., Jessberger, S., Saksida, L.M., Barker, R.A., Gage, F.H., et al. (2009). A Functional Role for Adult Hippocampal Neurogenesis in Spatial Pattern Separation. *Science* 325, 210–213.
- Clemens, Z., Fabó, D., and Halász, P. (2005). Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience* 132, 529–535.
- Cohen, N.J., and Squire, L.R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science* 210, 207–210.
- Cohen, J.S., Reid, S., and Chew, K. (1994). Effects of varying trial distribution, intra- and extramaze cues, and amount of reward on proactive interference in the radial maze. *Anim. Learn. Behav.* 22, 134–142.
- Cohen, M.X., Elger, C.E., and Fell, J. (2009). Oscillatory activity and phase-amplitude coupling in the human medial frontal cortex during decision making. *J. Cogn. Neurosci.* 21, 390–402.
- Colino, A., and Malenka, R.C. (1993). Mechanisms underlying induction of long-term potentiation in rat medial and lateral perforant paths in vitro. *J. Neurophysiol.* 69, 1150–1159.
- Collingridge, G.L., Kehrl, S.J., and McLennan, H. (1983). Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J. Physiol.* 334, 33–46.
- Collingridge, G.L., Isaac, J.T.R., and Wang, Y.T. (2004). Receptor trafficking and synaptic plasticity. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 952–962.
- Collingridge, G.L., Peineau, S., Howland, J.G., and Wang, Y.T. (2010). Long-term depression in the CNS. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 459–473.
- Cooper, L.N., and Bear, M.F. (2012). The BCM theory of synapse modification at 30: interaction of theory with experiment. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 798–810.
- Coulter, D.A., Lo Turco, J.J., Kubota, M., Disterhoft, J.F., Moore, J.W., and Alkon, D.L. (1989). Classical conditioning reduces amplitude and duration of calcium-dependent afterhyperpolarization in rabbit hippocampal pyramidal cells. *J. Neurophysiol.* 61, 971–981.
- Cowan, N. (2001). The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behav. Brain Sci.* 24, 87–114; discussion 114–185.
- Cowan, N. (2005). Working memory capacity limits. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 19, 51–57.
- Cowan, N. (2008). What are the differences between long-term, short-term, and working memory? *Prog. Brain Res.* 169, 323–338.
- Cowan, N., Saults, J.S., and Nugent, L.D. (1997). The role of absolute and relative amounts of time in forgetting within immediate memory: The case of tone-pitch comparisons. *Psychon. Bull. Rev.* 4, 393–397.
- Cowan, N., Beschin, N., and Della Sala, S. (2004). Verbal recall in amnesiacs under conditions of diminished retroactive interference. *Brain* 127, 825–834.
- Creer, D.J., Romberg, C., Saksida, L.M., van Praag, H., and Bussey, T.J. (2010). Running enhances spatial pattern separation in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 2367–2372.
- Cressant, A., Besson, M., Suarez, S., Cormier, A., and Granon, S. (2007). Spatial learning in Long-Evans Hooded rats and C57BL/6J mice: different strategies for different performance. *Behav. Brain Res.* 177, 22–29.
- Crick, F., and Mitchison, G. (1983). The function of dream sleep. *Nature* 304, 111–114.
- Csicsvari, J., and Dupret, D. (2014). Sharp wave/ripple network oscillations and learning-associated hippocampal maps. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 369, 20120528.
- Csicsvari, J., Hirase, H., Czurkó, A., Mamiya, A., and Buzsáki, G. (1999). Fast network oscillations in the hippocampal CA1 region of the behaving rat. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 19, RC20.
- Csicsvari, J., Jamieson, B., Wise, K.D., and Buzsáki, G. (2003). Mechanisms of gamma oscillations in the hippocampus of the behaving rat. *Neuron* 37, 311–322.
- Cubelli, R. (2010). *A new taxonomy of memory and forgetting* (Hove: Psychology Press).
- Cuddy, L.J., and Jacoby, L.L. (1982). When forgetting helps memory: an analysis of repetition effects. *J. Verbal Learn. Verbal Behav.* 21, 451–467.
- Cummings, J.A., Mulkey, R.M., Nicoll, R.A., and Malenka, R.C. (1996). Ca²⁺ signaling requirements for long-term depression in the hippocampus. *Neuron* 16, 825–833.

- Dalton, G.L., Wu, D.C., Wang, Y.T., Floresco, S.B., and Phillips, A.G. (2012). NMDA GluN2A and GluN2B receptors play separate roles in the induction of LTP and LTD in the amygdala and in the acquisition and extinction of conditioned fear. *Neuropharmacology* 62, 797–806.
- Dan, Y., and Poo, M.-M. (2006). Spike timing-dependent plasticity: from synapse to perception. *Physiol. Rev.* 86, 1033–1048.
- Danielson, N.B., Kaifosh, P., Zaremba, J.D., Lovett-Barron, M., Tsai, J., Denny, C.A., Balough, E.M., Goldberg, A.R., Drew, L.J., Hen, R., et al. (2016). Distinct Contribution of Adult-Born Hippocampal Granule Cells to Context Encoding. *Neuron* 90, 101–112.
- Danysz, W., Zajaczkowski, W., and Parsons, C.G. (1995). Modulation of learning processes by ionotropic glutamate receptor ligands. *Behav. Pharmacol.* 6, 455–474.
- Datta, S. (2000). Avoidance task training potentiates phasic pontine-wave density in the rat: A mechanism for sleep-dependent plasticity. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 20, 8607–8613.
- Datta, S., and O'Malley, M.W. (2013). Fear extinction memory consolidation requires potentiation of pontine-wave activity during REM sleep. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 33, 4561–4569.
- Datta, S., Mavanji, V., Ulloor, J., and Patterson, E.H. (2004). Activation of phasic pontine-wave generator prevents rapid eye movement sleep deprivation-induced learning impairment in the rat: a mechanism for sleep-dependent plasticity. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 24, 1416–1427.
- Datta, S., Li, G., and Auerbach, S. (2008). Activation of phasic pontine-wave generator in the rat: a mechanism for expression of plasticity-related genes and proteins in the dorsal hippocampus and amygdala. *Eur. J. Neurosci.* 27, 1876–1892.
- Davis, R.L., and Zhong, Y. (2017). The Biology of Forgetting-A Perspective. *Neuron* 95, 490–503.
- Deng, W., Aimone, J.B., and Gage, F.H. (2010). New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 339–350.
- Deng, W., Mayford, M., and Gage, F.H. (2013). Selection of distinct populations of dentate granule cells in response to inputs as a mechanism for pattern separation in mice. *ELife* 2, e00312.
- Denny, C.A., Burghardt, N.S., Schachter, D.M., Hen, R., and Drew, M.R. (2012). 4- to 6-week-old adult-born hippocampal neurons influence novelty-evoked exploration and contextual fear conditioning. *Hippocampus* 22, 1188–1201.
- Derkach, V., Barria, A., and Soderling, T.R. (1999). Ca²⁺/calmodulin-kinase II enhances channel conductance of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate type glutamate receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96, 3269–3274.
- Deshmukh, S.S., and Knierim, J.J. (2011). Representation of non-spatial and spatial information in the lateral entorhinal cortex. *Front. Behav. Neurosci.* 5, 69.
- Desmedt, A., Marighetto, A., Richter-Levin, G., and Calandreau, L. (2015). Adaptive emotional memory: the key hippocampal-amygdalar interaction. *Stress Amst. Neth.* 18, 297–308.
- Dias, B.G., and Ressler, K.J. (2014). Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. *Nat. Neurosci.* 17, 89–96.
- Diekelmann, S., and Born, J. (2010). SLEEP The memory function of sleep. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 114–126.
- Dieni, C.V., Nietz, A.K., Panichi, R., Wadiche, J.I., and Overstreet-Wadiche, L. (2013). Distinct Determinants of Sparse Activation during Granule Cell Maturation. *J. Neurosci.* 33, 19131–19142.
- van Dijk, M.T., and Fenton, A.A. (2018). On How the Dentate Gyrus Contributes to Memory Discrimination. *Neuron* 98, 832+.
- Dolcos, F., LaBar, K.S., and Cabeza, R. (2005). Remembering one year later: role of the amygdala and the medial temporal lobe memory system in retrieving emotional memories. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 2626–2631.
- Dong, T., He, J., Wang, S., Wang, L., Cheng, Y., and Zhong, Y. (2016). Inability to activate Rac1-dependent forgetting contributes to behavioral inflexibility in mutants of multiple autism-risk genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 113, 7644–7649.
- Dong, Z., Han, H., Li, H., Bai, Y., Wang, W., Tu, M., Peng, Y., Zhou, L., He, W., Wu, X., et al. (2015). Long-term potentiation decay and memory loss are mediated by AMPAR endocytosis. *J. Clin. Invest.* 125, 234–247.
- Doyère, V., Srebro, B., and Laroche, S. (1997a). Heterosynaptic LTD and Depotentialiation in the Medial Perforant Path of the Dentate Gyrus in the Freely Moving Rat. *J. Neurophysiol.* 77, 571–578.
- Doyère, V., Srebro, B., and Laroche, S. (1997b). Heterosynaptic LTD and depotentialiation in the medial perforant path of the dentate gyrus in the freely moving rat. *J. Neurophysiol.* 77, 571–578.

- Draaisma, D., and Vincent, P. (2000). *Metaphors of Memory: A History of Ideas about the Mind* (Cambridge, U.K. ; New York: Cambridge University Press).
- Drew, L.J., Fusi, S., and Hen, R. (2013). Adult neurogenesis in the mammalian hippocampus: why the dentate gyrus? *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 20, 710–729.
- Drew, M.R., Denny, C.A., and Hen, R. (2010). Arrest of adult hippocampal neurogenesis in mice impairs single-but not multiple-trial contextual fear conditioning. *Behav. Neurosci.* 124, 446–454.
- Drosopoulos, S., Schulze, C., Fischer, S., and Born, J. (2007). Sleep's function in the spontaneous recovery and consolidation of memories. *J. Exp. Psychol. Gen.* 136, 169–183.
- Dudchenko, P.A. (2001). How do animals actually solve the T maze? *Behav. Neurosci.* 115, 850–860.
- Dudchenko, P.A. (2004). An overview of the tasks used to test working memory in rodents. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 28, 699–709.
- Dudek, S.M., and Bear, M.F. (1992). Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 89, 4363–4367.
- Duffy, S., Labrie, V., and Roder, J.C. (2008). D-serine augments NMDA-NR2B receptor-dependent hippocampal long-term depression and spatial reversal learning. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 33, 1004–1018.
- Duncan, C.P. (1949). The retroactive effect of electroshock on learning. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 42, 32–44.
- Dupret, D., Revest, J.-M., Koehl, M., Ichas, F., De Giorgi, F., Costet, P., Abrous, D.N., and Piazza, P.V. (2008). Spatial relational memory requires hippocampal adult neurogenesis. *PLoS One* 3, e1959.
- Dupret, D., O'Neill, J., Pleydell-Bouverie, B., and Csicsvari, J. (2010). The reorganization and reactivation of hippocampal maps predict spatial memory performance. *Nat. Neurosci.* 13, 995–1002.
- Durstewitz, D., Seamans, J.K., and Sejnowski, T.J. (2000). Neurocomputational models of working memory. *Nat. Neurosci.* 3 *Suppl.*, 1184–1191.
- Ebbinghaus, H. (1885). *Memory: a contribution to experimental psychology.* (Originally in German, *Ueber das Gedächtnis: Untersuchungen zur experimentellen Psychologie*).
- Ehrlich, I., and Malinow, R. (2004). Postsynaptic density 95 controls AMPA receptor incorporation during long-term potentiation and experience-driven synaptic plasticity. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 24, 916–927.
- Eichenbaum, H., Dudchenko, P., Wood, E., Shapiro, M., and Tanila, H. (1999). The hippocampus, memory, and place cells: is it spatial memory or a memory space? *Neuron* 23, 209–226.
- Engelmann, M. (2009). Competition between two memory traces for long-term recognition memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 91, 58–65.
- Epp, J.R., Silva Mera, R., Köhler, S., Josselyn, S.A., and Frankland, P.W. (2016). Neurogenesis-mediated forgetting minimizes proactive interference. *Nat. Commun.* 7, 10838.
- Erickson, M.A., Maramba, L.A., and Lisman, J. (2010). A single brief burst induces GluR1-dependent associative short-term potentiation: a potential mechanism for short-term memory. *J. Cogn. Neurosci.* 22, 2530–2540.
- Eschenko, O., Mölle, M., Born, J., and Sara, S.J. (2006). Elevated sleep spindle density after learning or after retrieval in rats. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 12914–12920.
- Eschenko, O., Ramadan, W., Mölle, M., Born, J., and Sara, S.J. (2008). Sustained increase in hippocampal sharp-wave ripple activity during slow-wave sleep after learning. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 15, 222–228.
- Eschenko, O., Magri, C., Panzeri, S., and Sara, S.J. (2012). Noradrenergic neurons of the locus coeruleus are phase locked to cortical up-down states during sleep. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 22, 426–435.
- Estes, W.K. (1986). Memory for temporal information. In Michon JA, Jackson JL, Editors. *Time, Mind, and Behavior*. New York: Springer-Verlag, pp. 151–168.
- Etkin, A., Alarcón, J.M., Weisberg, S.P., Touzani, K., Huang, Y.Y., Nordheim, A., and Kandel, E.R. (2006). A role in learning for SRF: deletion in the adult forebrain disrupts LTD and the formation of an immediate memory of a novel context. *Neuron* 50, 127–143.
- Eysenck, M.W. (2004). *Psychology: An International Perspective* (Taylor & Francis).
- Fanselow, M.S., and Dong, H.-W. (2010). Are the Dorsal and Ventral Hippocampus Functionally Distinct Structures? *Neuron* 65, 7–19.
- Fernández-Lamo, I., Delgado-García, J.M., and Gruart, A. (2018). When and Where Learning is Taking Place: Multisynaptic Changes in Strength During Different Behaviors Related to the Acquisition of an Operant Conditioning Task by Behaving Rats. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 28, 1011–1023.

- Fernández-Monreal, M., Brown, T.C., Royo, M., and Esteban, J.A. (2012). The balance between receptor recycling and trafficking toward lysosomes determines synaptic strength during long-term depression. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *32*, 13200–13205.
- Ficca, G., Lombardo, P., Rossi, L., and Salzarulo, P. (2000). Morning recall of verbal material depends on prior sleep organization. *Behav. Brain Res.* *112*, 159–163.
- Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A.L., and Born, J. (2002). Sleep forms memory for finger skills. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *99*, 11987–11991.
- Fischer, S., Drosopoulos, S., Tsen, J., and Born, J. (2006). Implicit learning -- explicit knowing: a role for sleep in memory system interaction. *J. Cogn. Neurosci.* *18*, 311–319.
- Fishbein, W., Kastaniotis, C., and Chattman, D. (1974). Paradoxical sleep: prolonged augmentation following learning. *Brain Res.* *79*, 61–75.
- Flood, J., Rosenzweig, M., Bennett, E., and Orme, A. (1973). Influence of Duration of Protein-Synthesis Inhibition on Memory. *Physiol. Behav.* *10*, 555–562.
- Foster, D.J., and Wilson, M.A. (2006). Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. *Nature* *440*, 680–683.
- Fox, S.E., Wolfson, S., and Ranck, J.B. (1986). Hippocampal theta rhythm and the firing of neurons in walking and urethane anesthetized rats. *Exp. Brain Res.* *62*, 495–508.
- Fraize, N., Carponcy, J., Joseph, M.A., Comte, J.-C., Luppi, P.-H., Libourel, P.-A., Salin, P.-A., Malleret, G., and Parmentier, R. (2016). Levels of Interference in Long and Short-Term Memory Differentially Modulate Non-REM and REM Sleep. *Sleep* *39*, 2173–2188.
- Fraize, N., Hamieh, A.M., Joseph, M.A., Touret, M., Parmentier, R., Salin, P.A., and Malleret, G. (2017). Differential changes in hippocampal CaMKII and GluA1 activity after memory training involving different levels of adaptive forgetting. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* *24*, 86–94.
- Frankland, P.W., Bontempi, B., Talton, L.E., Kaczmarek, L., and Silva, A.J. (2004). The involvement of the anterior cingulate cortex in remote contextual fear memory. *Science* *304*, 881–883.
- Frankland, P.W., Köhler, S., and Josselyn, S.A. (2013). Hippocampal neurogenesis and forgetting. *Trends Neurosci.* *36*, 497–503.
- Freud, S. (1915). Repression. In *The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud*, pp. 146–158.
- Frey, U., and Morris, R.G. (1997). Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature* *385*, 533–536.
- Friese, U., Köster, M., Hassler, U., Martens, U., Trujillo-Barreto, N., and Gruber, T. (2013). Successful memory encoding is associated with increased cross-frequency coupling between frontal theta and posterior gamma oscillations in human scalp-recorded EEG. *NeuroImage* *66*, 642–647.
- Fuster, J.M. (2001). The prefrontal cortex--an update: time is of the essence. *Neuron* *30*, 319–333.
- Fuster, J.M., and Alexander, G.E. (1971). Neuron activity related to short-term memory. *Science* *173*, 652–654.
- Fyhn, M., Molden, S., Witter, M.P., Moser, E.I., and Moser, M.-B. (2004). Spatial Representation in the Entorhinal Cortex. *Science* *305*, 1258–1264.
- Gais, S., Mölle, M., Helms, K., and Born, J. (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *22*, 6830–6834.
- Gais, S., Albouy, G., Boly, M., Dang-Vu, T.T., Darsaud, A., Desseilles, M., Rauchs, G., Schabus, M., Sterpenich, V., Vandewalle, G., et al. (2007). Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *104*, 18778–18783.
- Gallistel, C.R., and Matzel, L.D. (2013). The neuroscience of learning: beyond the Hebbian synapse. *Annu. Rev. Psychol.* *64*, 169–200.
- Gao, A., Xia, F., Guskjolen, A.J., Ramsaran, A.I., Santoro, A., Josselyn, S.A., and Frankland, P.W. (2018). Elevation of Hippocampal Neurogenesis Induces a Temporally Graded Pattern of Forgetting of Contextual Fear Memories. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *38*, 3190–3198.
- Gardner, R.S., Uttaro, M.R., Fleming, S.E., Suarez, D.F., Ascoli, G.A., and Dumas, T.C. (2013). A secondary working memory challenge preserves primary place strategies despite overtraining. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* *20*, 648–656.
- Garner, A.R., Rowland, D.C., Hwang, S.Y., Baumgaertel, K., Roth, B.L., Kentros, C., and Mayford, M. (2012). Generation of a synthetic memory trace. *Science* *335*, 1513–1516.
- Ge, S., Yang, C., Hsu, K., Ming, G., and Song, H. (2007). A Critical Period for Enhanced Synaptic Plasticity in Newly Generated Neurons of the Adult Brain. *Neuron* *54*, 559–566.

- Genoux, D., Haditsch, U., Knobloch, M., Michalon, A., Storm, D., and Mansuy, I.M. (2002). Protein phosphatase 1 is a molecular constraint on learning and memory. *Nature* *418*, 970–975.
- Gervasoni, D., Lin, S.-C., Ribeiro, S., Soares, E.S., Pantoja, J., and Nicolelis, M.A.L. (2004). Global forebrain dynamics predict rat behavioral states and their transitions. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *24*, 11137–11147.
- Giese, K.P., Peters, M., and Vernon, J. (2001). Modulation of excitability as a learning and memory mechanism: a molecular genetic perspective. *Physiol. Behav.* *73*, 803–810.
- Gilbert, P.E., Kesner, R.P., and DeCoteau, W.E. (1998). Memory for spatial location: Role of the hippocampus in mediating spatial pattern separation. *J. Neurosci.* *18*, 804–810.
- Gilbert, P.E., Kesner, R.P., and Lee, I. (2001). Dissociating hippocampal subregions: double dissociation between dentate gyrus and CA1. *Hippocampus* *11*, 626–636.
- Gil-Sanz, C., Delgado-García, J.M., Fairén, A., and Gruart, A. (2008). Involvement of the mGluR1 receptor in hippocampal synaptic plasticity and associative learning in behaving mice. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* *18*, 1653–1663.
- Girardeau, G., Benchenane, K., Wiener, S.I., Buzsáki, G., and Zugaro, M.B. (2009). Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nat. Neurosci.* *12*, 1222–1223.
- Gisquet-Verrier, P., and Riccio, D.C. (2018). Memory integration: An alternative to the consolidation/reconsolidation hypothesis. *Prog. Neurobiol.* *171*, 15–31.
- Gisquet-Verrier, P., Lynch, J.F., Cutolo, P., Toledano, D., Ulmen, A., Jasnow, A.M., and Riccio, D.C. (2015). Integration of New Information with Active Memory Accounts for Retrograde Amnesia: A Challenge to the Consolidation/Reconsolidation Hypothesis? *J. Neurosci.* *35*, 11623–11633.
- Giuditta, A., Ambrosini, M.V., Montagnese, P., Mandile, P., Cotugno, M., Grassi Zucconi, G., and Vescia, S. (1995). The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behav. Brain Res.* *69*, 157–166.
- Glenberg, A.M. (1979). Component-levels theory of the effects of spacing of repetitions on recall and recognition. *Mem. Cognit.* *7*, 95–112.
- Glin, L., Arnaud, C., Berracochea, D., Galey, D., Jaffard, R., and Gottesmann, C. (1991). The intermediate stage of sleep in mice. *Physiol. Behav.* *50*, 951–953.
- Godden, D., and Baddeley, A. (1975). Context-Dependent Memory in 2 Natural Environments - Land and Underwater. *Br. J. Psychol.* *66*, 325–331.
- Gold, A.E., and Kesner, R.P. (2005). The role of the CA3 subregion of the dorsal hippocampus in spatial pattern completion in the rat. *Hippocampus* *15*, 808–814.
- Goldstein, A.N., and Walker, M.P. (2014). The role of sleep in emotional brain function. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* *10*, 679–708.
- Gómez, R.L., Bootzin, R.R., and Nadel, L. (2006). Naps promote abstraction in language-learning infants. *Psychol. Sci.* *17*, 670–674.
- Gonzalez, J., Morales, I.S., Villarreal, D.M., and Derrick, B.E. (2014). Low-frequency stimulation induces long-term depression and slow onset long-term potentiation at perforant path-dentate gyrus synapses in vivo. *J. Neurophysiol.* *111*, 1259–1273.
- González-Rueda, A., Pedrosa, V., Feord, R.C., Clopath, C., and Paulsen, O. (2018). Activity-Dependent Downscaling of Subthreshold Synaptic Inputs during Slow-Wave-Sleep-like Activity In Vivo. *Neuron* *0*.
- GoodSmith, D., Chen, X., Wang, C., Kim, S.H., Song, H., Burgalossi, A., Christian, K.M., and Knierim, J.J. (2017). Spatial Representations of Granule Cells and Mossy Cells of the Dentate Gyrus. *Neuron* *93*, 677–+.
- Goshen, I., Brodsky, M., Prakash, R., Wallace, J., Gradinaru, V., Ramakrishnan, C., and Deisseroth, K. (2011). Dynamics of retrieval strategies for remote memories. *Cell* *147*, 678–689.
- Gould, E., Beylin, A., Tanapat, P., Reeves, A., and Shors, T.J. (1999). Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat. Neurosci.* *2*, 260–265.
- Gourévitch, B., Kay, L.M., and Martin, C. (2010). Directional coupling from the olfactory bulb to the hippocampus during a go/no-go odor discrimination task. *J. Neurophysiol.* *103*, 2633–2641.
- Goutagny, R., Jackson, J., and Williams, S. (2009). Self-generated theta oscillations in the hippocampus. *Nat. Neurosci.* *12*, 1491–1493.
- Gräff, J., and Mansuy, I.M. (2008). Epigenetic codes in cognition and behaviour. *Behav. Brain Res.* *192*, 70–87.
- Granon, S., Vidal, C., Thinus-Blanc, C., Changeux, J.P., and Poucet, B. (1994). Working memory, response selection, and effortful processing in rats with medial prefrontal lesions. *Behav. Neurosci.* *108*, 883–891.

- Green, E.J., McNaughton, B.L., and Barnes, C.A. (1990). Exploration-dependent modulation of evoked responses in fascia dentata: dissociation of motor, EEG, and sensory factors and evidence for a synaptic efficacy change. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *10*, 1455–1471.
- Greenberg, R., and Pearlman, C. (1974). Cutting the REM nerve: an approach to the adaptive role of REM sleep. *Perspect. Biol. Med.* *17*, 513–521.
- Greenstein, Y.J., Pavlides, C., and Winson, J. (1988). Long-term potentiation in the dentate gyrus is preferentially induced at theta rhythm periodicity. *Brain Res.* *438*, 331–334.
- Grieves, R.M., and Jeffery, K.J. (2017). The representation of space in the brain. *Behav. Processes* *135*, 113–131.
- Grønli, J., Rempe, M.J., Clegern, W.C., Schmidt, M., and Wisor, J.P. (2016). Beta EEG reflects sensory processing in active wakefulness and homeostatic sleep drive in quiet wakefulness. *J. Sleep Res.* *25*, 257–268.
- Grosmark, A.D., Mizuseki, K., Pastalkova, E., Diba, K., and Buzsáki, G. (2012). REM Sleep Reorganizes Hippocampal Excitability. *Neuron* *75*, 1001–1007.
- Gruart, A., Muñoz, M.D., and Delgado-García, J.M. (2006). Involvement of the CA3-CA1 synapse in the acquisition of associative learning in behaving mice. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *26*, 1077–1087.
- Gruart, A., Benito, E., Delgado-García, J.M., and Barco, A. (2012). Enhanced cAMP response element-binding protein activity increases neuronal excitability, hippocampal long-term potentiation, and classical eyeblink conditioning in alert behaving mice. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *32*, 17431–17441.
- Gruart, A., Sánchez-Campusano, R., Fernández-Guizán, A., and Delgado-García, J.M. (2015). A Differential and Timed Contribution of Identified Hippocampal Synapses to Associative Learning in Mice. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* *25*, 2542–2555.
- Gu, Y., Arruda-Carvalho, M., Wang, J., Janoschka, S.R., Josselyn, S.A., Frankland, P.W., and Ge, S. (2012). Optical controlling reveals time-dependent roles for adult-born dentate granule cells. *Nat. Neurosci.* *15*, 1700–1706.
- Guitar, N.A., and Roberts, W.A. (2015). The interaction between working and reference spatial memories in rats on a radial maze. *Behav. Processes* *112*, 100–107.
- Gupta, A.S., van der Meer, M.A.A., Touretzky, D.S., and Redish, A.D. (2010). Hippocampal replay is not a simple function of experience. *Neuron* *65*, 695–705.
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M.-B., and Moser, E.I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* *436*, 801–806.
- Hainmueller, T., and Bartos, M. (2018). Parallel emergence of stable and dynamic memory engrams in the hippocampus. *Nature* *558*, 292-+.
- Hanse, E., and Gustafsson, B. (1992). Postsynaptic, but not presynaptic, activity controls the early time course of long-term potentiation in the dentate gyrus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *12*, 3226–3240.
- Hardt, O., Míguas, P.V., Hastings, M., Wong, J., and Nader, K. (2010). PKM zeta Maintains 1-Day- and 6-Day-Old Long-Term Object Location but Not Object Identity Memory in Dorsal Hippocampus. *Hippocampus* *20*, 691–695.
- Hardt, O., Nader, K., and Nadel, L. (2013). Decay happens: the role of active forgetting in memory. *Trends Cogn. Sci.* *17*, 111–120.
- Hargreaves, E.L., Rao, G., Lee, I., and Knierim, J.J. (2005). Major dissociation between medial and lateral entorhinal input to dorsal hippocampus. *Science* *308*, 1792–1794.
- Harney, S.C., Rowan, M., and Anwyl, R. (2006). Long-term depression of NMDA receptor-mediated synaptic transmission is dependent on activation of metabotropic glutamate receptors and is altered to long-term potentiation by low intracellular calcium buffering. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *26*, 1128–1132.
- Harris, K.M., Fiala, J.C., and Ostroff, L. (2003). Structural changes at dendritic spine synapses during long-term potentiation. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B-Biol. Sci.* *358*, 745–748.
- Hars, B., Hennevin, E., and Pasques, P. (1985). Improvement of learning by cueing during postlearning paradoxical sleep. *Behav. Brain Res.* *18*, 241–250.
- Hasselmo, M.E., and Bower, J.M. (1993). Acetylcholine and memory. *Trends Neurosci.* *16*, 218–222.
- Hawkins, D.M. (2004). The problem of overfitting. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* *44*, 1–12.
- Hayashi-Takagi, A., Yagishita, S., Nakamura, M., Shirai, F., Wu, Y.I., Loshbaugh, A.L., Kuhlman, B., Hahn, K.M., and Kasai, H. (2015). Labelling and optical erasure of synaptic memory traces in the motor cortex. *Nature* *525*, 333–338.

- Headley, D.B., and Paré, D. (2017). Common oscillatory mechanisms across multiple memory systems. *NPJ Sci. Learn.* 2.
- Headley, D.B., and Weinberger, N.M. (2013). Fear conditioning enhances γ oscillations and their entrainment of neurons representing the conditioned stimulus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 33, 5705–5717.
- Hebb, D.O. (1949). *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory* (Wiley).
- van der Helm, E., Yao, J., Dutt, S., Rao, V., Saletin, J.M., and Walker, M.P. (2011). REM sleep depotentiates amygdala activity to previous emotional experiences. *Curr. Biol. CB* 21, 2029–2032.
- Henke, P. (1990). Hippocampal Pathway to the Amygdala and Stress-Ulcer Development. *Brain Res. Bull.* 25, 691–695.
- Heuer, F., and Reisberg, D. (1990). Vivid memories of emotional events: The accuracy of remembered minutiae. *Mem. Cognit.* 18, 496–506.
- Hjorthsimonsen, A. (1972). Projection of Lateral Part of Entorhinal Area to Hippocampus and Fascia Dentata. *J. Comp. Neurol.* 146, 219-+.
- Hjorthsimonsen, A., and Jeune, B. (1972). Origin and Termination of Hippocampal Perforant Path in Rat Studied by Silver Impregnation. *J. Comp. Neurol.* 144, 215-+.
- Hoedlmoser, K., Birklbauer, J., Schabus, M., Eibenberger, P., Rigler, S., and Mueller, E. (2015). The impact of diurnal sleep on the consolidation of a complex gross motor adaptation task. *J. Sleep Res.* 24, 100–109.
- Hoffman, D.A., Sprengel, R., and Sakmann, B. (2002). Molecular dissection of hippocampal theta-burst pairing potentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 7740–7745.
- Hoffman, K.B., Martinez, J., and Lynch, G. (1998). Proteolysis of cell adhesion molecules by serine proteases: a role in long term potentiation? *Brain Res.* 811, 29–33.
- Horne, J.A., and McGrath, M.J. (1984). The consolidation hypothesis for REM sleep function: stress and other confounding factors--a review. *Biol. Psychol.* 18, 165–184.
- Hrabetova, S., and Sacktor, T.C. (2001). Transient translocation of conventional protein kinase C isoforms and persistent downregulation of atypical protein kinase Mzeta in long-term depression. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 95, 146–152.
- Huber, K.M., Kayser, M.S., and Bear, M.F. (2000). Role for rapid dendritic protein synthesis in hippocampal mGluR-dependent long-term depression. *Science* 288, 1254–1257.
- Huber, R., Ghilardi, M.F., Massimini, M., and Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature* 430, 78–81.
- Huber, R., Tononi, G., and Cirelli, C. (2007). Exploratory behavior, cortical BDNF expression, and sleep homeostasis. *Sleep* 30, 129–139.
- Huerta, P.T., and Lisman, J.E. (1995). Bidirectional synaptic plasticity induced by a single burst during cholinergic theta oscillation in CA1 in vitro. *Neuron* 15, 1053–1063.
- Hunsaker, M.R., Chen, V., Tran, G.T., and Kesner, R.P. (2013). The medial and lateral entorhinal cortex both contribute to contextual and item recognition memory: a test of the binding of items and context model. *Hippocampus* 23, 380–391.
- Ichihashi, H., Honda, K., Takai, Y., and Araki, S. (2003). Fuzzy cluster analysis of fMRI data on memory consolidated through elaborative rehearsal by the Method of Loci (New York: Ieee).
- Igarashi, K.M., Lu, L., Colgin, L.L., Moser, M.-B., and Moser, E.I. (2014). Coordination of entorhinal-hippocampal ensemble activity during associative learning. *Nature* 510, 143–147.
- Inostroza, M., Binder, S., and Born, J. (2013). Sleep-dependency of episodic-like memory consolidation in rats. *Behav. Brain Res.* 237, 15–22.
- Ishikawa, R., Fukushima, H., Frankland, P.W., and Kida, S. (2016). Hippocampal neurogenesis enhancers promote forgetting of remote fear memory after hippocampal reactivation by retrieval. *ELife* 5, e17464.
- Jackson, M.B. (2013). Recall of spatial patterns stored in a hippocampal slice by long-term potentiation. *J. Neurophysiol.* 110, 2511–2519.
- Jadhav, S.P., Kemere, C., German, P.W., and Frank, L.M. (2012). Awake hippocampal sharp-wave ripples support spatial memory. *Science* 336, 1454–1458.
- James, W. (1890). *The principles of psychology*. (Cambridge, MA: Harvard University Press).
- Jarosiewicz, B., McNaughton, B.L., and Skaggs, W.E. (2002). Hippocampal population activity during the small-amplitude irregular activity state in the rat. *J. Neurosci.* 22, 1373–1384.
- Jedlicka, P., Muellerleile, J., and Schwarzscher, S.W. (2018). Synaptic Plasticity and Excitation-Inhibition Balance in the Dentate Gyrus: Insights from In Vivo Recordings in Neuroigin-1, Neuroigin-2, and Collybistin Knockouts. *Neural Plast.* 2018, 6015753.

- Jenkins, J.G., and Dallenbach, K.M. (1924). Obliviscence During Sleep and Waking. *Am. J. Psychol.* *35*, 605–612.
- Jensen, O., and Lisman, J.E. (2000). Position Reconstruction From an Ensemble of Hippocampal Place Cells: Contribution of Theta Phase Coding. *J. Neurophysiol.* *83*, 2602–2609.
- Ji, D., and Wilson, M.A. (2007). Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nat. Neurosci.* *10*, 100–107.
- Jia, Z., Agopyan, N., Miu, P., Xiong, Z., Henderson, J., Gerlai, R., Taverna, F.A., Velumian, A., MacDonald, J., Carlen, P., et al. (1996). Enhanced LTP in mice deficient in the AMPA receptor GluR2. *Neuron* *17*, 945–956.
- Johansen, J.P., Hamanaka, H., Monfils, M.H., Behnia, R., Deisseroth, K., Blair, H.T., and LeDoux, J.E. (2010). Optical activation of lateral amygdala pyramidal cells instructs associative fear learning. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *107*, 12692–12697.
- Johnson, A., and Redish, A.D. (2007). Neural ensembles in CA3 transiently encode paths forward of the animal at a decision point. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *27*, 12176–12189.
- Jones, B.E., Halaris, A.E., McIlhany, M., and Moore, R.Y. (1977). Ascending projections of the locus coeruleus in the rat. I. Axonal transport in central noradrenaline neurons. *Brain Res.* *127*, 1–21.
- Jonides, J., Lewis, R.L., Nee, D.E., Lustig, C.A., Berman, M.G., and Moore, K.S. (2008). The mind and brain of short-term memory. *Annu. Rev. Psychol.* *59*, 193–224.
- Joseph, M.A., Fraize, N., Ansoud-Lerouge, J., Sapin, E., Peyron, C., Arthaud, S., Libourel, P.-A., Parmentier, R., Salin, P.A., and Malleret, G. (2015). Differential Involvement of the Dentate Gyrus in Adaptive Forgetting in the Rat. *PLoS One* *10*, e0142065.
- Jouvet, M., Michel, F., and Courjon, J. (1959). [On a stage of rapid cerebral electrical activity in the course of physiological sleep]. *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.* *153*, 1024–1028.
- Jurado-Parras, M.T., Delgado-García, J.M., Sánchez-Campusano, R., Gassmann, M., Bettler, B., and Gruart, A. (2016). Presynaptic GABAB Receptors Regulate Hippocampal Synapses during Associative Learning in Behaving Mice. *PLoS One* *11*, e0148800.
- Jutras, M.J., Fries, P., and Buffalo, E.A. (2009). Gamma-band synchronization in the macaque hippocampus and memory formation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *29*, 12521–12531.
- Kahana, M.J., Sekuler, R., Caplan, J.B., Kirschen, M., and Madsen, J.R. (1999). Human theta oscillations exhibit task dependence during virtual maze navigation. *Nature* *399*, 781.
- Kajikawa, Y., and Schroeder, C.E. (2011). How local is the local field potential? *Neuron* *72*, 847–858.
- Kandel, E.R. (2007). In *Search of Memory – The Emergence of a New Science of Mind* (New York: W. W. Norton & Company).
- Karashima, A., Nakao, M., Katayama, N., and Honda, K. (2005). Instantaneous acceleration and amplification of hippocampal theta wave coincident with phasic pontine activities during REM sleep. *Brain Res.* *1051*, 50–56.
- Kauer, J.A., Malenka, R.C., and Nicoll, R.A. (1988). NMDA application potentiates synaptic transmission in the hippocampus. *Nature* *334*, 250–252.
- Keeley, R.J., Bye, C., Trow, J., and McDonald, R.J. (2015). Strain and sex differences in brain and behaviour of adult rats: Learning and memory, anxiety and volumetric estimates. *Behav. Brain Res.* *288*, 118–131.
- Kemp, A., and Manahan-Vaughan, D. (2004). Hippocampal long-term depression and long-term potentiation encode different aspects of novelty acquisition. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *101*, 8192–8197.
- Kemp, A., and Manahan-Vaughan, D. (2007). Hippocampal long-term depression: master or minion in declarative memory processes? *Trends Neurosci.* *30*, 111–118.
- Kempermann, G., Kuhn, H.G., and Gage, F.H. (1997). More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* *386*, 493–495.
- Kentros, C., Hargreaves, E., Hawkins, R.D., Kandel, E.R., Shapiro, M., and Muller, R.V. (1998). Abolition of long-term stability of new hippocampal place cell maps by NMDA receptor blockade. *Science* *280*, 2121–2126.
- Kesner, R.P., Gilbert, P.E., and Barua, L.A. (2002). The role of the hippocampus in memory for the temporal order of a sequence of odors. *Behav. Neurosci.* *116*, 286–290.
- Kesner, R.P., Lee, I., and Gilbert, P. (2004). A behavioral assessment of hippocampal function based on a subregional analysis. *Rev. Neurosci.* *15*, 333–351.
- Kheirbek, M.A., Drew, L.J., Burghardt, N.S., Costantini, D.O., Tannenholz, L., Ahmari, S.E., Zeng, H., Fenton, A.A., and Hen, R. (2013). Differential control of learning and anxiety along the dorsoventral axis of the dentate gyrus. *Neuron* *77*, 955–968.

- Khodagholy, D., Gelineas, J.N., and Buzsáki, G. (2017). Learning-enhanced coupling between ripple oscillations in association cortices and hippocampus. *Science* 358, 369–372.
- Kim, J.J., and Fanselow, M.S. (1992). Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science* 256, 675–677.
- Kim, K., Lakhanpal, G., Lu, H.E., Khan, M., Suzuki, A., Hayashi, M.K., Narayanan, R., Luyben, T.T., Matsuda, T., Nagai, T., et al. (2015). A Temporary Gating of Actin Remodeling during Synaptic Plasticity Consists of the Interplay between the Kinase and Structural Functions of CaMKII. *Neuron* 87, 813–826.
- King, C., Henze, D.A., Leinekugel, X., and Buzsáki, G. (1999). Hebbian modification of a hippocampal population pattern in the rat. *J. Physiol.* 521 Pt 1, 159–167.
- Kirkwood, A., Dudek, S.M., Gold, J.T., Aizenman, C.D., and Bear, M.F. (1993). Common forms of synaptic plasticity in the hippocampus and neocortex in vitro. *Science* 260, 1518–1521.
- Kitamura, T., Saitoh, Y., Takashima, N., Murayama, A., Niibori, Y., Ageta, H., Sekiguchi, M., Sugiyama, H., and Inokuchi, K. (2009). Adult neurogenesis modulates the hippocampus-dependent period of associative fear memory. *Cell* 139, 814–827.
- Kitamura, T., Ogawa, S.K., Roy, D.S., Okuyama, T., Morrissey, M.D., Smith, L.M., Redondo, R.L., and Tonegawa, S. (2017). Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science* 356, 73–+.
- Kitchin, R. (1994). Cognitive Maps - What Are They and Why Study Them. *J. Environ. Psychol.* 14, 1–19.
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Russegger, H., and Pachinger, T. (1996). Theta band power in the human scalp EEG and the encoding of new information. *Neuroreport* 7, 1235–1240.
- Knierim, J.J., and Neunuebel, J.P. (2015). Tracking the flow of hippocampal computation: Pattern separation, pattern completion, and attractor dynamics. *Neurobiol. Learn. Mem.*
- Knierim, J.J., Neunuebel, J.P., and Deshmukh, S.S. (2014). Functional correlates of the lateral and medial entorhinal cortex: objects, path integration and local - global reference frames. *Philos. Trans. R. Soc. B-Biol. Sci.* 369, 20130369.
- Konorski, J. (1950). Conditioned reflexes and neuron organization. New York: Cambridge University Press. *J. Clin. Psychol.* 6, 107–107.
- Kudrimoti, H.S., Barnes, C.A., and McNaughton, B.L. (1999). Reactivation of hippocampal cell assemblies: effects of behavioral state, experience, and EEG dynamics. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 19, 4090–4101.
- Kuriyama, K., Stickgold, R., and Walker, M.P. (2004). Sleep-dependent learning and motor-skill complexity. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 11, 705–713.
- Lahl, O., Wispel, C., Willigens, B., and Pietrowsky, R. (2008). An ultra short episode of sleep is sufficient to promote declarative memory performance. *J. Sleep Res.* 17, 3–10.
- Langella, M., Colarieti, L., Ambrosini, M.V., and Giuditta, A. (1992). The sequential hypothesis of sleep function. IV. A correlative analysis of sleep variables in learning and nonlearning rats. *Physiol. Behav.* 51, 227–238.
- Langille, J.J. (2019). Remembering to Forget: A Dual Role for Sleep Oscillations in Memory Consolidation and Forgetting. *Front. Cell. Neurosci.* 13, 71.
- Lansink, C.S., Goltstein, P.M., Lankelma, J.V., Joosten, R.N.J.M.A., McNaughton, B.L., and Pennartz, C.M.A. (2008). Preferential reactivation of motivationally relevant information in the ventral striatum. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 28, 6372–6382.
- Lara-Carrasco, J., Nielsen, T.A., Solomonova, E., Levrier, K., and Popova, A. (2009). Overnight emotional adaptation to negative stimuli is altered by REM sleep deprivation and is correlated with intervening dream emotions. *J. Sleep Res.* 18, 178–187.
- Larson, J., and Lynch, G. (1988). Role of N-methyl-D-aspartate receptors in the induction of synaptic potentiation by burst stimulation patterned after the hippocampal theta-rhythm. *Brain Res.* 441, 111–118.
- Lashley, K. (1950). In search of the engram. *Symp. Soc. Exp. Biol.* 4, 454–482.
- Lassalle, J.M., Bataille, T., and Halley, H. (2000). Reversible inactivation of the hippocampal mossy fiber synapses in mice impairs spatial learning, but neither consolidation nor memory retrieval, in the Morris navigation task. *Neurobiol. Learn. Mem.* 73, 243–257.
- Latchoumane, C.-F.V., Ngo, H.-V.V., Born, J., and Shin, H.-S. (2017). Thalamic Spindles Promote Memory Formation during Sleep through Triple Phase-Locking of Cortical, Thalamic, and Hippocampal Rhythms. *Neuron* 95, 424–435.e6.
- Lattal, K.M., and Abel, T. (2004). Behavioral impairments caused by injections of the protein synthesis inhibitor anisomycin after contextual retrieval reverse with time. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 4667–4672.

- Lauri, S.E., Bortolotto, Z.A., Bleakman, D., Ornstein, P.L., Lodge, D., Isaac, J.T., and Collingridge, G.L. (2001). A critical role of a facilitatory presynaptic kainate receptor in mossy fiber LTP. *Neuron* 32, 697–709.
- de Lavilléon, G., Lacroix, M.M., Rondi-Reig, L., and Benchenane, K. (2015). Explicit memory creation during sleep demonstrates a causal role of place cells in navigation. *Nat. Neurosci.* 18, 493–495.
- Leconte, P., Hennevin, E., and Bloch, V. (1973). Analyse des effets d'un apprentissage et de son niveau d'acquisition sur le sommeil paradoxal consécutif. *Brain Res.* 49, 367–379.
- Lee, A.K., and Wilson, M.A. (2002). Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron* 36, 1183–1194.
- Lee, I., and Kesner, R.P. (2004). Encoding versus retrieval of spatial memory: double dissociation between the dentate gyrus and the perforant path inputs into CA3 in the dorsal hippocampus. *Hippocampus* 14, 66–76.
- Lee, A.M., Kanter, B.R., Wang, D., Lim, J.P., Zou, M.E., Qiu, C., McMahon, T., Dadgar, J., Fischbach-Weiss, S.C., and Messing, R.O. (2013). Prkcz null mice show normal learning and memory. *Nature* 493, 416–419.
- Lee, H., Simpson, G.V., Logothetis, N.K., and Rainer, G. (2005). Phase locking of single neuron activity to theta oscillations during working memory in monkey extrastriate visual cortex. *Neuron* 45, 147–156.
- Lee, H.K., Kameyama, K., Huganir, R.L., and Bear, M.F. (1998). NMDA induces long-term synaptic depression and dephosphorylation of the GluR1 subunit of AMPA receptors in hippocampus. *Neuron* 21, 1151–1162.
- Lee, I., Yoganasimha, D., Rao, G., and Knierim, J.J. (2004). Comparison of population coherence of place cells in hippocampal subfields CA1 and CA3. *Nature* 430, 456–459.
- Lehn, H., Steffenach, H.-A., van Strien, N.M., Veltman, D.J., Witter, M.P., and Häberg, A.K. (2009). A specific role of the human hippocampus in recall of temporal sequences. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 29, 3475–3484.
- Leutgeb, J.K., Leutgeb, S., Moser, M.-B., and Moser, E.I. (2007). Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science* 315, 961–966.
- Leutgeb, S., Leutgeb, J.K., Treves, A., Moser, M.-B., and Moser, E.I. (2004). Distinct ensemble codes in hippocampal areas CA3 and CA1. *Science* 305, 1295–1298.
- Levy, B.J., Kuhl, B.A., and Wagner, A.D. (2010). The Functional Neuroimaging of Forgetting. In *Forgetting*, S.D. Sala, ed. (Psychology Press), pp. 135–163.
- Li, W., Ma, L., Yang, G., and Gan, W.-B. (2017). REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning. *Nat. Neurosci.* 20, 427–437.
- Libourel, P.-A., Barrillot, B., Arthaud, S., Massot, B., Morel, A.-L., Beuf, O., Herrel, A., and Luppi, P.-H. (2018). Partial homologies between sleep states in lizards, mammals, and birds suggest a complex evolution of sleep states in amniotes. *PLoS Biol.* 16, e2005982.
- Ling, D.S.F., Benardo, L.S., Serrano, P.A., Blace, N., Kelly, M.T., Crary, J.F., and Sacktor, T.C. (2002). Protein kinase Mzeta is necessary and sufficient for LTP maintenance. *Nat. Neurosci.* 5, 295–296.
- Lisman, J., and Harris, K. (1993). Quantal Analysis and Synaptic Anatomy - Integrating 2 Views of Hippocampal Plasticity. *Trends Neurosci.* 16, 141–147.
- Lisman, J.E., and Jensen, O. (2013). The Theta-Gamma Neural Code. *Neuron* 77, 1002–1016.
- Liu, X., Ramirez, S., Pang, P.T., Puryear, C.B., Govindarajan, A., Deisseroth, K., and Tonegawa, S. (2012). Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall. *Nature* 484, 381–385.
- Liu, Y., Du, S., Lv, L., Lei, B., Shi, W., Tang, Y., Wang, L., and Zhong, Y. (2016). Hippocampal Activation of Rac1 Regulates the Forgetting of Object Recognition Memory. *Curr. Biol. CB* 26, 2351–2357.
- Lledo, P.M., Hjelmstad, G.O., Mukherji, S., Soderling, T.R., Malenka, R.C., and Nicoll, R.A. (1995). Calcium/calmodulin-dependent kinase II and long-term potentiation enhance synaptic transmission by the same mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 92, 11175–11179.
- Loeblich, S., and Nedivi, E. (2009). The function of activity-regulated genes in the nervous system. *Physiol. Rev.* 89, 1079–1103.
- Loess, H. (1968). Short-term memory and item similarity. *J. Verbal Learn. Verbal Behav.* 7, 87–92.
- Loess, H., and Waugh, N.C. (1967). Short-term memory and intertrial interval. *J. Verbal Learn. Verbal Behav.* 6, 455–460.
- Lomo, T. (1971). Patterns of Activation in a Monosynaptic Cortical Pathway - Perforant Path Input to Dentate Area of Hippocampal Formation. *Exp. Brain Res.* 12, 18-.
- Lopes-dos-Santos, V., van de Ven, G.M., Morley, A., Trouche, S., Campo-Urriza, N., and Dupret, D. (2018). Parsing Hippocampal Theta Oscillations by Nested Spectral Components during Spatial Exploration and Memory-Guided Behavior. *Neuron* 100, 940-952.e7.

- Lopez-Rojas, J., Heine, M., and Kreutz, M.R. (2016). Plasticity of intrinsic excitability in mature granule cells of the dentate gyrus. *Sci. Rep.* *6*, 21615.
- Louie, K., and Wilson, M.A. (2001). Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron* *29*, 145–156.
- Lucero, M.A. (1970). Lengthening of REM sleep duration consecutive to learning in the rat. *Brain Res.* *20*, 319–322.
- Lüthi, A., Wikström, M.A., Palmer, M.J., Matthews, P., Benke, T.A., Isaac, J.T.R., and Collingridge, G.L. (2004). Bi-directional modulation of AMPA receptor unitary conductance by synaptic activity. *BMC Neurosci.* *5*, 44.
- Ma, W.J., Husain, M., and Bays, P.M. (2014). Changing concepts of working memory. *Nat. Neurosci.* *17*, 347–356.
- Madar, A.D., Ewell, L.A., and Jones, M.V. (2019). Pattern separation of spiketrains in hippocampal neurons. *Sci. Rep.* *9*, 5282.
- Madroñal, N., Gruart, A., Sacktor, T.C., and Delgado-García, J.M. (2010). PKMzeta inhibition reverses learning-induced increases in hippocampal synaptic strength and memory during trace eyeblink conditioning. *PloS One* *5*, e10400.
- Madroñal, N., Delgado-García, J.M., Fernández-Guizán, A., Chatterjee, J., Köhn, M., Mattucci, C., Jain, A., Tsetsenis, T., Illarionova, A., Grinevich, V., et al. (2016). Rapid erasure of hippocampal memory following inhibition of dentate gyrus granule cells. *Nat. Commun.* *7*, 10923.
- Maho, C., and Bloch, V. (1992). Responses of hippocampal cells can be conditioned during paradoxical sleep. *Brain Res.* *581*, 115–122.
- Maingret, N., Girardeau, G., Todorova, R., Goutierre, M., and Zugaro, M. (2016). Hippocampo-cortical coupling mediates memory consolidation during sleep. *Nat. Neurosci.* *19*, 959–964.
- Maki, W., Brokofsky, S., and Berg, B. (1979). Spatial Memory in Rats - Resistance to Retroactive Interference. *Anim. Learn. Behav.* *7*, 25–30.
- Malenka, R.C. (1991). Postsynaptic factors control the duration of synaptic enhancement in area CA1 of the hippocampus. *Neuron* *6*, 53–60.
- Malleret, G., Hen, R., Guillou, J.L., Segu, L., and Buhot, M.C. (1999). 5-HT1B receptor knock-out mice exhibit increased exploratory activity and enhanced spatial memory performance in the Morris water maze. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *19*, 6157–6168.
- Malleret, G., Haditsch, U., Genoux, D., Jones, M.W., Bliss, T.V., Vanhoose, A.M., Weitlauf, C., Kandel, E.R., Winder, D.G., and Mansuy, I.M. (2001). Inducible and reversible enhancement of learning, memory, and long-term potentiation by genetic inhibition of calcineurin. *Cell* *104*, 675–686.
- Malleret, G., Alarcon, J.M., Martel, G., Takizawa, S., Vronskaya, S., Yin, D., Chen, I.Z., Kandel, E.R., and Shumyatsky, G.P. (2010). Bidirectional regulation of hippocampal long-term synaptic plasticity and its influence on opposing forms of memory. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *30*, 3813–3825.
- Manahan-Vaughan, D., and Braunewell, K.H. (1999). Novelty acquisition is associated with induction of hippocampal long-term depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *96*, 8739–8744.
- Manahan-Vaughan, D., Kulla, A., and Frey, J.U. (2000). Requirement of translation but not transcription for the maintenance of long-term depression in the CA1 region of freely moving rats. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *20*, 8572–8576.
- Mandile, P., Vescia, S., Montagnese, P., Piscopo, S., Cotugno, M., and Giuditta, A. (2000). Post-trial sleep sequences including transition sleep are involved in avoidance learning of adult rats. *Behav. Brain Res.* *112*, 23–31.
- Mansuy, I.M., Mayford, M., Jacob, B., Kandel, E.R., and Bach, M.E. (1998). Restricted and regulated overexpression reveals calcineurin as a key component in the transition from short-term to long-term memory. *Cell* *92*, 39–49.
- Maquet, P., Laureys, S., Peigneux, P., Fuchs, S., Petiau, C., Phillips, C., Aerts, J., Del Fiore, G., Degueldre, C., Meulemans, T., et al. (2000). Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat. Neurosci.* *3*, 831–836.
- Marighetto, A., Brayda-Bruno, L., and Etchamendy, N. (2012). Studying the impact of aging on memory systems: contribution of two behavioral models in the mouse. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* *10*, 67–89.
- Marr, D. (1969). A Theory of Cerebellar Cortex. *J. Physiol.-Lond.* *202*, 437-.
- Marr, D. (1971). Simple memory: a theory for archicortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* *262*, 23–81.

- Marr D., and Brindley Giles Skey (1970). A theory for cerebral neocortex. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 176, 161–234.
- Marrosu, F., Portas, C., Mascia, M.S., Casu, M.A., Fà, M., Giagheddu, M., Imperato, A., and Gessa, G.L. (1995). Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain Res.* 671, 329–332.
- Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M., and Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* 444, 610–613.
- Martin, C., and Ravel, N. (2014). Beta and gamma oscillatory activities associated with olfactory memory tasks: different rhythms for different functional networks? *Front. Behav. Neurosci.* 8, 218.
- Martin, S.J., and Morris, R.G.M. (2002). New life in an old idea: the synaptic plasticity and memory hypothesis revisited. *Hippocampus* 12, 609–636.
- Martin, S.J., Grimwood, P.D., and Morris, R.G.M. (2000). Synaptic plasticity and memory: An evaluation of the hypothesis. *Annu. Rev. Neurosci.* 23, 649–711.
- Matsuo, N., Reijmers, L., and Mayford, M. (2008). Spine-type-specific recruitment of newly synthesized AMPA receptors with learning. *Science* 319, 1104–1107.
- Matsuzaki, M., Honkura, N., Ellis-Davies, G.C.R., and Kasai, H. (2004). Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* 429, 761–766.
- Maviel, T., Durkin, T.P., Menzaghi, F., and Bontempi, B. (2004). Sites of neocortical reorganization critical for remote spatial memory. *Science* 305, 96–99.
- Mazza, S., Perchet, C., Frot, M., Michael, G.A., Magnin, M., Garcia-Larrea, L., and Bastuji, H. (2014). Asleep but aware? *Brain Cogn.* 87, 7–15.
- Mazza, S., Gerbier, E., Gustin, M.-P., Kasikci, Z., Koenig, O., Toppino, T.C., and Magnin, M. (2016). Relearn Faster and Retain Longer. *Psychol. Sci.* 27, 1321–1330.
- McDermott, C.M., LaHoste, G.J., Chen, C., Musto, A., Bazan, N.G., and Magee, J.C. (2003). Sleep deprivation causes behavioral, synaptic, and membrane excitability alterations in hippocampal neurons. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 23, 9687–9695.
- McDermott, C.M., Hardy, M.N., Bazan, N.G., and Magee, J.C. (2006). Sleep deprivation-induced alterations in excitatory synaptic transmission in the CA1 region of the rat hippocampus. *J. Physiol.-Lond.* 570, 553–565.
- McEachern, J.C., and Shaw, C.A. (1996). An alternative to the LTP orthodoxy: a plasticity-pathology continuum model. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 22, 51–92.
- McGeoch, J.A., and Irion, A.L. (1942). *The psychology of human learning* (New York: Longmans, Green.).
- McHugh, T.J., Jones, M.W., Quinn, J.J., Balthasar, N., Coppari, R., Elmquist, J.K., Lowell, B.B., Fanselow, M.S., Wilson, M.A., and Tonegawa, S. (2007). Dentate gyrus NMDA receptors mediate rapid pattern separation in the hippocampal network. *Science* 317, 94–99.
- McKay, B.M., Matthews, E.A., Oliveira, F.A., and Disterhoft, J.F. (2009). Intrinsic neuronal excitability is reversibly altered by a single experience in fear conditioning. *J. Neurophysiol.* 102, 2763–2770.
- McKernan, M.G., and Shinnick-Gallagher, P. (1997). Fear conditioning induces a lasting potentiation of synaptic currents in vitro. *Nature* 390, 607–611.
- McLamb, R.L., Mundy, W.R., and Tilson, H.A. (1988). Intradentate colchicine disrupts the acquisition and performance of a working memory task in the radial arm maze. *Neurotoxicology* 9, 521–528.
- McNaughton, B.L. (1980). Evidence for two physiologically distinct perforant pathways to the fascia dentata. *Brain Res.* 199, 1–19.
- McNaughton, B.L. (1982). Long-term synaptic enhancement and short-term potentiation in rat fascia dentata act through different mechanisms. *J. Physiol.* 324, 249–262.
- McNaughton, B.L., and Barnes, C.A. (1977). Physiological identification and analysis of dentate granule cell responses to stimulation of the medial and lateral perforant pathways in the rat. *J. Comp. Neurol.* 175, 439–454.
- McNaughton, N., Ruan, M., and Woodnorth, M.-A. (2006). Restoring theta-like rhythmicity in rats restores initial learning in the Morris water maze. *Hippocampus* 16, 1102–1110.
- Meyer, G., Carponcy, J., Salin, P.A., and Comte, J.-C. (2018). Differential recordings of local field potential: A genuine tool to quantify functional connectivity. *PLoS One* 13, e0209001.
- Migaud, M., Charlesworth, P., Dempster, M., Webster, L.C., Watabe, A.M., Makhinson, M., He, Y., Ramsay, M.F., Morris, R.G., Morrison, J.H., et al. (1998). Enhanced long-term potentiation and impaired learning in mice with mutant postsynaptic density-95 protein. *Nature* 396, 433–439.

- Migues, P.V., Hardt, O., Wu, D.C., Gamache, K., Sacktor, T.C., Wang, Y.T., and Nader, K. (2010). PKM zeta maintains memories by regulating GluR2-dependent AMPA receptor trafficking. *Nat. Neurosci.* *13*, 630-U147.
- Migues, P.V., Liu, L., Archbold, G.E.B., Einarsson, E.Ö., Wong, J., Bonasia, K., Ko, S.H., Wang, Y.T., and Hardt, O. (2016). Blocking Synaptic Removal of GluA2-Containing AMPA Receptors Prevents the Natural Forgetting of Long-Term Memories. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *36*, 3481–3494.
- Miller, G.A. (1956). The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol. Rev.* *63*, 81–97.
- Miller, G.A., Galanter, E., and Pribram, K.H. (1960). *Plans and the structure of behavior* (New York, NY, US: Henry Holt and Co).
- Misanin, J., Miller, R., and Lewis, D. (1968). Retrograde Amnesia Produced by Electroconvulsive Shock After Reactivation. *Science* *160*, 554+.
- Missaire, M., Fraize, N., Joseph, M.A., Hamieh, A.M., Parmentier, R., Marighetto, A., Salin, P.A., and Malleret, G. (2017). Long-term effects of interference on short-term memory performance in the rat. *PloS One* *12*, e0173834.
- Mitra, P., and Bokil, H. (2007). *Observed Brain Dynamics* (Oxford, New York: Oxford University Press).
- Miyawaki, H., and Diba, K. (2016). Regulation of Hippocampal Firing by Network Oscillations during Sleep. *Curr. Biol.* *26*, 893–902.
- Mockett, B.G., Guévremont, D., Wutte, M., Hulme, S.R., Williams, J.M., and Abraham, W.C. (2011). Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II mediates group I metabotropic glutamate receptor-dependent protein synthesis and long-term depression in rat hippocampus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *31*, 7380–7391.
- Mölle, M., Marshall, L., Gais, S., and Born, J. (2002). Grouping of spindle activity during slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *22*, 10941–10947.
- Mölle, M., Yeshenko, O., Marshall, L., Sara, S.J., and Born, J. (2006). Hippocampal sharp wave-ripples linked to slow oscillations in rat slow-wave sleep. *J. Neurophysiol.* *96*, 62–70.
- Mölle, M., Eschenko, O., Gais, S., Sara, S.J., and Born, J. (2009). The influence of learning on sleep slow oscillations and associated spindles and ripples in humans and rats. *Eur. J. Neurosci.* *29*, 1071–1081.
- Montgomery, S.M., and Buzsáki, G. (2007). Gamma oscillations dynamically couple hippocampal CA3 and CA1 regions during memory task performance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *104*, 14495–14500.
- Montgomery, S.M., Sirota, A., and Buzsáki, G. (2008). Theta and gamma coordination of hippocampal networks during waking and rapid eye movement sleep. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *28*, 6731–6741.
- Montgomery, S.M., Betancur, M.I., and Buzsáki, G. (2009). Behavior-Dependent Coordination of Multiple Theta Dipoles in the Hippocampus. *J. Neurosci.* *29*, 1381–1394.
- Morellini, F., Sivukhina, E., Stoenica, L., Oulianova, E., Bukalo, O., Jakovcevski, I., Dityatev, A., Irintchev, A., and Schachner, M. (2010). Improved reversal learning and working memory and enhanced reactivity to novelty in mice with enhanced GABAergic innervation in the dentate gyrus. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* *20*, 2712–2727.
- Morice, E., Billard, J.-M., Denis, C., Mathieu, F., Betancur, C., Epelbaum, J., Giros, B., and Nosten-Bertrand, M. (2007). Parallel loss of hippocampal LTD and cognitive flexibility in a genetic model of hyperdopaminergia. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* *32*, 2108–2116.
- Morin, A., Doyon, J., Dostie, V., Barakat, M., Hadj Tahar, A., Korman, M., Benali, H., Karni, A., Ungerleider, L.G., and Carrier, J. (2008). Motor sequence learning increases sleep spindles and fast frequencies in post-training sleep. *Sleep* *31*, 1149–1156.
- Morris, R.G., Anderson, E., Lynch, G.S., and Baudry, M. (1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* *319*, 774–776.
- Morris, R.G.M., Garrud, P., Rawlins, J.N.P., and O’Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* *297*, 681.
- Moser, M.B. (1999). Making more synapses: a way to store information? *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* *55*, 593–600.
- Moser, E., Mathiesen, I., and Andersen, P. (1993). Association between brain temperature and dentate field potentials in exploring and swimming rats. *Science* *259*, 1324–1326.
- Moser, E.I., Moser, M.B., and Andersen, P. (1994). Potentiation of dentate synapses initiated by exploratory learning in rats: dissociation from brain temperature, motor activity, and arousal. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N Y*, 55–73.
- Moser, E.I., Krobort, K.A., Moser, M.B., and Morris, R.G. (1998). Impaired spatial learning after saturation of long-term potentiation. *Science* *281*, 2038–2042.

- Moser, E.I., Moser, M.-B., and McNaughton, B.L. (2017). Spatial representation in the hippocampal formation: a history. *Nat. Neurosci.* *20*, 1448–1464.
- Moser, M., Moser, E., Forrest, E., Andersen, P., and Morris, R. (1995). Spatial-Learning with a Minislab in the Dorsal Hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *92*, 9697–9701.
- Moult, P.R., Corrêa, S.A.L., Collingridge, G.L., Fitzjohn, S.M., and Bashir, Z.I. (2008). Co-activation of p38 mitogen-activated protein kinase and protein tyrosine phosphatase underlies metabotropic glutamate receptor-dependent long-term depression. *J. Physiol.* *586*, 2499–2510.
- Moyer, J.R., Thompson, L.T., and Disterhoft, J.F. (1996). Trace eyeblink conditioning increases CA1 excitability in a transient and learning-specific manner. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *16*, 5536–5546.
- Muenzinger, K.F., and Gentry, E. (1931). Tone discrimination in white rats. *J. Comp. Psychol.* *12*, 195–206.
- Mulkey, R.M., Herron, C.E., and Malenka, R.C. (1993). An essential role for protein phosphatases in hippocampal long-term depression. *Science* *261*, 1051–1055.
- Müller, G., and Pilzecker, A. (1900). Experimental contributions to the theory of memory. In *Psychol. Z. Angew. Psychol.* *1*, pp. 1–288.
- Muller, R.U., and Kubie, J.L. (1987). The effects of changes in the environment on the spatial firing of hippocampal complex-spike cells. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *7*, 1951–1968.
- Múnera, A., Gruart, A., Muñoz, M.D., Fernández-Mas, R., and Delgado-García, J.M. (2001). Hippocampal pyramidal cell activity encodes conditioned stimulus predictive value during classical conditioning in alert cats. *J. Neurophysiol.* *86*, 2571–2582.
- Myers, K.M., and Davis, M. (2007). Mechanisms of fear extinction. *Mol. Psychiatry* *12*, 120–150.
- Nabavi, S., Fox, R., Proulx, C.D., Lin, J.Y., Tsien, R.Y., and Malinow, R. (2014). Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature* *511*, 348–352.
- Nacher, V., Ledberg, A., Deco, G., and Romo, R. (2013). Coherent delta-band oscillations between cortical areas correlate with decision making. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *110*, 15085–15090.
- Nádasy, Z., Hirase, H., Czúrkó, A., Csicsvari, J., and Buzsáki, G. (1999). Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *19*, 9497–9507.
- Nadel, L., and Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr. Opin. Neurobiol.* *7*, 217–227.
- Nader, K., Schafe, G.E., and Le Doux, J.E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature* *406*, 722–726.
- Nafstad, P. (1967). An Electron Microscope Study on Termination of Perforant Path Fibres in Hippocampus and Fascia Dentata. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.* *76*, 532-.
- Nahir, B., Lindsly, C., and Frazier, C.J. (2010). mGluR-mediated and endocannabinoid-dependent long-term depression in the hilar region of the rat dentate gyrus. *Neuropharmacology* *58*, 712–721.
- Naie, K., and Manahan-Vaughan, D. (2005). Investigations of the protein synthesis dependency of mGluR-induced long-term depression in the dentate gyrus of freely moving rats. *Neuropharmacology* *49 Suppl 1*, 35–44.
- Nakao, K., Ikegaya, Y., Yamada, M.K., Nishiyama, N., and Matsuki, N. (2002). Hippocampal long-term depression as an index of spatial working memory. *Eur. J. Neurosci.* *16*, 970–974.
- Nakashiba, T., Cushman, J.D., Pelkey, K.A., Renaudineau, S., Buhl, D.L., McHugh, T.J., Barrera, V.R., Chittajallu, R., Iwamoto, K.S., McBain, C.J., et al. (2012). Young Dentate Granule Cells Mediate Pattern Separation, whereas Old Granule Cells Facilitate Pattern Completion. *Cell* *149*, 188–201.
- Nakazawa, K., Quirk, M.C., Chitwood, R.A., Watanabe, M., Yeckel, M.F., Sun, L.D., Kato, A., Carr, C.A., Johnston, D., Wilson, M.A., et al. (2002). Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall. *Science* *297*, 211–218.
- Nanry, K.P., Mundy, W.R., and Tilson, H.A. (1989). Colchicine-induced alterations of reference memory in rats: role of spatial versus non-spatial task components. *Behav. Brain Res.* *35*, 45–53.
- Neuman, R.S., and Harley, C.W. (1983). Long-lasting potentiation of the dentate gyrus population spike by norepinephrine. *Brain Res.* *273*, 162–165.
- Newpher, T.M., Harris, S., Pringle, J., Hamilton, C., and Soderling, S. (2018). Regulation of spine structural plasticity by Arc/Arg3.1. *Semin. Cell Dev. Biol.* *77*, 25–32.
- Ngo, H.-V.V., Martinetz, T., Born, J., and Mölle, M. (2013). Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. *Neuron* *78*, 545–553.
- Nicholls, R.E., Alarcon, J.M., Malleret, G., Carroll, R.C., Grody, M., Vronskaya, S., and Kandel, E.R. (2008). Transgenic mice lacking NMDAR-dependent LTD exhibit deficits in behavioral flexibility. *Neuron* *58*, 104–117.

- Nicoll, R.A., and Malenka, R.C. (1995). Contrasting properties of two forms of long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 377, 115–118.
- Niewoehner, B., Single, F.N., Hvalby, Ø., Jensen, V., Meyer zum Alten Borgloh, S., Seeburg, P.H., Rawlins, J.N.P., Sprengel, R., and Bannerman, D.M. (2007). Impaired spatial working memory but spared spatial reference memory following functional loss of NMDA receptors in the dentate gyrus. *Eur. J. Neurosci.* 25, 837–846.
- Nishida, M., Pearsall, J., Buckner, R.L., and Walker, M.P. (2009). REM sleep, prefrontal theta, and the consolidation of human emotional memory. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 19, 1158–1166.
- Nokia, M.S., Mikkonen, J.E., Penttonen, M., and Wikgren, J. (2012). Disrupting neural activity related to awake-state sharp wave-ripple complexes prevents hippocampal learning. *Front. Behav. Neurosci.* 6, 84.
- Nolan, M.F., Malleret, G., Dudman, J.T., Buhl, D.L., Santoro, B., Gibbs, E., Vronskaya, S., Buzsáki, G., Siegelbaum, S.A., Kandel, E.R., et al. (2004). A behavioral role for dendritic integration: HCN1 channels constrain spatial memory and plasticity at inputs to distal dendrites of CA1 pyramidal neurons. *Cell* 119, 719–732.
- Norimoto, H., Makino, K., Gao, M., Shikano, Y., Okamoto, K., Ishikawa, T., Sasaki, T., Hioki, H., Fujisawa, S., and Ikegaya, Y. (2018). Hippocampal ripples down-regulate synapses. *Science* eaa0702.
- Nusser, Z., Lujan, R., Laube, G., Roberts, J.D.B., Molnar, E., and Somogyi, P. (1998). Cell type and pathway dependence of synaptic AMPA receptor number and variability in the hippocampus. *Neuron* 21, 545–559.
- Oberauer, K., and Lewandowsky, S. (2008). Forgetting in immediate serial recall: decay, temporal distinctiveness, or interference? *Psychol. Rev.* 115, 544–576.
- Oh, M.M., Kuo, A., Wu, W.W., Sametsky, E.A., and Disterhoft, J.F. (2003). Title: Watermaze Learning Enhances Excitability of CA1 Pyramidal Neurons. p.
- Ohara, S., Sato, S., Tsutsui, K.-I., Witter, M.P., and Iijima, T. (2013). Organization of Multisynaptic Inputs to the Dorsal and Ventral Dentate Gyrus: Retrograde Trans-Synaptic Tracing with Rabies Virus Vector in the Rat. *Plos One* 8, e78928.
- Okamoto, K.-I., Nagai, T., Miyawaki, A., and Hayashi, Y. (2004). Rapid and persistent modulation of actin dynamics regulates postsynaptic reorganization underlying bidirectional plasticity. *Nat. Neurosci.* 7, 1104–1112.
- O’Keefe, J. (1993). Hippocampus, theta, and spatial memory. *Curr. Opin. Neurobiol.* 3, 917–924.
- O’Keefe, J., and Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res.* 34, 171–175.
- O’Keefe, J., and Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map* (Oxford : New York: Clarendon Press ; Oxford University Press).
- Olton, D.S. (1978). Characteristics of spatial memory. *Cogn. Process. Anim. Behav.*
- Olton, D.S. (1979). Mazes, maps, and memory. *Am. Psychol.* 34, 583–596.
- Olton, D.S., and Papas, B.C. (1979). Spatial memory and hippocampal function. *Neuropsychologia* 17, 669–682.
- Olton, D.S., and Samuelson, R.J. (1976). Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process.* 2, 97–116.
- Olton, D.S., Becker, J.T., and Handelmann, G.E. (1980). Hippocampal function: Working memory or cognitive mapping? *Physiol. Psychol.* 8, 239–246.
- O’Neill, J., Pleydell-Bouverie, B., Dupret, D., and Csicsvari, J. (2010). Play it again: reactivation of waking experience and memory. *Trends Neurosci.* 33, 220–229.
- O’Reilly, R.C., and McClelland, J.L. (1994). Hippocampal conjunctive encoding, storage, and recall: avoiding a trade-off. *Hippocampus* 4, 661–682.
- O’Reilly, R.C., and Norman, K.A. (2002). Hippocampal and neocortical contributions to memory: advances in the complementary learning systems framework. *Trends Cogn. Sci.* 6, 505–510.
- Overman, W.H., and Doty, R.W. (1980). Prolonged visual memory in macaques and man. *Neuroscience* 5, 1825–1831.
- Overton, D. (1964). State-Dependent or Dissociated Learning Produced with Pentobarbital. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 57, 3-.
- Padamsey, Z., and Emptage, N. (2014). Two sides to long-term potentiation: a view towards reconciliation. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 369, 20130154.
- Palmer, M.J., Irving, A.J., Seabrook, G.R., Jane, D.E., and Collingridge, G.L. (1997). The group I mGlu receptor agonist DHPG induces a novel form of LTD in the CA1 region of the hippocampus. *Neuropharmacology* 36, 1517–1532.

- Park, P., Volianskis, A., Sanderson, T.M., Bortolotto, Z.A., Jane, D.E., Zhuo, M., Kaang, B.-K., and Collingridge, G.L. (2014). NMDA receptor-dependent long-term potentiation comprises a family of temporally overlapping forms of synaptic plasticity that are induced by different patterns of stimulation. *Philos. Trans. R. Soc. B-Biol. Sci.* *369*, 20130131.
- Park, S.P., Lopez-Rodriguez, F., Wilson, C.L., Maidment, N., Matsumoto, Y., and Engel, J. (1999). In vivo microdialysis measures of extracellular serotonin in the rat hippocampus during sleep-wakefulness. *Brain Res.* *833*, 291–296.
- Pastalkova, E., Serrano, P., Pinkhasova, D., Wallace, E., Fenton, A.A., and Sacktor, T.C. (2006). Storage of spatial information by the maintenance mechanism of LTP. *Science* *313*, 1141–1144.
- Pavlidis, C., and Winson, J. (1989). Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *9*, 2907–2918.
- Pavlidis, C., Greenstein, Y.J., Grudman, M., and Winson, J. (1988). Long-term potentiation in the dentate gyrus is induced preferentially on the positive phase of theta-rhythm. *Brain Res.* *439*, 383–387.
- Pawlowsky, A., Wallace, E., Fenton, A.A., and Alarcon, J.M. (2017). Persistent modifications of hippocampal synaptic function during remote spatial memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* *138*, 182–197.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., Perrin, F., Reggers, J., Phillips, C., Degueldre, C., Del Fiore, G., Aerts, J., et al. (2004). Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron* *44*, 535–545.
- Pelletier, J.G., and Lacaille, J.-C. (2008). Long-term synaptic plasticity in hippocampal feedback inhibitory networks. *Prog. Brain Res.* *169*, 241–250.
- Pernia-Andrade, A.J., and Jonas, P. (2014). Theta-Gamma-Modulated Synaptic Currents in Hippocampal Granule Cells In Vivo Define a Mechanism for Network Oscillations. *Neuron* *81*, 140–152.
- Petersen, R.P., Moradpour, F., Eadie, B.D., Shin, J.D., Kannangara, T.S., Delaney, K.R., and Christie, B.R. (2013). Electrophysiological identification of medial and lateral perforant path inputs to the dentate gyrus. *Neuroscience* *252*, 154–168.
- Pfeiffenberger, C., Yamada, J., and Feldheim, D.A. (2006). Ephrin-As and patterned retinal activity act together in the development of topographic maps in the primary visual system. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *26*, 12873–12884.
- Pfeiffer, B.E., and Huber, K.M. (2006). Current advances in local protein synthesis and synaptic plasticity. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *26*, 7147–7150.
- Piochon, C., Kano, M., and Hansel, C. (2016). LTD-like molecular pathways in developmental synaptic pruning. *Nat. Neurosci.* *19*, 1299–1310.
- Pittaras, E., Callebert, J., Chennaoui, M., Rabat, A., and Granon, S. (2016). Individual behavioral and neurochemical markers of unadapted decision-making processes in healthy inbred mice. *Brain Struct. Funct.* *221*, 4615–4629.
- Plihal, W., and Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J. Cogn. Neurosci.* *9*, 534–547.
- Poe, G.R. (2017). Sleep Is for Forgetting. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *37*, 464–473.
- Poe, G.R., Nitz, D.A., McNaughton, B.L., and Barnes, C.A. (2000). Experience-dependent phase-reversal of hippocampal neuron firing during REM sleep. *Brain Res.* *855*, 176–180.
- Poirier, G.L., Amin, E., and Aggleton, J.P. (2008). Qualitatively different hippocampal subfield engagement emerges with mastery of a spatial memory task by rats. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *28*, 1034–1045.
- Popa, D., Duvarci, S., Popescu, A.T., Léna, C., and Paré, D. (2010). Coherent amygdalocortical theta promotes fear memory consolidation during paradoxical sleep. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *107*, 6516–6519.
- Pöschel, B., and Manahan-Vaughan, D. (2005). Group II mGluR-induced long term depression in the dentate gyrus in vivo is NMDA receptor-independent and does not require protein synthesis. *Neuropharmacology* *49 Suppl 1*, 1–12.
- Pöschel, B., and Manahan-Vaughan, D. (2007). Persistent (>24h) long-term depression in the dentate gyrus of freely moving rats is not dependent on activation of NMDA receptors, L-type voltage-gated calcium channels or protein synthesis. *Neuropharmacology* *52*, 46–54.
- Pöschel, B., and Stanton, P.K. (2007). Comparison of cellular mechanisms of long-term depression of synaptic strength at perforant path-granule cell and Schaffer collateral-CA1 synapses. *Prog. Brain Res.* *163*, 473–500.
- Poucet, B., Chaillan, F., Truchet, B., Save, E., Sargolini, F., and Hok, V. (2015). Is there a pilot in the brain? Contribution of the self-positioning system to spatial navigation. *Front. Behav. Neurosci.* *9*, 292.

- van Praag, H., Kempermann, G., and Gage, F.H. (1999). Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat. Neurosci.* 2, 266–270.
- Price, J., and Davis, B. (2009). *The Woman Who Can't Forget: The Extraordinary Story of Living with the Most Remarkable Memory Known to Science--A Memoir* (New York: Free Press).
- Prusky, G.T., Harker, K.T., Douglas, R.M., and Whishaw, I.Q. (2002). Variation in visual acuity within pigmented, and between pigmented and albino rat strains. *Behav. Brain Res.* 136, 339–348.
- Raghavachari, S., Kahana, M.J., Rizzuto, D.S., Caplan, J.B., Kirschen, M.P., Bourgeois, B., Madsen, J.R., and Lisman, J.E. (2001). Gating of human theta oscillations by a working memory task. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 21, 3175–3183.
- Ramirez, S., Liu, X., Lin, P.-A., Suh, J., Pignatelli, M., Redondo, R.L., Ryan, T.J., and Tonegawa, S. (2013). Creating a false memory in the hippocampus. *Science* 341, 387–391.
- Ranganath, C., and Blumenfeld, R.S. (2005). Doubts about double dissociations between short- and long-term memory. *Trends Cogn. Sci.* 9, 374–380.
- Rangel, L.M., Chiba, A.A., and Quinn, L.K. (2015). Theta and beta oscillatory dynamics in the dentate gyrus reveal a shift in network processing state during cue encounters. *Front. Syst. Neurosci.* 9, 96.
- Rangel, L.M., Rueckemann, J.W., Riviere, P.D., Keefe, K.R., Porter, B.S., Heimbuch, I.S., Budlong, C.H., and Eichenbaum, H. (2016). Rhythmic coordination of hippocampal neurons during associative memory processing. *ELife* 5, e09849.
- Rasch, B., and Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiol. Rev.* 93, 681–766.
- Rasch, B., Büchel, C., Gais, S., and Born, J. (2007). Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science* 315, 1426–1429.
- Rasch, B., Pommer, J., Diekelmann, S., and Born, J. (2009). Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory. *Nat. Neurosci.* 12, 396–397.
- Rashidy-Pour, A., Motamedi, F., Semnani, S., Zarrindast, M.R., Fatollahi, Y., and Behzadi, G. (1996). Effects of reversible inactivation of the medial septal area on long-term potentiation and recurrent inhibition of hippocampal population spikes in rats. *Brain Res.* 734, 43–48.
- Rauhs, G., Feyers, D., Landeau, B., Bastin, C., Luxen, A., Maquet, P., and Collette, F. (2011). Sleep contributes to the strengthening of some memories over others, depending on hippocampal activity at learning. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 31, 2563–2568.
- Ravassard, P., Pachoud, B., Comte, J.-C., Mejia-Perez, C., Scoté-Blachon, C., Gay, N., Claustat, B., Touret, M., Luppi, P.-H., and Salin, P.A. (2009). Paradoxical (REM) sleep deprivation causes a large and rapidly reversible decrease in long-term potentiation, synaptic transmission, glutamate receptor protein levels, and ERK/MAPK activation in the dorsal hippocampus. *Sleep* 32, 227–240.
- Ravassard, P., Hamieh, A.M., Malleret, G., and Salin, P.-A. (2015). Paradoxical sleep: A vigilance state to gate long-term brain plasticity? *Neurobiol. Learn. Mem.* 122, 4–10.
- Ravassard, P., Hamieh, A.M., Joseph, M.A., Fraize, N., Libourel, P.-A., Lebarillier, L., Arthaud, S., Meissirel, C., Touret, M., Malleret, G., et al. (2016). REM Sleep-Dependent Bidirectional Regulation of Hippocampal-Based Emotional Memory and LTP. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 26, 1488–1500.
- Redish, A.D. (2016). Vicarious trial and error. *Nat. Rev. Neurosci.* 17, 147–159.
- Ribeiro, S., Goyal, V., Mello, C.V., and Pavlides, C. (1999). Brain gene expression during REM sleep depends on prior waking experience. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 6, 500–508.
- Ribeiro, S., Mello, C.V., Velho, T., Gardner, T.J., Jarvis, E.D., and Pavlides, C. (2002). Induction of hippocampal long-term potentiation during waking leads to increased extrahippocampal zif-268 expression during ensuing rapid-eye-movement sleep. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 22, 10914–10923.
- Ribeiro, S., Gervasoni, D., Soares, E.S., Zhou, Y., Lin, S.-C., Pantoja, J., Lavine, M., and Nicolelis, M.A.L. (2004). Long-lasting novelty-induced neuronal reverberation during slow-wave sleep in multiple forebrain areas. *PLoS Biol.* 2, E24.
- Ribeiro, S., Shi, X., Engelhard, M., Zhou, Y., Zhang, H., Gervasoni, D., Lin, S.-C., Wada, K., Lemos, N.A.M., and Nicolelis, M.A.L. (2007). Novel experience induces persistent sleep-dependent plasticity in the cortex but not in the hippocampus. *Front. Neurosci.* 1, 43–55.
- Richards, B.A., and Frankland, P.W. (2017). The Persistence and Transience of Memory. *Neuron* 94, 1071–1084.
- Rideout, B.E. (1979). Non-REM sleep as a source of learning deficits induced by REM sleep deprivation. *Physiol. Behav.* 22, 1043–1047.
- Roberts, W.A. (1981). Retroactive inhibition in rat spatial memory. *Anim. Learn. Behav.* 9, 566–574.

- Roberts, W.A., and Dale, R.H.I. (1981). Remembrance of places lasts: Proactive inhibition and patterns of choice in rat spatial memory. *Learn. Motiv.* *12*, 261–281.
- Robinson, E.S. (1920). Some factors determining the degree of retroactive inhibition (Princeton, N.J. ; Lancaster, Pa. : Psychological review company).
- Robinson, G.B., and Racine, R.J. (1982). Heterosynaptic interactions between septal and entorhinal inputs to the dentate gyrus: long-term potentiation effects. *Brain Res.* *249*, 162–166.
- Rogan, M.T., Stäubli, U.V., and LeDoux, J.E. (1997). Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. *Nature* *390*, 604–607.
- Rolls, E.T. (1996). A theory of hippocampal function in memory. *Hippocampus* *6*, 601–620.
- Rolls, E.T. (2013). The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus. *Front. Syst. Neurosci.* *7*, 74.
- Roman, F.S., Truchet, B., Marchetti, E., Chaillan, F.A., and Soumireu-Mourat, B. (1999). Correlations between electrophysiological observations of synaptic plasticity modifications and behavioral performance in mammals. *Prog. Neurobiol.* *58*, 61–87.
- Romberg, C., Raffel, J., Martin, L., Sprengel, R., Seeburg, P.H., Rawlins, J.N.P., Bannerman, D.M., and Paulsen, O. (2009). Induction and expression of GluA1 (GluR-A)-independent LTP in the hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* *29*, 1141–1152.
- Romcy-Pereira, R., and Pavlides, C. (2004). Distinct modulatory effects of sleep on the maintenance of hippocampal and medial prefrontal cortex LTP. *Eur. J. Neurosci.* *20*, 3453–3462.
- Rosanova, M., and Ulrich, D. (2005). Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *25*, 9398–9405.
- Rosenkranz, J.A., and Grace, A.A. (2002). Dopamine-mediated modulation of odour-evoked amygdala potentials during pavlovian conditioning. *Nature* *417*, 282–287.
- Rosier, M. (2017). Émotions et sommeil paradoxal : étude comportementale, fonctionnelle et anatomique chez la souris. thesis. Lyon.
- Rosier, M., Le Barillier, L., Meunier, D., El Yacoubi, M., Malleret, G., and Salin, P.-A. (2018). Post-learning paradoxical sleep deprivation impairs reorganization of limbic and cortical networks associated with consolidation of remote contextual fear memory in mice. *Sleep* *41*.
- Rossato, J.I., Moreno, A., Genzel, L., Yamasaki, M., Takeuchi, T., Canals, S., and Morris, R.G.M. (2018). Silent Learning. *Curr. Biol. CB* *28*, 3508-3515.e5.
- Rubin, D.C., Rahhal, T.A., and Poon, L.W. (1998). Things learned in early adulthood are remembered best. *Mem. Cognit.* *26*, 3–19.
- Rumpel, S., LeDoux, J., Zador, A., and Malinow, R. (2005). Postsynaptic receptor trafficking underlying a form of associative learning. *Science* *308*, 83–88.
- Ruskin, D.N., Liu, C., Dunn, K.E., Bazan, N.G., and LaHoste, G.J. (2004). Sleep deprivation impairs hippocampus-mediated contextual learning but not amygdala-mediated cued learning in rats. *Eur. J. Neurosci.* *19*, 3121–3124.
- Rust, M.B., Gurniak, C.B., Renner, M., Vara, H., Morando, L., Görlich, A., Sassoè-Pognetto, M., Banchaabouchi, M.A., Giustetto, M., Triller, A., et al. (2010). Learning, AMPA receptor mobility and synaptic plasticity depend on n-cofilin-mediated actin dynamics. *EMBO J.* *29*, 1889–1902.
- Rutishauser, U., Ross, I.B., Mamelak, A.N., and Schuman, E.M. (2010). Human memory strength is predicted by theta-frequency phase-locking of single neurons. *Nature* *464*, 903–907.
- Ryan, T.J., Roy, D.S., Pignatelli, M., Arons, A., and Tonegawa, S. (2015). Engram cells retain memory under retrograde amnesia. *Science* *348*, 1007–1013.
- Sacchetti, B., Lorenzini, C.A., Baldi, E., Bucherelli, C., Roberto, M., Tassoni, G., and Brunelli, M. (2001). Long-lasting hippocampal potentiation and contextual memory consolidation. *Eur. J. Neurosci.* *13*, 2291–2298.
- Sacchetti, B., Lorenzini, C.A., Baldi, E., Bucherelli, C., Roberto, M., Tassoni, G., and Brunelli, M. (2002). Time-dependent inhibition of hippocampal LTP in vitro following contextual fear conditioning in the rat. *Eur. J. Neurosci.* *15*, 143–150.
- Sadowski, J.H.L.P., Jones, M.W., and Mellor, J.R. (2016). Sharp-Wave Ripples Orchestrate the Induction of Synaptic Plasticity during Reactivation of Place Cell Firing Patterns in the Hippocampus. *Cell Rep.* *14*, 1916–1929.
- Sahay, A., Scobie, K.N., Hill, A.S., O’Carroll, C.M., Kheirbek, M.A., Burghardt, N.S., Fenton, A.A., Dranovsky, A., and Hen, R. (2011). Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature* *472*, 466–470.

- Sajikumar, S., and Frey, J.U. (2003). Anisomycin inhibits the late maintenance of long-term depression in rat hippocampal slices in vitro. *Neurosci. Lett.* *338*, 147–150.
- Sakai, K., Petitjean, F., and Jouvet, M. (1976). Effects of ponto-mesencephalic lesions and electrical stimulation upon PGO waves and EMPs in unanesthetized cats. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* *41*, 49–63.
- Sanderson, D.J., and Bannerman, D.M. (2012). The role of habituation in hippocampus-dependent spatial working memory tasks: evidence from GluA1 AMPA receptor subunit knockout mice. *Hippocampus* *22*, 981–994.
- Sanderson, D.J., Good, M.A., Skelton, K., Sprengel, R., Seeburg, P.H., Rawlins, J.N.P., and Bannerman, D.M. (2009). Enhanced long-term and impaired short-term spatial memory in GluA1 AMPA receptor subunit knockout mice: evidence for a dual-process memory model. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* *16*, 379–386.
- Sanderson, D.J., McHugh, S.B., Good, M.A., Sprengel, R., Seeburg, P.H., Rawlins, J.N.P., and Bannerman, D.M. (2010). Spatial working memory deficits in GluA1 AMPA receptor subunit knockout mice reflect impaired short-term habituation: evidence for Wagner’s dual-process memory model. *Neuropsychologia* *48*, 2303–2315.
- Sargolini, F., Fyhn, M., Hafting, T., McNaughton, B.L., Witter, M.P., Moser, M.B., and Moser, E.I. (2006). Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorhinal cortex. *Science* *312*, 758–762.
- Sasaki, T., Piatti, V.C., Hwaun, E., Ahmadi, S., Lisman, J.E., Leutgeb, S., and Leutgeb, J.K. (2018). Dentate network activity is necessary for spatial working memory by supporting CA3 sharp-wave ripple generation and prospective firing of CA3 neurons. *Nat. Neurosci.* *21*, 258–269.
- Save, E., Granon, S., Buhot, M.C., and Thinus-Blanc, C. (1996). Effects of limitations on the use of some visual and kinaesthetic information in spatial mapping during exploration in the rat. *Q. J. Exp. Psychol. B* *49*, 134–147.
- Saxe, M.D., Battaglia, F., Wang, J.-W., Malleret, G., David, D.J., Monckton, J.E., Garcia, A.D.R., Sofroniew, M.V., Kandel, E.R., Santarelli, L., et al. (2006). Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *103*, 17501–17506.
- Saxe, M.D., Malleret, G., Vronskaya, S., Mendez, I., Garcia, A.D., Sofroniew, M.V., Kandel, E.R., and Hen, R. (2007). Paradoxical influence of hippocampal neurogenesis on working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *104*, 4642–4646.
- Schabus, M., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klösch, G., Anderer, P., Klimesch, W., Saletu, B., and Zeitlhofer, J. (2004). Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep* *27*, 1479–1485.
- Schacter, D.L., Eich, J.E., and Tulving, E. (1978). Richard Semon’s theory of memory. *J. Verbal Learn. Verbal Behav.* *17*, 721–743.
- Schmidt, B., Papale, A., Redish, A.D., and Markus, E.J. (2013). Conflict between place and response navigation strategies: effects on vicarious trial and error (VTE) behaviors. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* *20*, 130–138.
- Schmidt-Hieber, C., Jonas, P., and Bischofberger, J. (2004). Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature* *429*, 184–187.
- Schmitt, W.B., Deacon, R.M.J., Seeburg, P.H., Rawlins, J.N.P., and Bannerman, D.M. (2003). A within-subjects, within-task demonstration of intact spatial reference memory and impaired spatial working memory in glutamate receptor-A-deficient mice. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *23*, 3953–3959.
- Scoville, W., and Milner, B. (1957). Loss of Recent Memory After Bilateral Hippocampal Lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *20*, 11–21.
- Sederberg, P.B., Schulze-Bonhage, A., Madsen, J.R., Bromfield, E.B., McCarthy, D.C., Brandt, A., Tully, M.S., and Kahana, M.J. (2007). Hippocampal and neocortical gamma oscillations predict memory formation in humans. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* *17*, 1190–1196.
- Seidenbecher, T., Laxmi, T.R., Stork, O., and Pape, H.-C. (2003). Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval. *Science* *301*, 846–850.
- Sekeres, M.J., Moscovitch, M., and Winocur, G. (2017). Mechanisms of Memory Consolidation and Transformation. In *Cognitive Neuroscience of Memory Consolidation*, N. Axmacher, and B. Rasch, eds. (Cham: Springer International Publishing), pp. 17–44.
- Sellami, A., Al Abed, A.S., Brayda-Bruno, L., Etchamendy, N., Valério, S., Oulé, M., Pantaléon, L., Lamothe, V., Potier, M., Bernard, K., et al. (2017). Temporal binding function of dorsal CA1 is critical for declarative memory formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *114*, 10262–10267.
- Semon, R.W. (1921). *The mneme* (London : Allen & Unwin).
- Senior, T.J., Huxter, J.R., Allen, K., O’Neill, J., and Csicsvari, J. (2008). Gamma oscillatory firing reveals distinct populations of pyramidal cells in the CA1 region of the hippocampus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *28*, 2274–2286.

- Senzai, Y., and Buzsáki, G. (2017). Physiological Properties and Behavioral Correlates of Hippocampal Granule Cells and Mossy Cells. *Neuron* 93, 691-704.e5.
- Serrano, P., Friedman, E.L., Kenney, J., Taubenfeld, S.M., Zimmerman, J.M., Hanna, J., Alberini, C., Kelley, A.E., Maren, S., Rudy, J.W., et al. (2008). PKMzeta maintains spatial, instrumental, and classically conditioned long-term memories. *PLoS Biol.* 6, 2698–2706.
- Shema, R., Haramati, S., Ron, S., Hazvi, S., Chen, A., Sacktor, T.C., and Dudai, Y. (2011). Enhancement of consolidated long-term memory by overexpression of protein kinase Mzeta in the neocortex. *Science* 331, 1207–1210.
- Shen, J., Kudrimoti, H.S., McNaughton, B.L., and Barnes, C.A. (1998). Reactivation of neuronal ensembles in hippocampal dentate gyrus during sleep after spatial experience. *J. Sleep Res.* 7 *Suppl* 1, 6–16.
- Shirvalkar, P.R., Rapp, P.R., and Shapiro, M.L. (2010). Bidirectional changes to hippocampal theta-gamma comodulation predict memory for recent spatial episodes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 7054–7059.
- Shors, T.J., and Matzel, L.D. (1997). Long-term potentiation: what's learning got to do with it? *Behav. Brain Sci.* 20, 597–614; discussion 614-655.
- Shuai, Y., and Zhong, Y. (2010). Forgetting and small G protein Rac. *Protein Cell* 1, 503–506.
- Shuai, Y., Lu, B., Hu, Y., Wang, L., Sun, K., and Zhong, Y. (2010). Forgetting Is Regulated through Rac Activity in *Drosophila*. *Cell* 140, 579–589.
- Siapas, A.G., and Wilson, M.A. (1998). Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron* 21, 1123–1128.
- Siegel, J.M. (2005). Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature* 437, 1264.
- Silva, A.J., Paylor, R., Wehner, J.M., and Tonegawa, S. (1992). Impaired spatial learning in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science* 257, 206–211.
- Singer, A.C., Carr, M.F., Karlsson, M.P., and Frank, L.M. (2013). Hippocampal SWR activity predicts correct decisions during the initial learning of an alternation task. *Neuron* 77, 1163–1173.
- Sirota, A., Csicsvari, J., Buhl, D., and Buzsáki, G. (2003). Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 2065–2069.
- Skaggs, E.B. (1926). The concept of retroactive inhibition. *Psychol. Rev.* 33, 237–244.
- Skaggs, W.E., and McNaughton, B.L. (1996). Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience. *Science* 271, 1870–1873.
- Smith, C. (1996). Sleep states, memory processes and synaptic plasticity. *Behav. Brain Res.* 78, 49–56.
- Smith, C., and Butler, S. (1982). Paradoxical sleep at selective times following training is necessary for learning. *Physiol. Behav.* 29, 469–473.
- Smith, C., and Rose, G.M. (1996). Evidence for a paradoxical sleep window for place learning in the Morris water maze. *Physiol. Behav.* 59, 93–97.
- Smith, C., and Rose, G.M. (1997). Posttraining paradoxical sleep in rats is increased after spatial learning in the Morris water maze. *Behav. Neurosci.* 111, 1197–1204.
- Smith, C., and Wong, P.T. (1991). Paradoxical sleep increases predict successful learning in a complex operant task. *Behav. Neurosci.* 105, 282–288.
- Smith, C., Kitahama, K., Valatx, J.L., and Jouvet, M. (1974). Increased paradoxical sleep in mice during acquisition of a shock avoidance task. *Brain Res.* 77, 221–230.
- Smith, C., Lowe, D., and Smith, M.J. (1977). Increases in paradoxical and slow sleep during the acquisition of an appetitive task in rats. *Physiol. Psychol.* 5, 364–372.
- Smith, C., Young, J., and Young, W. (1980). Prolonged increases in paradoxical sleep during and after avoidance-task acquisition. *Sleep* 3, 67–81.
- Smith, C.T., Conway, J.M., and Rose, G.M. (1998). Brief paradoxical sleep deprivation impairs reference, but not working, memory in the radial arm maze task. *Neurobiol. Learn. Mem.* 69, 211–217.
- Smith, G.B., Heynen, A.J., and Bear, M.F. (2009). Bidirectional synaptic mechanisms of ocular dominance plasticity in visual cortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 364, 357–367.
- Snyder, E.M., Philpot, B.D., Huber, K.M., Dong, X., Fallon, J.R., and Bear, M.F. (2001). Internalization of ionotropic glutamate receptors in response to mGluR activation. *Nat. Neurosci.* 4, 1079–1085.
- Spencer, L.T. (1924). A note regarding retroactive inhibition after a twenty-minute interval. *Am. J. Psychol.* 466–467.

- Squire, L.R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiol. Learn. Mem.* *82*, 171–177.
- Stanton, P.K., and Sarvey, J.M. (1985). Depletion of norepinephrine, but not serotonin, reduces long-term potentiation in the dentate gyrus of rat hippocampal slices. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *5*, 2169–2176.
- Stanton, P.K., Winterer, J., Bailey, C.P., Kyrozis, A., Raginov, I., Laube, G., Veh, R.W., Nguyen, C.Q., and Müller, W. (2003). Long-term depression of presynaptic release from the readily releasable vesicle pool induced by NMDA receptor-dependent retrograde nitric oxide. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *23*, 5936–5944.
- Stent, G.S. (1973). A physiological mechanism for Hebb's postulate of learning. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *70*, 997–1001.
- Steriade, M., Nunez, A., and Amzica, F. (1993). A Novel Slow (less-Than-1 Hz) Oscillation of Neocortical Neurons in-Vivo - Depolarizing and Hyperpolarizing Components. *J. Neurosci.* *13*, 3252–3265.
- Stickgold, R. (1998). Sleep: off-line memory reprocessing. *Trends Cogn. Sci.* *2*, 484–492.
- Stickgold, R., Whidbee, D., Schirmer, B., Patel, V., and Hobson, J.A. (2000). Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. *J. Cogn. Neurosci.* *12*, 246–254.
- Suthana, N., Haneef, Z., Stern, J., Mukamel, R., Behnke, E., Knowlton, B., and Fried, I. (2012). Memory enhancement and deep-brain stimulation of the entorhinal area. *N. Engl. J. Med.* *366*, 502–510.
- Sutton, M.A., and Schuman, E.M. (2005). Local translational control in dendrites and its role in long-term synaptic plasticity. *J. Neurobiol.* *64*, 116–131.
- Szyf, M. (2014). Lamarck revisited: epigenetic inheritance of ancestral odor fear conditioning. *Nat. Neurosci.* *17*, 2–4.
- Takeuchi, T., Duzskiewicz, A.J., and Morris, R.G.M. (2014). The synaptic plasticity and memory hypothesis: encoding, storage and persistence. *Philos. Trans. R. Soc. B-Biol. Sci.* *369*, 20130288.
- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Peronnet, F., and Pernier, J. (1998). Induced gamma-band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *18*, 4244–4254.
- Tallon-Baudry, C., Mandon, S., Freiwald, W.A., and Kreiter, A.K. (2004). Oscillatory Synchrony in the Monkey Temporal Lobe Correlates with Performance in a Visual Short-term Memory Task. *Cereb. Cortex* *14*, 713–720.
- Tanaka, K.Z., and McHugh, T.J. (2018). The Hippocampal Engram as a Memory Index. *J. Exp. Neurosci.* *12*, 1179069518815942.
- Tanaka, K.Z., Pevzner, A., Hamidi, A.B., Nakazawa, Y., Graham, J., and Wiltgen, B.J. (2014). Cortical representations are reinstated by the hippocampus during memory retrieval. *Neuron* *84*, 347–354.
- Tanaka, K.Z., He, H., Tomar, A., Niisato, K., Huang, A.J.Y., and McHugh, T.J. (2018). The hippocampal engram maps experience but not place. *Science* *361*, 392–397.
- Taube, J.S., Muller, R.U., and Ranck, J.B. (1990). Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *10*, 420–435.
- Taylor, K.K., Tanaka, K.Z., Reijmers, L.G., and Wiltgen, B.J. (2013). Reactivation of neural ensembles during the retrieval of recent and remote memory. *Curr. Biol. CB* *23*, 99–106.
- Teyler, T.J., and Rudy, J.W. (2007). The hippocampal indexing theory and episodic memory: updating the index. *Hippocampus* *17*, 1158–1169.
- Thomas, M.J., Moody, T.D., Makhinson, M., and O'Dell, T.J. (1996). Activity-dependent beta-adrenergic modulation of low frequency stimulation induced LTP in the hippocampal CA1 region. *Neuron* *17*, 475–482.
- Thompson, L.T., and Best, P.J. (1990). Long-term stability of the place-field activity of single units recorded from the dorsal hippocampus of freely behaving rats. *Brain Res.* *509*, 299–308.
- Thompson, L.T., Moyer, J.R., and Disterhoft, J.F. (1996). Transient changes in excitability of rabbit CA3 neurons with a time course appropriate to support memory consolidation. *J. Neurophysiol.* *76*, 1836–1849.
- Thorndike, E.L. (1914). *The psychology of learning* (New York: Teachers' College, Columbia University).
- Thuault, S.J., Malleret, G., Constantinople, C.M., Nicholls, R., Chen, I., Zhu, J., Panteleyev, A., Vronskaya, S., Nolan, M.F., Bruno, R., et al. (2013). Prefrontal cortex HCN1 channels enable intrinsic persistent neural firing and executive memory function. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *33*, 13583–13599.
- Titley, H.K., Brunel, N., and Hansel, C. (2017). Toward a Neurocentric View of Learning. *Neuron* *95*, 19–32.
- Tolman, E.C. (1925). Purpose and cognition: the determiners of animal learning. *Psychol. Rev.* *32*, 285–297.
- Tolman, E.C. (1939). Prediction of vicarious trial and error by means of the schematic sowbug. *Psychol. Rev.* *46*, 318–336.
- Tolman, E.C. (1948). Cognitive maps in rats and men. *Psychol. Rev.* *55*, 189–208.

- Tonegawa, S., Liu, X., Ramirez, S., and Redondo, R. (2015a). Memory Engram Cells Have Come of Age. *Neuron* *87*, 918–931.
- Tonegawa, S., Pignatelli, M., Roy, D.S., and Ryan, T.J. (2015b). Memory engram storage and retrieval. *Curr. Opin. Neurobiol.* *35*, 101–109.
- Tononi, G., and Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med. Rev.* *10*, 49–62.
- Tononi, G., and Cirelli, C. (2014). Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron* *81*, 12–34.
- Tort, A.B.L., Komorowski, R.W., Manns, J.R., Kopell, N.J., and Eichenbaum, H. (2009). Theta-gamma coupling increases during the learning of item-context associations. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *106*, 20942–20947.
- Tort, A.B.L., Komorowski, R., Eichenbaum, H., and Kopell, N. (2010). Measuring phase-amplitude coupling between neuronal oscillations of different frequencies. *J. Neurophysiol.* *104*, 1195–1210.
- Trobalon, J.B., Sansa, J., Chamizo, V.D., and Mackintosh, N.J. (1991). Perceptual learning in maze discriminations. *Q. J. Exp. Psychol. B* *43*, 389–402.
- Tronel, S., Belnoue, L., Grosjean, N., Revest, J.-M., Piazza, P.-V., Koehl, M., and Abrous, D.N. (2012). Adult-born neurons are necessary for extended contextual discrimination. *Hippocampus* *22*, 292–298.
- Trouche, S., Perestenko, P.V., van de Ven, G.M., Bratley, C.T., McNamara, C.G., Campo-Urriza, N., Black, S.L., Reijmers, L.G., and Dupret, D. (2016). Recoding a cocaine-place memory engram to a neutral engram in the hippocampus. *Nat. Neurosci.* *19*, 564–567.
- Truchet, B., Chaillan, F.A., Soumireu-Mourat, B., and Roman, F.S. (2002). Learning and memory of cue-reward association meaning by modifications of synaptic efficacy in dentate gyrus and piriform cortex. *Hippocampus* *12*, 600–608.
- Truchet, B., Manrique, C., Sreng, L., Chaillan, F.A., Roman, F.S., and Mourre, C. (2012). Kv4 potassium channels modulate hippocampal EPSP-spike potentiation and spatial memory in rats. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* *19*, 282–293.
- Truchet, B., Benoit, A., Chaillan, F., Smith, P.F., Philoxene, B., Guillamin, M., Poucet, B., Coquerel, A., and Besnard, S. (2019). Hippocampal LTP modulation and glutamatergic receptors following vestibular loss. *Brain Struct. Funct.* *224*, 699–711.
- Tse, D., Takeuchi, T., Takekuma, M., Kajii, Y., Okuno, H., Tohyama, C., Bito, H., and Morris, R.G.M. (2011). Schema-dependent gene activation and memory encoding in neocortex. *Science* *333*, 891–895.
- Tsien, J.Z., Huerta, P.T., and Tonegawa, S. (1996). The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell* *87*, 1327–1338.
- Tsokas, P., Hsieh, C., Yao, Y., Lesburguères, E., Wallace, E.J.C., Tcherepanov, A., Jothianandan, D., Hartley, B.R., Pan, L., Rivard, B., et al. (2016). Compensation for PKM ζ in long-term potentiation and spatial long-term memory in mutant mice. *ELife* *5*.
- Tsumoto, T. (1993). Long-term depression in cerebral cortex: a possible substrate of “forgetting” that should not be forgotten. *Neurosci. Res.* *16*, 263–270.
- Tucker, M.A., Hirota, Y., Wamsley, E.J., Lau, H., Chaklader, A., and Fishbein, W. (2006). A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* *86*, 241–247.
- Tulving, E. (1987). Multiple memory systems and consciousness. *Hum. Neurobiol.* *6*, 67–80.
- Tulving, E., and Thomson, D. (1973). Encoding Specificity and Retrieval Processes in Episodic Memory. *Psychol. Rev.* *80*, 352–373.
- Turner, K.M., and Burne, T.H.J. (2014). Comprehensive behavioural analysis of Long Evans and Sprague-Dawley rats reveals differential effects of housing conditions on tests relevant to neuropsychiatric disorders. *PloS One* *9*, e93411.
- Turrigiano, G.G., and Nelson, S.B. (2004). Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat. Rev. Neurosci.* *5*, 97–107.
- Turrigiano, G.G., Leslie, K.R., Desai, N.S., Rutherford, L.C., and Nelson, S.B. (1998). Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons. *Nature* *391*, 892–896.
- Ulloor, J., and Datta, S. (2005). Spatio-temporal activation of cyclic AMP response element-binding protein, activity-regulated cytoskeletal-associated protein and brain-derived nerve growth factor: a mechanism for pontine-wave generator activation-dependent two-way active-avoidance memory processing in the rat. *J. Neurochem.* *95*, 418–428.
- Underwood, B.J. (1957). Interference and forgetting. *Psychol. Rev.* *64*, 49–60.

- Van Cauter, T., Camon, J., Alvernhe, A., Elduayen, C., Sargolini, F., and Save, E. (2013). Distinct roles of medial and lateral entorhinal cortex in spatial cognition. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 23, 451–459.
- Vazdarjanova, A., and Guzowski, J.F. (2004). Differences in hippocampal neuronal population responses to modifications of an environmental context: evidence for distinct, yet complementary, functions of CA3 and CA1 ensembles. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 24, 6489–6496.
- Verleger, R., Schuknecht, S.-V., Jaśkowski, P., and Wagner, U. (2008). Changes in processing of masked stimuli across early- and late-night sleep: a study on behavior and brain potentials. *Brain Cogn.* 68, 180–192.
- Vertes, R.P. (2004). Memory consolidation in sleep; dream or reality. *Neuron* 44, 135–148.
- Villarréal, D.M., Do, V., Haddad, E., and Derrick, B.E. (2002). NMDA receptor antagonists sustain LTP and spatial memory: active processes mediate LTP decay. *Nat. Neurosci.* 5, 48–52.
- Villeda, S.A., Luo, J., Mosher, K.I., Zou, B., Britschgi, M., Bieri, G., Stan, T.M., Fainberg, N., Ding, Z., Eggel, A., et al. (2011). The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature* 477, 90–94.
- Viosca, J., Malleret, G., Bourtchouladze, R., Benito, E., Vronskava, S., Kandel, E.R., and Barco, A. (2009). Chronic enhancement of CREB activity in the hippocampus interferes with the retrieval of spatial information. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 16, 198–209.
- de Vivo, L., Bellesi, M., Marshall, W., Bushong, E.A., Ellisman, M.H., Tononi, G., and Cirelli, C. (2017). Ultrastructural evidence for synaptic scaling across the wake/sleep cycle. *Science* 355, 507–510.
- Volianskis, A., and Jensen, M.S. (2003). Transient and sustained types of long-term potentiation in the CA1 area of the rat hippocampus. *J. Physiol.* 550, 459–492.
- Volk, L.J., Bachman, J.L., Johnson, R., Yu, Y., and Huganir, R.L. (2013). PKM- ζ is not required for hippocampal synaptic plasticity, learning and memory. *Nature* 493, 420–423.
- Vyazovskiy, V.V., Cirelli, C., Pfister-Genskow, M., Faraguna, U., and Tononi, G. (2008). Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nat. Neurosci.* 11, 200–208.
- Wagner, U., Hallschmid, M., Verleger, R., and Born, J. (2003). Signs of REM sleep dependent enhancement of implicit face memory: a repetition priming study. *Biol. Psychol.* 62, 197–210.
- Wagner, U., Gais, S., Haider, H., Verleger, R., and Born, J. (2004). Sleep inspires insight. *Nature* 427, 352–355.
- Walker, M.P. (2009). The Role of Slow Wave Sleep in Memory Processing. *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.* 5, S20–S26.
- Walrave, L., Vinken, M., Albertini, G., De Bundel, D., Leybaert, L., and Smolders, I.J. (2016). Inhibition of Connexin43 Hemichannels Impairs Spatial Short-Term Memory without Affecting Spatial Working Memory. *Front. Cell. Neurosci.* 10, 288.
- Wanisch, K., and Wotjak, C.T. (2008). Time course and efficiency of protein synthesis inhibition following intracerebral and systemic anisomycin treatment. *Neurobiol. Learn. Mem.* 90, 485–494.
- Watson, B.O., Levenstein, D., Greene, J.P., Gelinis, J.N., and Buzsáki, G. (2016). Network Homeostasis and State Dynamics of Neocortical Sleep. *Neuron* 90, 839–852.
- Wenthold, R.J., Petralia, R.S., Blahos J, I.I., and Niedzielski, A.S. (1996). Evidence for multiple AMPA receptor complexes in hippocampal CA1/CA2 neurons. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 16, 1982–1989.
- Werk, C.M., Harbour, V.L., and Chapman, C.A. (2005). Induction of long-term potentiation leads to increased reliability of evoked neocortical spindles in vivo. *Neuroscience* 131, 793–800.
- Wespatat, V., Tennigkeit, F., and Singer, W. (2004). Phase sensitivity of synaptic modifications in oscillating cells of rat visual cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 24, 9067–9075.
- Wetzel, W., Wagner, T., and Balschun, D. (2003). REM sleep enhancement induced by different procedures improves memory retention in rats. *Eur. J. Neurosci.* 18, 2611–2617.
- Whitlock, J.R., Heynen, A.J., Shuler, M.G., and Bear, M.F. (2006). Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science* 313, 1093–1097.
- Wikenheiser, A.M., and Redish, A.D. (2015). Hippocampal theta sequences reflect current goals. *Nat. Neurosci.* 18, 289–294.
- Williams, J.M., and Givens, B. (2003). Stimulation-induced reset of hippocampal theta in the freely performing rat. *Hippocampus* 13, 109–116.
- Willshaw, D., and Dayan, P. (1990). Optimal Plasticity from Matrix Memories: What Goes Up Must Come Down. *Neural Comput.* 2, 85–93.

- Wilson, M.A., and McNaughton, B.L. (1993). Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science* 261, 1055–1058.
- Wilson, M.A., and McNaughton, B.L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 265, 676–679.
- Wilson, D.I.G., Langston, R.F., Schlesiger, M.I., Wagner, M., Watanabe, S., and Ainge, J.A. (2013). Lateral entorhinal cortex is critical for novel object-context recognition. *Hippocampus* 23, 352–366.
- Winocur, G., and Moscovitch, M. (2011). Memory transformation and systems consolidation. *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* 17, 766–780.
- Winocur, G., Frankland, P.W., Sekeres, M., Fogel, S., and Moscovitch, M. (2009). Changes in context-specificity during memory reconsolidation: selective effects of hippocampal lesions. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 16, 722–729.
- Winocur, G., Moscovitch, M., and Bontempi, B. (2010). Memory formation and long-term retention in humans and animals: convergence towards a transformation account of hippocampal-neocortical interactions. *Neuropsychologia* 48, 2339–2356.
- Winson, J. (1978). Loss of Hippocampal Theta Rhythm Results in Spatial Memory Deficit in Rat. *Science* 201, 160–163.
- Witter, M.P., and Amaral, D.G. (2004). CHAPTER 21 - Hippocampal Formation. In *The Rat Nervous System (THIRD EDITION)*, G. Paxinos, ed. (Burlington: Academic Press), pp. 635–704.
- Wixted, J.T. (2004). The psychology and neuroscience of forgetting. *Annu. Rev. Psychol.* 55, 235–269.
- Xavier, G.F., and Costa, V.C.I. (2009). Dentate gyrus and spatial behaviour. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 762–773.
- Xavier, G.F., Oliveira-Filho, F.J., and Santos, A.M. (1999). Dentate gyrus-selective colchicine lesion and disruption of performance in spatial tasks: difficulties in “place strategy” because of a lack of flexibility in the use of environmental cues? *Hippocampus* 9, 668–681.
- Xu, L., Anwyl, R., and Rowan, M.J. (1997). Behavioural stress facilitates the induction of long-term depression in the hippocampus. *Nature* 387, 497–500.
- Yamaguchi, S., Hale, L.A., D’Esposito, M., and Knight, R.T. (2004). Rapid prefrontal-hippocampal habituation to novel events. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 24, 5356–5363.
- Yamamoto, J., Suh, J., Takeuchi, D., and Tonegawa, S. (2014). Successful execution of working memory linked to synchronized high-frequency gamma oscillations. *Cell* 157, 845–857.
- Yasenkov, R., and Deboer, T. (2012). Circadian modulation of sleep in rodents. *Prog. Brain Res.* 199, 203–218.
- Yassa, M.A., and Stark, C.E.L. (2011). Pattern separation in the hippocampus. *Trends Neurosci.* 34, 515–525.
- Yin, X., Takei, Y., Kido, M.A., and Hirokawa, N. (2011). Molecular motor KIF17 is fundamental for memory and learning via differential support of synaptic NR2A/2B levels. *Neuron* 70, 310–325.
- Yiu, A.P., Mercaldo, V., Yan, C., Richards, B., Rashid, A.J., Hsiang, H.-L.L., Pressey, J., Mahadevan, V., Tran, M.M., Kushner, S.A., et al. (2014). Neurons Are Recruited to a Memory Trace Based on Relative Neuronal Excitability Immediately before Training. *Neuron* 83, 722–735.
- Youngblood, B.D., Zhou, J., Smagin, G.N., Ryan, D.H., and Harris, R.B. (1997). Sleep deprivation by the “flower pot” technique and spatial reference memory. *Physiol. Behav.* 61, 249–256.
- Yuste, R., and Bonhoeffer, T. (2001). Morphological changes in dendritic spines associated with long-term synaptic plasticity. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 1071–1089.
- Zamanillo, D., Sprengel, R., Hvalby, O., Jensen, V., Burnashev, N., Rozov, A., Kaiser, K.M., Köster, H.J., Borchardt, T., Worley, P., et al. (1999). Importance of AMPA receptors for hippocampal synaptic plasticity but not for spatial learning. *Science* 284, 1805–1811.
- Zeng, H., Chattarji, S., Barbarosie, M., Rondi-Reig, L., Philpot, B.D., Miyakawa, T., Bear, M.F., and Tonegawa, S. (2001). Forebrain-specific calcineurin knockout selectively impairs bidirectional synaptic plasticity and working/episodic-like memory. *Cell* 107, 617–629.
- Zhao, C., Deng, W., and Gage, F.H. (2008). Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell* 132, 645–660.
- Zhou, Y., Won, J., Karlsson, M.G., Zhou, M., Rogerson, T., Balaji, J., Neve, R., Poirazi, P., and Silva, A.J. (2009). CREB regulates excitability and the allocation of memory to subsets of neurons in the amygdala. *Nat. Neurosci.* 12, 1438–1443.

ANNEXES

- I- Annexe 1: Modulations synapse-spécifiques des réponses synaptiques par les états de vigilance entre les réseaux en amont et en aval de l'hippocampe du rat (Article en préparation pour le journal *Current Biology*)

Synapse-specific modulation of synaptic responses during vigilance states in downstream and upstream networks of the rat hippocampus

Rampon M^{*1,2}, Carponcy J^{*1,2,3}, Missaire M^{*1,2}, Fraize N^{1,2,4}, Libourel PA^{2,5}, Parmentier R^{1,2}, Comte JC^{1,2}, Malleret, G^{1,2}, Salin PA^{1,2}

1. FORGETTING 'Forgetting processes and cortical dynamics' team, *Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon* (CRNL), University of Lyon, F-69008, LYON, France.
2. CNRS UMR 5292, INSERM U1028, F-69008, LYON, France.
3. Medical Research Council Brain Network Dynamics Unit, University of Oxford, Oxford OX1 3TH, United Kingdom
4. Department of Neurophysiology, Medical Faculty, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany
5. SLEEP 'Neuronal networks responsible for sleep-waking regulation' team, *Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon* (CRNL), University of Lyon, F-69008, LYON, France.

* contributed equally

Abstract:

Changes in synaptic transmission are considered to play a major role in memory processes. Modulation of synaptic efficacy by brain states remains however poorly understood in hippocampal networks, even in basal conditions. In this study, we continuously recorded during 24 hours evoked synaptic responses at four different pathways, down and up-stream the hippocampus. Our results showed that, at the perforant path to dentate gyrus (PP-DG) synapse, synaptic responses increase during wakefulness compared to sleep. At the hippocampal CA3 to CA1 synapses, synaptic potentials increase during non REM sleep (NREMS) compared to other states. During REM sleep (REMS), synaptic responses decrease at the PP-DG and at the CA3 to CA1 synapses compared to NREMS, while they increase at the hippocampus to nucleus accumbens synapse. These synaptic changes were fast, mainly occurring during the transitions between two different vigilance state. In marked contrast, no brain state modulation was observed at the hippocampus to medial prefrontal cortex synapse. Thus, our findings suggest rapid brain state-dependent and synapse-dependent modulations of synaptic transmission that may contribute to the regulation of the information flow in the different circuits involving limbic areas during memory processing.

Keywords: synaptic responses, local field potentials (LFP), short-term plasticity

INTRODUCTION

Wakefulness and sleep are two fundamentally different behavioral states. During wakefulness, animals generally adapt their behavior to their environment by continually learning new information. In contrast, during sleep, animals rest and consolidate this information that has been encoded and stored during wakefulness. Both wakefulness and sleep are however split in distinct states. Wakefulness is thus subdivided in active wake (AW), and quiet wake (QW [1–4]). While AW is characterized by desynchronized activity on the electroencephalogram (EEG) (but also on neocortical local field potentials (LFP)) and an important muscle activity observed on the electromyogram (EMG), QW is associated with the occurrence of slow waves and low muscle tone. Sleep is also subdivided in distinct brain state. Non-Rapid Eye Movement Sleep (NREMS) is characterized by high amplitude slow oscillations (delta range 2-4 Hz) while Rapid Eye Movement Sleep (REMS) is characterized by desynchronized brain activity associated with complete muscle atonia [5]. An intermediate state (IS) has also been identified between NREMS and REMS that shares common features with these two sleep states [6,7].

It is now well demonstrated that modulation of synaptic efficacy underlies learning and memory and that these cognitive processes involve the hippocampus (Hpc, [8]). In particular, hippocampal networks play an important role in sleep-dependent memory consolidation [9]. Consequently, it is believed that changes in synaptic efficacy at hippocampal pathways during different brain states may contribute to memory storage. Several studies now indicate that synaptic transmission between cortical areas is modulated during the sleep-wake cycle. A prominent hypothesis (the Synaptic Homeostasis Hypothesis or SHY) states that synaptic responses that have been increased during wakefulness (due to learning processes occurring during this vigilance state) gradually decrease during the sleep phase that follows this waking period [10]. This sleep-dependent homeostatic regulation of synaptic transmission would play a role in sleep-dependent memory processes. Such synaptic downscaling during sleep was found mainly in neocortical pathways [11–13]. However, it is within the Hpc that memory mechanisms have been mainly studied, but strangely modulation of synaptic efficacy in hippocampal networks during sleep and wakefulness still remains poorly described. Yet, four decades ago, Winson and Abzug already found that synaptic transmission can be modulated by vigilance states in the hippocampus [14]. They thus showed that field excitatory postsynaptic potentials (fEPSP) at the perforant path (PP) to the dentate gyrus (DG) synapse increased their amplitude during wakefulness compared to NREMS and REMS. However, these authors did not distinguish between active and quiet wake. Leung later showed a decrease in synaptic transmission at the Schaffer collaterals (SC) to CA1 pathway during REMS compared to NREMS [15]. Together, these two studies suggested that sleep states may exert differential modulation of synaptic efficacy in hippocampal related networks that may have important consequences in sleep-dependent memory processes. However, these findings were obtained with a very small number of animals. They also did not fully describe the dynamics of synaptic transmission during these different brain states. The changes in synaptic responses during AW, QW, IS as well as during the transitions between brain states have thus not been explored yet. Moreover, it is important to determine whether these brain state-dependent modulations are also observed for other hippocampal pathways (particularly for hippocampal outputs).

While the PP to DG and SC to CA1 synapses play a critical role in memory, many other hippocampal afferent and efferent connections were found to be involved in learning and memory processes. Among them, connections between the Hpc and the medial prefrontal cortex (mPFC)

constitute a major hub for memory consolidation [16]. The connections between the Hpc and the nucleus accumbens (NAc) have also been involved in forms of memory underlying spatial learning, contextual fear conditioning and novelty detection [17–20]. Surprisingly, given the role of these pathways in sleep dependent memory consolidation, the dynamics of synaptic transmission between these limbic structures remain unknown during the sleep-wake cycle.

Consequently, the link between synaptic efficacy and brain states remains to be determined simultaneously in several hippocampal related circuits. In order to better understand this link, we performed in freely moving rats continuous long-term recordings (24h) of evoked local field potentials (LFP) in three different limbic areas, the Hpc, the mPFC and the NAc. We thus assessed within the Hpc the modulation of synaptic transmission at the PP-DG synapse and at the SC-CA1 synapse, but we also studied this modulation of synaptic transmission in two hippocampal outputs, the fornix (Fx) to nucleus accumbens (Fx-NAc) synapse and the Fx to medial prefrontal cortex (Fx-mPFC) synapse. The aim of this first study in a series was to characterize whether synaptic responses change simultaneously and in the same fashion in these different hippocampal pathways during brain states. We found fast changes in synaptic efficacy at the PP-DG, SC-CA1 and Fx-NAc pathways during the sleep-wake cycle that are frequently modulated in opposite ways, in particular during REMS.

STAR METHODS

KEY RESOURCES TABLE

REAGENT or RESOURCE	SOURCE	IDENTIFIER
Experimental models		
Dark Agouti rats	Janvier Labs	N/A
Software		
GraphPad Prism, Version 6	GraphPad Software	https://www.graphpad.com
MATLAB		

CONTACT FOR REAGENT AND RESOURCE SHARING

Further information and requests for resources and reagents should be directed to and will be fulfilled by the Lead Contact, Paul-Antoine Salin (paul.salin@sommeil.univ-lyon1.fr).

EXPERIMENTAL MODEL AND SUBJECT DETAILS

Animals

We used data collected from 35 Dark Agouti male rats (Janvier Labs) aged 10-15 weeks and weighing 200-250 grams. Animals were maintained in individual cages on a 12hr/12hr light-dark cycle (9am-9pm) at a room temperature of 24°C with food and water *ad libitum*. The animal

care and treatment procedures were in accordance with the regulations of the local Lyon 1 University CE2A-UCBL 55) and European (2010/63/EU) ethics committee for the use of experimental animals. The protocol was approved by the Lyon 1 University ethical committee for the use of experimental animals (Permit Number: DR2016-29). Every effort was made to minimize the number of animals, or any pain and discomfort during surgical or behavioral procedures.

METHODS DETAILS

Surgery

Rats were first anesthetized in an induction chamber under isoflurane (2-2.5%) then placed in a stereotaxic frame where anesthesia was maintained by a 0.75-1% isoflurane gas mix enriched in oxygen. After incision of the scalp, craniotomies were performed at the position of the electrodes and screws. The intracerebral theoretical position of each LFP and stimulating electrodes is illustrated on Figure 1. Reference screws were fixed above the cerebellum. All electrodes were implanted in the right side of the brain, except for EEG electrodes. A first group of rats (n =10) was implanted with a recording array of 8 electrodes in the DG (A: -3.3mm, L: +2.4mm, stereotaxic coordinates are given in millimeters relative to bregma, in the Antero-Posterior (A), Lateral (L) and Depth (D) dimensions) (Figure 1). The array was lowered about 1mm below the CA1 *stratum pyramidale*, that was recognizable by a high rate of spiking activity (D~2.6mm), until the modest spiking activity of the DG was visualized (D~3.5mm). The PP stimulating electrode was then lowered (A: -7.5mm, L: +4mm) (Figure 1) while stimulating at 0.33Hz, and was fixed at the depth corresponding to the expected evoked response (D~3.5mm). This first group of rats was also implanted with one EEG screw above the prefrontal cortex and one EEG screw above the parietal cortex on the left side of the brain. A second group of rats (n=25) was implanted with recording electrodes at three different synapses. First, the CA1 electrode was lowered (A: -4mm, L: +2mm) (Figure 1) until visualization of the high spiking activity of the CA1 *stratum pyramidale* (D~2.5mm) and then fixed 100-200µm under this layer. After that, we lowered the SC stimulating electrode (A: -4mm, L: +3.1mm) (Figure 1) while stimulating at 0.33Hz until visualization of the best evoked response in CA1 (D:3-3.5mm). Subsequently, we lowered and fixed the recording electrodes in the mPFC (A: +2.5 mm, L: +0.5 mm, D:4 mm) and the NAc (A: +1.2 mm, L: +0.8 mm, D:7 mm) (Figure 1). Then, we began the descent of the Fx stimulating electrode (A: -1.7 mm, L: +0.7 mm, D:4.2-4.4 mm) (Figure 1) until we obtained stereotyped responses in the mPFC and the NAc as shown in several studies [21,22]. Both groups of rats were implanted bilaterally with two EMG electrodes in the neck muscles. All electrodes were connected to an electrode interface board (EIB-27, Neuralynx, U.S.A.) and a protective hat was made with dental cement. At the end of the surgical procedures, a subcutaneous injection of 3 mL of glucose (2.5%) supplemented with carprofen (5mg/kg) was given to the animals.

Recording conditions

One week after surgery, rats were introduced in their recording chamber and plugged for recording. The recording chamber consisted of a 60 x 60 x 60 cm faradized box with removable container for the litter, so that the rats could be changed daily at 10 am without being unplugged. While in the recording chambers, the animals were exposed to a white noise (70 dB) and were

also provided with food and water *ad libitum*. Once the responses were stabilized, and after at least two days of habituation, baseline recordings took place during at least 24 hours.

Recording setup

For the group of rats implanted in the DG, the recording array (700 μm x 300 μm) was made of 8 tungsten wires (45 μm diameter) arranged on two linear arrays of 4 electrodes. The stimulating electrode lowered in the PP was made of two stainless steel twisted wires (100 μm in diameter - California Fine Wire, U.S.A) de-insulated at the tip. For the second group of rats, the recording electrodes consisted of two twisted tungsten wires (25 μm in diameter - California Fine Wire, U.S.A.) de-insulated at the tip. Stimulating electrodes were made of two stainless steel twisted wires (100 μm in diameter - California Fine Wire, U.S.A.), also de-insulated at the tip. For both groups of rats, EMG electrodes were made by golden plating a small and round solder ball at the de-insulated and hooked tip of a conventional small electric wire. All these electrodes, along with reference screws, were connected to a custom-made 16 channels analog preamplifier using EIB-27 connector. The signal was then conveyed *via* a rotating connector (Plastics One, U.S.A.) to a 16-channel amplifier (AM-Systems, U.S.A.) within which this signal was amplified with a gain of 1000. Signals from the different electrodes were then acquired and digitized at 5 kHz by a custom MATLAB software (The MathWorks, U.S.A.) driving a NI-6343 acquisition board (National Instruments, U.S.A.) before being stored on a computer.

Electrical stimulation

During recording, stimulations consisted of 200 μs monophasic current pulses delivered by Isolated Pulse Stimulators (model 2100 AM-Systems, U.S.A.). The interval between two stimulations on the same electrode was 30 seconds, and for the second group of rats implanted for recording at the three synapses the delay between the two stimulation sites (Fx and SC) was 15 seconds. During the habituation period, evoked responses were tested by gradually incrementing the current intensities of the electrical stimulations until we obtained clear and typical post-synaptic potentials on at least one pathway. For PP, the stimulation intensity ranged from 140 to 640 μA (mean: 231 μA). For SC, the stimulation intensity ranged from 120 to 300 μA (mean: 202 μA). For Fx, the stimulation intensity ranged from 80 to 600 μA (mean: 291 μA). Stimulus intensities were selected at around 50-75% of the intensity necessary to evoked the maximum amplitude of fEPSP. To control a potential disturbing effect of the intracerebral electrical stimulation on waking or sleeping states amounts, we compared for each rat the percentages of vigilance states on a 24 h period with or without stimulation, and found no significant differences (Figure S1D).

Short-term plasticity evoked by paired-pulse stimulation

Paired-pulse stimulation was carried out using a 50 ms inter-stimulus interval at the four synapses during 6 hours. While paired-pulse depression was observed at PP-DG synapse, paired-pulse facilitation was found at SC-CA1, Fx-NAc, and Fx-mPFC synapses (Figure S3).

Histological verification

At the end of all recordings, electrodes locations were marked by passing currents (2s, 500 μA) under anesthesia (isoflurane 2%). The brain was then extracted and frozen. Transverse sections (40 μm) and a neutral red staining were performed. The electrode placements were thus

verified and reported on schemes taken from the atlas of Paxinos and Watson (2007) (Figure S1 A,B,C).

QUANTIFICATION AND STATISTICAL ANALYSIS

Vigilance state criteria

Offline EMG and EEG (only for the group of rats implanted at the PP-DG synapse) and/or LFP spectral analysis was used to identify two waking states (QW and AW) and three sleeping states (NREMS, IS and REMS). AW was recognizable by a theta rhythm in CA1, DG and EEG signals, and an important muscular activity on EMG. QW was characterized by a calmer muscular activity and slow activity in the mPFC, NAc and EEG recordings. NREMS was characterized by the occurrence of slow waves in mPFC, NAc and EEG signals. IS was characterized by a combination of slow waves and theta rhythm in mPFC, CA1 and EEG recordings. REMS was determined by the occurrence of a theta rhythm in CA1, DG and EEG recordings and muscle atonia on EMG. Recording periods that did not fulfill the criteria for vigilance states were discarded.

Dataset

Figure 1 shows a schematic of the position of recording and stimulating electrodes used to study the four synapses. Animals were only included in the dataset after histological verification of the electrodes position (Figure S1 A, B, C). Given the very short duration of IS and the reduced number of IS episodes in some rats, some analyses (analysis by thirds or transitions) were restricted to the four main states (AW, QW, NREMS and REMS).

For the PP-DG synapse, animals ($n = 10$) displayed a clear excitatory positive peak with a delay of 3.5-5.5ms after the stimulus artifact in at least one of the 8 electrodes of the recording array. The positive polarity of the field Excitatory Post-Synaptic Potentials (fEPSP, Figure 2B) corresponds to the depolarizing responses of the intracellular synaptic potentials generated at this synapse [23]. For the slope analysis of fEPSP in a given rat, data were averaged on all the electrodes of this rat displaying a clear positive peak with a unimodal slope (total of 68 electrodes on all rats). On a 24h period, a total of 43000 responses were analyzed for the slope of fEPSP (on all rats and electrodes) during AW, 32858 during QW, 54748 during NREMS, 3996 during IS and 17397 during REMS (mean by rats: AW = 627, QW = 479, NREMS = 792, IS = 57, REMS = 252). For the population spike amplitude (PSA) analysis, the presence of a clear population spike was not visible on all electrodes due to their position relative to the granule cell layer. We therefore selected the electrodes with a delay to the first peak of the population spike comprised between 4 and 5ms, and with at least 100 responses with a PSA value (after exclusion) evoked during REMS on a 24h period (total of 21 electrodes on all rats). PSA data were then averaged on all the selected electrodes of a given rat. A total of 10217 responses (on all rats and electrodes) were included in the PSA analysis for AW, 7782 for QW, 13088 for NREMS, 1012 for IS and 3906 for REMS (mean by rats: AW = 460, QW = 362, NREMS = 616, IS = 45, REMS = 175).

For the SC-CA1 synapse, 12 animals presented one clear excitatory negative amplitude peak with a delay of 5-10ms after electrical stimulation. The negative polarity of the fEPSP (Figure 3B) corresponds to the depolarizing responses of the intracellular synaptic potentials generated at the SC-CA1 synapse [24,25]. These responses were analyzed during a 24h period. A total of 7394 responses (on all rats) was analyzed during AW, 7568 during QW, 11003 during

NREMS, 258 during IS and 3329 during REMS (mean by rats: AW = 616, QW = 631, NREMS = 917, IS = 22, REMS = 277).

Evoked LFP responses of Fx-NAc and Fx-mPFC pathways were analyzed when these responses presented the three following criteria: an early negative deflection of around 5ms after stimulation called N5, and two positive peaks at around 9 ms and 23 ms after stimulation referred as P10 and P25 (Figure 1). The positive polarity of the fEPSP at Fx-NAc synapse (the monosynaptic P10 component, Figure 4B) corresponds to the depolarizing responses of the intracellular synaptic potentials generated at the Fx-NAc synapse [21]. The positive polarity of fEPSP at Fx-mPFC synapse (the monosynaptic P10 component, Figure 5B) corresponds to the depolarizing responses of the intracellular synaptic potentials generated at Fx-mPFC synapse [22]. At Fx-NAc synapse, data from 12 animals were conserved and responses were analyzed during a 24h period. A total of 4536 responses (on all rats) were collected during AW, 5555 during QW, 8276 during NREMS, 239 during IS and 2340 during REMS (means by rats: AW = 378, QW = 463, NREMS = 690, IS = 20, REMS = 195). For synaptic responses at the Fx-mPFC synapse, database was constituted of 11 animals and a total of 4114 responses (on all rats) were analyzed during AW, 6456 during QW, 8427 during NREMS, 351 during IS and 2524 during REMS (means by rats: AW = 374, QW = 587, NREMS = 766, IS = 32, REMS = 230).

Slope and peak amplitude measurement of synaptic responses

Single fEPSPs were extracted and analyzed offline for slope and peak amplitude measurements. The analysis cursors for slope and peak amplitude were positioned manually on average fEPSP (average of at least 1434 fEPSP) for each rat (Figure 1) depending on the shape of fEPSPs. First, the slope was assessed by a linear regression on the unimodal initial part of the fEPSPs. fEPSPs were rejected from the analyses when the coefficient of determination (r^2) values of the linear regression was below 0.5, potentially reflecting artefactual responses. fEPSPs whose slope was too far from the mean were also excluded (mean \pm 3 sem). Concerning the amplitude measurements for PP-DG fEPSP, the population spike amplitude (PSA) was calculated as follows: the evoked response was fitted to a sum of sine model; the two peaks and the minimum between them were detected and the PSA was calculated as illustrated on Figure 1. Evoked responses were excluded from the PSA analysis when: 1) at least one of the two peaks displayed an amplitude inferior to 0.1mV; 2) the response had already been excluded from the slope analysis. For SC-CA1 fEPSP, the amplitude measurement was computed at the peak of the sink (negative component) (Figure 1). For Fx-NAc fEPSP and Fx-mPFC fEPSP, the amplitude was computed by the subtraction between the peak of the P10 or P25 component of the fEPSP (Figure 1), and the peak of the first negative component (N5) of the same fEPSP.

Analysis by states

For the analysis of slope and amplitude by vigilance state, we computed in the different states the mean (normalized by the 24h mean of fEPSP recordings for each rat) and SEM for each animal. After checking for the normality of our data, we performed repeated-measure ANOVA to test the effect of vigilance state on the slope and amplitude of the synaptic responses (PRISM GraphPad Software). Finally, we tested for differences between states by a *post-hoc* Tukey's multiple comparison test.

Modulation of synaptic responses during transitions between vigilance states

In order to study the time course of synaptic changes during transitions between vigilance states, we averaged the two last fEPSPs (slope) evoked during the episode of a given state (corresponding to a period of 30s, the interval between two stimulations), and the two first fEPSPs evoked during the following state. We thus obtained four time points during transitions between vigilance states, and the differences of the fEPSP slope between these points were tested by a Friedman ANOVA test given that data did not follow a normal distribution. The differences between these different segments were then assessed by a *post-hoc* Dunn's multiple comparison test.

Modulation of synaptic responses within vigilance state episodes

To assess the dynamic modulation of responses within the different episodes of wakefulness, NREMS and REMS, we selected 'long duration' episode (episodes lasting at least 100 s). We excluded IS of this analysis because of the short duration of these episodes in average (< 10 s). We subdivided these 'long duration' episodes into first, middle and last third of the episodes. The differences in synaptic responses were tested by a Friedman ANOVA test given that data did not follow a normal distribution. The differences between these different segments were then assessed by a *post-hoc* Dunn's multiple comparison test.

Quantification of paired-pulse depression and facilitation

For each pair of stimulation, we divided the slope of the second stimulation by the first one. We thus obtained a percentage of depression or facilitation (paired-pulse ratio) for each synapse of each animal according to vigilance states (Figure S3).

RESULTS

Synaptic responses at the PP-DG, SC-CA1, Fx-NAc and Fx-mPFC pathways were monitored during long-term recordings in order to fully describe the modulation of evoked response amplitude during the sleep-wake cycle. For each animal, the slope and the peak amplitude of evoked responses during each vigilance states were normalized to the averaged slope and peak amplitude obtained during 24 h of continuous recording.

Vigilance state dependent modulation of evoked responses at the Perforant Path to Dentate Gyrus synapse (PP-DG)

As shown in a representative sample of one-hour recording (Figure 2A), the slope of the fEPSPs evoked at the PP-DG synapse was highly dynamically modulated by vigilance states. Indeed, increases in synaptic efficacy were observed during AW episodes (highlighted with full line arrows), whereas drops in synaptic efficacy were frequently found during REMS episodes (highlighted with dashed line arrows). When averaged on a 24h period of recording, the PP-DG fEPSP waveforms taken from the same animal clearly suggest a modulation of the synaptic responses during vigilance states (Figure 2B). Recordings from the population of all rats ($n = 10$) indicated that PP-DG fEPSP was thus significantly modulated by the vigilance states ($p < 0.0001$), with a significant decrease from waking to NREMS (AW vs. NREMS $p = 0.016$; QW vs.

NREMS $p = 0.0002$), and then from NREMS to REMS ($p = 0.0001$) (Figure 2C). Overall, the synaptic efficacy at PP-DG synapse was therefore higher during wakefulness than during sleep.

Given these vigilance state-dependent changes at PP-DG synapse, we then determined the time course (speed) of these synaptic changes during transitions between vigilance states. For each transition between waking and sleep states, we observed a significant modulation of synaptic responses (Figure 2D). Moreover, synaptic responses were rapidly modulated within 30 s (corresponding to the interval between two consecutive electrical stimulations) for each transition. Large increases in the synaptic responses of 22 % were thus observed during transitions from REMS to QW (between two consecutive stimulations – i.e. 30s interval). Fast changes in synaptic responses were also found for other state transitions, from NREMS to REMS, and between NREMS and AW (Figure 2D). Overall, the maximum increase in synaptic responses was found in AW and the maximum decrease was observed in REMS. Thus, at the PP-DG synapse, fast changes in synaptic transmission were associated with the sleep-wake cycle.

We next examined changes in synaptic responses within each vigilance state episodes (Figure 2E). To assess the modulation of synaptic response during vigilance state episodes, we computed the evolution of the synaptic responses across the course of the different episodes of AW, QW, NREMS, and REMS by dividing each episode into thirds (see Methods). The synaptic efficacy was significantly decreased only during REMS episodes ($p = 0.0008$), from the beginning to the middle ($p = 0.021$) and from the middle to the last third of the episode ($p = 0.002$) (Figure 2E). In contrast, fEPSPs were not significantly modulated during AW ($p = 0.078$), QW ($p = 0.521$) or NREMS ($p = 0.436$) episodes. Thus, synaptic transmission was selectively modulated within REMS episodes.

In addition, we also quantified the population spike amplitude (PSA), to quantify changes in dentate granular cell excitability [23] during the sleep-wake cycle. The PSA was also significantly modulated by vigilance states ($p = 0.003$), but, in contrast to fEPSP slope, we observed an increase from AW to NREMS ($p = 0.049$) and a decrease between NREMS and REMS ($p = 0.004$) (Figure S2A) as previously observed [26]. Thus, these results suggest that synaptic responses and population spike at the PP-DG synapse are modulated almost in opposite ways during the sleep-wake cycle.

Vigilance state dependent modulation of evoked responses at the Schaffer Collaterals to CA1 synapse

The slope of SC-CA1 evoked synaptic responses was also deeply modulated during the sleep-wake cycle (Figure 3A), with an increase in synaptic efficacy during NREMS (full line arrows) and a decrease during AW and REMS (dashed line arrows). When considering the entire group of rats ($n = 12$), synaptic responses were also significantly modulated by the different vigilance states ($p = 0.0005$), as shown in Figure 3B illustrating the mean of evoked responses for each vigilance states in one typical recording over a 24h period. Evoked responses were increased from AW to NREMS ($p = 0.008$), and decreased from NREMS to REMS ($p = 0.004$) (Figure 3C). The fEPSP peak amplitude of SC-CA1 evoked responses was also significantly modulated by vigilance states ($p < 0.0001$), with an increase in peak amplitude between AW and NREMS (AW vs. QW $p < 0.0001$; QW vs. NREMS $p = 0.0100$; AW vs. NREMS $p = 0.0005$) and then a decrease between NREMS and REMS ($p < 0.0001$) (Figure S2B). The fEPSP peak amplitude was also significantly modulated by vigilance states ($p < 0.0001$) (Figure S2B), with

modulations similar to the ones observed for the fEPSP slope. Thus, as at PP-DG synapse, at SC-CA1 synapse, fEPSP was continuously modulated during the sleep-wake cycle. However, in contrast with PP-DG synapse, synaptic transmission at SC-CA1 synapse was higher during NREMS and lower during AW.

We then determined the time course of the synaptic changes at the CA3-CA1 synapse during the transitions between different vigilance states (Figure 3D). A rapid modulation of synaptic responses was found at several transitions between brain states. Fast synaptic changes were thus observed during transitions from NREMS to REMS (a decrease by 7%) and from REMS to QW (an increase by 10% in 30 s). We also observed synaptic changes for transitions between QW and AW and between NREMS and REMS within 1 min. Thus, at the CA3-CA1 synapse, important and rapid changes in synaptic efficacy were observed during transitions between vigilance states, as at PP-DG synapse.

We next computed the evolution of the synaptic responses within each vigilance state episode by dividing each episode in thirds. During REMS episodes, the synaptic responses (slope and peak amplitude) were significantly decreased ($p = 0.0128$), from the beginning to the middle ($p = 0.0245$) and from the middle to the last third of the episode ($p = 0.0422$) (Figure 3E), as we observed at the PP-DG synapse. The analysis by thirds did not reveal any modulation during the other states.

Vigilance state dependent modulation of evoked responses at the fornix to Nucleus Accumbens synapse

Evoked responses (slope) at the Fx-NAc synapse (P10 component, see Star Methods) were also significantly modulated during the sleep-wake cycle ($p = 0.001$, $n = 12$; Figure 4 A, B and C). However, in contrast with the PP-DG and SC-CA1 synapses, evoked responses at the Fx-NAc synapse increases during REMS (Figure 4A full line arrows, Figures 4A). Synaptic efficacy was thus increased during REMS compared to AW ($p = 0.021$) and QW ($p = 0.004$) (Figure 4 B,C). Evoked responses assessed by computing peak amplitude were also affected in a similar way during sleep-wake cycle (Figure S2C, $p = 0.003$). Therefore, synaptic transmission at the Fx-NAc synapse was higher during REMS than during other vigilance states.

We next computed the variation of synaptic responses during vigilance state transitions (Figure 4D). We observed a fast modulation of evoked responses during the transitions from NREMS to REMS (an increase by 6 %) and from REMS to QW (a decrease by 7 %). The change in synaptic responses during vigilance state episodes was also assessed by dividing each episode in thirds. In marked contrast with the PP-DG and SC-CA1 synapses, at the Fx-NAc synapse (Figure 4E), evoked responses were not modulated during REMS episodes.

Vigilance state dependent modulation of evoked responses at the fornix to medial Prefrontal Cortex synapse

In contrast with other synapses examined previously, evoked synaptic responses (P10) at the Fx-mPFC synapse were not significantly modulated during the sleep-wake cycle (Figures 5 A, B, C) when fEPSP was computed for slope measurements ($p = 0.464$, $n = 11$), or for peak amplitude measurements (Figure S2D).

Moreover, no significant modulations of evoked responses at the Fx-mPFC synapse were found during transitions between vigilance states (Figure 5D), or within state episodes (Figure 5E).

Therefore, in contrast with the other synapses examined in this study, our results showed that synaptic responses were not significantly modulated at Fx-mPFC synapse by or within vigilance states episodes.

Short-term plasticity of synaptic transmission in downstream and upstream networks of the hippocampus during vigilance states

In a different recording period (during a 6h period, 24h after initial recordings), we examined whether short-term plasticity was modulated during the sleep-wake cycle. Paired-pulse stimulations at 50 ms inter-stimulus interval (ISI) evoked paired-pulse depression at the PP-DG synapse and, in contrast, paired-pulse facilitation at the three other synapses (see Star Method). This form of short-term plasticity has been shown to depend on presynaptic mechanisms of neurotransmitter release [27,28]. Paired-pulse facilitation reveals a low initial release of neurotransmitter during the first stimulation (as compared to the second stimulation), while paired-pulse depression reveals a high initial release of neurotransmitter during this first stimulation. Therefore, if a decrease in synaptic responses during a vigilance state is associated with an increase in paired-pulse facilitation, this suggests that neurotransmitter release probability decreases during this period and may explain why synaptic responses decrease in this particular vigilance state (i.e. the decrease in synaptic responses depends on a presynaptic mechanism). Reciprocally, if an increase in synaptic responses during a vigilance state is associated with a decrease in paired-pulse facilitation, this strongly suggests that neurotransmitter release probability increases during this period and may explain why synaptic response increases in this particular vigilance state (i.e. the increase in synaptic response depends on a presynaptic mechanism).

Long-term recordings of short-term plasticity at the four synapses did not reveal any significant modulation of paired-pulse depression at PP-DG synapse or paired-pulse facilitation at the other synapses during vigilance states (Supplementary Figure S3), suggesting that presynaptic mechanisms of neurotransmitter release do not contribute significantly to the brain state-dependent modulation of synaptic responses.

DISCUSSION

By carrying out long-term recordings of synaptic responses in freely moving rats, we showed that synaptic responses at four critical synapses, within of coming to and from the Hpc, are differentially affected by vigilance states. Indeed, pronounced differences were observed between these synapses. Synaptic responses thus decrease at the PP-DG and SC-CA1 synapses during REMS compared with NREMS whereas, in contrast, at the Fx-NAc synapse, evoked responses increase during REMS compared with NREMS. The modulation of synaptic responses at these pathways mainly occurs at transitions between vigilance states. These changes occur rapidly, in less than one minute, and are large in amplitude at the PP-DG synapse. Moreover, a rapid decrease in synaptic response was found to occur during REMS episodes at the PP-DG and SC-CA1 synapses. In marked contrast with the PP-DG, SC-CA1 or Fx-NAc synapses, where significant modulations were found, the Fx-mPFC synapse does not seem to be significantly modulated during the sleep-wake cycle.

Synapse-specific modulation of evoked responses by the vigilance states at four synapses upstream and downstream the hippocampus: possible mechanisms

It is well known that the variability of synaptic responses constitutes a major feature of synapses [29]. For instance, synaptic responses have been shown to vary according to the brain temperature [30]. Our findings add another unexpected cause of synaptic variability that is induced by brain states changes, and cannot be attributed to the mere temperature factor given that we found very different modulations at four synapses (two of which being within the same structure, the Hpc).

Most notably, during waking, synaptic responses at the PP-DG synapse are selectively increased compared with sleep. In contrast, the DG output, measured by the amplitude of the population spike (PSA), underwent a different modulation, being increased during NREMS compared to the other states. These results are in agreement with the seminal work of Winson and Abzug, even if in their study they did not find any differences in the fEPSP slope of PSA between REMS and NREMS [14]. However, in their study synaptic responses were not recorded on the long-term, but were rather acquired during short periods of time in order to establish an input-output curve during each vigilance state. Recently, Senzai and Buzsáki found that the firing rate of DG granule cells is higher during NREMS compared to wakefulness and REMS, a result in accordance with our PSA modulations [31]. Neuromodulation may play a key role in the sleep-dependent effect on synaptic responses and PSA, given the marked differences of neuromodulation during waking and sleep [5,32,33]. Indeed, it was found that noradrenaline depletion abolishes the vigilance states-dependent modulation of both the slope and PSA of the PP-DG fEPSP by the different vigilance states, while serotonin depletion only abolishes PSA sleep-dependent modulations [34,35]. Neuromodulation factors can also individually modulate glutamate release probability, that plays an important role in the modulation of synaptic responses [29]. To examine this issue, we studied short-term plasticity of synaptic responses (paired-pulse protocol), a marker of presynaptic release mechanisms [27,28], and show that this form of plasticity was not significantly modulated by sleep or wake states at the PP-DG synapse (but also at other synapses). Therefore, modulation of glutamate release is unlikely to explain the vigilance state-dependent modulation of the synaptic responses we observed in this study. This modulation could instead be caused by postsynaptic factors such as GABAergic inhibition. Indeed, it is likely that the increase in PSA at the PP-DG synapse, associated with a simultaneous decrease in the slope of the synaptic response, could be due to a decrease in the GABAergic inhibition of the DG granule cells during NREMS.

At the SC-CA1 synapse, similarly to what was observed for PP-DG PSA, we found an enhancement of synaptic responses (slope and peak amplitude) during NREMS, corroborating previous findings. Indeed, Leung showed (with a low number of rats) that SC-CA1 synaptic responses were higher during NREMS than during AW, but were not different between NREMS and QW [15]. Furthermore, Leung also found a decrease of SC-CA1 synaptic responses during REMS compared to NREMS and QW but not compared to AW. Indeed, our results both at the PP-DG and SC-CA1 synapses show that synaptic responses are low during REMS. In the Hpc, the REMS-dependent decrease of synaptic transmission is generally attributed to a high cholinergic tone in this area during REMS [36]. Indeed, the high cholinergic tone during REMS would inhibit feed-forward excitation of the hippocampal network by a presynaptic activation of muscarinic receptors [37]. However, as previously stated, we did not find any modulation of short-term plasticity by vigilance states in the four studied synapses. Consequently, the decrease of

synaptic responses observed at both the PP-DG and SC-CA1 synapses could be mostly due to postsynaptic mechanisms such as GABAergic inhibition.

At both the PP-DG and SC-CA1 synapses, we studied the dynamic changes of synaptic responses within each sleep episode, and found a rapid decrease of synaptic transmission at the beginning of REMS episodes (between the first and the second third of the episodes). These dynamic changes of fEPSPs within sleep episodes have rarely been studied, but our result at the SC-CA1 synapse is consistent with the findings of Grosmark and colleagues, who found that firing rates decrease in CA1 during the course of REMS episodes [38]. This intra-episode modulation of synaptic responses could, at least in part, be explained by an activation of inhibitory interneurons in CA1 in the beginning of REMS episodes, which may exert an inhibitory shunt on synaptic responses at the SC-CA1 synapse [39].

In contrast to the quite well-studied PP-DG and SC-CA1 synapses, our results regarding the modulation of two hippocampal outputs, the NAc and the mPFC, were not previously described in unanesthetized rats. Contrary to what we found with the PP-DG and SC-CA1 synapses, an increase in Fx-NAc synaptic transmission was observed during REMS compared to other vigilance states. A similar enhancement of synaptic responses during REMS has previously been reported in the thalamo-cortical system [40]. This synaptic transmission enhancement during REMS at the Fx-NAc synapse could depend on dopamine. The NAc receives important dopaminergic inputs from the ventral tegmental area (VTA) [41], that would be preferentially activated during REMS [33,42,43]. In addition, it has been shown that activation of D1 dopamine receptors in the NAc enhances synaptic responses evoked by hippocampal stimulations [44]. Therefore, the increase of synaptic responses at the Fx-NAc synapse that we observed during REMS could be due to an increase of dopamine release in the NAc during this state. Interestingly, we did not find the same modulation of synaptic responses at another output of the Hpc, here the Fx-mPFC synapse, that was not significantly modulated by vigilance states. The fact that these two output synapses of the Hpc (sharing the same afferent origin) are differentially modulated by vigilance states suggest again that these modulations rely mostly on postsynaptic changes (confirmed by the absence of modulation of the paired-pulse ratio during vigilance states). For example, local oscillations in postsynaptic areas could modulate synaptic efficacy [45].

Implication of the results regarding current theories about sleep and synaptic transmission

Several main theories have been elaborated concerning the modulation by sleep states of synaptic transmission, but also synaptic plasticity and memory. In particular, the synaptic homeostasis hypothesis (SHY) predicts that synaptic strength would increase during waking due to learning, and that sleep would allow homeostasis to take place through global synaptic downscaling at all synapses in the brain [10]. Our experiments were not designed to study circadian or homeostatic regulation of synaptic transmission. However, our observation that very different modulations of synaptic responses can be observed at four synapses of a hippocampal circuit during a given sleep state would suggest that sleep-dependent modulation of synaptic transmission cannot be generalized to all brain areas. The SHY predicts a global synaptic downscaling during NREMS (*via* slow oscillations), based on electrophysiological results mostly acquired in the frontal cortex [11,12]. However in the present study we did not find any significant modulation of Fx-mPFC synaptic transmission during NREMS compared to other vigilance states.

On the contrary, we found that DG output (measured by the PSA) and SC-CA1 synaptic responses were increased during NREMS. This result concerning CA1 is in agreement with the previously found firing rate increase of pyramidal cells during the course of NREMS episodes [38]. In addition, the SHY does not attribute a role to REMS in the regulation of synaptic responses, contrary to the sequential hypothesis [6] or the active system consolidation hypothesis [46], both predicting a form of synaptic potentiation during REMS aimed to consolidate into memory information that was previously encoded during wakefulness. The dissociation we found during REMS between the PP-DG and SC-CA1 synapses (synaptic transmission decrease) *versus* the Fx-NAc synapse (synaptic transmission increase) suggests again that sleep states (here REMS) could not exert the same effect throughout the brain. Instead of attributing a global role to one brain state, our data suggest that it is important to take into account the different pathways and structures of the brain when studying sleep-dependent changes in synaptic transmission. In particular, we believe that understanding the differential sleep-dependent modulation of synaptic transmission in the complex networks associated with memory could be essential to comprehend the information flow and processing occurring during learning and memory processes.

Modulation of synaptic efficacy during the sleep-wake cycle: a way to regulate information flow in the hippocampal-dependent network during memory processes?

In this article, we considered a feedforward network (one oriented downstream of the entorhinal cortex, passing through the Hpc and ending on hippocampal outputs such as the Nac or mPFC) constituted of four synapses located downstream and upstream the Hpc. Figure 6 illustrates the major flows of information across the four synapses of this hippocampal network, suggested by our results. The synaptic input of the entorhinal cortex on the DG would thus be maximal during waking, whereas the intra-hippocampal synaptic transmission (between CA3 and CA1 areas) would be potentiated during NREMS, and finally the hippocampal output on the NAc would be maximal during REMS (with no significant modulation of the hippocampal output on the mPFC during these states). Interestingly, the sequential hypothesis [6] or the active system consolidation hypothesis [46] both emphasize a sequential process dependent on sleep states that may contribute to memory consolidation. This sequential process of memory during sleep would be particularly crucial in hippocampal-dependent networks, given the prominent role of the Hpc in memory, more specifically episodic memory in humans [47–49] or spatial memory in animals [50]. We will now provide some hypotheses concerning the implication of the information flow in our hippocampal-dependent circuit during the sleep-wake cycle for memory processes.

The major input to the Hpc comes from the entorhinal cortex, especially from its layer II projecting to the DG through the PP [51]. The fact that this input is maximal during waking could be compatible with the function of the entorhinal cortex as a hub to centralize and convey sensory information (perceived during waking) from sensory and association cortices to the Hpc in order to encode information into memory [52]. As the main gate of the Hpc, the DG is indeed necessary for memory encoding, in particular because of its role in pattern separation [53–55]. Moreover, the entorhinal input to the DG would be essential during wakefulness for spatial encoding. Indeed, another key function of the DG is the grid-to-place code conversion, which allows the grid code of the entorhinal cells (medial entorhinal cortex) to be converted into a place code (encoded by place cells in the DG) [56]. Therefore, the role of the PP-DG synapse in memory and spatial encoding would require a maximal synaptic transmission during wakefulness, when these processes take place.

During subsequent NREMS episodes, the information flow from the entorhinal cortex to the Hpc would then be reduced to decrease neocortical inputs. In contrast, granular spiking would be enhanced, allowing intra-hippocampal processing. In particular, we showed that synaptic transmission at the SC-CA1 synapse is maximal precisely during NREMS. Interestingly, it is also precisely at this synapse during NREMS that phasic events called sharp-wave-ripples (SWRs) occur [57]. The discovery that hippocampal neuronal replay (replay of firing sequences that previously occurred during waking) took place during these SWRs [58] suggested that they may play a role in memory. Several studies thus show that SWRs could be necessary for memory consolidation [59,60], potentially by allowing active system consolidation between the Hpc and the neocortex [46]. Therefore, the reduced information flow from the neocortex to the Hpc (PP-DG) during NREMS could facilitate hippocampal replay within the Hpc (SC-CA1) without interfering information coming from the neocortex.

Finally, what could be the role in memory of the improved synaptic transmission between the Hpc and the NAc during REMS? First, a selective increase in synaptic transmission between two distant areas (i.e. Hpc and NAc) should increase the access speed of information processing by the downstream area (i.e. NAc) to the detriment of other efferent areas (i.e. mPFC) during REMS. During REMS, in contrast with other vigilance states, the information flow tends to propagate faster from the Hpc to the NAc. Thus, our findings suggest that vigilance states could represent a way for selective routing of information toward specific areas. Furthermore, REMS could also be particularly crucial for memory consolidation depending on the NAc. On the one hand, it has been proposed that during REMS, reward systems including the NAc can be activated [61]. On the other hand, the NAc has been specifically involved in contextual (and not cued) hippocampal-dependent fear conditioning in the rat [62], and this form of emotional memory was found impaired by REMS deprivation but on the contrary enhanced by high REMS durations [63]. Therefore, an enhanced synaptic transmission between the Hpc and the NAc during REMS could contribute to long-term emotional memory by reinforcing memory consolidation of the context.

Altogether, our results suggest that vigilance states might help to organize the transfer of information in a feedforward network downstream and upstream the Hpc critically involved in memory. In the future, it will be important to determine whether synaptic responses from other pathways upstream or downstream of the Hpc are also sequentially facilitate

CONCLUSION

Our findings reveal synapse-specific modulations of synaptic responses across the sleep wake cycle, in a network involving the Hpc. These modulations often occur very rapidly during the transitions between two vigilance states, but also within REMS episodes for intra-hippocampal PP-DG and SC-CA1 synapses. Contrary to theories attributing a global role of a given brain state to synaptic modulation and memory, our results suggest that it is more relevant to take into account the specificities of each brain area, that could be influenced by different neuromodulators and local spontaneous oscillations during this given brain state.

References

1. Vyazovskiy, V.V., Olcese, U., Hanlon, E.C., Nir, Y., Cirelli, C., and Tononi, G. (2011). Local sleep in awake rats. *Nature* 472, 443–447.
2. Crochet, S., and Petersen, C.C.H. (2006). Correlating whisker behavior with membrane potential in barrel cortex of awake mice. *Nat. Neurosci.* 9, 608–610.
3. Fernandez, L.M.J., Comte, J.-C., Le Merre, P., Lin, J.-S., Salin, P.-A., and Crochet, S. (2017). Highly Dynamic Spatiotemporal Organization of Low-Frequency Activities During Behavioral States in the Mouse Cerebral Cortex. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 27, 5444–5462.
4. Fujisawa, S., and Buzsáki, G. (2011). A 4 Hz oscillation adaptively synchronizes prefrontal, VTA, and hippocampal activities. *Neuron* 72, 153–165.
5. Pace-Schott, E.F., and Hobson, J.A. (2002). The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 591–605.
6. Ambrosini, M.V., and Giuditta, A. (2001). Learning and sleep: the sequential hypothesis. *Sleep Med. Rev.* 5, 477–490.
7. Glin, L., Arnaud, C., Berracochea, D., Galey, D., Jaffard, R., and Gottesmann, C. (1991). The intermediate stage of sleep in mice. *Physiol. Behav.* 50, 951–953.
8. Frankland, P.W., and Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 119–130.
9. Rasch, B., and Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiol. Rev.* 93, 681–766.
10. Tononi, G., and Cirelli, C. (2014). Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron* 81, 12–34.
11. Vyazovskiy, V.V., Cirelli, C., Pfister-Genskow, M., Faraguna, U., and Tononi, G. (2008). Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nat. Neurosci.* 11, 200–208.
12. Vyazovskiy, V.V., Olcese, U., Lazimy, Y.M., Faraguna, U., Esser, S.K., Williams, J.C., Cirelli, C., and Tononi, G. (2009). Cortical Firing and Sleep Homeostasis. *Neuron* 63, 865–878.
13. de Vivo, L., Bellesi, M., Marshall, W., Bushong, E.A., Ellisman, M.H., Tononi, G., and Cirelli, C. (2017). Ultrastructural evidence for synaptic scaling across the wake/sleep cycle. *Science* 355, 507–510.
14. Winson, J., and Abzug, C. (1977). Gating of neuronal transmission in the hippocampus: efficacy of transmission varies with behavioral state. *Science* 196, 1223–1225.
15. Leung, L.S. (1980). Behavior-dependent evoked potentials in the hippocampal CA1 region of the rat. I. Correlation with behavior and EEG. *Brain Res.* 198, 95–117.
16. Maingret, N., Girardeau, G., Todorova, R., Goutierre, M., and Zugaro, M. (2016). Hippocampocortical coupling mediates memory consolidation during sleep. *Nat. Neurosci.* 19, 959–964.
17. Westbrook, R.F., Good, A.J., and Kiernan, M.J. (1997). Microinjection of morphine into the nucleus accumbens impairs contextual learning in rats. *Behav. Neurosci.* 111, 996–1013.
18. Levita, L., Dalley, J.W., and Robbins, T.W. (2002). Disruption of Pavlovian contextual conditioning by excitotoxic lesions of the nucleus accumbens core. *Behav. Neurosci.* 116, 539–552.
19. Pohlack, S.T., Nees, F., Ruttorf, M., Schad, L.R., and Flor, H. (2012). Activation of the ventral striatum during aversive contextual conditioning in humans. *Biol. Psychol.* 91, 74–80.
20. Rodriguez-Romaguera, J., Do Monte, F.H.M., and Quirk, G.J. (2012). Deep brain stimulation of the ventral striatum enhances extinction of conditioned fear. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 8764–8769.
21. Boeijinga, P.H., Mulder, A.B., Pennartz, C.M., Manshanden, I., and Lopes da Silva, F.H. (1993). Responses of the nucleus accumbens following fornix/fimbria stimulation in the rat. Identification and long-term potentiation of mono- and polysynaptic pathways. *Neuroscience* 53, 1049–1058.
22. Mulder, A.B., Arts, M.P., and Lopes da Silva, F.H. (1997). Short- and long-term plasticity of the hippocampus to nucleus accumbens and prefrontal cortex pathways in the rat, in vivo. *Eur. J. Neurosci.* 9, 1603–1611.
23. Lomo, T. (1971). Patterns of activation in a monosynaptic cortical pathway: the perforant path input to the dentate area of the hippocampal formation. *Exp. Brain Res.* 12, 18–45.
24. Schwartzkroin, P.A. (1975). Characteristics of CA1 neurons recorded intracellularly in the hippocampal in vitro slice preparation. *Brain Res.* 85, 423–436.

25. Fan, Y., Zou, B., Ruan, Y., Pang, Z., and Xu, Z.C. (2005). In vivo demonstration of a late depolarizing postsynaptic potential in CA1 pyramidal neurons. *J. Neurophysiol.* *93*, 1326–1335.
26. Winson, J., and Abzug, C. (1977). Gating of neuronal transmission in the hippocampus: efficacy of transmission varies with behavioral state. *Science* *196*, 1223–1225.
27. Manabe, T., Wyllie, D.J., Perkel, D.J., and Nicoll, R.A. (1993). Modulation of synaptic transmission and long-term potentiation: effects on paired pulse facilitation and EPSC variance in the CA1 region of the hippocampus. *J. Neurophysiol.* *70*, 1451–1459.
28. Stevens, C.F., and Wang, Y. (1995). Facilitation and depression at single central synapses. *Neuron* *14*, 795–802.
29. Del Castillo, J., and Katz, B. (1953). Statistical aspects of transmission at a single nervemuscle junction. *J. Physiol.* *120*, 32P.
30. Moser, E., Mathiesen, I., and Andersen, P. (1993). Association between brain temperature and dentate field potentials in exploring and swimming rats. *Science* *259*, 1324–1326.
31. Senzai, Y., and Buzsáki, G. (2017). Physiological Properties and Behavioral Correlates of Hippocampal Granule Cells and Mossy Cells. *Neuron* *93*, 691-704.e5.
32. Lee, S.-H., and Dan, Y. (2012). Neuromodulation of brain states. *Neuron* *76*, 209–222.
33. Léna, I., Parrot, S., Deschaux, O., Muffat-Joly, S., Sauvinet, V., Renaud, B., Suaud-Chagny, M.-F., and Gottesmann, C. (2005). Variations in extracellular levels of dopamine, noradrenaline, glutamate, and aspartate across the sleep–wake cycle in the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens of freely moving rats. *J. Neurosci. Res.* *81*, 891–899.
34. Dahl, D., Bailey, W., and Winson, J. (1983). Effect of Norepinephrine Depletion of Hippocampus on Neuronal Transmission from Perforant Pathway Through Dentate Gyrus. *J. Neurophysiol.* *49*, 123–133.
35. Srebro, B., Azmitia, E.C., and Winson, J. (1982). Effect of 5-HT depletion of the hippocampus on neuronal transmission from perforant path through dentate gyrus. *Brain Res.* *235*, 142–147.
36. Kametani, H., and Kawamura, H. (1990). Alterations in Acetylcholine-Release in the Rat Hippocampus During Sleep-Wakefulness Detected by Intracerebral Dialysis. *Life Sci.* *47*, 421–426.
37. Hasselmo, M.E. (1999). Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn. Sci.* *3*, 351–359.
38. Grosmark, A.D., Mizuseki, K., Pastalkova, E., Diba, K., and Buzsaki, G. (2012). REM Sleep Reorganizes Hippocampal Excitability. *Neuron* *75*, 1001–1007.
39. Fatt, P., and Katz, B. (1953). The effect of inhibitory nerve impulses on a crustacean muscle fibre. *J. Physiol.* *121*, 374–389.
40. Chauvette, S., Seigneur, J., and Timofeev, I. (2012). Sleep oscillations in the thalamocortical system induce long-term neuronal plasticity. *Neuron* *75*, 1105–1113.
41. Schultz, W. (2007). Behavioral dopamine signals. *Trends Neurosci.* *30*, 203–210.
42. Maloney, K.J., Mainville, L., and Jones, B.E. (2002). c-Fos expression in dopaminergic and GABAergic neurons of the ventral mesencephalic tegmentum after paradoxical sleep deprivation and recovery. *Eur. J. Neurosci.* *15*, 774–778.
43. Dahan, L., Astier, B., Vautrelle, N., Urbain, N., Kocsis, B., and Chouvet, G. (2007). Prominent burst firing of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area during paradoxical sleep. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* *32*, 1232–1241.
44. Goto, Y., and Grace, A.A. (2005). Dopamine-dependent interactions between limbic and prefrontal cortical plasticity in the nucleus accumbens: disruption by cocaine sensitization. *Neuron* *47*, 255–266.
45. Buzsaki, G. (2002). Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron* *33*, 325–340.
46. Diekelmann, S., and Born, J. (2010). SLEEP The memory function of sleep. *Nat. Rev. Neurosci.* *11*, 114–126.
47. Burgess, N., Maguire, E.A., and O’Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron* *35*, 625–641.
48. Scoville, W., and Milner, B. (1957). Loss of Recent Memory After Bilateral Hippocampal Lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *20*, 11–21.
49. Squire, L.R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiol. Learn. Mem.* *82*, 171–177.

50. Olton, D.S., Becker, J.T., and Handelmann, G.E. (1980). Hippocampal function: Working memory or cognitive mapping? *Physiol. Psychol.* *8*, 239–246.
51. Amaral, D.G., Scharfman, H.E., and Lavenex, P. (2007). The dentate gyrus: fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies). *Prog. Brain Res.* *163*, 3–22.
52. Rolls, E.T. (2013). The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus. *Front. Syst. Neurosci.* *7*, 74.
53. Lassalle, J.M., Bataille, T., and Halley, H. (2000). Reversible inactivation of the hippocampal mossy fiber synapses in mice impairs spatial learning, but neither consolidation nor memory retrieval, in the Morris navigation task. *Neurobiol. Learn. Mem.* *73*, 243–257.
54. Bernier, B.E., Lacagnina, A.F., Ayoub, A., Shue, F., Zemelman, B.V., Krasne, F.B., and Drew, M.R. (2017). Dentate Gyrus Contributes to Retrieval as well as Encoding: Evidence from Context Fear Conditioning, Recall, and Extinction. *J. Neurosci.* *37*, 6359–6371.
55. Yassa, M.A., and Stark, C.E.L. (2011). Pattern separation in the hippocampus. *Trends Neurosci.* *34*, 515–525.
56. de Almeida, L., Idiart, M., and Lisman, J.E. (2009). The Input-Output Transformation of the Hippocampal Granule Cells: From Grid Cells to Place Fields. *J. Neurosci.* *29*, 7504–7512.
57. Csicsvari, J., Hirase, H., Czurkó, A., Mamiya, A., and Buzsáki, G. (1999). Fast network oscillations in the hippocampal CA1 region of the behaving rat. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *19*, RC20.
58. Kudrimoti, H.S., Barnes, C.A., and McNaughton, B.L. (1999). Reactivation of hippocampal cell assemblies: effects of behavioral state, experience, and EEG dynamics. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *19*, 4090–4101.
59. Girardeau, G., Benchenane, K., Wiener, S.I., Buzsáki, G., and Zugaro, M.B. (2009). Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nat. Neurosci.* *12*, 1222–1223.
60. de Lavilléon, G., Lacroix, M.M., Rondi-Reig, L., and Benchenane, K. (2015). Explicit memory creation during sleep demonstrates a causal role of place cells in navigation. *Nat. Neurosci.* *18*, 493–495.
61. Perogamvros, L., and Schwartz, S. (2012). The roles of the reward system in sleep and dreaming. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *36*, 1934–1951.
62. Riedel, G., Harrington, N.R., Hall, G., and Macphail, E.M. (1997). Nucleus accumbens lesions impair context, but not cue, conditioning in rats. *Neuroreport* *8*, 2477–2481.
63. Ravassard, P., Hamieh, A.M., Joseph, M.A., Fraize, N., Libourel, P.-A., Lebarillier, L., Arthaud, S., Meissirel, C., Touret, M., Malleret, G., *et al.* (2016). REM Sleep-Dependent Bidirectional Regulation of Hippocampal-Based Emotional Memory and LTP. *Cereb. Cortex N. Y. N* *1991* *26*, 1488–1500.

FIGURES

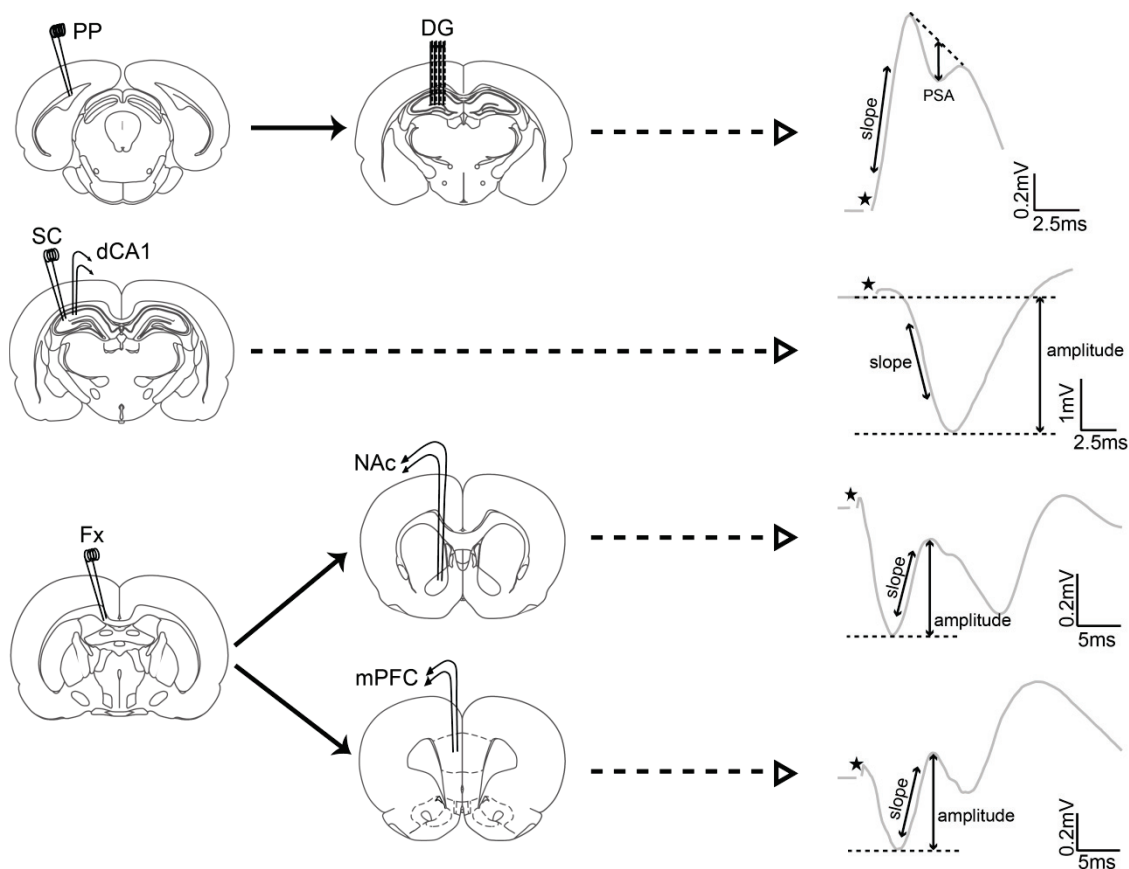


Figure 1. Recording synaptic responses at four synapses of an hippocampal-dependent network in freely-moving rat.

Schematic of electrode implantation for recording at the perforant path (PP) - dentate gyrus (DG) synapse (top), the Schaffer collateral (SC) – to CA1 area of the dorsal Hpc (dCA1) synapse (middle), and the Fornix (Fx) – to medial prefrontal cortex (mPFC) and nucleus accumbens (NAc) synapses (bottom). Arrows indicate typical average synaptic responses for these four pathways and the parameters (slope, population spike amplitude (PSA), amplitude at peak) assessed in the study.

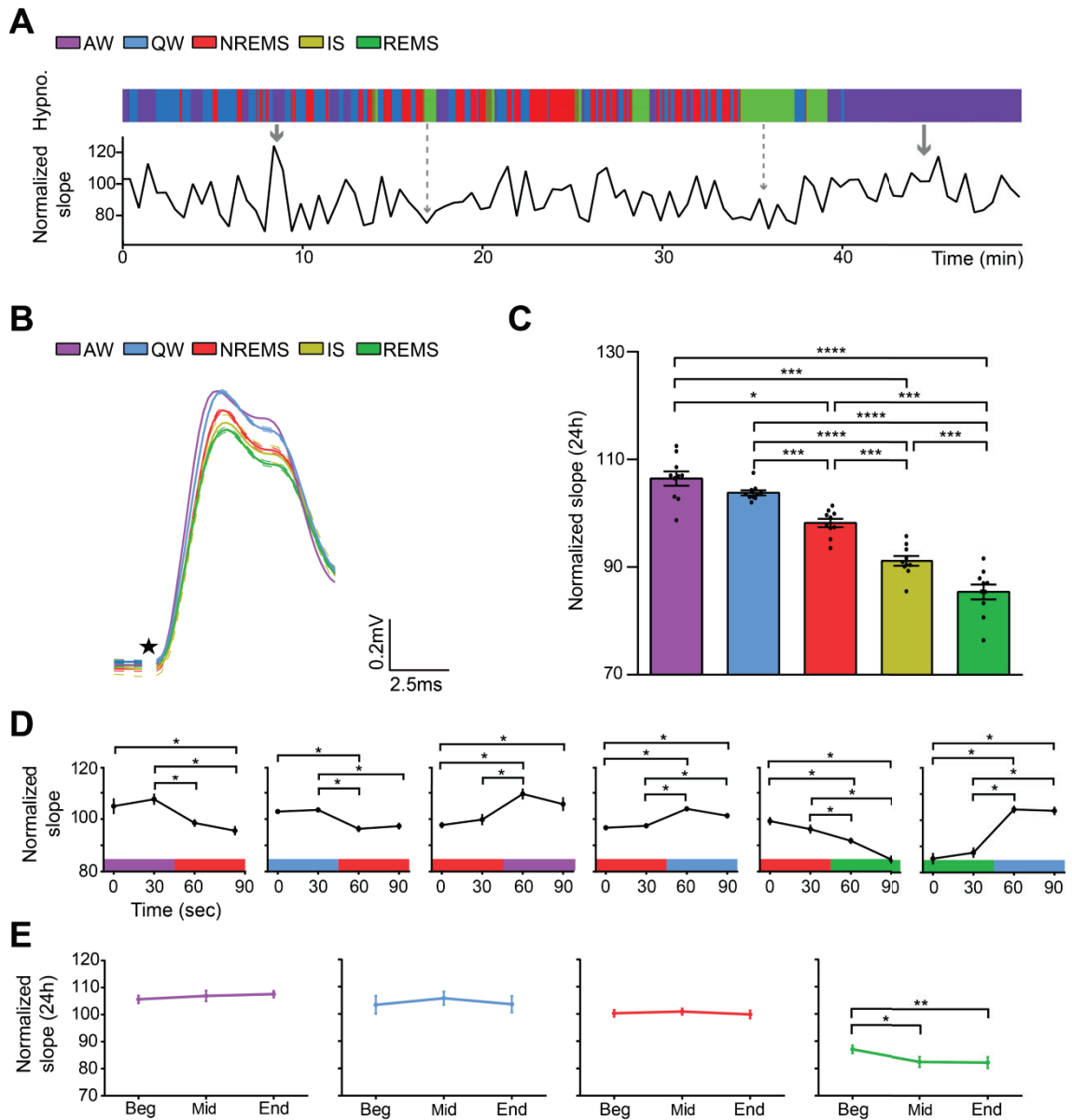


Figure 2. PP-DG evoked synaptic responses are increased during waking compared to sleep states.

- A.** *Top:* dynamics of the vigilance states during one hour of recordings during the diurnal period. Color code: Active Wake (AW): purple; Quiet Wake (QW): blue; non REM sleep (NREMS): red; Intermediate sleep (IS): yellow; REM sleep (REMS): green. *Bottom:* time course of fEPSP normalized slope in the same animal during the same period. Thick arrows indicate increase in synaptic efficacy, observed particularly during active wake, while dashed arrows show a decrease in synaptic responses, usually observed during REMS. Data were normalized to the average of the slope of the synaptic response obtained during a continuous 24h period.
- B.** Average of synaptic response for each vigilance states during 24h of recording. Star indicates the position of the stimulus artifact (removed). Pointed lines represent SEM.
- C.** Wakefulness, and AW in particular, increases synaptic efficacy as quantified by slope of the fEPSP compared to sleep. During REMS synaptic responses drop significantly compared to all other vigilance states.

- D.** Rapid changes of fEPSP slope during all transitions between vigilance states. For each transition between states represented here (states indicated by the colors-code described in A), the slope of the fEPSP was calculated for the two last responses of a given state, and for the two first responses of the following state.
- E.** Intra-episode modulation of synaptic efficacy. Slope quantification was obtained by subdividing each vigilance state episode (duration superior to 2 min) in three bouts. During REMS, synaptic responses rapidly decrease while synaptic responses were not significantly modulated during the other vigilance states episodes.

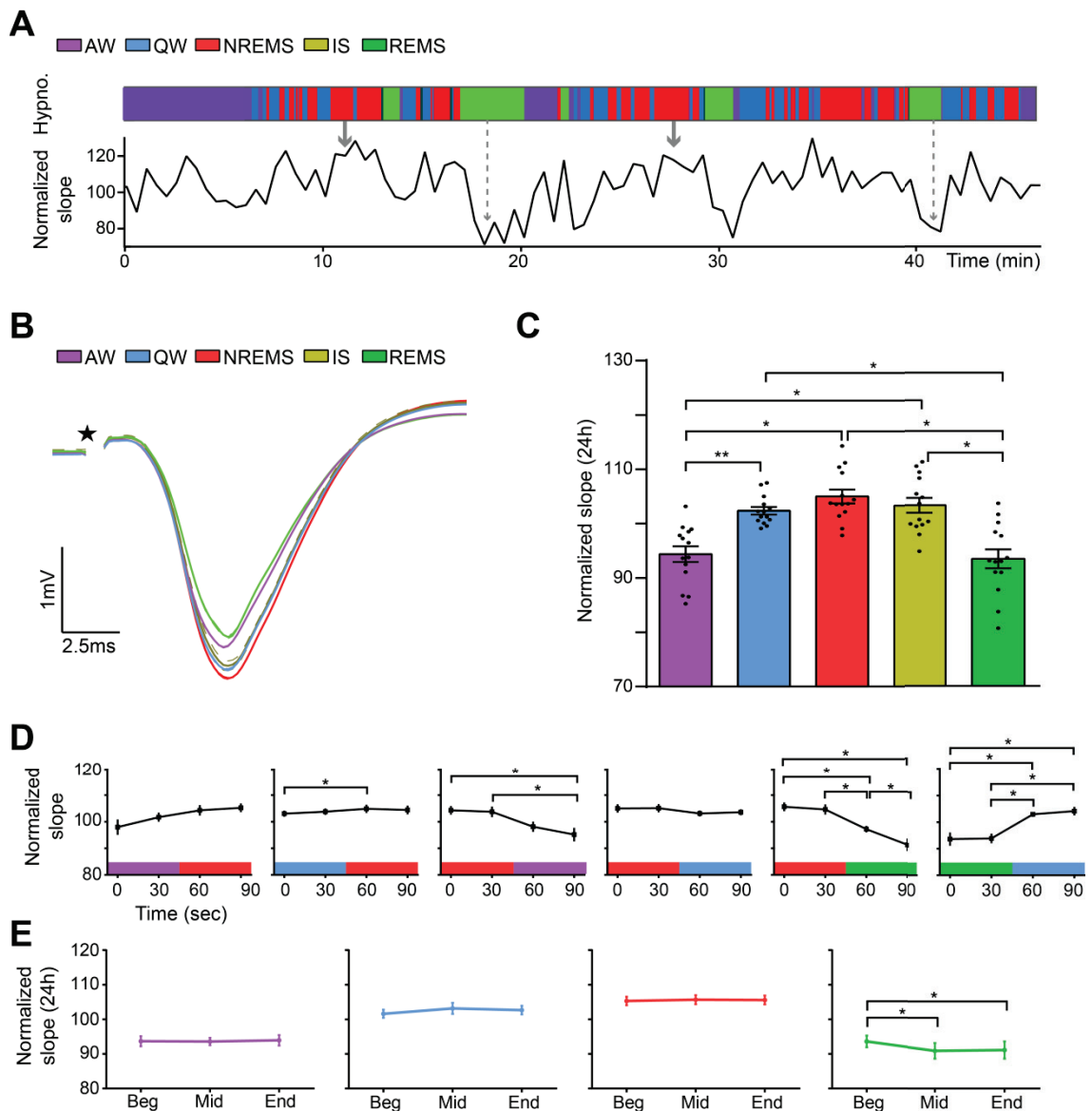


Figure 3. SC-CA1 evoked synaptic responses are increased during NREMS compared to other vigilance states.

- A.** *Top:* dynamics of the vigilance states during one hour of recordings during the diurnal period. Color code: Active Wake (AW): purple; Quiet Wake (QW): blue; non REM sleep (NREMS): red; Intermediate sleep (IS): yellow; REM sleep (REMS): green. *Bottom:* time course of normalized synaptic responses in the same animal during the same period. Thick arrows indicate increase in synaptic efficacy, observed in particular during NREMS, while dashed arrows show a decrease in synaptic transmission, usually

observed during REMS. Data were normalized to the average of the slope of the synaptic response obtained during a continuous 24h period.

- B.** Average of synaptic responses during 24h of recordings. Star indicates the position of the stimulus artifact (removed). Dashed lines represent the SEM.
- C.** During NREMS, synaptic efficacy as quantified by the slope of the fEPSP is increased compared to the other states. During REMS and AW, synaptic responses decrease significantly compared to other vigilance states.
- D.** Rapid changes of fEPSP slope during transitions between some vigilance states. For each transition between states represented here (states indicated by the color-code described in A), the slope of the fEPSP was calculated for the two last responses of a given state, and for the two first responses of the following state.
- E.** Intra-episode modulation of synaptic efficacy. During REMS, synaptic responses rapidly decreased.

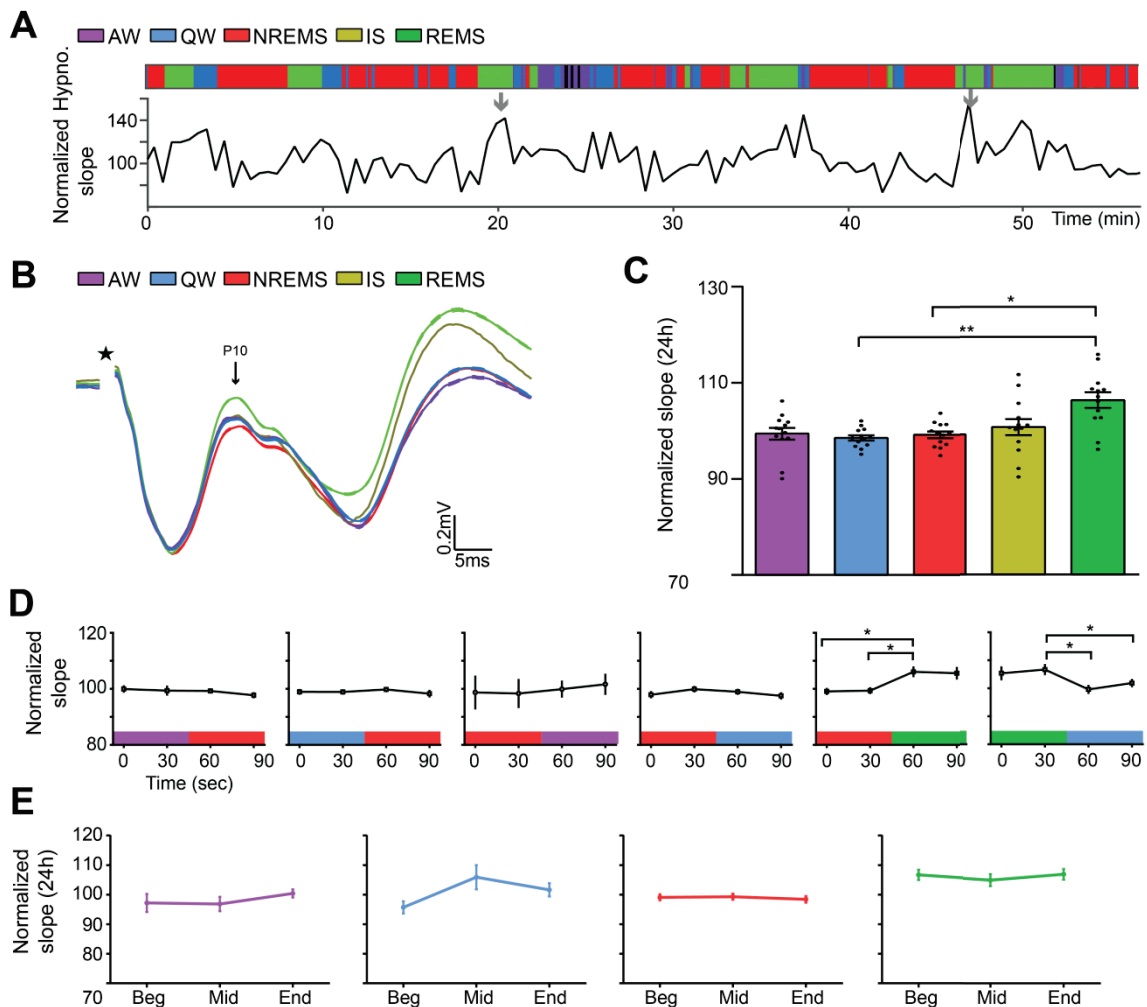


Figure 4. Fx-NAc evoked synaptic responses are increased during REMS compared to NREMS and QW.

A. *Top:* dynamics of the vigilance states during one hour of recordings during the diurnal period. Color code: Active Wake (AW): purple; Quiet Wake (QW): blue; non REM sleep (NREMS): red; Intermediate sleep (IS): yellow; REM sleep (REMS): green. *Bottom:* the time course of synaptic responses in the same animal during the same period. Thick

arrows indicate increase in synaptic efficacy, observed in particular during REMS. Data were normalized to the average of the slope of the synaptic response obtained during a continuous 24h period.

- B. Average of synaptic responses during 24h of recordings. Star indicates the position of the stimulus artifact (removed). Arrow indicates the synaptic response (P10 positive response at 10 ms) Pointed lines represent the SEM.
- C. During REM sleep (REMS), synaptic efficacy as quantified by slope of the fEPSP is increased compared to the other states.
- D. Rapid changes of fEPSP slope during transitions only between NREMS and REMS as well as between REMS and QW. For each transition between states represented here (states indicated by the color-code described in A), the slope of the fEPSP was calculated for the two last responses of a given state, and for the two first responses of the following state.
- E. Intra-episode modulation of synaptic efficacy. No modulation of synaptic efficacy was observed during vigilance states.

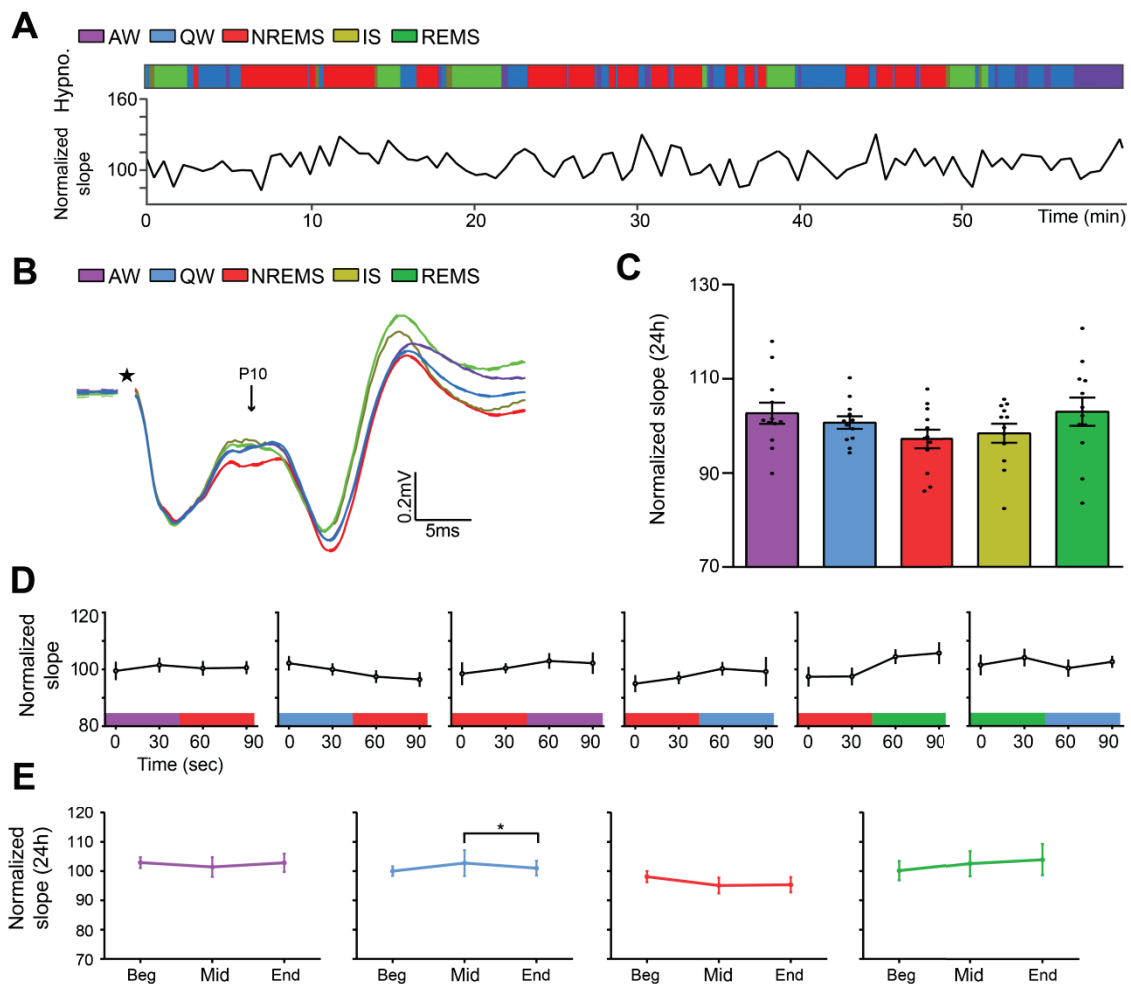


Figure 5. Fx-mPFC evoked synaptic responses are not significantly modulated by vigilance states.

- A. *Top*: dynamics of the vigilance states during one hour of recordings during the diurnal period. Color code: Active Wake (AW): purple; Quiet Wake (QW): blue; non REM sleep (NREMS): red; Intermediate sleep (IS): yellow; REM sleep (REMS): green. *Bottom*: the

time course of synaptic responses in the same animal during the same period. Data were normalized to the average of the slope of the synaptic response obtained during a continuous 24h period.

- B. Average of synaptic responses during 24h of recordings. Star indicates the position of the stimulus artifact (removed). Arrow indicates the synaptic response (P10 positive response at 10 ms). Pointed lines represent the SEM.
- C. No modulation of synaptic efficacy was observed during vigilance states.
- D. No change in the fEPSP slope during transitions between vigilance states. For each transition between states represented here (states indicated by the color-code described in A), the slope of the fEPSP was calculated for the two last responses of a given state, and for the two first responses of the following state.
- E. Intra-episode modulation of synaptic efficacy. No modulation of synaptic efficacy was observed during vigilance states.

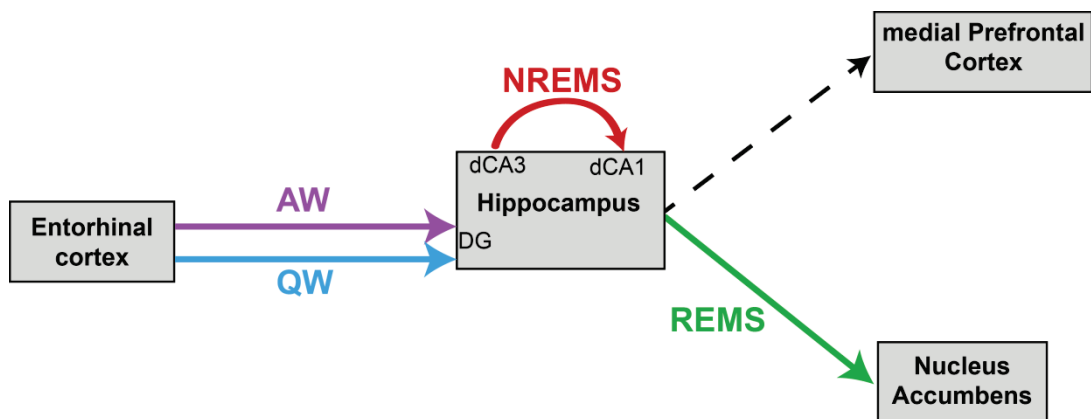
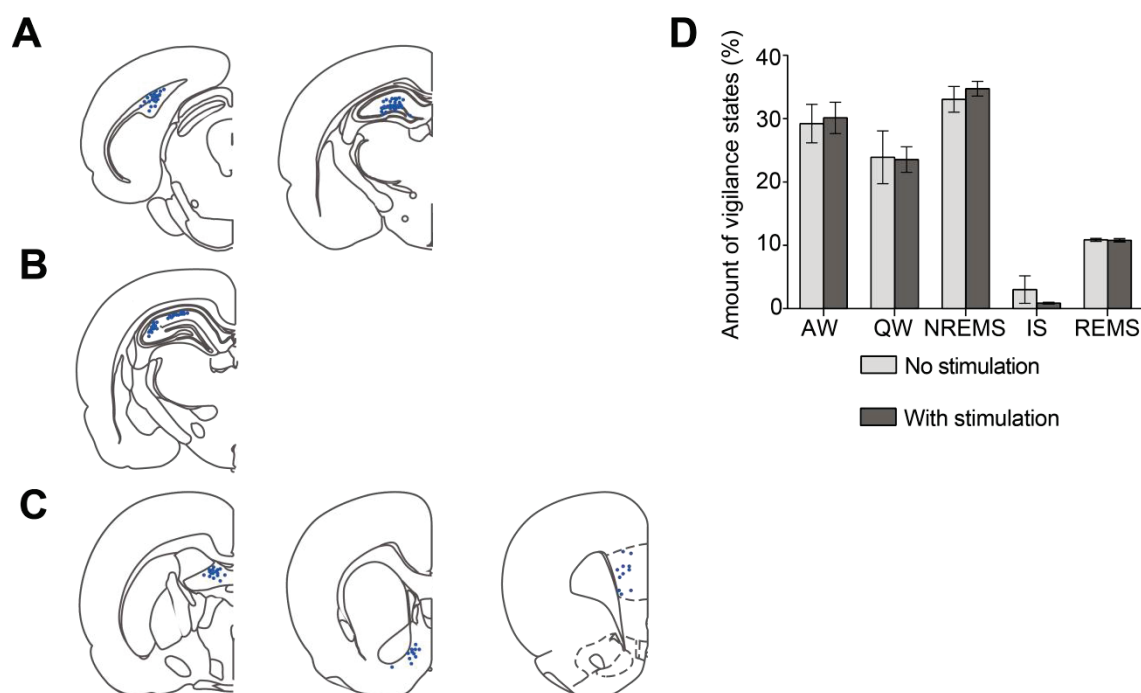


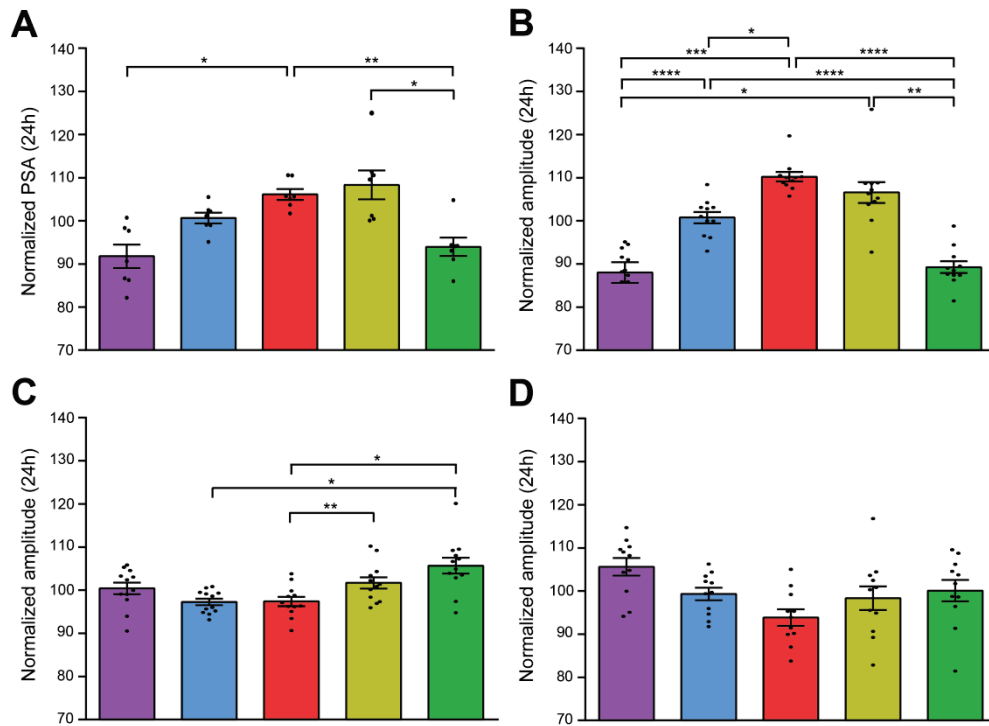
Figure 6. Model representing the information flow within the hippocampal network and coming to and from the hippocampus during the sleep wake cycle. The arrows indicate the vigilance state(s) during which synaptic efficacy is the highest for each synapse of the circuit. Only the Fx-mPFC synaptic efficacy would not be modulated by the sleep wake cycle (dotted arrow).

SUPPLEMENTARY FIGURES



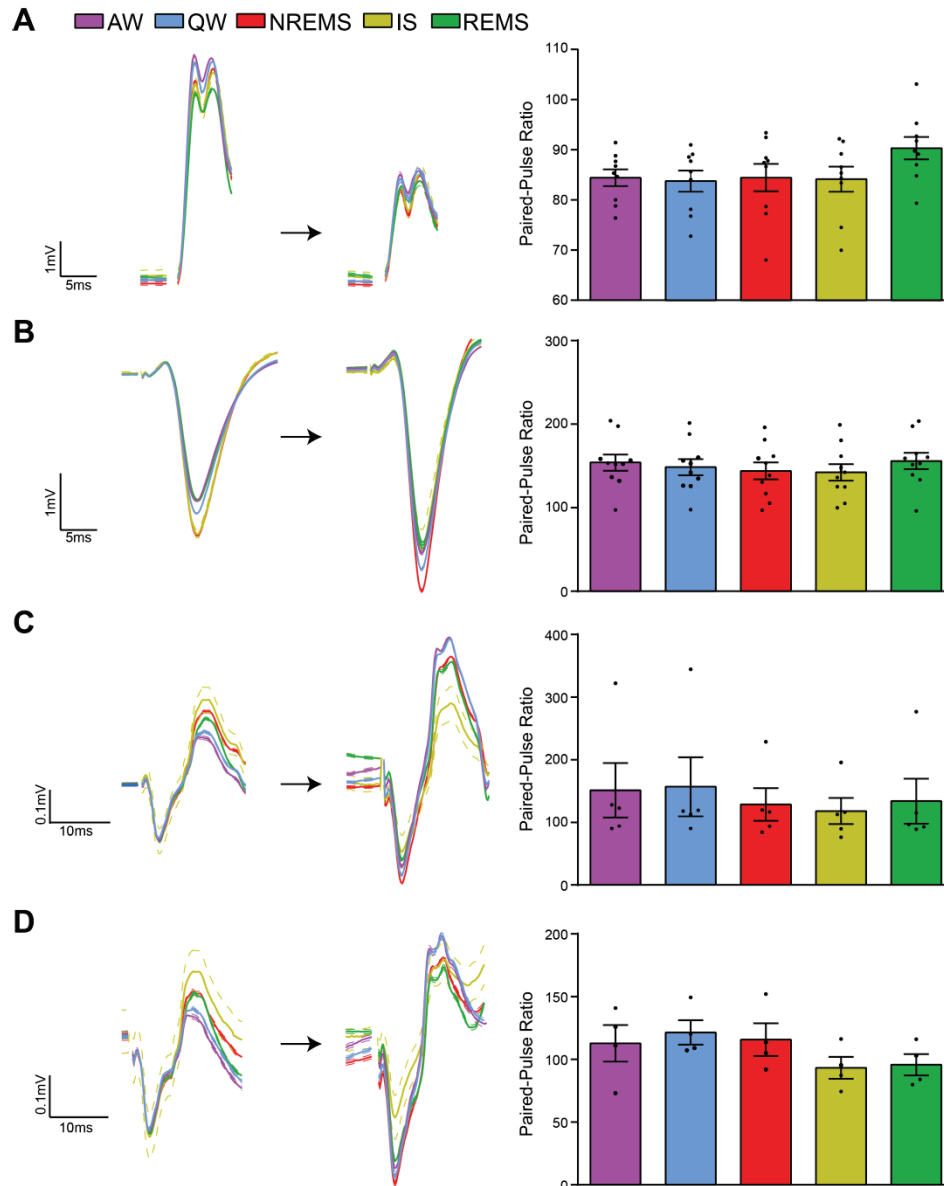
Supplementary Figure 1. Histological verification of electrode implantation and absence of effect of stimulation on vigilance states amounts.

- A.** Electrode implantation at PP-DG synapse. Left: Position of the stimulating electrode in the PP for individual rats. Right: Position of the recording array in the DG for individual rats.
- B.** Electrode implantation at SC-CA1 synapse. Positions of the stimulating electrode in the SC and the recording electrode in CA1, in individual rats.
- C.** Electrode implantation at Fx-NAc and Fx-mPFC synapses. Left: Position of the stimulating electrode in the Fx, in individual rats. Middle: Position of the recording electrode in the NAc. Right: Position of the recording electrode in the mPFC.
- D.** Percentage of the five vigilance states on 24h recordings, in a condition with electrical stimulations or without stimulation.



Supplementary Figure 2. Modulation of fEPSP PSA or amplitude by the vigilance states at the four studied synapses.

- A.** fEPSP PSA at the PP-DG synapse is increased during NREMS compared to AWK and PS.
- B.** fEPSP amplitude at the SC-CA1 synapse is increased during NREMS compared to AWK and PS.
- C.** fEPSP amplitude at the Fx-NAc synapse is increased during REMS compared to NREMS and QW.
- D.** No modulation of fEPSP amplitude at the Fx-mPFC was observed during vigilance states.



Supplementary Figure 3. Short-term plasticity evoked by paired-pulse stimulation is not modulated by vigilance states at the four studied synapses

- A.** Modulation by vigilance states of the Paired-pulse Depression (PPD) at the PP-DG synapse (inter-stimulus interval 50ms). No significant effect of the vigilance states was found on the Paired-Pulse ratio.
- B.** Modulation by vigilance states of the Paired-pulse Facilitation (PPF) at the SC-CA1 synapse (inter-stimulus interval 50ms). No significant effect of the vigilance states was found on the Paired-Pulse ratio.
- C.** Modulation by vigilance states of the Paired-pulse Facilitation (PPF) at the Fx-NAc synapse (inter-stimulus interval 50ms). No significant effect of the vigilance states was found on the Paired-Pulse ratio.
- D.** Modulation by vigilance states of the Paired-pulse Facilitation (PPF) at the Fx-mPFC synapse (inter-stimulus interval 50ms). No significant effect of the vigilance states was found on the Paired-Pulse ratio.

II- Annexe 2 : Résultats supplémentaires du Chapitre 2

A) Résultats comportementaux

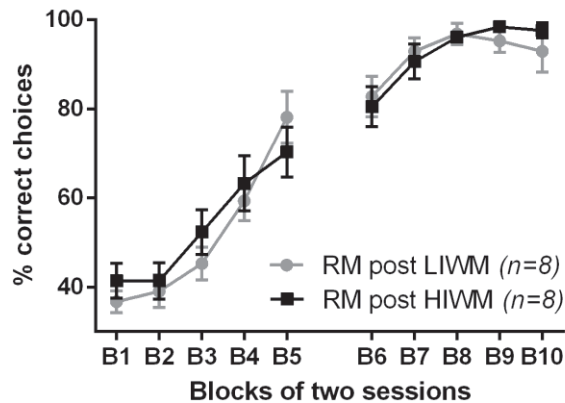


Figure 88 : Comparaison des performances des rats du groupe RM selon qu'ils aient réalisé la tâche LIWM ou la tâche HIWM avant. Pourcentage de choix corrects par blocs de deux sessions. ANOVA 2 au Jour 1 : Bloc [$F(4,56) = 24.89$; $p < 0.0001$], Groupe [$F(1,14) = 0.2958$; $p = 0.5951$], Bloc x Groupe [$F(4,56) = 0.9230$; $p = 0.4571$]. ANOVA 2 au Jour 2 : Bloc [$F(4,56) = 12.17$; $p < 0.0001$], Groupe [$F(1,14) = 0.02161$; $p = 0.8852$], Bloc x Groupe [$F(4,56) = 0.7967$; $p = 0.5324$].

B) Résultats transmission synaptique

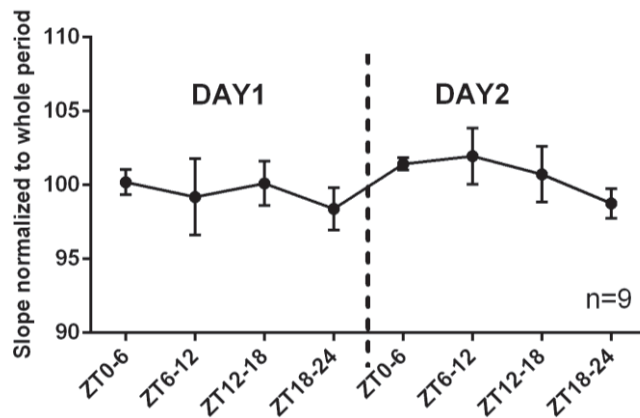


Figure 89 : La pente des fEPSPs à la synapse PP-DG est modulée de manière circadienne. Evolution de la pente des fEPSPs durant la ligne de base stable sur 48h de 9 rats ayant ensuite réalisé la tâche RM. On observe ainsi une tendance circadienne avec une diminution de la pente au cours d'une journée, avec une remontée brutale au début de la journée suivante.

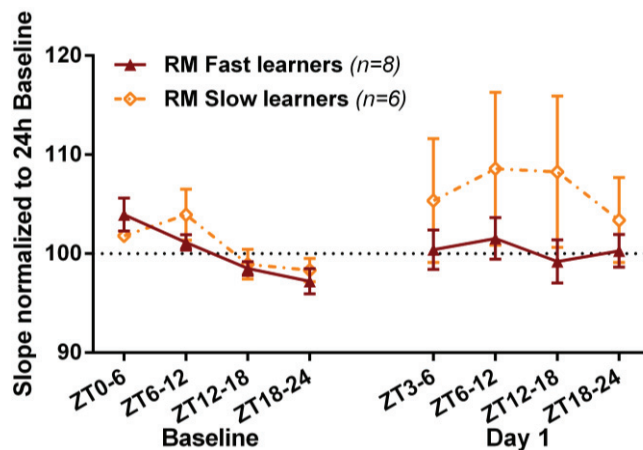


Figure 90: Tendances différentes de modification de transmission synaptique post-comportement pour les Fast et Slow learners en RM. Evolution de la pente des fEPSPs normalisée par rapport à la pente moyenne sur 24h de la Baseline. L'ANOVA 2 ne détecte aucun effet significatif des facteurs Groupes et Temps ni de leur interaction pour la Baseline ou le Jour 1.

C) Résultats quantités d'états de vigilance

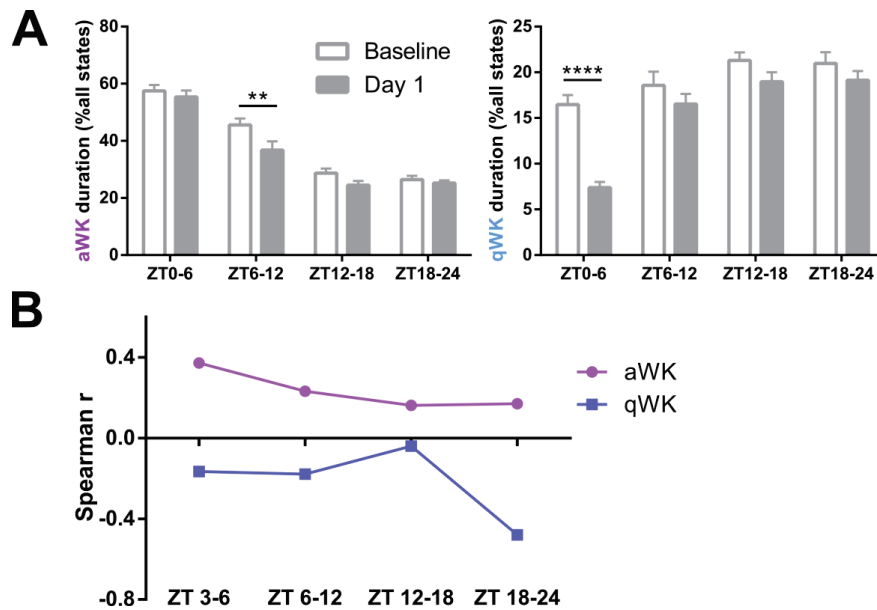


Figure 91: Quantités globales d'états d'éveil au Jour 1 post-LIWM et corrélation avec les performances. A) ANOVA 2 aWK: Temps [$F(3,42) = 80.53$; $p < 0.0001$], Condition [$F(1,14) = 19.40$; $p = 0.0006$], Temps x Condition [$F(3,42) = 2.189$; $p = 0.1035$]. ANOVA 2 qWK: Temps [$F(3,42) = 35.44$; $p < 0.0001$], Condition [$F(1,14) = 46.05$; $p < 0.0001$], Temps x Condition [$F(3,42) = 15.19$; $p < 0.0001$]. B) Corrélation entre l'amélioration des performances en LIWM entre le Jour 1 et le Jour 2 (Performance Jour2 - Performance Sessions 6 à 10 du Jour 1) et les quantités globales des états d'éveil au Jour 1 (normalisées par rapport à la Baseline) par créneaux de 6h.

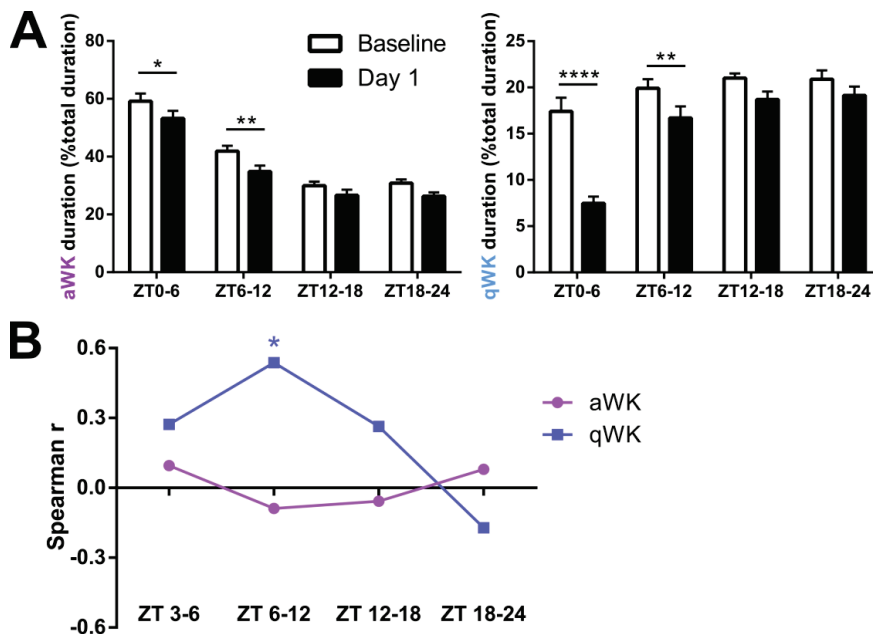


Figure 92: Quantités globales d'états d'éveil au Jour 1 post-HIWM et corrélation avec les performances. A) ANOVA 2 aWK: Temps [$F(3,42) = 70.41$; $p < 0.0001$], Condition [$F(1,14) = 61.78$; $p = 0.0001$], Temps x Condition [$F(3,42) = 0.6603$; $p = 0.5811$]. ANOVA 2 qWK: Temps [$F(3,42) = 35.25$; $p < 0.0001$], Condition [$F(1,14) = 138.2$; $p < 0.0001$], Temps x Condition [$F(3,42) = 17.09$; $p < 0.0001$]. B) Corrélation entre l'amélioration des performances en HIWM entre le Jour 1 et le Jour 2 (Performance Jour2 - Performance Sessions 6 à 10 du Jour 1) et les quantités globales des états d'éveil au Jour 1 (normalisées par rapport à la Baseline) par créneaux de 6h.

Performance Sessions 6 à 10 du Jour 1) et les quantités globales des états d'éveil au Jour 1 (normalisées par rapport à la Baseline) par créneaux de 6h.

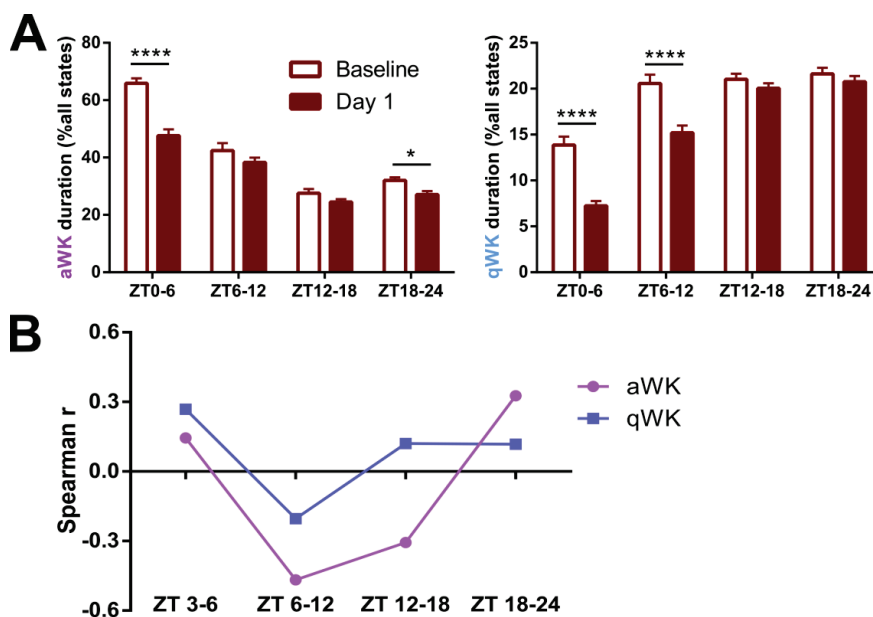


Figure 93 : Quantités globales d'états d'éveil au Jour 1 post-RM et corrélation avec les performances.
A) ANOVA 2 aWK: Temps [F (3,48) = 79.61; p < 0.0001], Condition [F (1,16) = 82.50; p < 0.0001], Temps x Condition [F (3,48) = 15.54; p < 0.0001]. ANOVA 2 qWK: Temps [F (3,48) = 120.6; p < 0.0001], Condition [F (1,16) = 60.11; p < 0.0001], Temps x Condition [F (3,48) = 10.91; p < 0.0001]. **B)** Corrélation entre l'amélioration des performances en RM entre le Jour 1 et le Jour 2 (Performance Jour2 - Performance Sessions 6 à 10 du Jour 1) et les quantités globales des états d'éveil au Jour 1 (normalisées par rapport à la Baseline) par créneaux de 6h.

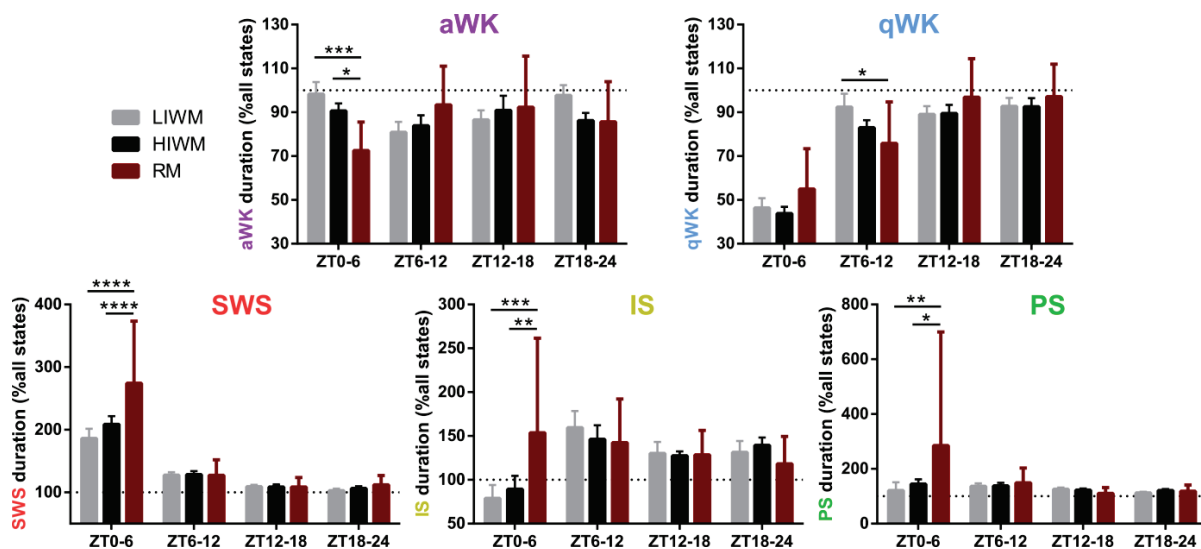


Figure 94 : Comparaisons des quantités d'états de vigilance au Jour 1 entre les 3 tâches comportementales. ANOVA 2 aWK: Temps [F (3,132) = 0.4533; p = 0.7154], Condition [F (2,44) = 1.794; p = 0.1782], Temps x Condition [F (6,132) = 3.424; p = 0.0036]. ANOVA 2 qWK: Temps [F (3,132) = 78.07; p < 0.0001], Condition [F (2,44) = 0.9269; p = 0.4034], Temps x Condition [F (6,132) = 2.235; p = 0.0436]. ANOVA 2 SWS: Temps [F (3,132) = 82.03; p < 0.0001], Condition [F (2,44) = 8.154; p = 0.0010], Temps x Condition [F (6,132) = 4.675; p = 0.0002]. ANOVA 2 IS: Temps [F (3,132) = 4.768; p = 0.0035], Condition [F (2,44) = 0.5584; p = 0.5761], Temps x Condition [F (6,132) = 3.122; p = 0.0068]. ANOVA 2 PS: Temps [F (3,132) = 2.394; p = 0.0713], Condition [F (2,44) = 1.984; p = 0.1497], Temps x Condition [F (6,132) = 1.758; p = 0.1126].

D) Résultats puissances spectrales

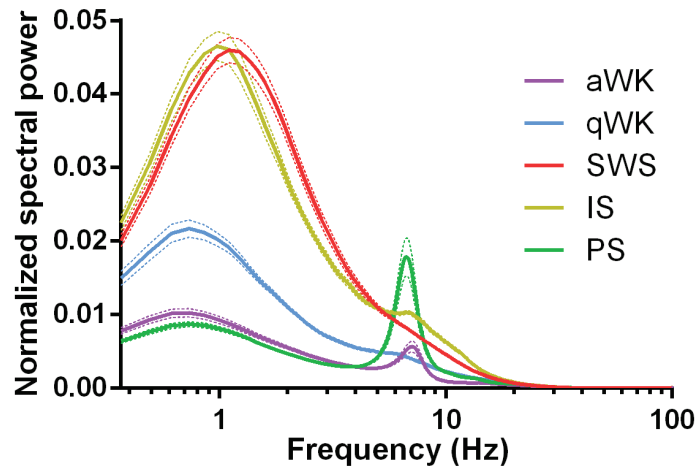


Figure 95 : Spectre moyen des signaux LFPs référentiels sur 24h de Baseline pre-comportement provenant de 30 rats différents. Les traits pleins représentent la puissance spectrale normalisée dans chacun des 5 états en fonction de la fréquence. Les traits pointillés symbolisent la SEM. Pour chaque rat les spectres des électrodes correctement implantées (présence d'une réponse synaptique) ont été moyennés.

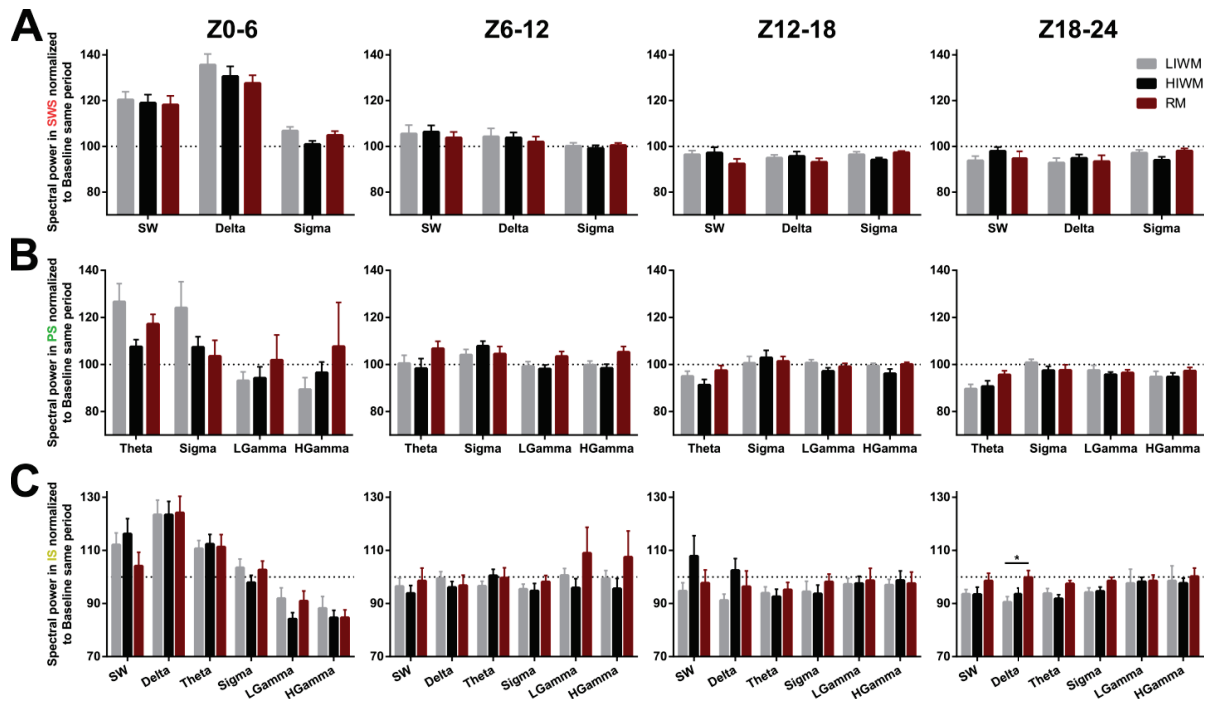


Figure 96 : Comparisons des puissances spectrales des états de sommeil au Jour 1 entre les 3 tâches comportementales. **A)** Comparaison de la puissance spectrale des oscillations du SWS entre les 3 tâches dans les 4 périodes horaires du Jour 1. ANOVA 2 ZT0-6: Bande de fréquence [$F(2,86) = 70.08$; $p < 0.0001$], Groupe [$F(2,43) = 0.9226$; $p = 0.4052$], Bande de fréquence x Groupe [$F(4,86) = 0.6487$; $p = 0.6293$]. ANOVA 2 ZT6-12: Bande de fréquence [$F(2,88) = 5.431$; $p = 0.0060$], Groupe [$F(2,44) = 0.1245$; $p = 0.8832$], Bande de fréquence x Groupe [$F(4,88) = 0.2916$; $p = 0.8827$]. ANOVA 2 ZT12-18: Bande de fréquence [$F(2,88) = 0.7164$; $p = 0.4913$], Groupe [$F(2,44) = 0.5628$; $p = 0.5737$], Bande de fréquence x Groupe [$F(4,88) = 2.362$; $p = 0.0592$]. ANOVA 2 ZT18-24: Bande de fréquence [$F(2,88) = 2.641$; $p = 0.0769$], Groupe [$F(2,44) = 0.1021$; $p = 0.9032$], Bande de fréquence x Groupe [$F(4,88) = 2.207$; $p = 0.0747$]. **B)** Comparaison de la puissance spectrale des oscillations du PS entre les 3 tâches dans les 4 périodes horaires du Jour 1. ANOVA 2 ZT0-6: Bande de fréquence [$F(3,129) = 7.100$; $p = 0.0002$], Groupe [$F(2,43) = 0.3702$; $p = 0.6928$], Bande de fréquence x Groupe [$F(6,129) = 1.971$; $p = 0.0745$]. ANOVA 2 ZT6-12 : Bande de fréquence [$F(3,132) = 2.915$; $p = 0.0367$], Groupe [$F(2,44) = 2.131$; $p = 0.1309$], Bande de fréquence x Groupe [$F(6,132) = 1.327$; $p = 0.2496$]. ANOVA 2 ZT12-18: Bande de fréquence [$F(3,132) = 7.360$; $p = 0.0001$], Groupe [$F(2,44) = 1.375$; $p = 0.2636$], Bande de fréquence x Groupe [$F(6,132) = 1.042$; $p = 0.4009$]. ANOVA 2 ZT18-24: Bande de fréquence [$F(3,132) = 10.48$; $p < 0.0001$], Groupe [$F(2,44) = 0.6516$; $p = 0.5262$], Bande de

fréquence \times Groupe [$F(6,132) = 1.938$; $p = 0.0793$]. **C)** Comparaison de la puissance spectrale des oscillations de l'IS entre les 3 tâches dans les 4 périodes horaires du Jour 1. ANOVA 2 ZT0-6: Bande de fréquence [$F(5,210) = 42.08$; $p < 0.0001$], Groupe [$F(2,42) = 0.2427$; $p = 0.7856$], Bande de fréquence \times Groupe [$F(10,210) = 0.8331$; $p = 0.5972$]. ANOVA 2 ZT6-12: Bande de fréquence [$F(5,220) = 0.9220$; $p = 0.4675$], Groupe [$F(2,44) = 1.394$; $p = 0.2589$], Bande de fréquence \times Groupe [$F(10,220) = 0.5585$; $p = 0.8465$]. ANOVA 2 ZT12-18: Bande de fréquence [$F(5,220) = 1.278$; $p = 0.2744$], Groupe [$F(2,44) = 0.5763$; $p = 0.5661$], Bande de fréquence \times Groupe [$F(10,220) = 1.152$; $p = 0.3246$]. ANOVA 2 ZT18-24: Bande de fréquence [$F(5,220) = 1.935$; $p = 0.0897$], Groupe [$F(2,44) = 2.224$; $p = 0.1202$], Bande de fréquence \times Groupe [$F(10,220) = 0.5227$; $p = 0.8732$].

E) Etude annexe de l'inhibition de la synthèse protéique - Matériels et Méthodes

Animaux

Nous avons utilisé un groupe de rats distinct pour ce projet, qui a été réalisé avec des animaux non implantés. 75 rats Dark Agouti mâles (*Janvier Labs*) âgés de 10 semaines au début des procédures ont été utilisés dans cette étude. Les conditions d'hébergement des rats étaient les mêmes que dans le Chapitre 2, et les expériences étaient réalisées selon le même cadre éthique. Le protocole éthique concernant ce projet a été approuvé par le comité d'éthique de Lyon 1 sous le numéro DR2017-75.

Protocole comportemental

Le protocole comportemental était identique à celui du Chapitre 2, dans un labyrinthe similaire et avec un protocole massé sur deux jours.

Injections

A la fin du premier Jour de comportement pour les trois tâches, les rats recevaient une injection sous-cutanée d'1mL de solution saline (NaCl 0.9%) ou d'anisomycine (150mg/kg). Cette dose de 150mg/kg d'anisomycine est couramment utilisée dans la littérature pour inhiber la synthèse protéique avec des effets significatifs sur les performances mnésiques (Blundell et al., 2008; Engelmann, 2009; Ryan et al., 2015; Wanisch and Wotjak, 2008). De plus nous avons choisi l'injection sous-cutanée (SC) plutôt que l'injection intra-péritonéale (IP) car une étude a montré que la synthèse protéique revient à son niveau basal 6h après injection IP dans l'hippocampe, alors que la synthèse protéique est encore 25-30% sous son niveau basal 9h après injection SC (Wanisch and Wotjak, 2008).

III- Annexe 3 : Résultats supplémentaires du Chapitre 3

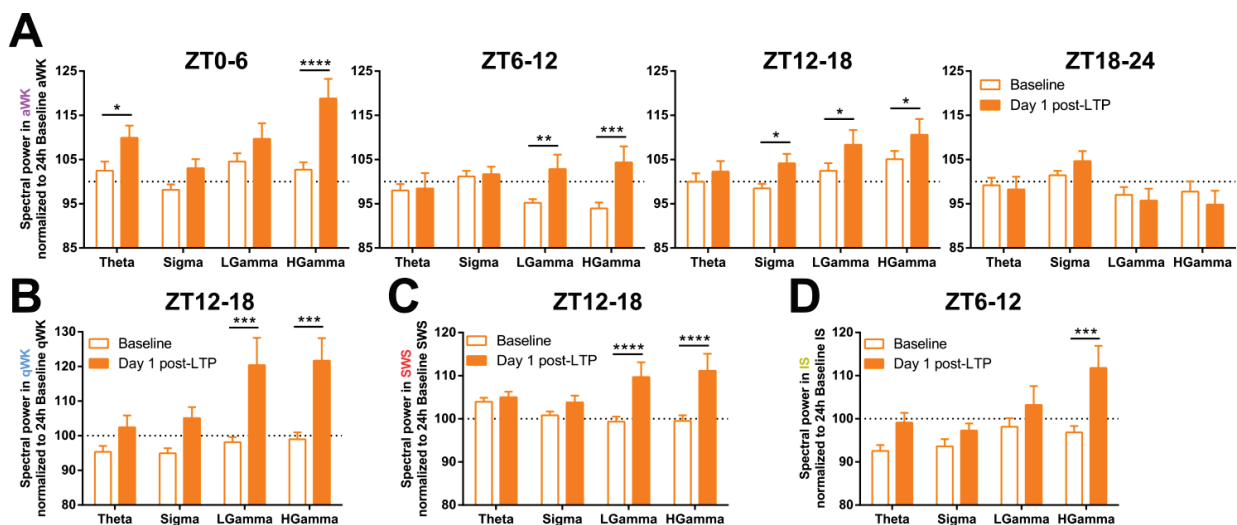


Figure 97: Augmentation de la puissance des oscillations Gamma dans tous les états post-LTP. A) Comparaison de la puissance des oscillations de l'aWK dans chacune des bandes de fréquence (puissance

normalisée par rapport à la puissance moyenne dans la bande de fréquence sur 24h de Baseline en aWK) entre la Baseline et le Jour 1, pour les quatre périodes de 6h. ANOVA 2 pour ZT0-6: Bande de Fréquence [F (3,36) = 8.795; p = 0.0002], Jour [F (1,12) = 7.437; p = 0.0184], Bande de Fréquence x Jour [F (3,36) = 3.964; p = 0.0154]. ANOVA 2 pour ZT6-12: Bande de Fréquence [F (3,36) = 0.7647; p = 0.5213], Jour [F (1,12) = 3.306; p = 0.0941], Bande de Fréquence x Jour [F (3,36) = 4.739; p = 0.0069]. ANOVA 2 pour ZT12-18: Bande de Fréquence [F (3,36) = 6.971; p = 0.0008], Jour [F (1,12) = 6.798; p = 0.0229], Bande de Fréquence x Jour [F (3,36) = 0.8538; p = 0.4738]. ANOVA 2 pour ZT18-24: Bande de Fréquence [F (3,33) = 5.394; p = 0.0039], Jour [F (1,11) = 0.04106; p = 0.8431], Bande de Fréquence x Jour [F (3,33) = 1.735; p = 0.1790]. **B**) Comparaison de la puissance des oscillations du qWK dans chacune des bandes de fréquence (puissance normalisée par rapport à la puissance moyenne dans la bande de fréquence sur 24h de Baseline en qWK) entre la Baseline et le Jour 1, pour la période ZT12-18. ANOVA2: Bande de Fréquence [F (3,36) = 8.196; p = 0.0003], Jour [F (1,12) = 14.57; p = 0.0025], Bande de Fréquence x Jour [F (3,36) = 2.887; p = 0.0489]. **C**) Comparaison de la puissance des oscillations du SWS dans chacune des bandes de fréquence (puissance normalisée par rapport à la puissance moyenne dans la bande de fréquence sur 24h de Baseline en SWS) entre la Baseline et le Jour 1, pour la période ZT12-18. ANOVA2: Bande de Fréquence [F (3,36) = 1.544; p = 0.2198], Jour [F (1,12) = 11.79; p = 0.0050], Bande de Fréquence x Jour [F (3,36) = 13.62; p < 0.0001]. **D**) Comparaison de la puissance des oscillations de l'IS dans chacune des bandes de fréquence (puissance normalisée par rapport à la puissance moyenne dans la bande de fréquence sur 24h de Baseline en IS) entre la Baseline et le Jour 1, pour la période ZT6-12. ANOVA2: Bande de Fréquence [F (3,33) = 5.881; p = 0.0025], Jour [F (1,11) = 8.719; p = 0.0131], Bande de Fréquence x Jour [F (3,33) = 1.991; p = 0.1345].

IV- Annexe 4 : Résultats supplémentaires du Chapitre 4

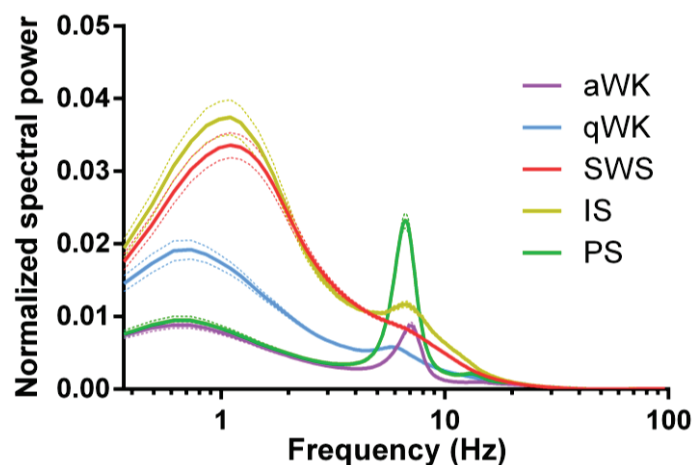


Figure 98: Spectre moyen des signaux LFPs différentiels sur 24h de Baseline pré-comportement provenant de 30 rats différents. Les traits pleins représentent la puissance spectrale normalisée dans chacun des 5 états en fonction de la fréquence. Les traits pointillés symbolisent la SEM. Pour chaque rat les spectres des électrodes correctement implantées (présence d'une réponse synaptique) ont été moyennés.

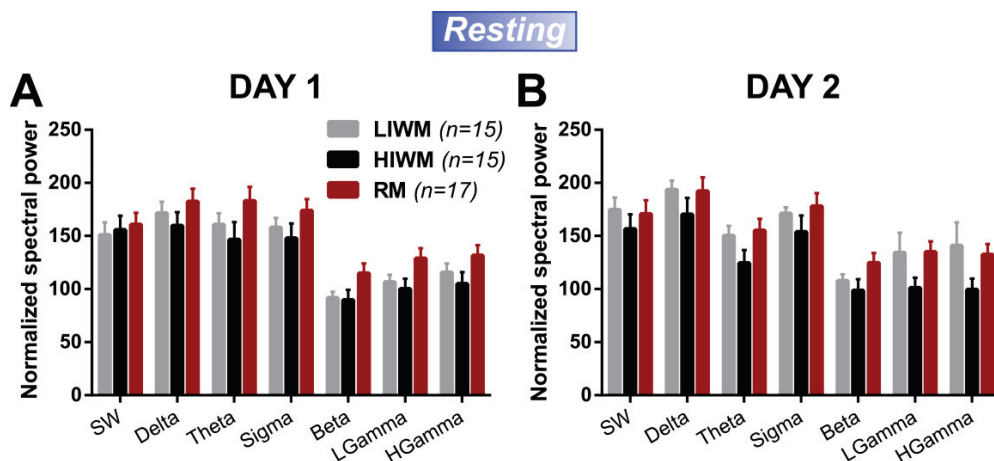


Figure 99: Comparaison de la puissance des oscillations locales du DG entre les 3 tâches pour la phase de repos entre deux sessions (Resting, 10min), au Jour 1 et 2. A) ANOVA 2: Fréquence [$F(6,258) = 109.3$; $p < 0.0001$], Groupe [$F(2,43) = 1.591$; $p = 0.2154$], Fréquence x Groupe [$F(12,258) = 1.193$; $p = 0.2880$]. B) ANOVA 2: Fréquence [$F(6,252) = 46.17$; $p < 0.0001$], Groupe [$F(2,42) = 1.989$; $p = 0.1495$], Fréquence x Groupe [$F(12,252) = 0.7389$; $p = 0.7126$].

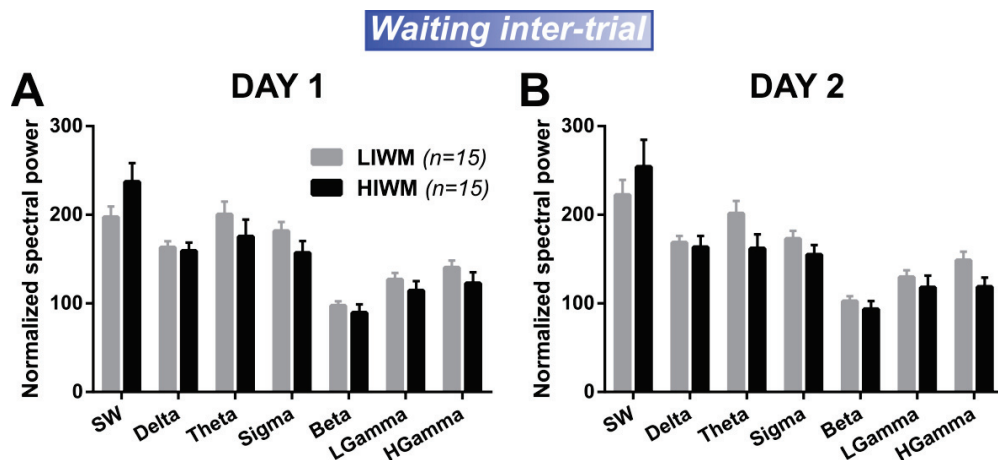


Figure 100: Comparaison de la puissance des oscillations locales du DG entre les groupes LIWM et HIWM pour la phase d'attente entre deux essais (Waiting inter-trial), au Jour 1 et 2. A) ANOVA 2: Fréquence [$F(6,168) = 38.80$; $p < 0.0001$], Groupe [$F(1,28) = 0.3933$; $p = 0.5356$], Fréquence x Groupe [$F(6,168) = 2.696$; $p = 0.0159$]. B) ANOVA 2: Fréquence [$F(6,162) = 30.64$; $p < 0.0001$], Groupe [$F(1,27) = 0.8535$; $p = 0.3638$], Fréquence x Groupe [$F(6,162) = 1.900$; $p = 0.0838$].