



HAL
open science

Modulation de la transmission synaptique et de la connectivité fonctionnelle entre aires limbiques pendant le sommeil : un mécanisme pour diminuer la réactivité émotionnelle ?

Manon Rampon

► To cite this version:

Manon Rampon. Modulation de la transmission synaptique et de la connectivité fonctionnelle entre aires limbiques pendant le sommeil : un mécanisme pour diminuer la réactivité émotionnelle ?. Neurosciences. Université de Lyon, 2019. Français. NNT : 2019LYSE1335 . tel-03473748

HAL Id: tel-03473748

<https://theses.hal.science/tel-03473748v1>

Submitted on 10 Dec 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 : 2019LYSE1335

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

Ecole Doctorale N° 476
Neurosciences et Cognition

Spécialité de doctorat : Neurosciences

Soutenue publiquement le 09/12/2019, par :

Manon Sandrine RAMPON

**Modulation de la transmission synaptique et
de la connectivité fonctionnelle entre aires
limbiques pendant le sommeil : un
mécanisme pour diminuer la réactivité
émotionnelle ?**

Devant le jury composé de :

GOUTAGNY, Romain Chargé de Recherche, Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives **Rapporteur**

STERPENICH, Virginie Chargée de Recherche, Laboratory for Neurology and Imaging of Cognition **Rapporteuse**

DOYERE, Valérie Directrice de Recherche, Institut des Neurosciences Paris-Saclay **Examinatrice**

MAZZA, Stéphanie Professeure des Universités, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon **Examinatrice**

SALIN, Paul Directeur de Recherche, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon **Directeur de thèse**

MALLERET, Gaël Chargé de Recherche, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon **Co-directeur de thèse & Invité**

RESUME

Le sommeil est mis en jeu dans de nombreuses fonctions biologiques. Son implication dans les processus mnésiques n'est désormais plus remise en question. Le rôle du sommeil, et plus particulièrement du sommeil paradoxal, dans la mémoire émotionnelle a fait l'objet de nombreuses études, aussi bien chez l'Homme que chez les rongeurs. En revanche, les mécanismes par lesquels le sommeil agit sur la mémoire restent encore peu connus. Cette mémoire émotionnelle repose sur la coopération entre plusieurs structures limbiques dont font partie l'hippocampe dorsal (dHPC), l'amygdale (Amy), le cortex préfrontal médian (mPFC) et le noyau accumbens (NAc). Nous nous sommes intéressés aux oscillations cérébrales de ces quatre aires au cours du sommeil. De plus, nous avons cherché à savoir si la communication entre ces aires limbiques pendant le sommeil pouvait influencer la consolidation de la mémoire émotionnelle. Ainsi, dans notre étude, nous avons choisi d'analyser l'impact de différents paramètres du sommeil post-apprentissage (quantités de sommeil, activités oscillatoires et communication fonctionnelle entre aires limbiques) sur la consolidation de la mémoire émotionnelle à long terme récente (24 h) et ancienne (13 jours). Pour réaliser cette étude, nous avons donc enregistré, chez des rats libres de leurs mouvements, les signaux électrophysiologiques du dHPC, de l'Amy, du mPFC et du NAc, de manière continue, avant un conditionnement de peur au contexte (*baseline*) et plusieurs jours après ce conditionnement.

Nos résultats suggèrent que les quantités de sommeil lent (SL) post-apprentissage favoriseraient la consolidation de la mémoire de peur récente alors que les quantités de sommeil paradoxal (SP) limiteraient la consolidation de la mémoire émotionnelle ancienne. De plus, l'analyse des activités oscillatoires a révélé un rôle potentiellement important du rythme sigma du SL et du SP dans la consolidation mnésique. Alors que le sigma du SL enregistré dans l'Amy et le mPFC semble être corrélé négativement au rappel de la mémoire récente et ancienne du conditionnement, celui du NAc pourrait au contraire favoriser la consolidation de la mémoire de peur récente. De plus, le sigma du SP post-apprentissage enregistré dans le NAc semble être corrélé positivement à une consolidation mnésique récente mais négativement à la consolidation de la mémoire de peur ancienne. Enfin, les analyses de cohérences ont révélé que les communications fonctionnelles entre le NAc et les autres structures limbiques dans la bande sigma du SL post-apprentissage favoriseraient la consolidation de la mémoire de peur ancienne. De plus, la communication dHPC-NAc dans la bande sigma du SP post-apprentissage favoriserait la consolidation de la mémoire de peur récente et ancienne alors que les

communications Amy-NAc et mPFC-NAc diminueraient celle-ci à long terme. Nos résultats mettent donc en évidence un rôle du sigma du NAc dans le maintien d'un équilibre entre une trop forte et une trop faible réactivité émotionnelle lors du rappel mnésique.

De plus, au cours de cette étude, nous avons constaté de manière surprenante, et pour la première fois au monde, que nos animaux émettaient des vocalisations ultrasoniques (USV) en dehors des tâches comportementales, et plus particulièrement pendant leur sommeil. Nous avons ainsi observé que les USV émises pendant le SL post-apprentissage pourraient jouer un rôle important dans la diminution de la réactivité émotionnelle de l'animal lors du rappel récent de la mémoire de peur.

Nos résultats suggèrent donc une participation différentielle et potentiellement complémentaire du SP et du SL dans la consolidation de la mémoire émotionnelle. En particulier, les oscillations sigma et le NAc joueraient un rôle primordial dans cette consolidation. Ces travaux proposent donc une description précise et assez globale dans tout un réseau limbique des mécanismes mis en jeu au cours du sommeil permettant de consolider une mémoire de peur.

ABSTRACT

Sleep is involved in many biological functions. Its involvement in memory processes is well established. The role of sleep, and more particularly of paradoxical sleep, in emotional memory has been studied in both humans and rodents. However, the mechanisms underlying sleep participation in memory remain unclear. Emotional memory relies on the cooperation between several limbic structures, including the dorsal hippocampus (dHPC), the amygdala (Amy), the medial prefrontal cortex (mPFC) and the nucleus accumbens (NAc). Our main interest concerned local oscillations occurring in these four areas during sleep. In addition, we investigated whether communication between these limbic areas during sleep could influence the consolidation of emotional memory. Thus, in our study, we chose to analyze the impact of various post-learning sleep parameters (sleep amounts, oscillatory activities and functional communication between limbic areas) on the consolidation of recent (24h) and remote (13 days) long-term emotional memory.

In freely moving rats, we recorded electrophysiological signals from dHPC, Amy, mPFC and NAc continuously before contextual fear conditioning and for several days after this conditioning.

First, we showed that post-learning slow-wave sleep (SWS) amounts promote recent fear memory consolidation, while paradoxical sleep (PS) amounts prevent remote emotional memory consolidation. In addition, the analysis of oscillatory activities revealed an important role of SWS and PS sigma rhythm. While SWS sigma recorded in Amy and mPFC decreases emotional reactivity in recent and remote memory, SWS sigma from the NAc promotes recent fear memory consolidation. Furthermore, post-learning PS sigma recorded in NAc promotes recent memory consolidation while decreasing remote fear memory consolidation. Finally, coherence analyzes revealed that functional communications between the NAc and other limbic structures in post-learning SWS sigma band promote consolidation of remote fear memory. In addition, in post-learning PS sigma band, dHPC-NAc communication promotes recent and remote fear memory consolidation while Amy-NAc and mPFC-NAc communications allow a decrease in long-term emotional reactivity. Therefore, our results highlight a crucial role for the sigma rhythm in the NAc in maintaining a balance between too much and too few emotional reactivity.

Moreover, during this study, we showed for the first time that animals emitted ultrasonic vocalizations (USV) apart from behavioral tasks, during their sleep. We further observed that USV emitted during post-learning SWS decrease emotional reactivity during recent recall of fear memory.

Therefore, our results suggest a differential and potentially complementary involvement of PS and SWS in emotional memory consolidation. In particular, sigma oscillations and the NAc would play a key role in this consolidation. Thus, this work proposes a precise and rather global description throughout a limbic network of mechanisms required during sleep in order to consolidate a fear memory.

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 dependent modulation of the rat hippocampal responses during brain states. En préparation pour *Current Biology*.

**Contribution équivalente*

Communications affichées (posters)

Rampon, M., Renouard, L., Comte, J.C., Parmentier, R., Malleret, G., Salin, P. (2019). Long-term effects of fear conditioning on activity in rat limbic networks during sleep states. 48^{ème} congrès de l'EBBS (*European Brain and Behaviour Society*), Prague (République tchèque).

Rampon, M., Comte, J.C., Parmentier, R., Malleret, G., Salin, P. (2019). Long-term effects of fear conditioning on sleep oscillations in limbic networks. International conference on memory: the dynamic and flexible nature of memories (LabEX CORTEX), Lyon (France).

Rampon, M., Comte, J.C., Parmentier, R., Malleret, G., Salin, P. (2018). Long-term dynamic reorganization of activity in limbic areas during sleep after emotional learning. Congrès biennal de la FENS (*Federation of European Neuroscience Societies*), Berlin (Allemagne).

Rampon, M., Comte, J.C., Carponcy, J., Fraize, N., Libourel, P.A., Parmentier, R., Malleret, G., Salin, P. (2017). Modulation of synaptic transmission and plasticity during the sleep-wake cycle: a multisite electrophysiological study in the limbic system of the rat. Congrès annuel NeuroFrance de la Société des Neurosciences Françaises, Bordeaux (France).

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).

Rampon, M., Carponcy, J., Fraize, N., Libourel, P.A., Parmentier, R., Malleret, G., Salin, P. (2016). Opposed changes in the CA3-CA1 and hippocampus-to-Nucleus Accumbens synaptic transmission during sleep-wake cycle. Congrès annuel du Groupement de Recherche NeuroMem (GDR 2905), Lacanau (France).

REMERCIEMENTS

Merci tout d'abord à Valérie Doyère, Romain Goutagny, Stéphanie Mazza et Virginie Sterpenich d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et d'avoir eu le courage de lire et d'examiner ces 400 pages... Merci aussi pour leurs retours constructifs et les échanges que nous avons eu le jour J.

Merci à mes directeurs de thèse, Paul Salin et Gaël Malleret, pour leur encadrement. Un grand merci à toi, Gaël, pour ta bonne humeur, ton immense soutien au cours des derniers mois ainsi que pour tes (très) nombreuses relectures !!

Un grand merci à Jean-Christophe Comte. Merci pour toute ton aide et pour tous nos échanges scientifiques. Merci aussi pour les conversations moins scientifiques mais tout aussi utiles ! Merci pour ton soutien moral infallible et merci pour les chocolats !! Cette thèse n'aurait jamais pu prendre son envol sans toute ton aide.

Merci à tous les étudiants : Leslie, Mathias, Nicolas, Claire, Marius, Alexis, Manon, Baptiste et Mégane. Oui, un immense merci à toi, Mégane. Grâce à toi j'ai passé ses dernières années au laboratoire aux côtés d'une amie. Tu auras toujours été présente pour me soutenir, partager mes « craquages émotionnels » et mes fous rires. On en aura subi des misères toutes les deux pendant ces trois années de thèse : la foudre qui tombe sur le setup dès la première année de thèse (bienvenue en thèse !), une sorcière qui vole le cadre stéréotaxique, le dragon qui cours dans le labo et vole l'isoflurane... D'ailleurs, savais-tu que le courant sort des prises électriques et que l'anesthésie gazeuse fonctionne avec un gaz ? Merci à toi le dragon pour tes lumières.

Bien évidemment, il y a deux autres personnes que je tiens à remercier du fond du cœur : toi, Liam et toi, notre petite Alice. Liam, mon amour, tu auras survécu pendant trois années dans un studio de 25 m² avec une doctorante. Une doctorante qui, à la fin de sa thèse, était en rédaction de ce manuscrit et enceinte !! Bravo à toi !! Et merci. Merci pour tout ton amour et pour ton soutien infallible. Ma petite Alice, au moment où j'écris ces mots, tu n'es pas encore née, mais ton papa et moi t'aimons déjà tellement fort. Tu auras été ma plus grande source de motivation et ma plus grande force au cours de ces derniers mois. Je suis désolée pour le stress que je t'ai fait subir au cours de ces mois de rédaction. Désormais, cette thèse est finie. Alors promis, cette fois plus de stress, juste des moments de repos, en harmonie tous les trois ensemble, ton papa, toi et moi. Ton papa et moi avons hâte de te rencontrer. Nous t'aimons très fort Alichou !

TABLE DES MATIERES

<u>INDEX</u>	13
<u>AVANT-PROPOS</u>	14
<u>RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES</u>	16
1. LA MEMOIRE	17
1.1. Différents processus mnésiques	19
1.2. Différents types de mémoire	21
1.3. La consolidation mnésique – De multiples modèles.....	24
1.3.1. Le patient H.M.....	24
1.3.2. La théorie standard de la consolidation	25
1.3.3. La théorie des traces multiples.....	32
1.3.4. La théorie de la transformation	34
1.4. La mémoire émotionnelle	39
1.4.1. Le conditionnement de peur au contexte	40
1.4.2. Evaluation de la mémoire de peur.....	43
1.4.3. Conditionnement de peur au contexte et structures cérébrales le sous-tendant	46
2. LES ETATS DE VIGILANCE	68
2.1. L'éveil.....	70
2.2. Le sommeil lent.....	72
2.3. Le sommeil paradoxal	72
2.4. Le sommeil intermédiaire	74
2.5. Neuromodulation des états de vigilance	74
2.6. Régulation circadienne et homéostatique du cycle veille-sommeil	77
3. SOMMEIL ET MEMOIRE	78
3.1. Mémoire et quantités de sommeil	80
3.2. Mémoire et oscillations du sommeil	90
3.2.1. Mémoire et oscillations du sommeil lent.....	91
3.2.2. Mémoire et oscillations du sommeil paradoxal	100
3.3. Différentes théories sur le(s) rôle(s) du sommeil dans la mémoire	105
3.3.1. La « Synaptic Homeostasis Hypothesis » ou SHY.....	106

3.3.2.	Critiques de la SHY	109
3.3.3.	« Sleep to forget, sleep to remember »	111
3.3.4.	Critiques de la théorie « Sleep to forget, sleep to remember ».....	114
3.3.5.	L’hypothèse séquentielle	115
3.3.6.	L’hypothèse de consolidation systémique active ou « <i>active system consolidation</i> »	116
4.	CONNECTIVITE FONCTIONNELLE	121
4.1.	Etude de la connectivité fonctionnelle entre aires cérébrales avec les enregistrements LFP	123
4.2.	Etude de la transmission synaptique au cours du cycle veille-sommeil	125
5.	OBJECTIFS ET HYPOTHESES DE TRAVAIL.....	128

CHAPITRE 1 – MODIFICATIONS DE LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE BASALE DANS UN RESEAU HIPPOCAMPIQUE AU COURS DU CYCLE VEILLE-SOMMEIL

133

1.	INTRODUCTION	134
2.	PERSPECTIVES	192

CHAPITRE 2 – ETUDE DES MODIFICATIONS DES PARAMETRES DU SOMMEIL APRES UN CONDITIONNEMENT DE PEUR

1.	INTRODUCTION	197
2.	MATERIELS ET METHODES	201
2.1.	Procédures expérimentales.....	201
2.2.	Quantifications et analyses statistiques.....	209
3.	RESULTATS	214
3.1.	PARTIE A : Résultats comportementaux	214
3.2.	PARTIE B : étude des modifications de paramètres du sommeil par le conditionnement de peur.....	217
3.2.1.	Quantification des stades de sommeil.....	217
3.2.2.	Analyses spectrales	222
3.2.3.	Analyses de cohérences	228
3.3.	PARTIE C : impact du sommeil post-apprentissage sur la consolidation de la mémoire émotionnelle à long terme récente et ancienne.....	232
3.3.1.	Corrélations entre les quantités de sommeil post-apprentissage et la consolidation de la mémoire de peur récente et ancienne	233
3.3.2.	Corrélations entre le sigma du sommeil post-conditionnement et les performances aux rappels.....	239

3.3.3.	Corrélations entre cohérences d'activité sigma (à J1) et performances aux rappels (J2 ou J13) de la mémoire de peur	246
3.4.	PARTIE D : Modulation à long terme de l'activité sigma et de sa cohérence en sommeil lent et en sommeil paradoxal après apprentissage	253
3.4.1.	Evolution de la puissance du rythme sigma du sommeil de la BL à J13.....	254
3.4.2.	Evolution de la cohérence d'activité dans le rythme sigma, pendant le sommeil, au cours des jours d'enregistrement	259
4.	DISCUSSION	262
4.1.	Discussion méthodologique	262
4.2.	Discussion des performances comportementales.....	264
4.3.	Discussion des modifications des quantités de sommeil et de leur impact sur la consolidation de la mémoire de peur	266
4.4.	Rôle de l'activité sigma pendant le sommeil lent dans la consolidation de la mémoire de peur récente et ancienne.....	270
4.5.	Rôle de l'activité sigma pendant le sommeil paradoxal dans la consolidation de la mémoire récente et ancienne	272
5.	ANNEXE DU CHAPITRE 2 – PARTIE A	277
6.	ANNEXE DU CHAPITRE 2 – PARTIE B	278
6.1.	Annexe des quantités de sommeil.....	278
6.2.	Annexe des analyses spectrales.....	281
6.3.	Annexe des analyses de cohérences	287
7.	ANNEXE DU CHAPITRE 2 – PARTIE C	293
7.1.	Annexe des corrélations entre les oscillations du sommeil lent et les performances	293
7.2.	Annexe des corrélations entre les oscillations du sommeil paradoxal et les performances	298
7.3.	Annexe des corrélations entre les cohérences du sommeil lent et les performances	301
7.4.	Annexe des corrélations entre les oscillations du sommeil paradoxal et les performances	304
8.	ANNEXE DU CHAPITRE 2 – PARTIE D	307
8.1.	Annexe des modifications circadiennes des puissances spectrales des différents rythmes cérébraux.....	307
8.2.	Annexe de l'évolution des cohérences en sommeil lent de la BL à J13	312
8.3.	Annexe de l'évolution des cohérences en sommeil paradoxal de la BL à J13.....	314

<u>CHAPITRE 3 – LES VOCALISATIONS ULTRASONIQUES ENREGISTREES PENDANT LE SOMMEIL CORRESPONDENT-ELLES A DES REACTIVATIONS DE LA MEMOIRE DE PEUR ?</u>	316
1. INTRODUCTION	317
2. METHODES	318
2.1. Procédures expérimentales	318
2.2. Analyses statistiques	320
3. RESULTATS	322
3.1. Description des vocalisations ultrasoniques en condition de base	322
3.2. Les vocalisations ultrasoniques de nuit sont-elles différentes après un conditionnement de peur ?	326
3.3. Les vocalisations de nuit sont-elles différentes de celles émises lors du conditionnement et des rappels de la mémoire de peur ?	332
3.4. Les vocalisations ultrasoniques de nuit sont-elles liées aux performances comportementales ?	335
3.1. Les vocalisations ultrasoniques de nuit sont-elles différentes après l’exploration d’un nouveau contexte ?	339
4. DISCUSSION	343
4.1. Discussion méthodologique	343
4.2. Discussion sur les USV enregistrées en condition de base	344
4.3. Discussion sur les USV enregistrées la nuit en condition de base et après un conditionnement ou une exploration seule du contexte	345
<u>DISCUSSION GENERALE</u>	348
1. DISCUSSION METHODOLOGIQUE	352
2. DISCUSSION THEORIQUE	354
2.1. La « <i>Synaptic Homeostasis Hypothesis</i> » de Tononi et Cirelli mise à mal ? Un « <i>synaptic downscaling</i> » pendant le sommeil paradoxal ?	354
2.2. Des résultats qui nuancent la théorie « <i>Sleep to forget, Sleep to remember</i> » de Walker. La répétition des épisodes, une condition non essentielle à la diminution de la réactivité émotionnelle ?	358
2.3. Des arguments en faveur de la théorie séquentielle de Giuditta	360
2.4. Validation de la théorie « <i>Active system consolidation</i> » de Rasch et Born ?	362
3. CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	365
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	368

INDEX

amygdale	46	réactivations neuronales.....	95
conditionnement de peur	38	reconsolidation.....	41
consolidation systémique	23	régulation homéostatique.....	76
cortex préfrontal médian	56	<i>ripples</i>	97
encodage.....	20	rythme circadien	76
éveil actif.....	69	rythme gamma	101
éveil calme.....	69	rythme sigma	103
<i>freezing</i>	43	rythme thêta	100
fuseaux	93	<i>sharp wave-ripples</i>	97
hippocampe dorsal.....	54	<i>slow wave activity</i>	91
hippocampe ventral	54	sommeil intermédiaire	73
mémoire à court terme.....	19	sommeil lent	71
mémoire à long terme	19	sommeil paradoxal.....	71
mémoire déclarative	21	<i>synaptic downscaling</i>	107
mémoire épisodique	21	<i>Synaptic Homeostasis Hypothesis</i>	105
mémoire non déclarative	22	théorie « <i>dual-process</i> ».....	104
mémoire sémantique.....	21	théorie de la transformation	34
noyau accumbens	59	théorie des traces multiples.....	32
ondes P	102	théorie séquentielle	114
oscillations lentes	91	vocalisations ultrasoniques	44

AVANT-PROPOS

La mémoire a toujours intrigué. Nous nous sommes toujours demandés pourquoi nous souvenons-nous de telle information et pas d'une autre. Pourquoi avons-nous déjà oublié où se trouvent les clefs qui étaient encore entre nos mains quelques minutes auparavant ? Pourquoi ne retenons-nous un numéro de téléphone seulement quelques secondes alors que nous nous souviendrons toute notre vie des dates des deux guerres mondiales ? Comme la mémoire, une autre grande fonction biologique, le sommeil, a suscité de nombreuses interrogations. En effet, le sommeil est un état mystérieux de perte de conscience et de ce fait de grande vulnérabilité. Alors pourquoi passons-nous le tiers de notre vie à dormir ? De nombreuses recherches ont mis en évidence le rôle du sommeil dans le développement humain, le métabolisme, la gestion des émotions, ... Mais son rôle dans la mémoire est probablement celui qui suscite le plus d'intérêt.

Il est connu que mémoire et sommeil sont étroitement liés et qu'ils agissent l'un sur l'autre. Notre sens commun semble en effet nous dire que notre sommeil est nécessaire à la bonne rétention des informations que nous stockons en mémoire ; et dans le même temps, nous savons tous que les expériences que nous mémorisons, en particulier lorsque celles-ci sont tristes, stressantes et potentiellement traumatiques, semblent impacter notre sommeil. En revanche, on sait encore peu comment la communication entre les aires limbiques de notre cerveau au cours du sommeil peut impacter et être affectée par les processus mnésiques sur le court ou le long terme. Cette problématique constitue le cœur de cette thèse. Le système limbique, une des parties les plus anciennes (d'un point de vue phylogénétique) de notre cerveau, serait en effet non seulement impliqué dans le traitement des émotions mais aussi de la mémoire. De plus, ces aires limbiques présentent une activité oscillatoire pouvant être influencée par l'état psychologique de l'individu, des pathologies, le rythme veille-sommeil ou encore la mémoire. Ces oscillations peuvent être utilisées afin d'estimer le niveau de communication entre ces aires limbiques. Grâce à ces oscillations nous avons donc entre nos mains un outil nous permettant d'évaluer l'impact d'une expérience stressante sur la communication entre aires limbiques au cours du sommeil, à court et à long terme.

Ainsi, dans la revue de la littérature de ce manuscrit, nous avons choisi de décrire tout d'abord ce qu'est la mémoire en focalisant notre propos sur la mémoire émotionnelle qui nous intéresse ici tout particulièrement. Nous nous sommes ensuite intéressés, dans une deuxième partie, aux états de vigilance et plus particulièrement au sommeil. Dans une troisième partie, nous verrons les travaux significatifs qui suggèrent un rôle du sommeil dans la mémoire. Nous nous attacherons en particulier à décrire les processus de mémoire émotionnelle dont la longévité est exceptionnelle. Ses relations avec le sommeil sont au cœur de ce travail de thèse. Des travaux récents, notamment ceux de notre équipe, suggèrent un important rôle du sommeil paradoxal, un des deux principaux stades de sommeil, dans la mémoire émotionnelle à long terme. Mais quel rôle ce sommeil joue-t-il précisément ? Le sommeil renforce-t-il le souvenir de l'évènement ou bien l'émotion qui lui est liée ? Nos travaux récents suggèrent que le sommeil paradoxal après une tâche de mémoire émotionnelle diminue l'activité d'aires cérébrales engagées dans le codage des émotions. Ce travail de thèse vise donc à vérifier cette hypothèse chez le rat par une approche électrophysiologique permettant d'enregistrer l'activité cérébrale en continue, sur plusieurs jours, pour suivre l'impact du sommeil après une tâche de conditionnement de peur au contexte. Les processus mnésiques reposant sur des réseaux, nous nous sommes intéressés dans la quatrième partie de cette revue de la littérature à la connectivité fonctionnelle entre aires limbiques existant durant les états de sommeil. Enfin, dans une cinquième partie, nous justifierons l'importance de ce travail de thèse, et des questions auxquelles nous tenterons d'apporter des réponses, au regard des travaux déjà publiés dans la littérature. Dans cette revue de la littérature, nous nous sommes principalement intéressés aux études réalisées chez le rongeur puisqu'il s'agit de notre modèle d'étude.

J'ai réalisé entièrement ce travail expérimental. J'ai conçu l'ensemble des figures de ce manuscrit. Certaines sont donc totalement originales alors que d'autres auront été inspirées de figures présentes dans la littérature. Dans ce dernier cas, les références des figures originales seront indiquées.

« Science is not only a disciple of reason but, also, one of romance and passion. »

Stephen Hawking (1942-2018)

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

1. LA MEMOIRE

« La mémoire est pour l'homme la possession de son travail antérieur, en la perdant, tu te ruines ; tu passes du rang de propriétaire intellectuel au rang de prolétaire. Si la pensée est le travail de l'esprit, la mémoire en est le capital, et le vrai capital, ce n'est pas la mémoire confuse et vague, capital mort, mais la mémoire de rappel, capital disponible et présent. »

Henri-Frédéric Amiel (1821-1881)

Par définition, le passé est ce qui a cessé d'être et ce qui ne peut plus être modifié. Dès lors, de prime abord, s'intéresser au passé ne peut être considéré comme une activité dotée de valeur. Le philosophe allemand Nietzsche (1844-1900) critique justement dans sa *Seconde considération inactuelle* (1874) la soif de connaissance exagérée de l'Allemagne de son époque pour le passé. *« La culture historique par contre, n'est bienfaisante et pleine de promesses pour l'avenir que lorsqu'elle côtoie un puissant et nouveau courant de la vie, une civilisation en train de se former, donc uniquement lorsqu'elle est dominée et conduite par une puissance supérieure et qu'elle ne domine et ne conduit pas elle-même. »*. Selon Nietzsche, cette curiosité exacerbée du passé serait néfaste à la vie. Néanmoins, contrairement à ce que semble énoncer Nietzsche, la connaissance du passé, donc la culture, ne semble pas futile. Bien au contraire, la curiosité du passé perfectionne la vie. Ne serait-ce pas d'ailleurs un devoir d'humanité de s'intéresser aux événements passés afin de ne pas reproduire dans le futur nos propres erreurs passées ou celles de nos aïeux ? Par définition, le passé existe car le présent est. Et réciproquement. Ainsi, dans ces *Confessions* (401 av. J.-C.), Saint Augustin (430-354 av. J.-C.) écrit *« Pourtant, je le déclare hardiment, je sais que si rien ne passait, il n'y aurait pas de temps passé ; que si rien n'arrivait, il n'y aurait pas de temps à venir ; que si rien n'était, il n'y aurait pas de temps présent. »*. Le passé s'oppose donc au présent. Le passé n'est plus alors que le présent est. Mais le passé n'est pas dénué d'existence pour autant : il existe sous la forme de souvenirs. Le passé est présent dans nos mémoires. Ainsi derrière le questionnement relatif à l'utilité de la connaissance du passé se pose la problématique de l'utilité de la mémoire. La mémoire est-elle superflue pour l'humanité ou est-elle au contraire une faculté d'une grande valeur ? La mémoire représente notre capacité à nous remémorer nos souvenirs, qu'ils soient sous forme d'images distinctes ou floues, sous forme de sensations ou de ressentis. Nos souvenirs peuvent prendre différentes formes et constituent, ensemble, notre mémoire et donc notre individualité. La mémoire est cette toile tissant et reliant entre eux les différents événements vécus par un

individu. Il est donc de ce fait assez aisé d'imaginer que la mémoire est bien loin d'être une faculté superflue. Bien au contraire, les pathologies associées aux troubles mnésiques font l'objet de nombreuses recherches puisque la mémoire est d'une grande valeur aux yeux de l'humanité. Les Grecs ont même élevé la mémoire au rang des dieux en lui attribuant une déesse du nom de Mnémosyne. C'est Mnémosyne qui aurait inventé le langage et donné un nom, une identité, à chaque être et objet de la Terre.

Dès l'Antiquité d'ailleurs, Platon (427-348 av J.-C.), dans *Théétète*, s'est intéressé à la mémoire et la comparait tout d'abord à une tablette de cire. Ces tablettes de cire permettaient certes de prendre rapidement des notes mais se trouvaient être limitées en espace de stockage d'informations. L'allégorie de la tablette de cire de Platon pourrait donc représenter ce qu'on appelle aujourd'hui notre mémoire à court terme. Néanmoins, Platon notait que l'Homme est capable de stocker en mémoire une quantité quasiment infinie d'informations, et dans certains cas, toute sa vie. Il fit donc évoluer sa représentation de la mémoire pour finalement identifier cette dernière à un colombier. Chaque individu naîtrait avec un colombier, initialement vide, qui hébergerait de plus en plus d'oiseaux au fil de sa vie, représentant ses différents souvenirs et expériences. En ce sens, le colombier serait l'illustration de notre mémoire à long terme. Ainsi, derrière ces deux métaphores se profilait déjà la distinction entre mémoire à court terme (illustrée par les tablettes de cire) et mémoire à long terme (représentée par le colombier) (*Figure 1*).

Néanmoins, on peut dire que l'étude scientifique de la mémoire a réellement pris son envol avec le philosophe allemand Hermann Ebbinghaus (1850-1909) qui fut le premier à concevoir un programme expérimental de recherche sur le sujet. Il fit de lui-même son propre sujet d'étude. Dans son étude, Ebbinghaus se forçait ainsi à mémoriser des listes de syllabes dénuées de sens (Ebbinghaus, 1885). Il quantifiait dans un premier temps le nombre de fois qu'il devait relire une liste afin de la mémoriser parfaitement, sans aucune erreur. A différents intervalles de temps (compris entre 20 minutes et plusieurs jours), Ebbinghaus mesurait ainsi le nombre de fois qu'il avait besoin de répéter la liste afin de la mémoriser de nouveau. Au cours de cette expérience, Ebbinghaus détermina une courbe appelée « courbe d'Ebbinghaus » ou encore « courbe de l'oubli » (*Figure 1*) qui montrait très clairement que sa mémoire des listes de syllabes « non sens » s'estompait au cours du temps. Contemporain d'Ebbinghaus, le psychologue et philosophe américain William James nota de manière très remarquable que deux phases très distinctes peuvent être distinguées dans cette courbe : une première phase très courte de décroissance rapide du nombre d'items retenus en mémoire, et une seconde phase durant

laquelle le nombre d'informations retenues semble se stabiliser, et ce de manière durable, sur le long terme. William James voyait dans ces deux phases l'existence de deux formes de mémoires, une mémoire dite « primaire » et une mémoire « secondaire » encore appelées respectivement de nos jours mémoire à court terme et mémoire à long terme. Ainsi, cette distinction entre mémoire à court terme et mémoire à long terme, imaginées par Platon au travers de la tablette de cire et du colombier, se retrouve au niveau de la courbe d'Ebbinghaus.

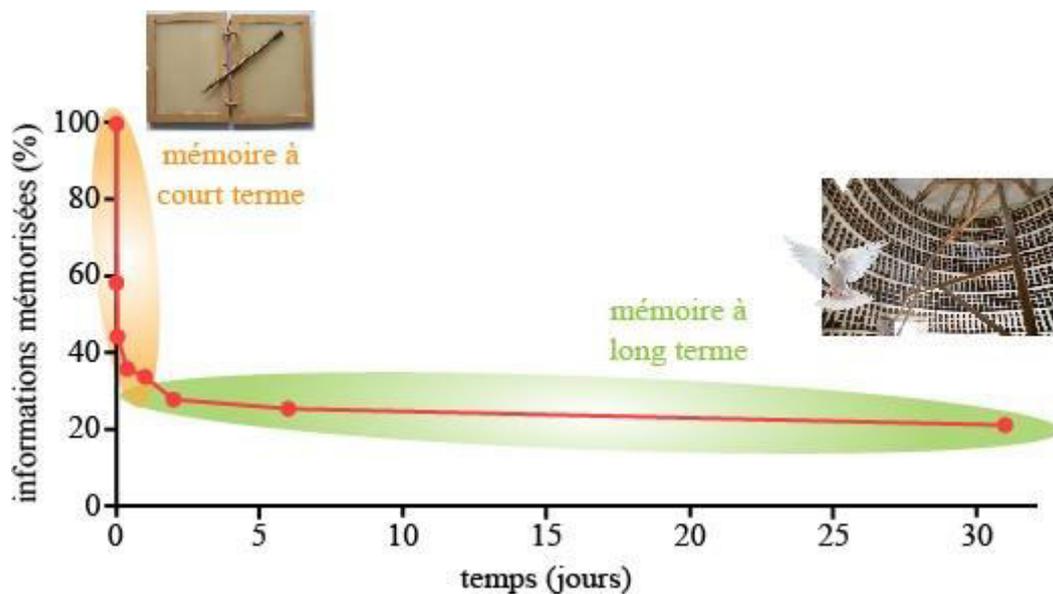


Figure 1. Courbe d'Ebbinghaus. Ebbinghaus réalisa cette courbe lors de l'expérience qu'il a menée sur lui-même en 1885. Ce graphique représente le pourcentage d'informations retenues au cours du temps. Dès 20 minutes après l'apprentissage initial, il ne se souvenait plus que de 58,2% des items. A deux jours, il avait retenu 27,8 % des informations. Dès lors ce pourcentage se stabilise puisqu'à 30 jours, Ebbinghaus se souvenait de 21,1% des items. Sur cette courbe, deux phases peuvent être identifiées : une phase courte de décroissance rapide du nombre d'informations retenues puis une phase bien plus longue où la quantité d'informations mémorisées semble se stabiliser. La première phase représenterait la mémoire à court terme, symbolisée par les tablettes de cire de Platon. La seconde phase correspondrait à la mémoire à long terme illustrée par le colombier de Platon.

1.1. Différents processus mnésiques

La mémoire est donc la faculté psychique qui nous permet d'enregistrer, de conserver et de restituer des informations. C'est une activité multidimensionnelle particulièrement complexe qui suscite encore de très nombreuses interrogations. Ainsi, la question de l'inscription des traces du passé dans la matière vivante, qui est d'une importance fondamentale pour comprendre les mécanismes de nombreuses pathologies neuropsychiatriques, reste encore

aujourd'hui non totalement résolue. La mémoire est aussi multidimensionnelle comme on vient de le voir et on peut généralement la subdiviser en deux grandes catégories : la mémoire à court terme et la mémoire à long terme. Alors que la mémoire à court terme ne permettrait de stocker que très peu d'informations (en moyenne sept) (Miller, 1956) et ce sur une période de temps limitée (maximum trente secondes) (Postman and Phillips, 1965), la mémoire à long terme permettrait de stocker une quantité infinie d'informations sur une très longue durée (plusieurs heures voire même plusieurs dizaines d'années). Néanmoins, nous sommes quotidiennement confrontés à une quantité importante d'informations nouvelles. Il serait non seulement inutile mais également contreproductif de retenir toutes ces informations comme l'illustre la nouvelle de Jorge Luis Borges *Funes ou la mémoire* (Borges, 1944). Dans cette nouvelle, Borges raconte l'histoire d'Ireneo Funes, un Uruguayen doté d'une mémoire infailible après une chute de cheval. « Dans sa chute, il avait perdu connaissance ; quand il était revenu à lui, le présent ainsi que les souvenirs les plus anciens et les plus banals étaient devenus intolérables à force de richesse et de netteté ». D'après Borges, l'hypermnésie de Funes l'empêchait de penser correctement. En effet, sans l'oubli, notre mémoire se retrouverait ainsi surchargée d'informations. La rétention et la récupération d'informations pertinentes s'en verrait alors affectée. L'oubli serait ainsi étroitement associé au phénomène mémoriel et pourrait avoir lieu à chacune des trois phases importantes de la mise en mémoire des informations : l'encodage, la consolidation et la récupération (Levy et al., 2010) (**Figure 2**).

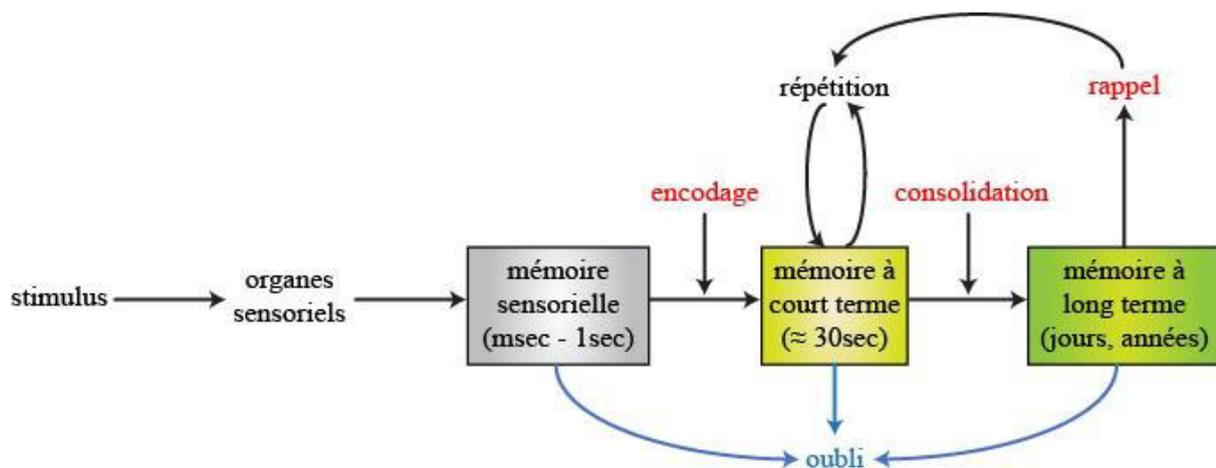


Figure 2. Transformation d'une information labile en une information consolidée sur le long terme. De nouvelles informations sont acquises en mémoire à court terme à partir de nos sens (vue, ouïe, toucher, odorat et goût). Il s'agit de l'encodage. L'information peut ensuite être consolidée afin d'être transférée dans un espace de stockage illimité en items et en temps, la mémoire à long terme.

La première phase de mise en mémoire de l'information est l'encodage. Cet encodage (*Figure 2*) est la capacité d'acquies de nouvelles informations en provenance de nos sens : la vue, l'ouïe, le toucher, l'odorat et le goût. L'encodage forme un premier filtre limitant l'entrée d'informations en mémoire.

Une fois encodée, il est généralement admis que l'information peut subir un nouveau filtre et se voir être effacée avant d'être véritablement consolidée en mémoire. C'est la raison pour laquelle nous ne nous souvenons pas sur le long terme de toutes les informations qui ont été à un moment donné enregistrées dans notre mémoire à court terme. Certaines informations ne resteront ainsi dans notre mémoire que quelques heures ou quelques jours (le temps pour un étudiant de passer un examen de fin d'année, avant qu'il ne parte en vacances d'été et « oublie » sa leçon) alors que d'autres resteront stockées, consolidées, plusieurs années voire notre vie entière. La deuxième phase du processus de mémorisation est donc ce qu'on appelle la consolidation. Celle-ci permet le passage d'informations de la mémoire à court terme vers la mémoire à long terme. Enfin, une fois qu'une information aura été encodée puis consolidée, elle pourra plus ou moins facilement être accessible et rappelée à notre mémoire. Il s'agit de la troisième et dernière étape du processus mnésique : la récupération ou le rappel.

1.2. Différents types de mémoire

Nous avons vu qu'il existe deux principaux types de mémoire : la mémoire à court terme et la mémoire à long terme. La mémoire à court terme est généralement confondue avec la notion de « mémoire de travail ». Cette mémoire permet de ne retenir que quelques informations, pas plus de sept items chez l'Homme (selon certains auteurs comme Miller (Miller, 1956)), et sur un intervalle de temps assez bref (environ trente secondes) (Postman and Phillips, 1965). La mémoire à long terme peut, elle, contenir sur une durée presque illimitée une quantité tout aussi illimitée d'informations de différents types (odeurs, sons, gestes, événements, etc.). De ce fait, la mémoire à long terme se subdiviserait elle-même en plusieurs sous-catégories en fonction de l'information apprise (*Figure 3*). Ainsi, la mémoire à long terme serait « éclatée » en une diversité de mémoires qui sont classiquement regroupées sous les étiquettes de mémoire déclarative, encore appelée mémoire explicite, et mémoire non déclarative ou implicite (Squire and Zola, 1996).

La mémoire déclarative correspond au stockage durable d'informations dont le rappel est généralement exprimé par le langage, tout du moins chez l'Homme qui bénéficie de cette faculté. L'information peut ainsi être « déclarée » d'où le nom de mémoire déclarative. Cette forme de mémoire est aussi dite « explicite » puisqu'elle fait appel à un rappel conscient des informations recherchées. La mémoire déclarative, explicite, est généralement subdivisée en mémoire épisodique et en mémoire sémantique. Une mémoire est dite épisodique car elle concerne les informations relatives à un épisode de vie isolé dans le temps. La mémoire épisodique contient ainsi les éléments contextuels du souvenir, de l'évènement stocké en mémoire. Ces éléments répondent aux grandes questions suivantes : quoi, où et quand ? Quoi : de quel évènement s'agit-il ? Où : où est-il arrivé, et dans quel environnement ? Quand : quand s'est-il passé et dans quel contexte temporel ? On peut donc dire que la mémoire épisodique constitue la mémoire autobiographique d'un individu (Tulving et al., 1988). Le sujet peut se rappeler et sait qu'il a vécu un évènement particulier. On parle alors de conscience auto-néotique qui correspond à la capacité de voyager mentalement dans le temps, notamment dans le passé afin de se remémorer des évènements vécus. Mais il peut aussi s'agir de la capacité à se projeter dans le futur, c'est à dire de s'imaginer, dans le futur, être dans une situation ressemblant par aspects à une situation déjà vécue et donc stockée en mémoire. La mémoire épisodique constitue ainsi l'identité de soi, la capacité de l'individu à s'identifier en tant que « je » et donc sa capacité à affirmer qu'il a effectivement vécu un évènement donné.

La mémoire sémantique, quant à elle, correspond aux connaissances détachées de leur contexte d'apprentissage. En effet, la mémoire sémantique regroupe des concepts (tel que le souvenir du théorème de Pythagore) sans les détails contextuels propres à la mémoire épisodique (ce théorème a très probablement été appris lors d'un cours de mathématiques au collège). Ainsi, la mémoire sémantique contient l'essence même d'un, ou plus généralement, des évènements qui étaient initialement présents en mémoire épisodique. Elle correspondrait à un savoir issu de l'extraction des généralités (points communs) communes à différentes mémoires épisodiques qui seraient donc à l'origine de la formation du concept donné en mémoire sémantique. Des informations stockées en mémoire sémantique peuvent ainsi être remémorées sans pour autant qu'on se souvienne du/des contexte(s) (épisodes) dans le(s)quel(s) on les a apprises. En effet, je me souviens du théorème de Pythagore sans pour autant me rappeler avec qui ou où je l'ai appris la première fois.

Au contraire de la mémoire déclarative, la mémoire non déclarative est ainsi nommée car elle ne nécessite pas la verbalisation pour le stockage ou le rappel d'une information. Un bébé apprend ainsi à marcher par essais-erreurs, et non pas parce qu'il comprend et se rappelle les instructions verbales qu'on lui a donné. La mémoire non déclarative est aussi dite implicite, car elle ne nécessite pas un rappel conscient d'informations. On distingue généralement plusieurs types de mémoires non déclaratives ou implicites (Squire, 2004) : le conditionnement élémentaire, les apprentissages non associatifs, l'amorçage et la mémoire procédurale (**Figure 3**). Le conditionnement élémentaire est un apprentissage basé sur l'association d'un stimulus initialement neutre (ex : son de cloche) avec un stimulus inconditionnel (ex : nourriture) qui déclenchera une réponse conditionnée (ex : salivation). Par la suite, cette réponse sera produite en réaction à la seule présentation du stimulus neutre devenu le stimulus conditionnel. Les apprentissages non associatifs correspondent à un changement de comportement suite à la présentation répétée d'un stimulus (par exemple le phénomène d'habituation : le sujet apprend à ne plus répondre à un stimulus, il s'y habitue – comme on peut s'habituer aux coups de klaxon qui retentissent dans la rue dans laquelle on habite). L'amorçage (ou « *priming* ») désigne la forme de mémoire qui nous permet d'identifier une information stockée en mémoire lorsqu'elle n'est présentée que partiellement. On peut ainsi facilement identifier à partir des lettres « G_R_F_ », le mot GIRAFE si celui-ci nous a été présenté quelques instants auparavant. Enfin, la mémoire procédurale contient les habitudes ainsi que les aptitudes motrices qu'on peut apprendre à tout moment de la vie (comme la marche chez le bébé dont on a déjà parlé, ou la conduite d'un véhicule automobile une fois qu'on est adulte).

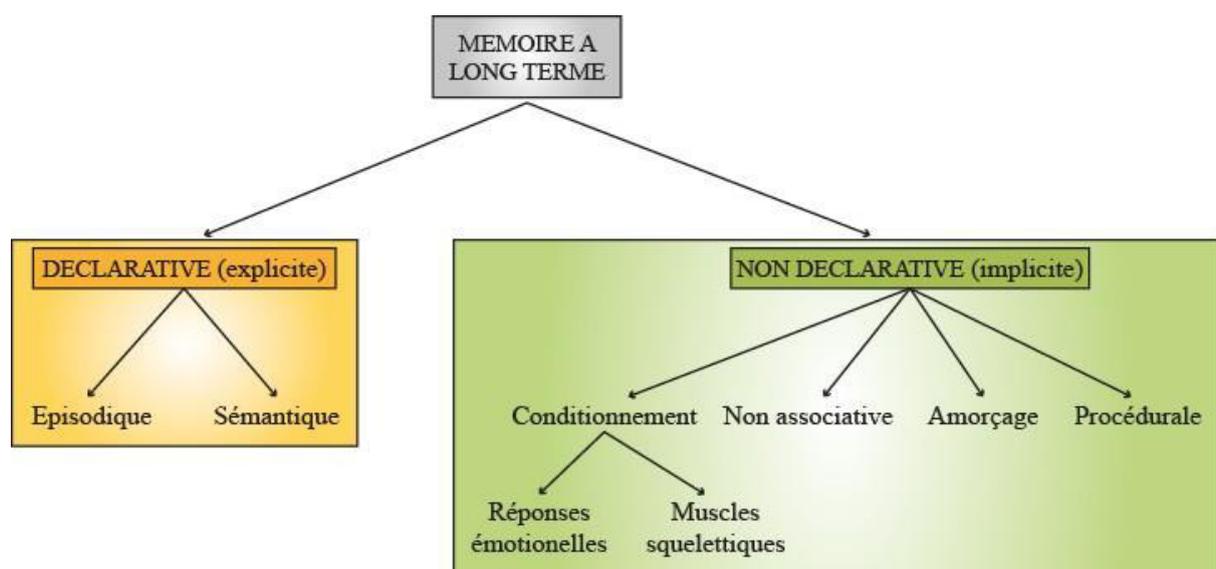


Figure 3. Classification des différents types de mémoire. La mémoire à long terme se divise en deux grands sous-types : la mémoire déclarative et la mémoire non déclarative. La mémoire déclarative

comprend la mémoire épisodique et la mémoire sémantique. La mémoire non déclarative se divise en quatre éléments : le conditionnement, la mémoire non associative, l'amorçage et la mémoire procédurale.

Comme nous l'avons déjà évoqué, les informations qui vont être stockées dans tous ces types de mémoires ont besoin d'être consolidées suite à leur encodage afin de pouvoir être restituées. Comme je me suis particulièrement intéressée à ce processus de consolidation durant ma thèse, je vais ici décrire celui-ci de manière plus détaillée.

1.3. La consolidation mnésique – De multiples modèles

Le processus de consolidation peut s'appréhender à différents niveaux : à l'échelle synaptique mais aussi au niveau systémique. La consolidation synaptique s'intéresse aux changements moléculaires et cellulaires ayant lieu dans les minutes, voire les heures qui suivent l'encodage d'un souvenir. Ces changements résultent en un renforcement des connexions synaptiques entre les neurones mis en jeu lors de l'encodage. Néanmoins, dans ce manuscrit, nous allons nous focaliser sur la consolidation systémique, l'autre échelle de la consolidation. Cette consolidation systémique correspond à une réorganisation progressive des circuits neuronaux participant à l'ancrage de la trace mnésique, de l'engramme, en mémoire (Frankland and Bontempi, 2005). Il faut néanmoins noter que ces deux types ne sont pas exclusifs, puisque la réorganisation progressive des circuits neuronaux ayant lieu durant le phénomène de consolidation systémique serait largement dépendants de processus synaptiques permettant justement cette réorganisation progressive des circuits neuronaux.

Plusieurs théories ont été élaborées concernant la consolidation systémique. Ainsi, trois grandes théories dominent : la théorie standard de la consolidation, la théorie des traces multiples et la théorie de la transformation. Ce sont de ces trois grandes théories dont nous allons parler à présent.

1.3.1. Le patient H.M.

Avant de détailler ces trois grandes théories, nous allons tout d'abord nous intéresser à un cas historique tout particulier qui a révolutionné notre compréhension des processus de

mémorisation : le fameux patient H.M. (Henry Molaison). En effet, l'étude de ce cas, puis celle d'autres patients par la suite, est à l'origine des théories de la consolidation mnésique que nous détaillerons plus bas.

En raison d'une forte épilepsie temporale pharmaco-résistante qui le handicapait depuis longtemps, H.M. subit en 1953 une résection bilatérale du lobe temporal médian incluant les deux tiers antérieurs de l'hippocampe (Scoville and Milner, 1957). Suite à cette opération qui diminua fort heureusement ses crises d'épilepsie, le patient ne présenta aucun déclin de ses capacités intellectuelles ou perceptives, et sa mémoire à court terme semblait intacte. Néanmoins, malheureusement pour lui, sa mémoire à long terme se trouva fortement impactée par cette ablation bilatérale du lobe temporal médian. En effet, H.M. était incapable de stocker sur le long terme de nouvelles informations, aussi bien sémantiques qu'épisodiques, acquises après la chirurgie. Cette incapacité à se souvenir d'informations apprises après sa chirurgie se définit comme une amnésie antérograde. L'amnésie antérograde s'oppose ainsi à l'amnésie rétrograde qui, elle, correspond à l'incapacité de se remémorer les informations ayant eu lieu avant l'évènement marquant ayant conduit à l'amnésie du patient. Les premiers résultats obtenus par Milner dans les années 1950 ont permis d'établir que le patient H.M. souffrait donc d'une amnésie antérograde spécifique de sa mémoire déclarative, mais non d'une amnésie rétrograde. En conséquence, ces résultats semblaient montrer que le lobe temporal, bien qu'il semble nécessaire au stockage de nouveaux souvenirs, n'apparaît pas comme le lieu de stockage définitif des souvenirs. En effet, si c'était le cas, tous les souvenirs, qu'ils soient nouveaux ou anciens, auraient été impactés par la lésion de cette aire cérébrale.

Ainsi, grâce aux observations réalisées chez le patient H.M., puis chez d'autres patients par la suite, fut proposée l'idée qu'un souvenir donné puisse être « transféré » d'une aire cérébrale (lobe temporal et hippocampe) vers d'autres aires afin d'y être stocké de manière plus durable sur le long terme. Ces observations sont donc à l'origine des grandes théories (ou modèles) exposées ci-dessous.

1.3.2. La théorie standard de la consolidation

En plus du patient H.M., d'autres patients avec des lésions du lobe temporal ont fait l'objet d'études. Il semblerait que ces patients présentaient une amnésie antérograde, comme H.M., mais aussi une amnésie rétrograde temporellement graduée (Reed and Squire, 1998;

Scoville and Milner, 1957). Cela signifie que ces patients présentaient une amnésie pour les souvenirs acquis récemment avant la lésion ; les souvenirs anciens (de l'enfance particulièrement) semblant être les mieux conservés. A partir de l'observation de ces patients et des progrès de l'informatique et des neurosciences théoriques, le modélisateur David Marr a donc proposé une analogie entre le fonctionnement du cerveau dans la mémoire et celui d'un ordinateur (Marr, 1971, 1970). Cette analogie est à l'origine de la théorie standard de la consolidation de la mémoire. En effet, David Marr comparait l'hippocampe (qui fait partie du lobe temporal médian et qu'on sait depuis fort longtemps impliqué dans les processus de mémorisation) à la mémoire vive d'un ordinateur. Ainsi, telle la mémoire vive, l'hippocampe serait un lieu de stockage temporaire de l'information. Le néocortex, l'écorce de notre cerveau, serait, quant à lui, similaire au disque dur de l'ordinateur puisqu'il permettrait le stockage de l'information de manière plus durable et définitive. Les représentations d'un souvenir se trouveraient donc premièrement dans l'hippocampe avant qu'elles ne soient progressivement affaiblies au profit des représentations néocorticales de l'information. En conséquence, selon la théorie standard de la consolidation, l'hippocampe serait temporairement engagé dans les processus mnésiques pour ensuite se désengager, au cours du temps, au profit d'autres structures cérébrales, principalement néocorticales (**Figure 4**). Ce transfert d'informations vers les structures néocorticales aurait plusieurs conséquences. Tout d'abord, il permettrait d'éviter que l'hippocampe se retrouve surchargé et saturé en informations. En effet, en transmettant des informations au néocortex, l'hippocampe se déchargerait de celles-ci et se trouverait donc apte à encoder de nouveaux souvenirs. Deuxièmement, ce transfert d'informations vers le néocortex expliquerait pourquoi les lésions hippocampiques n'affecteraient pas les souvenirs les plus anciens. En effet, ces souvenirs reposeraient principalement sur des réseaux néocorticaux et seraient désormais indépendants de l'hippocampe, les rendant « résistants » aux lésions hippocampiques.

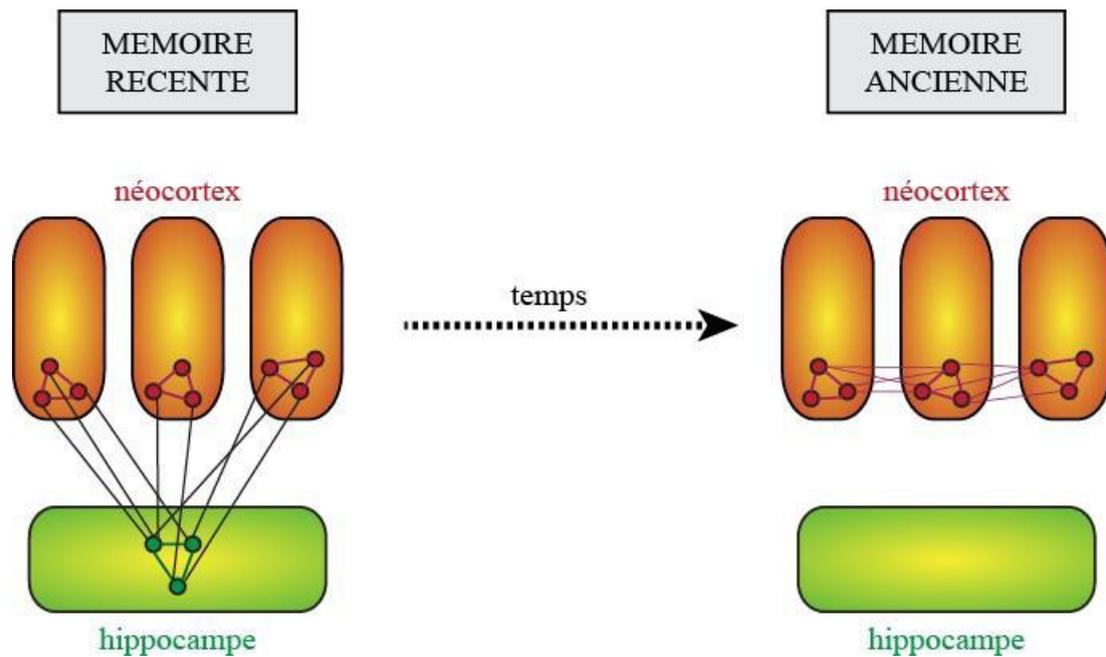


Figure 4. Théorie standard de la consolidation. L'encodage d'une nouvelle information induit la formation et la consolidation en mémoire récente d'une trace mnésique hippocampique qui serait connectée aux différentes traces néocorticales. Initialement, lors de l'encodage, les différentes structures corticales, qui à terme comporteraient le souvenir, sont tout d'abord relativement indépendantes sur le plan fonctionnel. Ce n'est que lors de réactivations successives de l'hippocampe que des connexions entre ces modules corticaux se verraient créées ou renforcées. Sur le long terme, les connexions nouvellement créées et/ou renforcées entre ces structures corticales suffiraient en elles-mêmes à supporter l'information. Ainsi, selon la théorie standard, l'hippocampe se désengagerait et le rappel d'informations à long terme reposerait uniquement sur les réseaux néocorticaux. Figure reprise et modifiée à partir de Barry and Maguire, 2019.

De nombreuses preuves expérimentales sont venues confirmer la théorie standard de la consolidation. En effet, chez le rongeur, de nombreux travaux mettant en œuvre différentes méthodes sont venus appuyer cette théorie : des lésions de l'hippocampe (Kim and Fanselow, 1992; Winocur, 1990; Winocur et al., 2001), des méthodes de traçage de l'activité métabolique du cerveau (Bontempi et al., 1999; Frankland et al., 2004; Maviel et al., 2004) mais aussi des observations d'épines dendritiques (Maviel et al., 2004) (**Figure 5**). Ainsi, dans une étude publiée en 1990, Winocur s'est intéressé aux conséquences de lésions de l'hippocampe dorsal ou du thalamus dorsomédian dans la mémorisation d'une tâche de transmission sociale (Winocur, 1990) (**Figure 5**). Pour ce faire, il a réalisé, chez des rats, des lésions chirurgicales de ces deux structures cérébrales. Dans une première expérience, un apprentissage de préférence de nourriture était effectué après la chirurgie. Tout d'abord, il a été observé que les animaux des différents groupes expérimentaux étaient capables d'acquérir une préférence de manière similaire. Néanmoins, les animaux dont l'hippocampe dorsal avait été lésé présentaient une amnésie antérograde, à savoir un oubli rapide de la préférence nouvellement acquise. En

conséquence, des lésions de l'hippocampe dorsal induisent des amnésies antérogrades chez l'animal, au même titre que des lésions du lobe temporal chez l'Homme (Reed and Squire, 1998; Scoville and Milner, 1957). Dans une seconde expérience, Winocur a voulu tester la notion de gradation temporelle. L'apprentissage était ainsi réalisé à différents temps cette fois-ci avant la chirurgie (au contraire de la première expérience où l'apprentissage était effectué en aval de la chirurgie). Suite à cela, seuls les animaux ayant une résection de l'hippocampe dorsal présentaient une amnésie rétrograde temporellement graduée. Plus l'apprentissage était réalisé en amont de la lésion hippocampique, plus l'information était maintenue en mémoire. Au contraire, plus l'encodage était temporellement proche de la lésion hippocampique, plus l'information était oubliée lors des rappels ultérieurs. Ainsi, des amnésies temporellement graduées ont été observées chez le rat suite à des lésions de l'hippocampe dorsal, et chez l'Homme suite à des atteintes du lobe temporal (Reed and Squire, 1998; Scoville and Milner, 1957). Avec ces expériences, Winocur retrouvait donc chez ses rats (présentant des lésions de l'hippocampe dorsal) les symptômes observés chez l'Homme (suite à des atteintes du lobe temporal). En effet, ces deux expériences de Winocur mettent en évidence le rôle majeur de l'hippocampe lors de l'encodage de la mémoire d'une part, mais aussi son désengagement lors de rappels à long terme (une fois l'information consolidée ailleurs, au niveau néocortical notamment - voir ci-après). En conséquence, une information encodée plusieurs jours avant une lésion hippocampique resterait en mémoire et pourrait être retrouvée lors du rappel.

Étude	Tâche	Technique	Résultats
Winocur (1990)	Transmission sociale	Lésion de l'Hpc dorsal avant l'apprentissage	Amnésie antérograde
		Apprentissage à différents temps avant la lésion	Amnésie rétrograde temporellement graduée
Kim et Fanselow (1992)	Conditionnement de peur	Lésion de l'Hpc à différents temps après l'apprentissage	Hpc requis lors de l'encodage et désengagé sur le long terme
Maviel <i>et al.</i> (2004)	Tâche spatiale (labyrinthe à 5 bras)	Analyse de l'expression de gènes d'expression précoce	Activation du cortex cingulaire antérieur (PFC) et du cortex rétrosplénial lors du rappel ancien
		Analyse de l'expression d'une protéine présynaptique	Réorganisation structurale au sein du PFC au rappel ancien
Restivo <i>et al.</i> (2009)	Conditionnement de peur	Étude des épines dendritiques	Augmentation de la densité des épines dans l'Hpc au rappel récent, et dans le cortex cingulaire antérieur au rappel ancien
Kitamura <i>et al.</i> (2017)	Conditionnement de peur	Inhibition optogénétique + Marquage de l'activité cellulaire	Implication de la connexion cortex entorhinal-PFC dans la formation d'une mémoire ancienne. Cellules à engrammes du PFC activées par l'Hpc et l'amygdale basolatérale

Figure 5. Tableau récapitulatif des études menées chez le rongeur en faveur de la théorie standard de la consolidation. Différentes études réalisées chez le rongeur viennent confirmer la théorie standard de la consolidation. En effet, ces études mettent en avant l'importance de l'hippocampe dans l'encodage puis son désengagement progressif au profit de structures néocorticales.
Hpc : hippocampe ; PFC : cortex préfrontal

Une autre étude de lésion hippocampique est venue quelques années plus tard confirmer cette théorie (Kim and Fanselow, 1992). Dans cette étude, les auteurs effectuaient un conditionnement de peur. Ils observaient ainsi que l'hippocampe était impliqué dans l'encodage d'une mémoire contextuelle lors de ce conditionnement (**Figure 5**). Durant cet apprentissage, l'animal apprend normalement lors de l'exposition à un contexte initialement neutre dans lequel il reçoit un léger choc électrique sur les pattes à associer ce contexte à l'évènement stressant – le contexte représente donc ici le stimulus conditionnel dont nous avons parlé précédemment (voir 1.2). Kim et Fanselow ont montré, comme de nombreux auteurs avant eux, que l'encodage de ce conditionnement de peur au contexte est bien dépendant de l'hippocampe puisqu'une lésion de celui-ci affectait les capacités des animaux à être conditionnés au contexte lors de la réexposition à ce dernier. De plus, leurs résultats montraient bien que l'hippocampe se désengage au cours du temps afin de devenir non nécessaire lors du rappel d'informations. En

effet, si la lésion de l'hippocampe était faite plusieurs jours après le conditionnement, celle-ci ne perturbait cette fois-ci en rien le rappel de ce dernier. Ainsi, différentes études de lésions ont mis en évidence l'importance fondamentale de l'hippocampe lors de l'encodage d'informations, mais semblent aussi confirmer le désengagement de cette structure au cours du temps (**Figure 5**). Il s'agit donc désormais de déterminer dans quelles structures cérébrales seraient stockées ces informations sur le long terme.

Des études ont donc été effectuées afin de déterminer les structures cérébrales mises en jeu lors du rappel à long terme. En 2004, Maviel et ses collaborateurs ont publié une étude mettant en évidence l'implication de structures néocorticales lors du rappel à long terme d'informations spatiales (Maviel et al., 2004). Pour ce faire, ces auteurs ont quantifié l'expression neuronale de différents gènes d'expression précoce (zif 268 et c-Fos, des gènes présentant une expression très rapide et transitoire reflétant l'activité neuronale) chez des souris afin de déterminer les structures actives lors de ce rappel à long terme (**Figure 5**). Ils ont ainsi observé une activation spécifique du cortex cingulaire antérieur (une aire du cortex préfrontal) et du cortex rétrosplénial au cours du rappel à long terme. Ces marquages suggèrent donc un recrutement de ces structures néocorticales lors du rappel d'un souvenir ancien. Les auteurs ont ensuite voulu savoir si ce recrutement de structures corticales sur le long terme s'accompagnait de réorganisations structurales au sein même des réseaux neuronaux de ces structures. Ils ont donc étudié le niveau d'expression d'une protéine présynaptique contrôlant la croissance axonale (protéine GAP-43) (Benowitz and Routtenberg, 1997) (**Figure 5**). Ils ont ainsi pu observer une augmentation de l'expression de GAP-43 dans le cortex préfrontal indiquant une réorganisation synaptique au sein de ce cortex. Maviel et ses collaborateurs suggèrent ainsi que le recrutement du cortex préfrontal lors du rappel à long terme pourrait être accompagné d'une réorganisation structurale au sein même des réseaux corticaux. Restivo et son équipe ont eux aussi observé une dynamique synaptique au sein de l'hippocampe et des structures néocorticales en étudiant les épines dendritiques (Restivo et al., 2009) (**Figure 5**). Ils ont réalisé un conditionnement de peur au contexte chez des souris. Ces souris ont été testées soit pour leur mémoire à court terme de ce contexte, soit pour leur mémoire à long terme. Les auteurs ont ainsi pu observer une augmentation de la densité des épines dendritiques dans l'aire CA1 de l'hippocampe uniquement lors du test de mémoire à court terme, et non lors du rappel à long terme. Au contraire, une augmentation de la densité des épines dendritiques a été observée dans le cortex cingulaire antérieur pour le rappel à long terme, et non lors du rappel à court terme. Ainsi, ces auteurs ont mis en évidence une plasticité structurelle au sein de l'hippocampe et du

cortex préfrontal qui serait en lien avec la réorganisation des réseaux semblant sous-tendre le rappel de l'information à plus ou moins long terme.

Une étude plus récente, réalisée par l'équipe de Tonegawa, vient apporter de nouveaux résultats supplémentaires en faveur de la théorie standard de la consolidation (Kitamura et al., 2017) (**Figure 5**). Ces auteurs se sont intéressés à la formation et à la maturation de traces mnésiques au niveau du cortex entorhinal, de l'hippocampe, du cortex préfrontal et de l'amygdale. Ils ont pour ce faire mis en œuvre plusieurs techniques dont des inhibitions optogénétiques (technique de biologie moléculaire grâce à laquelle les neurones sont rendus sensibles à la lumière grâce à l'insertion d'une opsine. Ainsi, à partir d'une stimulation optique, il est possible d'activer ou d'inhiber, au moment voulu, un ou plusieurs groupes de neurones choisis) et des marquages de l'activité cellulaire lors d'un conditionnement de peur au contexte réalisé chez des souris. Ainsi, après avoir inhibé optogénétiquement la voie néocorticale cortex entorhinal-cortex préfrontal pendant le conditionnement, les auteurs ont observé une perturbation de la mémoire à long terme ancienne (13 jours après le conditionnement) mais pas de la mémoire à long-terme récente (2 jours après le conditionnement). Ce résultat traduit un rôle important des connexions néocorticales (entre le cortex entorhinal et le cortex préfrontal) dans la formation d'une mémoire ancienne. De plus, ils ont pu observer que les cellules dites « à engrammes » (les cellules supportant la trace mnésique) du cortex préfrontal sont rapidement activées *via* des projections issues de l'hippocampe et de l'amygdale basolatérale. Avec le temps, les cellules à engramme du cortex préfrontal seraient progressivement recrutées pour participer à la trace mnésique alors que celles de l'hippocampe deviendraient de plus en plus silencieuses. Ce résultat renforce encore l'idée d'un désengagement de l'hippocampe au cours du temps, au profit de structures néocorticales qui seraient préférentiellement impliquées dans le rappel à long terme.

Ainsi, plusieurs études menées chez l'animal viennent confirmer les observations réalisées chez les patients présentant des lésions temporales. En effet, ces travaux vont dans le même sens, à savoir que l'hippocampe est tout d'abord indispensable à la mise en mémoire, à l'encodage d'informations. De plus, la notion de gradient temporel est confirmée dans les études réalisées chez le rongeur. En effet, les souvenirs encodés plusieurs jours avant une lésion hippocampique resteraient en mémoire même après cette lésion, contrairement à ceux encodés quelques heures avant que l'hippocampe ne soit lésé qui eux disparaîtraient de la mémoire. Ces résultats confirmeraient donc le désengagement de l'hippocampe lors du rappel à long terme.

De plus, après l'étape d'encodage, il semblerait que l'hippocampe agisse en coopération avec des structures néocorticales afin de « transférer » les nouvelles informations dans un réseau néocortical. Nous tenons à préciser ici que lorsqu'on parle de « transfert » de mémoire ou de trace mnésique, il ne s'agit pas d'un déplacement au sens propre de ces entités. En effet, par l'interaction entre ces structures cérébrales, une information initialement encodée dans une structure peut aussi être supportée par les réseaux neuronaux d'une autre structure. Sur le long terme, l'information deviendrait donc essentiellement supportée par un réseau néocortical, incluant notamment le cortex préfrontal médian (Bontempi et al., 1999; Frankland et al., 2004; Maviel et al., 2004). Ainsi, à long terme, la récupération des informations deviendrait dépendante de structures néocorticales, et donc indépendante de l'hippocampe. Néanmoins, dans l'élaboration de cette théorie standard de la consolidation, aucune différence n'est réalisée entre la consolidation systémique de mémoires épisodiques et celle de mémoires sémantiques. Nous allons maintenant décrire une deuxième théorie de la consolidation réalisant cette distinction entre mémoire épisodique et mémoire sémantique.

1.3.3. La théorie des traces multiples

Toutes les études s'intéressant à la consolidation systémique n'ont pas toutes validé le modèle standard. Des observations qui semblent en contradiction avec la théorie standard de la consolidation ont pu être observées chez des patients présentant des lésions du lobe temporal médian. En effet, plusieurs études ont pu décrire le cas de patients présentant des amnésies totales, c'est à dire non temporellement graduées, notamment dans le cadre de mémoires épisodiques. En 1995, Kartsounis et ses collaborateurs ont ainsi décrit le cas d'un patient présentant une lésion bilatérale des aires CA1 et CA2 de l'hippocampe (Kartsounis et al., 1995). Suite à de nombreux tests, de sévères amnésies antérograde mais aussi rétrograde ont effectivement pu être mises évidence chez ce patient. Néanmoins, aucun gradient temporel n'était observé lors de l'évaluation de sa mémoire épisodique. Le patient présentait une amnésie aussi bien pour des souvenirs d'enfance (anciens) que des souvenirs plus récents ayant eu lieu peu de temps avant sa lésion. D'autre part, une étude publiée en 1997 semble mettre en évidence un effet différentiel d'une lésion hippocampique sur la mémoire épisodique et la mémoire sémantique (Vargha-Khadem et al., 1997). Chez les trois patients de l'étude, il a été observé une diminution bilatérale du volume de l'hippocampe (de 43 à 61%). De plus, les tissus restants de l'hippocampe étaient sévèrement endommagés. Tous ces patients présentaient d'importants

déficits de la mémoire épisodique, comme attendus dans des cas de lésions hippocampiques bilatérales. Néanmoins, ils montraient des résultats tout justes légèrement inférieurs à la moyenne (et donc presque normaux) quand on s'intéressait à leur mémoire sémantique. Ainsi, alors que des atteintes de l'hippocampe semblaient profondément affecté leur mémoire épisodique, leur mémoire sémantique semblait être, elle, épargnée par ces différentes lésions hippocampiques. Ces résultats suggèrent donc un impact différentiel d'une lésion hippocampique sur la mémoire épisodique d'une part et la mémoire sémantique d'autre part. Il y aurait donc une dissociation fonctionnelle dans le traitement des informations épisodiques et sémantiques, les unes (épisodiques) restant sensibles (peut-être même de façon permanente) à une lésion de l'hippocampe, les autres (sémantiques) ne l'étant pas (ou peu). De plus, des travaux effectués chez le rongeur ont eux aussi mis en évidence des résultats contradictoires à la théorie standard de la consolidation. En effet, il a été montré chez la souris que l'inhibition optogénétique de l'hippocampe au moment du rappel à long terme d'une mémoire de peur contextuelle pouvait altérer ce rappel (Goshen et al., 2011). Ainsi, cette étude semble montrer que l'hippocampe serait toujours nécessaire lors d'un rappel à long terme d'une information contextuelle, donc épisodique, ce qui contredit l'assumption *princeps* de la théorie standard qui prédit le désengagement de cette structure au cours du temps.

Cette différence de traitement entre les informations épisodiques et sémantiques a provoqué la révision de la théorie standard de la consolidation et a donc généré l'émergence d'un nouveau modèle : la théorie des traces multiples. La première formulation de cette théorie a été proposée par Nadel et Moscovitch (Nadel and Moscovitch, 1997). Selon cette théorie, les rappels ultérieurs d'un souvenir engendreraient une multiplication des traces mnésiques associées à ce souvenir, et ce au sein d'un réseau hippocampo-cortical (**Figure 6**). En conséquence, grâce à la multiplicité des traces mnésiques hippocampo-corticales sous-tendant une information, une plus grande résistance des souvenirs aux lésions hippocampiques serait rendue possible. Ainsi, selon cette théorie, lorsque le lobe temporal médian n'est lésé que partiellement, un gradient temporel des amnésies serait donc observé. En effet, on peut facilement concevoir qu'un souvenir ancien ait été rappelé de nombreuses fois en mémoire. De ce fait, une multitude de traces mnésiques concernant ce souvenir ont ainsi pu être constituées. Cette multiplicité des traces concernant ce souvenir ancien (au contraire d'un souvenir plus récent sous-tendu par un nombre plus faible de traces) rendrait donc celui-ci beaucoup plus résistant à une lésion de l'hippocampe. De plus, comme une mémoire sémantique est censée être construite à partir de plusieurs mémoires épisodiques (comme on l'a mentionné

précédemment), on peut de la même façon concevoir qu'elles soient sous-tendues par une plus grande quantité de traces multiples, et donc de ce fait, qu'elles soient plus résistantes à une lésion de l'hippocampe (**Figure 6**). Au contraire, les souvenirs épisodiques resteraient, eux, toujours dépendants des représentations contextuelles de l'hippocampe et donc sensibles aux lésions totales de cette structure (donnant lieu à des amnésies rétrogrades totales, sans gradient temporel).

Ainsi, la théorie des traces multiples réalise une distinction entre consolidation de la mémoire épisodique et consolidation de la mémoire sémantique. A long terme, les mémoires épisodiques seraient encore dépendantes de l'hippocampe, ce qui serait moins le cas des mémoires sémantiques.

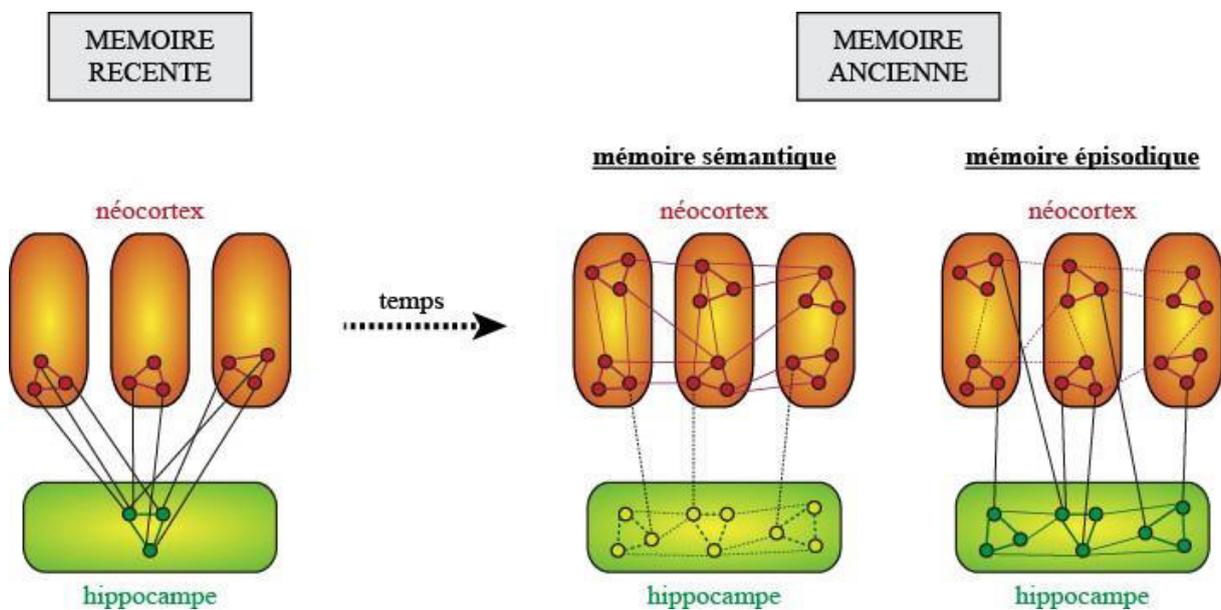


Figure 6. Théorie des traces multiples. L'encodage d'une nouvelle information induit la formation et la consolidation en mémoire récente d'une trace mnésique hippocampique qui serait connectée aux différentes traces néocorticales. Puis, selon la théorie des traces multiples, chaque rappel de l'information induit la formation d'une nouvelle trace mnésique hippocampique et néocorticale (d'où la multiplicité des neurones impliqués à droite). Les souvenirs sémantiques (représentant une version sommaire du souvenir) anciens seraient principalement dépendants du néocortex alors que les mémoires épisodiques (riches en détails contextuels) anciennes resteraient dépendantes de l'hippocampe. Figure reprise et modifiée à partir de Barry and Maguire, 2019.

1.3.4. La théorie de la transformation

Selon la théorie des traces multiples, une même information serait donc maintenue en mémoire à long terme à la fois grâce à des traces hippocampiques mais aussi grâce à des traces

néocorticales identiques. De ce fait, un même souvenir serait représenté de manière identique par des traces hippocampiques et néocorticales, ce qui le rendrait plus résistant à des lésions (ou inhibitions) de l'hippocampe. Néanmoins, les cas de lésions ne sont pas légion, et correspondent fort heureusement à des cas tout à fait particuliers. Des chercheurs ont donc proposé une version actualisée de la théorie des traces multiples pouvant s'appliquer à des situations plus physiologiques : la théorie de la transformation (Winocur et al., 2010a) (*Figure 7*). Cette nouvelle théorie ne s'oppose pas à la théorie des traces multiples mais vient nuancer cette dernière en réunissant toutes les hypothèses et résultats divergents sous un seul grand modèle de la mémoire.

La théorie de la transformation propose qu'un souvenir serait bien supporté par des traces hippocampiques et néocorticales. En revanche, ces traces ne seraient pas similaires, contrairement à ce que suggère la théorie des traces multiples, mais seraient différentes et supporteraient de ce fait différentes informations d'un même souvenir. En effet, on ferait ainsi une distinction entre d'une part des traces hippocampiques supportant des mémoires contextuelles, donc riches en détails, et d'autre part des traces néocorticales supportant des mémoires sémantiques, donc plus sommaires, d'un souvenir (Winocur et al., 2010b; Winocur and Moscovitch, 2011). Ainsi, lors du processus de consolidation systémique, il y aurait une « sémantisation » de l'information. La trace hippocampique contextuelle, riche en détails épisodiques, serait ainsi « transformée » en une trace néocorticale sémantique plus abstraite, d'où le nom de cette théorie dite de la « transformation » (*Figure 7*). En conséquence, selon la théorie de la transformation, une mémoire serait initialement hippocampique et épisodique. Cette mémoire épisodique resterait dépendante de l'hippocampe, et cela même à long terme, tant qu'elle est régulièrement réactivée. De plus, grâce à la multiplicité des mémoires hippocampiques épisodiques, une mémoire sémantique, issue de l'extraction des généralités entre ces différentes mémoires épisodiques, se constituerait en parallèle dans le néocortex. Ainsi, la trace initialement épisodique serait « transformée » avec le temps, grâce aux interactions hippocampe-néocortex, en une mémoire sémantique néocorticale. Ces traces mnésiques hippocampiques (épisodiques) et néocorticales (sémantiques) ne seraient pas indépendantes. Bien au contraire, elles interagiraient entre elles. Ainsi, selon les circonstances du rappel, ce sera l'une de ces deux mémoires (épisodique ou sémantique) qui serait évoquée. En effet, lors d'un rappel, les informations contextuelles et sémantiques pourraient donc resurgir indépendamment l'une de l'autre, ou bien de manière simultanée en fonction des stimuli induisant la remémoration du souvenir (Winocur et al., 2009). Ainsi, selon la théorie de

la transformation, la trace hippocampique - épisodique, contextuelle détaillée - pourrait être sollicitée même lors d'un rappel à long terme. Par exemple, dans le cadre d'un conditionnement de peur au contexte, si l'indice présenté lors du rappel à long terme (après un mois par exemple) est le contexte alors la trace hippocampique serait recrutée (Winocur et al., 2009). Néanmoins, une étude récente semble nuancer ce propos et montrer qu'avec le temps, les traces hippocampiques deviendraient malgré tout silencieuses au profit des traces néocorticales (Kitamura et al., 2017). En conclusion, on peut donc résumer la théorie de la transformation en trois points essentiels :

- 1) Un souvenir, appartenant à la mémoire épisodique, resterait dépendant de l'hippocampe, et cela tant que ce souvenir reste disponible (tant qu'on s'en rappelle). Néanmoins, quelques travaux récents semblent nuancer ce propos ;
- 2) Les multiples encodages d'une information multiplieraient les traces mnésiques de cette dernière dans un réseau hippocampo-cortical. De cette multiplicité des traces mnésiques dans ce réseau, les traces initialement épisodiques se « transformeraient » en traces néocorticales sémantiques, donnant lieu à une version plus sommaire du souvenir. Ainsi, alors que les informations épisodiques resteraient dépendantes de l'hippocampe, les informations sémantiques seraient dépendantes du néocortex ;
- 3) Les mémoires épisodiques et sémantiques interagiraient entre elles. Selon les circonstances du rappel, ce serait l'une de ces deux mémoires (épisodique ou sémantique) qui prendrait le dessus et qui serait évoqué lors de ce rappel. Ainsi, les informations contextuelles et sémantiques pourraient donc être rappelées indépendamment l'une de l'autre, ou bien de manière simultanée en fonction des stimuli induisant la remémoration du souvenir.

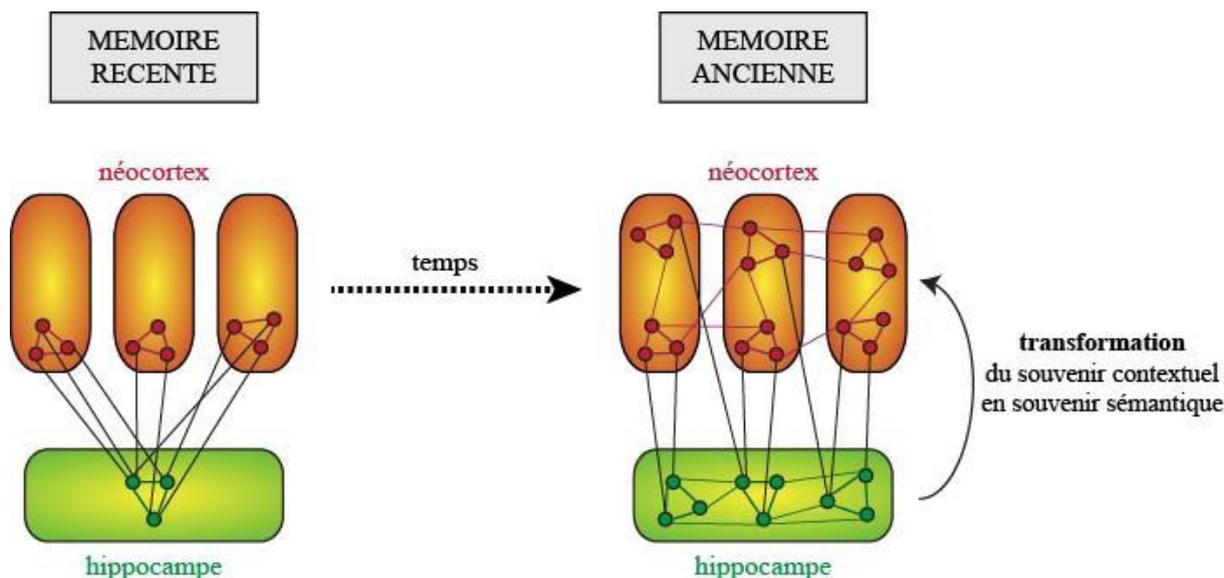


Figure 7. Théorie de la transformation. L'encodage d'une nouvelle information induit la formation et la consolidation en mémoire récente d'une trace mnésique hippocampique qui serait connectée aux différentes traces néocorticales. Puis, selon la théorie de la transformation, les traces mnésiques hippocampiques et néocorticales supporteraient différentes versions du souvenir. Initialement, les éléments contextuels et riches en détails seraient supportés par les traces hippocampiques. Puis, avec le temps, ces éléments seraient simplifiés et stockés dans le néocortex sous forme d'une mémoire sémantique plus sommaire. Figure reprise et modifiée à partir de Barry and Maguire, 2019.

En résumé, plusieurs hypothèses ont été proposées afin de comprendre les mécanismes de la mémoire à long terme. Bien que les différentes théories évoquées précédemment divergent les unes des autres, elles présentent néanmoins certaines similitudes. En effet, elles s'accordent toutes sur le fait que l'hippocampe tient un rôle primordial dans les processus de mémorisation et soutiennent l'idée d'un recrutement progressif des aires néocorticales au cours du temps. Le principal point divergent que l'on peut noter entre ces différentes théories concerne le rappel des informations. En effet, selon les circonstances du rappel à long terme des informations, différents réseaux neuronaux pourraient être mis en jeu (**Figure 8**).

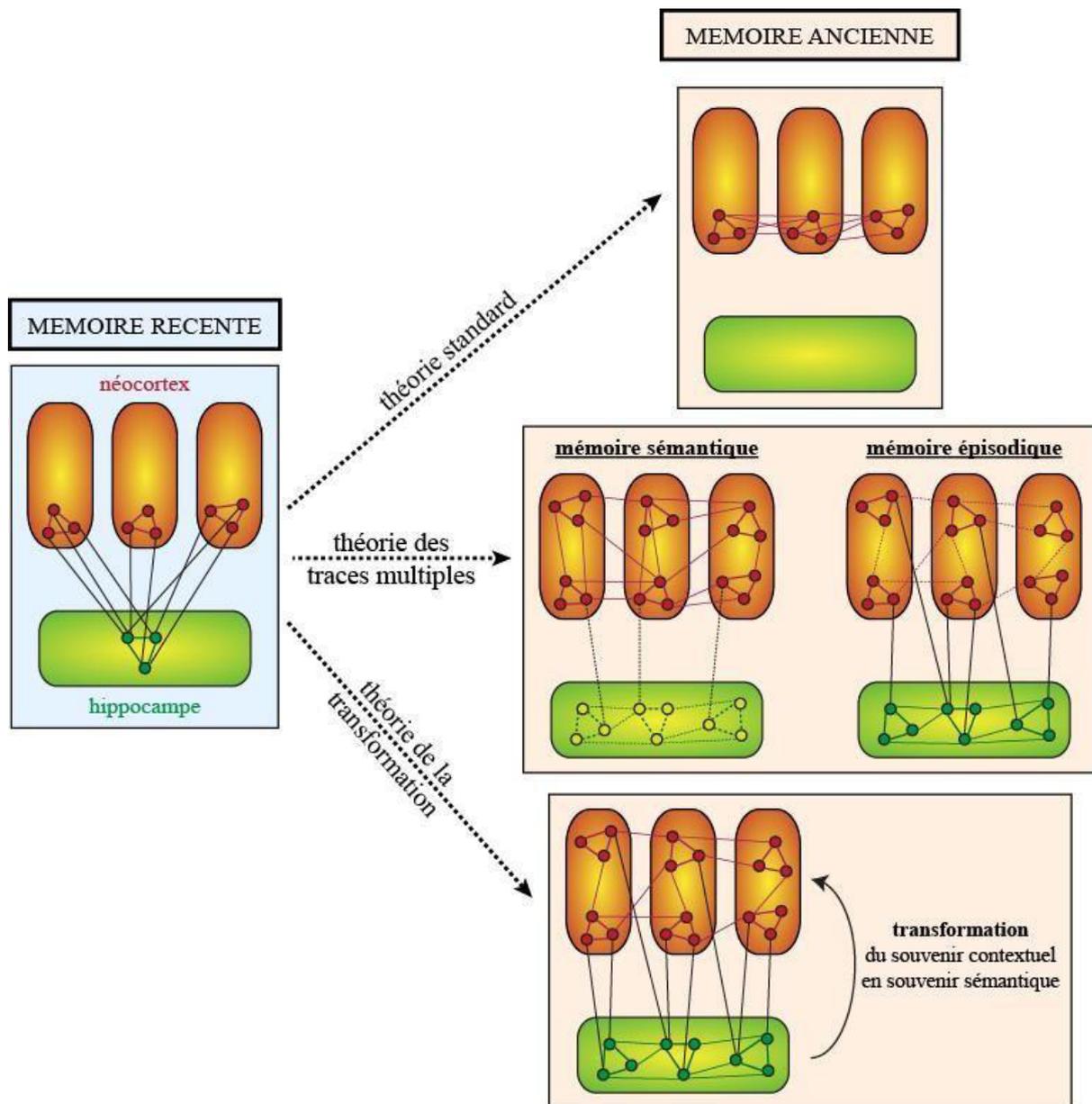


Figure 8. Les trois grandes théories de la consolidation. Ces trois théories s'accordent sur le recrutement initial de l'hippocampe lors des processus de mémorisation à court terme. De plus, dans ces trois théories se retrouve la notion de recrutement progressif du néocortex sur le long terme. Néanmoins, ces théories présentent des points divergents concernant le rappel des informations à long terme. Figure reprise et modifiée à partir de Barry and Maguire, 2019.

Nous avons ainsi décrit différents grands modèles de la consolidation mnésique. Dans le cadre de ce travail de thèse, nous nous sommes particulièrement intéressés à la consolidation de la mémoire émotionnelle. Nous allons donc à présent focaliser notre propos sur celle-ci.

1.4. La mémoire émotionnelle

« La peur justifiée est une excellente police d'assurance, bien sûr. Elle a sauvé et amélioré de nombreuses vies. »

Antonio Damasio (1944 -)

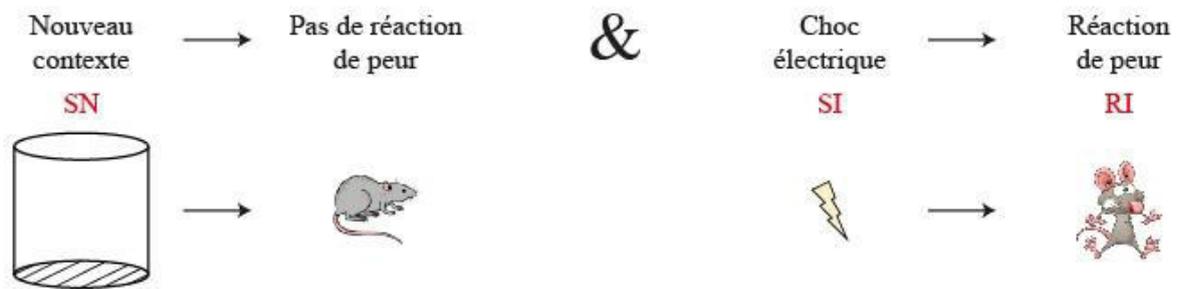
La lutte et la fuite (« *fight or flight* ») sont deux systèmes déclenchés par nos émotions, et plus particulièrement par la peur. Ce sont ces deux comportements qui nous ont permis d'échapper aux prédateurs, de nous souvenir et donc d'éviter un environnement potentiellement dangereux. Ainsi, notre peur, en engendrant ces comportements de lutte ou de fuite, nous a permis de survivre tout au long de l'évolution. La peur fait partie des six émotions principales initialement décrites par P. Ekman en 1972 à partir de l'analyse d'expressions faciales (Ekman, 1992). Cette détermination des émotions comprend la peur mais aussi la joie, la surprise, la colère, la tristesse et le dégoût. Cette classification en émotions primaires, qui est très arbitraire, a ensuite été enrichie (avec apparition d'autres émotions primaires telles que l'anticipation, la surprise ou encore l'admiration) pour finalement voir émerger les émotions dites « secondaires » qui résulteraient de l'association de deux émotions primaires (Plutchik, 1980). Ainsi, la peur serait une émotion primaire alors que l'anxiété, en étant la résultante de l'association de la peur à l'anticipation, serait une émotion secondaire.

Chez le rongeur, la mémoire émotionnelle, c'est-à-dire la mémoire d'un souvenir ayant suscité une émotion, est classiquement étudiée grâce à un conditionnement de peur, qui peut être contextuel ou indicé. En effet, le stimulus aversif peut être associé à un contexte (on parle alors d'un conditionnement contextuel) ou à un simple élément ou « indice » (« *cue* » en anglais) tel un son (il s'agit dans ce cas d'un conditionnement indicé). Dans cette thèse, nous nous sommes particulièrement intéressés au conditionnement de peur de type contextuel puisqu'il représente finalement bien le souvenir d'un événement (dans son ensemble) stressant ou traumatique tel qu'on peut le vivre de manière fort heureusement épisodique dans notre vie. C'est donc ce conditionnement que je vais maintenant présenter plus en détail.

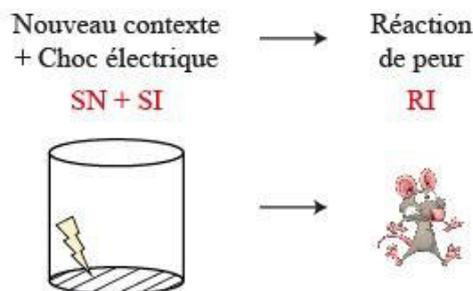
1.4.1. Le conditionnement de peur au contexte

Le conditionnement de peur au contexte est un conditionnement dit pavlovien. Il s'agit d'un apprentissage associatif, décrit par Pavlov, pour lequel nous pouvons décrire cinq variables : le stimulus neutre (SN), le stimulus inconditionnel (SI), la réponse inconditionnelle (RI), le stimulus conditionnel (SC) et la réponse conditionnelle (RC). Le SN est, comme son nom l'indique, un stimulus initialement neutre. Il n'est pas suffisant pour induire une peur à lui seul. Au contraire, le SI induit une réaction de peur de manière inconditionnelle (dans le cadre du conditionnement de peur), d'où son appellation « stimulus inconditionnel ». La réponse inconditionnelle est la réponse induite systématiquement en réaction à la présentation du SI. Le SC correspond au SN qui, après association au SI, est capable de déclencher une réponse devenue conditionnelle (RC) à lui seul, même en l'absence du SI. Ainsi, lors de la réalisation du conditionnement de peur au contexte, un nouveau contexte peut ainsi être présenté à l'animal. Ce nouveau contexte représente le SN puisqu'il n'induit initialement pas de peur chez celui-ci. Un choc électrique (le SI) peut alors être délivré lorsque l'animal se trouve dans ce nouveau contexte. L'animal peut alors exprimer sa peur à travers un comportement défensif stéréotypé, une immobilité comportementale appelée *freezing* (la RI). Enfin, suite au conditionnement, la présentation du contexte seul, devenu le SC, suffit à induire du *freezing* (devenu une RC) (**Figure 9**).

1) Avant le conditionnement



2) Pendant le conditionnement



3) Après le conditionnement

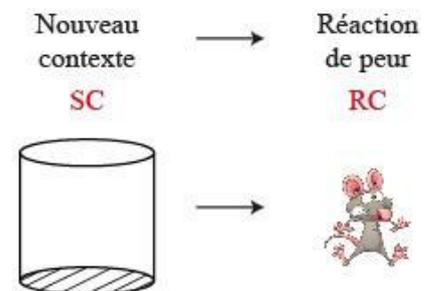


Figure 9. Conditionnement pavlovien. Lors du conditionnement de peur au contexte, un contexte initialement neutre (n'induisant pas de peur) est associé à un choc électrique (induisant une réaction de peur). L'animal associe le choc électrique au contexte, et lorsque l'animal est replacé ultérieurement dans ce contexte il exprime une réaction de peur envers ce contexte qui est donc devenu aversif pour l'animal.

SI : stimulus inconditionnel ; RI : réponse inconditionnelle ; SN : stimulus neutre ; SC : stimulus conditionnel ; RC : réponse conditionnelle.

Le conditionnement de peur contextuel consiste donc en l'association d'un choc électrique à un contexte nouveau. Le contexte correspond à ce qui est perçu de manière globale, comme un tout, à l'arrière-plan (« *background* ») du choc émotionnel. Ce contexte correspond à l'intégration d'un ensemble d'informations stables correspondant aux différentes modalités sensorielles et à l'activité motrice. Ce sont ces différents stimuli sensori-moteurs qui mis ensemble forment le contexte qui est associé à la peur (McClelland et al., 1995; Rudy and O'Reilly, 1999). Une étude a montré que le contexte ne se limite pas seulement à l'intégration sensori-motrice mais également à l'intégration de stimuli intéroceptifs (correspondant à l'état interne), d'influences sociales et temporelles, circadiennes en particulier (Maren et al., 2013). Ainsi, le contexte auquel est associé le choc électrique, et donc la peur, présente l'intégration complexe de signaux externes et internes perçus par l'animal au moment de l'expérience émotionnelle.

Ce type d'apprentissage permet notamment à l'animal d'éviter des lieux potentiellement dangereux afin d'optimiser sa survie. Il n'est donc pas surprenant que ce comportement ait été particulièrement conservé au cours de l'évolution et soit resté aussi robuste sur le long terme. En effet, suite à un conditionnement de peur au contexte, les animaux conservent une peur vis-à-vis de ce contexte plusieurs semaines après ce conditionnement (Anagnostaras et al., 1999; Kim and Fanselow, 1992). Ainsi, une mémoire de peur peut s'étudier à court terme (avec un rappel récent, généralement 24 heures après le conditionnement) mais aussi à long terme (avec un rappel ancien, pouvant être effectué 13 jours, 30 jours ou plus après le conditionnement (Kitamura et al., 2017; Sacco and Sacchetti, 2010)). Le maintien de la mémoire de peur est en outre déterminé par deux processus, médiés par le rappel, connus sous les termes de *reconsolidation* et d'*extinction*. Une unique session de rappel induit une reconsolidation de l'information de peur. En effet, pendant ce rappel, et d'après les théories actuelles, la mémoire de peur serait réactivée et de nouveau consolidée, donc *reconsolidée* (Nader et al., 2000) (**Figure 10**). Au contraire, de multiples réexpositions au contexte (dans le cadre du conditionnement de peur au contexte) sans le SI induit une diminution ou *extinction* de l'expression de la réponse de peur (**Figure 10**).

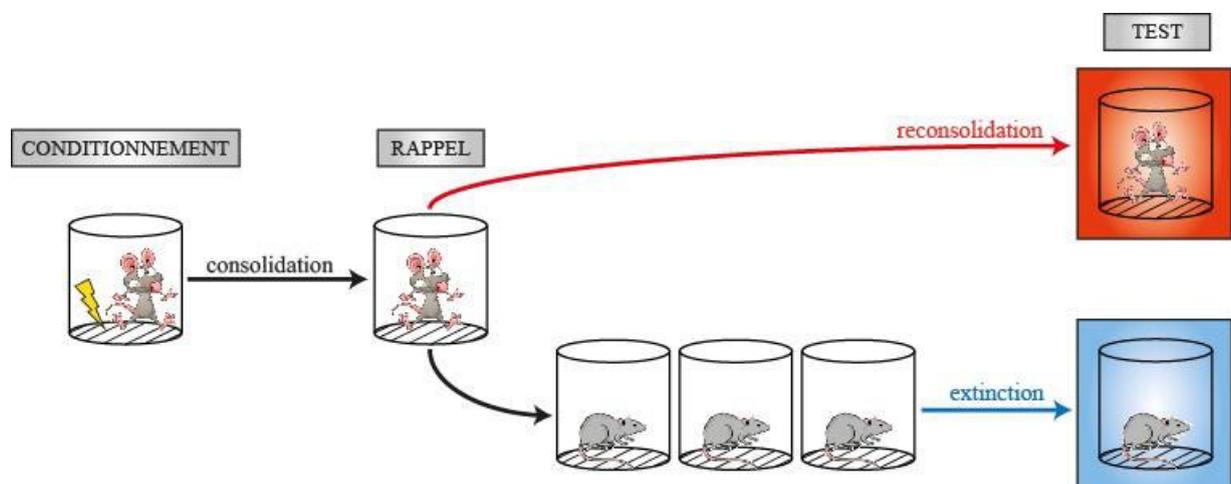


Figure 10. Reconsolidation et extinction du comportement de peur. Après le conditionnement, l'animal développe une peur envers un nouveau contexte. Alors qu'un seul rappel induit une reconsolidation de la mémoire de peur, de multiples réexpositions au contexte (sans le SI) induisent l'extinction de la mémoire de peur.

Contrairement à ce qu'on pourrait penser de prime abord, l'extinction n'est pas un effacement de la trace de peur initiale. Au contraire, durant l'extinction, une nouvelle trace, une trace de « non peur », serait formée et masquerait la trace de peur initialement formée lors du

conditionnement. La trace de peur initiale serait donc « dissimulée » derrière la trace de non peur. En conséquence, l'animal exprimerait moins de peur envers le contexte initial. Du fait que la trace initiale ne serait pas réellement effacée, mais seulement éclipsée par la nouvelle trace, la mémoire de peur provisoirement éteinte peut alors réapparaître de manière spontanée lorsque l'animal est replacé plusieurs mois plus tard (après l'extinction) dans le contexte ayant été initialement associé au SI. C'est ce qu'on appelle encore la récupération spontanée ou « *spontaneous recovery* » en anglais. Cette réapparition de la mémoire de peur peut aussi se faire *via* la réexposition au SC dans un nouveau contexte (« *renewal* ») ou *via* la réexposition au SI en l'absence du SC (« *reinstatement* ») (Quirk and Mueller, 2008). Néanmoins, ces processus de « *renewal* » et « *reinstatement* » ne seront pas étudiés dans le cadre de cette thèse et ne seront donc pas détaillés dans ce manuscrit.

Nous avons donc vu que le conditionnement de peur était une tâche classiquement utilisée dans le cadre des études portant sur la mémoire émotionnelle. Néanmoins, afin de pouvoir affirmer qu'un animal a appris ou se souvient d'une telle tâche comportementale, il faut être capable de quantifier sa peur. Pour ce faire, plusieurs outils sont à notre disposition. Nous allons à présent en décrire quelques-uns.

1.4.2. Evaluation de la mémoire de peur

Différents paramètres permettent d'estimer la mémoire de peur d'un animal. En effet, la peur de l'animal peut être quantifiée *via* son temps d'immobilisation (appelée *freezing* comme on l'a déjà dit), le niveau d'hormones libérées dans le sang reflétant le stress de l'animal (comme l'hormone corticotrope, la corticostérone ou le cortisol), ses vocalisations ultrasoniques émises autour de 22 kHz (Borszcz, 1995; Miczek et al., 1995; Schwarting and Wöhr, 2012; Theresia Kaltwasser, 1991; Wöhr et al., 2005), l'augmentation de la défécation (Fanselow, 1986), l'analgésie (Chance et al., 1977; Fanselow and Baackes, 1982), l'augmentation de la pression sanguine (Helmstetter and Tershner, 1994; LeDoux et al., 1983; Ledoux et al., 1983; Pappas et al., 1972), ou encore la modification du rythme cardiaque qui se traduit, selon les études, par une bradycardie (Hunt et al., 1997; Richardson et al., 1995) ou une tachycardie (LeDoux et al., 1984). Dans cette thèse, nous avons notamment estimé le niveau de peur de nos animaux grâce au *freezing*, le paramètre le plus étudié dans les études

comportementales portant sur le conditionnement de peur. Nous allons donc développer ce paramètre ci-dessous.

Le comportement de *freezing* correspond à l'immobilité complète de l'animal, à l'exception des muscles respiratoires. L'animal est donc immobile, en état d'alerte. Cela lui permet notamment de limiter le risque d'être repéré par un prédateur. De plus, cette immobilité comportementale permettrait aussi à l'animal de détecter plus rapidement la source de danger et donc d'être prêt à agir. En revanche, lors d'un conditionnement de peur, l'animal n'a pas la possibilité de fuir ou de repérer l'origine du danger. Ainsi, la seule réponse qu'il peut produire est le *freezing*. Cette immobilité serait notamment générée par l'activation de la substance grise périaqueducale par l'amygdale centrale (LeDoux et al., 1988) (**Figure 11**). Cette réponse comportementale est accompagnée d'une bradycardie, c'est-à-dire une diminution de la fréquence cardiaque (Koba et al., 2016). Selon l'étude de Koba, cette bradycardie résulterait de l'activation de la branche parasympathique du système nerveux autonome par la substance grise périaqueducale (elle-même activée par l'amygdale centrale) (**Figure 11**). De plus, pendant le *freezing*, l'axe corticotrope (constitué du complexe hypothalamo-pituitaire et des glandes surrénales) est activé par le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (lui-même également activé par l'amygdale centrale). Cette activation de l'axe corticotrope induit la libération de corticostérone, une hormone reflétant le stress chez les rongeurs (Herman et al., 2003) (**Figure 11**). En parallèle, l'amygdale centrale, *via* l'hypothalamus latéral, active la branche sympathique du système nerveux autonome, donnant lieu à une libération de corticostérone (*via* les glandes surrénales) d'une part, et une libération de noradrénaline d'autre part (**Figure 11**). La libération de noradrénaline sera notamment responsable d'une modification du rythme cardiaque et de la fréquence respiratoire, ainsi que d'une contraction des muscles lisses (**Figure 11**). Tous ces phénomènes contribuent à préparer l'animal à réagir face à un danger. L'ensemble de ces informations viscérales sont ensuite envoyées au cortex, *via* l'amygdale, afin de permettre une évaluation consciente des signaux internes, toujours dans le but de préparer l'animal à réagir face au danger.

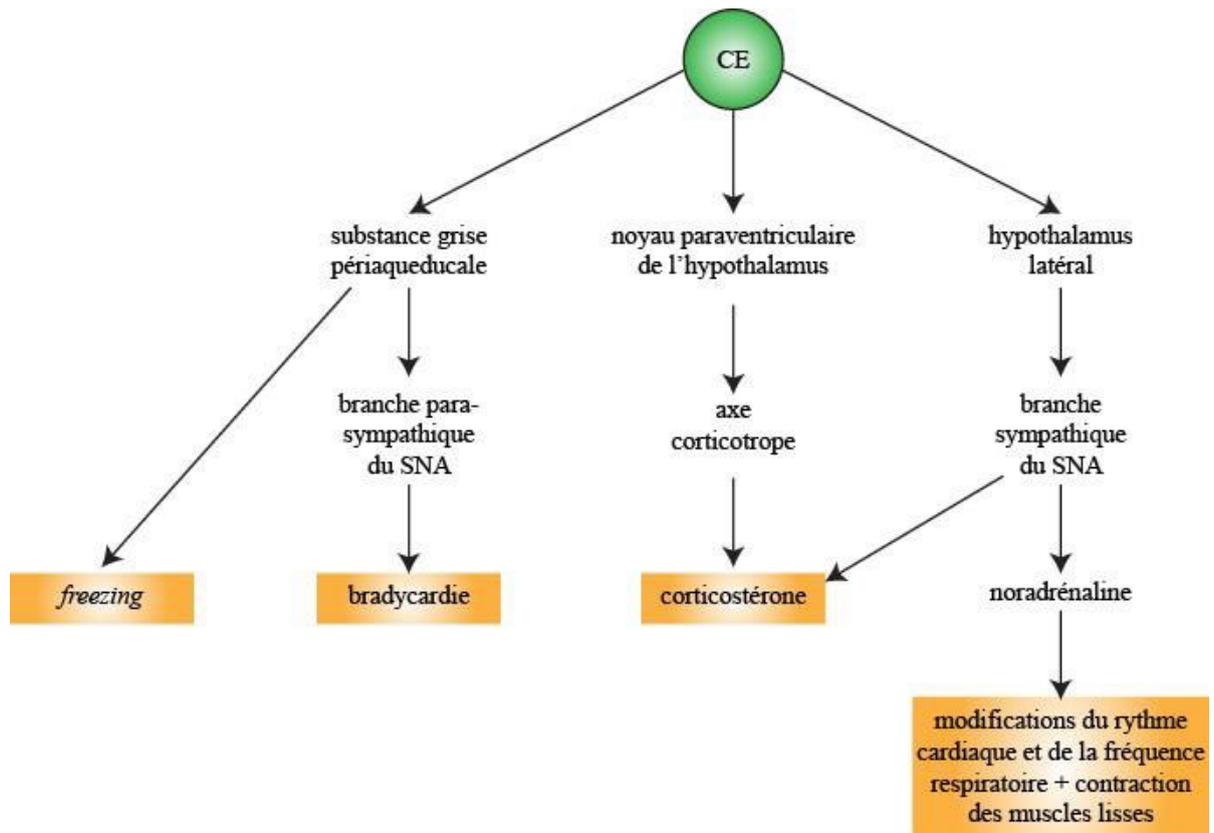


Figure 11. Le freezing est accompagné de différentes modifications internes. Pendant le freezing, nous pouvons observer une diminution du rythme cardiaque (bradycardie), une libération de corticostérone (hormone reflétant le stress), des modifications de la fréquence respiratoire et une contraction des muscles lisses. Toutes ces modifications internes sont orchestrées par l'amygdale centrale.
 CE : amygdale centrale, SNA : système nerveux autonome.

Cette immobilité comportementale peut être associée à des vocalisations ultrasoniques (Borszcz, 1995; Miczek et al., 1995; Schwarting and Wöhr, 2012; Theresia Kaltwasser, 1991; Wöhr et al., 2005). Ces vocalisations ultrasoniques correspondent à un cri de l'animal émis à une fréquence comprise entre 20 et 30 kHz (classiquement nommés « ultrasons de 22 kHz » dans la littérature) (**Figure 12**). Ces ultrasons reflètent le statut émotionnel de l'animal, plus précisément son niveau d'anxiété. Il a d'ailleurs été montré que la quantité de vocalisations ultrasoniques émises était positivement corrélée à l'augmentation de l'intensité des chocs électriques (Wöhr et al., 2005). En ce sens, les ultrasons à 22 kHz représentent un bon marqueur de la valeur aversive d'une situation. Il est à noter que ces ultrasons d'anxiété (à 22 kHz) sont à différencier de ceux émis autour de 50 kHz qui, eux, reflètent un état émotionnel beaucoup plus positif pour l'animal. Néanmoins, nous ne nous sommes pas intéressés aux vocalisations ultrasoniques de 50 kHz au cours de cette thèse. Nous ne détaillerons donc pas plus ces ultrasons dans ce manuscrit.

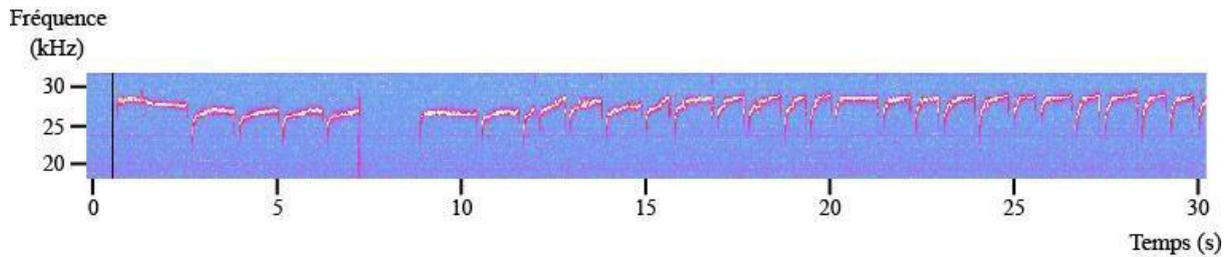


Figure 12. Exemple de vocalisations ultrasoniques émises lors d'un conditionnement de peur. Ces ultrasons de peur sont émis à une fréquence comprise entre 20 et 30 kHz (enregistrement personnel).

En plus de la quantification des ultrasons de 22 kHz, des tests comportementaux peuvent être effectués après les rappels du conditionnement de peur au contexte afin d'évaluer le niveau d'anxiété des animaux. De nombreux tests d'anxiété peuvent être utilisés : le labyrinthe en croix surélevé, l'*open field*, la *light-dark box*, etc.

Le conditionnement de peur au contexte est une tâche comportementale simple à mettre en œuvre. Néanmoins, sur le plan fonctionnel, la mise en mémoire de cette tâche simple est loin d'être aisée. Bien au contraire, elle nécessite le recrutement et l'interaction de nombreuses aires limbiques. Nous allons ici décrire quelques-unes des structures cérébrales requises lors des processus de mémoire émotionnelle et ayant fait l'objet d'études au cours de cette thèse.

1.4.3. Conditionnement de peur au contexte et structures cérébrales le sous-tendant

Il est important de bien connaître les réseaux de structures limbiques impliquées dans la mémoire de peur. En effet, les patients souffrant d'anxiété ou de stress post-traumatiques présentent notamment des troubles de la régulation de leurs émotions. Cette altération dans la régulation des émotions est associée à des modifications dans le fonctionnement et la transmission des circuits neuronaux impliqués dans la mémorisation de celles-ci (Indovina et al., 2011; Pitman et al., 2012; Rougemont-Bücking et al., 2011; Shin et al., 2005). Ainsi, nous allons décrire ci-dessous le réseau de la mémoire de peur, et plus particulièrement celui impliqué dans le conditionnement de peur au contexte, en nous focalisant sur quatre structures limbiques spécifiquement. En effet, de nombreuses structures, ainsi que les voies de communication entre ces structures, sont impliquées dans la formation et le maintien d'une mémoire émotionnelle, et plus particulièrement d'une mémoire de peur contextuelle. Les plus

connues sont l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal médian (Burgos-Robles et al., 2009; Jin and Maren, 2015; Kitamura et al., 2017; Lalumiere, 2014; LeDoux, 2000, 1997; McDonald, 1998; Moscarello and Maren, 2018; Takita et al., 2013; Yang and Liang, 2014). En effet, **l'amygdale** contiendrait notamment le versant émotionnel de cet apprentissage : elle permettrait de mémoriser le souvenir de l'évènement aversif. **L'hippocampe**, et plus principalement l'hippocampe dorsal, serait lui fortement impliqué le codage du contexte et des aspects épisodiques de cette mémoire de peur. Il serait ainsi plus spécifiquement impliqué dans la mémorisation du contexte dans lequel la peur aura été éprouvée. Une fois cette mémoire encodée, elle pourrait être conservée à plus long terme grâce à l'implication de structures néocorticales, et en particulier du **cortex préfrontal** qui permettrait le stockage durable de cette mémoire aversive. Néanmoins, bien que l'importance de ces trois structures dans le conditionnement de peur ne soit plus à remettre en cause, d'autres structures cérébrales, comme le **noyau accumbens**, joueraient un rôle important dans cet apprentissage. En effet, bien que le noyau accumbens soit initialement connu pour son rôle dans les comportements appétitifs, de nombreuses études ont mis en évidence son implication dans le conditionnement de peur (Bouchet et al., 2018; Lipski et al., 2017; Parkinson et al., 1999; Pedroza-Llinás et al., 2013; Yang and Liang, 2014).

L'amygdale

L'amygdale est divisée en plusieurs sous-régions dont les fonctions commencent à être bien connues. Elle est constituée de plusieurs complexes, eux-mêmes divisés en plusieurs noyaux pouvant eux aussi être subdivisés en plusieurs sous-noyaux. Tous ces différents noyaux de l'amygdale sont fortement interconnectés entre eux (Pitkänen et al., 1997; Samson and Paré, 2006; Smith and Paré, 1994; Viviani et al., 2011). Ainsi, étudier le rôle de l'amygdale dans la mémoire de peur revient à étudier et à différencier le rôle de chacun de ces complexes, voire noyaux, dans les processus mnésiques. Parmi tous les noyaux de l'amygdale, quelques-uns sont néanmoins beaucoup plus étudiés que d'autres, probablement à cause de leur importance physiologique dans la formation et la consolidation de la mémoire de peur. Il s'agit de l'amygdale latérale, l'amygdale basolatérale et de l'amygdale centrale. En plus de ces noyaux, des cellules intercalées sont retrouvées entre l'amygdale basolatérale et l'amygdale centrale (**Figure 13**). Ces cellules intercalées sont principalement GABAergiques (Nitecka and Ben-Ari, 1987; Paré and Smith, 1993), et donc inhibitrices. Les neurones principaux de l'amygdale basolatérale et de l'amygdale latérale, glutamatergiques (excitateurs), et qui projettent sur

l'amygdale centrale, réalisent aussi des connexions synaptiques avec ces cellules intercalées (Pitkänen et al., 1997; Royer et al., 1999). Ainsi, l'amygdale basolatérale et l'amygdale latérale peuvent influencer l'amygdale centrale à la fois directement *via* leurs connexions glutamatergiques mais aussi indirectement *via* l'activation des cellules intercalées inhibitrices. L'amygdale centrale est principalement constituée de neurones GABAergiques. Elle est constituée de deux sous-parties : le noyau central médial et le noyau central latéral, ce dernier inhibant de manière tonique le noyau central médial. La levée de cette inhibition induirait le *freezing* grâce à l'activation de neurones du noyau central médian qui activeraient à leur tour les neurones de la substance grise périaqueducale (Ciocchi et al., 2010).

Les différents noyaux de l'amygdale interagissent donc entre eux. De plus, l'amygdale est fortement interconnectée avec de nombreuses aires cérébrales. En effet, de très nombreuses structures du cerveau projettent sur l'amygdale (LeDoux, 2007) (**Figure 13A**). Alors que certaines structures (comme le thalamus, les cortex sensoriels ou encore les cortex associatifs) ne ciblent qu'un seul noyau amygdalien impliqué dans le conditionnement de peur, d'autres structures (comme l'hippocampe, le cortex entorhinal ou le cortex préfrontal médian) connectent plusieurs de ces noyaux (**Figure 13A**) (Kelley et al., 1982; LeDoux, 2007; McDonald et al., 1996; Pitkänen et al., 2005). De même, les noyaux amygdaliens, plus particulièrement l'amygdale basolatérale et l'amygdale centrale, projettent sur de nombreuses aires cérébrales (**Figure 13B**). En effet, l'amygdale basolatérale envoie des projections principalement sur le cortex préfrontal, le noyau accumbens et les cortex associatifs (Condé et al., 1995; Kelley et al., 1982; Kita and Kitai, 1990; LeDoux, 2007; Pitkänen et al., 2005). L'amygdale centrale, elle, projette notamment sur le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, la substance grise périaqueducale, l'hypothalamus latéral et des systèmes neuromodulateurs (LeDoux, 2007) (**Figure 13B**).

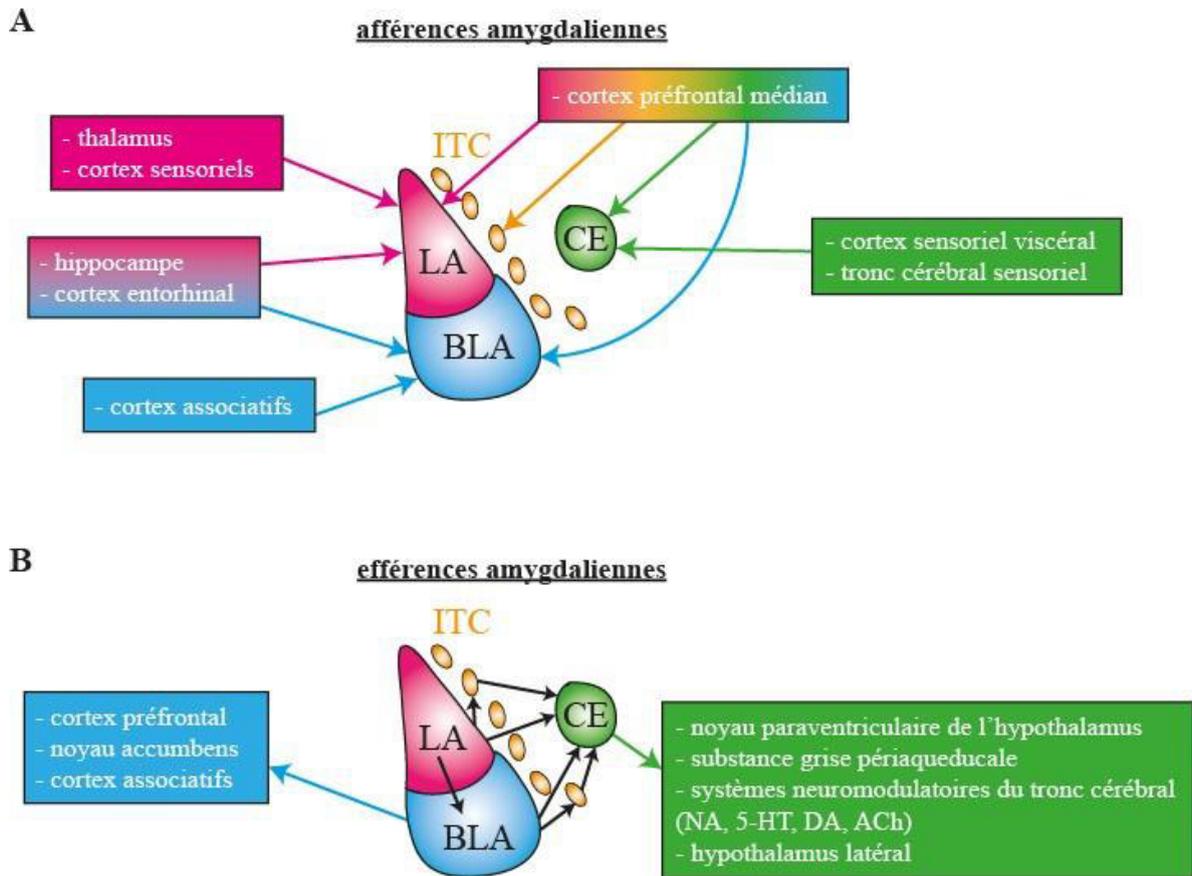


Figure 13. Connexions anatomiques de l'amygdale. (A) Afférences de l'amygdale. En rose sont représentées les projections arrivant à l'amygdale latérale, en bleu celles arrivant à l'amygdale basolatérale, en vert celles arrivant à l'amygdale centrale et en jaune celles arrivant aux cellules intercalées. (B) Efférences de l'amygdale. Les projections de l'amygdale basolatérale sont représentées en bleu et celles de l'amygdale centrale en vert. L'amygdale latérale projette sur l'amygdale basolatérale ainsi que sur l'amygdale centrale. L'amygdale basolatérale et les cellules intercalées projettent elles aussi sur l'amygdale centrale.

LA : amygdale latérale; BLA : amygdale basolatérale; CE : amygdale centrale; ITC : cellules intercalées. Figure reprise et modifiée à partir de Rodrigues et al., 2009.

L'amygdale est fortement interconnectée avec de nombreuses structures impliquées dans le conditionnement de peur (comme l'hippocampe, le thalamus ou encore la substance grise périaqueducale). En raison de ces nombreuses connexions, l'amygdale jouerait un rôle primordial dans l'association entre le stimulus conditionnel et le stimulus inconditionnel (Díaz-Mataix et al., 2014; Fanselow and Poulos, 2005; Goosens and Maren, 2001; Johansen et al., 2012, 2011; LeDoux, 2007). Néanmoins, lorsqu'on s'intéresse au support neuronal d'un stimulus conditionné, les noyaux de l'amygdale impliqués ne seraient pas les mêmes si l'on considère un stimulus conditionné contextuel (conditionnement contextuel) ou un stimulus conditionné auditif (conditionnement indicé). Ainsi, dans le cadre d'un conditionnement de peur contextuel, la convergence entre le stimulus conditionnel et le stimulus inconditionnel

aurait lieu dans l'amygdale basale (Onishi and Xavier, 2010) (**Figure 14A**) alors que cette convergence se ferait au niveau de l'amygdale latérale lors d'un conditionnement de peur indicé (McDonald, 1998; Pitkänen et al., 2005) (**Figure 14B**). Au cours du conditionnement de peur contextuel qui nous intéresse tout particulièrement ici, l'information concernant le stimulus conditionnel (le contexte) serait tout d'abord transmise de l'hippocampe dorsal vers l'hippocampe ventral. Cette information serait ensuite relayée à l'amygdale basolatérale, qui projette directement ou indirectement (*via* les cellules intercalées) sur l'amygdale centrale (Pitkänen et al., 1997). L'information concernant le stimulus inconditionnel (choc électrique) serait quant à elle transmise à l'amygdale latérale *via* le thalamus et le cortex somatosensoriel. L'amygdale latérale projette sur l'amygdale basolatérale où aura lieu la convergence entre les stimuli conditionnel (le contexte) et inconditionnel (le choc). L'amygdale basolatérale projette ensuite sur l'amygdale centrale, qui constituerait la voie de sortie de l'amygdale. L'amygdale centrale transmettrait alors l'information au tronc cérébral qui pourra induire la réponse comportementale (Kapp et al., 1979; LeDoux et al., 1988). En effet, l'amygdale centrale projette sur la substance grise périaqueducule induisant le *freezing*, l'émission de vocalisations ultrasoniques ainsi que l'analgésie. De plus, comme nous l'avons vu précédemment et illustré dans la **Figure 11**, l'amygdale centrale projette aussi sur l'hypothalamus latéral, qui activera le système nerveux autonome (responsable de la bradycardie, de la modification de la fréquence respiratoire et de la contraction des muscles lisses), ainsi que sur le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus responsable de la libération d'hormones de stress (corticoténone) (**Figure 14A**). L'amygdale serait donc impliquée dans l'apparition de marqueurs de stress comme le *freezing* (Blanchard and Blanchard, 1972), les vocalisations ultrasoniques (Goldstein et al., 1996), l'augmentation de la pression sanguine (Iwata et al., 1986) ou encore l'analgésie (Helmstetter, 1992).

Ainsi, différents noyaux de l'amygdale seraient mis en jeu lors du conditionnement de peur. En effet, plusieurs études utilisant différentes techniques d'investigation semblent montrer une implication de l'amygdale dans la mémoire émotionnelle, notamment dans la mémoire de peur. Des études de lésions (Kochli et al., 2015; Maren, 1999; Phillips and LeDoux, 1992), des enregistrements d'activités unitaires (Pelletier et al., 2005; Sun et al., 2015), ou d'injection de substances pharmacologiques (Gewirtz and Davis, 1997) ont été réalisés dans l'amygdale. Par exemple, une étude a montré que des vécus émotionnels provoquent un relargage d'hormones de stress qui induit une augmentation de l'activité unitaire des neurones amygdaliens, et cela sur le long terme (Pelletier et al., 2005). L'amygdale serait donc effectivement mise en jeu lors d'apprentissages émotionnels. L'amygdale est d'ailleurs requise lors des différentes phases de la mémorisation d'une peur. En effet, elle interviendrait dès l'encodage de la mémoire de peur (Davis, 1992; Fanselow, 2010; Fanselow and LeDoux, 1999; Fendt and Fanselow, 1999; Gewirtz and Davis, 1997; Heath et al., 2015; LeDoux, 1992; Maren, 1999). Par exemple, l'infusion d'AP5 (un antagoniste des récepteurs NMDA ; il s'agit donc d'un bloqueur de l'activité des neurones principaux, glutamatergiques, de l'amygdale) dans l'amygdale basolatérale avant le conditionnement empêche l'acquisition d'un conditionnement de peur (Gewirtz and Davis, 1997). Mais l'amygdale interviendrait aussi lors de la consolidation et du rappel de la mémoire de peur (Fanselow and LeDoux, 1999; Maren, 1999; Montes-Rodríguez et al., 2019; Torquatto et al., 2019). En 2019, Torquatto et collaborateurs ont publié une étude portant notamment sur l'implication de l'amygdale basolatérale dans la consolidation et le rappel de différents types de mémoire, dont le conditionnement de peur (Torquatto et al., 2019). Dans cette étude, les auteurs se sont intéressés à la contribution des récepteurs glutamatergiques de type AMPA perméables au calcium (CP-AMPA), exprimés au niveau de l'amygdale basolatérale, dans la consolidation et le rappel d'une mémoire de peur. En effet, ces CP-AMPA seraient impliqués dans les processus de plasticité synaptique (correspondant à la modulation de la force synaptique et sous-tendant probablement la mémoire (Dudai, 2004)) ainsi que dans les processus mémoriels (Clem and Haganir, 2010; Hong et al., 2013). Les auteurs ont tout d'abord observé que le blocage des CP-AMPA, par injection de NASPM (un antagoniste sélectif des CP-AMPA) dans l'amygdale basolatérale juste après le conditionnement induisait une diminution de l'expression de peur (quantifiée par le *freezing*) lors du test récent (à deux jours). Ainsi, ce blocage des CP-AMPA de l'amygdale basolatérale perturberait la consolidation de la mémoire de peur. De plus, il a été montré que l'expression des CP-AMPA était augmentée dans l'amygdale basolatérale lors du rappel de la mémoire (Hong et al., 2013). Torquatto et collaborateurs ont voulu tester ce résultat et ont donc

conditionné leurs animaux puis ont injecté le bloqueur des CP-AMPAR non pas juste après l'apprentissage (comme ils l'ont fait dans leur expérience précédente), mais 20 minutes avant le rappel de la mémoire de peur. Ils ont ainsi observé que les animaux dont les CP-AMPAR de l'amygdale basolatérale avaient été bloqués présentaient un niveau de *freezing* significativement plus faible que les animaux contrôles. Ces auteurs ont donc apporté une preuve expérimentale supplémentaire de l'implication des CP-AMPAR de l'amygdale basolatérale dans le rappel de la mémoire de peur. En conclusion, avec cette étude, Turquatto et collaborateurs ont mis en évidence l'importance de la transmission médiée par les CP-AMPAR de l'amygdale basolatérale dans la consolidation et le rappel de la mémoire de peur. Les CP-AMPAR étant impliqués dans la plasticité synaptique, il semblerait alors que les changements de force synaptique au sein même de l'amygdale soient nécessaires à la consolidation et au rappel d'une mémoire de peur.

Nous avons donc vu que l'amygdale était recrutée lors des différents processus de mémorisation d'une information de peur (encodage, consolidation et rappel). Cependant, selon plusieurs études, l'amygdale jouerait un rôle supplémentaire : elle influencerait le processus mnésique qui aurait lieu dans d'autres structures limbiques telles que l'hippocampe et le néocortex (McGaugh et al., 1990; Packard et al., 1994). En effet, McGaugh et ses collaborateurs ont publié en 1990 une revue de la littérature concernant différents travaux dans lesquels les systèmes adrénergiques, opioïdes et GABAergiques étaient affectés par l'injection de substances pharmacologiques chez des rongeurs *après* que ceux-ci aient acquis diverses tâches comportementales (évitements actifs, tâche en labyrinthe en Y). Dans ces études, l'injection des substances pharmacologiques affectait donc le *rappel* de ses tâches selon un effet temps- et dose-dépendant. Ainsi, les performances mnésiques des animaux étaient améliorées ou altérées selon la substance et la dose injectée. Dans les études citées par McGaugh, l'effet de ces substances pharmacologiques sur la mémoire était bloqué lorsque l'amygdale ou le *stria terminalis* (un faisceau efférent de l'amygdale) étaient lésés, ou alors lorsque ces structures étaient injectées avec des antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques. Ces études mettent donc en évidence le rôle de l'amygdale dans le rappel d'informations. En effet, l'amygdale pourrait moduler les performances aux rappels *via* ces récepteurs bêta-adrénergiques qui seraient sensibles à différents neuromodulateurs (des neurotransmetteurs capables de moduler à distance l'activité de plusieurs populations neuronales).

En conclusion, l'amygdale serait impliquée dans les différentes étapes de la mémoire émotionnelle (de l'encodage au rappel), notamment en modulant l'activité d'autres aires limbiques.

L'hippocampe

L'amygdale n'est pas la seule structure fortement impliquée dans la mémoire de peur. Dans le cas d'un conditionnement de peur au contexte, l'hippocampe jouerait lui aussi un rôle essentiel puisque le stimulus conditionné (le contexte) est détecté par l'hippocampe (Phillips and LeDoux, 1995).

L'hippocampe comporte deux sous-structures principales : le gyrus denté et la corne d'Ammon (CA). Cette dernière se subdivise en trois aires : CA1, CA2 et CA3. L'hippocampe reçoit des afférences issues du cortex entorhinal principalement. En effet, le cortex entorhinal projette sur le gyrus denté *via* la voie perforante. Cette voie perforante présente une composante médiale, véhiculant des informations principalement spatiales, et une composante latérale, véhiculant des informations non spatiales. De plus, il est à noter que les neurones de la couche II du cortex entorhinal projettent aussi directement sur ceux de l'aire CA3, alors que les neurones de la couche III du cortex entorhinal projettent eux directement sur ceux de l'aire CA1. Les différentes aires de l'hippocampe reçoivent donc des informations, notamment spatiales, en provenance du cortex entorhinal. D'une manière simple, on considère que les informations circulent ensuite au sein de l'hippocampe *via* un circuit dit « trisynaptique ». Ce circuit décrit en trois synapses principales (d'où son nom) permet le transfert d'informations du gyrus denté vers le subiculum (la voie de sortie de l'hippocampe), en passant par CA3 puis CA1. En effet, les neurones granulaires du gyrus denté qui reçoivent les informations en provenance du cortex entorhinal (synapse #1) se projettent sur les cellules pyramidales de CA3 *via* les fibres moussues (synapse #2). Ces neurones de CA3 peuvent ainsi transmettre eux même l'information reçue du gyrus denté sur les cellules pyramidales de l'aire CA1 *via* les collatérales de Schaffer (synapse #3) (**Figure 15**). Cependant le fonctionnement de ce réseau a été considérablement révisé en particulier par la découverte du rôle de CA2 comme filtre du transfert de l'information entre CA3 et CA1 (Dudek et al., 2016).

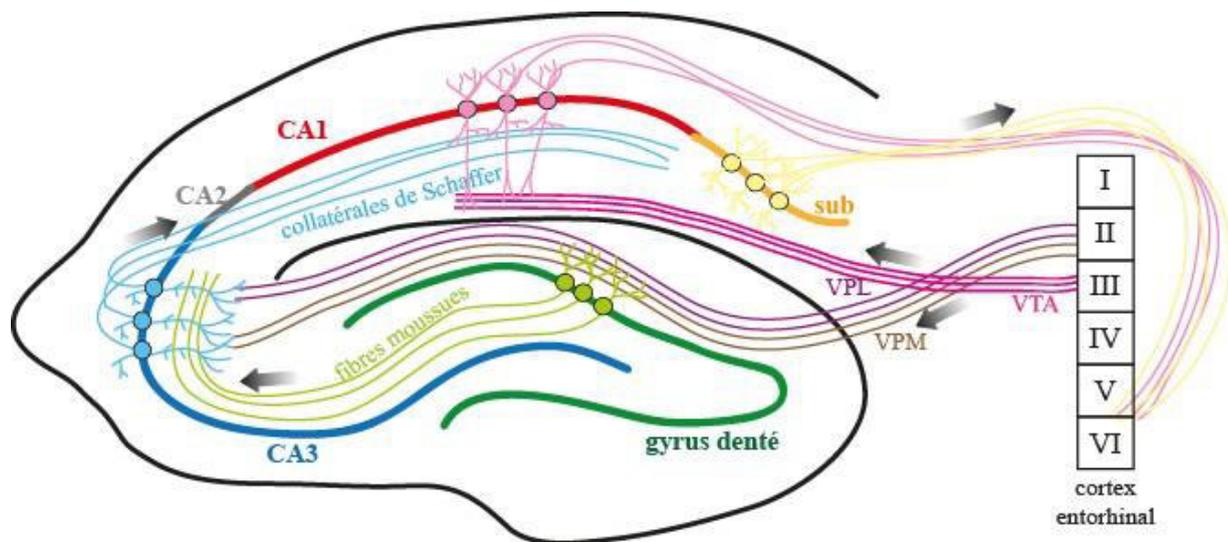


Figure 15. Connectivité anatomique intra-hippocampique. Les différentes aires de l'hippocampe sont représentées : le gyrus denté (vert), CA3 (bleu), CA2 (gris), CA1 (rouge) et le subiculum (jaune). A droite de la représentation de l'hippocampe est schématisé le cortex entorhinal et ses six couches. La VTA, la VPL et la VPM sont issues des couches III et II du cortex entorhinal et constituent les principales voies afférentes à l'hippocampe. La communication intra-hippocampique se fait via les fibres moussues (entre le gyrus denté et CA3) et les collatérales de Schaffer (entre CA3 et CA1). Les voies de sorties de l'hippocampe sont issues de CA1 et du subiculum et connectent les couches V et VI du cortex entorhinal. sub : subiculum ; VTA : voie temporo-ammonique ; VPL : voie perforante latérale ; VPM : voie perforante médiane. Les flèches représentent le sens de communication entre les aires. Figure reprise et modifiée à partir de Deng et al., (2010).

De nombreuses fonctions ont été attribuées à l'hippocampe : traitement des émotions, représentation spatiale (codage spatial), apprentissages émotionnels et contextuels. Cette grande diversité de fonctions sous-tendues par l'hippocampe serait la conséquence de sa ségrégation anatomique et donc de sa dissociation fonctionnelle. Effectivement, l'hippocampe se subdivise en deux grandes parties : l'hippocampe dorsal et l'hippocampe ventral. Il a été suggéré que l'hippocampe ventral, très interconnecté avec l'hypothalamus, sous-tendrait plutôt les fonctions émotionnelles, alors que l'hippocampe dorsal, très interconnecté avec le néocortex, serait impliqué dans les fonctions spatiales (Fanselow and Dong, 2010; Henke, 1990; Moser et al., 1995; Moser and Moser, 1998). Il a en effet été montré que des lésions de l'hippocampe ventral perturbaient le système de « coping » (l'ensemble des efforts produits afin de gérer des signaux internes et/ou externes considérés comme étant stressants ou anxiogènes par le sujet) (Henke, 1990), alors que des lésions de l'hippocampe dorsal seraient responsables d'une altération de la mémoire spatiale (Moser et al., 1995). En outre, nombreuses études ont apporté des preuves de l'implication de l'hippocampe ventral dans l'anxiété. Il a notamment été observé que des lésions de l'hippocampe ventral induisaient une diminution de l'anxiété de rongeurs, se traduisant par la diminution des défécations et de la

libération de corticostérone lors de l'exposition à un environnement fortement éclairé (et pourtant naturellement stressant pour l'animal non lésé), et par une augmentation du nombre de franchissements de bras ouverts (qui correspondent à des zones anxiogènes) lors d'un test de labyrinthe en croix surélevé (Kjelstrup et al., 2002). De plus, une étude plus récente a notamment mis en évidence une augmentation du nombre de franchissements des bras ouverts dans un labyrinthe en croix surélevé ainsi qu'une diminution de l'évitement du centre d'un « *open field* » (zone anxiogène pour les rongeurs) suite à l'inhibition optogénétique de la voie hippocampe ventral-cortex préfrontal médian chez des souris (Padilla-Coreano et al., 2016). Tous ces résultats sont en faveur d'un rôle de l'hippocampe ventral dans le traitement des émotions telles que la peur ou encore l'anxiété.

Dans cette thèse, nous avons réalisé un conditionnement de peur au contexte. Nous voulions notamment étudier le traitement de la partie contextuelle de cette tâche comportementale. Nous nous sommes donc intéressés plus particulièrement à la partie dorsale de l'hippocampe. Tout comme l'amygdale, l'hippocampe dorsal est aussi fortement impliqué dans le conditionnement de peur au contexte et ce à chaque étape mnésique : acquisition (Anagnostaras et al., 2001; Chang et al., 2008; Daumas et al., 2005; Fanselow, 2010; Heath et al., 2015), consolidation (Anagnostaras et al., 2001; Chang and Liang, 2012; Daumas et al., 2005; Ji et al., 2003; Kim and Fanselow, 1992; Maren et al., 1997), et rappel (Goshen et al., 2011; Lehmann et al., 2013). En effet, comme nous l'avons vu dans le chapitre sur la mémoire, des lésions de l'hippocampe induisent chez les sujets (humains comme rongeurs) des déficits d'encodage d'une mémoire contextuelle (Kim and Fanselow, 1992; Reed and Squire, 1998; Scoville and Milner, 1957; Winocur, 1990; Winocur et al., 2001), perturbant de ce fait l'acquisition d'un conditionnement de peur au contexte. De plus, il a été montré que l'infusion de scopolamine (un antagoniste des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine) dans l'hippocampe dorsal de rats, après encodage d'un conditionnement de peur au contexte, perturbe le rappel à 24h de ce conditionnement (Chang and Liang, 2012). L'activation des récepteurs muscariniques (à l'acétylcholine) de l'hippocampe dorsal serait donc nécessaire à la consolidation d'un apprentissage de peur contextuel. De plus, il a été montré chez la souris que l'inhibition optogénétique de l'aire CA1 de l'hippocampe dorsal lors du rappel à long terme de la mémoire de peur pouvait altérer les performances à ce test (Goshen et al., 2011). L'hippocampe dorsal serait donc aussi requis lors du rappel, même à long terme, d'une information de peur.

En conclusion, des études de lésions, d'inhibitions optogénétiques ou encore des études pharmacologiques ont apporté des preuves expérimentales de l'implication de l'hippocampe dorsal dans l'encodage, la consolidation et le rappel d'une mémoire de peur.

Le cortex préfrontal médian

Le cortex préfrontal médian est constitué de trois parties principales : le cortex cingulaire antérieur, le cortex prélimbique et le cortex infralimbique (Van Eden and Uylings, 1985) (**Figure 16A**). Le cortex cingulaire antérieur participerait principalement à la mémoire et aux comportements moteurs alors que les processus émotionnels reposeraient majoritairement sur le cortex infralimbique, et plus encore sur le cortex prélimbique (Heidbreder and Groenewegen, 2003; Vertes, 2006). Le cortex préfrontal médian possède de très nombreuses connexions anatomiques, notamment avec l'amygdale, l'hippocampe, le thalamus ou encore l'aire tegmentale ventrale (Groenewegen, 1988; Hoover and Vertes, 2007; McDonald et al., 1996; Thierry et al., 1973) (**Figure 16BC**). En effet, les différentes aires du cortex préfrontal médian reçoivent des projections distinctes. Par exemple, le cortex moteur envoie des projections vers le cortex précentral médian et le cortex cingulaire antérieur alors que l'amygdale basolatérale connecte majoritairement les cortex prélimbique et infralimbique (Rozeske et al., 2015) (**Figure 16B**). De même, les différentes aires du cortex préfrontal médian projettent sur des aires cérébrales distinctes. Par exemple, le cortex prélimbique projette sur le cortex paralimbique alors que le cortex infralimbique envoie des projections vers l'amygdale latérale (Rozeske et al., 2015) (**Figure 16C**).

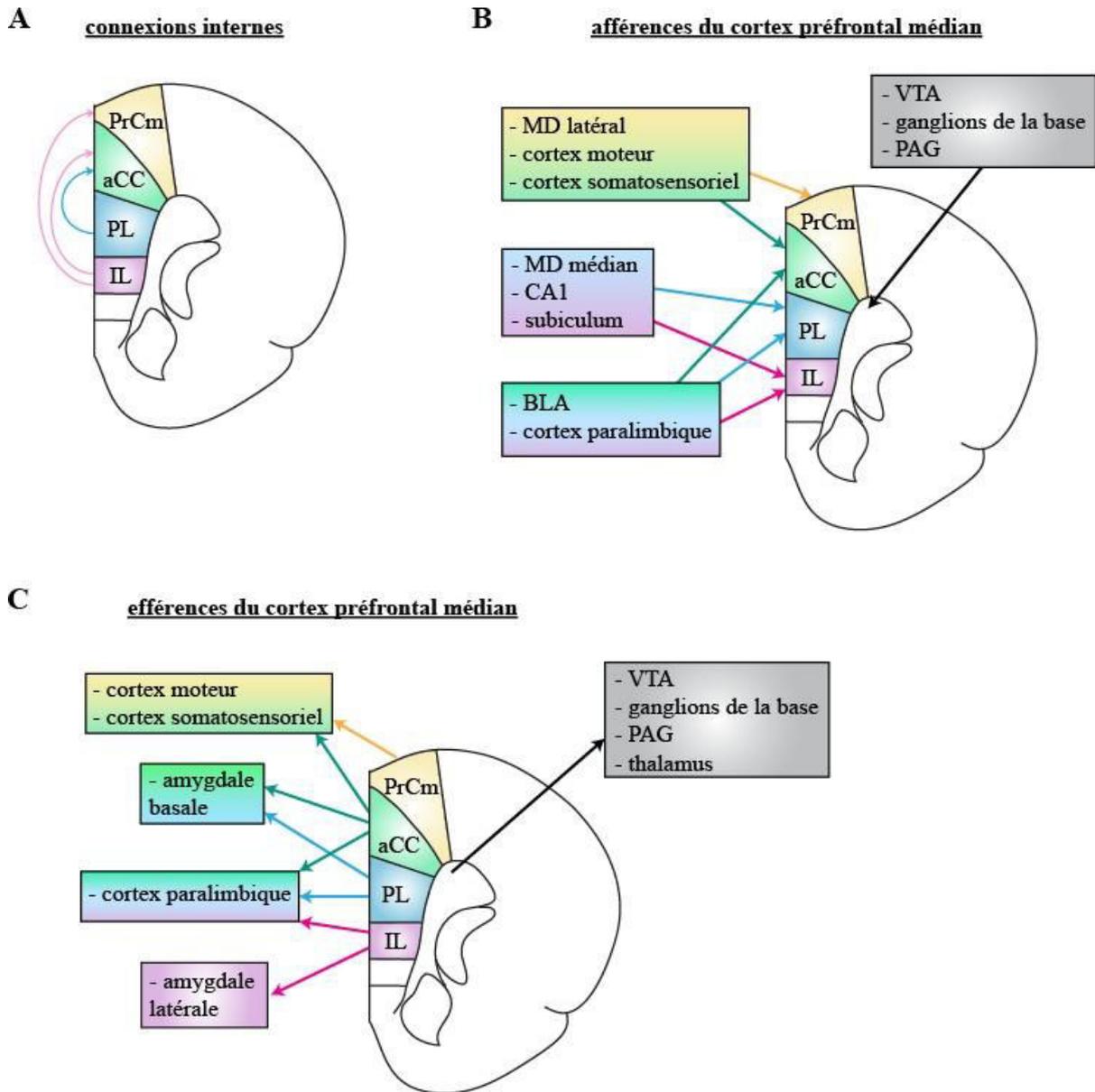


Figure 16. Connexions anatomiques du cortex préfrontal médian. (A) Connexions internes. Les cortex préfrontal médian est constitué de quatre aires : le PrCm, le aCC, le PL et l'IL. Le PL projette sur l'aCC. L'IL projette sur l'aCC et le PrCm. (B) Afférences du cortex préfrontal médian. Le cortex préfrontal médian reçoit de nombreuses projections pouvant connecter une ou plusieurs de ses plusieurs aires. Les afférences du PrCm sont représentées en jaune, celles de l'aCC en vert, celles du PL et bleu et celles de l'IL en violet. (C) Efférences du cortex préfrontal médian. De nombreuses projections anatomiques sont issues du cortex préfrontal médian. Les efférences du PrCm sont représentées en jaune, celles de l'aCC en vert, celles du PL et bleu et celles de l'IL en violet.

PrCm : cortex précentral médian ; aCC : cortex cingulaire antérieur ; PL : cortex prélimbique ; IL : cortex infralimbique ; MD : noyau médiodorsal du thalamus ; PAG : substance grise périaqueducale ; BLA : amygdale basolatérale ; VTA : aire tegmentale ventrale.

Pendant longtemps, il a été considéré que l'acquisition d'une mémoire de peur reposait principalement sur les interactions entre l'hippocampe et l'amygdale. Cependant, bien que le cortex préfrontal soit largement connu pour son implication dans la consolidation de la mémoire

de peur et son rappel ancien (Kitamura et al., 2017), des études d'imagerie réalisées chez l'Homme ont mis en évidence l'activation des cortex frontaux, notamment du cortex orbitofrontal postérieur et du cortex cingulaire antérieur, lors de l'acquisition du conditionnement de peur au contexte (Alvarez et al., 2008; Lang et al., 2009). L'implication du cortex préfrontal au cours de l'acquisition d'un conditionnement de peur a aussi été confirmée chez le rongeur. En effet, des études basées sur l'analyse de gènes d'expression précoce (des marqueurs d'activité neuronale) mettent en avant le rôle du cortex préfrontal dès l'acquisition de la mémoire de peur (Asok et al., 2013; Chakraborty et al., 2016; Heroux et al., 2017; Schreiber et al., 2014). Une augmentation du niveau d'expression de ces gènes d'expression précoce est effectivement observée dans le cortex préfrontal suite au conditionnement de peur, traduisant l'activation de cette structure limbique lors de l'acquisition d'une mémoire de peur. De plus, il a été montré que le blocage des récepteurs dopaminergiques D1 dans le cortex préfrontal dorso-médian avant le conditionnement induisait une diminution des quantités de *freezing* lors des rappels ultérieurs à ce conditionnement. Le signal dopaminergique médié par les récepteurs D1 au sein du cortex préfrontal médian jouerait donc un rôle important dans l'acquisition d'une mémoire de peur (Stubendorff et al., 2019). Ainsi, le cortex préfrontal serait effectivement impliqué dans l'acquisition de la mémoire de peur.

Le cortex préfrontal serait aussi mis en jeu lors du rappel de la mémoire de peur, que celle-ci soit récente ou ancienne. Comme nous l'avons vu dans la partie 1.3 (page 24) sur les différents modèles de la consolidation mnésique, de nombreux travaux ont confirmé l'implication du cortex préfrontal dans le rappel à long terme. En effet, il a été montré que l'injection de lidocaïne (un bloqueur des potentiels d'action) ou de CNQX (un antagoniste des récepteurs au glutamate de type AMPA) dans le cortex cingulaire antérieur perturbait le rappel d'une mémoire de peur ancienne (Einarsson et al., 2015; Frankland et al., 2004). En revanche, lorsque ces injections étaient réalisées dans le cortex prélimbique, les performances comportementales n'étaient pas affectées (Einarsson et al., 2015; Frankland et al., 2004). Néanmoins, d'autres études montrent que le cortex prélimbique serait bien impliqué dans le rappel d'informations, que ce soit à court ou à long terme. Cependant, les diverses projections du cortex prélimbique seraient recrutées de manière différentielle selon que le rappel de la mémoire de peur est précoce ou tardif. En effet, le cortex prélimbique serait impliqué dans le rappel précoce *via* ses projections vers l'amygdale basolatérale (Corcoran and Quirk, 2007; Sacco and Sacchetti, 2010; Sierra-Mercado et al., 2011) et dans le rappel ancien *via* ses projections sur le noyau paraventriculaire du thalamus (Sacco and Sacchetti, 2010).

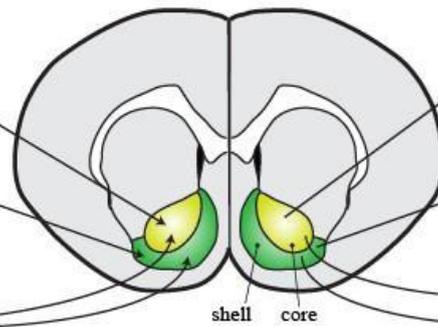
Enfin, le cortex infralimbique contribuerait à l'extinction de la mémoire de peur (Burgos-Robles et al., 2007; Chang and Maren, 2010; Do-Monte et al., 2015). Dans l'étude de Do-Monte et collaborateurs, les auteurs ont notamment réalisé des inhibitions optogénétiques du cortex infralimbique pendant les sessions d'extinction d'un conditionnement de peur, ainsi que lors du rappel suivant l'extinction de ce conditionnement. L'inhibition de l'infralimbique pendant les sessions d'extinction n'avait pas d'effet sur ces dernières mais perturbait les performances comportementales lors du rappel qui suivait cette extinction. Ce résultat suggère que l'activité du cortex infralimbique serait nécessaire pendant les sessions d'extinction afin de former une trace de cette extinction de la mémoire de peur.

Le noyau accumbens

Le noyau accumbens est un noyau cérébral appartenant aux ganglions de la base, et plus précisément au striatum ventral. Le noyau accumbens comporte deux zones bien distinctes : le « *core* » (le noyau) et le « *shell* » (la coquille). Le *core* et le *shell* sont principalement constitués de neurones de projection épineux (Meredith, 1999). Des interneurones locaux, notamment des neurones cholinergiques et des neurones à parvalbumine, sont aussi présents dans le noyau accumbens mais dans une quantité bien plus réduite (Kawaguchi et al., 1995). Le *core* et le *shell* se distinguent l'un de l'autre notamment par leurs afférences. En effet, alors que le *core* reçoit des projections principalement issues de l'amygdale rostrale/antérieure et des parties dorsales du cortex prélimbique et du cortex insulaire agranulaire dorsal, le *shell* reçoit des projections issues de l'amygdale caudale/postérieure, de l'hippocampe et des parties ventrales des cortex prélimbique, infralimbique, orbital médian et insulaire agranulaire ventral (Brog et al., 1993) (**Figure 17**). De même, le *core* et le *shell* se distinguent par leurs efférences. En effet, alors que le *core* projette plutôt sur le noyau paraventriculaire du thalamus et la substance noire *pars reticularis*, le *shell* envoie des projections vers la substance noire *pars compacta*, l'hypothalamus latéral ou encore l'aire préoptique latérale (Zahm and Brog, 1992).

afférences du noyau accumbens

- mPFC dorsal
 - ML et IL du thalamus
 - Amy rostrale
 - SN
- mPFC ventral
 - PV du thalamus
 - Amy caudale
 - HPC dorsal et ventral
- VTA
 - pallidum ventral



efférences du noyau accumbens

- PV subcommissural
 - SN pars reticularis
- SN pars compacta
 - hypothalamus latéral
 - aire préoptique latérale
 - mésencéphale caudal
- VTA
 - pallidum ventral

Figure 17. Connexions anatomiques du noyau accumbens. Le noyau accumbens reçoit de nombreuses afférences qui projettent préférentiellement sur le core ou le shell. De même, le core et le shell projettent sur des structures (ou parties de structures) différentes.

mPFC : cortex préfrontal médian ; ML : noyau médian du thalamus ; IL : noyau intralaminaire du thalamus ; SN : substance noire ; PV : noyau paraventriculaire du thalamus ; Amy : amygdale ; HPC : hippocampe ; VTA : aire tegmentale ventrale.

Le noyau accumbens est initialement connu pour ses rôles dans la prise alimentaire (Kelley, 2004; Soria-Gómez et al., 2007), l'addiction (Di Chiara and Bassareo, 2007; Kelley, 2004; Soria-Gómez et al., 2007) et les comportements moteurs (Swanson et al., 1997; Zahm, 2000). Néanmoins, ce noyau est aussi impliqué dans la mémoire de peur, que ce soit pendant la phase d'acquisition (Haralambous and Westbrook, 1999; Wendler et al., 2014) ou bien pendant celle de rappel (Badrinarayan et al., 2012; Holtzman-Assif et al., 2010; Levita et al., 2002; Wendler et al., 2014) de cette mémoire de peur. En effet, en 2014, Wendler et collaborateurs ont testé l'effet de lésions de différents noyaux des ganglions de la base sur l'acquisition et le rappel d'un conditionnement de peur et d'une tâche d'évitement chez des rats (Wendler et al., 2014). Pour ce faire, ils ont réalisé des lésions bilatérales du *core* du noyau accumbens ainsi que du striatum dorsomédial et du striatum dorsolatéral. Les auteurs ont ainsi observé que seules les lésions du *core* du noyau accumbens induisaient une diminution de l'expression de la réponse conditionnée (le *freezing*) lors de l'apprentissage du conditionnement de peur et de la tâche d'évitement. Les animaux étaient ensuite testés le lendemain du conditionnement de peur. De même, lors de ce test, seuls les animaux présentant des lésions du *core* ont démontré une diminution de leurs performances comportementales, se traduisant par une diminution de leur niveau de *freezing*.

Le noyau accumbens reçoit d'importantes projections dopaminergiques, principalement en provenance de l'aire tegmentale ventrale (Lisman and Grace, 2005). De plus, il a été montré que la dopamine serait impliquée dans l'extinction de la mémoire de peur (Abraham et al., 2014;

Haaker et al., 2013). En effet, Haaker et collaborateurs ont injecté chez des souris de la L-Dopa (un précurseur de la dopamine) ou une solution saline (solution contrôle) après l'extinction d'une mémoire de peur (Haaker et al., 2013). Les auteurs ont observé que l'injection de L-Dopa induisait une diminution de la réponse de peur (*freezing*), par rapport à l'injection de la solution contrôle, lors des tests d'extinction. L'injection de L-Dopa limitait donc le processus de « *spontaneous recovery* » (ou récupération spontanée) de la mémoire de peur. Les auteurs ont ensuite voulu confirmer ces résultats chez l'Homme. Les sujets, après avoir subi une tâche de conditionnement de peur, ingéraient soit un placebo soit de la L-Dopa. Les auteurs observaient des résultats similaires à ceux décrits chez la souris, à savoir qu'une prise de L-Dopa réduisait la récupération spontanée de la mémoire de peur par rapport à une prise de placebo. La dopamine serait donc impliquée dans l'extinction de la mémoire de peur aussi bien chez les rongeurs que chez l'Homme. Le noyau accumbens recevant de fortes projections dopaminergiques, des études ont donc été menées afin de découvrir si le rôle du noyau accumbens dans la mémoire de peur pourrait notamment être médié par la dopamine. Des auteurs ont utilisé une méthode de voltamétrie cyclique à balayage rapide (ou « *fast-scan cyclic voltammetry* ») afin de détecter des modifications de la transmission dopaminergique en temps réel (Badrinarayan et al., 2012). Pour ce faire, ils ont implanté une électrode conçue à partir de fibres de carbone (permettant la détection de neurotransmetteurs, de métabolites ainsi que d'hormones) dans le *core* et le *shell* du noyau accumbens de rats. Après une période de récupération post-opératoire, les animaux subissaient un conditionnement de peur indicé puis un protocole d'extinction de cette mémoire de peur. Les auteurs observaient dans ces conditions que la présentation du son (lors du protocole d'extinction) induisait une augmentation de la libération de dopamine dans le *shell* et une diminution dans le *core*. De plus, dans une autre étude, il a été montré qu'une inhibition des récepteurs dopaminergiques D2 du noyau accumbens altérerait l'extinction de la mémoire de peur (Holtzman-Assif et al., 2010). Ainsi, il semblerait que le noyau accumbens jouerait bien un rôle dans l'extinction de la mémoire de peur et que ce rôle soit notamment médié par le signal dopaminergique au sein de cette structure limbique.

Connexions anatomiques entre ces structures limbiques

Nous avons vu ci-dessus que l'amygdale, l'hippocampe dorsal, le cortex préfrontal médian ainsi que le noyau accumbens seraient nécessaires à l'établissement et/ou au rappel d'une mémoire de peur. Néanmoins, ces structures n'agiraient pas de manière isolée les unes

des autres. Bien au contraire, ces aires limbiques sont anatomiquement connectées entre elles. Ensemble, elles forment donc un réseau limbique largement impliqué dans la mémoire de peur.

En effet, des connexions anatomiques denses ont été identifiées entre l'amygdale, l'hippocampe, le cortex préfrontal et le noyau accumbens (**Figure 18**). Tout d'abord, l'amygdale envoie des projections excitatrices sur plusieurs structures limbiques, notamment l'hippocampe dorsal, le cortex préfrontal médian et le noyau accumbens (Brog et al., 1993; Condé et al., 1995; Groenewegen et al., 1999; Kelley et al., 1982; Kita and Kitai, 1990; Pitkänen et al., 2005; Salzman and Fusi, 2010; Wright et al., 1996; Yang and Mogenson, 1984; Yim and Mogenson, 1982; Zahm and Brog, 1992). En effet, l'amygdale basolatérale projette massivement sur le cortex préfrontal médian, et notamment sur le cortex prélimbique et le cortex infralimbique. En retour, les neurones excitateurs du cortex préfrontal médian projettent à la fois sur l'amygdale basolatérale et le noyau central de l'amygdale (DeFelipe and Fariñas, 1992; Gabbott et al., 2005; McDonald et al., 1996; Pinto and Sesack, 2008, 2000; Salzman and Fusi, 2010) (**Figure 18**). En revanche, le cortex préfrontal médian ne projette pas directement sur l'hippocampe, mais indirectement sur celui-ci *via* l'amygdale, le cortex entorhinal ou encore le thalamus (Vertes, 2006). Des neurones excitateurs de l'hippocampe ventral, et en moindre mesure de l'hippocampe dorsal, projettent sur les cortex prélimbique et infralimbique (Hoover and Vertes, 2007; Salzman and Fusi, 2010). De plus, l'hippocampe dorsal projette indirectement sur l'amygdale *via* l'hippocampe ventral (Anagnostaras et al., 2001; Maren and Fanselow, 1995). Enfin, l'hippocampe et le cortex préfrontal médian sont connectés entre eux et convergent tous les deux sur le noyau accumbens (Brog et al., 1993; Groenewegen et al., 1999, 1987; Heidbreder and Groenewegen, 2003; Jay and Witter, 1991; Kelley and Domesick, 1982; Zahm and Brog, 1992). Les projections que reçoit le noyau accumbens en provenance du cortex préfrontal sont de nature excitatrice (Brady and O'Donnell, 2004; Montaron et al., 1996; Sesack and Pickel, 1992). Ainsi, l'amygdale, l'hippocampe, le cortex préfrontal médian et le noyau accumbens sont bien anatomiquement connectés entre eux (**Figure 18**). De plus, dans une étude que j'ai récemment menée au laboratoire (données personnelles non publiées), nous avons observé, *via* l'injection de la sous-unité B de la toxine cholérique (un marqueur rétrograde permettant de mettre en évidence des connexions anatomiques directes), que l'hippocampe dorsal envoie des projections sur le cortex préfrontal médian (prélimbique) ainsi que sur le noyau accumbens (*shell*). De manière intéressante nous avons observé des colocalisations de marquages dans l'hippocampe dorsal suggérant que certains neurones de ce dernier projettent à la fois sur le cortex préfrontal médian et le noyau accumbens.

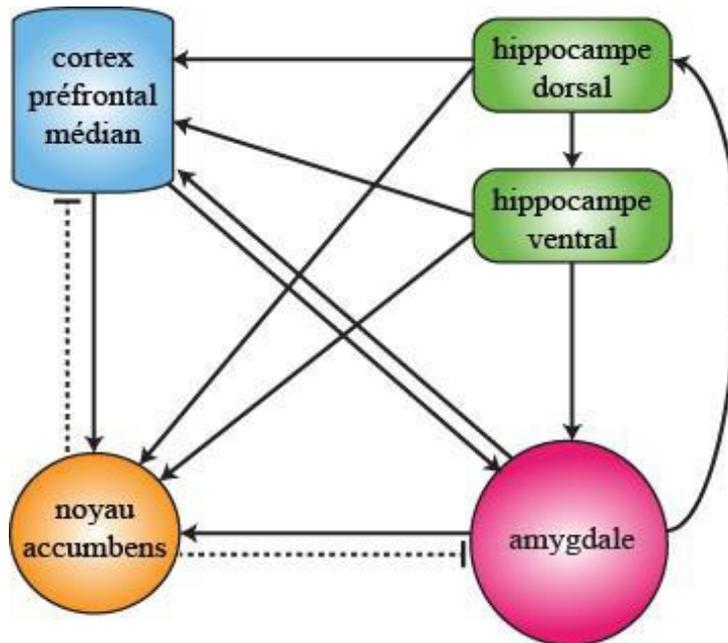


Figure 18. Schéma simplifié des connexions anatomiques entre l'amygdale, l'hippocampe, le cortex préfrontal et le noyau accumbens. Ces structures limbiques sont anatomiquement connectées entre elles. Les flèches pleines indiquent les transmissions excitatrices alors que les flèches en pointillés correspondent aux transmissions inhibitrices.

Fonctions des voies de connexions entre ces structures limbiques dans les processus de mémoire émotionnelle

En plus de leurs connexions anatomiques, ces aires limbiques sont aussi liées entre elles sur le plan fonctionnel. En effet, la communication entre l'amygdale, l'hippocampe, le cortex préfrontal et le noyau accumbens semble être nécessaire à l'établissement, au maintien et au rappel d'une mémoire de peur.

Les travaux sur les aires néocorticales, et le cortex visuel en particulier, ont montré que les connexions entre aires cérébrales sont essentielles aux fonctions cérébrales. Tout d'abord, lors de l'acquisition de la mémoire de peur, l'amygdale interagirait très fortement avec l'hippocampe. L'interaction entre ces deux structures dans les processus mnésiques a été largement décrite dans la littérature (Desmedt et al., 2015). De plus, comme nous l'avons vu précédemment, l'amygdale permettrait notamment de créer une mémoire de peur en associant l'information du stimulus conditionnel avec celle du stimulus inconditionnel (Fanselow and Poulos, 2005; Goosens and Maren, 2001; Johansen et al., 2012, 2011; LeDoux, 2007). En effet, lors du conditionnement de peur contextuel, l'information du contexte (le stimulus conditionnel) est transmise de l'hippocampe dorsal vers l'hippocampe ventral puis de

l'hippocampe ventral à l'amygdale basolatérale. Cette connexion entre l'hippocampe et l'amygdale serait donc nécessaire à l'encodage d'une mémoire de peur. De plus, une étude récente a montré l'importance de la projection de l'amygdale sur le cortex préfrontal lors de l'acquisition d'une mémoire de peur grâce à des manipulations optogénétiques (Klavir et al., 2017). En effet, les auteurs ont tout d'abord observé que des stimulations optogénétiques activatrices de haute fréquence réalisées sur la synapse amygdale basolatérale-cortex préfrontal médian (BLA-mPFC) étaient responsables d'une dépression synaptique au niveau de cette synapse. Dans une deuxième expérience, les auteurs ont réalisé ces stimulations optogénétiques juste avant un conditionnement de peur indicé. Une diminution du *freezing* était ainsi observée lors du rappel récent chez les souris dont la synapse BLA-mPFC avait été déprimée juste avant le conditionnement. Ainsi, la formation d'une mémoire de peur reposerait notamment sur la connexion BLA-mPFC.

De même, la consolidation de la mémoire émotionnelle nécessiterait aussi l'interaction entre différentes structures. En effet, dans l'étude citée ci-dessus réalisée par Klavir et ses collaborateurs en 2017, les auteurs montraient, grâce à des inhibitions optogénétiques, que la connexion BLA-mPFC serait aussi nécessaire à la consolidation de la mémoire de peur. De plus, une autre étude (Yang and Liang, 2014) a montré que la consolidation d'une mémoire de peur contextuelle nécessiterait également l'interaction entre l'hippocampe dorsal et le cortex préfrontal médian. En effet, dans cette étude, des rats subissaient un conditionnement de peur au contexte à la suite duquel de la noradrénaline (un facteur de stress connu pour moduler la mémoire) était injecté soit dans l'hippocampe dorsal, soit dans le cortex préfrontal médian. En parallèle, de la lidocaïne était injectée dans l'autre aire (l'hippocampe dorsal si la noradrénaline avait été injecté dans le cortex préfrontal médian, ou *vice-versa*) (Yang and Liang, 2014). Le but de cette manipulation était de montrer que l'effet d'une activation en amont pouvait être bloqué par une inhibition en aval. Les performances des rats en mémoire de peur étaient ensuite testées le lendemain. Les auteurs observaient ainsi que les performances mnésiques étaient améliorées suite à l'injection de noradrénaline. En revanche, lorsque l'une de ces deux structures était mise sous silence par de la lidocaïne, cette amélioration des performances était perdue. Ce résultat suggère donc que la coopération entre l'hippocampe et le cortex préfrontal médian, *via* le signal noradrénergique, serait nécessaire lors de la consolidation d'une information de peur à court terme.

Tout comme l'acquisition et la consolidation de la mémoire émotionnelle, l'extinction de la mémoire de peur reposerait, elle-aussi, sur l'interaction entre différentes aires limbiques.

Ainsi, il a été montré que les voies amygdale basolatérale-noyau accumbens, amygdale basolatérale-cortex préfrontal médian et cortex infralimbique-amygdale basolatérale seraient fortement impliquées dans le processus d'extinction de la mémoire de peur (Bloodgood et al., 2018; Correia et al., 2016; Klavir et al., 2017). En effet, l'étude de Herry et collaborateurs présentée précédemment a montré, à partir d'inhibitions optogénétiques, que la connexion amygdale basolatérale-cortex préfrontal médian était aussi impliquée dans l'extinction de la mémoire de peur (Klavir et al., 2017). De plus, un article récent a montré que la connexion amygdale basolatérale-cortex préfrontal médian était aussi mise en jeu dans ce processus d'extinction (Bloodgood et al., 2018). Enfin, il semblerait que la transmission amygdale basolatérale-noyau accumbens soit recrutée lors de l'extinction de la mémoire de peur. En effet, des doubles marquages cFos et sous-unité B de la toxine cholérique (une toxine transportée de manière rétrograde qui permet de mettre en évidence des connexions anatomiques directes par traçage) chez des rats ont montré l'activation de la voie amygdale basolatérale-noyau accumbens lors de l'extinction de la mémoire de peur (Correia et al., 2016). Pour aller plus loin, les auteurs ont ensuite activé optogénétiquement la voie amygdale basolatérale-noyau accumbens pendant l'apprentissage de l'extinction de la mémoire de peur. Au cours de l'extinction, le groupe contrôle (sans stimulation optogénétique) et le groupe ayant reçu des stimulations optogénétiques ne montraient pas de différence de *freezing*. En revanche, lors du test de mémoire de peur ancienne (à 60 jours), les rats dont la voie amygdale basolatérale-noyau accumbens avait été stimulée pendant l'extinction exprimaient un niveau de *freezing* significativement plus faible que les rats contrôles. Ainsi, il semblerait que le recrutement de la voie amygdale basolatérale-noyau accumbens pendant l'extinction limite la réapparition de la mémoire de peur à long terme.

En résumé les connexions entre l'amygdale, l'hippocampe, le cortex préfrontal et le noyau accumbens ont des fonctions précises dans l'acquisition, la consolidation et l'extinction de la mémoire de peur. L'acquisition mettrait notamment en jeu les voies amygdale-hippocampe, amygdale-cortex préfrontal, hippocampe-amygdale et hippocampe-cortex préfrontal. La consolidation reposerait sur les connexions hippocampe-cortex préfrontal médian et amygdale-cortex préfrontal médian. Enfin, l'extinction de la mémoire de peur mettrait en jeu les voies amygdale-noyau accumbens, amygdale-cortex préfrontal et cortex préfrontal-amygdale (**Figure 19**).

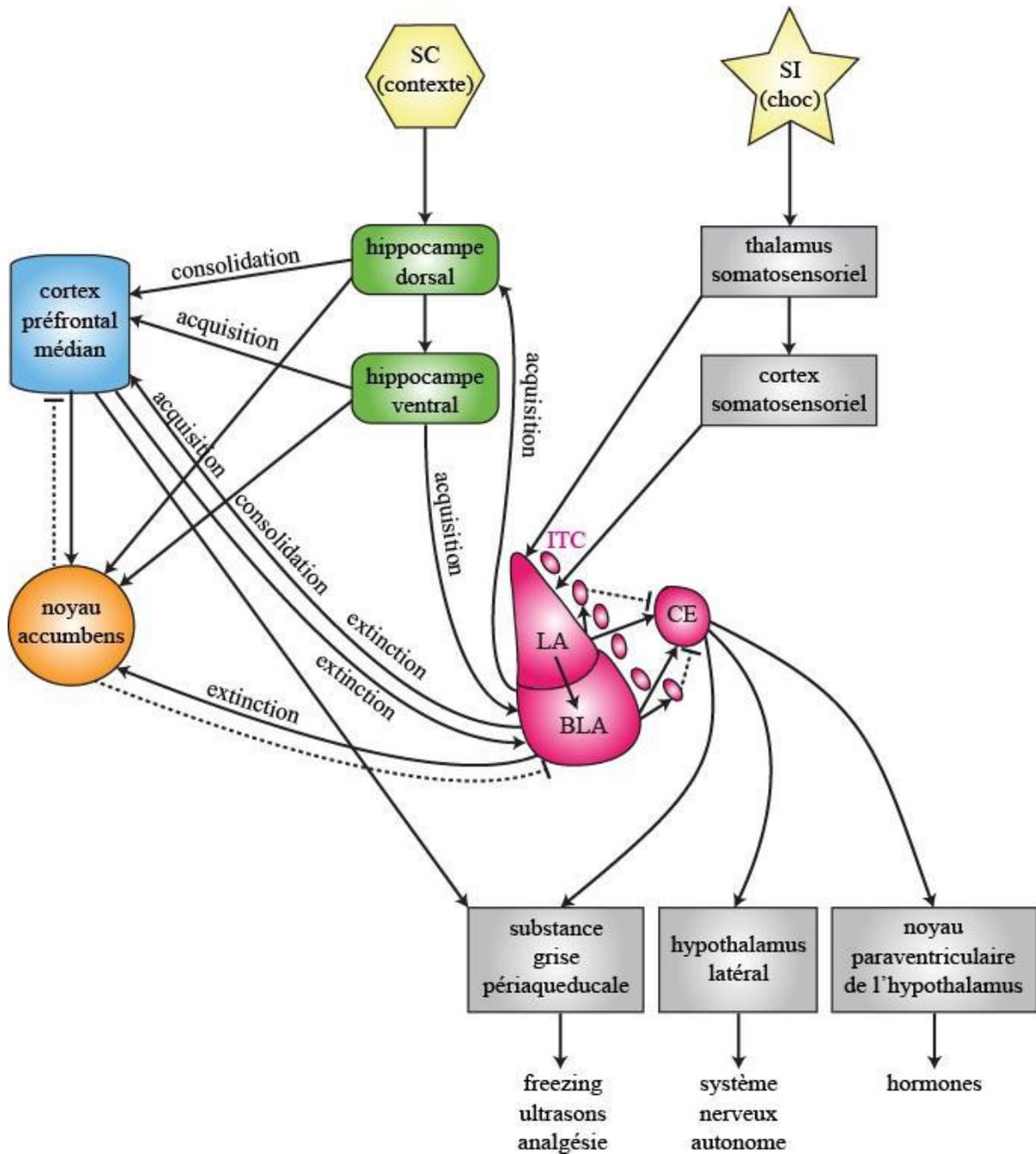


Figure 19. Interactions entre l'amygdale, l'hippocampe, le cortex préfrontal et le noyau accumbens lors de l'acquisition de la mémoire de peur. Ces quatre structures sont fortement interconnectées entre elles. Leurs connexions seraient nécessaires à l'acquisition, la consolidation, le rappel ainsi que l'extinction de la mémoire de peur. L'amygdale est une structure clef dans le conditionnement de peur. En effet, elle reçoit et associe les informations contextuelles et aversives puis permet l'expression de la mémoire de peur via ses connexions avec la substance grise périaqueducule et l'hypothalamus. Les flèches pleines indiquent les transmissions excitatrices alors que les flèches en pointillés correspondent aux transmissions inhibitrices. SC : stimulus conditionnel ; SI : stimulus inconditionnel ; LA : amygdale latérale ; BLA : amygdale basolatérale ; CE : amygdale centrale ; ITC : cellules intercalées.

2. LES ETATS DE VIGILANCE

Dans cette première partie du manuscrit, nous nous sommes donc intéressés à la mémoire et plus particulièrement à la mémoire émotionnelle. Nous avons ensuite décrit quelques aires limbiques (ainsi que leurs connexions) qui joueraient un rôle essentiel dans les processus de mémorisation de l'information de nature émotionnelle. Dans les chapitres suivants (chapitres 2 et 3), nous allons maintenant voir quand et comment ont lieu ces processus mnésiques. Nous allons notamment montrer que leur consolidation pourrait grandement dépendre d'un traitement *offline* de l'information, quand celle-ci n'est plus présente, en particulier durant les états de sommeil. C'est la raison pour laquelle je vais tout d'abord décrire dans le chapitre qui suit les principaux états de vigilance que l'on connaît aujourd'hui.

Tous les êtres vivants présentent une alternance entre un état actif, de veille, et un état inactif, de sommeil. Bien que le sommeil soit présent chez tous les animaux, sa quantité et la fréquence de ses épisodes varient selon les espèces. Par exemple, les rongeurs présentent un cycle veille-sommeil bien plus fragmenté que celui des Hommes (**Figure 20**). De ce fait, nous pouvons retrouver plus d'épisodes de sommeil chez les rongeurs que chez les Hommes. La fragmentation du sommeil des rongeurs est due au fait que ces animaux sont, dans leur milieu naturel, des proies plus que des prédateurs. Effectivement, des épisodes de sommeil fréquents et courts, c'est-à-dire les rendant vulnérables sur de plus courtes périodes, pourraient leur permettre de fuir un prédateur et donc de survivre. Ainsi, un hypnogramme typique de l'Homme est bien différent de celui d'un rongeur comme l'attestent les deux hypnogrammes représentés en **Figure 20**.

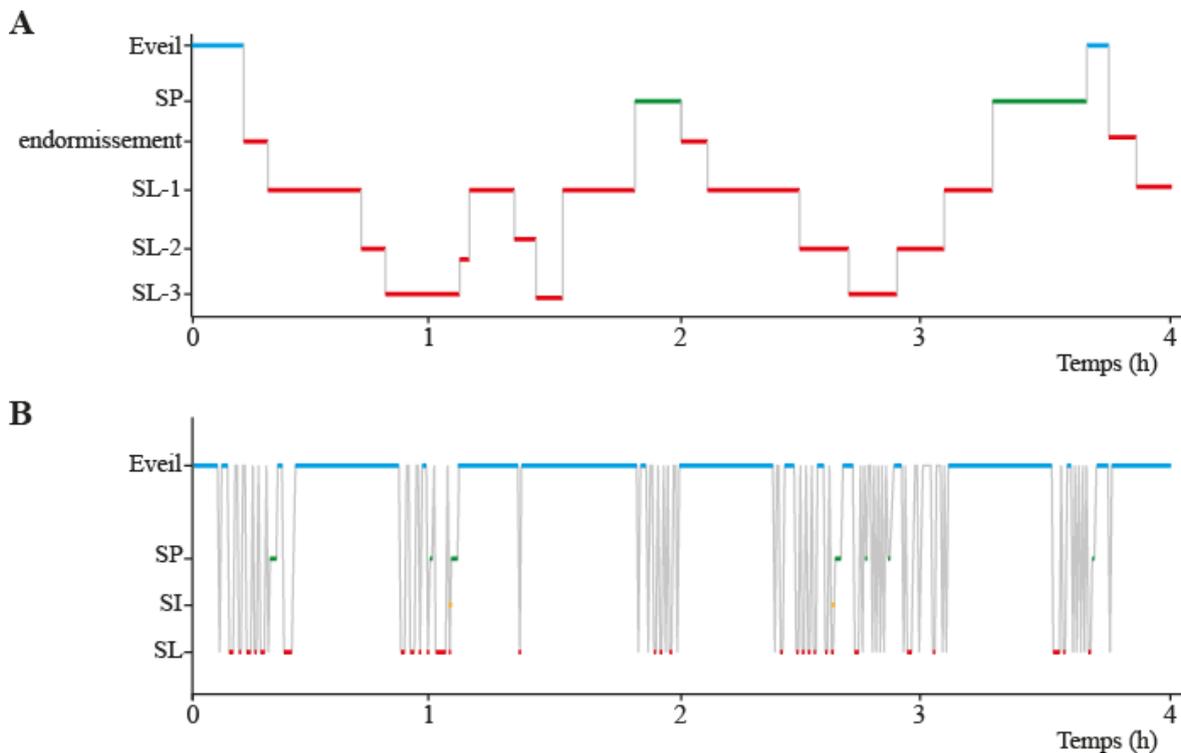


Figure 20. Exemples d'hypnogrammes chez l'humain (A) et chez le rat (B). Comme le montre cette figure, le cycle veille-sommeil de l'humain est beaucoup moins fragmenté que celui du rat. Les deux hypnogrammes correspondent à quatre heures d'enregistrement en période sombre pour l'homme et en période lumineuse pour le rat – ces périodes correspondant aux phases de sommeil chez ces deux espèces.

Bleu : éveil ; vert : sommeil paradoxal (SP) ; rouge : sommeil lent (SL).

Chez l'Homme, nous pouvons distinguer plusieurs états de vigilance : un éveil plutôt actif qui s'oppose à un éveil plus calme, une phase d'endormissement, trois stades de sommeil lent (SL1, 2 et 3) puis un stade de sommeil paradoxal (**Figure 20A**). Chez le rongeur, nous pouvons aussi distinguer plusieurs états de vigilance. En effet, au moins deux états d'éveil peuvent être décrits chez le rongeur, l'éveil calme et l'éveil actif. En revanche, seulement trois stades de sommeil sont distingués chez les rongeurs : le sommeil lent, le sommeil intermédiaire et le sommeil paradoxal (**Figure 20B**). Bien qu'un seul stade de sommeil lent soit classiquement identifié chez le rongeur, certains auteurs considèrent néanmoins le sommeil lent de cet animal comme un état hétérogène et décrivent donc deux stades de sommeil lent, voire plus (Gottesmann et al., 1971; van Luijtelaaar and Coenen, 1984). Dans cette étude, nous avons choisi de ne distinguer qu'un seul stade de sommeil lent. Nous allons maintenant aborder plus en détails ces différents états de vigilance, tels qu'ils peuvent être étudiés chez les rongeurs.

2.1. L'éveil

L'éveil est l'état au cours duquel l'animal va interagir avec son environnement. En effet, il va explorer celui-ci pour rechercher de la nourriture, un partenaire sexuel ou un nouvel abri. Ainsi, au cours de ces explorations, l'animal va réaliser des apprentissages qui peuvent être aussi bien positifs (l'animal apprend à observer un certain comportement pour obtenir une récompense) que négatifs (l'animal apprend à observer un comportement afin de ne pas être puni). Il peut notamment apprendre à éviter un environnement après y avoir vécu une expérience aversive.

Pendant sa phase de veille, l'animal peut être plus ou moins actif, et on peut ainsi déterminer deux états d'éveil : l'éveil actif et l'éveil calme. Cette distinction entre éveil actif et éveil calme se retrouve notamment sur l'électroencéphalogramme (EEG), les enregistrements en potentiels de champ (LFP) (Fernandez et al., 2016) et l'électromyogramme (EMG).

L'éveil actif se caractérise par une activité oscillatoire rapide et microvoltée au niveau de l'EEG ainsi que par une importante activité musculaire. En effet, chez le rongeur, l'éveil actif est dominé par un important rythme thêta (5-8 Hz) que l'on peut observer sur l'EEG pariétal (**Figure 21**). Ce rythme thêta, enregistré au niveau de l'EEG, correspond à celui présent au niveau de l'hippocampe, une formation cérébrale de volume important par rapport à la taille totale du cerveau chez le rongeur. Au cours de l'éveil, le rythme thêta apparaît chez le rongeur lors d'activités motrices, exploratoires ou encore lorsque celui-ci est en état d'alerte. La fréquence de ces oscillations thêta peut d'ailleurs varier en fonction du niveau d'activité de l'animal. En effet, plus l'animal se déplace vite, plus la fréquence du rythme thêta augmente (Li et al., 2012). Des rythmes bêta (14-30 Hz) et gamma (38-95 Hz) peuvent aussi être retrouvés pendant l'éveil actif. Ces deux oscillations, bêta et gamma, peuvent être temporellement associées (en phase) suite à une stimulation sensorielle, notamment dans le système olfactif et les structures corticales (Grønli et al., 2016; Martin and Ravel, 2014).

L'éveil calme présente quant à lui une activité oscillatoire plus lente, de plus forte amplitude et avec une activité musculaire plus modérée que celle trouvée en éveil actif (Fernandez et al., 2016). Pendant l'éveil calme, le rythme thêta est aussi beaucoup moins marqué. D'ailleurs, le thêta enregistré pendant l'éveil calme présente une fréquence plus faible que le thêta de l'éveil actif (5-6,5 Hz pendant l'éveil calme contre 7-8 Hz pendant l'éveil actif) (Vyazovskiy and Tobler, 2005). Néanmoins, l'éveil calme ne présente pas uniquement un

rythme thêta. Au contraire, pendant l'éveil calme, le rythme prédominant est un rythme lent, de 2-4 Hz correspondant à la bande delta (**Figure 21**). De plus, un rythme bêta est aussi retrouvé sur les enregistrements EEG frontaux pendant cet état de vigilance (Grønli et al., 2016). Au cours de l'éveil calme, le bêta serait en lien avec la pression de sommeil et serait plutôt corrélé aux activités thêta et ondes lentes (Grønli et al., 2016). Enfin, des événements oscillatoires phasiques peuvent être enregistrés pendant cet état d'éveil : des *sharp wave-ripples* (O'Neill et al., 2010). Ces oscillations seront décrites plus en détail plus loin dans ce manuscrit.

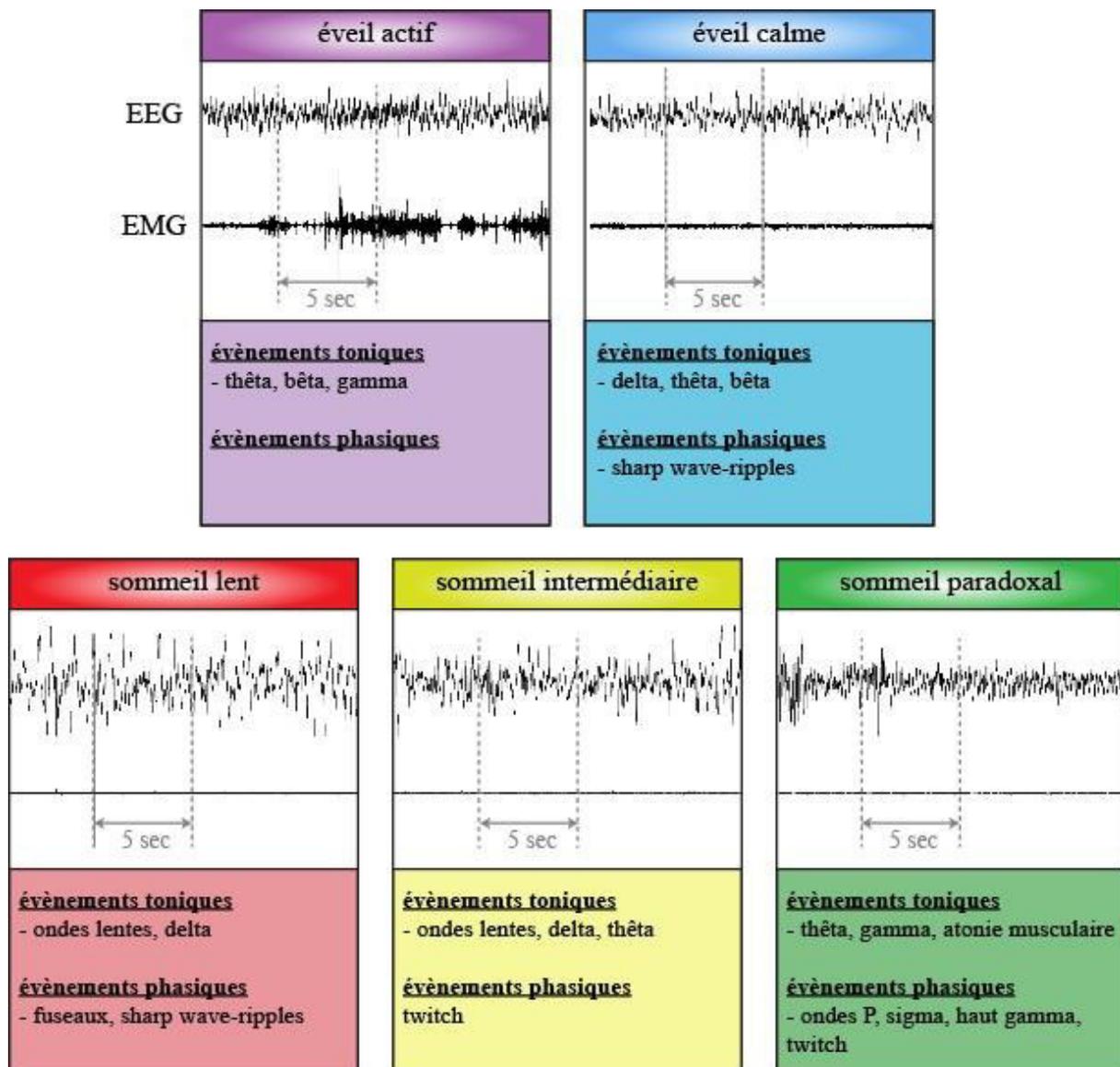


Figure 21. Caractéristiques des différents états de vigilance. Chaque état de vigilance présente des signaux EEG et EMG distincts. De plus, des événements toniques et phasiques peuvent être décrits au cours du cycle veille-sommeil.

2.2. Le sommeil lent

Alors que trois stades de sommeil lent sont classiquement distingués chez l'Homme, un seul stade est généralement décrit chez le rongeur. Le sommeil lent du rongeur présente majoritairement des oscillations de faibles fréquences (0,5 à 4 Hz) et de forte amplitude ainsi qu'une activité musculaire nettement plus faible que celle observée lors de l'éveil (**Figure 21**). Cette bande de fréquences faibles (0,5-4 Hz) peut être subdivisée en deux bandes de fréquences : 0,5-2 Hz correspondant aux oscillations lentes (*slow wave*) et 2-4 Hz correspondant au rythme delta. La puissance des oscillations delta durant le sommeil lent reflète généralement une homéostasie du sommeil (Borbély and Achermann, 1999; Vyazovskiy et al., 2007). Plus le sujet reste éveillé longtemps, plus l'amplitude de ces oscillations delta semble être augmentée quand le sujet peut enfin s'endormir. Au contraire, lorsque le sujet finit par s'endormir, l'amplitude du delta va diminuer au cours du temps du premier cycle de sommeil. Des activités oscillatoires plus rapides peuvent néanmoins se superposer à ces oscillations de basses fréquences. Il s'agit des fuseaux du sommeil lent (ou *spindles*) correspondant à des oscillations de rythme sigma (9-14 Hz). En plus de ces fuseaux, des *sharp waves-ripples* peuvent aussi être enregistrés dans l'hippocampe pendant le sommeil lent (O'Neill et al., 2010). Ces différentes oscillations seront décrites plus en détails dans la partie 3.2.1 (page 91).

La synchronisation corticale typique du sommeil lent, observable au niveau de l'EEG, résulte de l'interaction entre le thalamus et le cortex. En effet, durant le sommeil lent, les neurones corticaux alternent entre un état hyperpolarisé (OFF ou « *downstate* ») et un état dépolarisé (ON ou « *upstate* »). Pendant l'état hyperpolarisé, les neurones sont silencieux. Au contraire, pendant l'état dépolarisé, les neurones émettent des potentiels d'action. Les états hyperpolarisés et dépolarisés correspondent respectivement aux composantes positives et négatives enregistrées au niveau de l'EEG (Timofeev et al., 2001).

2.3. Le sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal apparaît généralement après un épisode de sommeil lent (sauf dans le cas de certaines pathologies telles que la narcolepsie où on peut observer une entrée directe en sommeil paradoxal pendant un épisode d'éveil). Contrairement au sommeil lent durant lequel une diminution globale du métabolisme est observée, le sommeil paradoxal est

lui caractérisé par une augmentation du métabolisme intracérébral, une augmentation de la température cérébrale associée à une diminution de la température corporelle, et une irrégularité des fréquences cardiaques et respiratoires (Benarroch, 2019; Boudreau et al., 2013; Dewasmes et al., 2003; Kayaba et al., 2017).

Pendant le sommeil paradoxal, nous pouvons distinguer des phénomènes toniques, présents en continu pendant les épisodes de sommeil paradoxal, et des phénomènes dits phasiques qui, eux, ne seraient présents que ponctuellement.

Parmi les phénomènes toniques, nous pouvons tout d'abord citer l'atonie musculaire puisqu'en effet, pendant le sommeil paradoxal, on observe une immobilité de l'ensemble des muscles striés squelettiques à l'exception des muscles respiratoires, cardiaque et oculaires. Un autre phénomène tonique du sommeil paradoxal est cette fois-ci observable au niveau de l'EEG et des potentiels de champs locaux : une activité oscillatoire rapide et microvoltée semblable à celle de l'éveil actif (d'où son appellation de sommeil « paradoxal », puisque l'animal endormi semble montrer une activité cérébrale qui ressemble à celle observée à l'éveil) (Jouvet et al., 1959). Cette activité oscillatoire correspond au rythme thêta (5-8 Hz) qui est principalement observable au niveau de l'EEG pariétal. Des oscillations gamma (35-100 Hz) sont présentes pendant les épisodes de sommeil paradoxal (**Figure 21**).

En plus de ces phénomènes toniques, des phénomènes phasiques peuvent être observés au niveau de l'EMG (« *twitch* ») mais aussi au niveau des signaux cérébraux (**Figure 21**). Nous pouvons citer les ondes P, issues du tronc cérébral, observées chez les rongeurs et qui pourraient correspondre aux oscillations ponto-géniculo-occipitales (PGO) enregistrées chez le chat. Ces ondes PGO sont associées à des mouvements oculaires brefs et rapides (saccades oculaires, *rapid eye movement* ou *REM*) enregistrés pendant le sommeil paradoxal du chat. Ces saccades oculaires sont à l'origine du nom anglo-saxon donnée au sommeil paradoxal, « *rapid eye movement sleep* » (Aserinsky and Kleitman, 1953). Les ondes P du rongeur qui présentent des similitudes avec les ondes PGO du chat sont également temporellement associées à des bouffées d'oscillations thêta, sigma et gamma haut dans l'hippocampe (Brankačk et al., 2012; Karashima et al., 2005).

2.4. Le sommeil intermédiaire

En plus du sommeil lent et du sommeil paradoxal, certaines équipes distinguent chez le rongeur un troisième stade de sommeil, le sommeil intermédiaire (Gervasoni et al., 2004; Gottesmann et al., 1971). Comme son nom l'indique, il s'agit d'un état de transition. Son individualisation en tant qu'état de sommeil à part entière reste discutée. En effet, le sommeil intermédiaire est un état transitoire, de courte durée (5 à 10 sec chez le rat) se situant à la transition entre le sommeil lent et le sommeil paradoxal. De ce fait, le sommeil intermédiaire présente à la fois des caractéristiques du sommeil lent et des caractéristiques du sommeil paradoxal (**Figure 21**). En effet, sur le plan comportemental, des mouvements des vibrisses (« *twitch* ») sont observables pendant le sommeil intermédiaire, tout comme pendant le sommeil paradoxal. D'un point de vue électrophysiologique, des ondes lentes et un rythme delta (typiques du sommeil lent) sont observables ainsi qu'un rythme thêta (typique du sommeil paradoxal).

2.5. Neuromodulation des états de vigilance

Les états de vigilance ne se caractérisent pas uniquement par des signaux EEG et EMG. En effet, chaque état de vigilance présente une neuromodulation (les neuromodulateurs étant des molécules pouvant moduler l'activité neuronale) qui lui est propre et qui est responsable des modulations d'activité cérébrale spécifiquement observées dans chaque état de sommeil. Ainsi, au cours du cycle veille-sommeil, une modulation différentielle de plusieurs neuromodulateurs est observable.

Au cours de l'éveil, la noradrénaline et la sérotonine sont fortement libérées, par le *locus coeruleus* et le noyau du raphé dorsal respectivement, notamment au niveau du cortex et de l'hippocampe (Jones and Moore, 1977; Olson and Fuxe, 1971; Saper et al., 2010; Vertes, 1991; Vertes and Kocsis, 1994). La libération de celles-ci est ensuite diminuée pendant le sommeil lent avant d'être totalement abolie pendant le sommeil paradoxal (**Figure 22**). Ces deux noyaux, avec leurs projections diffuses sur l'ensemble de l'encéphale, notamment sur le thalamus, joueraient un rôle important sur l'activation corticale observée pendant l'éveil.

	Eveil	Sommeil lent	Sommeil paradoxal
Noradrénaline Sérotonine	+	-	∅
Orexines	+	-	-
Histamine	+	∅	∅
Acétylcholine	+	-	+
Dopamine	+	-	+
Hormone de mélanoc-concentration	∅	-	+

Figure 22. Neuromodulation des états de vigilance. Alors que de nombreux neuromodulateurs sont libérés au cours de l'éveil, le relargage de ceux-ci semble être fortement diminuée lors du sommeil lent. Au cours du sommeil paradoxal, quelques neuromodulateurs sont de nouveaux libérés.

Les orexines de l'hypothalamus postérieur sont elles aussi principalement libérées pendant l'éveil. Leur libération diminue ensuite pendant le sommeil lent et le sommeil paradoxal, sans être pour autant totalement abolie pendant le sommeil (**Figure 22**). L'histamine, sécrétée par le noyau tubéro-mammillaire, est quant à elle libérée principalement pendant l'éveil. Néanmoins, il semblerait que l'histamine soit aussi libérée pendant le sommeil lent, mais sa libération serait abolie pendant le sommeil paradoxal (Jones, 2019; Steininger et al., 1999; Takahashi et al., 2006; Vanni-Mercier et al., 2003) (**Figure 22**). De plus, les neurones à histamine contiennent aussi du GABA. Des études semblent montrer que l'activation des neurones histaminergiques pendant le sommeil induirait ainsi une libération du GABA qui jouerait un rôle primordial dans l'éveil (Yu et al., 2015). De plus, les orexines et l'histamine présentent la particularité d'être plus fortement relarguées pendant l'éveil actif que pendant l'éveil calme (Lee et al., 2005; Mileykovskiy et al., 2005; Takahashi et al., 2006). Fait important, le GABA contenu dans les fibres histaminergiques et à MCH (hormone de mélanoc-concentration) exercent une action prépondérante, par rapport aux neuromodulateurs dont les rôles restent difficiles à établir. Le rôle de ces systèmes de co-libération, associant

neurotransmission classique et neuromodulateur, restent encore très mal connus dans le cycle veille-sommeil.

L'acétylcholine est aussi fortement libérée au cours de l'éveil (Jones, 2004). Cette libération est due au tegmentum ponto-mésencéphalique (notamment au noyau tegmental latéro-dorsal et au noyau pédonculo-pontin) et au télencéphale basal. La libération d'acétylcholine est ensuite réduite pendant le sommeil lent puis augmente de nouveau au cours du sommeil paradoxal (**Figure 22**). Comme nous le verrons plus loin, en raison du fort niveau d'acétylcholine libérée pendant le sommeil paradoxal, cela fait de cet état de vigilance un état propice aux phénomènes mnésiques. En effet, l'acétylcholine semblerait être en lien avec la consolidation d'informations de nature déclaratives (McGaugh, 2004). De plus, le tonus cholinergique faciliterait la rétention d'informations émotionnelles au détriment d'informations neutres (Hu et al., 2006; Power, 2004).

Une forte libération de dopamine (par l'aire tegmentale ventrale) est aussi observable pendant l'éveil, notamment au cours d'épisodes à forte composante émotionnelle ou motivationnelle. La dopamine est néanmoins aussi fortement sécrétée au cours du sommeil paradoxal (**Figure 22**). En effet, pendant le sommeil paradoxal, les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale déchargeraient en bouffées de potentiels d'action induisant une importante libération de dopamine, notamment au niveau du noyau accumbens (Dahan et al., 2007). De plus, au cours du sommeil paradoxal, les neurones de l'hypothalamus latéral ont été décrits comme très actifs, induisant une importante libération de GABA ainsi que de l'hormone de mélan-concentration au cours de ce stade de sommeil (Hassani et al., 2010, 2009a, 2009b; Herrera et al., 2017; Verret et al., 2003) (**Figure 22**).

Pour résumer, l'éveil serait donc caractérisé par une importante libération de neuromodulateurs variés. Le sommeil lent, contrairement à l'éveil, serait caractérisé par une diminution, voire une abolition, de la libération de neuromodulateurs. Néanmoins, une forte libération de GABA, en provenance de l'aire préoptique, serait observée pendant cet état de sommeil (Sherin et al., 1996; Szymusiak et al., 1998). Enfin, quelques neuromodulateurs, sécrétés au cours de l'éveil, seraient de nouveau présents lors du sommeil paradoxal.

2.6. Régulation circadienne et homéostatique du cycle veille-sommeil

Régulation circadienne

La répartition des états de vigilance diffère selon les espèces. Ainsi, chaque espèce possède son propre rythme circadien. Par exemple, l'Homme étant diurne, l'éveil est majoritairement retrouvé pendant la phase lumineuse et le sommeil pendant la phase sombre. De plus, une hétérogénéité est observable au sein-même de la phase sombre. En effet, le sommeil lent a davantage lieu en début de nuit alors que le sommeil paradoxal est majoritairement présent en fin de nuit (Plihal and Born, 1997). En revanche, les rongeurs présentent une répartition des états de vigilance différente de l'Homme. En effet, les rongeurs, en plus d'être des proies, sont des animaux essentiellement nocturnes (principalement actifs la nuit). De ce fait, les rongeurs présentent un cycle veille-sommeil bien plus fragmenté que celui de l'Homme et leurs phases de sommeil auront majoritairement lieu au cours de la phase lumineuse. Ainsi, une souris passe en moyenne 60% de la phase lumineuse en sommeil lent et 6% en sommeil paradoxal. Au contraire, le sommeil lent et le sommeil paradoxal ne représenteront respectivement que 20% et 1% de la phase sombre (Yasnikov and Deboer, 2012). De nombreux autres paramètres biologiques sont modulés selon un cycle circadien, sous contrôle d'horloges biologiques internes. Néanmoins, dans cette thèse, nous n'entrerons pas dans le détail des mécanismes à l'origine des cycles circadiens.

Régulation homéostatique

Une régulation homéostatique des états de vigilance est observable en plus de leur variation circadienne. En effet, au cours de la journée, on peut constater un besoin croissant de dormir. Il s'agit de la pression de sommeil. Cette pression de sommeil augmente au cours de l'éveil puis diminue lorsque l'individu entre enfin dans une phase de sommeil. Ainsi, lorsqu'un individu est privé de sommeil sur une longue période, un phénomène compensatoire apparaît. En effet, dès que l'individu peut s'endormir, sa dette de sommeil est compensée par une augmentation des durées de sommeil (Ravassard et al., 2016). Ce phénomène est appelé rebond de sommeil.

Au cours des deux chapitres précédents, nous avons parlé des processus mnésiques puis des états de sommeil de manière distincte. Dans le chapitre suivant, nous allons voir que mémoire et sommeil agissent l'un sur l'autre. Nous allons donc décrire les interactions existant potentiellement entre ces deux fonctions physiologiques et nous attarder plus particulièrement sur le rôle des oscillations du sommeil dans les processus mnésiques.

3. SOMMEIL ET MEMOIRE

« *Sleep is that golden chain that ties health and our bodies together* »

Thomas Dekker (1572-1632)

Il est désormais bien établi que le sommeil est indispensable à la survie des différentes espèces animales. En effet, d'un point de vue phylogénétique, le sommeil jouerait un rôle important dans de nombreuses fonctions physiologiques, en particulier dans le métabolisme énergétique (Depner et al., 2014), les processus de défense immunitaire (Lungato et al., 2016) ainsi que dans la régulation cardio-vasculaire (Liu and Chen, 2019). Néanmoins, en plus de ces différentes fonctions dans l'homéostasie métabolique, le sommeil exercerait un rôle majeur dans la régulation des processus cognitifs (attention, capacité à résoudre des problèmes) et notamment mnésiques. En effet, le sommeil joue un rôle important dans la consolidation mnésique des événements récents et contribue donc à la construction de la conscience de soi. Bien que différentes fonctions du sommeil soient désormais bien identifiées, les mécanismes par lesquels il agirait sur la mémoire restent encore peu connus. Cette question, qui semble être capitale, est au centre des travaux réalisés durant cette thèse. Nous nous sommes effectivement intéressés aux liens existants entre le sommeil et la mémoire émotionnelle, que celle-ci soit récente ou bien ancienne. En effet, le sommeil est souvent associé aux rêves, périodes toujours assez mystérieuses durant lesquels de fortes émotions peuvent être ressenties. Cette association entre sommeil et rêves a depuis longtemps encouragé les spéculations sur un possible rôle du sommeil dans la gestion des émotions. L'idée que nos rêves pourraient être liés à notre état émotionnel n'est pas nouvelle, et on peut notamment citer les célèbres et néanmoins controversées hypothèses de Freud à ce sujet qui en 1898 publiait son fameux livre *L'interprétation du rêve* (Freud, 1898).

Comme nous l'avons déjà mentionné, afin d'étudier la mémoire émotionnelle du rongeur, le paradigme le plus couramment utilisé est le conditionnement de peur. Cette tâche comportementale repose sur l'association d'un élément (i.e. son), ou complexe d'éléments (i.e. contexte), neutre(s) avec un élément aversif (choc électrique). Cette association résulte en la création d'une mémoire de peur qui est généralement durable. En effet, il est désormais connu que des événements à forte valence émotionnelle sont plus susceptibles d'être mémorisés que des événements plus neutres, et ce sur une période beaucoup plus longue (LaBar and Cabeza, 2006). Néanmoins, si le traitement de la peur ainsi que celui du contexte est inadéquat (par un dysfonctionnement de la balance entre mémoire émotionnelle et mémoire contextuelle par exemple) alors on peut voir émerger certaines pathologies telles que le syndrome de stress post-traumatique (Boschen et al., 2009; Maren, 2011). Ce mauvais traitement des informations émotionnelles et/ou contextuelles peut être causé par des troubles du sommeil. En effet, dans le cas du stress post-traumatique, plusieurs altérations du sommeil paradoxal ont été retrouvées : une diminution de ses quantités, une diminution de la latence d'entrée dans cet état de sommeil, ainsi qu'une augmentation de sa fragmentation (Goldstein and Walker, 2014). Mais indépendamment de ces aspects pathologiques retrouvés par exemple dans le stress post-traumatique, il est maintenant bien connu que le sommeil a d'une manière générale une importance majeure dans la régulation des émotions (Cahill, 2000; Kensinger, 2004; McGaugh, 2004; Phelps, 2004). Il a d'ailleurs été montré que des privations de sommeil induisent une irritabilité accrue chez les individus (Horne, 1985). Néanmoins, les rôles du sommeil et des émotions sur la mémoire ont pendant longtemps été étudiés indépendamment l'un de l'autre. Or, les structures cérébrales et processus physiologiques activés lors de l'encodage, consolidation ou rappel d'une information de nature émotionnelle se trouvent bien souvent être les mêmes que ceux activés durant les épisodes de sommeil paradoxal (Cahill, 2000; Hobson and Pace-Schott, 2002; Hu et al., 2006; McGaugh, 2004; Paré, 2002; Phelps, 2004). En effet, les points communs entre ces phénomènes physiologiques que l'on peut évoquer sont : une augmentation du niveau d'acétylcholine, de fortes oscillations dans la bande thêta, ou encore un couplage fonctionnel entre l'hippocampe et l'amygdale. Désormais, un grand nombre d'études mettent en évidence des interactions entre le sommeil et la consolidation de la mémoire émotionnelle. Ces études ont principalement été réalisées chez des animaux au travers de tâches d'évitement ou de conditionnement de peur.

Les études chez l'animal, mais aussi chez l'Homme, suggèrent effectivement que sommeil et mémoire sont étroitement liés. Pour ce faire, plusieurs techniques ont été mises en

œuvre afin d'observer ces relations entre sommeil et mémoire. Un moyen simple et direct d'observer le lien entre ces deux phénomènes est de regarder l'effet d'un apprentissage sur les quantités de sommeil qui suit cet apprentissage. De même, plusieurs études de pharmacologie, de corrélations, d'analyse de l'activité cérébrale pendant le sommeil, ou encore de privations spécifiques du sommeil paradoxal ont pu suggérer des liens entre ce stade de sommeil et la consolidation mnésique (Diekelmann and Born, 2010a; Smith, 1996; Stickgold and Walker, 2005; Walker and Stickgold, 2006). Ainsi, il est désormais bien établi que le sommeil agit sur la mémoire aussi bien *via* ses aspects quantitatifs (les quantités de sommeil modulerait la mémoire) que qualitatifs (par ses activités oscillatoires qui pourraient favoriser la transmission d'informations entre structures cérébrales plus ou moins éloignées les unes des autres). Dans la suite de cette revue de la littérature, nous verrons donc tout d'abord rapidement les liens entre mémoire et quantités de sommeil. Puis, dans une seconde partie, nous nous attarderons plus longuement sur les relations existantes entre les processus mnésiques et les oscillations cérébrales enregistrées pendant le sommeil, puisqu'il s'agit du cœur de cette thèse.

3.1. Mémoire et quantités de sommeil

Une relation étroite existe entre apprentissages et quantités de sommeil. Il existe deux moyens principaux d'étudier les liens entre quantités de sommeil et mémoire. En effet, le rôle du sommeil dans les processus mnésiques peut tout d'abord s'étudier au moyen de privations de sommeil totales, ou au contraire spécifiques d'un état donné tel que le sommeil paradoxal. Une autre manière, plus physiologique car ne requérant pas de privation de sommeil, consiste à corrélérer les performances mnésiques aux quantités de sommeil ayant eu lieu en amont (avant) ou en aval (après) de la tâche comportementale. Les principales conclusions des études liant quantités de sommeil et mémoire peuvent être ainsi résumées en ces termes :

- Les apprentissages modifieraient les quantités de sommeil ;
- Les privations de sommeil seraient responsables de déficits cognitifs ;
- Le sommeil potentialiserait les apprentissages.

Nous allons donc détailler ici différents résultats majeurs qui ont permis d'établir ces conclusions.

Les apprentissages modifieraient les quantités de sommeil

Le phénomène le plus robuste et fréquemment décrit dans la littérature suite à un apprentissage est que celui-ci entraînerait une variation des quantités de sommeil paradoxal, pouvant se traduire par une augmentation ou une diminution des quantités de cet état de vigilance (**Figure 23**). Ces résultats ont été observés aussi bien chez l'Homme que chez l'animal. En effet, il a été reporté chez l'Homme que l'apprentissage du langage morse augmente les quantités de sommeil paradoxal observées après cet apprentissage (Mandai et al., 1989). Chez le rongeur, différentes tâches comportementales sont à l'origine de modifications des quantités de sommeil. En effet, l'exposition à un nouveau contexte enrichi ainsi que des tâches d'évitement induisent généralement des augmentations de sommeil lent ou de sommeil paradoxal (Ambrosini et al., 1988; Fishbein et al., 1974; Gutwein and Fishbein, 1980; Hennevin and Hars, 1987; Lucero, 1970; Smith et al., 1980) (**Figure 23**). Le conditionnement de peur semble quant à lui induire, selon les études, soit des augmentations (Hennevin et al., 1995; Smith, 1985), soit des diminutions (Sanford et al., 2003, 2001) des quantités de sommeil paradoxal selon le créneau horaire étudié. En effet, l'augmentation des quantités de sommeil paradoxal observée par Smith en 1985 se trouve être retardée dans le temps pour apparaître entre 9h et 12h post-apprentissage. Les diminutions de ce stade de sommeil décrites par Sanford surviennent quant à elles immédiatement après le conditionnement. Ces différents créneaux correspondent à des « *paradoxical sleep windows* » ou « fenêtres de sommeil paradoxal ». Il s'agit de fenêtres temporelles sensibles aux apprentissages et au cours desquelles des modifications du sommeil paradoxal (notamment de ses quantités) peuvent être observées. Nous verrons par la suite que le sommeil paradoxal émergent pendant ces fenêtres joue un rôle majeur dans la consolidation mnésique. En conséquence, un apprentissage de peur pourrait induire des modifications des quantités de sommeil paradoxal à différentes fenêtres temporelles. Alors que des diminutions des quantités de sommeil paradoxal sont observables juste après l'apprentissage, des augmentations de ces quantités peuvent émerger plusieurs heures après le conditionnement. De plus, dans certaines études, les auteurs ont enregistré le sommeil de leurs animaux sur plusieurs jours suivant l'apprentissage. L'objectif de ces expérimentations était de savoir si un apprentissage pouvait induire des modifications des quantités de sommeil même plusieurs jours après la tâche d'apprentissage. Il a ainsi été observé que les quantités de sommeil paradoxal peuvent être augmentées aux mêmes créneaux horaires (aux mêmes fenêtres de sommeil paradoxal) pendant les six jours qui suivent la tâche comportementale (Smith et al.,

1980). Les modifications des quantités de sommeil paradoxal par l'apprentissage peuvent donc persister dans le temps.

Ainsi, les quantités de sommeil seraient modulées à la hausse ou à la baisse (selon le type d'apprentissage et les créneaux horaires étudiés) par les apprentissages (**Figure 23**). En effet, l'encodage de nouvelles informations induirait des modifications des quantités de sommeil qui, comme nous allons le voir, seraient nécessaires à la bonne consolidation en mémoire de ces informations nouvellement acquises.

Étude	Tâche	Résultats
Gutwein et Fishbein (1980)	Environnement enrichi (rongeur)	Augmentation des quantités de sommeil paradoxal
Fishbein <i>et al.</i> (1974) Hennevin et Hars (1987) Smith <i>et al.</i> (1980)	Tâche d'évitement actif (rongeur)	
Hennevin <i>et al.</i> (1995) Smith (1985)	Conditionnement de peur (rongeur)	
Lucero (1970)	Tâche spatiale (labyrinthe - rongeur)	
Mandai <i>et al.</i> (1998)	Apprentissage du langage morse (humain)	
Sanford <i>et al.</i> (2001) Sanford <i>et al.</i> (2003)	Conditionnement de peur (rongeur)	Diminution des quantités de sommeil paradoxal
Ambrosini <i>et al.</i> (1988)	Tâche d'évitement actif (rongeur)	Augmentation des quantités de sommeil lent

Figure 23. Modifications des quantités de sommeil par les apprentissages. De nombreuses études, réalisées principalement chez le rongeur mais aussi chez l'Homme, ont mis en évidence des augmentations de sommeil paradoxal post-apprentissage. De plus, quelques études ont aussi montré des diminutions des quantités de sommeil paradoxal ou des augmentations des quantités de sommeil lent.

Après avoir constaté des modifications des quantités de sommeil post-apprentissage, les auteurs ont généralement cherché à savoir si ces modifications pouvaient impacter la consolidation mnésique. Pour ce faire, ils ont corrélié ces modifications de sommeil aux performances comportementales obtenues lors des tests de mémoire. Par exemple, dans l'étude de Smith et collaborateurs publiée en 1980, les animaux réalisaient une tâche d'évitement actif dont l'apprentissage était réparti sur cinq jours (Smith *et al.*, 1980). Dans cette étude, les auteurs observaient que l'augmentation des quantités de sommeil paradoxal survenait la veille du jour où les animaux atteignaient le maximum de leurs performances. Notre équipe

a pu faire des observations fort similaires dans une étude récemment publiée. Des rats étaient ainsi entraînés pendant dix jours dans une tâche spatiale (réalisée dans un labyrinthe radial à huit bras) (Fraize et al., 2016). Dans cette étude, une augmentation des quantités de sommeil paradoxal était observée le jour où les rats obtenaient le maximum de leurs performances comportementales, c'est-à-dire quand ils avaient compris la règle. L'ensemble des résultats que nous venons de décrire semblent donc montrer que les apprentissages peuvent induire des modifications des quantités de sommeil qui pourraient elles-mêmes favoriser la consolidation mnésique.

Les privations de sommeil seraient responsables de déficits cognitifs

De très nombreux travaux ont montré l'impact négatif d'une privation de sommeil sur la rétention d'un apprentissage. En effet, il a été montré que des privations de sommeil totales, ou bien spécifiques du sommeil paradoxal, réalisées soit avant, soit après un apprentissage, diminuaient les performances mnésiques au rappel de celui-ci (Beaulieu and Godbout, 2000; Danguir and Nicolaidis, 1976; Graves et al., 2003; Gruart-Masso et al., 1995; Hennevin et al., 1995; Pearlman, 1969; Ruskin et al., 2004; Sagales and Domino, 1973; Smith, 1985; Smith and Kelly, 1988; Smith and Lapp, 1986). Lorsque ces privations de sommeil sont réalisées avant l'encodage, les apprentissages seraient perturbés (**Figure 24**). En effet, il a été montré chez le rongeur que de telles privations altéreraient l'encodage d'un apprentissage d'évitement (Danguir and Nicolaidis, 1976; Hartmann and Stern, 1972; Sagales and Domino, 1973) et d'un conditionnement de peur (Bueno et al., 1994; McGrath and Cohen, 1978; Ruskin et al., 2004; Smith, 1985) (**Figure 24**). L'étude de Ruskin et collaborateurs publiée en 2004 met en évidence qu'une privation (d'une durée de 72 heures) de sommeil paradoxal associée à une importante diminution des quantités de sommeil lent réalisée en amont de l'encodage perturbe uniquement le conditionnement de peur au contexte et non le conditionnement de peur indicé (Ruskin et al., 2004). Ainsi, cette étude suggère que les privations de sommeil paradoxal réalisées avant l'encodage n'affecteraient que certains types de mémoire sous-tendus par des réseaux spécifiques. En effet, les apprentissages dépendants de l'hippocampe (comme le conditionnement de peur au contexte) seraient plus sensibles aux privations de sommeil paradoxal que les apprentissages moins dépendants de l'hippocampe (comme le conditionnement de peur indicé).

Étude	Tâche	Privation	Résultats
Danguir et Nicolaidis (1976)	Apprentissage aversif	Privation de SP avant l'apprentissage	Déficits d'encodage
Gruart-Masso <i>et al.</i> (1995)	Évitement actif		
Ruskin <i>et al.</i> (2004)	Conditionnement de peur	Privation de SL et de SP avant l'apprentissage	

Figure 24. Perturbations de l'encodage par des privations réalisées avant l'encodage. Les privations de sommeil, qu'elles soient totales ou spécifiques du sommeil paradoxal, perturbent l'encodage de différentes tâches mnésiques.

Néanmoins, lorsque ces privations de sommeil paradoxal sont réalisées en aval, et donc après l'encodage, la consolidation des apprentissages serait aussi perturbée (**Figure 25**). Bien que ces travaux aient principalement été menés chez le rongeur, quelques études ont été réalisées chez l'Homme. En effet, nous pouvons tout d'abord citer une étude réalisée par Wagner et collaborateurs en 2006. Dans cette étude, les sujets lisaient des textes neutres ou bien à plus forte valence émotionnelle, puis étaient soit autorisés à dormir pendant trois heures, soit à rester éveillés pendant la même période de temps (Wagner et al., 2006). Les résultats de cette étude ont montré que, quatre années plus tard (donc à très long terme), les personnes ayant dormi suite à la lecture se sont mieux souvenues du texte à retenir que les personnes restées éveillées, et cela uniquement dans le cas de la lecture du texte à plus fort contenu émotionnel. Ainsi, une privation de sommeil post-apprentissage limiterait nos capacités de consolidation d'une mémoire émotionnelle. Dans une autre étude, l'effet d'une privation de sommeil sur la consolidation d'un conditionnement de peur a été testé, toujours chez l'Homme (M. M. Menz et al., 2013). Il a alors été montré que lors du rappel de la mémoire de peur, les sujets ayant dormi après l'encodage de ce conditionnement montraient un niveau de peur plus élevé que des sujets qui n'avaient pas été invités à dormir. En effet, les auteurs ont mis en évidence une corrélation positive entre les quantités de sommeil paradoxal et la consolidation de la mémoire émotionnelle. Ainsi, différentes études ont mis en évidence l'importance du sommeil post-apprentissage sur la consolidation mnésique. De plus, d'autres études ont réalisé des privations de sommeil, non pas totales, mais spécifiques du sommeil paradoxal. Lorsque ces privations de sommeil paradoxal étaient effectuées juste après la phase d'apprentissage, des déficits de consolidation étaient observés dans différentes tâches mnésiques, chez les rongeurs, telles que l'apprentissage d'évitement (Fishbein, 1971; Pearlman, 1969; Smith and Kelly, 1988; Smith and Lapp, 1986), le conditionnement de peur (Graves et al., 2003; M. M. Menz et al., 2013;

Ravassard et al., 2016) ou l'apprentissage spatial en piscine de Morris (Beaulieu and Godbout, 2000). Il a aussi été montré que des privations de sommeil paradoxal affectaient négativement l'extinction d'une mémoire de peur déjà acquise (Fu et al., 2007; Silvestri, 2005) (**Figure 25**). L'ensemble de ces résultats semblent donc montrer que les privations de sommeil, qu'elles soient totales ou spécifiques du sommeil paradoxal, réalisées après un apprentissage pourraient avoir un effet délétère sur la consolidation mnésique de cet apprentissage.

Étude	Tâche	Privation	Résultats
Beaulieu et Godbout (2000)	Tâche spatiale en piscine de Morris	Privation de SP après l'apprentissage	Déficits de consolidation
Graves <i>et al.</i> (2003) Menz <i>et al.</i> (2013) Ravassard <i>et al.</i> (2016) Rosier <i>et al.</i> (2018)	Conditionnement de peur		
Fishbein (1971) Pearlman (1969) Smith et Kelley (1988) Smith et Lapp (1986)	Tâche d'évitement		
Fu <i>et al.</i> (2007) Silvestri (2005)	Conditionnement de peur	Privation de SP après l'apprentissage	Déficits d'extinction
Wagner <i>et al.</i> (2006)	Lecture de textes émotionnels (humain)	Privation de sommeil après l'apprentissage	Déficits de consolidation

Figure 25. Perturbations de la consolidation mnésique par des privations réalisées après l'encodage. Différentes études réalisées chez l'Homme ou le rongeur mettent en avant l'impact négatif de privations de sommeil post-encodage sur la consolidation mnésique.

De plus, dans certains travaux, les privations n'étaient pas réalisées juste après l'apprentissage d'une tâche mnésique mais en décalé, c'est-à-dire plusieurs heures après l'apprentissage. Ce délai temporel n'était pas choisi au hasard. En effet, comme nous l'avons évoqué précédemment, des études ont mis en évidence des fenêtres temporelles sensibles aux modifications de sommeil paradoxal, des « fenêtres de sommeil paradoxal ». Ainsi, des auteurs, comme Smith et Butler, ont réalisé des privations de sommeil paradoxal en ciblant spécifiquement le sommeil paradoxal dans ces fenêtres (Smith and Butler, 1982). Dans cette étude, les rats étaient entraînés dans une tâche d'évitement actif dont l'apprentissage était réparti sur cinq jours. Des privations de sommeil paradoxal (d'une durée de quatre heures) étaient effectuées à différents intervalles de temps répartis sur l'ensemble de la journée (le premier intervalle étant 01h-04h post-apprentissage et le dernier 21h-24h post-apprentissage), y compris dans deux fenêtres de sommeil paradoxal identifiées lors de cette tâche comportementale : 09h-

12h et 17-20h après apprentissage (*Figure 26*). Les auteurs ont ainsi observé qu'une privation de sommeil paradoxal réalisée dans l'une de ces deux fenêtres temporelles suffisait à perturber l'encodage de la tâche. Au contraire, les privations effectuées dans les autres créneaux horaires ne semblaient pas impacter l'apprentissage. En conclusion, des privations de sommeil paradoxal effectuées à distance de l'apprentissage peuvent aussi perturber ce dernier si elles sont réalisées pendant les « fenêtres de sommeil paradoxal ». Dans une seconde expérience, Smith et Butler ont réalisé des privations de sommeil sur l'ensemble de la période de repos séparant deux jours d'entraînement à l'exception de quelques fenêtres temporelles définies (*Figure 26*). Ils ont par exemple privé des rats de sommeil sur toute la période entre deux jours d'apprentissage sauf pendant les deux fenêtres de sommeil paradoxal identifiées. Ce dernier groupe (contrairement aux autres groupes) ne semble pas avoir présenté de déficits d'apprentissage. Ainsi, les processus mnésiques semblent être fortement sensibles au sommeil paradoxal ayant lieu au cours de ces « fenêtres de sommeil paradoxal ». Des privations effectuées spécifiquement dans ces fenêtres suffiraient donc à perturber les apprentissages alors que des privations massives de sommeil réalisées sur toute une journée à l'exception de ces fenêtres ne perturberaient que peu l'apprentissage.

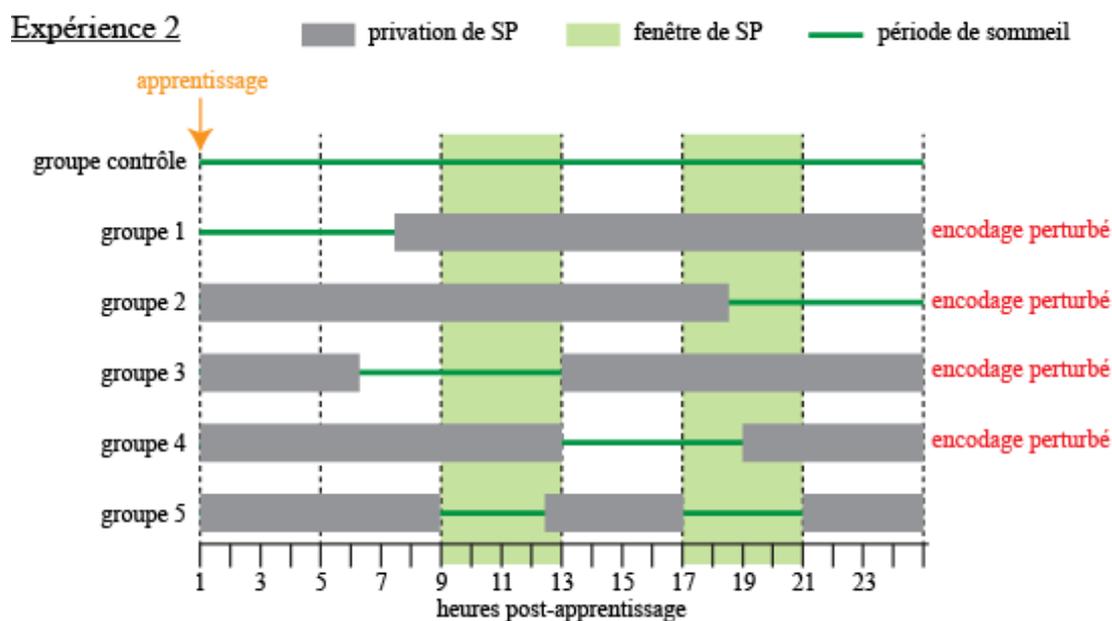
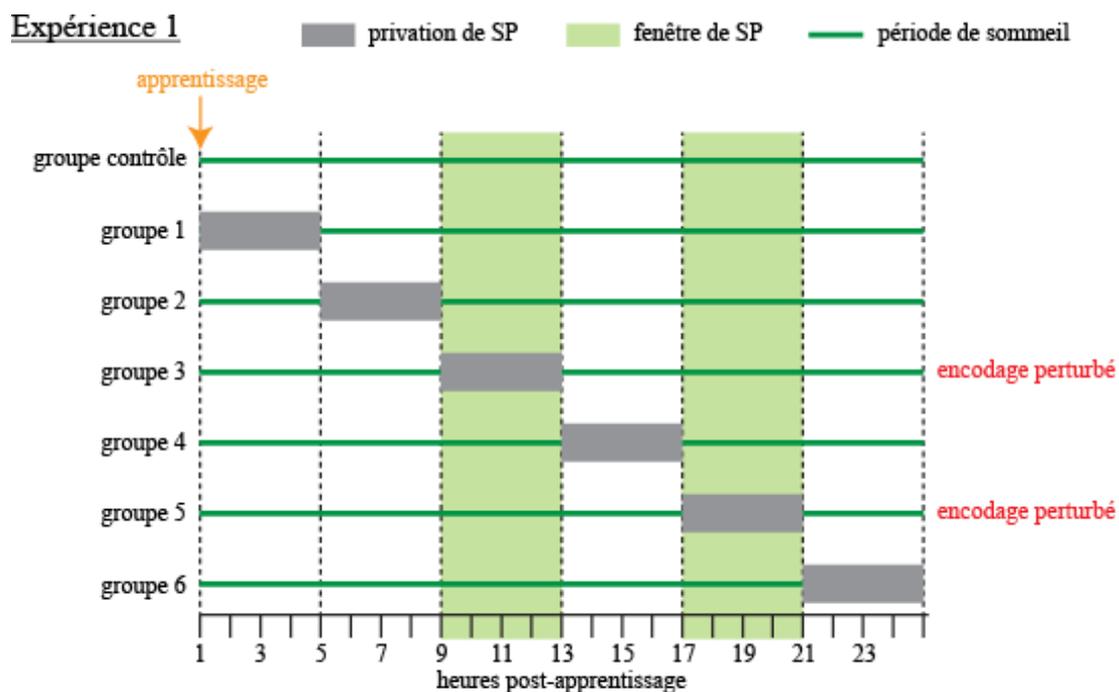


Figure 26. Expérience de Smith et Butler (1982). Dans l'expérience 1, les auteurs ont réalisé des privations de sommeil paradoxal pendant 4 heures à différents moments de la journée. Seules les privations effectuées pendant les fenêtres de SP ont perturbé l'encodage. Dans l'expérience 2, les animaux ont eu le droit à seulement 6,5 heures de sieste entre deux jours d'apprentissage. Seuls les animaux n'ayant pas été privés (groupe contrôle) et ceux ayant dormi pendant les fenêtres de SP n'ont pas montré de perturbation de l'encodage.

Le sommeil potentialiserait les apprentissages

Des études menées chez l'Homme montrent que le sommeil, et en particulier le sommeil paradoxal, ayant lieu avant une tâche de nature émotionnelle aurait un fort impact sur la

mémoire de cette tâche. En effet, il a été montré que le sommeil paradoxal préapprentissage favoriserait la reconnaissance d'images émotionnellement négatives (Groch et al., 2013; Hu et al., 2006; Nishida et al., 2009) ainsi que le rappel de textes à forte valence émotionnelle (Wagner et al., 2001). De plus, une étude réalisée en 2007 chez l'Homme met en évidence une corrélation positive entre la vitesse de reconnaissance d'émotions (sur des expressions faciales notamment) et les quantités de sommeil paradoxal ayant eu lieu avant la tâche de reconnaissance (Wagner et al., 2007). Ainsi, chez l'Homme, le sommeil paradoxal préapprentissage aurait un effet bénéfique sur la mémoire de ces apprentissages émotionnels. Des études réalisées chez le rongeur mettent aussi en évidence l'important rôle que le sommeil préapprentissage pourrait jouer sur les performances mnésiques. Par exemple, une étude réalisée en 1993 sur des rats montre l'importance du sommeil précédent l'apprentissage d'une tâche d'évitement actif (Ambrosini et al., 1993). En effet, les rats ayant réussi à apprendre la tâche étaient ceux qui présentaient, durant les heures précédant l'apprentissage, des épisodes de sommeil lent certes plus rares mais plus longs, ainsi que des épisodes de sommeil paradoxal plus longs que des rats n'ayant pas acquis cette tâche.

D'autres études ont, quant à elles, mis en évidence l'importance du sommeil post-apprentissage sur la consolidation mnésique (Fischer et al., 2002; Mazza et al., 2016; Ravassard et al., 2016). En effet, dans une étude réalisée au laboratoire, un conditionnement de peur contextuel était réalisé chez des rats (Ravassard et al., 2016). Il a été observé que les quantités de sommeil paradoxal survenant dans les heures qui suivaient l'apprentissage étaient positivement corrélées aux performances (estimées par le *freezing*) lors du rappel de cette mémoire de peur. Ce résultat suggère un rôle positif des quantités de sommeil paradoxal sur la consolidation d'une mémoire de peur chez le rongeur. Des études ont aussi été menées chez l'Homme afin de déterminer le rôle du sommeil suivant l'encodage d'une mémoire sur la consolidation de celle-ci. Nous pouvons par exemple citer l'expérience publiée par Fischer et collaborateurs en 2002. Dans cette étude, les auteurs cherchaient à mettre en évidence l'importance du sommeil dans la consolidation d'un apprentissage moteur (tâche d'opposition entre le pouce et un autre doigt) (Fischer et al., 2002). Ils ont ainsi observé que les quantités de sommeil suivant l'apprentissage étaient positivement corrélées à l'amélioration des performances motrices. Ces résultats, chez les rongeurs comme chez l'Homme, montreraient donc que le sommeil post-encodage favoriserait la consolidation de la mémoire.

Nous avons donc vu que les quantités de sommeil, et plus particulièrement de sommeil paradoxal, enregistrées avant ou après un apprentissage favoriseraient les processus mnésiques.

Néanmoins, des auteurs ont tenté de savoir s'il était possible d'encoder un apprentissage lorsque celui-ci était réalisé non pas durant une période d'éveil, mais au cours du sommeil, et en particulier pendant le sommeil paradoxal (un stade de sommeil qui, comme on l'a déjà vu, semble présenter une activité cérébrale semblable à celle de l'éveil de prime abord) (Maho and Bloch, 1992). Ces auteurs ont réalisé un conditionnement à partir de stimulations intracérébrales. Dans cette étude, le stimulus neutre (SN) correspondait à une stimulation du corps géniculé médial et le stimulus inconditionnel (SI) à une stimulation du « *central gray* » (la matière grise bordant les ventricules). La réponse conditionnée était représentée par une augmentation de l'activité unitaire de l'hippocampe. Trois groupes de rats étaient formés selon l'état de vigilance au cours duquel le SN était couplé au SI. Ainsi les animaux recevaient le SN et le SI pendant l'éveil, le sommeil lent ou le sommeil paradoxal. Suite à cela, les auteurs ont observé que le SN, présenté seul, induisait une augmentation des réponses unitaires de l'hippocampe uniquement dans les groupes ayant été stimulés pendant l'éveil et le sommeil paradoxal. Ce résultat signifie donc que le SN est devenu un stimulus conditionnel (SC) lorsqu'il était associé au SI, et cela seulement lorsque ce couple SN/SI était présenté durant les épisodes d'éveil ou de sommeil paradoxal. En conséquence, cette étude montre que les animaux seraient capables de réaliser un apprentissage associatif, pendant l'éveil (comme c'est déjà bien connu et décrit dans la littérature), mais aussi pendant le sommeil paradoxal. Ainsi, le sommeil paradoxal, bien qu'étant un état de repos apparent et de perte de conscience, constituerait un moment propice à l'encodage d'apprentissages.

En résumé, de nombreuses études réalisées chez l'Homme et les rongeurs ont renforcé l'idée d'une forte interaction entre quantités de sommeil et processus mnésiques. Le sommeil, par ces quantités, favoriserait l'encodage et la consolidation mnésique. De plus, comme nous l'avons vu dans la dernière étude citée, le sommeil serait aussi sujet à la réalisation de nouveaux apprentissages. Nous allons désormais nous intéresser aux liens existants entre la mémoire et les oscillations du sommeil. En effet, les interactions entre ces deux paramètres constituent la thématique principale de ce travail de thèse qui sera exposée dans le chapitre 2.

3.2. Mémoire et oscillations du sommeil

Les processus mnésiques reposeraient sur la coopération d'assemblées neuronales. En effet, comme nous allons le voir, les oscillations cérébrales joueraient un rôle essentiel dans les processus de mémorisation en coordonnant l'activité électrique de neurones répartis dans des aires cérébrales distantes lors de l'acquisition, la consolidation ou le rappel d'informations. Grâce à l'implantation précise d'électrodes intracérébrales, nous pouvons enregistrer les oscillations cérébrales (dont la fréquence et la puissance peuvent être quantifiées) d'une structure donnée, sous la forme de potentiels de champs locaux (ou « *local field potential* » – LFP). Ces activités LFP reflètent les processus synaptiques excitateurs mais également inhibiteurs ayant lieu dans la ou les structures ainsi enregistrées (Elul, 1971; Li, 1963). L'activité LFP est donc la résultante de l'activité synchronisée de plusieurs neurones voisins qui, ensemble, génèrent ces oscillations enregistrées au niveau des électrodes intracérébrales (Kajikawa and Schroeder, 2011; Katzner et al., 2009). Il s'agit donc d'activités oscillatoires enregistrées de manière locale permettant ainsi d'obtenir l'activité oscillatoire d'une structure ou d'une région cérébrale donnée. De nombreux travaux ont utilisé cette technique d'enregistrement afin d'observer les liens entre mémoire et oscillations cérébrales. En effet, les LFP sont la résultante de nombreux paramètres (i.e. organisation corticale, morphologie cellulaire, propriétés du milieu extracellulaire, excitabilité neuronale (Bédard and Destexhe, 2009)) qui peuvent être modifiés par les processus mnésiques. De ce fait, les LFP sont susceptibles d'être influencés par les réorganisations locales impliquées dans les processus de mémoire. Les oscillations détectées par LFP sont ainsi apparues dans la littérature comme un support potentiel des assemblées neuronales postulées par Hebb dans son livre publié en 1949 (Hebb, 1949). La théorie de Hebb pourrait d'ailleurs se résumer par la phrase suivante « *neurons that fire together, wire together* » (« les neurones qui déchargent ensemble finissent par se lier entre eux »). Il a été souvent proposé que cette activité synaptique synchronisée puisse permettre de faciliter la communication neuronale en permettant aux neurones de décharger plus efficacement en augmentant le potentiel de membrane de manière à atteindre le seuil d'émission des potentiels d'action. Deux modèles ont été proposés à ce sujet : « *synfire chain* » de M. Abeles (Prut et al., 1998) et « *communication through coherence* » de P. Fries (Fries, 2015). Alors que le modèle « *synfire chain* » suggère que l'activité corticale dépendrait de l'activation synchronisée de différents groupes neuronaux, le modèle « *communication through coherence* » suggère que la synchronisation dans une bande de fréquence donnée peut

impacter la communication entre les groupes neuronaux. Nous avons donc d'un côté un modèle ne reposant pas sur les activités oscillatoires (« *synfire chain* ») et de l'autre côté, un modèle qui suggère que la synchronisation des activités neuronales dépendrait de la synchronisation entre les activités LFP (« *communication through coherence* »).

Nous allons donc désormais aborder les liens existants entre d'une part cette activité oscillatoire LFP, enregistrée notamment durant le sommeil lent ou le sommeil paradoxal, et d'autre part les processus mnésiques. En effet, comme nous l'avons évoqué précédemment, il existe plusieurs rythmes cérébraux caractérisant les états d'éveil (éveil actif ou éveil calme) ou de sommeil (sommeil lent, sommeil intermédiaire ou sommeil paradoxal) dans lequel se trouve le sujet à un instant *t*. Comme nous allons le voir, ces différents rythmes cérébraux joueraient des rôles distincts dans les processus de mémorisation. Il est d'ailleurs d'ores et déjà largement établi que les oscillations du sommeil ont une importance cruciale dans les différentes étapes du processus mémoriel (acquisition, consolidation et rappel). Dans les parties suivantes, nous allons donc aborder les liens existants entre mémoire et oscillations du sommeil lent, puis entre mémoire et oscillations du sommeil paradoxal.

3.2.1. Mémoire et oscillations du sommeil lent

Comme nous l'avons vu précédemment, le sommeil lent présente différents rythmes cérébraux. Désormais, de nombreuses études ont montré l'implication de ces oscillations dans les processus mnésiques. Ainsi, dans cette partie consacrée aux rythmes du sommeil lent, nous allons aborder le rôle des oscillations suivantes dans la mémoire : les ondes lentes et les oscillations delta, les fuseaux et les *sharp wave-ripples*.

Oscillations lentes (0,5-2 Hz) et delta (2-4 Hz)

Les premières études suggérant un rôle du sommeil lent dans les processus mnésiques portaient sur l'analyse du rythme delta (2-4 Hz) rencontré au cours de cet état de sommeil. En effet, en raison de l'utilisation de filtres coupant les oscillations de très basses fréquences (comme les oscillations lentes – 0,5-2 Hz), ces dernières ont été découvertes et donc étudiées plus tardivement que le rythme delta. En effet, les oscillations lentes ont tout d'abord été

observées et décrites chez le chat par Steriade et collaborateurs avant d'être étudiées chez l'Homme par le groupe de Born (Mölle et al., 2002; Steriade et al., 1993c, 1993d, 1993a).

Comme nous avons déjà pu le mentionner, les oscillations lentes (0,5-2 Hz) sont généralement observées au niveau du néocortex et correspondent à une alternance entre un état hyperpolarisé (*down-state*, période de silence neuronal) et un état dépolarisé (*up-state*, période d'activité neuronale) des neurones corticaux (Vyazovskiy and Harris, 2013). Les oscillations lentes seraient plus importantes dans les phases de sommeil lent profond (Steriade, 2003). Ces oscillations lentes sont souvent associées au delta (2-4 Hz). En effet, le sommeil lent est caractérisé par une activité à ondes lentes (ou *slow wave activity*, SWA). Cette SWA correspond au regroupement des ondes lentes et celles de rythme delta et est générée par les neurones corticaux et thalamiques (Steriade et al., 1993b).

De nombreuses études ont mis en évidence l'implication de la SWA dans les processus de mémorisation, que ce soit chez l'Homme ou chez le rongeur. Afin d'étudier l'implication des oscillations lentes dans la consolidation mnésique, des chercheurs ont assez récemment essayé d'induire de manière tout à fait artificielle des oscillations lentes (par stimulations transcrâniennes) pendant le sommeil (Binder et al., 2014, 2013; Marshall et al., 2006; Ngo et al., 2015, 2013). Chez l'Homme, cette induction artificielle d'oscillations lentes pendant le sommeil induirait une meilleure consolidation d'informations en mémoire déclarative (Marshall et al., 2006; Ngo et al., 2015, 2013). Chez le rongeur, ces inductions ont elles aussi eu un effet bénéfique sur l'acquisition et la consolidation de tâches dépendantes de l'hippocampe, telles que des tâches de mémoire de travail ou de reconnaissance d'objets (Binder et al., 2014, 2013). Par exemple, dans l'étude de Binder et collaborateurs publiée en 2014, les auteurs ont effectué des stimulations transcrâniennes dans le cortex frontal de rats pendant le sommeil lent dans le but d'induire des oscillations lentes (Binder et al., 2014). L'objectif de cette étude était de mettre en évidence l'importance des oscillations lentes dans la consolidation d'une tâche spatiale, à savoir une tâche de reconnaissance de position d'objets (« *object-place recognition* »). Les performances des animaux étaient testées 24 heures après la phase d'acquisition. Au cours de ce test de mémoire, les auteurs constataient que les animaux ayant reçu les stimulations induisant des oscillations lentes montraient des performances significativement supérieures au hasard (le hasard correspondant à 50 % de visites de l'objet déplacé et 50 % de visites de l'objet non déplacé). De plus, l'analyse de la puissance des oscillations acquises par EEG a bien révélé une augmentation de la puissance des ondes lentes chez les animaux ayant reçu des stimulations transcrâniennes. Ces résultats confirmeraient donc

le rôle des oscillations lentes du sommeil dans la consolidation mnésique. De manière remarquable, une même méthode (l'induction d'ondes lentes par stimulations transcrâniennes) utilisée aussi bien chez l'Homme que chez le rongeur abouti à des résultats similaires, à savoir une augmentation des performances mnésiques dans des tâches de mémoires dites « déclaratives ». Ces résultats reflètent le potentiel rôle des oscillations lentes du sommeil lent dans la consolidation mnésique.

Néanmoins, comme nous l'avons vu précédemment, les oscillations lentes sont caractérisées par l'alternance entre deux états : les *up-states* et les *down-states*. Des auteurs ont donc cherché à savoir si la phase de ces oscillations joue un rôle essentiel dans les processus mnésiques. Une étude a donc été menée chez l'Homme afin de répondre à cette question (Ngo et al., 2013). Dans cette étude, les auteurs ont effectué des stimulations auditives synchronisées avec les *up-states* des oscillations lentes. Ils ont ainsi observé que ces stimulations étaient responsables d'une augmentation de la puissance des ondes lentes, de l'activité des fuseaux (décrits ci-dessous) ainsi que des performances dans une tâche de mémoire déclarative. Ce résultat suggère donc que la phase des oscillations lentes jouerait effectivement un rôle primordial dans la consolidation mnésique. En effet, différents *patterns* d'oscillations essentielles à la consolidation de la mémoire seraient majoritairement associés aux *up-states* des ondes lentes comme nous allons le voir ci-dessous.

Phénomènes phasiques du sommeil lent

De nombreuses études se sont penchées sur le rôle des phénomènes phasiques (c'est-à-dire des événements ponctuels) du sommeil lent dans la mémoire. Les phénomènes phasiques du sommeil lent sont représentés par les fuseaux corticaux (ou « *spindles* ») et les « *sharp wave-ripples* » (SW-R) hippocampiques. Les fuseaux et les SW-R sont temporellement associés aux oscillations lentes. En effet, ils émergent principalement lors des *up-states* des oscillations lentes (Battaglia et al., 2004; Mölle et al., 2006; Siapas and Wilson, 1998; Sirota et al., 2003) (**Figure 27**). Nous allons tout d'abord décrire les fuseaux avant de nous intéresser aux SW-R.

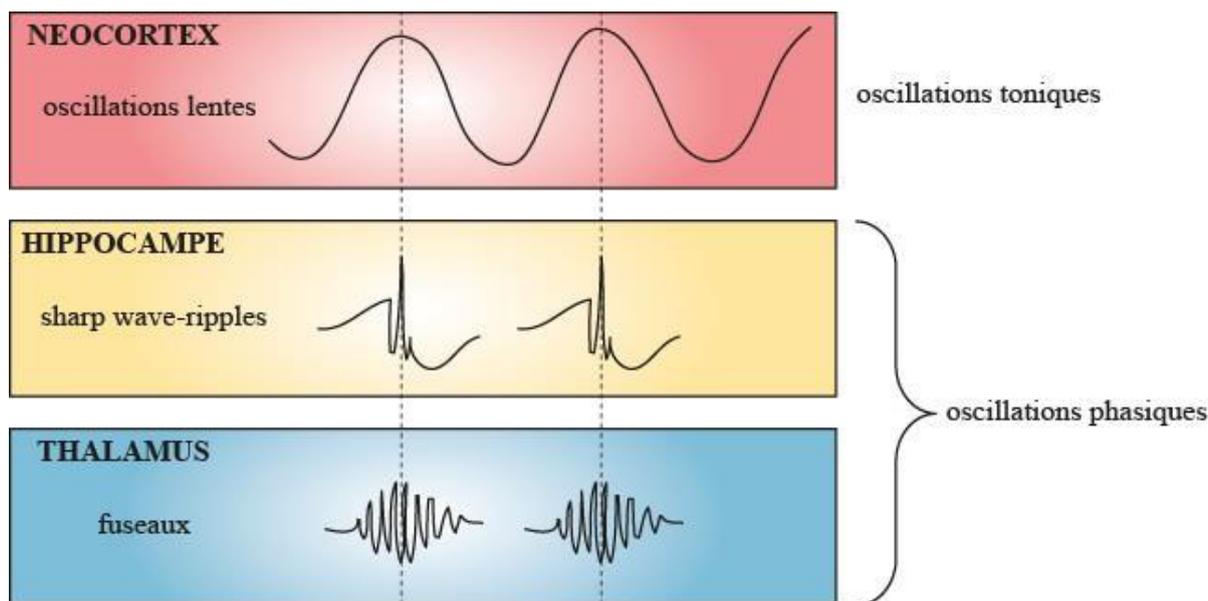


Figure 27. Synchronisation entre les oscillations toniques et phasiques du sommeil lent. Les sharp wave-ripples (générés dans l'hippocampe) et les fuseaux (générés dans le thalamus) sont synchronisés aux up-states des oscillations lentes néocorticales. Figure reprise et modifiée à partir de Diekelmann et Born (2010).

Phénomènes phasiques du sommeil lent – les fuseaux

Les fuseaux seraient issus d'un dialogue entre les interneurons GABAergiques du noyau réticulé du thalamus et les neurones glutamatergiques thalamo-corticaux (Steriade et al., 1987, 1985). En effet, ces neurones GABAergiques inhiberaient de façon rythmique les neurones glutamatergiques du thalamus projetant sur le cortex. C'est la raison pour laquelle une déconnexion du noyau réticulé du reste du thalamus induirait une absence de fuseaux pendant le sommeil lent (Llinás and Steriade, 2006; Steriade et al., 1993b, 1987, 1986). Les fuseaux issus du thalamus se diffuseraient par la suite dans les réseaux corticaux et hippocampiques (Lustenberger et al., 2016).

De nombreuses études, réalisées aussi bien chez l'Homme que chez le rongeur, ont pu mettre en évidence des corrélations positives entre les performances mnésiques et la densité en fuseaux au sein de la structure cérébrale requise lors de l'apprentissage (Gais et al., 2002; Mölle et al., 2009; Morin et al., 2008; Schabus et al., 2004). De ce fait, Rasch et Born ont proposé l'hypothèse « *active system consolidation* » qui suggère que les oscillations lentes du sommeil lent, en association avec les fuseaux, pourrait promouvoir la réactivation de mémoires nouvellement encodées et donc leur intégration dans les systèmes de stockage à long terme,

comme le néocortex (Rasch and Born, 2013). Les fuseaux du sommeil lent participeraient donc à la consolidation systémique à long-terme d'informations nouvellement acquises.

Récemment, des études ont mis en évidence non pas des corrélations mais bien des relations causales entre performances mnésiques et fuseaux du sommeil lent. En effet, en 2017, dans une étude réalisée chez la souris, des auteurs ont réalisé des stimulations ainsi que des inhibitions optogénétiques afin de mettre en évidence un lien causal entre fuseaux et mémoire (Latchoumane et al., 2017). Au cours d'une première expérience, les auteurs ont ainsi induit optogénétiquement des fuseaux soit en synchronie avec les *up-states* des oscillations lentes, soit en dehors de ces *up-states*. Un autre groupe de souris ne recevait pas, quant à lui, de stimulations optogénétiques. Lors du rappel contextuel d'un conditionnement de peur, seul le groupe ayant reçu une induction optogénétique de fuseaux lors des *up-states* des oscillations lentes montrait une augmentation des performances mnésiques. Ainsi, les fuseaux en eux-mêmes ne seraient pas seuls responsables de l'augmentation des performances mnésiques. Il faudrait qu'ils soient temporellement synchronisés avec les *up-states* des oscillations lentes pour permettre une meilleure consolidation des informations en mémoire. De plus, lors du rappel du conditionnement indicé, les trois groupes expérimentaux montraient des performances similaires. Ainsi, il semblerait que les fuseaux participeraient à la consolidation sélective de mémoires dépendantes de l'hippocampe (mais pas des formes de mémoires plus élémentaires comme celle sous-tendant le conditionnement indicé). Afin de confirmer leurs résultats, les auteurs ont, dans une deuxième expérience, réalisé une inhibition optogénétique des fuseaux. Les animaux dont les fuseaux synchronisés aux *up-states* étaient inhibés présentaient une diminution de leurs performances mnésiques dans les tâches comportementales dépendantes de l'hippocampe. Ce résultat semble donc fortement suggérer que les fuseaux synchronisés aux *up-states* des oscillations lentes participeraient à la consolidation des informations contextuelles dépendantes de l'hippocampe.

Des études ont aussi été réalisées chez l'Homme afin de confirmer l'implication des fuseaux du sommeil lent dans la consolidation de mémoires émotionnelles. Dans une première étude, les auteurs ont étudié la consolidation d'informations neutres ou émotionnellement négatives pendant le sommeil lent (Cairney et al., 2014a). Ils ont ainsi observé que la réactivation ciblée de mémoires (par des indices auditifs) facilitait la consolidation d'informations émotionnellement négatives plutôt que celle d'informations neutres. Dans une autre étude, les sujets devaient mémoriser des images neutres associées à un contexte émotionnellement négatif ou neutre (Cairney et al., 2014b). Tout comme l'expérience

précédente, les auteurs ont observé que les fuseaux du sommeil lent favorisaient la consolidation d'informations émotionnellement négatives et non celle d'informations émotionnellement neutres. Comme chez le rongeur, les fuseaux du sommeil lent chez l'Homme seraient donc bien impliqués dans la consolidation de la mémoire, en particulier lorsque celle-ci est de nature émotionnelle.

Phénomènes phasiques du sommeil lent – les réactivations neuronales

En plus des fuseaux, d'autres activités neuronales phasiques bien spécifiques ont été décrites pendant le sommeil lent. En effet, il semblerait que des activités neuronales ayant lieu lors d'apprentissages soient rejouées au cours du sommeil lent. Il s'agit de réactivations neuronales encore appelées « *replay* ». En 1989, Pavlides et Winson enregistraient les potentiels d'action des cellules de lieu de l'aire CA1 de rats au cours des phases d'éveil exploratoire, d'endormissement, de sommeil lent ou de sommeil paradoxal (Pavlides and Winson, 1989). Ils ont ainsi observé une augmentation du taux de décharge des cellules de lieu, préalablement activées au cours de l'éveil, lors d'épisodes de sommeil lent qui suivaient cet éveil exploratoire. Cette augmentation ne se produisait pas pour les cellules de lieu non activées au cours de l'exploration. Cette étude représente l'une des premières preuves expérimentales de réactivations neuronales au cours du sommeil. Quelques années plus tard, des cellules de lieu ont été enregistrées chez des rats au cours d'une tâche spatiale ainsi que pendant les épisodes de sommeil lent précédant ou suivant la tâche (Wilson and McNaughton, 1994). Pendant la tâche, les cellules de lieu étaient activées conjointement à certaines localisations de l'environnement. Au cours du sommeil lent suivant la tâche, ces mêmes cellules étaient aussi plus souvent activées de manière synchrone qu'au cours du sommeil lent précédent la tâche. En conséquence, cette étude a pu montrer que les informations acquises au cours d'un apprentissage spatial seraient rejouées lors d'épisodes de sommeil lent qui suivent l'apprentissage. Ces observations ont bien évidemment conduit les auteurs à suggérer que le sommeil lent, par le biais de ces réactivations neuronales, pourrait jouer un rôle essentiel dans la consolidation de la mémoire spatiale. Quelques années plus tard, d'autres auteurs ont mis en évidence que les séquences d'activation neuronale survenant lors de l'apprentissage spatial seraient rejouées dans le même ordre, mais en accéléré, pendant le sommeil lent qui suit la tâche (Lee and Wilson, 2002; Nádasdy et al., 1999; Skaggs and McNaughton, 1996). Par la suite, des réactivations neuronales ont été enregistrées dans des régions autres que l'hippocampe. En effet,

des réactivations ont été retrouvées dans le cortex préfrontal médian, structure dans laquelle les séquences d'activation neuronales seraient compressées par un facteur 6 à 7 (les séquences seraient rejouées 6 à 7 fois plus rapidement que pendant l'apprentissage) (Euston et al., 2007). Il semblerait d'ailleurs que les réactivations neuronales du cortex préfrontal soient précédées d'environ 40 ms par les SW-R hippocampiques (au cours desquelles ont lieu les réactivations de l'hippocampe comme nous le verrons par la suite (Foster and Wilson, 2006; Kudrimoti et al., 1999)) (Peyrache et al., 2009). Ces réactivations neuronales du sommeil lent ont aussi été observées dans le striatum ventral (une aire cérébrale comprenant le noyau accumbens) (Pennartz et al., 2004). Ce *pattern* d'activité a été enregistré dans le striatum ventral pendant le sommeil lent après une tâche de recherche de récompense (les animaux devaient chercher une récompense dans un labyrinthe en T) et semble être, en partie, temporellement associé aux SW-R de l'hippocampe.

Nous avons vu que les réactivations neuronales du sommeil lent seraient liées aux apprentissages réalisés pendant les éveils précédant ces phases de repos. Cependant, des études ont mis en évidence l'importance du *replay* dans la consolidation mnésique. Les premières études ont comparé les réactivations neuronales de CA1 d'animaux âgés à celles d'animaux jeunes (Gerrard et al., 2008, 2001). Dans l'étude de Gerrard et collaborateurs de 2008, les rats effectuaient une tâche de « *track running* » (une tâche classiquement utilisée afin de mettre en évidence les *patterns* d'activations de cellules de lieu). Pendant le sommeil lent suivant la tâche, une diminution de la réactivation neuronale hippocampique était observée chez les rats âgés par rapport aux jeunes (Gerrard et al., 2008). Les auteurs ont ensuite corrélé ces séquences de réactivations aux performances de mémoire spatiale testée le lendemain. Ils ont ainsi mis en évidence des corrélations positives entre ces deux paramètres suggérant que plus les séquences neuronales sont réactivées pendant le sommeil lent, plus les performances au rappel sont bonnes. Au contraire, une faible réactivation neuronale donnera lieu à de moins bonnes performances mnésiques. Il s'agit de l'une des premières études mettant en évidence l'implication du *replay* dans la consolidation mnésique. Plus tard, une relation plus causale sera établie entre le *replay* et la consolidation mnésique (Nakashiba et al., 2009). Dans cette étude, les réactivations neuronales du sommeil lent étaient bloquées grâce à l'utilisation de souris transgéniques chez lesquelles il était possible de bloquer les efférences de CA3 (donnant lieu à une importante diminution de SW-R et donc des réactivations de séquences neuronales). Le blocage de ces réactivations hippocampiques suite à un conditionnement de peur induisait un

déficit de consolidation de la mémoire de peur sur le long terme (avec un déficit de rappel observé jusqu'à quatre semaines après le conditionnement).

Les réactivations neuronales ont aussi été mises en évidence chez l'Homme au cours du sommeil lent (Peigneux et al., 2004). Au cours de cette étude, une tâche de navigation spatiale virtuelle était réalisée. L'activité cérébrale était enregistrée pendant la tâche et pendant le sommeil qui suivait la tâche grâce à un PET-scan (une technique d'imagerie cérébrale). Les auteurs ont ainsi pu révéler que les aires hippocampiques activées pendant l'exploration étaient réactivées pendant le sommeil lent. De plus, cette réactivation était positivement corrélée aux performances lors du rappel ayant lieu le lendemain de l'apprentissage. Il existerait donc bien chez l'Homme, comme chez le rongeur, une réactivation neuronale pendant le sommeil lent qui favoriserait la consolidation d'informations spatiales.

Phénomènes phasiques du sommeil lent – les « sharp wave-ripples »

Au cours du sommeil, des activités dites « *large-amplitude irregular activity* » (LIA) sont également enregistrées dans l'hippocampe (Jarosiewicz et al., 2002). Ces LIA sont issues des projections du cortex entorhinal sur l'hippocampe. Il s'agit d'oscillations lentes et de plus faible amplitude que les oscillations lentes corticales. De plus, les LIA ne présentent pas de distinction claire entre les états *up* et *down* contrairement aux ondes lentes du cortex. Ce sont au cours de ces LIA que les *sharp wave-ripples* (SW-R) apparaissent. Les SW-R sont des événements constitués d'une pointe onde (*sharp wave*) générée au niveau de l'aire CA3 de l'hippocampe et d'oscillations très rapides (*ripples* – 140-200 Hz) générées dans CA1 et enregistrables près de la couche pyramidale (Csicsvari et al., 1999; Rasch and Born, 2013). Ces phénomènes émergent aussi bien pendant l'éveil calme qu'au cours du sommeil lent (O'Neill et al., 2010). Alors que les SW-R de l'éveil auraient un rôle dans la navigation spatiale, les SW-R du sommeil joueraient quant à elles un rôle dans la consolidation de la mémoire (Carr et al., 2011; Jadhav et al., 2012; O'Neill et al., 2010; Roumis and Frank, 2015).

Nous avons dit que les SW-R étaient notamment constituées d'oscillations très rapides appelées « *ripples* ». Ces *ripples* seraient impliqués dans la consolidation mnésique notamment en participant au transfert d'informations de l'hippocampe vers le néocortex (Dudai et al., 2015; Inostroza and Born, 2013; Kitamura et al., 2017). De plus, il a été montré qu'une tâche spatiale, effectuée chez des rats, induisait une augmentation de la densité en *ripples* du sommeil lent post-encodage. Cette augmentation de densité en *ripples* serait positivement corrélée aux

performances mnésiques testées lors du rappel (Ramadan et al., 2009). Les *ripples* participeraient donc à la consolidation mnésique chez le rongeur. De même, il semblerait que les *ripples* soient aussi impliqués dans la consolidation de la mémoire humaine. En effet, des *ripples* ont pu être enregistrés dans le lobe temporal médian (hippocampe et cortex rhinal) de sujets épileptiques pendant le sommeil lent suivant une tâche de mémorisation d'images (Axmacher et al., 2008). Dans cette étude, des corrélations positives étaient observées entre le nombre de *ripples* et les performances au rappel. Ainsi, les *ripples*, enregistrés chez le rongeur mais aussi chez l'Homme, joueraient un rôle dans la consolidation mnésique. En outre, quelques études ont mis en évidence le rôle causal des SW-R dans la consolidation mnésique (Ego-Stengel and Wilson, 2010; Girardeau et al., 2009). En effet, dans ces études, des stimulations électriques étaient réalisées chez des rats pendant le sommeil suivant la phase d'encodage de mémoires spatiales afin de perturber l'activité *ripples*. Il a ainsi été montré que ces perturbations des *ripples* impactaient la consolidation de ces mémoires dépendantes de l'hippocampe. Ces études apportent donc de nouveaux arguments concernant l'implication des *ripples*, et donc des SW-R, dans la consolidation, pendant le sommeil lent, de mémoires dépendantes de l'hippocampe.

De plus, il semblerait que les SW-R soient impliqués dans les processus mnésiques *via* leur association temporelle avec les réactivations neuronales, ou *replay*, dont nous avons parlé précédemment (Foster and Wilson, 2006; Kudrimoti et al., 1999). En effet, plusieurs études ont mis en évidence le rôle du *replay* au cours des SW-R dans la consolidation mnésique. Dans une étude plus récente, les auteurs ont réussi à induire une préférence de place chez la souris grâce à des réactivations neuronales induites pendant les SW-R (de Lavilléon et al., 2015). Dans cette étude, les auteurs enregistraient les décharges d'une cellule de lieu, codant un endroit spécifique d'un contexte, au cours de l'exploration de ce contexte. Pendant le sommeil lent qui suivait cette exploration, des stimulations étaient délivrées dans le circuit de la récompense lors des réactivations de la cellule enregistrée précédemment (c'est-à-dire pendant le *replay* de la cellule considérée). Dans ces conditions, le lendemain de l'expérience, la souris présentait une préférence pour la localisation du contexte codée par la cellule de lieu enregistrée. Ainsi, à partir de stimulations du système de la récompense synchronisées avec le *replay* d'une cellule de lieu pendant le sommeil, les auteurs ont pu associer une récompense fictive à une localisation précise d'un contexte. Ce résultat apporte de nouvelles preuves expérimentales de l'implication des SW-R (et du *replay* synchronisé sur ces SW-R) dans la consolidation mnésique. Le *replay* au cours des SW-R du sommeil lent pourrait donc participer à la consolidation de la mémoire.

Mais ces *replay* pourraient aussi jouer un rôle dans la consolidation d'une mémoire de peur. Nous avons vu que dans le cadre du conditionnement de peur au contexte, la communication entre l'hippocampe et l'amygdale basolatérale était essentielle dans l'association d'un contexte à une émotion de peur. Dans une étude récente, des rats recevaient un *air puff* (aversif) à un endroit précis d'un labyrinthe (Girardeau et al., 2017). Dans ces conditions, les rats apprenaient donc à associer une zone précise du labyrinthe à une peur, une tâche émotionnelle dépendante d'un contexte. Suite à cette tâche comportementale, des réactivations coordonnées entre l'hippocampe et l'amygdale basolatérale ont été observées pendant le sommeil lent qui suivait l'apprentissage. Ces réactivations seraient synchronisées avec les SW-R et montreraient donc l'implication des SW-R dans une tâche de mémoire émotionnelle dépendante de l'hippocampe.

3.2.2. Mémoire et oscillations du sommeil paradoxal

Comme les oscillations du sommeil lent (toniques (oscillations lentes, delta) ou phasiques (fuseaux, SW-R)), nous allons voir à présent que les oscillations du sommeil paradoxal pourraient elles aussi avoir une influence positive sur la mémoire. Il a été montré par des techniques d'imagerie réalisées chez l'Homme que de nombreuses aires limbiques activées lors d'un éveil avec apprentissage (comme le cortex préfrontal, l'amygdale ou l'insula) peuvent être réactivées lors du sommeil paradoxal qui suit cet apprentissage (Braun et al., 1998, 1997; Maquet et al., 2000, 1996; Nir and Tononi, 2010; Nofzinger et al., 1997). De plus, une augmentation du niveau de gènes d'expression précoce a été observée dans l'hippocampe de rats pendant le sommeil paradoxal qui suit l'exposition à un nouvel environnement enrichi (Ribeiro et al., 1999). Ces résultats suggèrent un rôle potentiellement important du sommeil paradoxal dans les processus mnésiques. Le rôle du sommeil paradoxal dans la mémoire pourrait notamment reposer sur des phénomènes oscillatoires survenant au cours de cet état de vigilance. Nous allons donc dans cette partie nous intéresser au rôle des oscillations du sommeil paradoxal dans la mémoire.

Tout comme le sommeil lent, le sommeil paradoxal est caractérisé par plusieurs activités oscillatoires pouvant intervenir dans les processus de mémorisation. Dans cette partie consacrée aux oscillations du sommeil paradoxal, nous allons donc nous intéresser au thêta, au gamma ainsi qu'aux phénomènes phasiques du sommeil paradoxal.

Thêta (5-8 Hz)

Le rythme thêta est particulièrement proéminent dans l'hippocampe des rongeurs lors de l'éveil exploratoire et du sommeil paradoxal (Headley and Paré, 2017a). La genèse de ce rythme thêta n'est pas encore totalement connue. Cependant, une hypothèse prédominante suggère que le rythme thêta reposerait sur un circuit comprenant l'hippocampe, le cortex entorhinal, le noyau supra-mamillaire et le septum médian (Buzsáki, 2002; Denham and Borisyuk, 2000; King et al., 1998; Lee et al., 1994; Petsche et al., 1962; Vertes and Kocsis, 1997; Wang, 2002). Les neurones GABAergiques et cholinergiques du septum médian et de la bande diagonale de Broca, en projetant sur les interneurones GABAergiques de l'hippocampe, participeraient à la genèse de ce rythme thêta (Boyce et al., 2016; Buzsáki, 2002; Petsche et al., 1962). Néanmoins, il existerait d'autres sources du rythme thêta telles que les réseaux inhibiteurs de l'hippocampe ou la projection du cortex entorhinal vers l'hippocampe (Goutagny et al., 2009; Montgomery et al., 2009).

L'idée que le thêta du sommeil paradoxal puisse jouer un rôle dans les processus mnésiques découle du fait que ce rythme soit prédominant, pendant l'éveil, lors de l'encodage de nouveaux apprentissages (Buzsáki, 2002). Plusieurs études ont par la suite été réalisées afin de mettre en évidence un potentiel rôle du thêta du sommeil paradoxal dans les processus mnésiques. Quelques travaux, réalisés aussi bien chez l'Homme que chez le rongeur, ont ainsi suggéré l'implication du thêta du sommeil paradoxal dans la consolidation mnésique. Par exemple, une étude corrélative entre la puissance du thêta et la consolidation de la mémoire émotionnelle a été menée chez l'Homme (Nishida et al., 2009). Dans cette étude, les sujets devaient mémoriser des images émotionnellement neutres ou négatives. Certains sujets étaient ensuite invités à dormir pendant 90 minutes alors que d'autres restaient éveillés. Les sujets ayant dormi semblaient mémoriser plus efficacement les images émotionnellement négatives que les images neutres. Au contraire, les sujets restés éveillés ne montraient pas de consolidation (amélioration d'un rappel à long terme par rapport à un rappel à court terme) des images qu'elles soient négatives ou neutres. De plus, chez les sujets ayant eu le droit de faire une sieste, la consolidation des images négatives semblait être positivement corrélée à la puissance du rythme thêta enregistré dans le cortex préfrontal. Cette étude suggère donc un potentiel rôle du thêta du sommeil paradoxal dans la consolidation de la mémoire émotionnelle chez l'Homme. Néanmoins, l'implication du rythme thêta dans la consolidation mnésique a aussi été montrée chez le rongeur, mais de manière plus causale cette fois (Boyce et al., 2016). En effet, une étude d'inhibition du thêta pendant le sommeil paradoxal a été réalisée afin de

voir l'importance de ce dernier dans la consolidation d'une mémoire spatiale chez le rongeur (Boyce et al., 2016). Pour ce faire, les auteurs inhibaient optogénétiquement les neurones GABAergiques du septum médian (interneurones projetant sur l'hippocampe et responsables du thêta hippocampique) spécifiquement pendant des épisodes de sommeil paradoxal. Ces inhibitions optogénétiques avaient pour effet d'abolir de manière réversible le rythme thêta de l'hippocampe. Ces stimulations étaient effectuées pendant les épisodes de sommeil paradoxal survenant au cours des quatre heures qui suivaient l'apprentissage. Ces inhibitions du thêta hippocampique pendant le sommeil paradoxal avaient pour conséquence de diminuer de façon très spécifique les performances de rappel de la mémoire spatiale. Ce résultat semble donc prouver de manière causale l'importance des oscillations thêta hippocampiques au cours du sommeil paradoxal dans la consolidation mnésique de mémoires hippocampo-dépendantes. Ainsi, que ce soit chez l'Homme ou chez le rongeur, il semblerait que le thêta du sommeil paradoxal (enregistré dans le cortex préfrontal ou l'hippocampe) jouerait un rôle dans la consolidation de la mémoire.

Gamma (30-100 Hz)

Deux rythmes gamma peuvent généralement être distingués : un bas gamma (30-50 Hz) et un haut gamma (50-100 Hz). Une étude d'enregistrements électrophysiologiques menée chez le rongeur suggère, par des analyses de cohérences que ces deux rythmes gamma auraient des origines bien différentes (Colgin et al., 2009). En effet, le bas gamma enregistré dans CA1 serait cohérent avec le gamma de CA3 alors que le haut gamma enregistré dans CA1 serait cohérent avec celui du cortex entorhinal. Le bas gamma aurait donc CA3 comme origine, et le haut gamma serait issu du cortex entorhinal. Ces oscillations gamma peuvent aussi être enregistrées pendant le sommeil paradoxal dans l'hippocampe des rongeurs (Csicsvari et al., 2003).

Des études ont pu mettre en évidence une synchronisation entre le rythme gamma et le rythme thêta, et cela aussi bien chez l'Homme que chez le rongeur (Bragin et al., 1995; Canolty et al., 2006; Colgin et al., 2009; Headley and Paré, 2017b; Igarashi et al., 2014; Jensen and Lisman, 2005). Ces deux bandes de fréquences contribueraient ensemble à la coordination des interactions entre régions limbiques afin de faciliter les processus mnésiques. En effet, des études chez l'Homme ont montré l'implication du couplage thêta/gamma dans la formation de la mémoire déclarative (Fell et al., 2003, 2001). Par exemple, en 2003, Fell et collaborateurs ont enregistré des EEG intracérébraux (dans l'hippocampe et le cortex rhinal) de patients épileptiques ayant une liste de mots à mémoriser. Les auteurs de l'étude ont montré que les

patients ayant de meilleures performances au rappel de cette liste de mots présentaient en outre une cohérence, dans les bandes thêta et gamma, entre l'hippocampe et le cortex rhinal suite à l'apprentissage. Au contraire, cette cohérence entre l'hippocampe et le cortex rhinal n'était pas retrouvée chez les patients ayant de mauvaises performances au rappel, un résultat suggérant que le couplage thêta/gamma pendant le sommeil paradoxal favoriserait les processus mnésiques. De plus, une étude menée chez des rats semble mettre en évidence l'importance de la communication entre aires cérébrales, dans la bande gamma, lors de l'apprentissage d'une tâche visuelle (Delcasso et al., 2014). En effet, dans cette étude, les rats étaient soumis à une tâche visuelle. En fonction de l'indice visuel qui apparaissait dans le dispositif expérimental, l'animal devait produire une réponse appropriée. Au cours de la tâche, les signaux LFP de l'aire CA1 (hippocampe) et du striatum dorso-médian étaient enregistrés. L'analyse de ces enregistrements a révélé que la cohérence (une mesure pouvant refléter le niveau de communication entre deux aires) entre ces deux structures cérébrales augmentait dans la bande gamma au fur et à mesure que le rat apprenait et maîtrisait la tâche. Il semblerait alors que la communication entre l'hippocampe et le striatum dorso-médian dans la bande gamma serait impliqué dans l'apprentissage d'une tâche visuelle chez le rongeur. Le rythme gamma serait donc impliqué dans les processus mnésiques chez l'Homme et le rongeur notamment en favorisant la communication entre aires cérébrales distantes.

Phénomènes phasiques du sommeil paradoxal

Nous avons mentionné précédemment que des phénomènes phasiques sont présents au cours le sommeil paradoxal. Chez le chat, des ondes PGO peuvent ainsi être observées pendant cet état de sommeil. Les oscillations PGO sont des oscillations naissant au niveau du pont (dans le tronc cérébral) et se propageant au thalamus visuel puis vers le cortex occipital ainsi que dans l'amygdale et l'hippocampe (Datta, 2000). Des oscillations similaires, les ondes P, ont été trouvées chez le rongeur pendant ce stade de sommeil. Le groupe de Datta a mis en évidence l'implication de ces ondes P dans la consolidation et l'extinction de la mémoire émotionnelle (Datta et al., 2008; Datta and O'Malley, 2013). Ainsi, en 2008, ces auteurs ont montré que l'apprentissage d'une tâche d'évitement actif induisait l'activation des cellules génératrices des ondes P en synchronie avec l'expression dans l'hippocampe dorsal et l'amygdale de nombreuses molécules de plasticité telles que des protéines du cytosquelette ou des gènes d'expression précoce (Datta et al., 2008). L'abolition de l'activité des cellules génératrices des ondes P serait responsable de la suppression de l'expression de ces molécules. Les ondes P

seraient donc requises lors de l'apprentissage d'une tâche émotionnelle en induisant l'expression de molécules participant à la plasticité synaptique. De plus, en 2013, cette même équipe a observé qu'une augmentation des ondes P pendant le sommeil paradoxal favoriserait la rétention de l'extinction de la mémoire de peur (Datta and O'Malley, 2013). Ces travaux mnésiques portant sur les ondes P du rongeur n'ont cependant, pour l'instant, été observés que par le groupe de Datta.

En plus de ces ondes P, des événements phasiques dans la bande sigma (9-14 Hz) peuvent aussi être observés au cours du sommeil paradoxal (Brankač et al., 2012). Une étude de notre équipe accorde d'ailleurs un rôle au rythme sigma dans la consolidation de la mémoire spatiale. En effet, suite à une tâche de mémoire spatiale à long terme réalisée chez des rats, une corrélation positive a été observée entre ces événements sigma du sommeil paradoxal et les performances comportementales (Fraize et al., 2016). De plus, ces bouffées au rythme sigma semblent être synchronisées aux ondes P (Karashima et al., 2005). On peut donc proposer un rôle mnésique pour ces oscillations phasiques sigma en synchronie ou non avec les ondes P.

Réactivations neuronales au cours du sommeil paradoxal

La présence de réactivations neuronales pendant l'éveil calme et le sommeil lent semble désormais bien établie (O'Neill et al., 2010; Peyrache et al., 2009; Skaggs and McNaughton, 1996; Wilson and McNaughton, 1994). Bien que les preuves d'une réactivation neuronale pendant le sommeil paradoxal soient à ce jour très réduites, deux études semblent tout de même suggérer la présence de ces activités neuronales pendant le sommeil paradoxal.

Dans une étude réalisée en 1985, des rats étaient testés dans une tâche d'évitement actif. Le stimulus conditionnel présent au cours de cette tâche était ensuite rejoué pendant les épisodes de sommeil paradoxal ou d'éveil suivant l'apprentissage. Suite à cela, les auteurs ont observé de meilleures performances au rappel chez les rats dont le stimulus conditionnel avait été rejoué pendant le sommeil paradoxal (Hars et al., 1985). En supposant que le fait de rejouer le stimulus conditionnel induit une réactivation des neurones impliqués lors de l'apprentissage, les auteurs de l'étude ont donc pensé apporter une preuve indirecte d'un *replay* au cours du sommeil paradoxal. De plus, en 2000, une équipe a observé une activation de cellules de lieu de CA1 pendant le sommeil paradoxal, à des phases du thêta bien spécifiques, suite à leur activation au cours d'un éveil avec apprentissage (Poe et al., 2000). Telles les réactivations neuronales ayant lieu pendant le sommeil lent, ces activités enregistrées pendant le sommeil paradoxal pourraient

participer à la consolidation mnésique. Enfin, en 2001, une étude semble montrer que les décharges neuronales de CA1 ayant lieu lors d'un éveil exploratoire seraient rejouées au cours du sommeil paradoxal qui suit cette phase d'exploration (Louie and Wilson, 2001). Néanmoins, il est important de noter que les analyses réalisées dans cette étude (essayant de relier thêta et activité *replay*) peuvent porter à confusion et provoqueraient une surinterprétation des résultats qui y sont décrits.

Ainsi, il existe donc de très rares preuves expérimentales concernant la réactivation neuronale au cours du sommeil paradoxal. Ces résultats devront en conséquence être confirmés par d'autres études afin de pouvoir certifier, ou non, l'existence d'un *replay* pendant le sommeil paradoxal.

3.3. Différentes théories sur le(s) rôle(s) du sommeil dans la mémoire

Comme nous venons de le voir, de nombreuses preuves expérimentales ont mis en évidence l'implication du sommeil dans les processus mnésiques. Néanmoins, la mémoire et le sommeil étant des entités multiples, il est d'autant plus difficile de déterminer le(s) rôle(s) du sommeil dans la mémoire. Ainsi, certains travaux ont postulé que selon le type de mémoire mis en jeu, des stades distincts de sommeil interviendraient (sommeil lent ou sommeil paradoxal) de manière différentielle sur la consolidation des informations en mémoire déclarative ou non déclarative. En effet, des études réalisées chez l'Homme ont comparé l'effet du sommeil de début de nuit (riche en sommeil lent) à l'effet du sommeil de fin de nuit (riche en sommeil paradoxal) sur différentes tâches mnésiques (Plihal and Born, 1999, 1997; Wagner et al., 2003). Ainsi, selon la théorie « *dual-process* », la consolidation de la mémoire déclarative reposerait donc majoritairement sur le sommeil lent alors que la consolidation d'une mémoire non déclarative dépendrait plus du sommeil paradoxal (Gais and Born, 2004; Plihal and Born, 1999). Néanmoins, cette théorie a été remise en cause par Stickgold qui suggère qu'une tâche de discrimination visuelle ne dépendrait pas uniquement du sommeil paradoxal mais nécessiterait l'intervention séquentielle du sommeil lent puis du sommeil paradoxal (Stickgold et al., 2000). En conséquence, les rôles distincts des différents stades de sommeil dans des formes de mémoires particulières ne seraient donc pas encore clairement définis. Différentes théories ont ainsi pu être développées afin d'expliquer les liens entre sommeil et mémoire. Nous allons ici détailler plusieurs d'entre elles.

3.3.1. La « Synaptic Homeostasis Hypothesis » ou SHY

Parmi les théories élaborées dans le but d'expliquer le rôle du sommeil dans la mémoire, nous pouvons citer la « *Synaptic Homeostasis Hypothesis* » (SHY) (Tononi and Cirelli, 2014, 2006, 2003). Le modèle SHY, très global et relativement flou dans ses conclusions, a été modifié à plusieurs reprises par ses auteurs. La SHY accorde une fonction homéostatique aux oscillations delta expliquant leur rôle dans la consolidation de la mémoire. En effet, selon ces auteurs, l'éveil, et plus particulièrement les éveils riches en apprentissages, seraient responsables d'un renforcement de la transmission synaptique, en particulier dans les réseaux neuronaux sous-tendant ces apprentissages. Ce renforcement des connexions synaptiques permettrait de mémoriser les informations nouvellement acquises au cours de la journée. En revanche, le renforcement synaptique serait un phénomène nécessitant une source importante d'énergie et induirait le stockage d'un trop grand nombre d'informations. Ainsi, selon Tononi et Cirelli, il existerait un phénomène de normalisation, de dépression synaptique généralisée (*synaptic downscaling*), permettant une restauration des niveaux énergétiques, qui aurait préférentiellement lieu *off-line*, c'est-à-dire pendant le sommeil. Ce phénomène permettrait d'éviter la saturation des réseaux neuronaux, d'augmenter le rapport signal sur bruit (c'est-à-dire de ne garder en mémoire que les informations pertinentes et d'éliminer celles qui le sont moins) et donc de permettre à de nouveaux apprentissages d'avoir lieu dès le lendemain (après une nuit de sommeil). Ainsi, selon la SHY, le sommeil permettrait majoritairement de déprimer les synapses trop faibles et donc supportant des informations *a priori* peu pertinentes. Ce mécanisme permettrait aux synapses supportant des informations pertinentes pour l'individu d'émerger du bruit de fond (**Figure 28**).

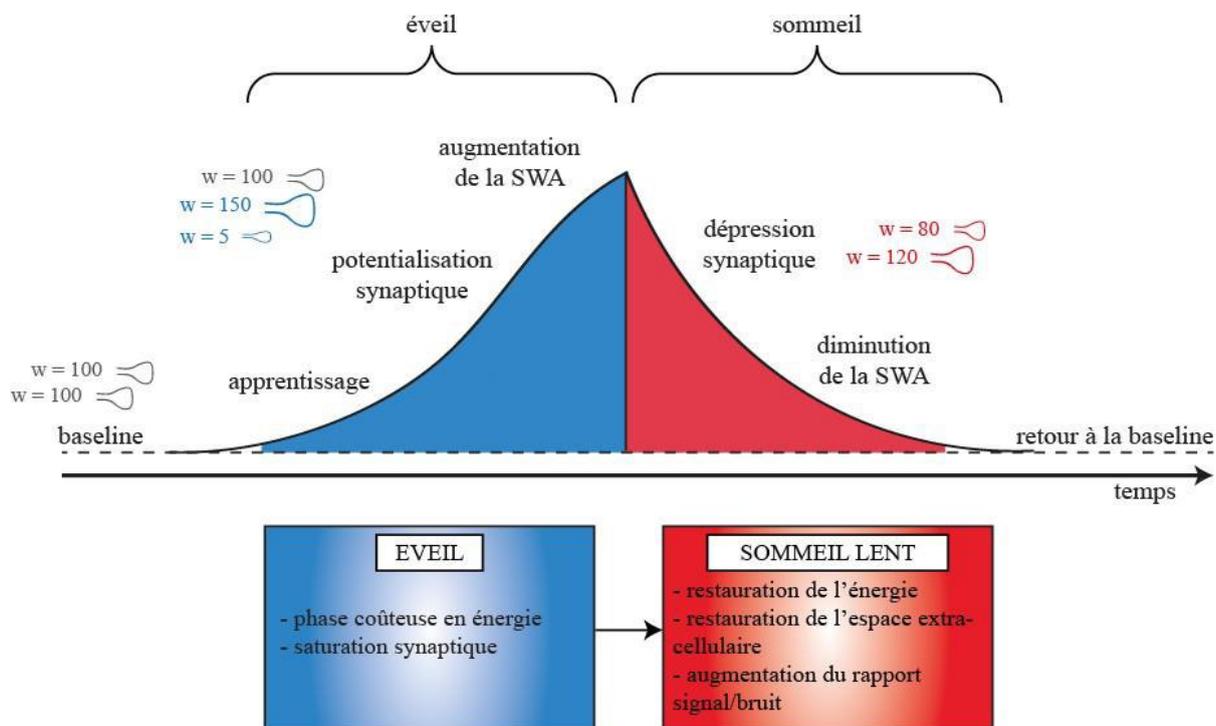


Figure 28. « *Synaptic Homeostasis Hypothesis* » de Tononi et Cirelli. Selon la SHY, l'éveil serait responsable d'une potentialisation synaptique et d'une saturation des réseaux associés à une augmentation de la SWA. Le sommeil quant à lui permettrait une restauration de l'énergie, une dépression synaptique globale (corrélée à une diminution de la SWA) permettant d'augmenter le rapport signal sur bruit. Figure en partie inspirée de (Diekelmann and Born, 2010b).
 w = weight = force de transmission synaptique ; SWA = Slow Wave Activity.

De nombreuses preuves expérimentales en faveur de la SHY ont été apportées, notamment par le groupe de Cirelli et Tononi. Tout d'abord, en 2008, grâce à une étude réalisée chez des rats, ils ont pu observer au niveau synaptique une forte quantité de récepteurs AMPA riches en sous-unités GluR1 (marqueurs de synapses potentialisées) suite à une période d'éveil (Vyazovskiy et al., 2008). Au contraire, suite à une période de sommeil, ces récepteurs se trouvaient en plus faible quantité à la synapse. Ils ont de plus observé une augmentation de la phosphorylation des récepteurs AMPA, de la phosphatase CaMKII et de GSK3 β (autres marqueurs de LTP) après un éveil prolongé. Tous ces résultats expérimentaux semblent montrer un processus de potentialisation synaptique pendant l'éveil, et au contraire un processus de dépression synaptique ayant lieu durant le sommeil, comme le suggère la SHY. Pour confirmer cette hypothèse, les auteurs ont ensuite induit des réponses évoquées au niveau des connexions calleuses du cortex frontal. Ils ont ainsi observé une augmentation de la pente et de l'amplitude de ces réponses (indiquant une forme de potentialisation synaptique) après quatre heures d'éveil et, au contraire, une diminution de ces paramètres après quatre heures de sommeil. Enfin, les auteurs ont tenté d'induire une potentialisation à long terme au niveau du cortex. Alors qu'ils

ont pu induire facilement une potentialisation après une période de sommeil, ils n'ont pas réussi à induire celle-ci après une période d'éveil. Ce dernier résultat suggère une potentialisation des réseaux neuronaux pendant l'éveil qui occulterait l'induction d'une nouvelle potentialisation à long terme supplémentaire. Cette étude va donc bien dans le sens de la SHY, à savoir qu'il existerait bien une augmentation de la force de transmission synaptique pendant l'éveil, puis au contraire une diminution de celle-ci pendant le sommeil. De plus, dans cette étude, les auteurs se sont intéressés à la SWA, mesurée grâce à un EEG frontal. En effet, la SWA reflète bien la pression de sommeil puisqu'elle augmente au cours de l'éveil avant de diminuer lors du sommeil (Borbély and Achermann, 1999). Les auteurs ont pu observer que plus l'amplitude des réponses synaptiques était augmentée suite à une période d'éveil prolongé, plus la SWA était importante au début du sommeil qui suivait cette phase d'éveil. De plus, la dépression synaptique observée pendant cette phase de sommeil était proportionnelle à la diminution de la SWA. Dans leur ensemble, les résultats des travaux de Tononi et Cirelli semblent donc montrer 1) qu'une potentialisation synaptique aurait bien lieu pendant l'éveil, 2) que celle-ci induirait par conséquent une augmentation de la SWA qui 3) finirait par faciliter la dépression synaptique lors du sommeil qui suivrait la phase d'éveil.

La même équipe a publié en 2017 une étude portant sur la structure des synapses des cortex sensoriels et moteurs de la souris en fonction du cycle veille-sommeil. Dans cette étude, les auteurs ont observé une diminution de l'interface axone-épine d'environ 18 % à l'issue d'une période de sommeil par rapport à une période d'éveil (de Vivo et al., 2017). De plus, ils ont constaté que non seulement cette diminution est proportionnelle à la taille de l'interface axone-épine, mais qu'elle n'affecte pas les épines larges (correspondant aux synapses plus fortes et plus stables, certainement recrutées lors d'apprentissages au cours de l'éveil précédent). Ces synapses fortes seraient donc protégées lors du sommeil et non affectées par la dépression synaptique.

Ainsi, la théorie d'homéostasie synaptique suggère que le sommeil, et plus particulièrement la SWA, aurait un rôle de « *synaptic downscaling* ». Le sommeil permettrait une réduction de l'efficacité synaptique globale au niveau cérébral permettant d'éviter la saturation des réseaux neuronaux mis en jeu précédemment lors d'éveils (*Erreur ! Source du renvoi introuvable.*). Cette désaturation homéostatique des réseaux permettrait à ces derniers de stocker de nouvelles informations dans le futur. En outre, le mécanisme permettant ce *downscaling* serait lié directement à la SWA du sommeil puisqu'il a été montré que l'induction d'une potentialisation à long terme dans le cortex frontal induit, par compensation, une

augmentation de la puissance des ondes lentes locales dans le sommeil qui suit la phase d'éveil (Huber et al., 2008).

3.3.2. Critiques de la SHY

Néanmoins, bien que des preuves expérimentales soient en faveur de la SHY, de nombreuses critiques à son encontre doivent aussi être mentionnées. D'une part, cette théorie ne mentionne aucunement l'inhibition GABAergique, alors que l'on sait que celle-ci est modulée par le sommeil et qu'elle module de nombreuses voies nerveuses dont les connexions calleuses étudiées par Tononi. D'autre part, les auteurs de la SHY mettent en avant le rôle de la SWA (activité à ondes lentes) dans l'homéostasie synaptique. Cependant, une étude récente semble accorder au contraire un rôle aux *sharp wave-ripples* (SW-R - oscillations de hautes fréquences) dans le *synaptic downscaling*. En effet, dans cette étude, les SW-R étaient bloquées optogénétiquement au cours du sommeil lent suivant un éveil avec apprentissage (Norimoto et al., 2018). Ce blocage des SW-R avait pour effet de bloquer la dépression synaptique observée au cours du sommeil lent et de diminuer les performances dans une tâche de reconnaissance d'objets. Afin de compléter ce résultat, les auteurs ont étudié les réponses synaptiques de tranches d'hippocampe d'animaux ayant exploré un nouvel environnement au préalable. Ces tranches émettent en effet spontanément une quantité importante de SW-R. Les auteurs ont ensuite évoqué des réponses synaptiques sur ces tranches et ont observé une diminution spontanée de la pente de ces réponses. Ce dernier résultat suggère donc que les SW-R pourraient être responsables de la dépression synaptique observée au cours du sommeil.

De plus, la SHY accorde un rôle majeur à la SWA, donc au sommeil lent, mais omet totalement le sommeil paradoxal de son analyse. Dans les études du groupe de Cirelli et Tononi citées précédemment, des périodes de sommeil sont évoquées sans réaliser aucune distinction entre sommeil lent et sommeil paradoxal. Or, selon l'équipe de Buzsáki, le sommeil paradoxal pourrait aussi être un moment propice à l'homéostasie de l'excitabilité neuronale (Grosmark et al., 2012). En effet, les auteurs de cette étude ont enregistré des cellules pyramidales ainsi que des interneurons de CA1 chez le rat au cours du cycle veille-sommeil. Ils ont effectivement observé une diminution de l'excitabilité au cours du sommeil. Néanmoins, lorsqu'on distingue les différents stades de sommeil, on constate une légère augmentation de l'excitabilité de ces neurones au cours du sommeil lent ainsi qu'une diminution bien plus drastique de l'excitabilité

au cours du sommeil paradoxal (**Figure 29**). La diminution de l'excitabilité neuronale observée au cours du sommeil serait donc plus due au sommeil paradoxal qu'au sommeil lent comme pourrait le suggérer la SHY. De plus, des enregistrements électrophysiologiques réalisés dans le cortex du chat cette fois-ci ont montré une augmentation des réponses synaptiques thalamo-corticales suite à un épisode de sommeil lent (Chauvette et al., 2012) (**Figure 29**). Les auteurs de cette étude ont aussi constaté, grâce à une étude *in vitro*, que la SWA serait associée non pas à une diminution mais à une augmentation de la force de transmission synaptique. Enfin, en 2016, l'équipe de Buzsáki s'est intéressée à la régulation homéostatique au cours du sommeil en distinguant les neurones à faible décharge et les neurones à forte décharge. Dans cette étude, l'équipe de Buzsáki a enregistré les neurones pyramidaux, à faible décharge et à forte décharge, des couches profondes du cortex au cours du cycle veille-sommeil (Watson et al., 2016). Ainsi, contrairement à ce que prédit la SHY, Buzsáki et collaborateurs ont observé que les neurones à faible décharge voyaient leur taux de décharge augmenter au cours du sommeil lent alors que les neurones à forte décharge avaient une activité réduite durant ce stade de sommeil. De plus, les neurones à faible et à forte décharge voient leur activité diminuer pendant le sommeil paradoxal résultant en une diminution globale de l'activité neuronale au cours du sommeil total (sans distinguer le sommeil lent du sommeil paradoxal) (**Figure 29**). Ainsi, selon les études de Grosmark, Chauvette et Watson, le sommeil paradoxal serait plus impliqué dans l'homéostasie synaptique que le sommeil lent. Ces résultats s'opposent donc aux prédictions de la SHY. Néanmoins, les équipes de Tononi et de Buzsáki se sont intéressés à des structures cérébrales ou à des espèces animales très différentes. Cela pourrait donc expliquer les résultats divergents obtenus par ces deux équipes. En revanche, au vu de ces résultats opposés, il semble important de préciser que la théorie SHY ne semble donc pas être généralisable à l'ensemble du cerveau comme elle se veut. Ainsi, selon les structures cérébrales considérées, des comportements synaptiques différents pourraient être observés au cours du cycle veille-sommeil ; ce qui n'est pas surprenant étant donné que la neuromodulation des réponses synaptiques de ces différentes voies de transmission est très différente (Dannenberg et al., 2017; Giocomo and Hasselmo, 2007; Hasselmo, 1999; Hasselmo et al., 2002).

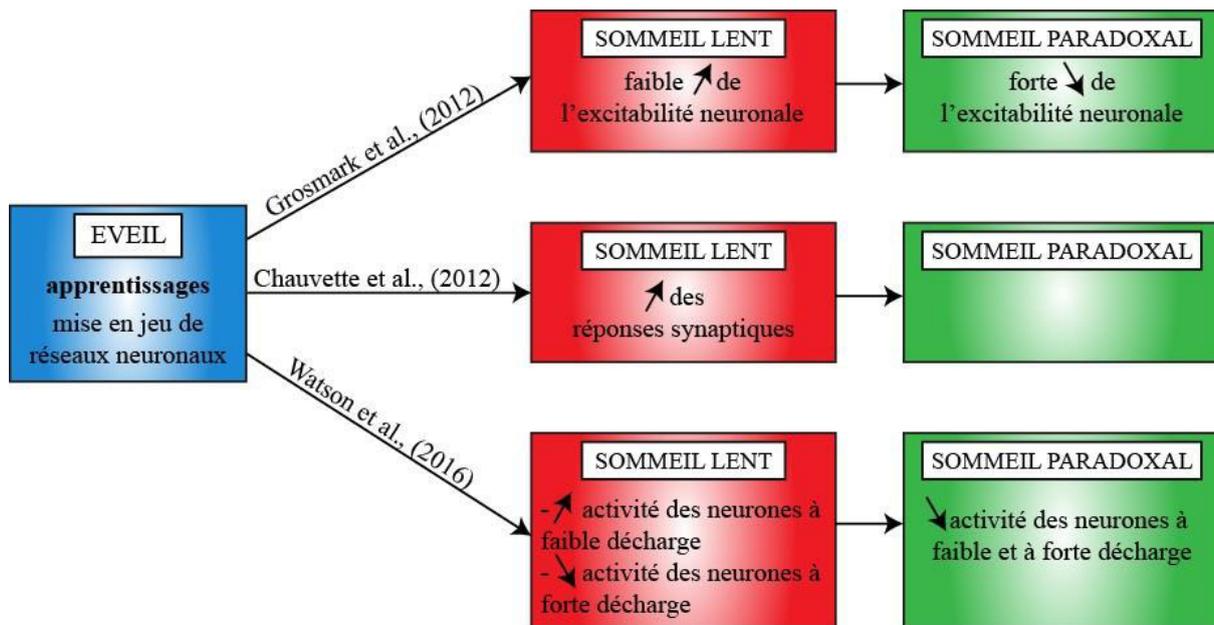


Figure 29. Résultats complexes sur le rôle du sommeil dans la régulation de la transmission synaptique et de l'excitabilité. Les résultats des travaux de l'équipe de Buzsáki divergent de la SHY. En effet, ils sont plutôt en faveur d'un downscaling qui aurait lieu pendant le sommeil paradoxal et non au cours du sommeil lent.

3.3.3. « Sleep to forget, sleep to remember »

De nombreuses études ont mis en évidence un lien entre le sommeil et la régulation des émotions. En effet, un manque de sommeil, que ce soit en quantité comme en qualité, est généralement responsable de l'émergence d'émotions négatives (Zohar et al., 2005). De plus, des études menées en laboratoire semblent montrer que le sommeil aurait un effet bénéfique sur la mémoire émotionnelle. En effet, une étude réalisée chez l'Homme montre que les sujets ayant dormi suite à la lecture de textes présentent une meilleure rétention de ces textes lorsque ceux-ci ont un contenu particulièrement émotionnel, et ce quatre années plus tard, et comparé à des sujets ayant été privés de sommeil suite à la lecture (Wagner et al., 2006). De plus, plusieurs travaux suggèrent que le sommeil paradoxal aurait un rôle privilégié dans la mémoire émotionnelle. En effet, que ce soit chez l'Homme ou chez le rongeur, le sommeil paradoxal aurait un rôle bénéfique sur la consolidation d'informations de nature émotionnelle (Ravassard et al., 2016; Wagner et al., 2001).

En 2007, une étude d'imagerie cérébrale réalisée chez l'Homme s'est intéressée au lien entre sommeil et réactivité cérébrale lorsque l'individu vit une expérience émotionnelle (Yoo et al., 2007). En effet, les auteurs ont étudié l'impact d'une privation de sommeil (réalisée avant

la tâche) sur la réactivité cérébrale face à la présentation d'images neutres ou de plus en plus aversives. Ils ont ainsi observé que les sujets ayant été privés de sommeil présentaient une plus forte activation de l'amygdale que les patients non privés de sommeil en réponse à la présentation des images négatives. Une importante diminution de la connectivité fonctionnelle entre l'amygdale et le cortex préfrontal médian était aussi observée chez les patients privés de sommeil lors de la présentation de ces images négatives. La diminution de la connectivité entre ces deux structures pourrait donc résulter en une diminution de l'inhibition de l'amygdale par le cortex préfrontal médian et expliquer de ce fait l'augmentation de l'activité amygdalienne chez les patients privés de sommeil. Il est important de préciser que ce type de dysfonctionnement est aussi souvent retrouvé chez des patients souffrant de maladies psychiatriques associées à des troubles du sommeil (Davidson, 2002; New et al., 2007). Le sommeil permettrait donc une réactivité cérébrale adaptée face aux situations émotionnelles, notamment en maintenant l'intégrité de la connectivité fonctionnelle au sein des réseaux limbiques. En conséquence, un sommeil de qualité permettrait l'émergence de comportements adaptés face aux différents événements émotionnels auxquels un individu peut être confronté au cours de sa vie.

Ainsi, à partir de différentes observations et résultats expérimentaux, Walker et ses collaborateurs ont formulé une théorie mettant en lien sommeil, notamment sommeil paradoxal, et pathologies psychiatriques avec troubles émotionnels comme le syndrome de stress post-traumatiques. En effet, à partir de résultats obtenus chez l'Homme, Walker propose une théorie « *sleep to forget, sleep to remember* » suggérant que le sommeil paradoxal jouerait un rôle dans la gestion des émotions (Goldstein and Walker, 2014; Walker and van der Helm, 2009a). Selon cette théorie, le sommeil paradoxal aurait un effet à long terme sur la mémoire émotionnelle. En effet, suite à un événement potentiellement traumatique (ou en tout cas perçue comme « négatif » d'un point de vue émotionnel), nous pourrions associer une émotion (ici négative) à un contexte particulier représentant les aspects factuels et contextuels de cet événement. Notre souvenir de cet événement présenterait donc une composante émotionnelle et une composante contextuelle. Dans le cas d'une situation physiologique (et donc non pathologique), l'émotion associée à cet événement diminuerait avec le temps alors que l'information contextuelle resterait présente en mémoire. C'est la raison pour laquelle nous pouvons généralement nous remémorer le contexte d'un événement qui a pu nous marquer émotionnellement sans pour autant revivre l'émotion ressentie le jour de son occurrence. En d'autres termes, alors que la composante contextuelle de ce souvenir resterait stable, voire même consolidée au cours des

jours et années qui passent, sa composante émotionnelle serait, quant à elle, réduite avec le temps. Selon Walker, c'est le sommeil paradoxal qui serait responsable à la fois de cette consolidation contextuelle (« *sleep to remember* ») et de la diminution du tonus émotionnel (« *sleep to forget* ») originellement associé à cet évènement (**Figure 30**).

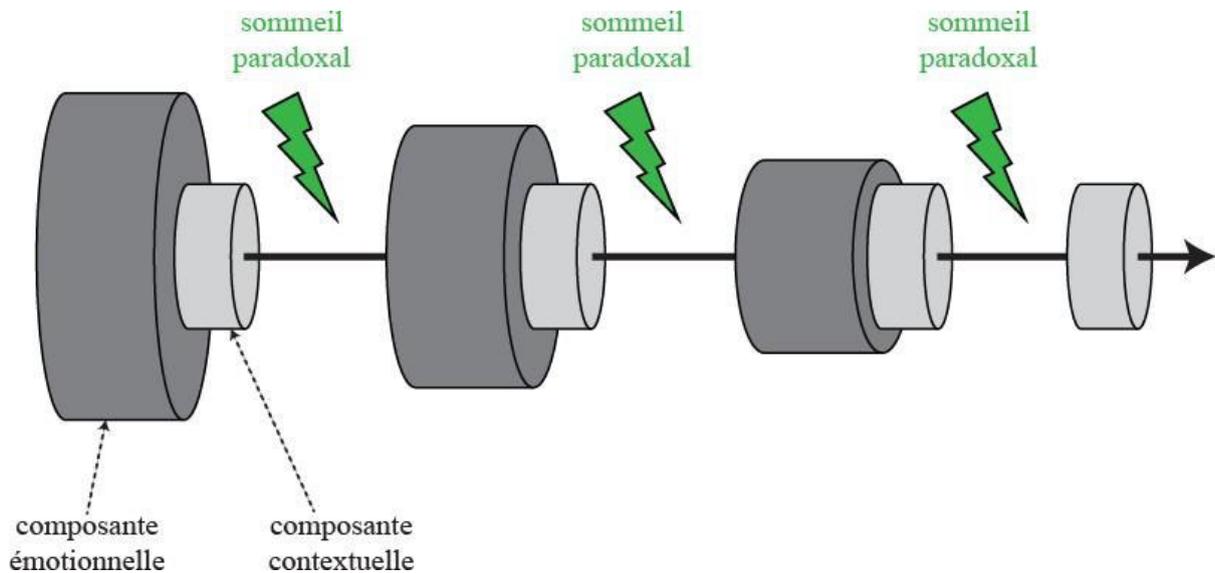


Figure 30. Théorie « *sleep to forget, sleep to remember* » de Walker et Van der Helm. Selon cette théorie, les multiples épisodes de sommeil paradoxal qui suivent la survenue d'un épisode potentiellement traumatique permettraient de réduire la charge émotionnelle associée à une information contextuelle. Ce mécanisme permettrait de se remémorer un souvenir contextuel sans les émotions ressenties lors de l'encodage. Cela permettrait notamment de limiter l'apparition de pathologies telles que les stress post-traumatiques.

Des résultats de notre équipe semblent d'ailleurs confirmer la théorie énoncée par Walker. Dans l'étude réalisée au laboratoire, des souris subissaient un conditionnement de peur au contexte à la suite duquel elles étaient privées, ou non, de sommeil paradoxal pendant six heures (Rosier et al., 2018). Les performances des animaux étaient ensuite testées à court (24 heures après le conditionnement) ou à long terme (30 jours après le conditionnement). Plusieurs résultats intéressants peuvent être observés dans cette étude. Tout d'abord, notre équipe a montré que la privation de sommeil paradoxal (qui est de seulement quelques heures) n'avait pas d'effet sur le rappel à court terme mais affectaient négativement le rappel à long terme (c'est à dire 30 jours après cette courte privation de sommeil paradoxal) du conditionnement (**Figure 31**). Nous avons également observé que ce rappel à long terme était associée à des modifications différentielle de l'activité de plusieurs structures limbiques selon si les animaux avaient été

privés ou non de sommeil paradoxal 30 jours auparavant. En effet, l'activité du cortex cingulaire des animaux privés était diminuée lors du rappel à long terme en comparaison à l'activité de cette structure chez des animaux non privés (**Figure 31**). Au contraire, l'activité de CA1 ventral, de l'amygdale basolatérale ou du cortex orbitofrontal ventral, régions cérébrales éminemment associées au tonus dit émotionnel, était augmentée au cours du rappel à long terme chez les animaux privés de sommeil paradoxal, en comparaison aux animaux non privés (**Figure 31**). Ce résultat suggérerait donc que le sommeil paradoxal serait essentiel à la diminution du tonus émotionnel au cours du processus de consolidation (systémique) à long terme de l'information de nature émotionnelle. Ces modifications de l'activité de différentes aires limbiques s'accompagnaient en outre d'une modification de la connectivité fonctionnelle au sein de ce réseau limbique lors du rappel à 30 jours (**Figure 31**). Les résultats de cette étude semblaient donc être en accord avec la théorie énoncée par Walker qui suggère que le sommeil paradoxal permettrait une régulation à la baisse (« *sleep to forget* ») de l'activité des structures limbiques responsables des émotions afin d'éviter tout dysfonctionnement cérébral (hypo- ou hyper-activation de ces structures) en réaction au rappel de situations de nature émotionnelle.

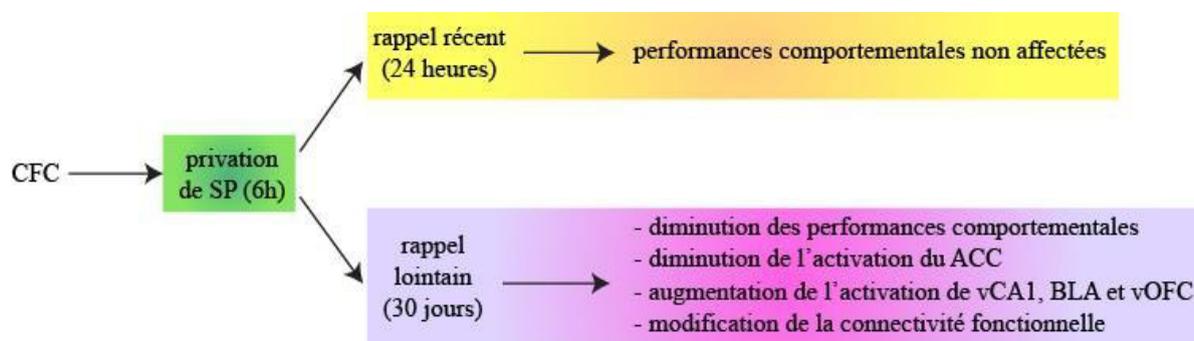


Figure 31. *Expérience de Rosier et al., (2018).* Une privation de sommeil paradoxal post apprentissage perturbe à long terme l'activité de structures limbiques ainsi que la connectivité fonctionnelle entre ces structures.

CFC : conditionnement de peur au contexte ; SP : sommeil paradoxal ; ACC : cortex cingulaire antérieur ; vCA1 : CA1 ventral ; BLA : amygdale basolatérale ; vOFC : cortex orbitofrontal ventral.

3.3.4. Critiques de la théorie « Sleep to forget, sleep to remember »

Néanmoins, des travaux réalisés chez l'Homme ne semblent pas corroborer l'hypothèse de Walker (Deliens et al., 2013; Deliens and Peigneux, 2014). Dans une de ces études, les sujets apprenaient une liste de mots neutres, après induction d'un état émotionnel positif ou négatif

(Deliens et al., 2013). Suite à cela, les participants dormaient pendant trois heures avec un sommeil plutôt riche en sommeil lent ou plutôt en sommeil paradoxal. Les sujets étaient ensuite réveillés et un état émotionnel différent de celui induit avant le sommeil était provoqué. Les sujets devaient par la suite se remémorer la moitié de la liste de mots. Les performances comportementales lors du rappel ont révélé un effet d'interférence émotionnelle sur le rappel dans les deux conditions (repos riche en sommeil lent et repos riche en sommeil paradoxal). Cela signifie qu'au moment du rappel les souvenirs seraient restés sensibles aux interférences émotionnelles, et donc qu'ils ne seraient pas « protégés » de ces interférences. Or, Walker suggère que le sommeil, et plus particulièrement le sommeil paradoxal, permettrait notamment une réduction du tonus émotionnel et protégerait donc les nouveaux apprentissages des émotions. Selon la théorie de Walker, suite à des épisodes de sommeil paradoxal, ces souvenirs devraient devenir résistants face aux interférences émotionnelles. En conséquence, ils pourraient être rappelés même si le sujet se trouve dans un état émotionnel différent de celui dans lequel il était lors de l'apprentissage. En revanche, dans l'étude de Deliens, les sujets réalisaient un apprentissage sous un état émotionnel donné et devaient restituer les informations sous un autre état émotionnel suite à une période de sommeil. Selon Walker, les sujets ayant eu un sommeil riche en sommeil paradoxal auraient donc dû avoir de meilleures performances lors du rappel que ceux ayant eu un sommeil riche en sommeil lent. Or, ce n'est pas ce qui est observé. Ces résultats s'opposeraient donc à la théorie de Walker qui suppose que le sommeil paradoxal protégerait les apprentissages des interférences émotionnelles.

3.3.5. L'hypothèse séquentielle

Une autre hypothèse, énoncée par Giuditta, suggère que ce ne serait pas les états de sommeil pris indépendamment qui participeraient aux processus mnésiques mais plutôt la succession des épisodes de sommeil lent, de sommeil intermédiaire et de sommeil paradoxal qui contribueraient à la mémoire (Ambrosini and Giuditta, 2001). Il s'agit de la théorie séquentielle.

Cette théorie, souvent remaniée par son auteur, repose sur des travaux expérimentaux réalisés chez l'Homme et le rat. L'équipe de Giuditta a notamment réalisé en 2000 une étude comportementale sur des rats entraînés dans une tâche d'évitement et implantés avec des électrodes d'EEG (afin de repérer les différents stades de sommeil) (Mandile et al., 2000). Les

auteurs ont ainsi pu observer que les rats qui apprenaient le plus rapidement étaient ceux qui présentaient le plus de séquences sommeil lent-sommeil intermédiaire-sommeil paradoxal au cours de la nuit qui suivait l'apprentissage de la tâche d'évitement. Ce résultat semble donc confirmer à la fois l'importance des différents stades de sommeil dans une même tâche mnésique mais aussi l'importance de l'enchaînement, de la séquence, de ces stades. Une étude réalisée la même année semblait confirmer cette hypothèse séquentielle chez l'Homme. Dans cette étude, les sujets étaient testés dans une tâche de rétention de mots. Les auteurs ont montré que ce ne serait pas les quantités de sommeil paradoxal qui influenceraient les performances mnésiques mais bien les cycles de sommeil. Ainsi, les sujets dont les cycles sommeil lent-sommeil paradoxal étaient intacts présentaient de meilleures performances mnésiques que les sujets dont les cycles de sommeil étaient perturbés (Ficca et al., 2000). Dans cette étude, bien que le sommeil intermédiaire n'ait pas été pris en compte, on retrouve l'idée que l'enchaînement des stades de sommeil (lent et paradoxal) serait plus important pour une bonne consolidation mnésique que ces mêmes stades de sommeil pris individuellement.

Ces études comportementales proposent souvent des analyses subtiles et des interprétations complexes. Les études de cette équipe menées chez le rat proposent un rôle pour le sommeil intermédiaire dans la consolidation mnésique (Ambrosini and Giuditta, 2001). Comme le sommeil intermédiaire est toujours, par définition, situé entre le sommeil lent et le sommeil paradoxal, il y a dans ces études un certain degré de confusion dans l'interprétation des résultats. L'effet promnésiant (c'est-à-dire favorisant la mémoire) du sommeil est-il dû à la séquence sommeil lent-sommeil intermédiaire-sommeil paradoxal ou bien à la seule présence du sommeil intermédiaire ? Cette alternative, qui met en difficulté l'hypothèse séquentielle, n'est jamais résolue par les travaux de cette équipe. Afin de trancher entre ces deux possibilités, des analyses statistiques reposant notamment sur des méthodes de randomisation des états de sommeil seraient nécessaires.

3.3.6. L'hypothèse de consolidation systémique active ou « *active system consolidation* »

L'hypothèse de consolidation systémique active ou « *active system consolidation* » formulée par Rasch et Born (Rasch and Born, 2013) accorde un rôle aux deux principaux stades de sommeil, le sommeil lent et le sommeil paradoxal. En effet, selon cette théorie, le sommeil permettrait la consolidation des informations en mémoires, mais ce processus de consolidation

aurait lieu en deux temps. Premièrement, le sommeil lent permettrait un transfert d'informations de l'hippocampe vers le néocortex ; puis, deuxièmement, un renforcement des traces mnésiques aurait ensuite lieu pendant le sommeil paradoxal.

Nous allons à présent voir les preuves expérimentales permettant de valider l'existence de ces deux étapes successives.

1) Transfert d'informations de l'hippocampe vers le néocortex pendant le sommeil lent

Nous avons vu précédemment que différentes activités oscillatoires sont présentes pendant le sommeil lent, telles que les oscillations lentes, les fuseaux (*spindles*), les SW-R et les réactivations neuronales (*replay*). Selon l'hypothèse « *active system consolidation* », le transfert d'informations de l'hippocampe vers le néocortex reposerait principalement sur la synchronisation entre des activités hippocampiques (SW-R et réactivations neuronales) et néocorticales (oscillations lentes et fuseaux). Ainsi, en accord avec les théories de la consolidation (décrites dans la **partie 1.3 – page 24**), l'hypothèse « *active system consolidation* » suppose l'existence d'un transfert d'informations de l'hippocampe vers le néocortex afin d'y stocker ces informations sur le long terme.

Pour formuler leur hypothèse, les auteurs, Rasch et Born, se sont appuyés sur divers résultats expérimentaux obtenus chez l'Homme et chez les rongeurs. En effet, de nombreuses études suggèrent que les rythmes cérébraux du sommeil lent seraient impliqués dans la consolidation mnésique (Binder et al., 2014, 2013; de Lavilléon et al., 2015; Foster and Wilson, 2006, p. 200; Gais et al., 2002; Girardeau et al., 2009; Kudrimoti et al., 1999; Marshall et al., 2006; Mölle et al., 2009; Morin et al., 2008; Ngo et al., 2015, 2013; Schabus et al., 2004). De plus, comme nous l'avons vu dans la partie consacrée aux oscillations du sommeil lent, une synchronisation temporelle serait présente entre les différents *patterns* oscillatoires de ce stade de sommeil (Battaglia et al., 2004; Mölle et al., 2006; Siapas and Wilson, 1998; Sirota et al., 2003). D'ailleurs, il semblerait que la synchronisation temporelle entre ces différentes oscillations soit primordiale à la consolidation mnésique. En effet, nous avons vu dans des études citées précédemment que la synchronisation entre les activités oscillatoires néocorticales favorisait la consolidation. Par exemple, Ngo et collaborateurs ont observé que des stimulations auditives, chez l'Homme, pendant les *up-states* des oscillations lentes étaient responsables d'une augmentation de la puissance de ces oscillations, de l'activité des fuseaux et des

performances en mémoire déclarative (Ngo et al., 2013). Les activités oscillatoires de l'hippocampe seraient aussi synchronisées entre elles. En effet, les réactivations neuronales seraient temporellement associées aux SW-R (de Lavilléon et al., 2015; Foster and Wilson, 2006; Girardeau et al., 2009; Kudrimoti et al., 1999). Dans une étude réalisée chez la souris, que nous avons évoquée précédemment, les auteurs ont notamment réussi à induire une préférence de place grâce à des stimulations du système de la récompense pendant les réactivations neuronales des cellules de lieu de l'hippocampe, synchronisées aux SW-R du sommeil lent (de Lavilléon et al., 2015). En conséquence, la synchronisation temporelle des activités oscillatoires au sein du néocortex ou au sein de l'hippocampe favoriserait la consolidation mnésique. Mais, plus important encore pour cette hypothèse « *active system consolidation* », il semblerait que les activités oscillatoires hippocampiques soient synchronisées avec celles du néocortex. Ce serait d'ailleurs cette synchronisation hippocampo-corticale qui jouerait un rôle primordial dans le « transfert » d'informations ayant lieu entre ces structures et qui permettrait la consolidation mnésique (systémique). En effet, des études ont notamment suggéré que les fuseaux du sommeil lent participeraient à la consolidation de la mémoire. Néanmoins, leur rôle dans les processus mnésiques reposerait notamment sur leur synchronisation avec les *up-states* des oscillations lentes (Latchoumane et al., 2017). Dans cette étude, les auteurs ont montré que l'induction (par stimulations optogénétiques) de fuseaux lors des *up-states* des oscillations lentes était responsable de meilleures performances lors du rappel d'un conditionnement de peur et donc d'une meilleure consolidation de cette mémoire de peur. D'autres auteurs se sont intéressés au rôle que la synchronisation entre les SW-R, les fuseaux et les oscillations lentes pourrait jouer dans la consolidation mnésique, chez l'Homme mais aussi chez des rongeurs (Mölle et al., 2009). Dans cette étude, les individus devaient apprendre des paires de mots alors que les rats étaient soumis à une tâche d'association entre une odeur et une récompense. Ils ont alors observé que l'apprentissage induisait une augmentation des activités SW-R et fuseaux synchronisées sur les *up-states* des oscillations lentes pouvant refléter une augmentation de la communication entre l'hippocampe et le néocortex. Ce renforcement de la communication hippocampo-corticale pourrait favoriser la consolidation mnésique.

En conséquence, différentes études ont mis en évidence une synchronisation temporelle entre les activités oscillatoires de l'hippocampe et celles du néocortex en lien avec les apprentissages. Ces différentes activités oscillatoires seraient toutes synchronisées entre elles au moment des *up-states* des oscillations lentes. Ainsi, les *up-states* des oscillations lentes représenteraient un état favorable à la communication hippocampo-corticale et donc au

potentiel transfert d'informations entre l'hippocampe et le néocortex. Cependant, selon la théorie de Rasch et Born, ce serait principalement les réactivations neuronales (associées aux *up-states*) qui seraient primordiales dans la consolidation mnésique. En effet, ces réactivations neuronales correspondraient, comme nous l'avons vu précédemment, à des séquences d'activités ayant eu lieu lors d'un éveil avec apprentissage et rejouées pendant le sommeil lent. En d'autres termes, ces réactivations neuronales représenteraient des réactivations de la mémoire. Plusieurs études ont d'ailleurs mis en évidence leur importance dans la consolidation mnésique aussi bien chez l'Homme que chez le rongeur (Gerrard et al., 2008, 2001; Nakashiba et al., 2009; Peigneux et al., 2004).

Ainsi, Rasch et Born suggèrent que le sommeil lent, principalement *via* les réactivations neuronales hippocampiques synchronisées aux *up-states* des oscillations lentes néocorticales, participerait au transfert d'informations entre l'hippocampe et le néocortex. Néanmoins, cela n'explique pas comment les traces mnésiques seraient consolidées. C'est alors que, selon ces auteurs, entrerait en jeu le sommeil paradoxal.

2) Renforcement des traces mnésiques pendant le sommeil paradoxal

Rasch et Born suggèrent effectivement que le sommeil paradoxal interviendrait dans la consolidation de traces mnésiques. En effet, différentes études ont mis en évidence un potentiel lien entre sommeil paradoxal et processus de renforcement synaptique (« potentialisation à long terme » ou LTP) (McDermott et al., 2003; Ravassard et al., 2016, 2009; Romcy-Pereira and Pavlides, 2004). La LTP n'étant pas le sujet de cette thèse, nous ne rentrerons pas dans les détails des mécanismes mis en jeu lors de ce processus. Néanmoins, nous pouvons dire que la LTP correspond à un renforcement de la force de transmission synaptique qui serait souvent associé aux apprentissages. La LTP reposerait notamment sur l'expression de nombreuses molécules dont les gènes d'expression précoce (ou « *immediate early genes* », IEG) (Newpher et al., 2018). Rasch et Born émettent donc l'hypothèse qu'il y aurait des phénomènes de LTP pendant le sommeil paradoxal qui permettraient la consolidation mnésique. Une étude du groupe de Nicolelis va d'ailleurs dans ce sens. En effet, dans cette étude, les auteurs se sont intéressés aux activités neuronales et LFP ainsi qu'au niveau de différents IEG tels que *zif-268* et *arc* chez des rats exposés à une tâche spatiale et tactile (Ribeiro et al., 2007). Les auteurs ont observé plusieurs résultats intéressants. Ils ont par exemple constaté que l'activité hippocampique pendant la tâche pouvait prédire l'activité corticale survenant la troisième heure

après l'apprentissage. De plus, quatre heures après la tâche comportementale, les auteurs ont observé une augmentation de l'expression des IEG pendant le sommeil paradoxal. De manière intéressante, cette augmentation d'IEG était observée dans le néocortex et non dans l'hippocampe. De plus, le niveau d'expression néocorticale d'IEG était corrélé à l'activité LFP 10-14 Hz (correspondant à la bande fréquentielle des fuseaux) naturellement observée lors du sommeil lent précédant ces épisodes de sommeil paradoxal. Ainsi, cette étude suggère l'existence de LTP néocorticales pendant le sommeil paradoxal en lien avec l'activité des fuseaux du sommeil lent précédant ce sommeil paradoxal. C'est en partie sur cette étude que se sont appuyés Rasch et Born pour formuler leur hypothèse qui accorde un rôle au sommeil paradoxal dans la consolidation mnésique *via* les phénomènes de LTP néocorticales, suite au transfert d'informations de l'hippocampe vers le néocortex pendant le sommeil lent. Néanmoins, le lien entre réactivations neuronales et plasticité synaptique (renforcement des connexions synaptiques) n'a, à ce jour, pas encore été démontré de manière causale. Des expériences complémentaires seraient donc nécessaires afin de renforcer l'hypothèse de Rasch et Born.

Ainsi, selon ce modèle, le sommeil jouerait un rôle actif en permettant tout d'abord le transfert d'informations (durant le sommeil lent), puis l'induction ou la consolidation de processus de plasticité synaptique de longue durée (renforcement des connexions synaptiques) (durant le sommeil paradoxal). L'hypothèse « *active system consolidation* » de Rasch et Born considère donc que les deux principaux stades de sommeil (sommeil lent et sommeil paradoxal) joueraient un rôle dans la consolidation mnésique. Cette consolidation se passerait en deux temps. Dans un premier temps, le sommeil lent interviendrait afin de transférer les informations de l'hippocampe vers le néocortex (notamment grâce aux réactivations hippocampiques synchronisées aux *up-states* des oscillations lentes néocorticales). Puis, dans un second temps, le sommeil paradoxal participerait à la consolidation des informations néocorticales en promouvant des phénomènes de renforcements synaptiques (LTP) au sein-même du néocortex.

En conclusion, différentes hypothèses ont été élaborées afin d'expliquer le rôle du sommeil dans la mémoire. Alors que certaines hypothèses se sont focalisées sur un seul stade de sommeil (la SHY et le sommeil lent ; l'hypothèse « *sleep to forget, sleep to remember* » et

le sommeil paradoxal), d'autres ont étudié l'implication des différents stades de sommeil dans la mémoire (théorie séquentielle ou la théorie « *active system consolidation* »). La théorie *active system consolidation* pourrait donc en partie rejoindre la théorie séquentielle. En effet, ces deux modèles suggèrent que ce serait la succession des différents stades de sommeil qui participerait à la consolidation mnésique. Les hypothèses SHY et *active system consolidation* sont, quant à elles, souvent irréconciliables mais reposent chacune sur des résultats solides qui ont renouvelé notre conception du rôle du sommeil. Cependant comme nous l'avons vu, certains travaux ne sont pas en accord avec ces hypothèses. Ainsi, il n'existe pas actuellement de modèle général qui expliquerait le rôle du sommeil dans les processus mnésiques bien que le rôle des fuseaux et des *replay* synchronisés aux SW-R soit probablement essentiel (Battaglia et al., 2004; Ego-Stengel and Wilson, 2010; Girardeau et al., 2009; Mölle et al., 2006; Siapas and Wilson, 1998; Sirota et al., 2003).

4. CONNECTIVITE FONCTIONNELLE

Nous avons vu plus haut que les processus mnésiques reposent sur des voies de connexion entre structures limbiques et corticales. La mémoire met en jeu des réseaux limbiques constitués de voies de transmission intra-structures (notamment à l'intérieur de l'hippocampe – le fameux circuit trisynaptique) et inter-structures (partie 1.3 – page 24). Une manière d'étudier les réorganisations de la connectivité intra ou inter-structures consiste à étudier la plasticité synaptique au sein de ces voies. Nous l'évoquerons plus loin dans ce chapitre. Pour approcher les mécanismes de consolidation systémique qui constituent une étape ultérieure de la consolidation mnésique il faut recourir à d'autres approches qui sont susceptibles de révéler les modifications des interactions entre aires cérébrales à différentes étapes des processus mnésiques. La plupart des approches de la consolidation systémique repose sur le concept de connectivité fonctionnelle. Le développement de ce concept est issu directement des hypothèses proposées par Hebb dans son livre *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory* (Hebb, 1949). Dans ce livre Hebb a non seulement posé les bases de la plasticité synaptique mais également celles du fonctionnement cérébral par assemblées de neurones plus ou moins fortement connectées. Depuis, physiiciens et neurophysiologistes ont

essayé de trouver des outils pour décrire le fonctionnement des assemblées neuronales et leurs réorganisations (Abeles, 1991; Freeman, 1975). Il est apparu notamment que des outils de traitement des signaux comme la mesure de corrélation croisée étaient particulièrement performants pour explorer les interactions entre les neurones. De nombreux travaux ont ainsi examiné sur le plan statistique les séries temporelles de potentiels d'action émis par deux ou plusieurs neurones (Gerstein and Perkel, 1969). Ces techniques, toujours utilisées, permettent d'étudier les liens de dépendance entre neurones : un index de corrélation proche de 0 indique une absence de corrélation d'activité tandis qu'un pic de corrélation décalé par rapport au 0 temporel suggère que l'activité d'un neurone dépend étroitement de l'activité d'un autre neurone. Le concept de connectivité fonctionnelle fut ensuite développé par des physiciens et modélisateurs qui ont proposé de mieux caractériser l'activité simultanée de neurones, ainsi que leur couplage, pour repérer les changements de dynamique d'interaction qui pourrait être le support potentiel d'un nouveau type de plasticité (couplage neuronal dépendant de l'activité) appelé « *connectivité effective* » (Aertsen et al., 1989). Les techniques d'enregistrement multisites se développant progressivement chez l'animal *in vivo*, la technique de corrélation-croisée fut essentielle pour étudier la connectivité fonctionnelle au cours de la stimulation sensorielle ou des tâches comportementales (Ahissar et al., 1992; Nelson et al., 1992). Cette technique de traitement du signal utilisant les trains de potentiels d'action, très utilisée pour explorer la connectivité entre neurones voisins dans une même aire ou des aires proches, fut cependant difficile d'utilisation pour repérer la connectivité entre aires cérébrales distantes. En effet, en raison de l'échantillonnage limité des techniques électrophysiologiques, plus la distance séparant les sites d'enregistrement est importante, plus il est rare de trouver des corrélations d'activité entre neurones. En conséquence, des techniques d'enregistrement de très haute densité se révèlent alors nécessaires afin de pouvoir éventuellement identifier des connectivités entre neurones de structures distantes. De manière alternative, dans le but de repérer des couplages d'activité entre aires cérébrales, différents signaux de type LFP, EEG, IRMf (Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle), TEP (Tomographie par Emission de Positons) ou encore MEG (Magnéto-Electro-Encéphalographie) ont été utilisés. Ces techniques d'échantillonnage plus large permettent d'identifier la connectivité fonctionnelle entre aires cérébrales distantes.

Dans ce travail de thèse, nous avons étudié la connectivité fonctionnelle en utilisant des enregistrements simultanés de LFP dans plusieurs aires cérébrales. Le but était d'identifier des réorganisations de cette connectivité au cours du sommeil dans les processus de mémoire

émotionnelle. Malgré des discussions sur l'origine biophysique précise du LFP (Bédard et al., 2004), la communauté scientifique admet maintenant le grand intérêt de ces approches LFP qui reflètent essentiellement la sommation de l'activité synaptique locale et qui informent sur le degré de couplage d'activité dans une assemblée neuronale.

4.1. Etude de la connectivité fonctionnelle entre aires cérébrales avec les enregistrements LFP

De nombreuses études reliant des changements de connectivité fonctionnelle et la mémoire ont été effectuées chez le rongeur. En effet, chez les rongeurs, il est possible d'implanter des électrodes intracérébrales grâce auxquelles nous pouvons obtenir les potentiels de champs locaux d'une structure déterminée. A partir de ces enregistrements, on peut estimer la connectivité fonctionnelle entre structures limbiques proches ou lointaines et cela avec une grande résolution temporelle. En effet, il est possible de déterminer le niveau de communication fonctionnelle entre aires distantes. Plusieurs techniques existent pour cela. Dans cette étude, nous nous sommes particulièrement intéressés aux mesures de cohérences. Ces mesures correspondent à des corrélations calculées à partir des analyses spectrales de deux structures cérébrales données. Les mesures de cohérences permettent donc de donner une indication du niveau de couplage entre deux aires au sein d'une gamme de fréquences choisie. Ainsi, cette mesure donne un résultat compris entre 0 (absence de communication entre deux structures données) et 1 (niveau maximal de communication).

De nombreuses études ont été menées chez le rongeur afin de mettre en évidence le rôle de la connectivité fonctionnelle entre aires limbiques dans les processus mnésiques. Des enregistrements de potentiels de champs locaux ont d'ailleurs permis de mettre en évidence une connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe et l'amygdale, deux aires limbiques au sein desquelles des phénomènes de plasticité synaptique (c'est-à-dire des augmentations ou diminutions de la transmission synaptique en lien avec l'apprentissage) ont pu être observés lors du conditionnement de peur au contexte (de Oliveira Coelho et al., 2013; Huff and Rudy, 2004; Lesting et al., 2011; Maren and Hobin, 2007; Trifilieff et al., 2007). De ces études semble émerger le fait que différentes bandes de fréquences semblent favoriser la connectivité fonctionnelle entre structures limbiques. En effet, la communication entre aires limbiques pourrait être renforcée par certaines oscillations facilitant ainsi certains processus mnésiques.

Ainsi, en 2016, une étude a mis en évidence l'importance du rythme à 4 Hz dans la synchronisation entre aires limbiques et l'expression d'un comportement de peur. Les auteurs se sont effectivement intéressés à la synchronisation entre l'amygdale et le cortex préfrontal au cours d'un apprentissage de peur (Karalis et al., 2016). Ils ont ainsi observé que le *freezing* était associé à l'émergence d'un rythme à 4 Hz au sein du cortex préfrontal et de l'amygdale. De plus, il semblerait que ce rythme à 4 Hz puisse prédire le début et la fin des épisodes de *freezing* et permettrait une synchronisation entre l'amygdale et le cortex préfrontal. Ainsi, le rythme à 4 Hz synchroniserait deux structures limbiques requises lors du comportement de peur et permettrait ainsi l'émergence du *freezing*.

Il semblerait également que le thêta jouerait aussi un rôle primordial dans la synchronisation entre aires limbiques. Le thêta pourrait effectivement aussi avoir un rôle dans la communication entre structures limbiques au cours de la formation et de la consolidation de la mémoire émotionnelle. En effet, lors d'un apprentissage émotionnel, l'amygdale présente notamment un rythme thêta. Ces oscillations thêta pourraient promouvoir l'encodage d'apprentissages émotionnels en favorisant les interactions entre différentes structures limbiques (Paré, 2002). En 2010, Popa et ses collaborateurs ont observé, chez des rats, une augmentation de la cohérence entre l'amygdale, le cortex préfrontal et l'hippocampe dans la bande thêta pendant les épisodes de sommeil paradoxal ayant lieu entre le conditionnement de peur et son rappel à 24 heures (Popa et al., 2010). Ce sont ces modifications de la coordination entre structures limbiques qui pourraient être à l'origine des différences de performances mnésiques observées lors du rappel à 24 heures. Ainsi, il y aurait une interaction réciproque entre les processus mnésiques et la connectivité fonctionnelle. De plus, il semblerait que l'anxiété des animaux pourrait aussi affecter la cohérence entre structures limbiques. En effet, une étude réalisée la même année s'est intéressée à la cohérence entre l'hippocampe ventral et le cortex préfrontal, dans la bande thêta, en présence d'environnements anxiogènes (Adhikari et al., 2010). Les auteurs ont ainsi observé, lors de l'entrée de la souris dans le milieu anxiogène, une augmentation de la puissance du thêta du cortex préfrontal médian qui conduirait à une augmentation de la cohérence entre le cortex préfrontal médian et l'hippocampe ventral dans cette même bande de fréquence.

Le gamma pourrait lui aussi favoriser les processus mnésiques en favorisant la synchronisation entre aires limbiques. En effet, il semblerait que la synchronisation, dans la bande gamma, entre l'hippocampe et le cortex entorhinal augmenterait au fur et à mesure de l'apprentissage d'une tâche d'association entre une odeur et une localisation (Igarashi et al.,

2014). De plus, il semblerait que les neurones de l'hippocampe soient de plus en plus en phase avec le gamma du cortex entorhinal au fur et à mesure de l'apprentissage, et réciproquement. Les résultats de cette étude sont en accord avec de nombreux travaux chez l'Homme qui ont montré une augmentation de la puissance de cette bande d'oscillation comme biomarqueur des processus mnésiques (Kucewicz et al., 2017). Ainsi, le rythme gamma pourrait modifier l'activité neuronale en faveur des processus mnésiques.

Les *sharp wave-ripples* (SW-R) pourraient eux aussi favoriser les échanges entre structures limbiques. En effet, les SW-R sont des événements phasiques associés à une importante synchronie entre les neurones de l'hippocampe et synchronisés avec les *up-states* des oscillations lentes néocorticales et les fuseaux corticaux du sommeil lent (Battaglia et al., 2004; Siapas and Wilson, 1998; Sirota et al., 2003). Ainsi, les SW-R pourraient être des événements favorables au transfert d'informations entre l'hippocampe et les structures néocorticales. Afin de mettre cela en évidence, des auteurs ont mis en place une tâche d'exploration d'objets avec un court temps d'exploration (Maingret et al., 2016). Ce temps d'exploration était trop faible pour permettre aux rats de consolider la position des objets. Après l'exploration, des stimulations électriques évoquant une activité delta ont été effectuées dans le cortex moteur dans le but d'augmenter la synchronisation entre les SW-R, les fuseaux et les oscillations lentes. Ces stimulations eurent pour effet d'augmenter les performances mnésiques des rats le lendemain. Ces résultats semblent donc montrer que les SW-R, couplés aux fuseaux et aux *up-states*, favoriseraient la communication entre l'hippocampe et le néocortex et donc la consolidation de la mémoire.

Ainsi, la connectivité fonctionnelle entre aires limbiques semble liée à certaines bandes de fréquences. De ce fait, ces fréquences pourraient être impliquées dans les processus mnésiques. De plus, comme nous l'avons vu dans la partie 3.2 (page 90), il existe un lien étroit entre les oscillations du sommeil et les processus mnésiques. En conséquence, dans le chapitre 2 de cette thèse, nous avons étudié les modifications de la puissance de ces oscillations, et de la connectivité fonctionnelle, en lien avec les différents processus de la mémoire émotionnelle.

4.2. Etude de la transmission synaptique au cours du cycle veille-sommeil

Une autre manière d'étudier les réorganisations de la connectivité fonctionnelle repose sur l'analyse de la plasticité synaptique, c'est-à-dire des modifications de la transmission

synaptique, au sein de voies limbiques (intra ou inter-structures). Afin de suivre ces modifications de la transmission synaptique au sein d'un réseau limbique, des réponses synaptiques (potentiels post-synaptiques) peuvent être évoquées dans des synapses d'intérêt. Ainsi, des travaux ont utilisé cette technique afin d'observer les variations de la transmission synaptique au cours du cycle veille-sommeil. La première étude de ce type a été effectuée en 1977 par Winson et Abzug. Ces auteurs ont enregistré chez le rat des réponses synaptiques dans CA1, le gyrus denté et le cortex entorhinal suite à la stimulation du faisceau angulaire (Winson and Abzug, 1977). Ils ont ainsi pu observer que les trois synapses qu'ils étudiaient se comportaient différemment selon les états de vigilance. En effet, ils ont tout d'abord noté que les réponses évoquées dans CA1 étaient bien plus importantes en sommeil lent qu'en éveil et qu'en sommeil paradoxal. Au niveau du cortex entorhinal, les réponses synaptiques étaient importantes en sommeil lent, puis diminuées en sommeil paradoxal et encore plus faibles en éveil. Enfin, dans le gyrus denté, les réponses synaptiques étaient importantes en éveil puis diminuées en sommeil lent et en sommeil paradoxal. Les auteurs se sont aussi intéressés au « *population spike* » du gyrus denté qui correspond à une mesure de l'excitabilité de cette structure. Ce *population spike* serait quant à lui diminué en éveil par rapport aux états de sommeil. Quelques années plus tard, Leung est venu apporter des informations concernant les modifications de la synapse CA3-CA1 au cours des états de vigilance (Leung, 1980). Concernant ces réponses synaptiques, Leung observait qu'elles étaient notamment dépendantes des oscillations cérébrales et plus particulièrement des « *large-amplitude irregular activities* » (ou LIA du sommeil lent que nous avons évoquées précédemment (présentées dans la partie 3.2.1 – page 91) et du rythme thêta du sommeil paradoxal. Ainsi, les états de vigilance similaires sur le plan oscillatoire présenteraient des réponses synaptiques semblables. En effet, Leung observait que les réponses évoquées en sommeil lent et en éveil calme seraient importantes et relativement similaires alors que les réponses évoquées en sommeil paradoxal et en éveil actif seraient beaucoup plus faibles. Les études de Winson et Abzug et de Leung ont mis en évidence un résultat fondamental : les synapses du réseau hippocampique se comportent différemment selon les états de vigilance, traduisant un transfert et un traitement des informations qui seraient modulés par le cycle veille-sommeil.

Ainsi, plusieurs études se sont intéressées aux modulations de la transmission synaptique au cours du cycle veille-sommeil. En effet, cette modulation de la transmission synaptique sous-tendrait les processus mnésiques ayant notamment lieu dans l'hippocampe (Frankland and Bontempi, 2005). Les résultats semblent diverger selon les synapses étudiées

principalement en raison de l'activité oscillatoire ou de la neuromodulation spécifique de chaque aire étudiée. En conséquence, dans le chapitre de cette thèse (chapitre 1) consacré à l'étude de la transmission basale au cours du cycle veille-sommeil, nous avons étudié simultanément les modifications de la connectivité au sein d'un réseau hippocampique constitué d'une voie afférente à l'hippocampe, d'une voie intra-hippocampique et de deux voies efférentes à l'hippocampe afin de mettre en évidence le rôle différentiel des états de vigilance sur la force de transmission synaptique au sein d'un réseau limbique.

5. OBJECTIFS ET HYPOTHESES DE TRAVAIL

Lors de cette revue de la littérature, nous avons abordé deux grandes fonctions biologiques que sont le sommeil et la mémoire. Ces deux fonctions sont multidimensionnelles. Le sommeil peut être divisé en plusieurs stades, le sommeil lent et le sommeil paradoxal (et éventuellement le sommeil intermédiaire). De nombreuses études ont été réalisées afin de comprendre le(s) rôle(s) de ces stades de sommeil. Nous avons par exemple vu dans la partie consacrée à la transmission synaptique que selon les auteurs le sommeil jouerait un rôle différentiel dans la communication synaptique. Par exemple, alors que les études du groupe de Tononi et Cirelli suggèrent que le sommeil lent serait responsable d'une diminution de la transmission synaptique, celles du groupe de Buzsáki proposent que ce serait le sommeil paradoxal qui induirait une diminution des réponses synaptiques. Néanmoins, ces résultats ont été établis à partir de différentes méthodes. En effet, des connexions synaptiques différentes ont été analysées, et cela parfois même chez des espèces animales différentes. Cela nous a donc motivé à réaliser une première étude correspondant au chapitre 1 de cette thèse. Dans ce chapitre, le comportement en condition basale de plusieurs synapses d'un réseau hippocampique a été suivi *in vivo* et analysé sur le long terme, au cours du cycle veille-sommeil, afin de mettre en évidence le rôle des différents stades de sommeil (mais aussi d'éveil) au sein d'un réseau centré sur l'hippocampe.

Nous avons vu que la mémoire est elle aussi multidimensionnelle. Elle est subdivisée en différents sous-types. Cette pluralité de la mémoire rend cette fonction biologique extrêmement complexe à étudier et donc à comprendre. Néanmoins, il est désormais bien connu que la mémoire est étroitement liée au sommeil. De nombreuses hypothèses ont d'ailleurs été formulées afin de comprendre les relations existant entre ces deux grandes fonctions biologiques complexes. Nous nous sommes aussi intéressés aux liens entre sommeil et mémoire. Pour ce faire, nous avons choisi de réaliser une étude dans la continuité de celles réalisées dans le chapitre 1. En effet, après avoir étudié le comportement d'un réseau hippocampique en condition basale, nous avons choisi d'étudier les modifications au sein de ce même réseau suite à un apprentissage émotionnel. Cela fait l'objet du chapitre 2 de cette thèse. Dans ce chapitre, nous avons analysé les modifications de différents paramètres du sommeil sur une très longue durée (plusieurs jours) suite à un apprentissage émotionnel ainsi que leurs impacts sur la consolidation mnésique.

Enfin, nous avons vu que les différents stades de sommeil sont caractérisés par des activités oscillatoires distinctes et jouant des rôles dans la consolidation mnésique. Nous avons par exemple vu que des réactivations neuronales peuvent être enregistrées pendant le sommeil lent. En revanche, il n'existe pas encore de preuves expérimentales attestant de l'existence de réactivations pendant le sommeil paradoxal. Or, au cours de notre étude comportementale (chapitre 2), nous avons mis en évidence, de manière totalement inattendue, la présence de vocalisations ultrasoniques pendant le sommeil (lent et paradoxal). Nous avons donc notamment cherché à savoir si ces ultrasons joués pendant le sommeil, qui pourraient éventuellement correspondre à des *replays* à l'échelle comportementale, seraient impliqués dans la consolidation d'une mémoire de peur. Cette étude fait l'objet du chapitre 3 de cette thèse.

Ce travail de thèse a donc été segmenté en quatre objectifs principaux, faisant l'objet de trois chapitres distincts. Ces objectifs sont présentés plus en détails ci-dessous.

Chapitre 1 – Modifications de la transmission synaptique basale dans un réseau hippocampique au cours du cycle veille-sommeil

Comme nous l'avons vu précédemment (*partie 4.2 – page 125*), plusieurs études ont observé des modifications de la transmission synaptique au cours du cycle veille-sommeil. Ces études semblent mettre en évidence une modulation différentielle de la transmission synaptique au cours du cycle veille-sommeil selon les synapses étudiées. Néanmoins, une grande majorité des études s'intéressant à la transmission synaptique ont été réalisées chez l'animal anesthésié (Boeijinga et al., 1993; Laroche et al., 1990; Mulder et al., 1997, 1996). De plus, les quelques études effectuées chez l'animal vigile ont été réalisées sur de courtes durées d'enregistrement et de faibles effectifs (Leung, 1980; Winson and Abzug, 1977).

Nous avons donc choisi d'étudier les modifications de la transmission synaptique chez le rat vigile et libre de ses mouvements, en condition basale, et ce sur une période assez longue couvrant au minimum 24 heures d'enregistrement. Afin de confirmer le comportement différentiel de synapses au cours du cycle veille-sommeil, nous avons enregistré simultanément, chez un même rat, différentes synapses. Nous avons choisi d'étudier les synapses d'un réseau hippocampique impliqué dans la mémoire émotionnelle. Ainsi, nous avons suivi l'évolution de la force de transmission de quatre synapses :

- une synapse afférente à l'hippocampe : cortex entorhinal-gyrus denté (l'étude de cette synapse a été effectuée par M. Missaire, une étudiante de l'équipe) ;
- une synapse intra-hippocampique : CA3-CA1 ;
- deux synapses efférentes à l'hippocampe : hippocampe-cortex préfrontal médian et hippocampe-noyau accumbens.

Cette étude nous a permis de déterminer l'impact facilitateur ou inhibiteur des oscillations locales sur la transmission synaptique entre ces structures. Elle fait maintenant l'objet d'une publication à soumettre très prochainement à *Current Biology* (groupe *Cell Press*).

Chapitre 2 – Etude sur le long terme de la connectivité fonctionnelle entre structures limbiques suite à un apprentissage de peur.

Les résultats de l'étude de Rosier et collaborateurs (Rosier et al., 2018) que nous avons décrits dans la partie introductive (page 114) suggèrent pour la première fois dans la littérature que le sommeil paradoxal pourrait jouer un rôle important dans consolidation systémique (à long terme - 30 jours) d'une mémoire de peur. Cette étude des effets d'une privation pourtant brève (de 6h, immédiatement après l'apprentissage) de sommeil paradoxal révèle également que l'activité de plusieurs aires limbiques codant pour les émotions serait augmentée par la privation de sommeil paradoxal alors que celle-ci n'inactiverait qu'une seule aire du cortex préfrontal médian, le cortex cingulaire antérieur. Ce résultat suggère que le sommeil paradoxal jouerait un rôle important dans la régulation des émotions liées à une mémoire ancienne (*remote memory* - 30 jours). Néanmoins, la méthode de privation de sommeil paradoxal utilisée dans cette étude, bien que non stressante (selon le dosage de corticostérone), est souvent l'objet de critiques. De plus, le type de contrôle par rapport aux animaux privés fait souvent l'objet de discussions. Effectivement, ces études ont généralement recours à des privations au hasard comme groupe contrôle. Cependant, ce contrôle expose à des difficultés d'interprétation car les quantités de sommeil lent et paradoxal, mais aussi d'éveil sont modifiées. Néanmoins, supprimer des stades de sommeil nous renseigne effectivement sur l'importance du sommeil sur le paramètre d'étude. En revanche, une quantité non négligeable d'informations fondamentales se trouve perdue. En effet, l'architecture du sommeil se trouve être totalement modifiée. C'est la raison pour laquelle nous avons décidé de réaliser dans cette thèse une étude du rôle des états de sommeil sur la mémoire émotionnelle à long terme sans perturber cette fragile architecture du sommeil après l'apprentissage. Comme notre hypothèse est que le

sommeil, et potentiellement le sommeil paradoxal, jouerait un rôle important dans la mémoire émotionnelle et la régulation des émotions nous avons décidé de comparer une tâche émotionnelle à une tâche d'exposition seule au même contexte (nouveau et neutre) sans choc émotionnel. Nous avons décidé d'explorer au maximum la dynamique des états de sommeil après l'apprentissage de la mémoire émotionnelle, sans perturber l'animal, en enregistrant en continu l'activité de certaines aires limbiques. Le but était notamment de déterminer si la connectivité fonctionnelle pendant le sommeil est modulée après le conditionnement et si une éventuelle modulation de cette connectivité a un impact sur les performances mnésiques futures, récentes (24 heures) ou anciennes (13 jours), de l'animal.

En effet, la grande majorité des études sur la mémoire émotionnelle avec pour modèle le conditionnement de peur n'étudie que peu les modifications survenant dans les jours suivant ce conditionnement. En effet, la plupart de ces études s'intéressent aux quelques heures qui suivent le conditionnement mais pas à ce qui se passe sur le long terme. Or cet aspect semble essentiel si l'on veut examiner la fonction du sommeil dans la mémoire émotionnelle ancienne et sur la consolidation systémique de celle-ci.

Ainsi, nous avons étudié le rôle du sommeil dans la mémoire émotionnelle sans réaliser de perturbations du cycle veille-sommeil (c'est-à-dire sans privation de sommeil) et cela de manière continue, sur le long terme (15 jours). A partir des travaux exposés ci-dessus, nous proposons que les phénomènes phasiques du sommeil lent et du sommeil paradoxal (principalement le rythme sigma) pourraient être associés aux processus mnésiques à proprement parler (encodage, consolidation et rappel).

Pour tester cette hypothèse nous avons choisi d'analyser un réseau de structures limbiques impliquées dans le conditionnement de peur au contexte : l'amygdale basolatérale, l'hippocampe dorsal, le cortex préfrontal médian et le noyau accumbens. Nous avons, grâce à des enregistrements de potentiels de champs locaux réalisés dans ces quatre structures, enregistré l'activité oscillatoire de ce réseau limbique. Nous avons ainsi pu accéder aux modifications de l'activité de ces aires ainsi qu'à la dynamique de communication au sein de ce réseau sur le long terme (plusieurs jours après le conditionnement). Nous avons notamment étudié l'effet des modifications de la connectivité fonctionnelle post-apprentissage sur les performances de rappel récent et ancien de la mémoire émotionnelle.

Chapitre 3 – Les vocalisations ultrasoniques enregistrées pendant le sommeil correspondent-elles à des réactivations de la mémoire de peur ?

Lors de notre étude, nous étions à la recherche d'un biomarqueur pendant le sommeil paradoxal des processus mnésiques similaire aux *ripples* du sommeil lent. La seule étude portant sur les réactivations au cours du sommeil paradoxal qui reposait sur les oscillations thêta était en effet peu convaincante (Louie and Wilson, 2001). Nous nous sommes demandés si les vocalisations ultrasoniques à 22 kHz, qui sont un marqueur d'anxiété et généralement exprimées par l'animal durant un conditionnement de peur, ne pouvaient pas être réémises au cours du sommeil et ainsi constituées un biomarqueur potentiel d'expériences émotionnelles récentes. Lors de l'étude réalisée dans le chapitre 2, nous avons effectivement constaté la présence de vocalisations ultrasoniques en dehors du conditionnement et des sessions de rappel. En effet, nous avons constaté que nos animaux émettaient des vocalisations ultrasoniques en éveil (actif et calme) en dehors des tâches comportementales. De manière tout à fait surprenante, nous avons aussi observé l'émergence de ces vocalisations ultrasoniques pendant les phases de sommeil (sommeil lent et sommeil paradoxal). A notre connaissance, il s'agit d'un phénomène encore jamais décrit dans la littérature. Les vocalisations ultrasoniques à l'éveil, au cours d'une expérience émotionnelle, sont un mode très important de communication entre rongeurs. Nous proposons donc que ces vocalisations du sommeil soient le reflet d'une activité onirique après un apprentissage émotionnel.

Ainsi, dans un premier temps, nous avons réalisé une analyse descriptive de ces vocalisations ultrasoniques en fonction des états de vigilance en condition basale (donc avant la réalisation du conditionnement de peur). Puis, dans un deuxième temps, nous avons voulu savoir si ces vocalisations ultrasoniques, reflétant d'après la littérature l'anxiété des animaux, et émises en dehors des sessions comportementales, pouvaient être modifiées par un apprentissage émotionnel (conditionnement de peur au contexte). Enfin, nous avons réalisé une étude corrélative afin de mettre en évidence, ou non, l'impact de ses vocalisations sur les performances comportementales.

**CHAPITRE 1 –
MODIFICATIONS DE LA
TRANSMISSION
SYNAPTIQUE BASALE
DANS UN RESEAU
HIPPOCAMPIQUE AU
COURS DU CYCLE
VEILLE-SOMMEIL**

1. INTRODUCTION

Dans l'introduction de cette thèse, nous nous sommes notamment intéressés à la mémoire. Nous avons ainsi vu que les premiers travaux portant sur la mémoire ont identifié des structures cérébrales clés auxquelles des fonctions bien spécifiques ont été associées. Cela a notamment été le cas de l'hippocampe, qui suite au cas du patient H.M., a fait l'objet de nombreuses recherches afin de comprendre son rôle dans les processus mnésiques (Anagnostaras et al., 2001; Chang et al., 2008; Chang and Liang, 2012; Daumas et al., 2005; Goshen et al., 2011; Kim and Fanselow, 1992; Lehmann et al., 2013). Les études sur la mémoire avançant, l'idée que la mémoire ne reposerait pas sur une ou des structures isolées mais sur des réseaux de structures interagissant entre elles devint rapidement une évidence. Les interactions que l'hippocampe entretient avec les aires néocorticales ont notamment suscité un grand intérêt en raison de leur implication dans la consolidation mnésique (Adhikari et al., 2010; Kitamura et al., 2017; Popa et al., 2010). Plusieurs théories ont d'ailleurs été élaborées à ce sujet et ont été décrites dans l'introduction de cette thèse (partie 1.3 – page 24).

Les interactions qu'entretiennent les aires cérébrales les unes avec les autres seraient donc nécessaires aux différentes étapes du processus mnésique que sont l'encodage, la consolidation et le rappel. Néanmoins, il semblerait qu'elles soient également influencées par les états de vigilance (de veille et sommeil). De nombreuses études se sont ainsi intéressées et s'intéressent encore aujourd'hui aux modifications de la communication fonctionnelle entre aires limbiques en lien avec une tâche comportementale (Adhikari et al., 2010; Karalis et al., 2016; Paré, 2002; Popa et al., 2010). Ces études sont d'ailleurs primordiales afin de mieux décrypter les interactions sommeil-mémoire. En revanche, il nous semble tout aussi important de s'intéresser à cette communication fonctionnelle, en condition basale, c'est-à-dire en dehors de toute tâche comportementale. L'étude des modifications de la communication entre aires limbiques au cours du cycle veille-sommeil a fait l'objet de plusieurs études. La modulation de la communication entre aires cérébrale a notamment été étudiée au niveau synaptique, *via* l'analyse des réponses synaptiques évoquées. Néanmoins, ces études ont principalement été effectuées chez des animaux anesthésiés (Boeijinga et al., 1993; Laroche et al., 1990; Mulder et al., 1997, 1996) ou l'animal vigile mais à partir d'effectifs faibles et sur de courtes périodes d'enregistrement (Leung, 1980; Winson and Abzug, 1977). De plus, il semblerait que les

oscillations cérébrales qui sont caractéristiques des états de veille ou de sommeil soient impliquées dans la modulation de la transmission synaptique (Tononi and Cirelli, 2014).

Il nous semblait donc important d'étudier, sur une période prolongée d'enregistrement (d'au moins 24h), sur l'animal vigile et libre de se mouvoir, les variations de la transmission synaptique qui sont dépendantes des stades de sommeil et d'éveil, mais aussi de leurs oscillations. C'est la raison pour laquelle, dans le chapitre 1 de cette thèse, nous avons choisi d'étudier les modifications de la transmission synaptique basale au sein d'un réseau hippocampique en fonction du cycle veille-sommeil et des activités oscillatoires enregistrées localement. Nous nous sommes intéressés à une transmission synaptique afférente à l'hippocampe (cortex entorhinal vers le gyrus denté, PP-DG – étude de M. Missaire), une voie intra-hippocampique (collatérales de Schaffer vers CA1, SC-CA1), puis deux synapses efférentes à l'hippocampe (hippocampe vers cortex préfrontal médian et hippocampe vers noyau accumbens, Fx-mPFC et Fx-NAc – le fornix (Fx) étant un faisceau de fibres constituant la voie de sortie de l'hippocampe). Les résultats de ces travaux sont décrits ici dans cet article que nous comptons soumettre dans les prochains jours au journal *Current Biology*.

**Synapse-specific modulation of hippocampal synaptic responses during
vigilance states**

(Title: 85 characters)

Rampon M^{1,2,6}, Carponcy J^{1,2,3,6}, Missaire M^{1,2,6}, Fraize N^{1,2}, Bouet R², Libourel PA^{2,5},
Parmentier R^{1,2}, Comte JC^{1,2}, Malleret, G^{1,2}, Salin PA^{1,2}

1. 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 team 'Neuronal networks responsible for sleep-waking regulation' team, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL), University of Lyon, F-69008, LYON, France.
6. Equal contribution

ABSTRACT:

Changes in synaptic transmission are considered to play a major role in memory processes. Modulation of synaptic transmission across brain states remains however poorly understood even in basal conditions. To better understand the dynamic of synaptic changes, we continuously recorded evoked synaptic responses at four different pathways down and up-stream the hippocampus. Our results show that, at the perforant path to dentate gyrus (PP-DG) synapse, synaptic responses increase during wakefulness compared to sleep. On the contrary, at 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 CA3 to CA1 synapses compared to NREMS, while they increase at the hippocampus to nucleus accumbens synapse. Finally, at the hippocampus to medial prefrontal cortex synapse, evoked responses are higher during quiet wake compared to other states. In addition, we observed that changes in synaptic transmission are fast, mainly occurring during the transitions between two vigilance states, and are positively correlated to local slow and delta oscillations and, in contrast, negatively correlated with gamma oscillations. Therefore, our findings suggest the existence of rapid modulations of synaptic transmission (when transitioning from brain state to the next) that may contribute to the state dependent regulation of the information flow between limbic areas during memory processing.

Keywords: synaptic response, short-term plasticity, local field potentials (LFP), slow, theta and gamma oscillations

INTRODUCTION

Wakefulness and sleep constitute two fundamentally different brain states. During wakefulness, animals generally adapt their behavior to the surrounding environment by continually learning new information. In contrast, during sleep, animals rest and consolidate information that has been encoded during wakefulness. Both wakefulness and sleep can be split in distinct states. Wakefulness is thus subdivided in active wake (AW), and quiet wake (QW, 1-4). 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). On the contrary, QW is associated with the occurrence of slow waves and low muscle tone. Sleep is also subdivided in two distinct brain states: Non-Rapid Eye Movement Sleep (NREMS) and Rapid Eye Movement Sleep (REMS). NREMS may be characterized by high amplitude slow oscillations (delta range 2-4 Hz) while REMS is often described by its desynchronized brain activity associated with muscle atonia [5].

It is now well demonstrated that modulation of synaptic efficacy underlies learning and memory [8]. Several studies also indicate that synaptic transmission between cortical areas is modulated during the sleep-wake cycle [9]. 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 down-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, the existence of such a global sleep-dependent synaptic downscaling remains hotly debated as works in other brain networks have shown that synaptic responses do not decrease (as postulated by the SHY), but increase during NREMS [40]. Moreover, it is within the hippocampus (Hpc) that memory mechanisms have been mainly studied [8], 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 Hpc [14]. They showed that field excitatory postsynaptic potentials (fEPSP) at the perforant path (PP) to the dentate gyrus (DG) synapse increase their amplitude during wakefulness compared to NREMS and REMS. However, these authors did not distinguish AW from QW. Leung later showed synaptic transmission at the Schaffer collaterals (SC) to CA1 pathway decreases during REMS compared to NREMS [15]. Together, these two studies suggested that a given sleep state may exert opposite modulation of synaptic efficacy in different hippocampal networks, a result that may have important consequences concerning the knowledge we currently have on the role(s) of sleep in memory processes [64]. However, these findings were obtained with a very small number of animals, and they did not fully describe the dynamics of synaptic transmission during these different brain states. The changes in synaptic responses during AW and QW as well as during the transitions between brain states have thus never been explored. Moreover, it is important to determine whether these brain state-dependent modulations are also observed in other hippocampal pathways (particularly in brain regions towards which projects the Hpc).

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 study was to determine whether synaptic responses change simultaneously and in the same fashion in these different hippocampal pathways during a given brain state. Strikingly, we found that it is not the case as we observed fast changes in evoked responses at the PP-DG, SC-CA1, Fx-mPFC and Fx-NAc pathways during the sleep-wake cycle that were frequently modulated in opposite ways. Furthermore, our results revealed that, during these vigilance states, changes in the power of slow and fast oscillations differentially impact synaptic transmission at these four synapses.

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	MathWorks	

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 of 10-15 weeks and weighing between 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 Union Council (2010/63/EU) ethics committee for the use of experimental animals. The protocol was approved by the French ethical committee for the use of experimental animals (Permit Number: DR2016-29). Efforts

were made to minimize the number of animals, or any pain and discomfort occurred to them 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 was illustrated on Figure 1A. Reference screws were fixed above the cerebellum. All the electrodes were implanted in the right side of the brain, except for EEG electrodes. One 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 1A). The array was lowered about 1mm below the CA1 *stratum pyramidale*, which 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 1A) while stimulating at 0.33Hz, and was fixed at the depth corresponding to the expected evoked response (D~3.7mm). 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. Another 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 1A) until visualization of the high spiking activity of the CA1 *stratum pyramidale* (D~2.5mm) and fixed 100-200µm under this layer. We then lowered the SC stimulating electrode (A: -4mm, L: +3.1mm) (Figure 1A) 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 1A). 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 1A) until we obtained stereotyped responses in the mPFC and the NAc as shown in several studies [18], [11]. Paired pulse stimulations were applied with a 50ms or 100ms delay to monitor the typical paired-pulse facilitation of SC-CA1, Fx-mPFC, and Fx-NAc synapses. For both groups of rats, two EMG electrodes were implanted bilaterally 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 lines 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 either with two twisted tungsten wires (45 μm in diameter) or 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. For all rats, continuous LFP recordings were acquired during the full recording period (at least 24h).

Electrical stimulation

During recording, stimulations consisted of 200 μ s 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 at least 30 seconds, and for the second group of rats implanted for recording at three synapses the delay between the two stimulation sites (Fornix (Fx) and Schaffer Collaterals (SC)) was at least 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 perforant path (PP), the stimulation intensity ranged from 140 to 640 μ A (mean: 231 μ A). For SC, the stimulation intensity ranged from 120 to 300 μ A (mean: 202 μ A). For Fx, the stimulation intensity ranged from 80 to 600 μ A (mean: 291 μ A). Stimulus intensities were selected at around 50-75% of the intensity necessary to evoke the maximum amplitude of fEPSP. To control a potential disturbing effect of 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 (1s or 3s, 500 μ A) under anesthesia (isoflurane 2%). The brain was then extracted and frozen. Transverse sections (40 μ m) and a neutral red staining were performed using a cryostat. The electrode placements were thus verified and reported on schemes taken from the atlas of Paxinos and Watson (2007) (Figure S1A, 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 (quiet waking and active waking – QW and AW) and three sleeping states NREMS, intermediate sleep (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 weak muscular activity and slow oscillation activity in the mPFC, NAc and EEG recordings. NREMS was characterized by the occurrence of slow waves in mPFC, NAc and EEG signals and a very weak muscle activity. 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 these criteria for vigilance states (due to movement artifacts) were discarded.

Dataset

Figure 1 (left) shows a schematic of the position of recording and stimulating electrodes used to study the four synapses linked to hippocampal circuit. Animals were only included in the dataset after histological verifications of the electrodes position (Figure S1 A, B, C)

At the PP-DG synapse, animals ($n = 9$) displayed a clear positive (excitatory) peak with a delay of 3.5-5.5 ms after the stimulus artefact 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 [19]. For the slope analysis of fEPSP amplitude 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 24 h 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).

At the SC-CA1 synapse, 11 animals presented one clear excitatory negative amplitude peak with a delay of 5-10 ms 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 [20] [21]. These responses were analyzed during a 24h period. A total of 7394 responses were 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 at the Fx-NAc and Fx-mPFC synapses 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 [22] [18], [8]. At the Fx-NAc synapse, data from 12 animals were conserved and responses were

analyzed during a 24h period. A total of 4536 responses 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 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). The evoked responses recorded at synapses upstream the Hpc (Fx-NAc and Fx-mPFC synapses) likely reflected synaptic responses. Evoked responses we obtained at these synapses were very similar to those observed in anaesthetized rats [18]. However, P10 responses could also represent mixed synaptic and population spike responses. Cautiously, in the present paper, responses at these synapses were labelled as evoked responses instead of synaptic responses.

Slope measurement of evoked responses

Single fEPSPs were extracted and analyzed offline for slope measurements. The analysis cursors for slope were positioned manually on average fEPSP (average of at least 1434 fEPSP) for each rat (Figure 1) depending on the shape of fEPSPs. The fEPSP slope was assessed by the slope of the PP-DG fEPSP, the slope of the initial part of fEPSP for SC-CA1 responses, and the slope (between 20% and 80%) of the fEPSP response for Fx-NAc and Fx-mPFC synapses. fEPSPs were rejected of the analyses if the coefficient of determination (r^2) values of the linear regression of fEPSP components were below 0.5, potentially reflecting artefactual responses. fEPSP whose slope was too far from the mean were also excluded (mean \pm 3 SEM for the PP-DG synapse and mean \pm 2 SEM for the other).

Analysis by states

For the analysis of slope by vigilance state, we computed in the different states the mean (normalized by the 24h mean of fEPSP recording for each rat) and SEM for each animal.

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 subdivided these datasets into first, middle and last third of the episodes.

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).

Spectral analyses of spontaneous LFP recordings

Spectral analyses were performed on 24 h of recording within the four recording sites: DG, CA1, mPFC, and NAc. LFP power spectra were computed for every 5 s epoch within the 0-100 Hz frequency range using a Fourier transform analysis. These spectral analyses were performed using the Chronux toolbox (Mitra P, Bokil H. USA: Oxford University Press; 2008. Observed brain dynamics) (Chronux data analysis platform from <http://chronux.org>) and custom-written MATLAB scripts (MathWorks, Inc.). In order to remove transition periods of vigilance states from the analysis, the first and the last epochs of 5 s duration were excluded

from the spectral analysis. To normalize data, power spectral densities were averaged for each frequency range on a 24 h period (slow waves: 0.5-2 Hz, delta: 2-4 Hz, theta: 5-8 Hz, sigma: 9-14 Hz, low gamma: 38-48 Hz; high gamma: 52-95 Hz) and each vigilance state. Data were then normalized to the total power (sum of power spectral densities on the 0-100 Hz range on a 24 h period with all vigilance states).

The potential effect of the spontaneous ongoing oscillations on the amplitude of fEPSP evoked was analyzed at the four synapses. To do so, correlations between spontaneous LFP power preceding the response and the slope of the following fEPSP were computed. We thus band pass filtered the signals in the bands of interest with a finite impulse response filter (slow waves: 0.5-2 Hz, delta: 2-4 Hz, theta: 5-8 Hz, sigma: 9-14 Hz, low gamma: 38-48 Hz, high gamma: 52-95 Hz). We applied a Hilbert transform on these filtered signals in order to obtain the instantaneous amplitude of the signal in each frequency band. Finally, we computed the quadratic mean (square root of the mean of the squares) of the instantaneous amplitude in the last cycles immediately preceding the electrical stimulation (slow waves: 4 s, delta: 2 s, theta: 0.5 s, sigma: 0.5 s, low gamma: 0.25 s, high gamma: 0.25 s, Figure 6A).

Statistical analysis

Given the multiple sources of variability (animal, position of electrodes, circadian rhythm...) and the heteroscedasticity of the variables quantifying oscillations (oscillation power and magnitude of Hilbert analysis), the statistical analyses were carried out using mixed-effect models. Mixed-effect models are statistical models that incorporate both fixed-effect parameters and random effects. We accounted for the variability of evoked response values by defining them as effects with random intercepts and slopes, thus instructing the model to correct for any systematic differences between these variabilities. Lmer of *R* lme4 package provides tools to analyze mixed effects of linear models (Bates et al 2019). The distribution of the evoked responses of each animal for the four synapses were analyzed using descriptive statistics, qqplot and boxcox tools of *R* packages. All these indices suggested that the distribution was normal for all evoked responses except one. We analyzed the influence of five

possible fixed effects on the slope of evoked responses: (i) four vigilance states as factor; (ii) thirds of vigilance states as factor; (iii) power of frequency bands as numeric; (iv) six frequency bands as factor (see paragraph above); (v) time of recording (24h) as numeric. To perform type II analysis of variance, Wald chi-square tests were used (Fox and Weisberg, 2011). To confirm the need for a mixed effect model likelihood ratio, Akaike information criterion (AIC) and Bayesian information criterion (BIC) tests were performed to test model fit before and after sequential addition of random effects. After carrying out these tests, animals and time of recording were considered as random effects (for intercept and slope) in all statistical analyses. Random effects allow to model variability between the different vigilance states and the power of spontaneous LFP oscillations. The fixed effects represent the mean effect across all animals after removal variabilities. To optimize our model, we checked the normality of the model residual. To assess how influential a group (animals) is, measures of influence were carried using Influence.ME package (Nieuwenhuis et al, 2017). For *post hoc* tests, emmeans package were used and P-values were considered as significant at $P < 0.05$ and adjusted for the number of comparisons performed using Tukey method (Lenth et al, 2019).

RESULTS

Synaptic responses at the PP-DG, SC-CA1, Fx-NAc and Fx-mPFC pathways were monitored during long-term recording in order to fully describe the modulation of evoked responses amplitude during the sleep-wake cycle.

Vigilance state dependent modulation of evoked responses at the perforant Path to Dentate Gyrus synapse.

As shown in a representative sample of one-hour recording (Figure 2A), the slope of the fEPSP evoked at the PP-DG synapse was highly and 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 found during REM 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 showed different modulations of the synaptic responses during the different vigilance states (Figure 2B). We analyzed the changes in synaptic responses during the sleep-wake cycle using a linear mixed-effect model implemented with the lmer R package (Bates et al, 2019, see star Methods). Recordings (from the population of all rats - $n = 9$) indicated that PP-DG fEPSPs were thus significantly modulated by the vigilance states (Type II Wald ANOVA, $p < 2.2e-16$), with a significant decrease from waking to NREMS (AW vs. NREMS $p < 0.0001$; QW vs. NREMS $p < 0.0001$ *post hoc* tukey with correction for multiple comparisons), and then from NREMS to REMS ($p < 0.0001$) (Figure 2C). Pairwise differences of fEPSP slopes were also observed between the two wake states (AW vs. QW $p = 0.0001$). Synaptic efficacy at the PP-DG synapse is therefore highly dynamically modulated between wakefulness and sleep, and also during both waking (AW vs. QW) and sleep (NREMS vs. REMS).

Given these vigilance state-dependent changes at PP-DG synapse, we then determined the time course of these synaptic changes during transitions between vigilance states. For each transition between wake and sleep states, we observed a significant

modulation of synaptic responses (Figure 2D). Moreover, synaptic responses were rapidly modulated within 30 s for each transition. Large increase in the synaptic responses of 22 % was 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 (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, deep changes in synaptic transmission were associated with the sleep-wake cycle.

We next examined changes in synaptic responses within each vigilance state episodes (Figure S2A). To assess the modulation of synaptic response during these 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 in thirds (see star 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 part of the episode ($p = 0.002$) (Figure S2A). In contrast, fEPSP was not significantly modulated during AW ($p = 0.078$), QW ($p = 0.521$) or NREMS ($p = 0.436$) episodes. Thus, synaptic transmission at the PP-DG synapse was selectively modulated during REMS episodes.

Vigilance state dependent modulation of evoked responses at Schaffer Collaterals to CA1 synapse.

The slope of fEPSP at SC-CA1 synapse was also dynamically modulated during the sleep-wake cycle (Figure 3A), with an increase in synaptic response during NREMS (full line arrows) and a decrease during AW and REMS (dashed line arrows). When considering the entire group of rats ($n = 11$), synaptic responses were significantly modulated during the different vigilance states (type II Wald ANOVA, $p < 2.2e-16$), as shown in Figure 3B illustrating the mean of evoked responses for each vigilance states in one typical recording over a 24h period. Pairwise differences of fEPSP slopes were determined between each vigilance states. We thus found an increase in the synaptic response from waking to NREMS ($p < 0.0001$ post

hoc tukey with correction for multiple comparisons) and a decrease from NREMS to REMS ($p = 0.004$) (Figure 3C). However, in contrast with the PP-DG synapse, synaptic transmission at the SC-CA1 synapse was higher during NREMS and lower during AW.

We then determined the time course of synaptic changes at SC-CA1 synapse during the transitions between 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 NREMS and AW within 1 min. Thus, at the SC-CA1 synapse, rapid changes in fEPSP were observed during transitions between vigilance states, recalling those seen at the PP-DG synapse.

We next computed the evolution of the synaptic responses across episodes by dividing each episode in thirds (Figure S2B). During REMS episodes, the synaptic responses (slope and peak amplitude) decreased rapidly between the first third and the two other thirds ($p = 0.0006$), as at PP-DG synapse. The analysis by thirds did not revealed any modulation during the other states.

Vigilance state dependent modulation of evoked responses at fornix to Nucleus Accumbens synapse.

The slope of evoked responses at the Fx-NAc synapse (P10 component, see Star Methods) was also significantly modulated during the sleep-wake cycle (type II Wald ANOVA, $p < 2.2e-16$, $n = 12$; Figure 4A and C). In contrast with the PP-DG and SC-CA1 synapses, evoked responses at the Fx-NAc synapse increased during REMS compared with NREMS and waking ($p < 0.0001$ in each case, pairwise post hoc tukey test, Figure 4A full line arrows, Figures 4B-C). Evoked responses were also decreased during NREMS compared with AW and QW ($p = 0.0001$). Therefore, evoked transmission at Fx-NAc synapse was higher during REMS and lower during NREMS.

We next computed the variation of synaptic responses during vigilance state transitions (Figure 2D). We observed a fast modulation of evoked responses during transitions from REMS to NREMS (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, evoked responses were not modulated during REMS episodes ($p = 0.1933$ and $p = 0.0940$ respectively) at Fx-NAc synapse (Figure 4D).

Vigilance state dependent modulation of evoked responses at fornix to medial Prefrontal Cortex synapse.

The slope of evoked responses (P10) at Fx-mPFC synapse was also modulated during the sleep-wake cycle (Figures 5A and 5B Figure S2D) (type II Wald ANOVA, $p < 2.2e-16$, $n = 11$). We found an increase in evoked responses during QW compared with the other states ($p < 0.0001$, post hoc tukey). The evoked responses were also higher during AW than during sleep states (AW-NREMS $p < 0.0001$, AW-REMS $p < 0.0001$), but were not significantly different between NREMS and REMS ($p = 0.57$).

The modification of evoked responses during vigilance states transition was the analyzed, but no significant modulation was observed. The evolution of the evoked responses during each vigilance state episodes was then computed by dividing each vigilance state episode in thirds. As at the Fx-mPFC synapse (Figure 5D), synaptic responses were not significantly modulated during vigilance states.

Evoked responses were modulated by brain state-dependent oscillations.

We next considered that changes in evoked responses could be linked to each brain state specific oscillations. First, oscillations of ongoing LFP were quantified by spectral analysis. Spontaneous oscillations recorded in the DG, CA1, NAc and mPFC shared similarities in each vigilance state (Figure S1EF). As expected, slow and delta oscillations were prominent during NREMS in the four areas. The power of delta oscillations was higher during

QW than during AW in the DG and CA1, whereas the delta power was similar during both states in the NAc and mPFC (Figure S1). During REMS, a high power sigma frequency band was found in the CA1, DG [26]; [27], NAc and mPFC that was associated with the prominent theta oscillation (Meyer et al, 2018) (Figure S1F). We then determined whether the amplitude of the evoked response could be correlated with the power of the LFP oscillations immediately preceding the electrical stimulation driving this evoked response. Only long-lasting recordings allow building of such correlations as sleep/wake episodes' duration is frequently very brief in rodents (i.e. 1 min in average for REMS). We then computed the spectral power of the spontaneous LFP oscillations immediately preceding the evoked response in different frequency bands and correlated the z-scored power of these oscillations with the slope of each response (Figures 6, see Star Methods). We used linear mixed effect models (see Methods), including time, vigilance states and power of LFP oscillations. The fixed effect part estimated the main effects of vigilance states and power of LFP oscillations as well as their interaction. Thus, using statistically assessed models (see Methods), we were able to detect oscillation-specific modulation of evoked responses.

At the PP-DG synapse, significant correlations were found between DG oscillations and individual synaptic responses during sleep and wakefulness (type II Wald ANOVA, $p < 2.2e-16$, Figure 6B). Small but significant negative correlations were observed between high gamma power and synaptic responses during all vigilance states ($p < 0.0001$, see Star Methods Figure 6B). However, synaptic responses during two states, REMS and QW, seems to be more modulated by these high frequency oscillations than during NREMS or AW. During QW, negative correlations were found between slow, delta, theta and sigma oscillations and synaptic responses (SO: $p = 0.0004$; delta: $p < 0.0001$; theta $p = 0.0003$; sigma: $p = 0.01$). In contrast, positive correlations were found between slow, delta and sigma oscillations and synaptic responses during REMS (SO: $p < 0.002$; delta: $p < 0.0001$; sigma: $p = 0.0001$). In summary, during two main states, QW and REMS, synaptic responses seem deeply linked with the power of local DG oscillations. During QW, a wake state characterized by a reduced theta power (see Star Methods), the power of several low and high frequency bands appears

to negatively regulate synaptic responses. During REMS, oscillations under 14Hz frequency band seem to be positively correlated with the PP-DG synaptic responses, although high gamma oscillations appear to be negatively correlated with these synaptic responses.

At the SC-CA1 synapse, several significant correlations were also found between CA1 spontaneous oscillations and individual synaptic responses. Indeed, during each vigilance state, a positive correlation was observed between the power of delta, SO and sigma oscillations on one hand and synaptic responses on the other hand ($p < 0.001$). During AW, theta oscillations were found to be negatively correlated with synaptic responses. Finally, during REMS, theta and high gamma were also found to be negatively correlated with synaptic responses.

At the Fx-NAc synapse, we also computed correlations between NAc LFP oscillations and the individual evoked responses. During QW, the power of SO appears to be negatively correlated with the Fx-NAc synaptic response, although the power of high gamma was positively correlated with evoked responses ($p = 0.0053$ and $p = 0.0047$). During REMS, the power of SO, theta and high gamma oscillation was found to be positively correlated with evoked responses ($p < 0.0001$ and 0.0008 respectively). During NREMS, no correlation was observed.

Finally, correlations between LFP oscillations and individual evoked responses were computed at the Fx- mPFC synapse. Correlations were found during AW and REMS. During AW, positive correlations were observed between slow and theta oscillation and evoked responses ($p = 0.0046$, $p = 0.0077$ respectively). During REMS, a positive correlation was found between the slow oscillation and the evoked responses although a negative correlation was observed between the high gamma and the evoked response ($p = 0.0004$, $p = 0.0014$ respectively).

To summarize, these findings suggest that evoked responses at all synapses were modulated by LFP oscillations during REMS and waking. Evoked responses were mainly negatively correlated with high frequency oscillations although, in contrast, they were positively correlated with slow and delta oscillations.

DISCUSSION

By carrying out long-term recordings of synaptic responses in freely moving rats, we showed that synaptic responses at four critical synapses, within or projecting to and from the Hpc, are differentially affected by sleep or waking states. In fact, 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. In all these pathways, modulation of these synaptic responses 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 responses was found during REMS episodes at the PP-DG and SC-CA1 synapses, and we showed that this decrease co-occur with a decrease in the power of sigma and low gamma frequency bands in the DG and CA1 area respectively. Finally, our findings also reveal that fast and slow hippocampal oscillations differentially modulate synaptic transmission at the PP-DG and SC-CA1 synapses during wakefulness and REMS.

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 with changes in brain temperature [30]. Our findings add another unexpected cause of synaptic variability that would be brain state-dependent, and not merely brain temperature-dependent, as we found very different modulations at four synapses (two of which being within the same structure, the Hpc) for a given brain state.

Most notably, during waking, synaptic responses at the PP-DG synapse are selectively increased compared with sleep. This result is in agreement with the seminal work of Winson and Abzug, even if these authors did not find any differences in the fEPSP slope between

REMS and NREMS [14]. However, in their study, synaptic responses were not recorded on the long-term, but were acquired during short periods of time in order to establish an input-output curve during each vigilance state. Neuromodulation may play a key role in the sleep-dependent effect on PP-DG synaptic responses, 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 fEPSP slope at the PP-DG synapse [34, 35]. Neuromodulatory factors can also regulate 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 using paired-pulse stimulation, 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 (nor 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 of synaptic transmission at the PP-DG synapse could instead be caused by postsynaptic factors such as GABAergic inhibition. Indeed, it is likely that the decrease in the fEPSP slope we observed during NREMS, could be due to a decrease in the GABAergic inhibition of the DG granule cells during NREMS.

At the SC-CA1 synapse, we found an enhancement of synaptic responses during NREMS, corroborating previous findings [14, 15]. Leung thus showed (with a lower number of rats) that SC-CA1 synaptic responses are higher during NREMS than during AW, but are not different between NREMS and QW [15]. Furthermore, this author also found a decrease of SC-CA1 synaptic responses during REMS compared to NREMS and QW but not compared to AW. In contrast, we found that synaptic responses were the lowest during REMS for both the PP-DG and SC-CA1 synapses. This reduction of synaptic transmission during REMS is likely due to the strong cholinergic tone in the Hpc during REMS [65]. The high cholinergic tone during REMS would thus 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 (and not presynaptic) mechanisms such as GABAergic inhibition. This GABAergic inhibition could also explain the rapid decrease of synaptic transmission we observed at the beginning of REMS episodes (between the first and the second third of the episodes) at both the PP-DG and SC-CA1 synapses. 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].

Our findings reveal also marked brain states-dependent changes at the Fx-NAc and Fx-mPFC synapses. Surprisingly, an increase in Fx-NAc transmission is observed during REMS compared with the other vigilance states while the evoked responses at the Fx-mPFC synapse are enhanced during QW compared with the other states. The difference seen between Fx-NAc and Fx-mPFC synapses may have an impact on the flow of information in the networks upstream the hippocampus. A selective increase in synaptic transmission between two distant areas for a given brain state (i.e. REMS) could increase the access speed of information processing by the upstream area (i.e. NAc) to the detriment of other efferent areas (i.e. mPFC). It has been proposed that during REMS, reward systems including the NAc may be activated [37] and that this activation may enhance memory consolidation [38]. A previous study has shown the involvement of the NAc in emotional memory [39] only when context is the conditioned stimulus. The activation of the Hpc to NAc pathway during REMS could represent a mechanism underlying the transfer of information from the Hpc to the NAc. Thus, the reinforcement of the communication between the Hpc and the NAc during REMS could contribute to long-term emotional memory by reinforcing memory consolidation of the context. This result could also suggest that, during REMS, information could flow through a loop from

the hippocampus to the mPFC *via* the NAc as we know that Hpc to PFC transfer of information is essential to the long-term (systemic) consolidation of contextual information [8]. However, we found that it is during QW that information flow tends to be faster from the Hpc to the mPFC (as compared to Hpc to NAc synaptic transmission that is found quite low during this particular state). Therefore, during QW, we may hypothesize that information could flow through a loop from the hippocampus to the NAc *via* the mPFC.

Altogether, our results suggest that vigilance states might help organize the transfer of information in a feedforward network downstream and upstream the hippocampus critically involved in memory. Information coding in such a feedforward network is how information flows rapidly and flexibly among connected areas. Several studies suggest that a sequential process dependent on NREMS may contribute to memory consolidation [40]. During NREMS, the transfer of information would be facilitated by the increase in synaptic transmission at the SC-CA1 synapse. In contrast, during REMS, synaptic transmission would be greatly reduced, with the exception of the Fx-NAc synapse. Following the most frequent sequence of vigilance states (i.e. Wake-NREMS-REMS), the information flow might be transferred faster from the entorhinal cortex to the DG during wakefulness (AW and QW) and then, inside the Hpc, during NREMS (Figure 7). Finally, the information flow would be facilitated to the NAc during REMS, while the Hpc-mPFC transmission would be enhanced during QW. It will be important to determine whether synaptic responses from other pathways upstream or downstream of the Hpc are also sequentially facilitated by these different vigilance states.

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 found that SC-CA1 synaptic responses were not decrease, but increased during NREMS. This result is in agreement with previous findings showing that firing rate of pyramidal cells in CA1 increase 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 (with decreased synaptic transmission) *versus* the Fx-NAc synapse (with increased synaptic transmission) 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.

Brain state dependent oscillations modulate hippocampal synaptic responses

We also found that evoked responses at the PP-DG, SC-CA1, Fx-NAc and Fx-mPFC synapses seem to be differentially affected by preceding local ongoing oscillations. It is important to note that we only computed correlations between synaptic responses and local oscillations recorded in the target structures (and not in the source structures) because we did

no record LFP at the stimulation sites. However, we believed that it was equally important to take advantage of our long-term *in vivo* recordings in freely moving rats to determine whether specific oscillations might change synaptic responses. In the past, correlations between LFP oscillations and synaptic responses were mostly studied in anesthetized animals [10, 47, 48]. Our *in vivo* study confirm the results of some of these studies, particularly for the PP-DG synapse, and we are extending this work to other synapses linked to hippocampal networks. Our findings show that the power of slow oscillations (slow and delta oscillations) tend to be positively correlated with the amplitude of synaptic responses, and, in contrast, that the power of fast oscillations (high and low gamma oscillations) tend to be negatively correlated with them regardless of the vigilance state (Figure 7). We note, however, that there are several exceptions to this general observation, in particular at the PP-DG synapse where delta oscillations seem to be negatively correlated with fEPSP during QW. It has been suggested that during the formation of episodic memory there is both a decrease in low frequency oscillations and an increase in high frequency oscillations [66]. Thus, the net result of this modulation of slow and gamma oscillations during memory processing would be a decrease in synaptic response for the synapses we have studied. It is possible that this modulation of synaptic responses dependent on local activity oscillations may reinforce the contrast between potentiated synaptic inputs directly encoding episodic information and those not directly encoding memory that need to be depotentiated.

While synaptic changes induced by vigilance states are likely to be caused by neuromodulatory systems such as adrenaline, acetylcholine and serotonin, local changes are more likely to be due to changes in local networks, and in particular changes in GABAergic inhibition. It has been shown that in the DG and CA1 area gamma oscillations are induced by the activity of parvalbumin-type GABAergic interneurons. Therefore, an increase in gamma power can be considered as a marker of high activity of parvalbumin interneurons. This inhibitory activity could provide a shunting inhibition of the excitatory synaptic transmission generated at these two synapses. In contrast, slow oscillations could have a facilitating action on synaptic transmission by directly increasing glutamate release that is known to be under

the influence of the electric field created by these oscillations. A potential mechanism to support this synaptic enhancement by slow oscillations is the demonstration in neocortical and hippocampal slices of presynaptic somatic membrane potential affecting the magnitude of synaptic potentials [67, 68]. Surprisingly however, NREMS slow oscillations do not seem to have an impact on synaptic transmission, perhaps because the change in the power of these oscillations is small during this vigilance state compared with changes in slow oscillation power during waking and REMS.

It has been suggested that LFP oscillations provide communication windows between cerebral areas, a hypothesis called the “Communication through coherence” [54]. This hypothesis poses that “postsynaptic rhythm modulates synaptic input gain”. Our findings directly support this hypothesis and suggest that LFP oscillations in the target areas may increase or decrease information flow through synaptic mechanisms in the hippocampal network depending on their power (*i.e.* local brain states). Altogether, these results suggest that the power of postsynaptic LFP oscillations is an important factor that leads to modulation of synaptic responses at these four synapses.

CONCLUSION

Our findings reveal synapse-specific modulations of synaptic responses dependent on the sleep wake cycle, in a network involving the Hpc. These modulations often occur very rapidly, more specifically during the transitions occurring between two successive vigilance states, but also within REMS episodes for intra-hippocampal PP-DG and SC-CA1 synapses. Strikingly, these synapses are modulated very differently by a given vigilance state, whereas LFP oscillations seem to have an overall similar effect on any of the synapses studied here. Taken altogether, our results thus suggest that synaptic transmission may integrate global (vigilance states) and local (LFP in target areas) changes in brain states. 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). Hippocampo-cortical 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 nerve-muscle 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.
64. Gais, S., Mölle, M., Helms, K., Born, J. (2002) Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 22, 6830-6834
65. Hasselmo, M.E., Schnell, E. (1994) Laminar selectivity of the cholinergic suppression of synaptic transmission in rat hippocampal region CA1: computational modeling and brain slice physiology. *J. Neurosci.* 14, 3898-3914.

66. Fellner MC, Gollwitzer S, Rampp S, Kreiselmeyr G, Bush D, Diehl B, Axmacher N, Hamer H, Hanslmayr S. (2019) Spectral fingerprints or spectral tilt? Evidence for distinct oscillatory signatures of memory formation. *PLoS Biol.* 17.
67. Shu Y, Hasenstaub A, Duque A, Yu Y, McCormick DA. (2006) Modulation of intracortical synaptic potentials by presynaptic somatic membrane potential. *Nature*, 441, 761-765.
68. Alle, H., Geiger, J.R. (2006) Combined analog and action potential coding in hippocampal mossy fibers. *Science*, 311, 1290-1293.

Figure Legends:

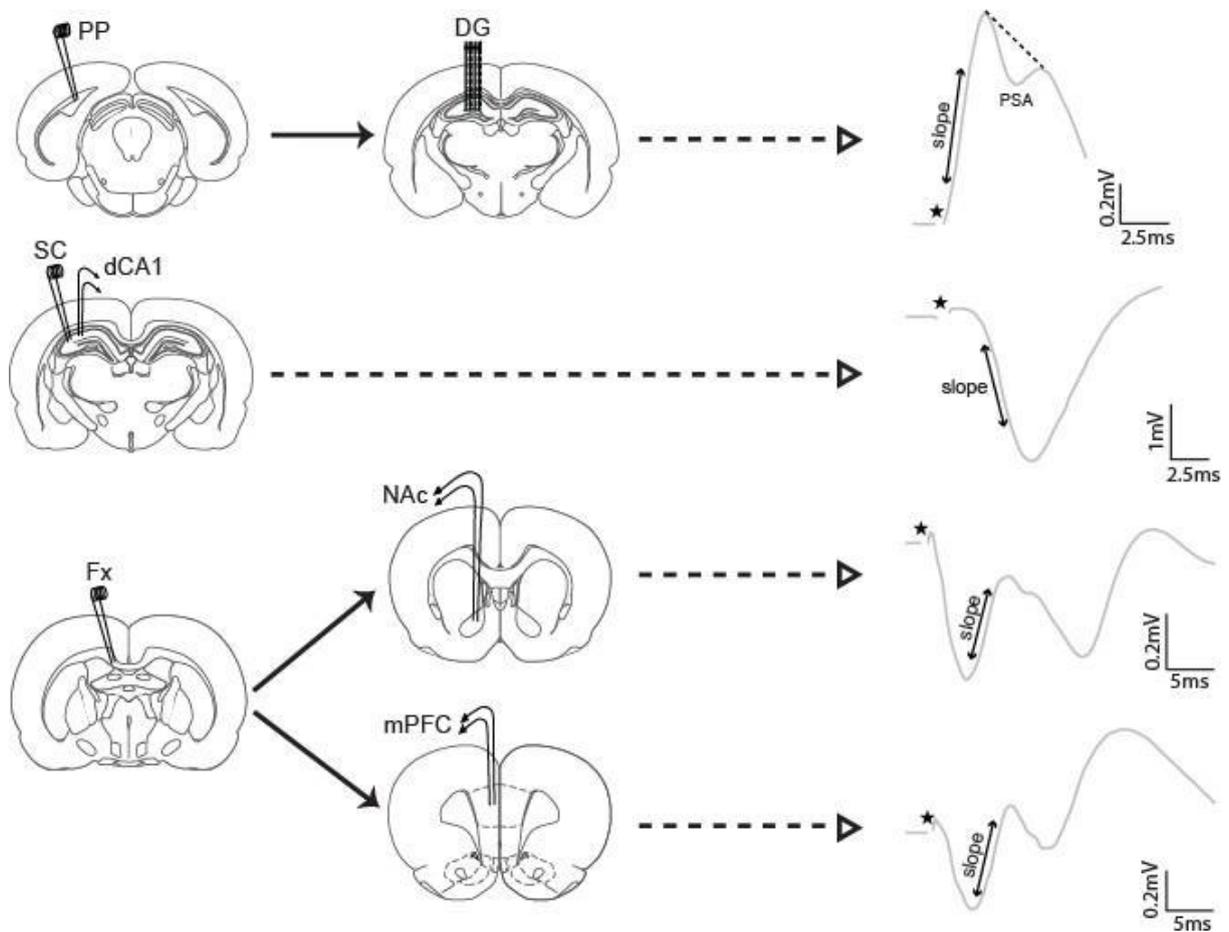


Figure 1. Methods of recordings of synaptic and spontaneous activity in freely-moving rat.

Schematic representation of stimulating and recording electrodes implantation 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 parameter (slope) assessed in the study.

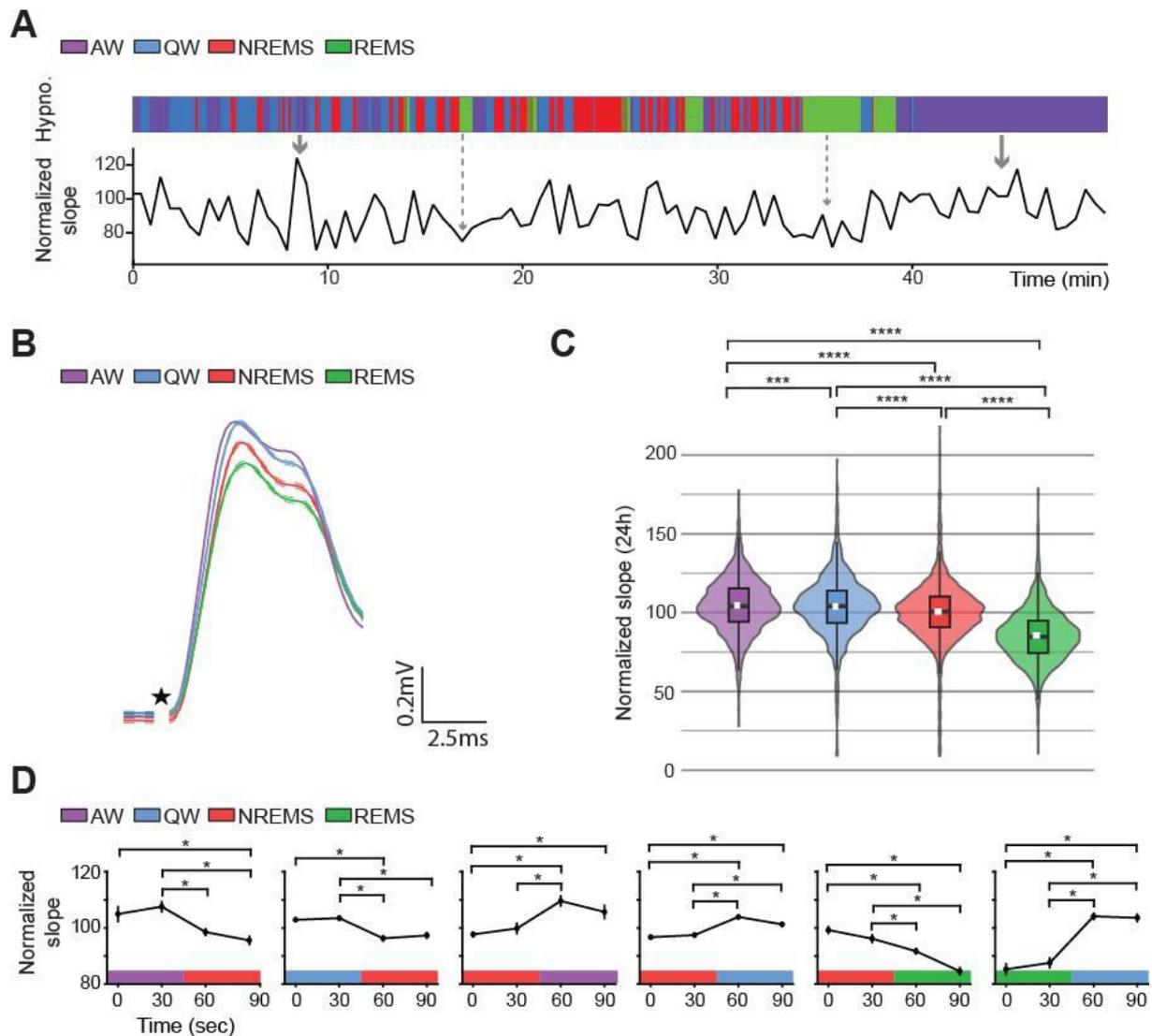


Figure 2. The response at the perforant path - dentate gyrus (PP-DG) synapse is increased during waking compared to sleep states.

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; REM sleep (REMS): green. *Bottom:* time course of synaptic responses in the same animal during the same period. Thick arrows indicate increase in synaptic efficacy, observed in particular during AW, 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 responses for each vigilance states during 24h of recording in one animal. Star indicates the position of stimulus artefact (removed). Pointed lines represent SEM. scale: 0.2mV; 2.5ms
- C.** During wakefulness, and AW in particular, synaptic responses increase as quantified by slope of the fEPSP compared to sleep. During REMS synaptic responses drop significantly compared to all other vigilance states.
- D.** Synaptic responses change rapidly during transitions between vigilance states. Sequences of transitions between vigilance states are first selected and then the synaptic responses are averaged at the four points of each sequence. Synaptic transmission is rapidly increased (NREMS-AW, NREMS-QW, REMS-QW) or decreased (AW-NREMS, QW-NREMS, NREMS-REMS) according to transitions.

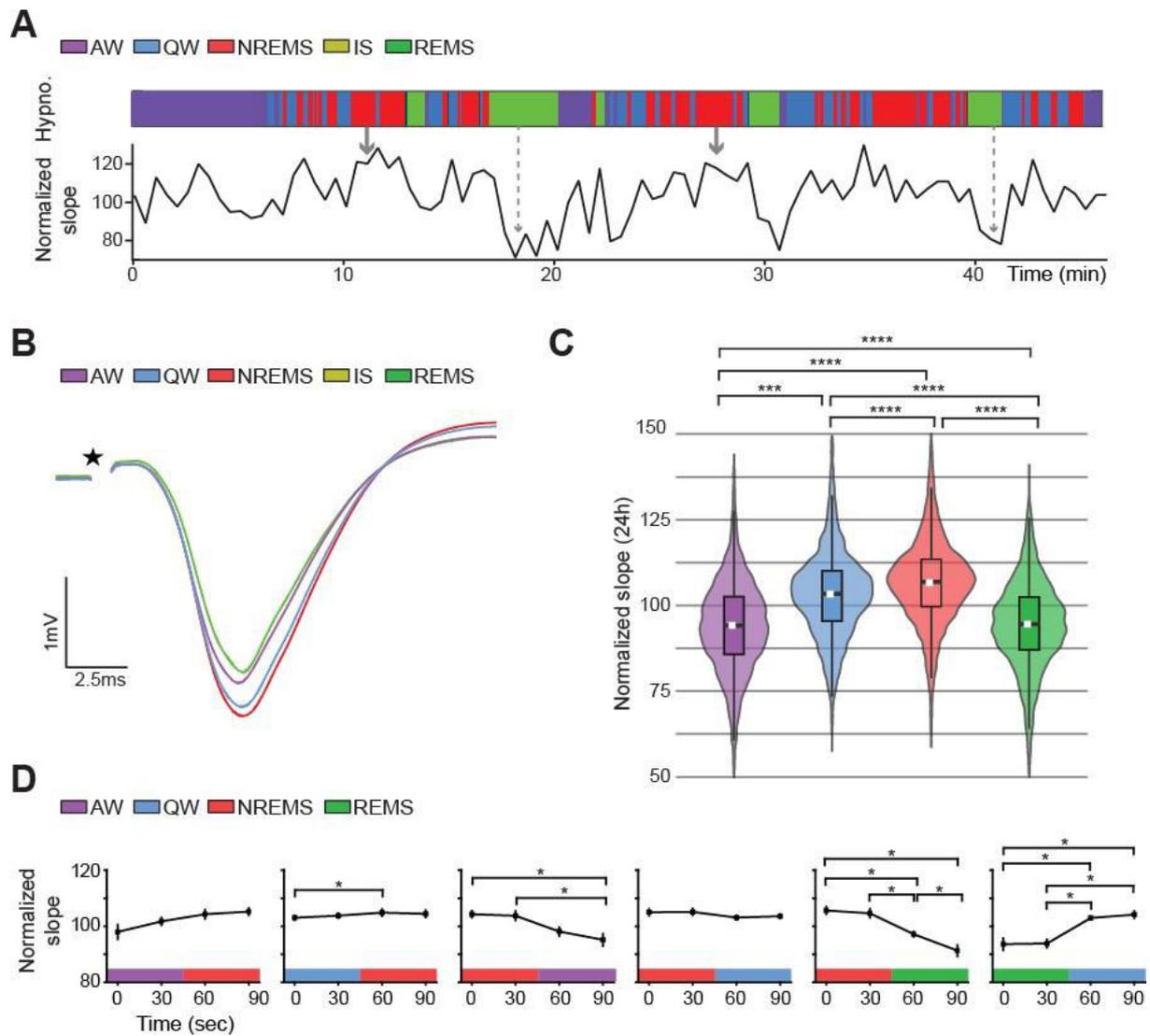


Figure 3. Schaffer collaterals–CA1 evoked synaptic responses are increased during NREMS compared to other vigilance states.

A. *Top:* dynamics of the vigilance states during one hour of recordings during the diurnal period. Color code: AW: purple; QW: blue; NREMS: red; 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, more specifically 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 stimulus artefact (removed). Dashed lines represent the SEM. Star indicates the scale: 1mV; 2.5ms
- C.** During NREMS, synaptic efficacy as quantified by the slope of the fEPSP is increased compared to the other states. During REMS, synaptic responses decrease significantly compared to all other vigilance states.
- D.** Synaptic responses change rapidly during transitions between vigilance states. Sequences of transitions between vigilance states are first selected and then the synaptic responses are averaged at the four points of each sequence. Rapid changes in fEPSP were observed during transitions between NREMS and REMS, and between REMS and QW.

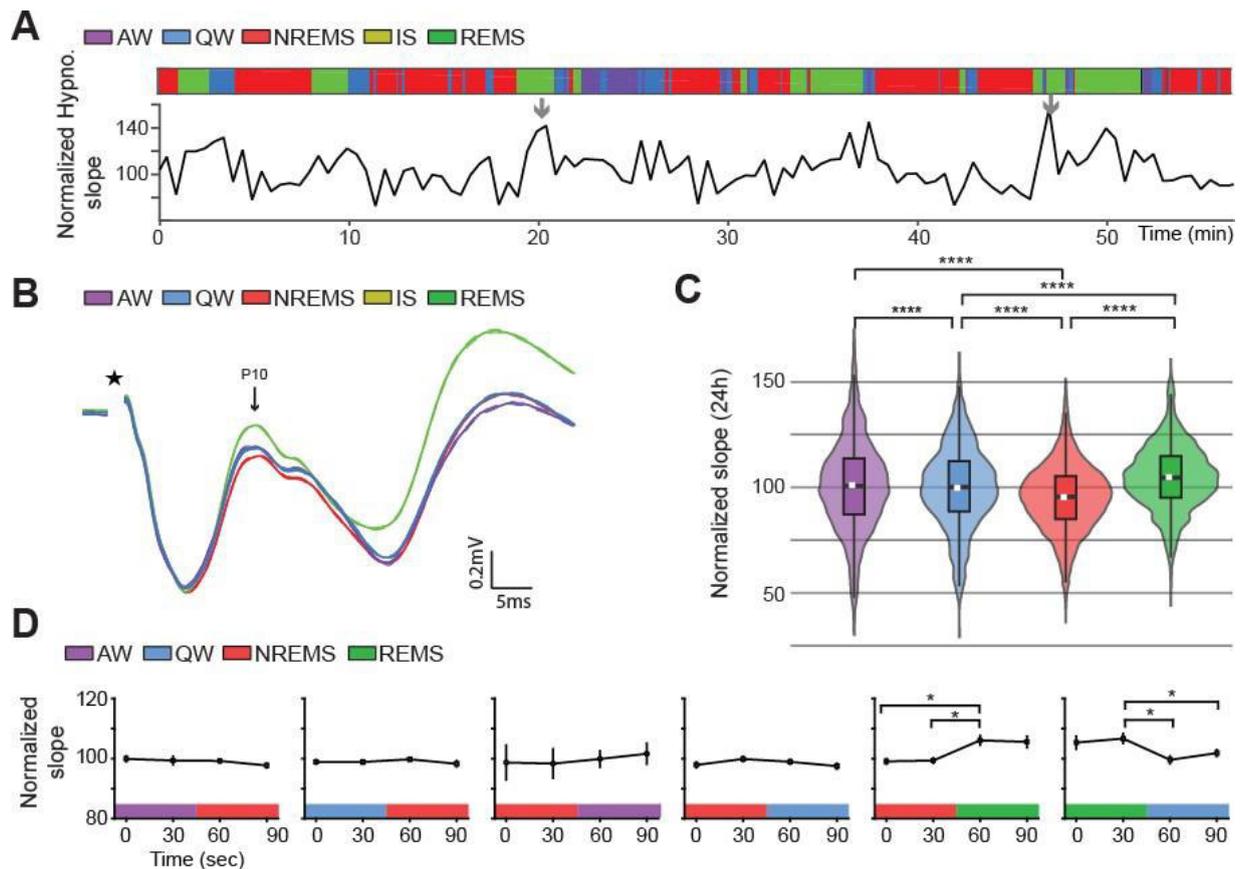


Figure 4. Fx-NAC evoked synaptic responses are increased during REMS compared to NREMS and QW.

- 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; 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. Scale: 0.2mV, 5ms
- C.** During REMS, synaptic efficacy as quantified by slope of the fEPSP is increased compared to QW and NREMS.

- D.** Synaptic responses change rapidly during some transitions between vigilance states.
- Sequences of transitions between vigilance states are first selected and then the synaptic responses are averaged at the four points of each sequence. Rapid changes of fEPSP slope during transitions only between NREMS and REMS as well as between REMS and QW.

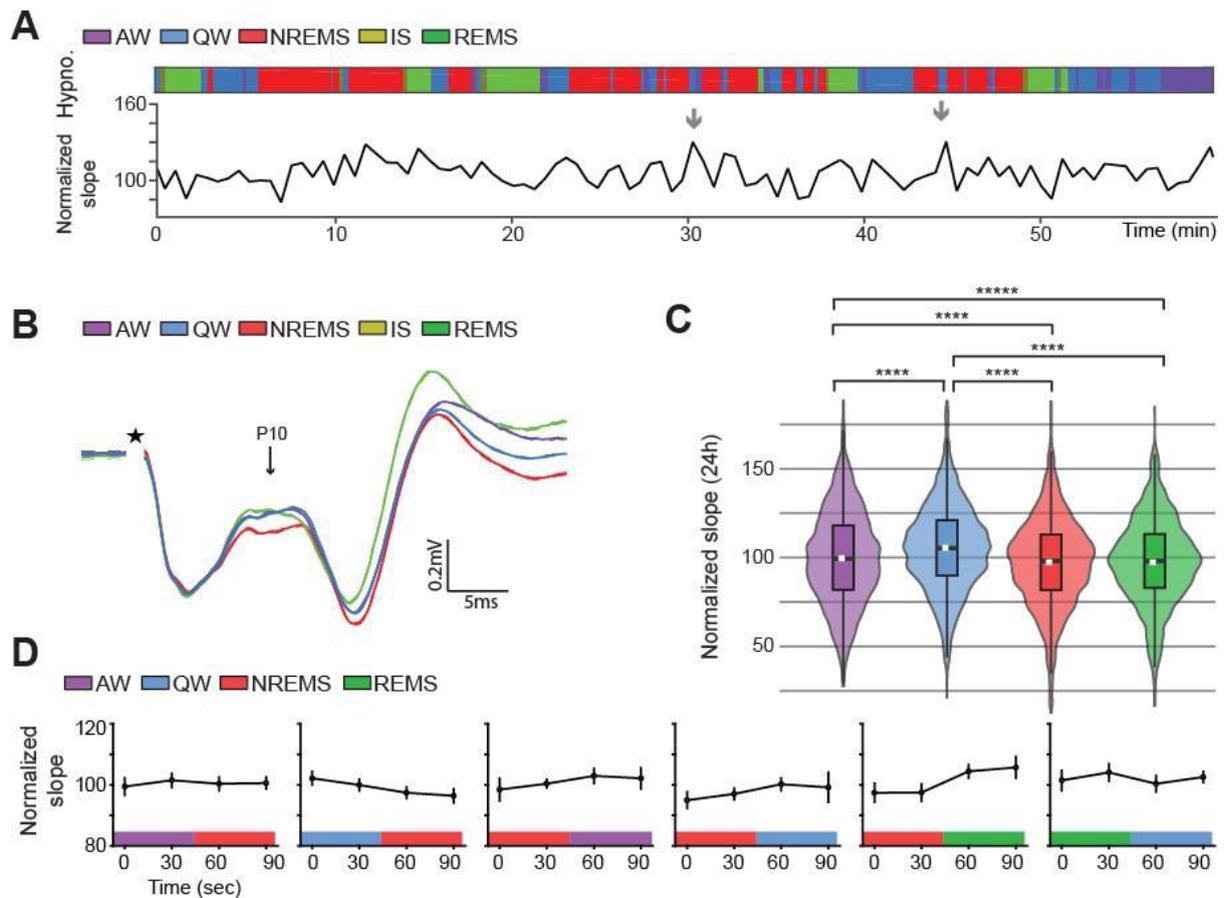


Figure 5. Fx-mPFC evoked synaptic responses are significantly increased during QW.

- 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; 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 QW. 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). Dashed lines represent the SEM. Scale: 0.2mV, 5ms.
- C.** During QW, synaptic efficacy as quantified by slope of the fEPSP is increased compared to the other states.

D. For each transition between states represented, 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. No modulation of evoked responses was observed during transition between vigilance states.

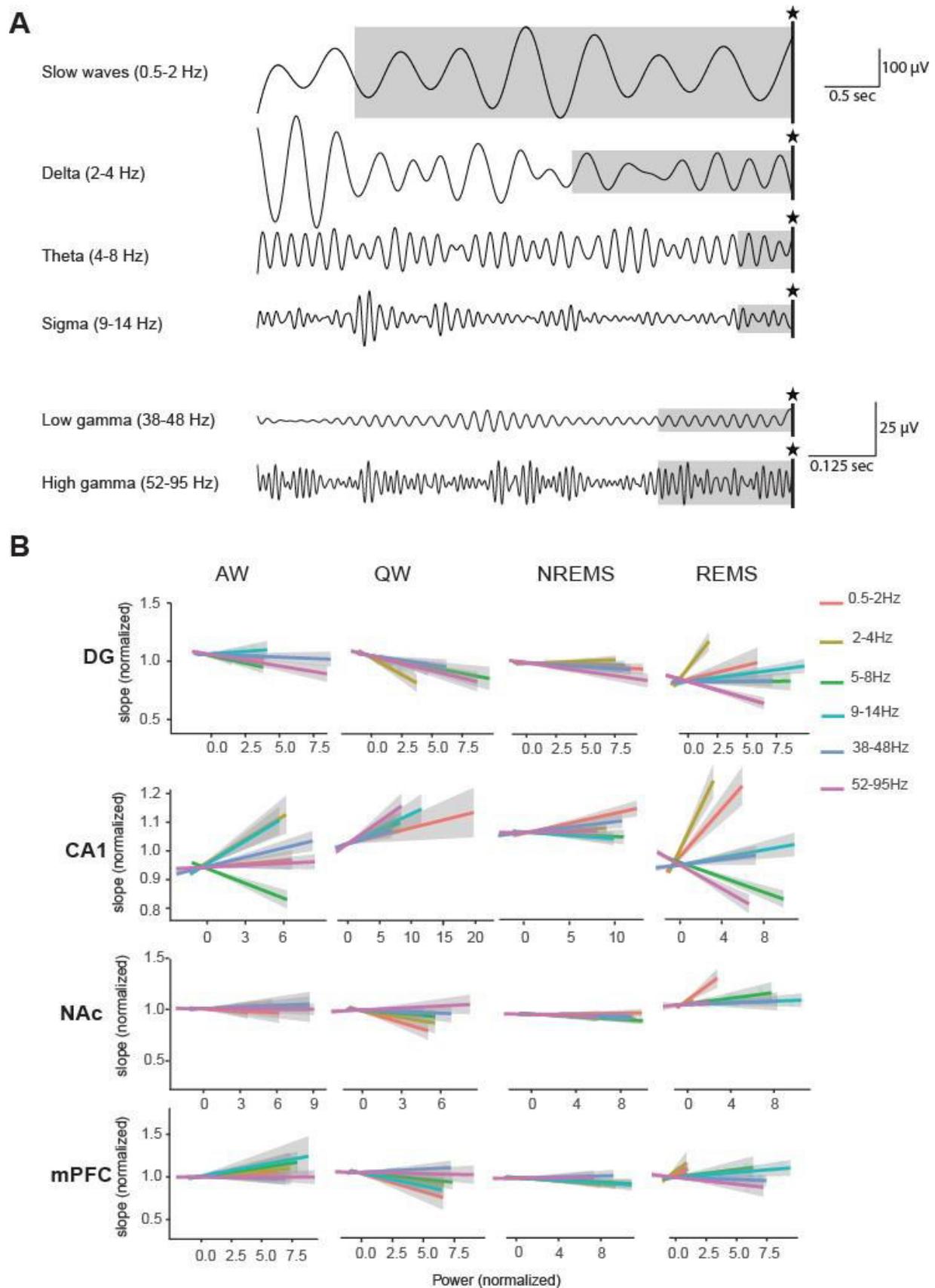
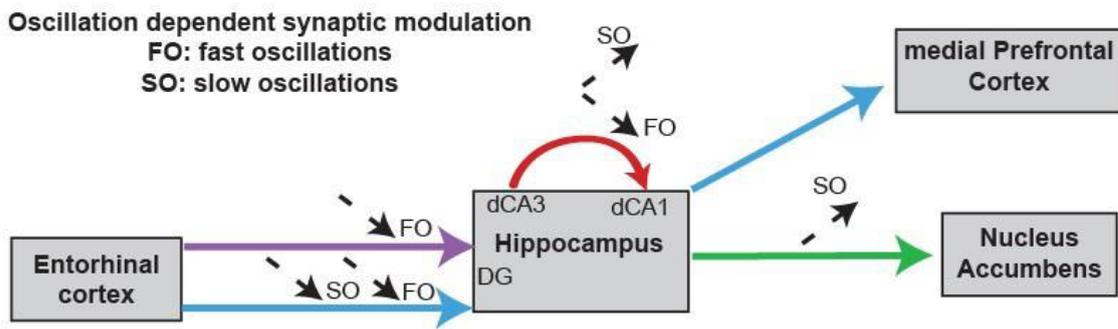


Figure 6. Correlation between local oscillations and evoked responses at hippocampal synapses during the vigilance states.

- A.** Examples of pattern of oscillations for the different frequency bands from slow waves to high gamma recorded in the CA1 area of the dorsal hippocampus. The gray areas represent the time window of analysis adapted to each frequency band (see methods and results sections).
- B.** Correlation between synaptic responses and the power of local oscillations for the PP-DG, CA3-CA1, Fx-NAc and Fx-mPFC synapses. Correlations were performed between the power of slow oscillations (red), delta (yellow-brown), theta (green), sigma (cyan), low gamma (dark blue), high gamma (purple) occurring just before stimulation, and slopes of evoked responses. During REMS, slow oscillations and delta power seems to be positively correlated to the slopes of evoked responses.

Highest synaptic responses



Lowest synaptic responses

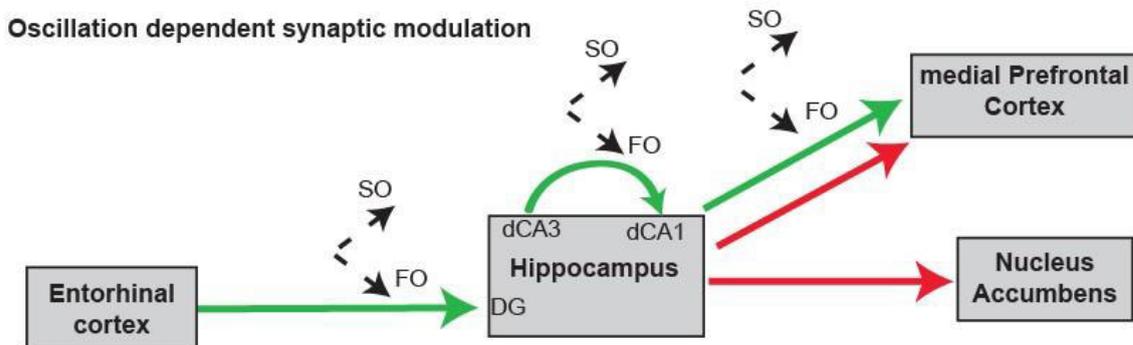


Figure 7. Co-modulation of synaptic responses by vigilance states and local oscillations

- A.** Vigilance state for which synaptic responses are highest. Colors arrows represent vigilance states for which synaptic responses are highest (purple: AW, blue: QW, red: NREMS, green: REMS). Dashed arrows represent the oscillation frequency bands for which correlations are significant. FO: fast oscillations (low gamma and high gamma), SO: slow oscillations (slow waves and delta). Downward oriented arrows represent negative correlations, and upward oriented arrows represent positive correlations. While the communication strength is stronger during waking states at PP-DG and Fx-mPFC synapses, this communication strength is stronger during NREMS and REMS at SC-CA1 and Fx-NAc synapses, respectively. FO are negatively correlated to evoked responses slopes. On the contrary, SO are mainly positively correlated to slopes of evoked responses (except at PP-DG synapse during QW).

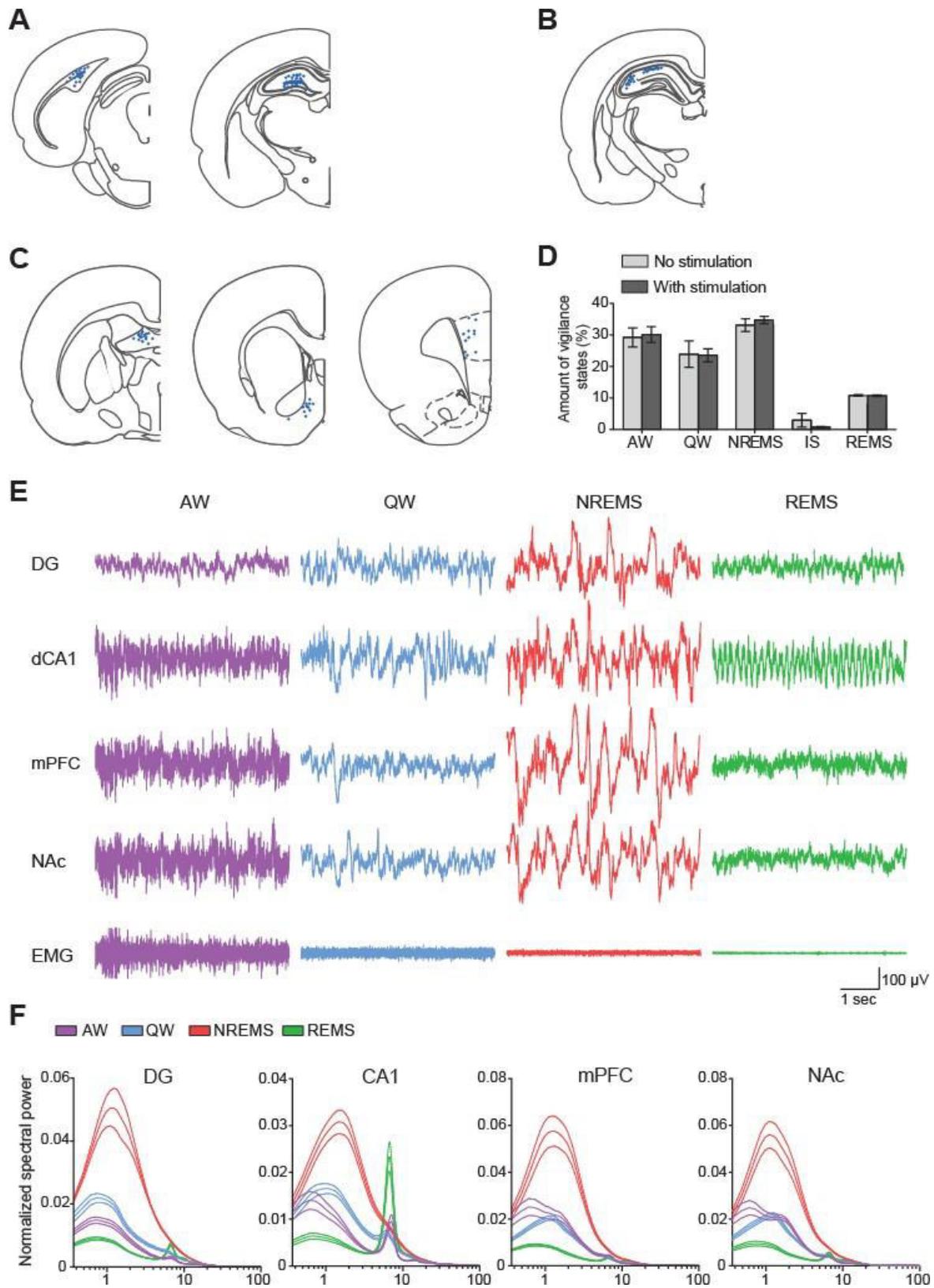
B. Vigilance state for which synaptic responses are the lowest. Colors arrows represent vigilance states for which synaptic responses are highest (red: NREMS, green: REMS). Dashed arrows represent the oscillation frequency bands for which the correlations are significant. FO: fast oscillations (low gamma and high gamma), SO: slow oscillations (slow waves and delta). Downward oriented arrows represent negative correlations, and upward oriented arrows represent positive correlations. The communication inside this hippocampal network is mainly reduced during REMS (except at Fx-NAc synapse). While FO are negatively correlated to synaptic strength, SO are positively correlated to slopes of evoked responses.

SUPPLEMENTARY TEXT:

Short-term plasticity of synaptic transmission in downstream and upstream networks of the hippocampus during vigilance states.

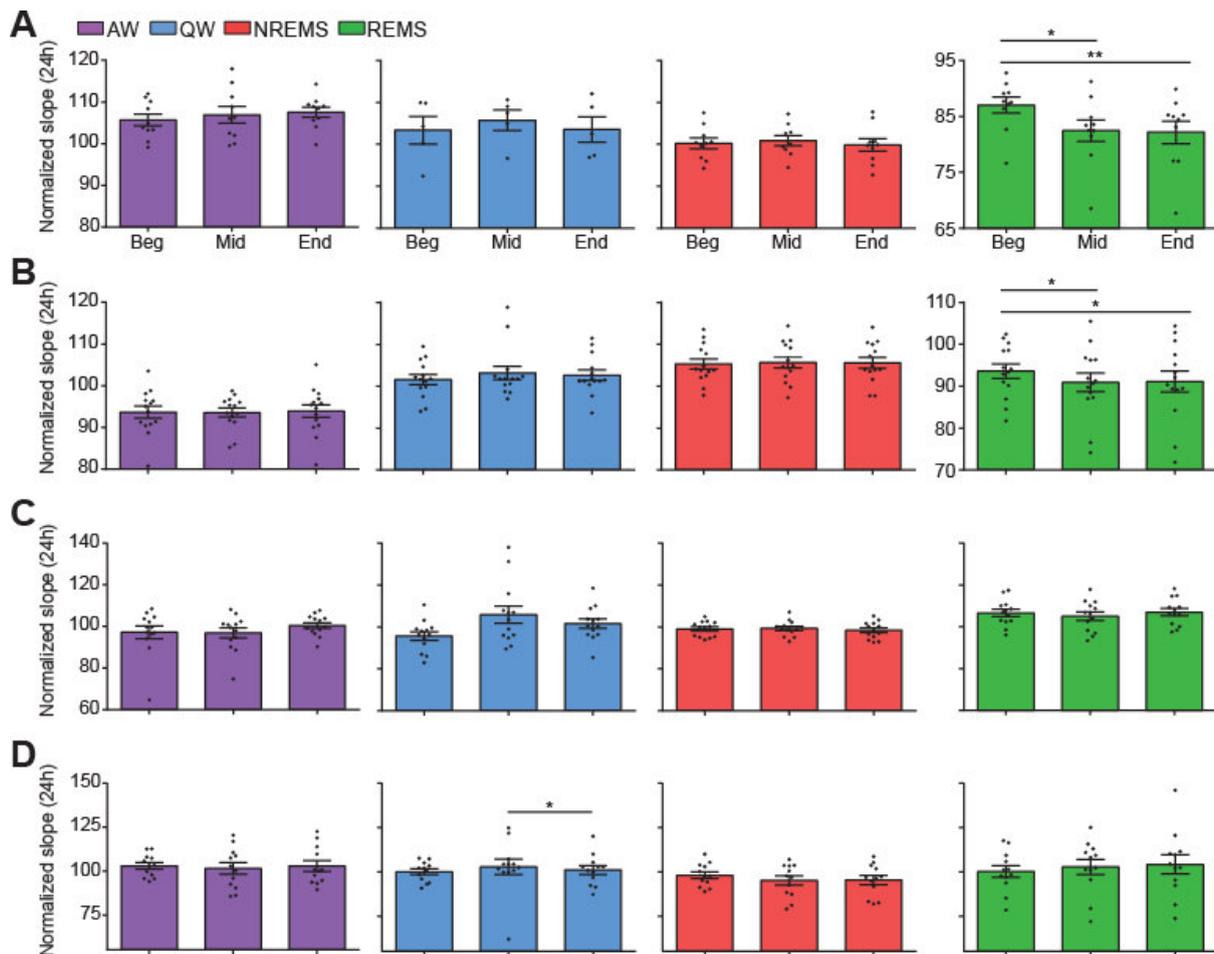
We examined whether a form of short-term plasticity induced by paired-pulse stimulations was modulated during the sleep-wake cycle. Paired-pulse stimulations at 50 ms inter-stimulus interval (ISI) evoked paired-pulse depression at the PP-DG synapse and, in contrast, paired-pulse facilitation at the three other synapses (see Star Method). This form of short-term plasticity has been shown to depend on presynaptic mechanisms of neurotransmitter release [23, 24]. A decrease in synaptic response associated with an increase in paired-pulse facilitation suggests that neurotransmitter release probability decreases (i.e. the decrease in synaptic responses depends on a presynaptic mechanism). Reciprocally, if an increase in synaptic responses is associated with a decrease in paired-pulse facilitation, this strongly suggests that neurotransmitter release probability increases (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).

Legends of Supplementary Figures:



Supplementary Figure 1. Histological verification of electrode implantation, absence of effect of stimulation on vigilance states amounts and spontaneous oscillations.

- A.** Electrode implantation at the 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 the SC-CA1 synapse. Positions of the stimulating electrode in the SC and the recording electrode in CA1, in individual rats.
- C.** Electrode implantation at the 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, with electrical stimulations or without stimulations. No difference was found between these two conditions. Electrical stimulations do not seem to affect amounts of vigilance states.
- E.** Raw LFP and EMG signals during AW, QW, NREMS, and REMS in each limbic structure of interest.
- F.** Spectral analysis (mean and SEM) in DG, CA1, mPFC, and NAc during waking and sleeping states. NREMS and QW are characterized by prominent slow oscillations. AW and REMS are characterized by prominent theta oscillations.

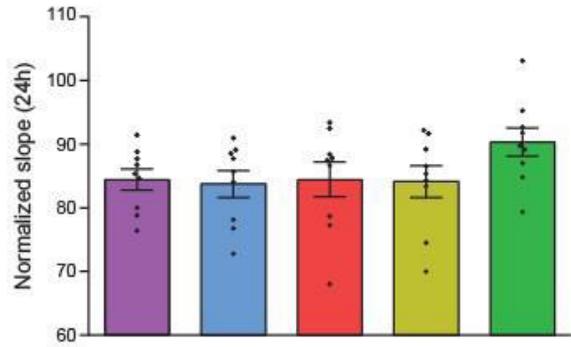
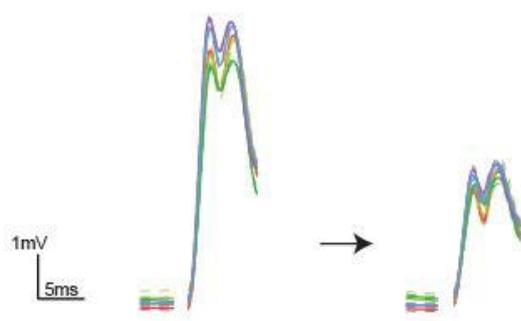


Supplementary Figure 2. Modulation of synaptic transmission during vigilance states episodes.

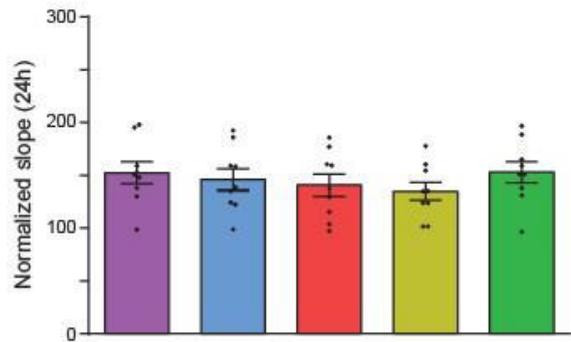
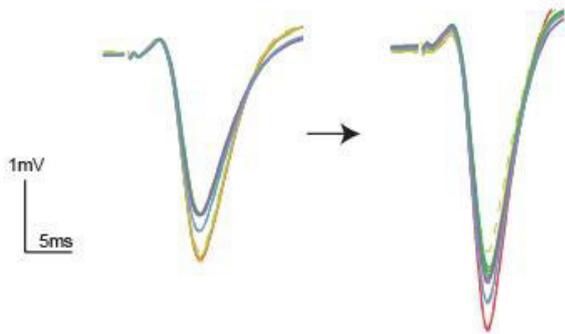
- A.** Intra-episode modulation of synaptic efficacy at the PP-DG synapse. Slope quantification was obtained by subdividing each vigilance state episode (duration superior to 2 min) in three bouts. During REMS, synaptic responses rapidly decrease while synaptic responses were not significantly modulated during the other vigilance states episodes.
- B.** Intra-episode modulation of synaptic efficacy at the SC-CA1 synapse. During REMS, synaptic responses rapidly decrease.
- C.** Intra-episode modulation of synaptic efficacy at the Fx-NAc synapse. No modulation of synaptic efficacy was observed during vigilance states.

- D.** Intra-episode modulation of synaptic efficacy at the Fx-mPFC synapse. During QW, synaptic responses decrease between the middle and the end of QW episodes.

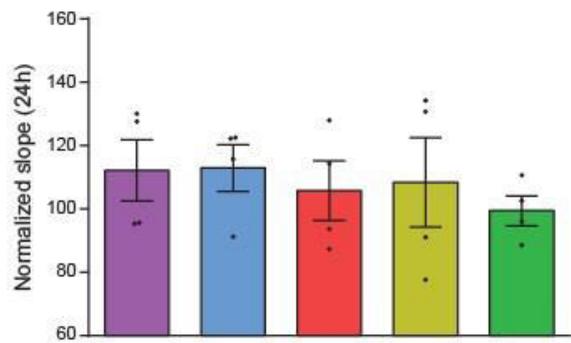
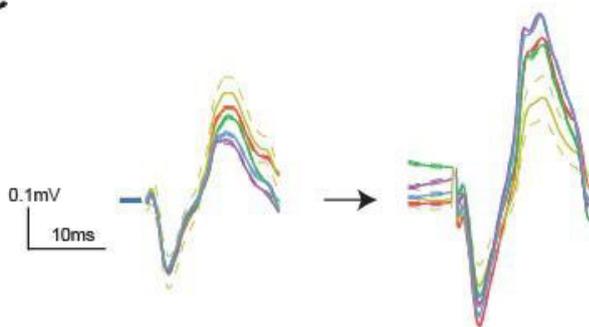
A ■ AW ■ QW ■ NREMS ■ IS ■ REMS



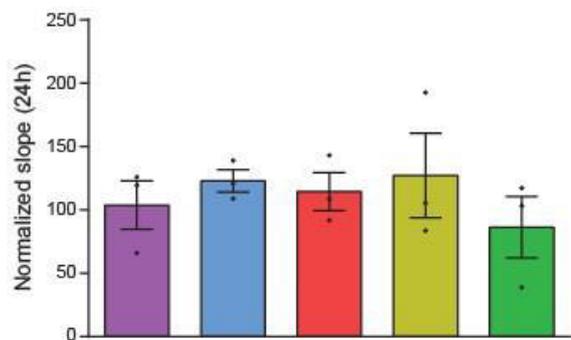
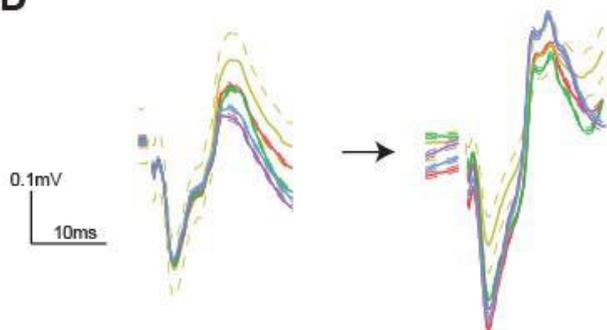
B



C



D



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.

- G. 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.

- H. 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.

- I. 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.

2. PERSPECTIVES

Dans cette étude, nous avons analysé le comportement oscillatoire de différentes synapses d'un réseau hippocampique au cours du cycle veille-sommeil. Alors que certains de nos résultats confirment des études déjà publiées, d'autres sont au contraire tout à fait nouveaux. En effet, nous avons observé que les transmissions aux synapses PP-DG et SC-CA1 étaient respectivement augmentées pendant l'éveil actif et le sommeil lent. Ces résultats vont dans le même sens que ceux publiés par Winson et Abzug (Winson and Abzug, 1977). De plus, nous nous sommes intéressés à deux connexions synaptiques efférentes à l'hippocampe, Fx-NAc et Fx-mPFC. Alors que la transmission Fx-NAc est augmentée en sommeil paradoxal, la transmission Fx-mPFC est plus importante en éveil calme. En fonction des états de vigilance et les structures limbiques considérés, les neuromodulateurs sont libérés en plus ou moins grande quantité. Cette modulation de la libération de différentes substances neuromodulatrices, telle que l'acétylcholine, pourrait expliquer ces différents comportements synaptiques observés au sein d'un même réseau hippocampique. En outre, dans cette étude, nous nous sommes intéressés aux activités oscillatoires et à leurs potentiels impacts sur la transmission synaptique. Ainsi, nous avons constaté que les oscillations rapides (représentées par le bas et le haut gamma) limiteraient la transmission synaptique à l'entrée de l'hippocampe (synapse PP-DG) ainsi qu'au sein de ce dernier (synapse SC-CA1), alors que les oscillations lentes (ondes lentes et delta) limiteraient aussi la transmission PP-DG mais faciliteraient le transfert d'informations dans l'hippocampe (SC-CA1) ainsi qu'à sa sortie (Fx-NAc).

En revanche, et comme nous l'avons largement mentionné dans la partie introductive de ce manuscrit portant notamment sur la mémoire émotionnelle, l'hippocampe agit très fortement avec une autre structure qui est l'amygdale. Cette communication entre l'amygdale et l'hippocampe fut d'ailleurs largement étudiée dans les processus mnésiques (de Oliveira Coelho et al., 2013; Desmedt et al., 2015; Huff and Rudy, 2004; Lesting et al., 2011; Maren and Hobin, 2007; Popa et al., 2010; Trifilieff et al., 2007). En raison de l'importance de la communication hippocampe-amygdale dans les processus mnésiques, et parce qu'elle nous intéresse tout particulièrement pour son implication en mémoire émotionnelle (que nous avons étudiée dans les Chapitres 2 et 3), nous avons décidé de compléter l'étude de ce Chapitre 1 par l'ajout d'une connexion synaptique efférente à l'hippocampe supplémentaire, la synapse hippocampe-amygdale basolatérale (Fx-BLA). Pour ce faire, nous avons enregistré les réponses

synaptiques évoquées à la synapse Fx-BLA, pendant 24 heures, chez des animaux vigiles libres de leurs mouvements, et soumis aux mêmes conditions expérimentales déjà décrites dans l'article présenté ci-dessus. Comme pour les synapses déjà étudiées dans cet article, nous avons analysé les modifications de la pente des réponses synaptiques Fx-BLA au cours du cycle veille-sommeil. Nous avons ainsi observé que cette pente est significativement augmentée pendant l'éveil actif, par rapport au sommeil lent. Ce résultat signifie que la transmission Fx-BLA serait plus forte pendant cet état de veille (**Figure 32**).

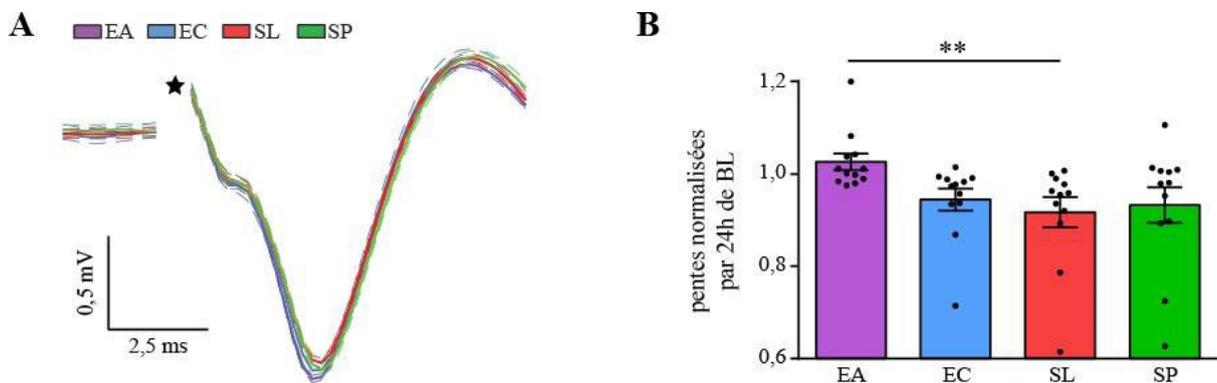


Figure 32. Modulation de la pente des réponses synaptiques Fx-BLA en fonction des états de vigilance. **A.** Trace moyennée sur 24 heures des réponses évoquées, d'un seul animal, à la synapse Hpc-BLA. La réponse évoquée correspond à un pic négatif émergeant environ 4ms après la stimulation (l'étoile représente l'artéfact de stimulation). La pente analysée correspond à la partie descendante de la réponse évoquée. **B.** Evolution de la pente des réponses évoquées par état de vigilance. La pente en éveil actif est significativement plus importante qu'en sommeil lent.

EA : éveil actif, EC : éveil calme, SL : sommeil lent, SP : sommeil paradoxal. * $<0,05$; ** $<0,01$; *** $<0,001$; **** $<0,0001$.

Ce résultat, bien qu'il ne confirme pas directement la « *Synaptic Homeostasis Hypothesis* » (SHY) - théorie énoncée par Tononi et Cirelli (Tononi and Cirelli, 2014, 2006, 2003), est plutôt en accord avec celle-ci. En effet, selon Tononi et Cirelli, les états d'éveil, et plus particulièrement les éveils avec apprentissages seraient responsables d'une augmentation de la transmission synaptique. Afin de compenser cette augmentation de la transmission et de dé-saturer les réseaux afin de les préparer à de nouveaux apprentissages, un « *synaptic downscaling* » aurait lieu. Selon Tononi, le sommeil lent serait le principal acteur de ce *synaptic downscaling*. Dans nos résultats, nous trouvons une différence significative entre les réponses synaptiques de l'éveil actif et celles du sommeil lent. En effet, ces réponses sont significativement plus importantes en éveil actif que durant le sommeil, ou, dit autrement, significativement plus faibles en sommeil lent qu'en éveil actif. Ainsi, nos résultats

confirmeraient la présence d'une augmentation de la transmission synaptique pendant l'éveil qui serait suivie par une diminution de cette transmission pendant le sommeil lent.

Selon Tononi, le *synaptic downscaling* serait notamment relié à l'activité à oscillations lentes (« *slow wave activity* » SWA, correspondant à l'activité ondes lentes et delta). Afin d'aller plus loin dans notre étude, il faudrait réaliser une analyse corrélacionnelle entre la puissance de la SWA et les réponses synaptiques (comme nous l'avons fait pour les autres synapses). En effet, selon la SHY, la potentialisation synaptique qui aurait lieu pendant l'éveil induirait une augmentation de la SWA. Cette augmentation de la SWA serait ensuite responsable d'une dépression synaptique globale pendant le sommeil suivant l'éveil. En conséquence, nous devrions tout d'abord réaliser une étude de la puissance de cette SWA pendant les états d'éveil. Nous devrions observer, selon la SHY, une augmentation de la SWA pendant l'éveil qui devrait être proportionnelle à la taille des réponses synaptiques que nous enregistrons à la synapse Fx-BLA. Enfin, toujours selon Tononi et Cirelli, nous devrions ensuite observer pendant le sommeil une dépression synaptique proportionnelle à l'augmentation de la SWA de l'éveil. Nous disposons des données et des outils suffisants pour réaliser ces analyses. Nous pourrions ainsi confirmer ou infirmer la SHY, qui reste néanmoins une hypothèse généraliste qui s'appliquerait, d'après ses auteurs, à toutes les synapses (ce qui contredit les autres résultats de notre étude puisque nous avons très bien montré que la transmission synaptique peut au contraire augmenter dans certaines synapses - *i.e.* SC-CA1 - durant le sommeil lent).

En conclusion de ce chapitre, nous avons observé de nombreux comportements synaptiques bien différents selon les synapses considérées. Ces modulations de la transmission synaptique pourraient notamment être expliquées par les activités oscillatoires locales. La figure ci-dessous représenterait ainsi le comportement du réseau hippocampique au cours du cycle veille-sommeil (**Figure 33**).

Highest synaptic responses

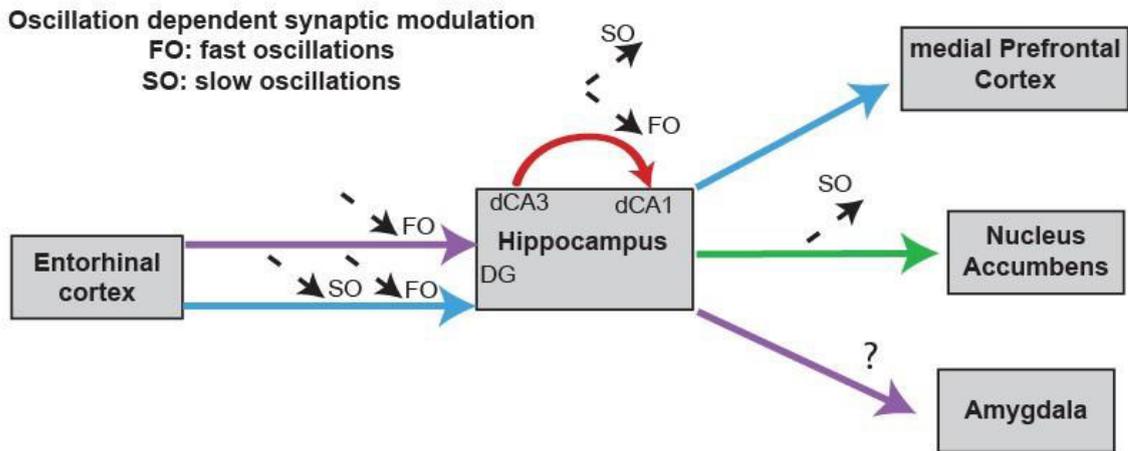


Figure 33. Modulation de la transmission synaptique au sein d'un réseau hippocampique au cours du cycle veille-sommeil. Le cortex entorhinal transmettrait des informations à l'hippocampe pendant l'éveil (principalement pendant l'éveil actif). Les informations seraient ensuite traitées au sein de l'hippocampe pendant le sommeil lent avant d'être transmises au cortex préfrontal médian pendant l'éveil calme, au noyau accumbens pendant le sommeil paradoxal et à l'amygdale pendant l'éveil actif. Couleur des flèches : violet : éveil actif, bleu : éveil calme, rouge : sommeil lent, vert : sommeil paradoxal. SO : slow oscillations (delta et ondes lentes). FO : fast oscillations (bas gamma et haut gamma).

**CHAPITRE 2 – ETUDE
DES MODIFICATIONS
DES PARAMETRES DU
SOMMEIL APRES UN
CONDITIONNEMENT DE
PEUR**

1. INTRODUCTION

Le sommeil est très fortement impliqué dans les processus mnésiques. En effet, de nombreuses études, réalisées chez l'Homme comme chez le rongeur, ont mis en évidence une forte interdépendance entre le sommeil et la mémoire (Ambrosini et al., 1988; Groch et al., 2013; Mandai et al., 1989; M.M. Menz et al., 2013; Nishida et al., 2009; Ravassard et al., 2016; Sanford et al., 2003; Wagner et al., 2006). Les premiers travaux ayant mis en lien ces grandes fonctions biologiques consistaient principalement en la réalisation de privations de sommeil, totales ou spécifiques du sommeil paradoxal (Beaulieu and Godbout, 2000; Fishbein et al., 1974; Graves et al., 2003; Gruart-Masso et al., 1995; Hennevin et al., 1995; Smith and Lapp, 1986; Wagner et al., 2006). Depuis, de nombreuses techniques expérimentales et d'analyses ont vu le jour. Il est désormais possible d'étudier les interactions entre les oscillations cérébrales – notamment celles du sommeil - et les processus mnésiques. C'est ainsi que plusieurs travaux ont mis en évidence des corrélations, mais aussi des liens causaux, entre les oscillations du sommeil et les performances de sujets effectuant différentes tâches de mémoire (Boyce et al., 2016; Cairney et al., 2014b; Girardeau et al., 2009; Latchoumane et al., 2017; Marshall et al., 2006; Ngo et al., 2013). Parmi ces oscillations impliquées dans les processus mnésiques, nous pouvons citer le rythme sigma (9-14 Hz), qui est aussi bien retrouvé en sommeil lent qu'en sommeil paradoxal (Brankačk et al., 2012; Fraize et al., 2016; Gais et al., 2002; Mölle et al., 2009; Morin et al., 2008; Schabus et al., 2004). Les oscillations sigma du sommeil lent correspondent à la bande de fréquence dans laquelle on peut trouver les fuseaux (*spindles*) qui sont très fortement associés aux ondes lentes du sommeil lent. Au contraire, le sigma du sommeil paradoxal est une activité transitoire qui est principalement associée aux oscillations thêta (Meyer et al., 2018; Montgomery et al., 2008). Il a notamment été montré chez la souris, grâce à des stimulations et des inhibitions optogénétiques, que les fuseaux du sommeil lent participaient à la consolidation de mémoires dépendantes de l'hippocampe (Latchoumane et al., 2017). Une étude de notre équipe a, elle, mis en évidence une corrélation positive entre les événements sigma du sommeil paradoxal et les performances comportementales de rats testés dans une tâche de mémoire de spatiale (Fraize et al., 2016). Ces résultats suggèrent l'implication du rythme sigma du sommeil lent et du sommeil paradoxal dans la consolidation mnésique. De plus, à partir des oscillations cérébrales enregistrées localement au niveau de structures limbiques choisies, il est possible d'estimer la connectivité fonctionnelle entre ces aires cérébrales. Il semblerait en effet que les apprentissages modifient la connectivité fonctionnelle

entre structures comprises dans un réseau limbique tout comme celle-ci pourrait influencer les performances mnésiques en retour (Senn et al., 2014; Sterpenich et al., 2009; Yoo et al., 2007).

Outre son rôle dans la mémoire, plusieurs études ont montré l'implication du sommeil dans la régulation des émotions (Cahill, 2000; Kensinger, 2004; McGaugh, 2004; Phelps, 2004). En effet, il a été montré depuis longtemps que des privations de sommeil peuvent être aussi responsables d'une irritabilité accrue (Horne, 1985). De plus, de nombreuses maladies psychiatriques, notamment caractérisées par un trouble des émotions telles que le syndrome de stress post-traumatique, sont d'ailleurs connues pour être associées à des altérations du sommeil (Goldstein and Walker, 2014). Chez les patients souffrant de ce syndrome, il a ainsi été observé une diminution des quantités, une diminution de la latence ainsi qu'une fragmentation du sommeil paradoxal (Goldstein and Walker, 2014). De part ces observations, de nombreux travaux ont donc été réalisés afin de mieux comprendre la relation potentielle existante entre sommeil et mémoire émotionnelle. Walker et ses collaborateurs ont d'ailleurs énoncé une théorie afin d'expliquer le rôle du sommeil paradoxal dans la mémoire émotionnelle. Pour ces auteurs, en condition normale et suite à un événement stressant, alors que la composante contextuelle de la mémoire de cet événement resterait stable, sa composante émotionnelle serait réduite progressivement jour après jour. Cela permettrait au sujet de se souvenir d'un événement stressant sans pour autant ressentir de nouveau les émotions négatives qu'il avait ressenties lors de cet événement. Selon Walker, ce serait la répétition des épisodes de sommeil paradoxal au cours des nuits de sommeil suivant cet événement stressant qui induirait la diminution de la composante émotionnelle tout en permettant à la composante contextuelle de se maintenir (théorie « *sleep to forget, sleep to remember* »). Ainsi, selon cette théorie, le sommeil paradoxal aurait donc un rôle à long terme dans la consolidation et la transformation des informations liées à un souvenir émotionnel. Une étude de notre équipe, réalisée chez la souris, semble plutôt en accord avec cette théorie (Rosier et al., 2018). En effet, nous avons pu observer que des privations de sommeil paradoxal de seulement quelques heures (6 heures), effectuées après un conditionnement de peur au contexte induisent, lors d'un rappel à long terme (30 jours) de ce conditionnement, l'activation de plusieurs structures limbiques impliquées dans les émotions telles que l'amygdale qui ne sont pas activées lorsque l'animal n'est pas privé de sommeil. Ce résultat obtenu à partir de données immuno-histochimiques (révélant l'expression de gènes d'expression précoce comme marqueur indirect de l'activité neuronale) semble suggérer que le sommeil paradoxal qui suit un apprentissage émotionnel

serait donc requis dans le désengagement des structures dites « émotionnelles » qui sont initialement impliquées dans cet apprentissage.

Nous avons voulu tester de nouveau cette hypothèse dans l'étude présentée ici dans ce chapitre et qui fait cette fois appel à une approche électrophysiologique plus dynamique que l'approche immuno-histochimique (qui implique un temps limité d'observation – celui lié au sacrifice des animaux à un instant t – pour la visualisation de l'activité neuronale à cet instant donné, souvent lié aux rappels du conditionnement). Grâce à cette technique plus dynamique (enregistrements électrophysiologiques), nous pouvons donc suivre l'activité oscillatoire de différentes structures limbiques sur plusieurs jours, précédant et suivant une tâche comportementale. Cette approche électrophysiologique nous permet donc d'obtenir la dynamique de l'activité de structures limbiques sur le long terme, ce qui n'était pas le cas dans l'étude immuno-histochimique de l'équipe citée ci-dessus. Pour ce faire, nous avons réalisé une tâche comportementale, un conditionnement de peur au contexte, nous permettant d'étudier la mémoire émotionnelle chez le rongeur. Cette tâche comportementale est connue pour recruter des réseaux de structures limbiques dont font partie l'hippocampe dorsal, le cortex prélimbique (une aire du cortex préfrontal), l'amygdale basolatérale et le noyau accumbens. Les interactions entre ces structures sont primordiales dans l'élaboration d'une mémoire de peur (Bloodgood et al., 2018; Correia et al., 2016; Desmedt et al., 2015; Klavir et al., 2017; Yang and Liang, 2014). Nous avons donc voulu ici étudier l'impact du sommeil sur la consolidation de la mémoire émotionnelle en nous intéressant à différents paramètres du sommeil : ses quantités, ses activités oscillatoires et le niveau de connectivité entre les structures limbiques pendant les stades de sommeil. Bien que nous ayons étudié les modifications des quantités de sommeil induites par le conditionnement, nous nous sommes principalement focalisés sur les activités oscillatoires du sommeil. La communication entre aires limbiques est fondamentale dans la formation de la mémoire (Bloodgood et al., 2018; Correia et al., 2016; Desmedt et al., 2015; Klavir et al., 2017; Yang and Liang, 2014). A partir de ces oscillations locales, nous avons réalisé des analyses de cohérences afin d'évaluer la connectivité fonctionnelle entre ces aires, en fonction du cycle veille-sommeil, et ce de manière continue et sur plusieurs jours (ce qui est généralement peu fait d'après la littérature scientifique). En effet, peu d'études se sont intéressées à la dynamique des modifications de la connectivité fonctionnelle suite à un apprentissage émotionnel. Cette étude nous permet justement de combler ce manque de données « longitudinales » et d'analyser l'impact de cette dynamique des modifications de la connectivité fonctionnelle sur la consolidation de la mémoire de peur.

Pour ce faire, nous avons enregistré nos animaux en continu dans plusieurs aires limbiques 24 heures avant le conditionnement (pour obtenir une *baseline* stable), puis sur plusieurs jours après le conditionnement. Nous avons choisi d'enregistrer les signaux de quatre aires limbiques impliquées dans la mémoire émotionnelle : l'amygdale basolatérale (BLA), l'hippocampe dorsal (dCA1), le cortex prélimbique (PL) et la partie *shell* du noyau accumbens (NAcSh) (Alvarez et al., 2008; Anagnostaras et al., 2001; Fanselow, 2010; Fanselow and LeDoux, 1999; Goshen et al., 2011; Haralambous and Westbrook, 1999; Kitamura et al., 2017; Kochli et al., 2015; Levita et al., 2002; Sun et al., 2015; Torquatto et al., 2019; Wendler et al., 2014). Nos données préliminaires nous ont orientés vers l'analyse d'une bande de fréquence particulière, la bande sigma, pendant le sommeil lent (en particulier à cause des fuseaux) et, également, pendant le sommeil paradoxal étant donné une activité caractéristique (Meyer et al., 2018). Ce dernier article montre notamment une corrélation d'activité sigma, avec décalage de pic, entre CA1 dorsal et le PL (suggérant une activation possible du PL par CA1) pendant le sommeil paradoxal. Les ondes sigma constituent une activité phasique qui présente une organisation caractéristique au cours des épisodes de ces deux stades de sommeil (Urbain et al., 2019) (données de M. Rampon et M. Missaire). Alors que le rôle des ondes sigma du sommeil paradoxal reste méconnu, il est bien montré que les fuseaux du sommeil lent sont impliqués dans l'induction de la plasticité synaptique, en promouvant une entrée importante de calcium dans les dendrites apicales des neurones pendant le sommeil (Sigl-Glöckner and Seibt, 2019). Donc, comme nous l'avons vu précédemment, le rythme sigma du sommeil lent et du sommeil paradoxal serait fortement impliqué dans la consolidation de la mémoire. Nous avons donc choisi de nous concentrer dans ce chapitre sur l'analyse de cette bande de fréquence. Dans la présente étude, nous ne quantifions pas sélectivement les événements sigma phasiques (i.e. les fuseaux et l'activité sigma phasique du sommeil paradoxal voir Meyer et al 2018). Dans un premier temps nous avons préféré quantifier l'activité dans la bande sigma et non pas des oscillations sigma avec des cycles identifiés. Cette méthode d'analyse est fréquemment utilisée chez l'Homme notamment pour la bande de fréquence gamma. L'étude cycle par cycle des ondes sigma, avec la méthode « *Ensemble Empirical Mode Decomposition* » (EEMD) sera effectuée ultérieurement.

Nous avons divisé cette étude en quatre parties principales. La première partie regroupe les résultats comportementaux obtenus à partir des quantifications des mesures de *freezing*. Dans une deuxième partie, principalement descriptive, nous nous sommes intéressés à évaluer l'impact d'un conditionnement de peur au contexte sur différents paramètres du sommeil que

sont ses quantités, ses activités oscillatoires (en nous focalisant sur le sigma), et sa connectivité fonctionnelle (via des analyses de cohérences dans la bande sigma). Nous avons donc comparé ces différents paramètres de sommeil enregistrés en baseline à ceux enregistrés suite au conditionnement de peur. Dans une troisième partie, cette fois corrélative, nous avons étudié ces différents paramètres du sommeil lent et du sommeil paradoxal post-apprentissage (quantités, activités oscillatoires et connectivité fonctionnelle) et nous avons ainsi cherché à savoir si ce sommeil post-conditionnement était corrélé à divers indices comportementales, évaluant notamment la force de rappel du conditionnement, et pouvait donc participer à la consolidation de la mémoire de peur, que celle-ci soit récente (rappel à 24h) ou ancienne (rappel à 13 jours). Enfin, dans une quatrième et dernière partie, nous avons étudié la dynamique des oscillations et de la connectivité fonctionnelle au cours du sommeil sur plusieurs jours suivant la tâche comportementale. Il s'agit d'une étude en cours et les résultats exposés ici sont issus d'analyses encore préliminaires.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1. Procédures expérimentales

Animaux

Dans cette étude, nous avons choisi de travailler avec une souche bien spécifique de rats, les Dark Agouti, et ce pour plusieurs raisons. Tout d'abord, nous avons décidé de réaliser un conditionnement de peur au contexte et non un conditionnement de peur indicé. Pour cette raison, nous nous sommes tournés vers une souche de rat avec de bonnes capacités de perception visuelle, ce qui est le cas des rats Dark Agouti (au contraire des rats de souche Sprague Dawley ou Wistar, souvent utilisés dans la littérature, qui développent assez rapidement en vieillissant des problèmes de discrimination visuelle (Adachi et al., 2006; Alemán et al., 1998)). De plus, les rats Dark Agouti sont consanguins. Leurs cerveaux sont donc relativement similaires d'un individu à l'autre, garantissant une certaine reproductibilité dans l'implantation des électrodes de potentiels de champs locaux réalisée chez ces sujets.

44 rats mâles Dark Agouti (Laboratoires Janvier) âgés de 9 semaines lors de leur réception ont donc été utilisés dans notre étude. Suite à leur réception, et avant la chirurgie, les animaux étaient placés par deux dans des cages en plastique transparent (le dessus de la cage étant fermé par une grille métallique) de 50x30x20 cm. La pièce dans laquelle ils étaient hébergés présentait une température contrôlée, eau et nourriture ad libitum, avec un cycle jour/nuit de 12h/12h (lumières allumées à 09h et éteintes à 21h). Les rats étaient manipulés (« handling ») et pesés quotidiennement dès leur réception afin de les habituer au contact de l'expérimentateur et de limiter leur stress lors des différentes procédures expérimentales auxquelles ils ont été soumis. Les animaux étaient ensuite opérés après une semaine d'habituation aux conditions du laboratoire. Suite à la chirurgie, ils étaient placés dans des cages individuelles pendant une semaine de récupération post-opératoire à la suite de laquelle ils étaient branchés dans le caisson d'enregistrement afin de réaliser les expériences décrites ci-dessous. Toutes les procédures ont été réalisées suivant un protocole éthique validé par le comité d'éthique animale de l'Université Claude Bernard Lyon1 (n° DR 2018-14).

Groupes expérimentaux

Les animaux étaient répartis en quatre groupes expérimentaux : deux groupes testés en mémoire à long terme récente (premier test de rappel à J2, c'est-à-dire 24h après le conditionnement – groupes *recent* RC), et deux autres groupes testés en mémoire à long terme ancienne (*remote memory*) (premier test de rappel à J13 (Kitamura et al., 2017 – groupes *remote* RM) (**Figure 34**). Pour les deux groupes RC et RM, la moitié des animaux de chaque groupe recevait des chocs électriques lors du conditionnement et l'autre moitié ne recevait pas de chocs électriques. Dans cette expérience, nous pouvons donc distinguer quatre groupes d'animaux :

- Animaux testés en mémoire à long terme récente et n'ayant pas reçu de choc lors du conditionnement : groupe « *recent no shock* » RC-NoS ;
- Animaux testés en mémoire à long terme récente et ayant reçu des chocs lors du conditionnement : groupe « *recent shocks* » RC-S ;
- Animaux testés en mémoire à long terme ancienne et n'ayant pas reçu de choc lors du conditionnement : groupe « *remote no shock* » RM-NoS ;
- Animaux testés en mémoire à long terme ancienne et ayant reçu des chocs lors du conditionnement : groupe « *remote shocks* » RM-S ;

De plus, on peut noter que les animaux du groupe RC ont été de nouveau testés à J13 : il s'agit pour eux d'un test de reconsolidation de la mémoire de peur. Ainsi, les animaux RC ont été testés à J2 (test récent) ainsi qu'à J13 (test de reconsolidation). Néanmoins, pour des raisons de temps, nous n'avons pu nous intéresser à l'analyse de ce test de reconsolidation. C'est la raison pour laquelle nous n'en parlerons donc pas ni dans ce chapitre, ni dans ce manuscrit.

Décours temporel

Après une semaine de récupération post-opératoire, les animaux étaient branchés dans les caissons d'enregistrement (60 x 60 x 60 cm) pendant une période d'habituation à leur nouvel environnement de deux jours. Après cette habituation à leur nouveau milieu et aux câbles d'enregistrement, 24 heures d'enregistrement de base (baseline BL) étaient effectuées. Le lendemain, les animaux étaient soumis au conditionnement de peur (ou la simple exposition du contexte de conditionnement) à l'allumage des lumières, c'est-à-dire à 09h00 (jour 1 ou J1). L'animal restait ensuite branché et les enregistrements étaient réalisés jusqu'à la fin du jour 4. Les animaux étaient débranchés au début du jour 5 pour être ensuite rebranchés pour une ré-habituation aux conditions d'enregistrement au jour 11. Du jour 5 au jour 10, les animaux se trouvaient donc dans des conditions d'hébergement standards (cages qu'ils occupaient dès leur arrivée au laboratoire et décrites dans le paragraphe Animaux ci-dessus). De nouveaux enregistrements étaient ensuite réalisés les jours 12 et 13 (**Figure 34**). Les signaux électrophysiologiques de notre étude ont donc été acquis pendant les jours BL, J1, J2, J3, J4, J12 et J13.

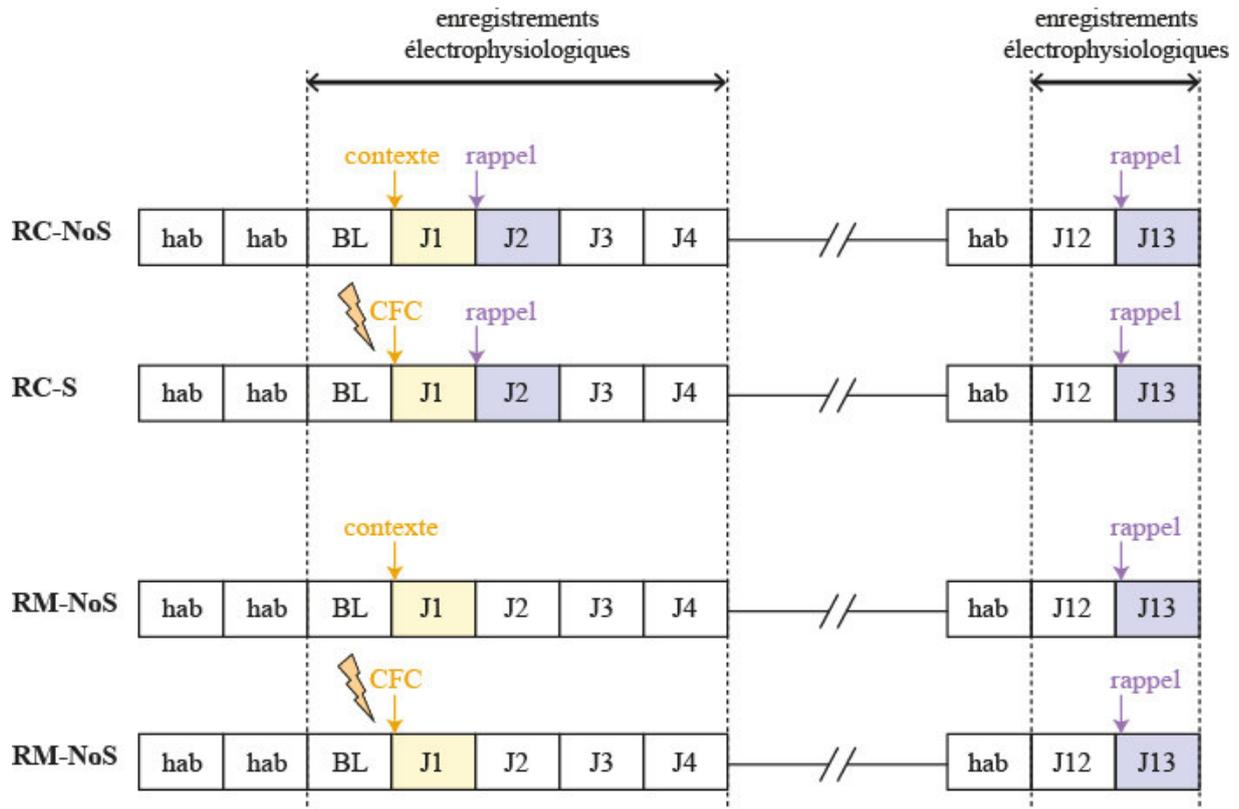


Figure 34. Déroulement temporel des expériences dans les deux groupes. Les groupes « Recent » (RC) et « Remote » (RM) se distinguent par le rappel à J2. Les animaux RC sont réexposés au contexte (neutre ou de conditionnement) à J2 ainsi qu'à J13 alors que les animaux RM ne sont réexposés au contexte (neutre ou de conditionnement) uniquement à J13. Pour les animaux RC, le test J2 correspond à un rappel récent du contexte et le test J13 à une reconsolidation de cette mémoire contextuelle. Pour les animaux RM, le test J13 est un rappel ancien de la mémoire contextuelle. Ces deux groupes RC et RM sont eux-mêmes divisés en deux sous-groupes : un groupe contrôle (RC-NoS et RM-NoS) et un groupe conditionné (RC-S et RM-S). Les enregistrements électrophysiologiques sont effectués du début de la BL à la fin de J4 ainsi que du début de J12 à la fin de J13.

CFC : conditionnement de peur au contexte ; hab : habituation ; BL : baseline.

Conditionnement de peur au contexte

Le conditionnement de peur ainsi que les rappels étaient effectués dans un baril transparent de 40 cm de hauteur et 40 cm de diamètre (**Figure 35B**). Des objets de couleurs, de formes et de textures différentes étaient collés sur ce baril. En raison de la transparence du baril, des indices proximaux et distaux étaient également présents sur les parois du caisson d'enregistrement. Lors du conditionnement de peur et des rappels, le bac de litière des animaux était retiré de leur cage d'enregistrement laissant apparaître une grille sur laquelle le baril était déposé (**Figure 35AB**). L'animal était ensuite placé au centre de ce baril qu'il était libre d'explorer. Ainsi, la tâche comportementale avait lieu au sein du caisson d'enregistrement auquel les animaux étaient habitués ce qui nous a permis d'éviter de débrancher/rebrancher

l'animal avant et après les tâches comportementales et donc de limiter la dégradation des enregistrements électrophysiologiques.

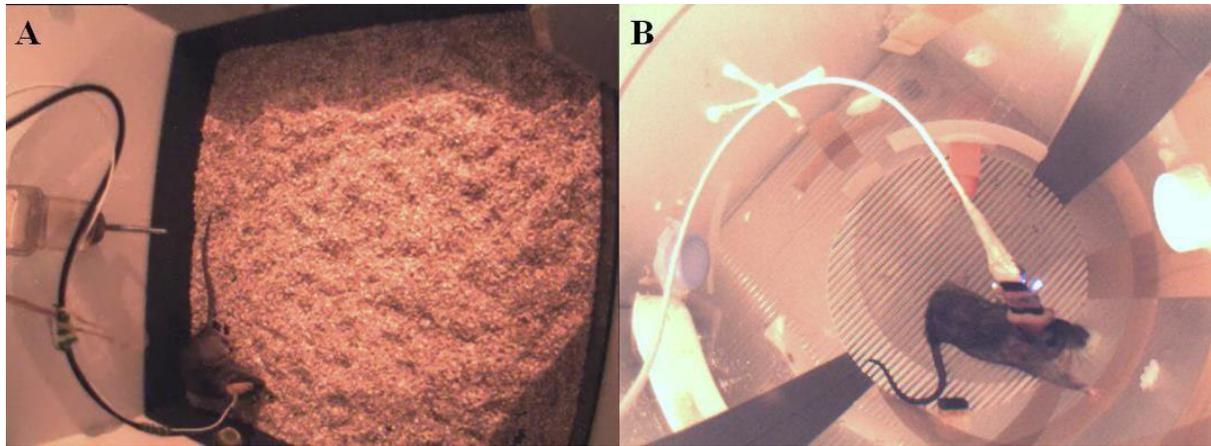


Figure 35. Caisson d'enregistrement lors des enregistrements hors tâche comportementale et pendant la tâche comportementale. A. Caisson d'enregistrement en dehors des tâches comportementales. L'animal est dans un bac de litière avec un accès à l'eau et à la nourriture ad libitum. B. Baril utilisé lors de la tâche comportementale. Le bac de litière est retiré laissant apparaître la grille utilisée pour délivrer les chocs électriques. Des objets de formes, de couleurs et de textures variées sont collés à la surface de ce baril transparent. L'animal est toujours branché lors de la tâche comportementale.

Une session de conditionnement durait 4 min et 4 s (Desmedt et al., 1999). Deux sons (70dB, 15s) ainsi que deux chocs électriques (0,7mA, 2s, en continu) étaient émis lors du conditionnement. Les sons et les chocs n'étaient pas appariés. En effet, avec ce protocole, les sons constituent un élément du contexte et non un stimulus conditionnel. Comme la tâche comportementale était réalisée dans le caisson d'enregistrement, différents indices, spécifiques à la tâche comportementale, étaient présents. Ainsi, les sons émis pendant le conditionnement (ou l'exploration seul du contexte - groupes No-Shocks) et les rappels n'étaient jamais émis en dehors des sessions comportementales. Ces sons étaient ainsi spécifiques de la tâche et permettaient de renforcer le contexte de conditionnement et de le distinguer du caisson d'enregistrement afin que nos animaux ne généralisent pas leur peur (pour les groupes shocks et donc conditionnés) au caisson d'enregistrement (Desmedt et al., 1999).

Les sons étaient émis à 122s et 167s et les chocs électriques à 100s et 212s (**Figure 36A**). Lors des rappels, le même protocole était réalisé à l'exception des chocs électriques qui n'étaient pas délivrés (**Figure 36B**).

Les signaux électrophysiologiques étaient enregistrés pendant le conditionnement et les tests de rappels. L'immobilité comportementale (*freezing*) était quantifiée afin d'évaluer le stress des animaux lors du conditionnement (exposition aux chocs électriques) ainsi que lors du/des rappel(s) (qui permet de ce fait d'évaluer la force du rappel). Les vidéos étaient acquises via un logiciel développé au laboratoire par JC Comte à partir de MATLAB (MathWorks®, USA).

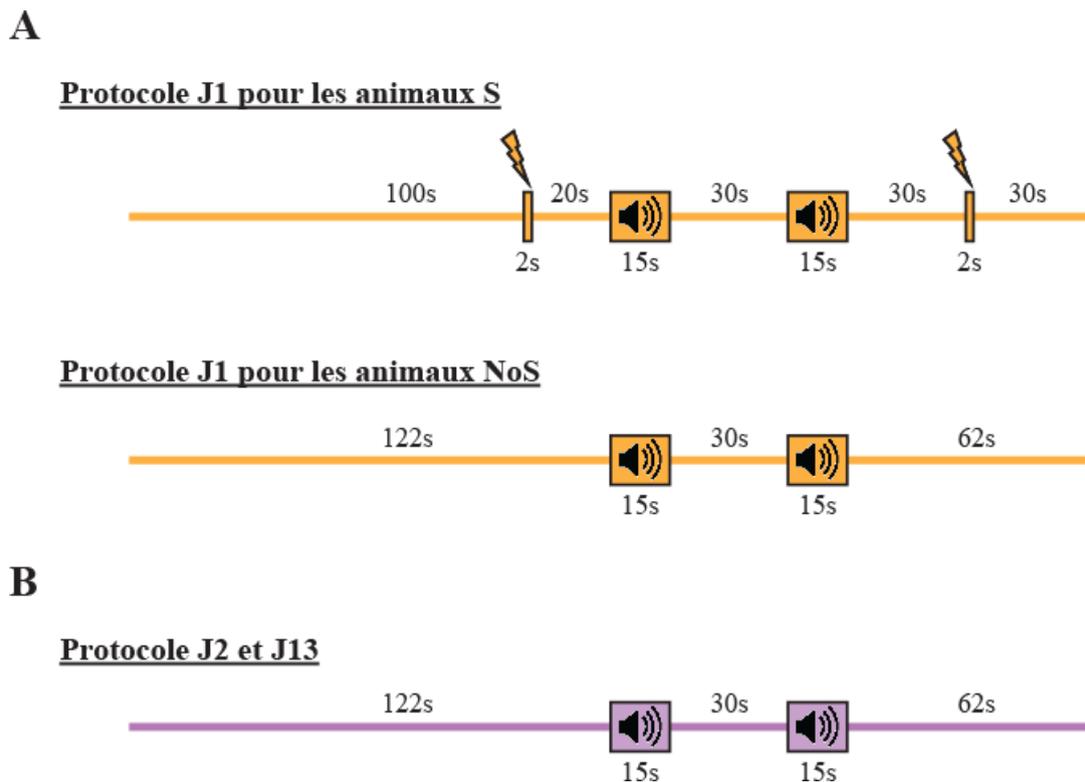


Figure 36. Protocole du conditionnement de peur au contexte. **A.** En haut est représenté le protocole utilisé lors du conditionnement réalisé à J1 les animaux conditionnés (RC-S et RM-S). Les sons et les chocs sont non appariés. Le conditionnement ayant lieu dans un cylindre placé dans le caisson d'enregistrement, les sons étaient délivrés afin de renforcer le contexte et de distinguer ce dernier du caisson d'enregistrement. En bas est représenté le protocole d'exposition au contexte seul mis en place pour les animaux contrôles (RC-NoS et RM-NoS) à J1. **B.** Protocole utilisé lors des rappels de la mémoire de peur (J2 et J13) effectués par les animaux contrôles et conditionnés. Les sons sont maintenus lors des tests car ils font partie intégrante du contexte.

Enregistrement des vocalisations ultrasoniques

A la mesure du *freezing*, nous avons ajouté l'enregistrement des vocalisations ultrasoniques (USV). Alors que le *freezing* est une mesure comportementale reflétant le stress des animaux, les USV constituent quant à eux un indice de l'anxiété des animaux (Jelen et al.,

2003). Comme le freezing, ces USV étaient enregistrées pendant le conditionnement de peur et les tests de rappels (**Figure 37**). Les USV étaient acquises *via* un dispositif fabriqué au laboratoire constitué d'un microphone positionné dans le caisson d'enregistrement et d'un amplificateur relié à une carte d'acquisition. Les USV étaient acquises à une fréquence de 100 000 Hz par un logiciel développé au laboratoire par JC Comte à partir de MATLAB (MathWorks®, USA).

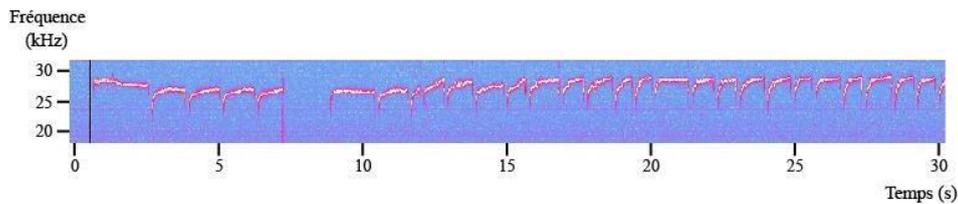


Figure 37. Exemple de vocalisations ultrasoniques émises lors du conditionnement (enregistrements personnels). Ces ultrasons de peur sont émis à une fréquence comprise entre 20 et 30 kHz. Ils sont émis lors du conditionnement ainsi qu'au moment des rappels pour les rats conditionnés. Les vocalisations ultrasoniques de 22kHz reflètent l'anxiété de l'animal et ont donc été quantifiés lors du CFC et des rappels pour évaluer l'anxiété de nos animaux lors des tests comportementaux.

Fabrication des électrodes

Toutes les électrodes utilisées dans cette étude ont été conçues manuellement au laboratoire. L'électrode de référence était réalisée à partir d'un fil d'acier inoxydable souple (76 µm de diamètre) et entouré d'une gaine protectrice au bout duquel une vis en acier était soudée. Les électrodes EMG étaient fabriquées à partir de ce même fil au bout duquel était placée une bille d'étain (1 mm de diamètre) recouverte d'or. Les électrodes de LFP étaient quant à elles fabriquées à partir d'un fil de tungstène (45 µm de diamètre) (*California Fine Wire, U.S.A.*). Les électrodes de LFP étaient tressées puis collées ensemble par paires. Ainsi, une paire d'électrodes de LFP était implantée par structure cérébrale.

Chirurgie – Implantation des électrodes

Les rats étaient tout d'abord endormis dans une cage à induction sous isoflurane (2,5 %). Ils étaient ensuite positionnés sur le cadre stéréotaxique avec un masque délivrant l'isoflurane (descendu progressivement vers 1 %). Les craniotomies étaient ensuite réalisées au niveau du cervelet (afin de positionner l'électrode de référence) ainsi qu'aux coordonnées

stéréotaxiques (données en millimètres), le bregma étant la référence (AP : antéropostérieur, L : latéral, P : profondeur) (Paxinos and Watson, 2007). Toutes les électrodes étaient implantées dans l'hémisphère droit des rats. Suite aux craniotomies, les électrodes d'enregistrement étaient descendues dans l'aire CA1 de l'hippocampe dorsal (dCA1) (AP : -4 ; L : +2 ; P : 2,5), dans l'amygdale basolatérale (BLA) (AP : -3,2 ; L : 4,8 ; P : 8,5), dans le cortex prélimbique (PL) (une aire du cortex préfrontal médian) (AP : +2,5, L : 0,5 ; P : 4) et dans la partie *shell* du noyau accumbens (NAcSh) (AP : 1,2, L : 0,8 ; P : 7). Lors de la descente de l'électrode d'enregistrement dans l'hippocampe dorsal, les potentiels d'action étaient enregistrés afin de repérer précisément la couche pyramidale. L'électrode était ensuite descendue et fixée 100µm en-dessous de la couche pyramidale. Deux électrodes d'EMG étaient placées entre deux fascias musculaires de la nuque. L'ensemble des électrodes étaient ensuite reliées à un connecteur EIB-27 (Neuralynx®, USA). L'ensemble était recouvert de ciment dentaire. Une injection sous-cutanée d'une solution de 3ml composée de sérum physiologique, de glucose à 2,5 % et de carprofène (10µl/100mg) était réalisée à la fin de la chirurgie.

Chaque électrode d'enregistrement de LFP était en réalité constituée de deux électrodes accolées, nous donnant la possibilité d'obtenir des signaux enregistrés en différentiel. L'électrode de référence, localisée au niveau du cervelet, nous a permis d'obtenir des signaux en référentiel. Ainsi, grâce à nos implantations, nous avons pu enregistrer des signaux électrophysiologiques aussi bien en différentiel qu'en référentiel. On peut dire que les enregistrements LFP résultent de deux composantes : 1) des oscillations locales et 2) la conduction volumique qui correspond à une conduction de signal entre aires distantes (Kajikawa and Schroeder, 2011). Les signaux électrophysiologiques dits « référentiels » ont été obtenus par la soustraction entre le potentiel électrique d'une électrode localisée dans une structure limbique d'intérêt et le potentiel électrique de l'électrode de référence. Ces signaux contiennent donc à la fois les oscillations locales mais aussi la conduction volumique. Les signaux électrophysiologiques dits « différentiels » ont été obtenus par la différence de potentiel électrique entre les deux électrodes d'une même structure cérébrale. Cette technique d'enregistrement en différentiel présente de nombreux avantages. Comme détaillé dans un article de l'équipe publié en 2018, l'enregistrement en différentiel permet notamment de s'affranchir de la conduction volumique (Meyer et al., 2018) et donc d'obtenir un signal local spécifique de la structure d'enregistrement.

Dispositif d'enregistrement des signaux LFP

Les enregistrements électrophysiologiques étaient réalisés dans un caisson (60x60x60 cm) situé dans une cage de Faraday. Un préamplificateur permettant d'augmenter le rapport signal/bruit était branché sur le connecteur EIB-27 (cimenté sur le crâne des animaux lors de la chirurgie - Neuralynx®, USA). Un câble était ensuite connecté au préamplificateur d'un côté et à l'amplificateur de l'autre (A-M Systems®, USA) *via* un connecteur tournant (Plastic One, U.S.A.). L'amplificateur permettait à la fois d'amplifier les signaux (gain de 1000 pour les signaux LFP et de 200 pour les EMG) et de les filtrer (entre 0,3 Hz et 1000 Hz pour les signaux LFP et entre 30 Hz et 1000 Hz pour les EMG). Les signaux étaient numérisés et acquis à une fréquence de 5000 Hz par une carte d'acquisition (NI USB6353) commandée par un logiciel conçu au laboratoire à partir de MATLAB (MathWorks, U.S.A.).

Vérifications histologiques de la localisation des électrodes

Les animaux étaient mis à mort à la fin du protocole expérimental. Afin de vérifier la position des électrodes, des électrocoagulations étaient réalisées sous isoflurane (2%) à la fin des expériences. Un courant de 0,5 mA était injecté pendant 3 secondes entre chaque électrode d'enregistrement et l'électrode de référence. Le rat était ensuite mis à mort *via* une injection intrapéritonéale de doléthal. Le cerveau était extrait et congelé dans du méthylbutane (2 minutes à -40°C) puis conservé à -20 °C. Des coupes transversales de 40 µm étaient par la suite réalisées au cryostat. Ces coupes étaient montées sur des lames puis colorées au rouge neutre afin de mettre en évidence les lésions électrolytiques. Le bon positionnement des électrodes était vérifié grâce à un atlas stéréotaxique (Paxinos et Watson, 2007).

2.2. Quantifications et analyses statistiques

Analyse des performances comportementales

Quantification de l'immobilité comportementale ou *freezing* : le *freezing* était détecté manuellement, en aveugle (l'expérimentateur ignorait à quel groupe appartenait le rat au moment de la quantification du *freezing*). Il était repéré par l'immobilité comportementale des animaux (à l'exception des muscles respiratoires) et un positionnement haut des oreilles

orientées vers l'arrière. Ainsi, une quantité de *freezing* était mesurée pour chaque session comportementale puis exprimée en pourcentage de la durée totale d'une session.

Indice de consolidation – Estimation de l'augmentation de *freezing* entre J1 et les rappels (J2 et J13) : en règle générale, dans la littérature, le niveau de *freezing* des animaux conditionnés augmente entre la session de conditionnement et le rappel (Moita et al., 2004; Saxe et al., 2006). Ce résultat est rarement retrouvé chez les animaux contrôles (non conditionnés) chez lesquels des quantités faibles de *freezing* résiduelles sont généralement observées. Cette augmentation de *freezing* chez les animaux conditionnés semblerait indiquer que les animaux ont bien associé leur expérience de peur au contexte de conditionnement ; en d'autres termes, les animaux ont consolidé leur mémoire de peur. Nous proposons donc dans cette étude d'estimer ce niveau de consolidation grâce à un « indice de consolidation » qui correspond à la différence de *freezing* entre le jour de rappel (J2 ou J13 selon le cas) et le jour de conditionnement (J1). Ainsi, un indice de consolidation supérieur à 0 indiquera que les animaux ont bien consolidé l'information de peur. Au contraire, un indice proche de 0 (ou inférieur à 0) signifiera que l'animal n'a pas consolidé sa mémoire de peur.

Vocalisations ultrasoniques : les durées de chaque appel ont été calculées manuellement. Les durées de tous les appels ont ensuite été sommées afin d'obtenir une quantité de vocalisations ultrasoniques, exprimée en secondes, émise par session comportementale.

Détermination manuelle des états de vigilance

Cette détection des états de vigilance a été réalisée manuellement, par fenêtres de 5s, et hors-ligne à partir des enregistrements de potentiels de champs locaux (obtenus dans l'hippocampe dorsal, le cortex préfrontal médian et le noyau accumbens) et EMG. Deux états d'éveil, l'éveil actif et l'éveil calme, ainsi que trois états de sommeil, le sommeil lent, le sommeil intermédiaire et le sommeil paradoxal, ont été distingués. En plus de ces cinq états de vigilance, nous avons déterminé un état dit « artéfactuel ». Ce dernier permet de repérer et donc d'exclure des analyses les périodes d'enregistrements trop bruitées.

L'éveil actif est déterminé par un fort tonus musculaire et des signaux électrophysiologiques de faible amplitude et de fréquence rapide (rythme thêta principalement – 5-8 Hz) enregistrés principalement au niveau de l'hippocampe et en moindre mesure dans le cortex préfrontal médian et le noyau accumbens. L'éveil calme présente, quant à lui, une

activité musculaire plus modérée et des signaux électrophysiologiques de plus grande amplitude et de fréquence plus lente. Ensuite, le sommeil lent présente une activité musculaire réduite et des oscillations de forte amplitude et de faible fréquence (ondes lentes à 0,5-2 Hz et rythme delta à 2-4 Hz) principalement enregistrées au niveau du cortex préfrontal et du noyau accumbens. Le sommeil paradoxal est caractérisé par une atonie musculaire et un fort rythme thêta (5-8 Hz) avec quelques bouffées de rythme sigma (9-14 Hz) principalement au niveau de l'hippocampe. Enfin, nous avons distingué un troisième état de sommeil : le sommeil intermédiaire. Comme son nom l'indique, il s'agit d'un état bref et de transition entre le sommeil lent et le sommeil paradoxal. De ce fait, il présente des caractéristiques du sommeil lent (oscillations lentes) et du sommeil paradoxal (rythme thêta) ainsi qu'une absence d'activité musculaire. L'analyse du sommeil intermédiaire a principalement été utilisée afin d'exclure toutes les zones de transition lors de la détermination d'épisodes de sommeil lent et de sommeil paradoxal, dans le but d'obtenir des états de sommeil homogènes.

Analyse des signaux électrophysiologiques

Comme nous l'avons vu précédemment, nos implantations nous permettaient d'obtenir des signaux en référentiels ainsi que des signaux en différentiels, présentant des caractéristiques distinctes. Alors que les signaux en référentiels reflètent l'activité oscillatoire d'une structure donnée ainsi que la conduction volumique, les signaux en différentiels nous permettent d'obtenir un signal local spécifique de la structure d'enregistrement. Les signaux en référentiel étaient principalement utilisés lors de la détection manuelle des états de vigilance (méthode détaillée plus loin dans cette partie). Au contraire, les signaux différentiels étaient utilisés dans les analyses décrites dans les paragraphes suivants, telles que les analyses spectrales ou les analyses de cohérences.

Détermination des rythmes circadiens

Des transformées de Fourier ont été réalisées afin de vérifier la présence de rythmes circadiens. Une fréquence de $0,1157 \times 10^{-4}$ Hz correspond à une période de 24 heures (**Figure 38**). En effet, la période correspond à l'inverse de la fréquence ($P = 1/F$). Ainsi, une fréquence de $0,1157 \times 10^{-4}$ Hz correspond à une période de 86430,42 secondes soit 24 heures. Ainsi,

lorsqu'un pic est observé à $0,1157 \times 10^{-4}$ Hz sur nos spectrogrammes, nous pouvons en conclure que nous sommes en présence d'un rythme circadien.

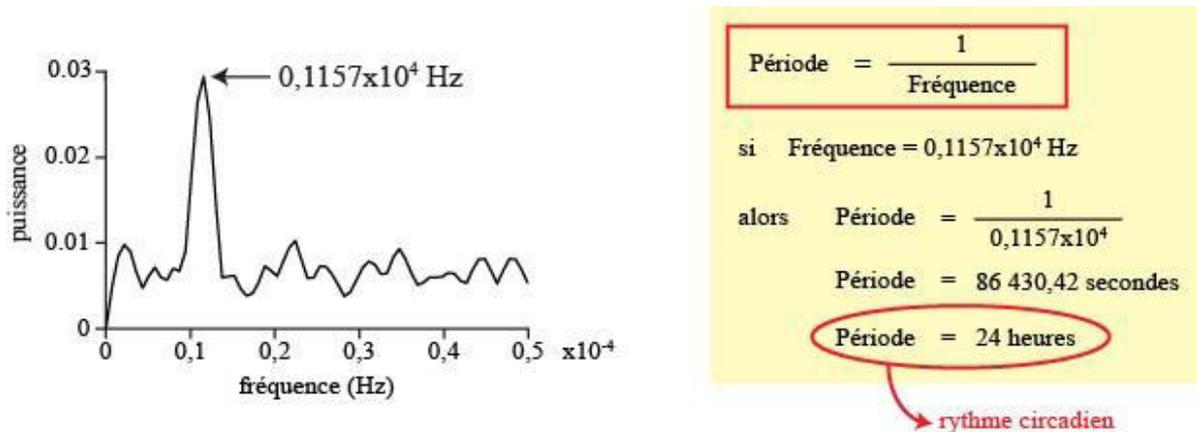


Figure 38. Transformée de Fourier. Des transformées de Fourier ont été réalisées afin de repérer l'existence de rythmes circadiens. Un pic de fréquence à $0,1157 \times 10^{-4}$ Hz correspond à une période de 24 heures. Ainsi, lorsqu'un pic est observé à cette fréquence, nous pouvons conclure que la variable étudiée évolue selon un rythme circadien.

Analyses spectrales

Les analyses spectrales ont été effectuées au niveau de nos quatre sites d'enregistrement : l'amygdale basolatérale (BLA), l'aire CA1 de l'hippocampe dorsal (dCA1), le cortex prélimbique (PL) et la partie *shell* du noyau accumbens (NAcSh). Comme indiqué précédemment, ces analyses spectrales ont été réalisées à partir de signaux différentiels. Des analyses de Fourier ont été réalisées, à partir d'un logiciel conçu au laboratoire par JC Comte à partir de MATLAB (The MathWorks, U.S.A.), afin de calculer la puissance spectrale dans une bande de fréquences allant de 0 à 100 Hz. Ces puissances spectrales ont été moyennées pour chaque état de vigilance par périodes de trois heures dans différentes bandes de fréquences (ondes lentes : 0,5-2 Hz, delta : 2-4 Hz, thêta : 5-8 Hz, sigma : 9-14 Hz, bas gamma : 38-48 Hz et haut gamma : 52-95 Hz). Les données présentées dans cette étude ont été normalisées, au sein de chaque bande de fréquence pour un état de vigilance donné, par rapport à la puissance moyenne dans cette même bande de fréquence et un même état de vigilance obtenue lors des 24 heures de BL.

Analyses de cohérences

Les analyses de cohérences ont été effectuées à partir des analyses spectrales réalisées dans nos quatre sites d'enregistrement. Nous avons donc obtenu six « paires de cohérences » : dCA1-BLA, dCA1-PL, dCA1-NAcSh, BLA-PL, BLA-NAcSh et PL-NAcSh. Les cohérences ont été calculées sur une bande de fréquence allant de 0 à 48 Hz. Ainsi, en raison du bruit électrique (50 Hz), aucun calcul de cohérence n'a été effectué au-delà de 48 Hz. Nous avons calculé les cohérences, par état de vigilance, sur les bandes de fréquences suivante : ondes lentes (0,5-2 Hz), delta (2-4 Hz), thêta (5-8 Hz), sigma (9-14 Hz) et bas gamma (38-48 Hz). Les mesures de cohérences ont été calculées selon la formule suivante :

$$C_{xy}(f) = \frac{|G_{xy}(f)|^2}{G_{xx}(f)G_{yy}(f)}$$

Avec :

- G_{xy} : le produit spectral des signaux x et y en complexe moyenné sur le temps ;
- G_{xx} : la densité spectrale de x ;
- G_{yy} : la densité spectrale de y ;

Les cohérences ont calculées sur une fenêtre temporelle de 4 secondes et une fenêtre glissante de 2 secondes. Les valeurs obtenues sont comprises entre 0 (absence de cohérence entre deux structures considérées) et 1 (fort niveau de cohérence entre deux structures). Dans cette étude, les données de cohérences présentées ont été normalisées, au sein de chaque bande de fréquence pour un état de vigilance donné, par rapport à la cohérence moyenne dans cette même bande de fréquence et même état de vigilance obtenue lors des 24 heures de BL.

Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques et représentations graphiques ont été effectuées à partir du logiciel PRISM (GraphPad Software). Dans le cas de comparaisons entre deux groupes sur données non appariées et non paramétriques (telles que les comparaisons des quantités de *freezing* entre les groupes contrôles et conditionné), des tests de Mann-Whitney ont été réalisés. Lors de comparaisons multiples à un facteur sur données appariées et non paramétriques (comme la comparaison du niveau de *freezing* au sein d'un groupe entre les sessions CFC, J2 et J13) des tests de Friedman ont été utilisés. Les comparaisons multiples ont été effectuées

avec le test *post-hoc* de Dunn's permettant une correction pour la répétition des comparaisons. Les données ne suivant pas une loi Normale, les analyses de corrélations ont été réalisées grâce au test de Spearman.

La significativité des résultats a été reportée sur les graphiques par des étoiles représentant la valeur de la p-value (* : $p \leq 0,05$, ** : $p \leq 0,01$, *** : $p \leq 0,001$, **** : $p \leq 0,0001$). Les barres d'erreur représentées sur les graphiques correspondent à des S.E.M.

3. RESULTATS

3.1. PARTIE A : Résultats comportementaux

Nous avons tout d'abord quantifié le temps de freezing lors du conditionnement de peur au contexte (CFC) (réalisé à J1 par les animaux conditionnés), ou de l'exploration du contexte seul (effectuée à J1 par les animaux contrôles), puis des tests de rappels (J2 et J13). Dans un premier temps, nous avons comparé les performances des animaux contrôles (RC-NoS et RM-NoS) à celles des animaux conditionnés (RC-S et RM-S). Au moment du CFC ou de l'exploration du contexte à J1, les animaux RC-S et RM-S ne sont pas encore différenciables (tout comme les animaux RC-NoS et RM-NoS). Ainsi, pour l'évaluation du freezing à J1, les animaux RC-NoS et RM-NoS ont été regroupés sous le terme « NoS » et les animaux RC-S et RM-S sous l'étiquette « S ». Comme attendu, les animaux conditionnés (S) présentent un pourcentage de freezing significativement plus élevé que les contrôles (NoS) lors du conditionnement (groupe S) ou de l'exposition seule au contexte (groupe NoS) (36,64% pour les S contre 18,65% pour les NoS) [$p = 0,0001$] (**Figure 39A**). A partir de J2, les performances des groupes RC et RM sont analysées séparément puisque seuls les animaux RC-NoS et RC-S sont testés à J2. La quantification du *freezing* révèle un stress, vis-à-vis du contexte, significativement plus important chez les RC-S par rapport aux RC-NoS lors du rappel récent (J2) (64,99% pour les S contre 23,58% pour les NoS) [$p = 0,0001$] (**Figure 39B**). De même, lors du test de rappel de la mémoire ancienne (J13), les animaux RM-S présentent un niveau de *freezing* significativement plus important que les RM-NoS (78,86% pour les S contre 17,67% pour les NoS) [$p = 0,0003$] (**Figure 39C**).

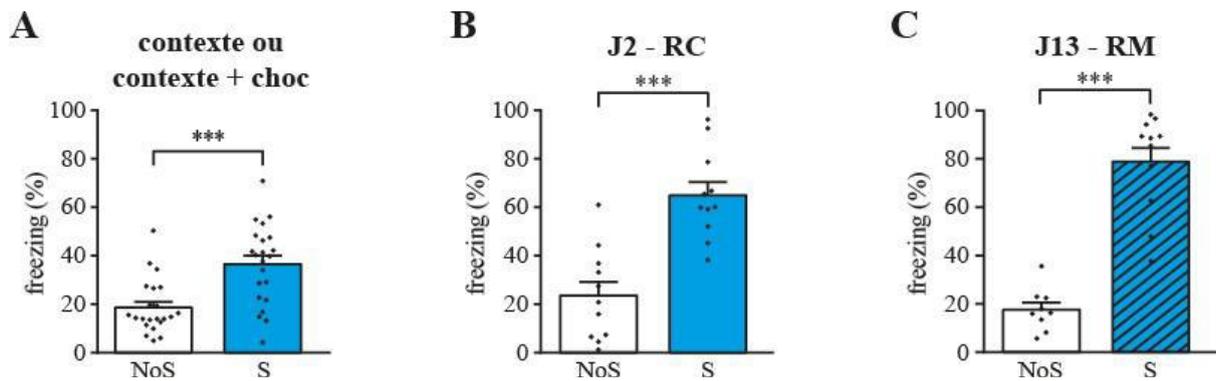


Figure 39. Les animaux conditionnés ont développé une peur plus importante vis-à-vis du contexte que les contrôles. **A.** Freezing lors du CFC. Les groupes RC-S et RM-S ont été groupés ensemble (condition S) tout comme les RC-NoS et RM-NoS (condition NoS). Les rats S ont un niveau de freezing plus élevé que les NoS. **B.** Freezing des groupes RC lors du test de rappel (mémoire récente) à J2. Les RC-S ont un niveau de freezing significativement plus important que les RC-NoS. **C.** Freezing des groupes RM lors du test de rappel (mémoire ancienne) à J13. De même, les RM-S ont un niveau de freezing significativement plus important que les RM-NoS.
 $* \leq 0,05$; $** \leq 0,01$; $*** \leq 0,001$; $**** \leq 0,0001$.

Nous avons ensuite étudié l'évolution des performances comportementales au sein des groupes RC-S et RM-S. Les RC-S présentent un niveau de *freezing* significativement plus important lors du test de rappel (J2) que pendant le CFC (CFC : 32,20% ; J2 : 64,99%) [$p = 0,0010$] (**Figure 40A**), un résultat suggérant une bonne consolidation de la mémoire de peur au cours du temps comme cela est souvent montré dans la littérature (Moita et al., 2004; Saxe et al., 2006). De la même manière, les RM-S présentent un niveau de *freezing* significativement plus important à J13 que pendant le CFC [$p = 0,0020$] (**Figure 40B**).

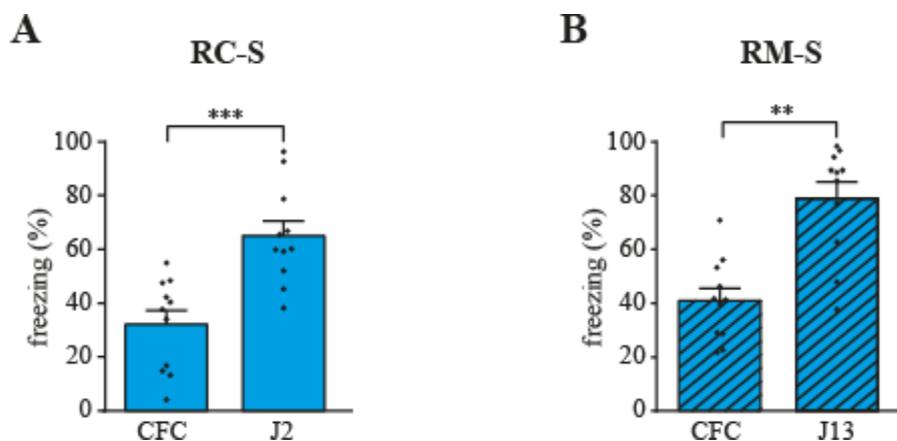


Figure 40. Evolution du niveau de freezing intra-groupe. **A.** Evolution du freezing chez les RC-S. Les RC-S ont niveau de freezing plus important lors du test de rappel (J2) qu'au moment du CFC. **B.**

Evolution du freezing chez les RM-S. Les RM-S ont niveau de freezing plus important lors du test de rappel (J13) qu'au moment du CFC.

* $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

Afin d'estimer l'augmentation du *freezing* entre J1 et les rappels (J2 et J13), le calcul d'un indice de « consolidation mnésique » décrit précédemment (matériel et méthodes – Analyses des performances comportementales) a été effectué. Ainsi, nous avons tout d'abord constaté que les animaux contrôles (NoS) ne présentent pas d'augmentation de leur niveau de *freezing* entre l'exploration du contexte (J1) et les rappels (J2 et J13) (valeur proche de 0) (**Figure 8B**). Au contraire, les animaux conditionnés présentent une augmentation de *freezing* entre le conditionnement (J1) et les rappels de la mémoire de peur (J2 et J13) (indices de consolidation : J2 : 32,79 ; J13 : 37,78) (**Figure 8B**). Cela se traduit par un indice de consolidation significativement supérieur pour les animaux S comparé aux NoS à J2 [$p = 0,0001$] ainsi qu'à J13 [$p = 0,0012$].

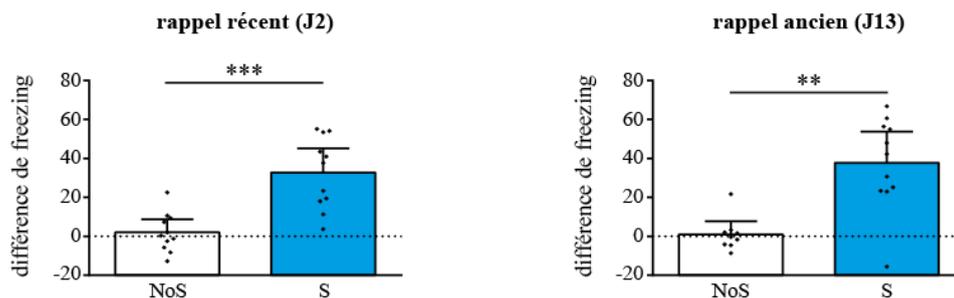


Figure 41. Augmentation des quantités de freezing lors des rappels (J2 et J13) par rapport à l'exposition au contexte (J1). Lors des rappels récent (J2) et ancien (J13), les NoS ne présentent pas d'augmentation du freezing contrairement aux S.

* $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

L'anxiété des animaux a été analysée grâce à la quantification des vocalisations ultrasoniques émises pendant le conditionnement et les rappels. Ces résultats sont présentés en annexes de ce chapitre 2 (**Figure 74 – page 277**). Ces analyses ont révélé que les animaux conditionnés étaient plus anxieux que les animaux contrôles. En effet, les animaux conditionnés émettent en moyenne 36,53s d'USV à J1, 91,70s à J2 et 79,94s à J13. Au contraire, les animaux contrôles n'émettent pas d'USV lors de l'exploration du contexte (J1) et des rappels (J2 et J13). Ce résultat, retrouvé dans de nombreuses études, révèle que le contexte est devenu anxiogène pour les animaux conditionnés et non pour les animaux contrôles (Izquierdo et al., 2016; Moscarello and LeDoux, 2014; Moscarello and Maren, 2018).

3.2. PARTIE B : étude des modifications de paramètres du sommeil par le conditionnement de peur

Nous allons à présent décrire les modifications du sommeil (quantités, activités oscillatoires et connectivité fonctionnelle) induites par le conditionnement (pour les groupes conditionnés, S) ou l'exploration simple du contexte (pour les groupes contrôles, NoS). Dans cette partie, nous allons donc comparer les différents paramètres du sommeil mesurés lors de la *baseline* (BL) à ceux mesurés à J1.

Les groupes RC et RM ayant subi le même protocole aux jours BL et J1, les animaux RC-NoS et RM-NoS ont été regroupés sous l'étiquette « NoS » et les animaux RC-S et RM-S sous l'étiquette « S » pour l'ensemble des analyses présentées dans cette partie B (comme nous l'avons fait pour les résultats comportementaux - voir paragraphe précédent et **Figure 39A**).

3.2.1. Quantification des stades de sommeil

Dans cette partie dédiée aux quantités de sommeil lent et de sommeil paradoxal, nous allons étudier les modifications de ces quantités entre la *baseline* (BL) et J1. Afin de voir si le conditionnement ou l'exploration du contexte (J1) induisait une modification des quantités de sommeil chez nos rats, nous avons mesuré les quantités de sommeil lent et de sommeil paradoxal aux jours BL et J1 par intervalles de trois heures (**Figure 43 et Figure 44**). Les quantités de sommeil évoluent selon deux processus, le processus *C* ou rythme circadien (*annexes : Figure 75 – page 278*), et le processus *S*, qui est fonction de l'homéostasie du sommeil. Pour quantifier ces processus dynamiques, nous avons donc comparé les quantités obtenues au cours d'un créneau horaire de la BL à ce même créneau horaire à J1. En faisant cela, nous nous sommes affranchis de l'effet circadien (processus *C*) qui aurait biaisé nos résultats et nous avons caractérisé l'homéostasie du sommeil (processus *S*). La méthode utilisée pour la construction des figures de résultats est expliquée ci-dessous avec la **Figure 42**. Sur ces figures (voir pages suivantes), seuls les histogrammes correspondant aux créneaux horaires présentant des différences significatives dans le groupe S sont représentés. Pour ne pas alourdir le document principal, l'ensemble des histogrammes des quantités de sommeil est présenté en annexe.

Objectif :

identifier d'éventuelles modifications des quantités de SP entre BL et J1 pour un groupe donné et un créneau horaire donné

→ Pour le créneau 09h-12h, les quantités de SP en BL sont comparées à celles de J1 au sein du groupe NoS (gris) et du groupe S (vert).

→ Des différences significatives sont observées et sont en conséquence reportées sur le graphique représentant le déroulé temporel des quantités de SP à BL et J1

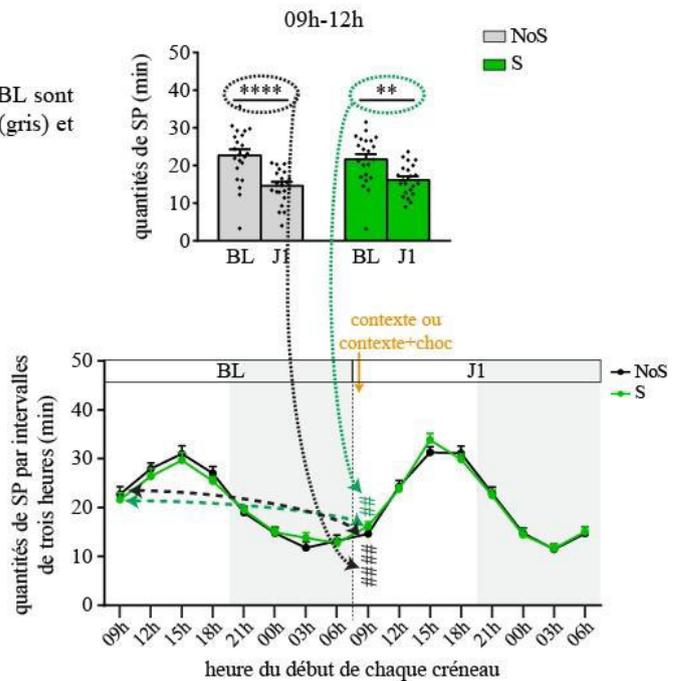


Figure 42. Explications de la construction des figures de résultats. Dans cet exemple, le but est d'identifier d'éventuelles modifications des quantités de SP entre la BL et J1 pour un groupe donné et un créneau horaire donné. Ici, nous nous sommes intéressés au créneau 09h-12h. Nous avons observé une diminution significative des quantités de SP entre la BL et J1 au sein des deux groupes (histogramme). Ces différences significatives ont été reportées, par des dièses, sur le graphique représentant le déroulé temporel des quantités de SP à BL et J1. Les dièses verts correspondent aux résultats statistiques (différences entre BL et J1) du groupe S et les gris aux résultats du groupe NoS. SP : sommeil paradoxal

Modifications des quantités de sommeil lent par le conditionnement ou l'exploration seule du contexte (J1)

Nous avons tout d'abord cherché à identifier des modifications éventuelles, au sein d'un même groupe (NoS ou S), des quantités de sommeil lent à J1 (c'est-à-dire après le conditionnement ou le nouveau contexte) par rapport au jour de BL. Des modifications des quantités de sommeil lent sont observées à la suite du conditionnement de peur quand on considère les deux groupes séparément. En effet, les quantités de sommeil lent sont significativement diminuées d'environ 15 % chez les animaux S après exposition au CFC (de J1 par rapport à la BL) aux créneaux 09h-12h [BL : 62,24 min ; J1 : 52,78 min ; $p = 0,0098$] et 00h-03h [BL : 52,86 min ; J1 : 44,61 min ; $p = 0,0053$] (**Figure 43AB**). Ensuite, le CFC induit une augmentation significative de 23 % des quantités de sommeil lent des animaux S (J1 par rapport à la BL) à 06h-09h [BL : 45,41 min ; J1 : 55,82 min ; $p = 0,0011$] (**Figure 43AB**).

Néanmoins, on doit noter que la simple exploration du nouveau contexte chez les animaux contrôles (NoS) ne semble pas impacter ces quantités de sommeil lent (**Figure 43AB**). Enfin, nous n’observons pas de différence significative de quantités de sommeil lent entre les groupes NoS et S pour chacun des différents créneaux horaires (**Figure 43A**).

Les histogrammes non représentés sur cette **Figure 43**, en raison de l’absence de résultats significatifs, sont présents en annexes (**Figure 76 – page 279**).

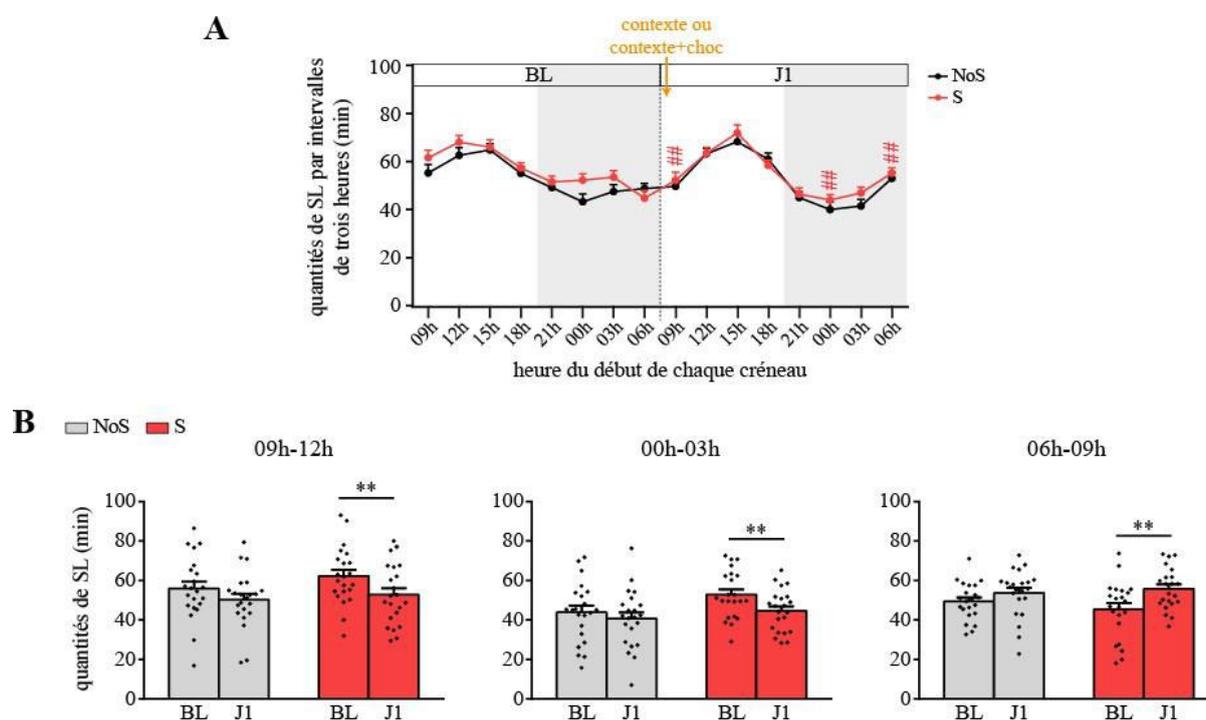


Figure 43. Quantités de sommeil par intervalles de trois heures. A. Evolution des quantités de SL des groupes NoS et S à BL et J1. Les statistiques représentées sur le graphique correspondent aux histogrammes de la partie B de la figure. Les dièses représentent les différences significatives intra-groupes. **B.** Quantités de SL par intervalles de trois heures chez les animaux NoS et S aux jours BL et J1. Les quantités de SL sont significativement diminuées chez les S à J1 par rapport à la BL à 09h-12h [$p = 0,0098$] et 00h-03h [$p = 0,0053$] et augmentées à 06h-09h [$p = 0,0011$]. L’exploration du contexte seul (groupe NoS) n’induit pas de modification des quantités de SL. SL : sommeil lent. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

Modifications des quantités de sommeil paradoxal par le conditionnement ou l’exploration seule du contexte (J1)

Comme pour le sommeil lent, nous observons une diminution significative de 25 % des quantités de sommeil paradoxal chez les animaux S au cours des trois premières heures suivant le CFC par rapport au même créneau horaire en BL (09h-12h) [BL : 21,66 min ; J1 : 16,18 min ;

$p = 0,0018$] (**Figure 43AB**). L'exploration seule du contexte aussi induit une diminution de 35 % des quantités de sommeil paradoxal chez les animaux contrôles (NoS) à ce même créneau horaire [BL : 22,72 min ; J1 : 14,65 min ; $p < 0,0001$]. De plus, les animaux conditionnés présentent une augmentation significative de 14 à 17 % des quantités de sommeil paradoxal à J1 par rapport à la BL à 15h-18h [BL : 29,70 min ; J1 : 33,86 min ; $p = 0,0204$], 18h-21h [BL : 25,45 min ; J1 : 29,88 min ; $p = 0,0096$] et à 21h-00h [BL : 19,53 min ; J1 : 22,54 min ; $p = 0,0446$]. Les quantités de sommeil paradoxal des animaux NoS augmentent aussi de 15 à 20 % après l'exploration seule du contexte à 18-21h [BL : 27,03 min ; J1 : 31,14 min ; $p = 0,0169$] et 21h-00h [BL : 18,99 min ; J1 : 22,95 min ; $p = 0,0065$] (**Figure 43AB**). Enfin, aucune différence significative des quantités de sommeil paradoxal n'est observée entre les groupes NoS et S (**Figure 43A**).

L'ensemble des données (significatives comme non significatives) sont illustrées en annexes (**Figure 77 – page 279**).

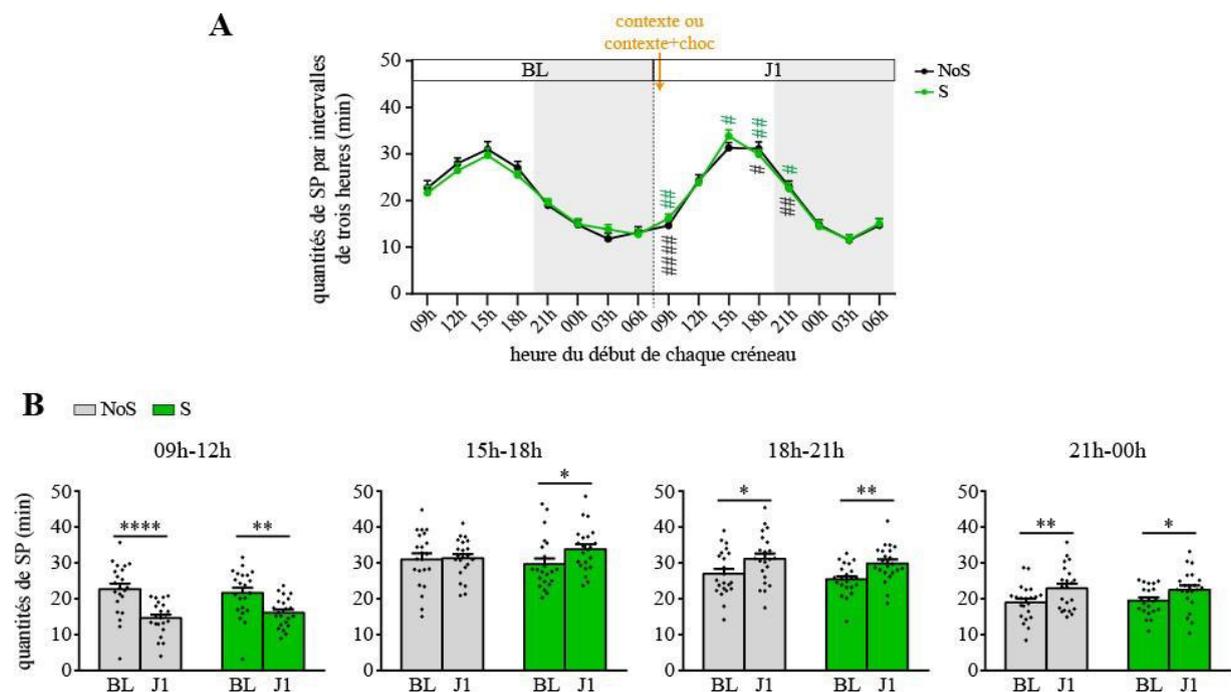


Figure 44. Quantités de sommeil par intervalles de trois heures. **A.** Evolution des quantités de SP des groupes NoS et S à BL et J1. Les statistiques représentées sur le graphique correspondent aux histogrammes de la partie B de la figure. Les dièses correspondent aux différences significatives intra-groupes. **B.** Quantités de SP par intervalles de trois heures chez les animaux NoS et S aux jours BL et J1. Chez les S, le conditionnement induit une diminution significative des quantités de sommeil paradoxal à 09h-12h [$p = 0,0018$] puis des augmentations significatives à 15h-18h [$p = 0,0204$], 18h-21h [$p = 0,0096$] et 21h-00h [$p = 0,0446$]. Ces augmentations des quantités de sommeil paradoxal peuvent être vues comme une compensation de la dette de ce stade sommeil (diminution entre 09h et

12h). Chez les NoS, l'exploration du nouveau contexte induit une diminution des quantités de sommeil paradoxal à 09h-12h [$p < 0,0001$] et une augmentation à 18-21h [$p = 0,0169$] et 21h-00h [$p = 0,0065$]. SP : sommeil paradoxal. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

En conclusion, l'exposition au CFC (groupe S) induit aussi bien des diminutions que des augmentations des quantités de sommeil lent et de sommeil paradoxal selon les créneaux horaires considérés (**Figure 45**). De plus, l'exposition au contexte (groupe NoS) provoque des diminutions ou des augmentations des quantités de sommeil paradoxal uniquement. En effet, les quantités de sommeil lent seraient sensibles au conditionnement (groupe S) mais pas à l'exploration du contexte (groupe NoS), ce qui ne serait pas (ou en tout cas moins) le cas pour les quantités de sommeil paradoxal. Nous discuterons de ces diminutions des quantités de sommeil, suivies par des augmentations, dans la partie « Discussion » de ce chapitre.

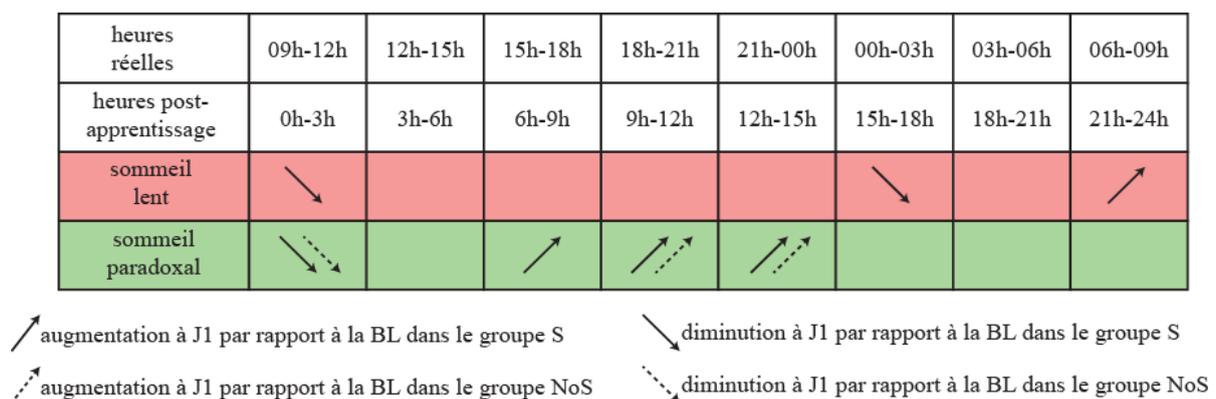


Figure 45. Tableau récapitulatif des modifications des quantités de sommeil entre la BL et J1. Des diminutions ainsi qu'une augmentation des quantités de sommeil lent ont été observées uniquement chez les animaux S. Le conditionnement de peur (groupe S) ainsi que l'exploration seule du contexte (groupe NoS) ont induit des modifications (augmentations et diminutions) des quantités de sommeil paradoxal.

Nous avons aussi étudié les modifications des quantités de sommeil au cours des trois premières heures de chaque jour d'enregistrement suivants (de la BL à J13). Des modifications des quantités de sommeil paradoxal, et non de sommeil lent ont été retrouvées lors des trois premières heures des autres jours d'enregistrement (principalement suite aux rappels de la mémoire de peur). Ces données sont présentées en annexes (**Figure 78 – page 280**).

3.2.2. Analyses spectrales

Nous avons ensuite quantifié les oscillations du sommeil lent (oscillations lentes, delta, sigma, bas gamma et haut gamma) ainsi que celles du sommeil paradoxal (thêta, sigma, bas gamma et haut gamma) dans quatre aires d'un réseau limbique. Comme indiqué plus haut nous nous sommes concentrés dans cette étude de la bande sigma du sommeil lent et du sommeil paradoxal. Les autres activités oscillatoires de ces stades de sommeil ont été étudiées et les résultats sont présentés en annexes. Les références de ces figures seront indiquées dans les paragraphes correspondants aux analyses effectuées.

Dans cette partie, nous nous sommes donc plus particulièrement intéressés aux oscillations sigma enregistrées dans la BLA, dCA1, le PL et le NAc lors des stades de sommeil lent et de sommeil paradoxal. La **Figure 46** illustre les signaux bruts enregistrés dans ces quatre structures limbiques en sommeil lent et en sommeil paradoxal sans filtre (**Figure 46A**), ces mêmes signaux filtrés dans la bande sigma (9-14 Hz) (**Figure 46B**) et les spectrogrammes sur l'ensemble du spectre (de 0 à 100 Hz) (**Figure 46C**).

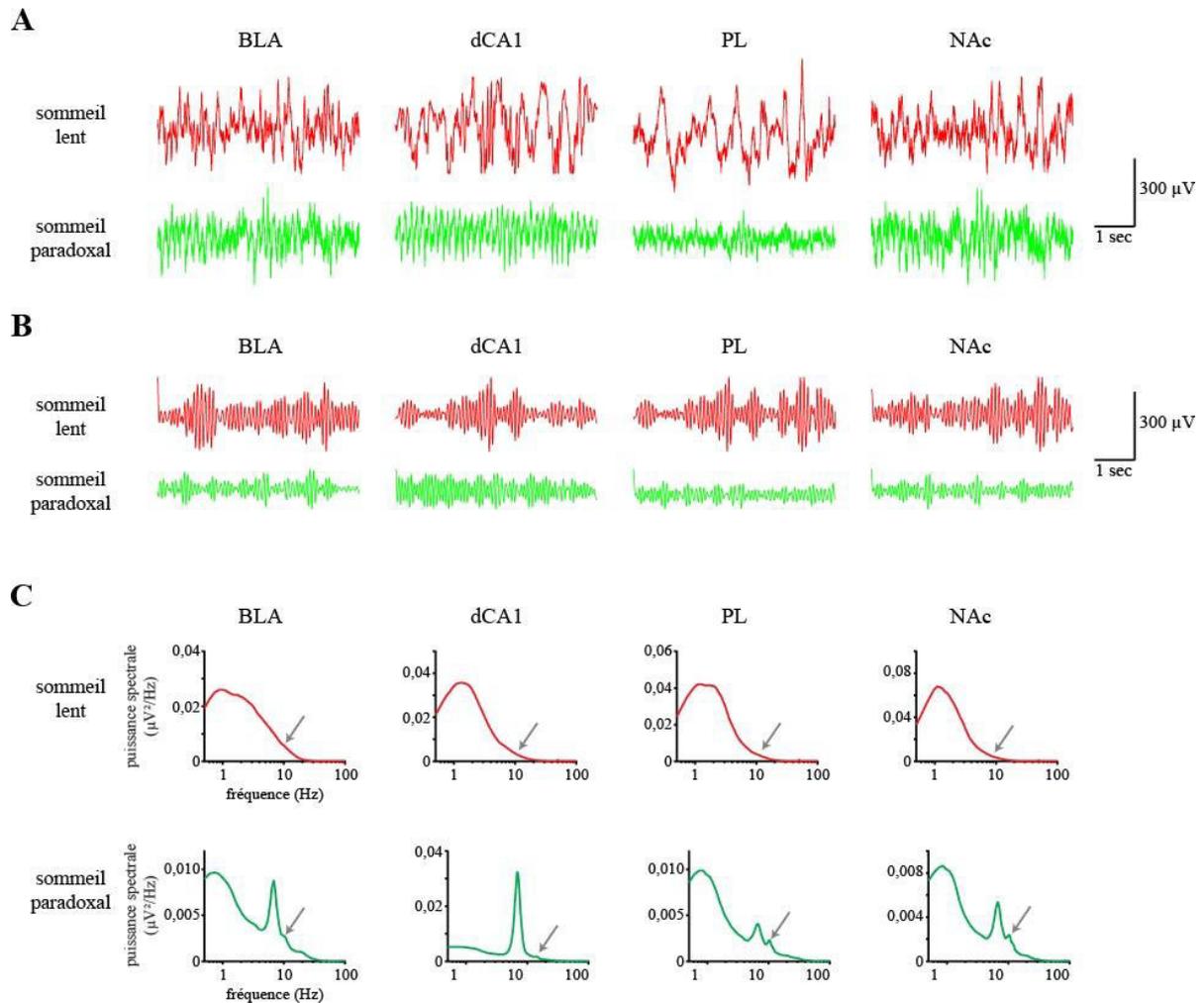


Figure 46. Spectrogrammes de la BLA, le dCA1, le PL et le NAcSh en sommeil lent et en sommeil paradoxal. *A. Signaux bruts enregistrés dans nos quatre structures d'intérêt en sommeil lent et en sommeil paradoxal. Il s'agit ici de signaux référentiels bruts, non filtrés. B. Signaux référentiels filtrés dans la bande sigma, c'est-à-dire entre 9 et 14 Hz. Des bouffées d'activité sigma peuvent être clairement observées. C. Spectrogrammes obtenus à partir de signaux différentiels. En sommeil lent, les oscillations dominantes dans ces quatre structures sont les oscillations lentes et le delta. Néanmoins, nous pouvons observer une activité dans la bande sigma (flèches grises). Les oscillations thêta et sigma (flèches grises) sont visibles pendant le sommeil paradoxal dans les quatre structures limbiques étudiées. SL : sommeil lent, SP : sommeil paradoxal.*

L'objectif de cette partie est de mettre en évidence d'éventuelles modifications de la puissance de l'activité sigma du sommeil suite à l'exposition seule à un contexte (groupe NoS) ou au CFC (groupe S). Les résultats présentés dans cette partie consacrée à la puissance de l'activité sigma sont issus d'analyses spectrales réalisées sur des signaux différentiels.

Modifications de la puissance du rythme sigma du sommeil lent par le conditionnement ou l'exploration seule du contexte (J1)

L'activité sigma est relativement importante en sommeil paradoxal dans l'ensemble des aires étudiées en particulier dans le PL et le NAc, confirmant ainsi les résultats de plusieurs articles récents (Meyer et al., 2018). Nous nous sommes tout d'abord intéressés aux modifications de la puissance du sigma au sein d'un même groupe. En effet, nous nous sommes demandés si le conditionnement de peur (groupe S) ou l'exploration seule du contexte (groupe NoS) induisent une modulation de la puissance de l'activité sigma entre la BL et J1. Nous avons ainsi constaté que l'exposition au CFC (groupe S) est associée à une augmentation de la puissance du sigma dans le PL à J1 par rapport à la BL à 09h-12h [$p = 0,0416$], à 15h-18h [$p = 0,0455$], 21h-00h [$p = 0,0199$] et 00h-03h [$p = 0,0062$] (**Figure 47AB**). En revanche, aucune différence significative n'est observée dans le PL pour les animaux NoS entre la BL et J1 à ces mêmes créneaux horaires. A 21h-00h en J1, la puissance du sigma du PL est significativement supérieure chez les animaux S que chez les NoS [$p = 0,0003$] (**Figure 47AB**). En revanche, la puissance du sigma enregistré dans dCA1, la BLA et le NAcSh n'est pas impactée par le conditionnement (groupe S) ou l'exposition au contexte seul (groupe NoS) (voir l'ensemble des résultats concernant le sigma, en annexe). Les résultats concernant la BLA et dCA1 sont représentés sur la **Figure 79 – page 281** et ceux concernant le PL et le NAcSh sont présentés sur la **Figure 80 – page 282**.

Le CFC (groupe S) serait donc responsable d'une augmentation précoce (dès les premières heures post-apprentissage) et prolongée dans le temps de la puissance du sigma, spécifiquement dans le PL. En revanche, le sigma des autres structures cérébrales ne semble pas être modulé par le conditionnement. Enfin, l'exploration seule du contexte (animaux NoS) n'induirait pas de modifications de la puissance du rythme sigma du sommeil lent qui suggérerait que cette modification du sigma observée dans le PL serait bien spécifique à l'expérience du conditionnement. Les modifications de la puissance des oscillations lentes, du delta, du bas gamma et du haut gamma dans l'ensemble des structures limbiques étudiées ici (BLA, dCA1, PL et NAcSh) suite au conditionnement (groupe S) ou à l'exploration seule du contexte (groupe NoS) sont présentées en annexe (**Figure 81 – page 283**).

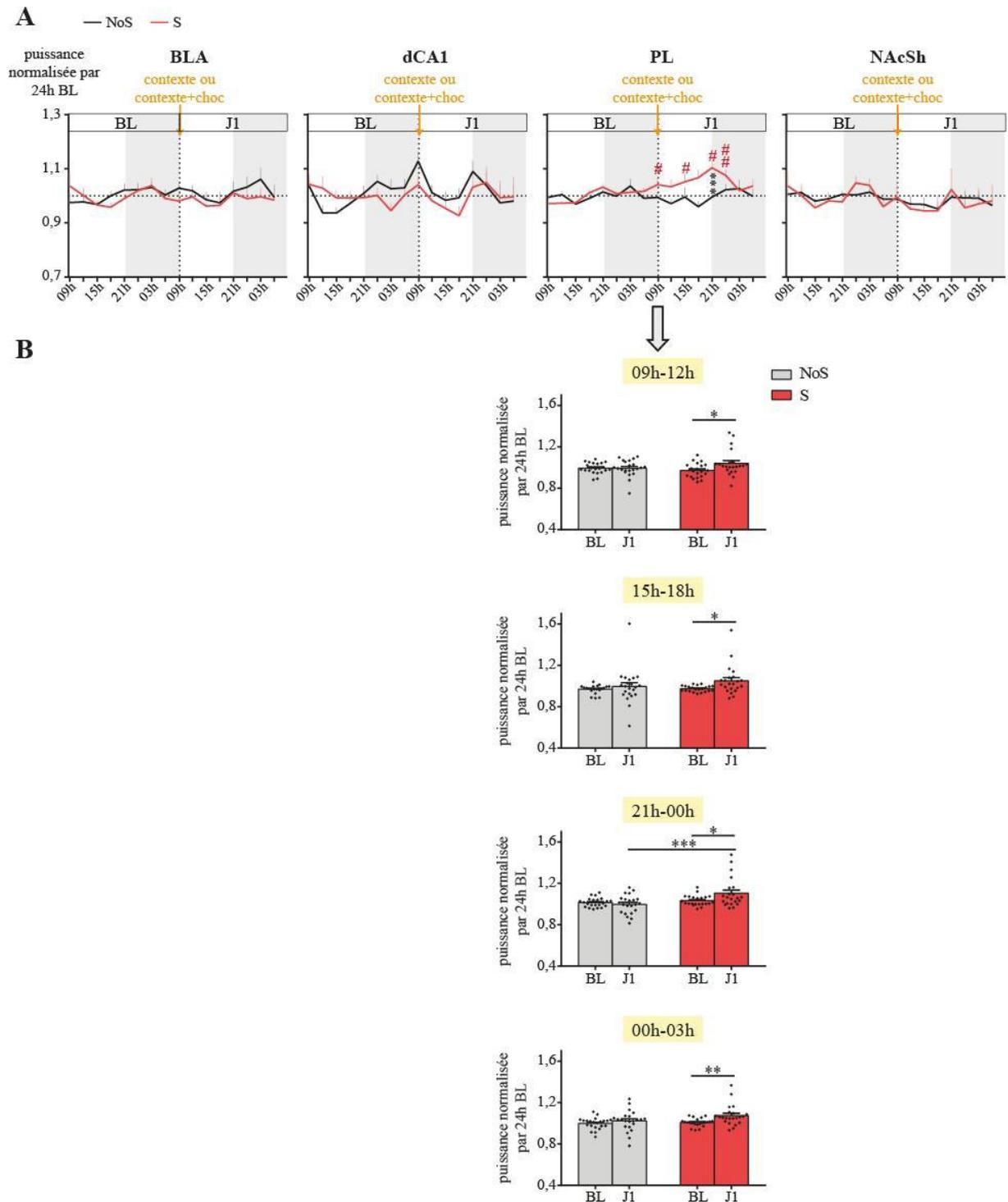


Figure 47. Modifications de la puissance du sigma du sommeil lent suite à l'exposition au contexte (NoS) ou au CFC (S). A. Décours temporel de la puissance du sigma pendant la BL et J1 dans dCA1, la BLA, le PL et le NAcSh. Les résultats significatifs reportés sur cette figure correspondent aux histogrammes présentés dans la partie B de cette figure. Les dièses correspondent aux différences significatives intra-groupes et les étoiles aux différences inter-groupes. B. Des modifications significatives de la puissance du sigma des animaux S, à savoir des augmentations à J1 par rapport à la BL, ont été trouvées uniquement dans le PL à 09h-12h [$p = 0,0416$], à 15h-18h [$p = 0,0455$], à 21h-00h [$p = 0,0199$] et 00h-03h [$p = 0,0062$]. De plus, la puissance du sigma est significativement supérieure chez les S que les NoS à 21h-00h de J1 [$p = 0,0003$]. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

Modifications de la puissance du rythme sigma du sommeil paradoxal par le conditionnement ou l'exploration seule du contexte (J1)

L'activité sigma du sommeil paradoxal est relativement importante dans l'ensemble des aires étudiées en particulier dans le PL et le NAc, confirmant ainsi les résultats de plusieurs articles récents (Meyer et al., 2018). Nous avons examiné si, en sommeil paradoxal, le conditionnement de peur (groupe S) module la puissance de l'activité sigma enregistrée dans la BLA, dCA1, le PL et le NAcSh par rapport au groupe contrôle (groupe NoS). Nous avons ainsi observé que le conditionnement (réalisé à J1 par le groupe S) induit une diminution significative de la puissance du sigma du NAcSh à J1 par rapport à la BL à 18h-21h [$p = 0,0109$] (**Figure 48AB**). De plus, à 18h-21h de J1, la puissance du sigma du NAcSh est significativement inférieure chez les animaux S comparé aux NoS [$p = 0,0171$] (**Figure 48AB**). En revanche, aucune modification de la puissance de l'activité sigma n'est observée chez les animaux conditionnés (groupe S) suite à l'exposition au CFC dans les autres structures cérébrales (BLA, dCA1 et PL) (voir l'ensemble des résultats en annexes : la **Figure 82 – page 284** correspond aux données concernant la BLA et dCA1. La **Figure 83 – page 285** représente quant à elle les données du PL et du NAcSh).

L'apprentissage d'une mémoire de peur (groupe S) induirait donc une diminution de la puissance du sigma du sommeil paradoxal enregistré dans le NAcSh. En revanche, cet apprentissage n'aurait pas d'impact sur ce rythme cérébral enregistré dans la BLA, dCA1 et le PL. Enfin, l'exploration du contexte (groupe NoS) n'influencerait pas la puissance du sigma du sommeil paradoxal, suggérant que la modification du sigma observée dans le NAcSh serait bien spécifique de l'expérience de la peur induite chez les animaux S.

Les modifications de la puissance des autres activités oscillatoires du sommeil paradoxal sont présentées en annexe sur la **Figure 84 – page 286**.

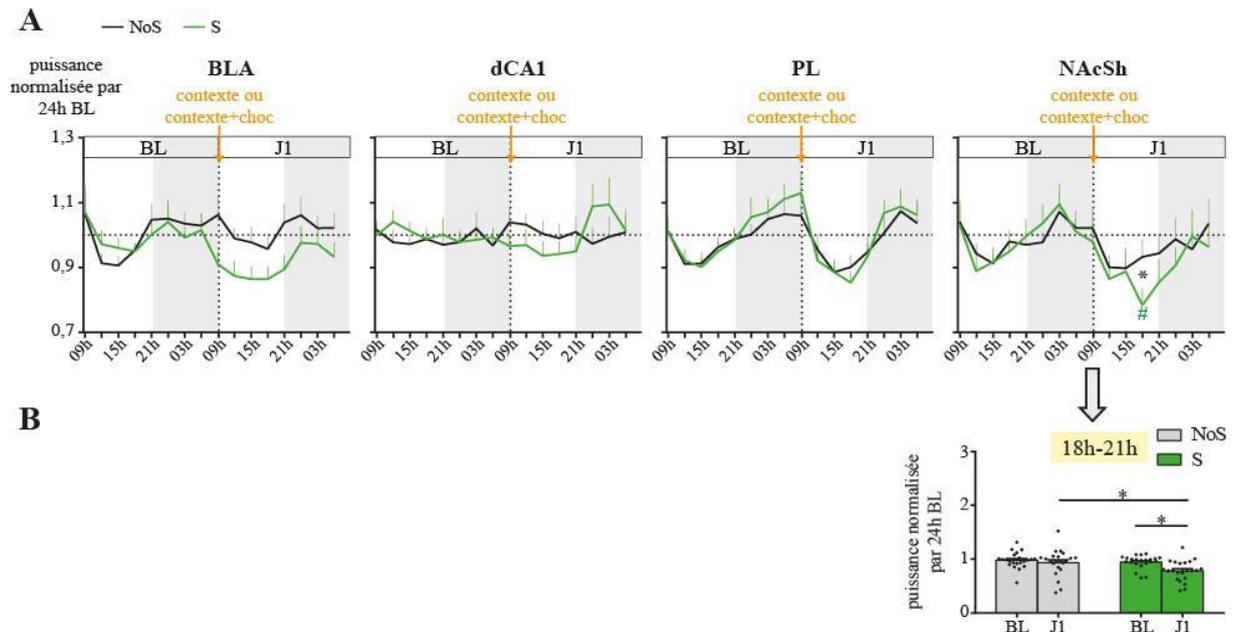


Figure 48. Modifications de la puissance du sigma du sommeil paradoxal suite à l'exposition au contexte seul (NoS) ou au CFC (S). **A.** Décours temporel de la puissance du sigma pendant la BL et J1 dans dCA1, la BLA, le PL et le NAcSh. Les résultats significatifs reportés sur cette figure correspondent aux histogrammes présentés dans la partie B de cette figure. Les dièses correspondent aux différences significatives intra-groupes et les étoiles aux différences inter-groupes. **B.** Une diminution significative de la puissance du sigma des animaux S, à J1 par rapport à la BL, a été trouvée uniquement dans le NAcSh à 18h-21h [$p = 0,0109$]. De plus, la puissance du sigma est significativement inférieure chez les S que les NoS à 18h-21h de J1 [$p = 0,0171$].

** $\leq 0,05$; * $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

En conséquence, une expérience de peur (groupe S) serait responsable d'une augmentation de la puissance du sigma du sommeil lent enregistré dans le PL et d'une diminution de la puissance de cette bande de fréquences enregistrée dans le NAcSh en sommeil paradoxal (**Figure 49**). En revanche, aucune modification de la puissance du sigma n'a été observée suite à l'exploration du contexte seul (groupe NoS).

sigma

heures réelles	09h-12h	12h-15h	15h-18h	18h-21h	21h-00h	00h-03h	03h-06h	06h-09h
heures post-apprentissage	0h-3h	3h-6h	6h-9h	9h-12h	12h-15h	15h-18h	18h-21h	21h-24h
sommeil lent	↗ PL		↗ PL		↗ PL	↗ PL		
sommeil paradoxal				↘ NAcSh				

↗ augmentation à J1 par rapport à la BL ↘ diminution à J1 par rapport à la BL

Figure 49. Tableau récapitulatif des modifications de la puissance du sigma à J1 par rapport à la BL. En sommeil lent, la puissance du sigma est augmentée à J1 par rapport à la BL dans le PL. En revanche, la puissance du sigma des autres structures limbiques ne semble pas avoir été modifiée. En sommeil paradoxal, seule la puissance du sigma du NAcSh est modifiée (à la baisse).

3.2.3. Analyses de cohérences

Nous avons ensuite examiné les changements de connectivité fonctionnelle induits entre ces quatre aires limbiques par le conditionnement. Comme décrit dans les méthodes de ce chapitre 2, la connectivité fonctionnelle a été quantifiée par des analyses de cohérences réalisées à partir des oscillations spontanées d'aires limbiques (dCA1, BLA, PL et NAcSh). La **Figure 50** représente le niveau de cohérence par paire de structures en sommeil lent et en sommeil paradoxal. Dans cette partie, nous allons voir les modifications de cette connectivité fonctionnelle, dans la bande sigma, entre la BL et J1 en sommeil lent et en sommeil paradoxal.

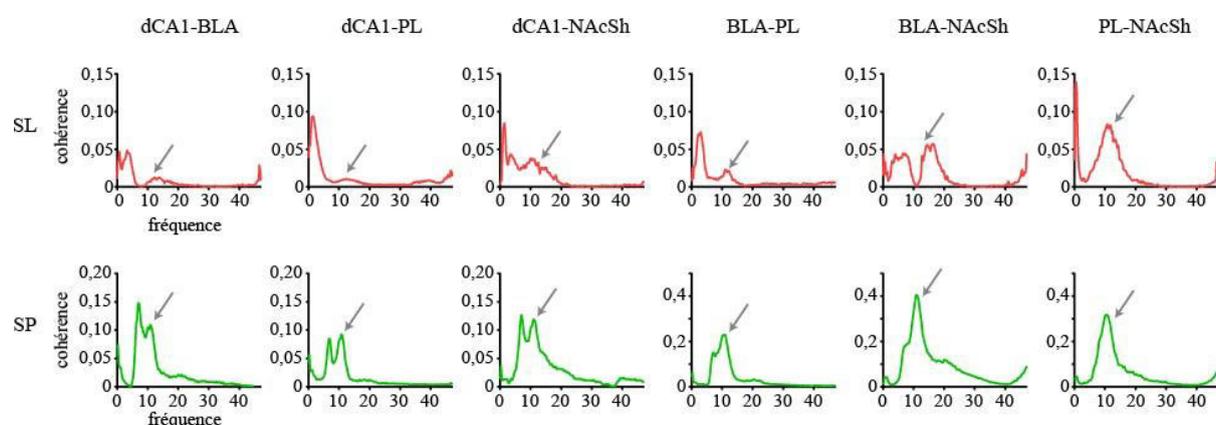


Figure 50. Niveau de cohérence dans les six paires de structures analysées en sommeil lent (haut) et en sommeil paradoxal (bas). En sommeil lent, les oscillations lentes et le sigma présentent un fort niveau de cohérences. En sommeil paradoxal, on observe un plus fort niveau de cohérence dans les bandes thêta et sigma. Analyses de cohérence issues d'enregistrements différentiels (voir Méthodes)

chez un animal type en condition baseline. Les flèches grises représentent les cohérences dans la bande sigma

Modifications de la connectivité fonctionnelle entre aires limbiques pendant le sommeil lent après conditionnement de peur ou l'exploration seule du contexte (J1)

Même si la puissance de l'activité sigma est relativement faible dans les analyses spectrales, elle est bien présente, de manière nettement individualisée, dans les analyses de cohérence, notamment dans la paire NAc-PL (**Figure 50**). Nous avons ensuite examiné si la cohérence, calculée dans la bande sigma du sommeil lent, est modulée par le conditionnement de peur. Comme indiqué **Figure 51** le niveau de cohérence est modulé, y compris pendant la période de BL. Dans le groupe conditionné (groupe S), nous observons à J1, par rapport à la BL, une augmentation précoce et transitoire de la cohérence, immédiatement après le conditionnement (à 09h-12h), entre dCA1-PL [$p = 0,0334$] et dCA1-NAcSh [$p = 0,0073$]. De manière plus tardive, nous observons une augmentation transitoire de la cohérence dans la période nocturne, 12 heures après le conditionnement (à 21h-00h), entre dCA1-BLA [$p = 0,0498$] et BLA-PL [$p = 0,0047$] (**Figure 51AB**). De plus, la cohérence dCA1-BLA à 21h-00h est augmentée à J1 par rapport à la BL dans le groupe contrôle NoS [$p = 0,0279$]. En revanche, aucune modification des cohérences BLA-NAcSh et PL-NAcSh n'a été observée dans la bande sigma suite au conditionnement (**Figure 51AB**). L'ensemble des résultats concernant les cohérences en sigma du sommeil lent est présenté en annexes (**Figure 85 – page 287 et Figure 86 – page 288**). Les résultats concernant les autres bandes de fréquences sont présentés en annexe (**Figure 87 – page 289**).

Une augmentation de la connectivité fonctionnelle dans la bande sigma serait donc observée pour les paires de cohérences mettant principalement en jeu l'hippocampe (dCA1-BLA, dCA1-PL et dCA1-NAcSh) ainsi que pour la paire BLA-PL, de manière précoce après le conditionnement et de manière tardive 12 heures après celui-ci.

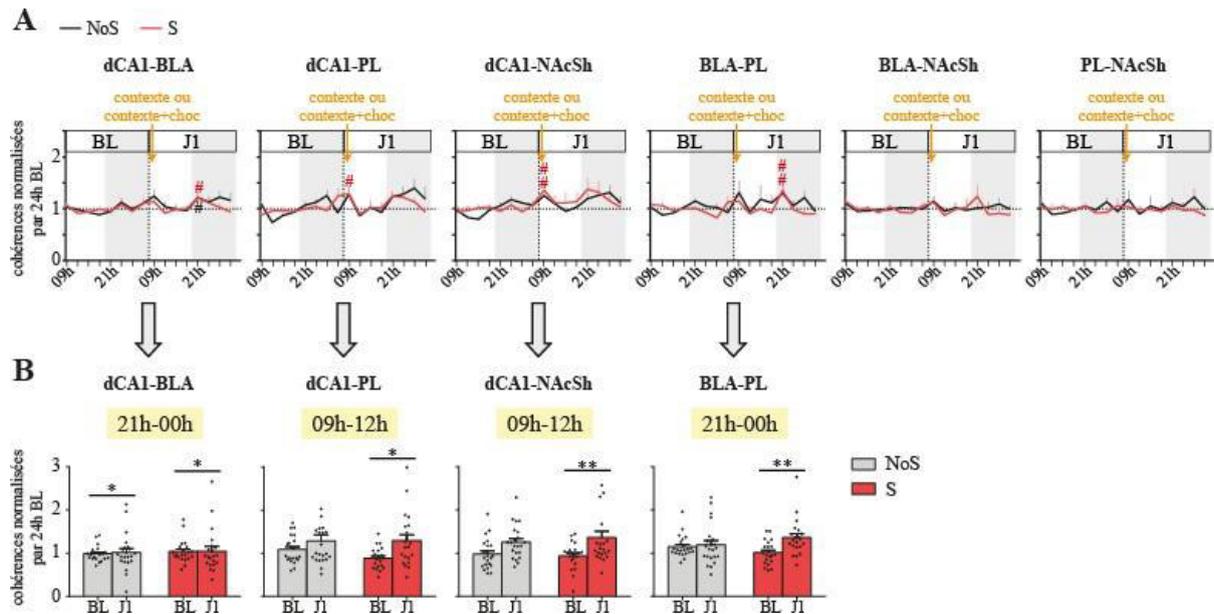


Figure 51. Modifications de la cohérence entre aires limbiques, dans la bande sigma du sommeil lent, suite à l'exposition à un contexte (NoS) ou au CFC (S). *A.* Evolution des cohérences en BL et à J1 dans la bande sigma du sommeil lent, pour les groupes NoS et S. Les dièses correspondent aux différences significatives intra-groupes. *B.* Des augmentations de la cohérence en sigma, du groupe S, ont été observées à J1 par rapport à la BL. Ces augmentations significatives ont été observées pour les cohérences dCA1-BLA à 21h-00h [$p = 0,0498$], dCA1-PL à 09h-12h [$p = 0,0334$], dCA1-NAcSh à 09h-12h [$p = 0,0073$] et BLA-PL à 21h-00h [$p = 0,0047$]. Une augmentation de la cohérence dCA1-BLA à J1 par rapport à la BL a aussi été trouvée chez les animaux NoS [$p = 0,0279$].

* $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

Modifications de la connectivité fonctionnelle entre aires limbiques pendant le sommeil paradoxal après conditionnement de peur ou l'exploration seule du contexte (I1)

Les analyses de la cohérence (**Figure 50**) montrent que le niveau de cohérence est élevé dans la bande de fréquences sigma au sein de la plupart des paires d'aires enregistrées et notamment celle entre la BLA et le NAc. En sommeil paradoxal, le pic de cette cohérence en sigma est de fréquence légèrement plus basse que le pic de cohérence en sigma pour les aires enregistrées en sommeil lent (sommeil paradoxal : 11,5-12 Hz ; sommeil lent : 12,5-13 Hz). Nous nous sommes donc intéressés à l'impact de l'exploration d'un contexte (groupe NoS) ou du conditionnement (groupe S) sur les cohérences, en sigma, entre aires limbiques pendant le sommeil paradoxal. Nous avons observé dans le groupe conditionné (groupe S) une augmentation significative de la cohérence dans la bande sigma entre dCA1-NAcSh immédiatement après le conditionnement (à 09h-12h) par rapport à la BL [$p = 0,0017$] (**Figure 52AB**). De manière tardive, 12 heures après le conditionnement (21h-00h) on observe au contraire une diminution de la cohérence BLA-NAcSh à J1, par rapport à la BL [$p = 0,0351$]

(*Figure 52AB*). Aucune différence significative n'a été observée suite au conditionnement pour le groupe NoS, ou pour les cohérences dCA1-BLA, dCA1-PL, BLA-PL et PL-NAcSh (annexe : *Figure 88 – page 290* et *Figure 89 – page 291*). Les modifications des cohérences dans les autres bandes de fréquences du sommeil paradoxal ont aussi été étudiées (annexe : *Figure 90 – page 292*)

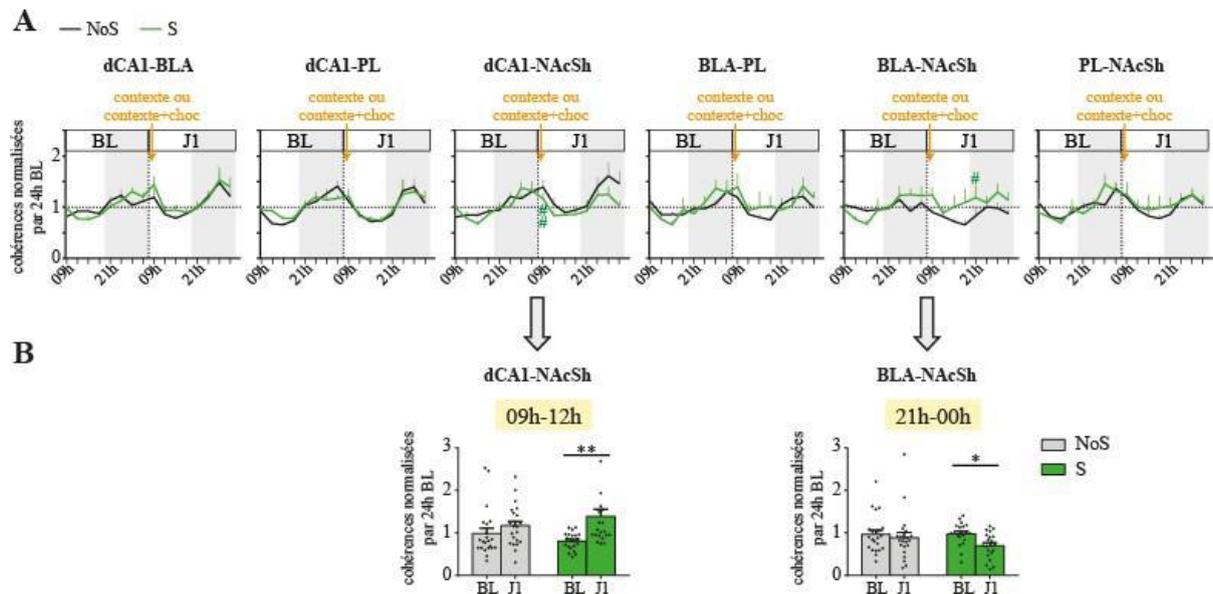


Figure 52. Modifications de la cohérence entre aires limbiques, dans la bande sigma du sommeil paradoxal, suite à l'exposition à un contexte seul (NoS) ou au CFC (S). A. Evolution des cohérences en BL et à J1 dans la bande sigma du sommeil paradoxal, pour les groupes NoS et S. Les dièses correspondent aux différences significatives intra-groupes. B. Une augmentation de la cohérence dCA1-NAcSh en sigma, du groupe S, a été observée à J1 par rapport à la BL à 09h-12h [$p = 0,0017$]. Une diminution de la cohérence BLA-NAcSh a été observée, entre J1 et la BL, à 21h-00h [$p = 0,0351$]. Aucune différence significative n'a été observée suite au conditionnement, pour les cohérences dCA1-BLA, dCA1-PL, BLA-PL et PL-NAcSh

* $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

Ainsi de manière intéressante nous observons deux types de modulations de la cohérence dans la bande sigma au cours du sommeil lent et du sommeil paradoxal après le conditionnement, l'une immédiate et l'autre tardive (*Figure 53*). Ces modulations concernent plus de paires d'aires limbiques au cours du sommeil lent qu'au cours du sommeil paradoxal. De manière intéressante pendant le sommeil paradoxal on observe d'abord une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le dCA1 et le NAcSh, puis une diminution de celle-ci 12 heures après le conditionnement entre la BLA et le NAcSh. Cette diminution de cohérence est

précédée, pendant le créneau immédiatement antérieur (18h-21h), par une diminution de la puissance de la bande sigma dans le NAc (**Figure 48**).

sigma

heures réelles	09h-12h	21h-00h	
heures post-apprentissage	0h-3h	12h-15h	
sommeil lent	↗ dCA1-PL dCA1-NAcSh	↗ dCA1-BLA BLA-PL	↗ augmentation à J1 par rapport à la BL
sommeil paradoxal	↗ dCA1-NAcSh	↘ BLA-NAcSh	↘ diminution à J1 par rapport à la BL

Figure 53. Tableau récapitulatif des modifications des mesures de cohérences dans la bande sigma suite au conditionnement de peur. Seuls les créneaux horaires 09h-12h et 21h-00h (heures réelles) ont été représentés car les autres créneaux ne présentent pas de modifications significatives des mesures de cohérences entre la BL et J1. Une augmentation de différentes cohérences a été observée en sommeil lent à 09h-12h ainsi qu'à 21h-00h de J1 (par rapport à la BL). En sommeil paradoxal, la cohérence dCA1-NAcSh est augmentée à 09h-12h de J1 et la cohérence BLA-NAcSh est diminuée à 21h-00h de J1 (par rapport à la BL).

3.3. PARTIE C : impact du sommeil post-apprentissage sur la consolidation de la mémoire émotionnelle à long terme récente et ancienne

Après cette étude descriptive nous avons examiné s'il existait des liens de dépendance entre les performances de conditionnement de peur et les paramètres du sommeil que nous venons de présenter. Dans cette partie, différents paramètres du sommeil post-apprentissage (J1) ont été corrélés aux performances comportementales mesurées lors des tests de rappel de la mémoire récente (J2) ou ancienne (J13). Des corrélations avec deux index ont été effectuées :

- des corrélations par rapport aux pourcentages de *freezing* (présentés **Figure 39BC – page 215**) et pouvant, selon nous, représenter finalement le niveau de stress de l'animal vis à vis du contexte dans lequel il se trouve (nous discuterons de l'interprétation de ce pourcentage dans la partie discussion de ce chapitre) ;
- des corrélations par rapport à l'indice de « consolidation » que nous avons pu calculer auparavant (présenté **Figure 41 – page 216**) qui représenterait, selon nous, le degré

d'apprentissage de la peur de l'animal vis-à-vis du contexte dans lequel il se trouve (de même, l'interprétation de cet indice sera discuté en fin de chapitre).

En outre, nous avons fait le choix dans cette partie corrélative de nous intéresser uniquement aux groupes conditionnés S (RC-S et RM-S). En effet, nous ne possédons pas d'index d'apprentissage chez les animaux exposés au contexte seul à J1 (groupe NoS, voir **Figure 40 – page 215**). Mais nous discuterons de ce choix d'analyse dans la partie Discussion de ce chapitre.

3.3.1. Corrélations entre les quantités de sommeil post-apprentissage et la consolidation de la mémoire de peur récente et ancienne

Les corrélations entre les quantités de sommeil à J1 (c'est-à-dire les quantités de sommeil post-conditionnement) et les performances aux rappels de la mémoire de peur (récente J2 ou ancienne J13) ont été effectuées par intervalles de trois heures, comme pour les analyses précédentes. La **Figure 54** décrit comment les coefficients de Spearman sont calculés d'une part, et explique les graphiques qui seront représentés dans la suite de cette étude d'autre part. Dans ces analyses préliminaires, nous utilisons cette méthode de corrélation réservée aux données présentant un certain degré d'hétéroscédasticité. Une approche statistique différente sera élaborée dans un second temps reposant sur la technique des modèles linéaires généralisés (GLM) telle qu'elle est développée dans le premier chapitre. Ces dernières corrélations nous permettent de mettre en évidence un potentiel effet des quantités de sommeil post-apprentissage (J1) sur la mémoire de peur à long terme récente (J2) ou ancienne (J13).

But : corrélérer les quantités de SP à J1 avec les performances au test ancien (J13)

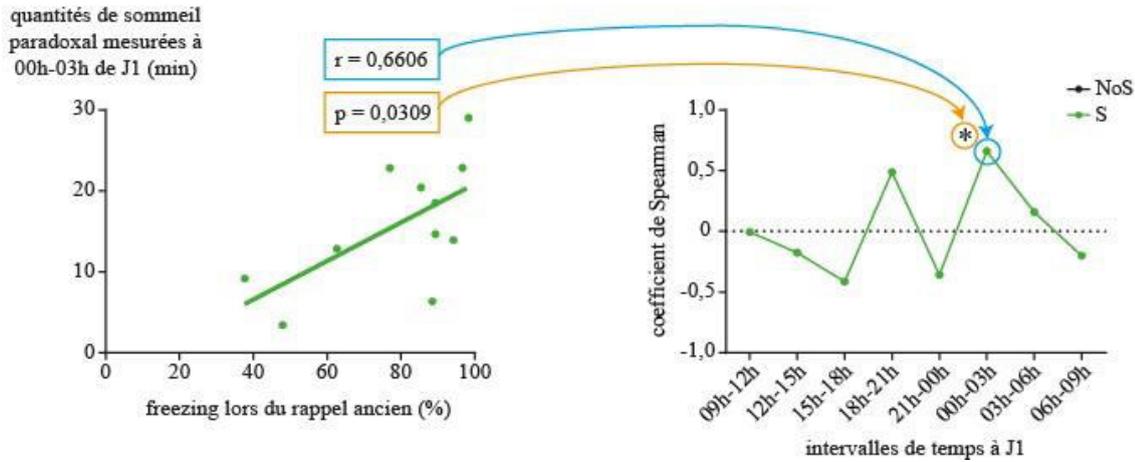
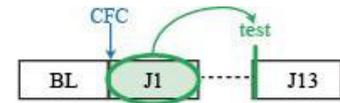


Figure 54. Explications des graphiques de corrélations. Dans cet exemple, le but est de corrélérer les quantités de sommeil paradoxal mesurées à J1 (par intervalles de trois heures) avec les performances comportementales au test de rappel de la mémoire ancienne (J13). Dans un premier temps, nous avons donc évalué (via un coefficient de Spearman) le niveau de corrélation entre les quantités de sommeil paradoxal obtenues dans un créneau horaire donné de J1 (ici 00h-03h) et les performances comportementales à J13. C'est ce qui est représenté sur le graphique de gauche où les quantités de sommeil paradoxal mesurées à 00h-03h sont corrélées avec les performances (ici, quantités de freezing) au rappel ancien. Sur ce graphique de gauche, chaque point correspond à un animal. Dans cet exemple, le r de Spearman obtenu est de 0,6606. De plus, cette corrélation est significative avec une p -valeur de 0,0309. Ce r de Spearman est ensuite reporté sur le graphique de droite. Ainsi, le graphique de droite représente l'évolution du coefficient de Spearman en fonction du temps (par créneau de trois heures). Dans l'exemple décrit à gauche, la corrélation était significative. Une étoile de significativité a donc été reportée sur le graphique de droite afin d'indiquer la significativité de la corrélation en question.

Corrélations entre les quantités de sommeil lent post-conditionnement et la consolidation de la mémoire de peur récente ou ancienne

Nous avons tout d'abord analysé les corrélations potentiellement existantes entre les quantités de sommeil lent à J1 et le niveau de *freezing* ou l'indice de consolidation au test de rappel de la mémoire récente à J2 (effectué par le groupe RC-S) (**Figure 55**). Une corrélation positive est ainsi observée entre le pourcentage de *freezing* et les quantités de sommeil lent pour le créneau horaire 15h-18h [$r = 0,6182$, $p = 0,0478$] (**Figure 55A**). Une corrélation positive est aussi observée entre l'indice de consolidation et les quantités de sommeil lent pour le même créneau horaire à 15h-18h [$r = 0,7636$, $p = 0,0086$] (**Figure 55B**). Ces résultats suggèrent que les quantités de sommeil lent enregistrées à 15h-18h à J1 favoriseraient la consolidation de la mémoire de peur récente.

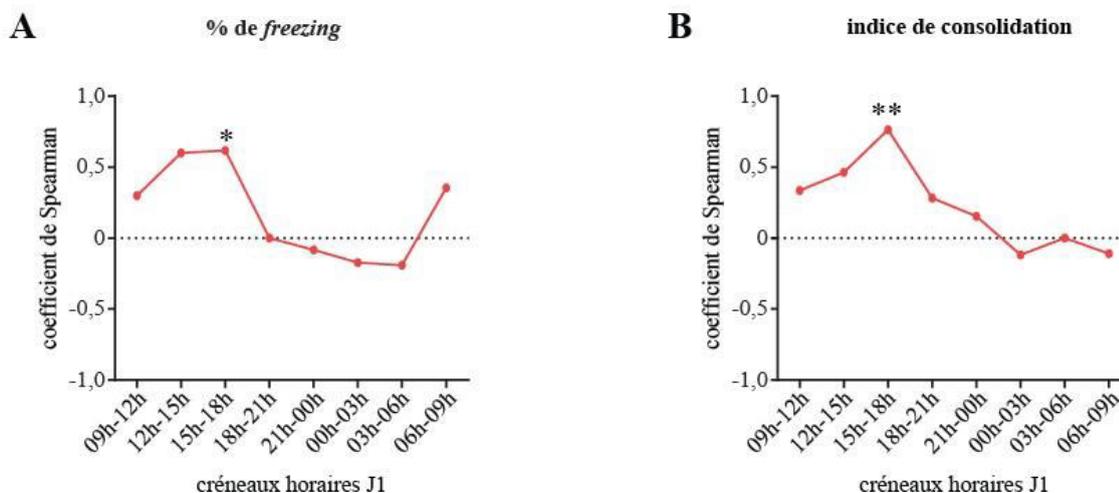
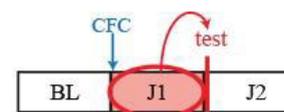


Figure 55. Corrélations entre les quantités de sommeil lent et le niveau de stress ou l'indice de consolidation au rappel de la mémoire de peur récente. **A.** Corrélations entre les quantités de sommeil lent à J1 (par intervalles de trois heures) et le pourcentage de freezing brut au test de rappel de la mémoire récente à J2. Une corrélation positive est visible à 15h-18h [$r = 0,6182$, $p = 0,0478$]. **B.** Corrélations entre les quantités de sommeil lent à J1 et l'indice de consolidation au test J2. Une corrélation positive est visible à 15h-18h [$r = 0,7636$, $p = 0,0086$]. Cette corrélation positive signifie que plus un animal passe du temps en sommeil lent entre 15h et 18h à J1 (jour de l'apprentissage) et plus il consolidera sa mémoire de peur récente. Les étoiles indiquent la significativité des corrélations de Spearman. $* \leq 0,05$; $** \leq 0,01$; $*** \leq 0,001$; $**** \leq 0,0001$.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux liens potentiels entre les quantités de sommeil à J1 et le niveau de *freezing* ou l'indice de consolidation au rappel de la mémoire de peur ancienne (testée à J13 par le groupe RM-S) (**Figure 56BD**). Aucune corrélation n'a pu être observée entre ces quantités de sommeil lent et le pourcentage de *freezing* (**Figure 56B**) d'une part, ou l'indice de consolidation (**Figure 56D**) d'autre part.

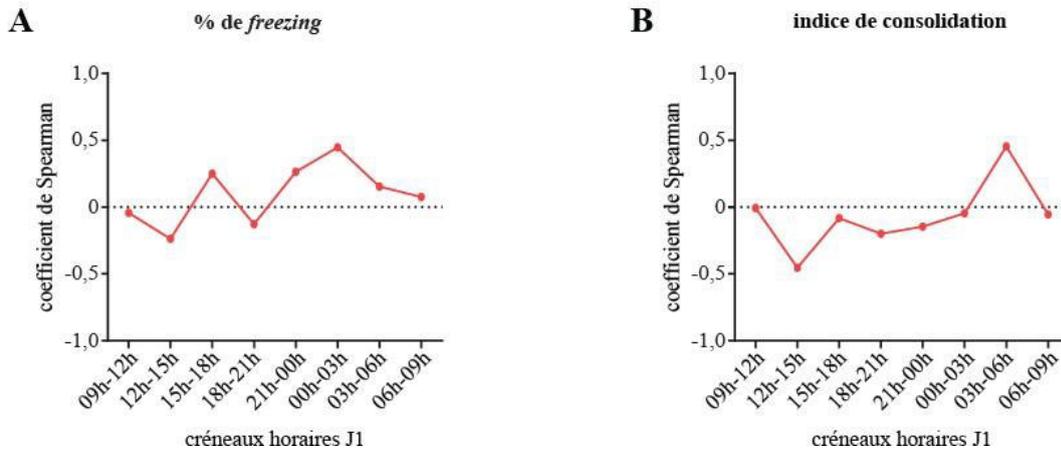
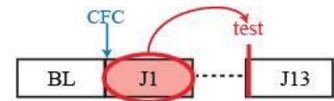


Figure 56. Corrélations entre les quantités de sommeil lent et le niveau de stress ou l'indice de consolidation au rappel de la mémoire de peur ancienne (J13). **A.** Aucune corrélation significative entre les quantités de sommeil lent à J1 et le pourcentage de freezing à J13 n'est observée. **B.** Aucune corrélation significative entre les quantités de sommeil lent à J1 et l'indice de consolidation à J13 n'est observée.

Les étoiles indiquent la significativité des corrélations de Spearman. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

On peut donc conclure de ces résultats que les quantités de sommeil lent post-apprentissage régularaient positivement la consolidation de la mémoire récente mais pas celle de la mémoire ancienne.

Corrélations entre les quantités de sommeil paradoxal post-conditionnement et la consolidation de la mémoire de peur

Nous avons ensuite analysé les corrélations potentiellement existantes entre les quantités de sommeil paradoxal post-conditionnement et le niveau de *freezing* ou l'indice de consolidation au rappel de la mémoire de peur récente (J2, effectué par le groupe RC-S) (**Figure 57**). Une corrélation positive entre ces quantités de sommeil paradoxal et le pourcentage de *freezing* est observée à 15h-18h [$r = 0,6727$, $p = 0,0277$] (**Figure 57A**). En revanche, aucune corrélation significative entre ces quantités de sommeil paradoxal et l'indice de consolidation n'a été trouvée (**Figure 57B**). Ces résultats suggèrent que les quantités de sommeil paradoxal post-apprentissage régularaient positivement le niveau de *freezing* lors du rappel récent (J2) mais n'influenceraient pas le niveau de consolidation de cette mémoire de peur récente.

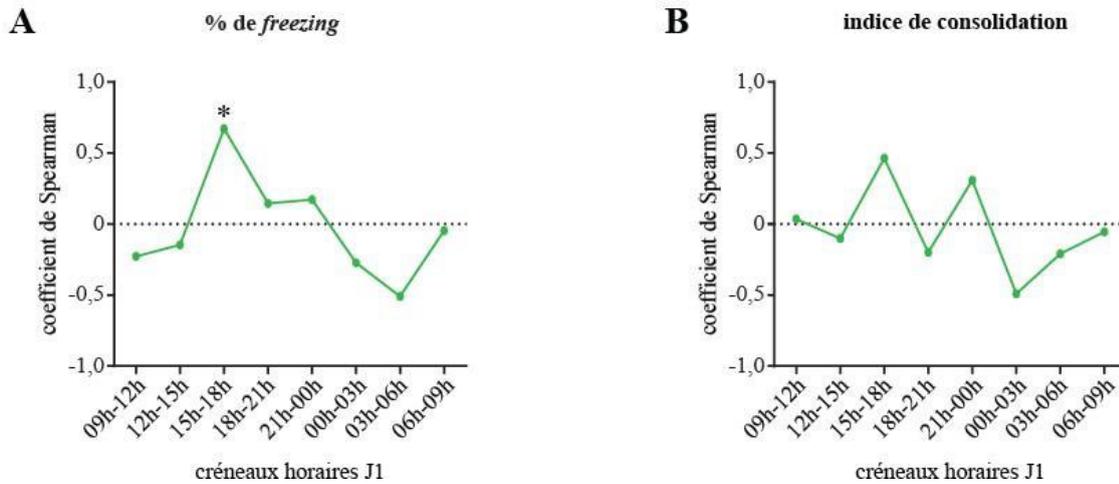
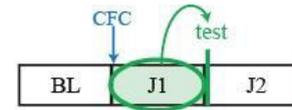


Figure 57. Corrélations entre les quantités de sommeil paradoxal et les performances au rappel de la mémoire de peur récente. **A.** Corrélations entre les quantités de sommeil paradoxal à J1 (par intervalles de trois heures) et le pourcentage de freezing au test de rappel à J2. Une corrélation positive est observée à 15h-18h [$r = 0,6727$, $p = 0,0277$]. **B.** Corrélations entre les quantités de sommeil paradoxal à J1 (par intervalles de trois heures) et l'indice de consolidation au test de rappel à J2. Aucune corrélation significative n'est visible entre les quantités de sommeil paradoxal post-encodage et la consolidation de la mémoire de peur récente.

Les étoiles indiquent la significativité des corrélations de Spearman. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

Les corrélations entre les quantités de sommeil paradoxal à J1 et le niveau de *freezing* ou l'indice de consolidation au rappel de la mémoire de peur ancienne (J13 - effectué par les animaux RM-S) ont ensuite été quantifiées (**Figure 58**). Une corrélation positive entre ces quantités de sommeil paradoxal et le pourcentage de *freezing* peut être observée à 00h-03h [$r = 0,6606$, $p = 0,0309$] (**Figure 58A**). En revanche, aucune corrélation entre ces quantités de sommeil paradoxal et l'indice de consolidation n'est observée (**Figure 58B**). En conséquence, les quantités de sommeil paradoxal post-apprentissage à J1 pourraient contribuer à réguler positivement le niveau de *freezing* des animaux au rappel à J13 mais n'impacteraient pas à proprement parlé la consolidation à long terme de la mémoire de peur.

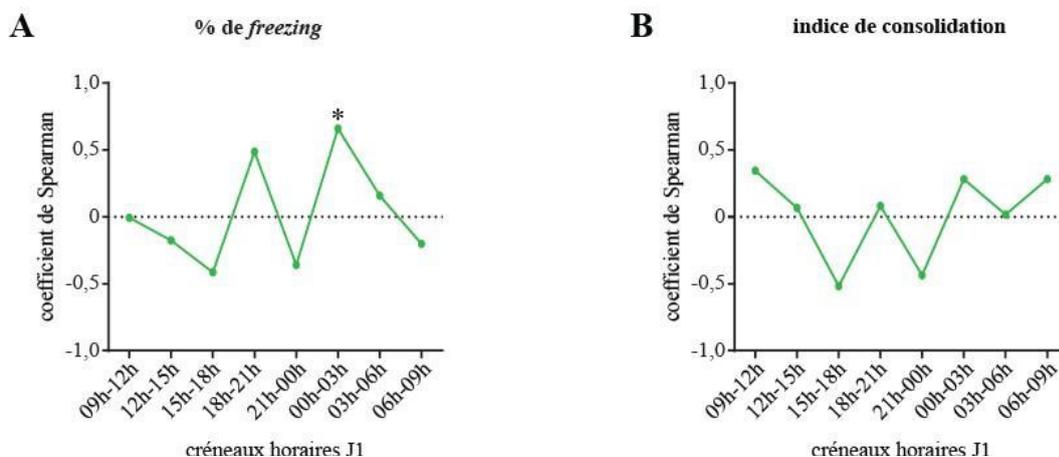
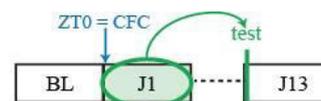


Figure 58. Corrélations entre les quantités de sommeil paradoxal et les performances au rappel de la mémoire de peur ancienne. **A.** Corrélations entre les quantités de sommeil paradoxal à J1 et le pourcentage de freezing au rappel de la mémoire de peur ancienne lors du test J13 réalisé par le groupe RM-S. Une corrélation positive a été trouvée à 00h-03h [$r = 0,6606$, $p = 0,0309$]. **B.** Corrélations entre les quantités de sommeil paradoxal à J1 et l'indice de consolidation au rappel de la mémoire de peur ancienne lors du test J13 réalisé par le groupe RM-S. Aucune corrélation significative n'a été trouvée. Les étoiles indiquent la significativité des corrélations de Spearman. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

Pour résumé, ces résultats suggèrent que seules certaines périodes de sommeil, notamment pendant le créneau 15h-18h sont corrélées avec les performances comportementales (**Figure 59**). Pendant ces périodes, les quantités de sommeil lent favoriseraient la consolidation de la mémoire de peur récente, alors que les quantités de sommeil paradoxal augmenteraient le niveau de *freezing* lors des rappels à J2 ou J13 mais n'influenceraient pas le niveau de consolidation de la mémoire de peur.

heures réelles		09h-12h	12h-15h	15h-18h	18h-21h	21h-00h	00h-03h	03h-06h	06h-09h
heures post-apprentissage		0h-3h	3h-6h	6h-9h	9h-12h	12h-15h	15h-18h	18h-21h	21h-24h
sommeil lent	J2 freezing			+					
	J2 conso.			+					
	J13 freezing								
	J13 conso.								
sommeil paradoxal	J2 freezing			+					
	J2 conso.								
	J13 freezing						+		
	J13 conso.								

Figure 59. Tableau récapitulatif des corrélations entre les quantités de sommeil et le niveau de freezing ou l'indice de consolidation aux rappels. Alors que les quantités de sommeil sont positivement corrélées au freezing ainsi qu'à l'indice de consolidation au rappel J2, les quantités de sommeil paradoxal sont positivement corrélées uniquement au niveau de freezing aux rappels J2 et J13.

3.3.2. Corrélations entre le sigma du sommeil post-conditionnement et les performances aux rappels

Afin de déterminer si l'activité sigma du sommeil post-apprentissage influence la consolidation à long terme de la mémoire de peur (récente et ancienne), nous avons corrélé la puissance de ce sigma post-conditionnement (enregistrées à J1) aux performances mnésiques des rappels récent (J2) et ancien (J13).

Corrélations entre le sigma du sommeil lent post-conditionnement (J1) et les performances aux rappels de la mémoire de peur récente (J2) ou ancienne (J13)

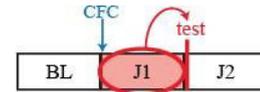
Dans un premier temps, nous avons corrélé la puissance du sigma du sommeil lent enregistré après le conditionnement (J1) aux performances du rappel de la mémoire de peur récente (rappel réalisé à J2 par les animaux RC-S) (**Figure 60**).

Nous avons ainsi constaté l'existence de corrélations négatives, entre le sigma de la BLA [12h-15h : $r = -0,8545$, $p = 0,0029$; 15h-18h : $r = -0,8788$, $p = 0,0016$; 18h-21h : $r = -0,9394$, $p = 0,0002$; 21h-00h : $r = -0,8303$, $p = 0,0047$; 00h-03h : $r = -0,7333$, $p = 0,0202$], le sigma du PL [18h-21h : $r = -0,7455$, $p = 0,0112$; 00h-03h : $r = -0,7091$, $p = 0,0182$] et les quantités de *freezing* au test de rappel à J2 (**Figure 60A**). Au contraire, ces quantités de *freezing* au rappel à J2 sont positivement corrélées avec le sigma du NAcSh [03h-06h : $r = 0,6909$, $p = 0,0226$] (**Figure 60A**).

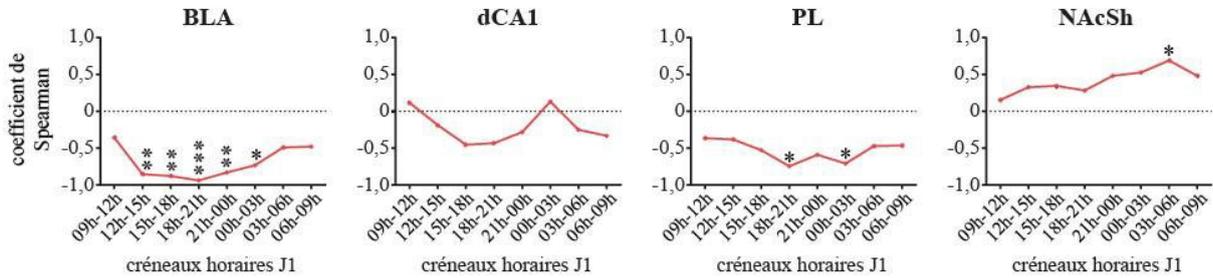
Nous avons quantifié les corrélations entre l'indice de consolidation et le sigma du sommeil lent (**Figure 60B**). Nous avons ainsi constaté que la puissance du sigma enregistré dans le PL pendant le sommeil lent du créneau horaire 21h-00h [$r = -0,6455$, $p = 0,0368$] et 00h-03h [$r = -0,6545$, $p = 0,0336$] à J1 est négativement corrélée à l'indice de consolidation à J2. Au contraire, la puissance du sigma enregistré dans le NAcSh durant le sommeil lent à 21h-00h (J1) est positivement corrélée [$r = 0,6909$, $p = 0,0226$] à l'indice de consolidation à J2.

En conséquence, la puissance du sigma du sommeil lent post-apprentissage enregistré dans la BLA régulerait négativement le *freezing* des animaux lors du rappel récent (J2). Le sigma du PL régulerait lui aussi négativement le *freezing* lors du rappel à J2 ainsi que la consolidation mnésique de la mémoire récente. Ces corrélations négatives sont fortes et retrouvées à plusieurs créneaux horaires des périodes diurne et nocturne. En revanche, la puissance du sigma enregistré dans le NAcSh régulerait positivement le niveau de *freezing* ainsi que la consolidation de la mémoire de peur ancienne. Nous avons aussi corrélé la puissance des autres bandes de fréquences du sommeil lent (oscillations lentes, delta, bas gamma et haut gamma) avec les performances de consolidation mnésique. Ces résultats sont présentés en annexes (**Figure 91 page 294 à Figure 94 page 297**).

Corrélations entre le sigma du SL à J1 et les performances à J2 (groupes RC)



A % de *freezing*



B indice de consolidation

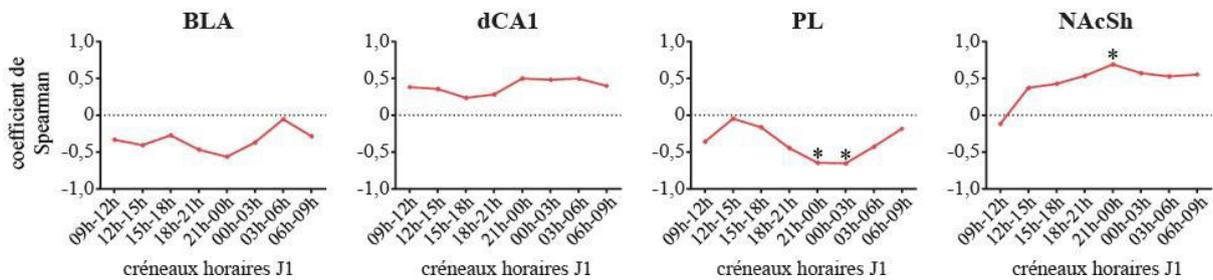


Figure 60. Corrélations entre le sigma du sommeil lent à J1 et les performances comportementales au test de rappel à J2. A. Corrélations entre la puissance du sigma à J1 et le pourcentage de *freezing*. Alors que le sigma de la BLA et du PL est négativement corrélé au pourcentage de *freezing* à J2, celui du NAcSh est quant à lui positivement corrélé à ces performances. En revanche, aucune corrélation n'a été trouvée entre la puissance du sigma de dCA1 à J1 et les quantités de *freezing* à J2. **B.** Corrélations entre la puissance du sigma à J1 et l'indice de consolidation entre J1 et J2. Alors que la puissance du sigma du PL est négativement corrélée à l'indice de consolidation, la puissance du sigma du NAcSh est positivement corrélée à cet indice de consolidation.

BLA : amygdale basolatérale, dCA1 : aire CA1 dorsale, PL : cortex prélimbique, NAcSh : partie shell du noyau accumbens. Les étoiles indiquent la significativité des corrélations de Spearman. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

Concernant la consolidation de la mémoire émotionnelle ancienne (J13), des corrélations négatives sont observées entre le sigma du PL [12h-15h: $r = -0,6150$, $p = 0,0461$], le sigma du NAcSh [12h-15h : $r = -0,6565$, $p = 0,0415$; 18h-21h : $r = -0,6687$, $p = 0,0369$; 21h-00h : $r = -0,7173$, $p = 0,0218$; 03h-06h : $r = -0,6383$, $p = 0,0494$] enregistré pendant les heures post-conditionnement et les quantités de *freezing* au rappel (**Figure 61A**). En revanche, le sigma enregistré dans la BLA et dCA1 pendant le sommeil lent ne semble pas être corrélé aux quantités de *freezing* lors du test de rappel à J13 (**Figure 61A**). De la même manière, aucune

corrélations significatives entre le sigma du sommeil lent post-conditionnement (J1) et l'indice de consolidation entre J1 et J13 n'a pu être observée (**Figure 61B**).

Ainsi, le sigma du sommeil lent post-apprentissage du PL et du NAcSh pourrait être responsable de la diminution du niveau de *freezing* brut ressenti par l'animal lors du rappel à J13 de la mémoire de peur ancienne. En revanche, la puissance de ce rythme n'influencerait pas la consolidation de la mémoire de peur ancienne en elle-même (les analyses corrélacionnelles pour les autres bandes de fréquences du sommeil lent (oscillations lentes, delta, bas gamma et haut gamma) sont présentées en annexes (**Figure 91 page 294 à Figure 94 page 297**).

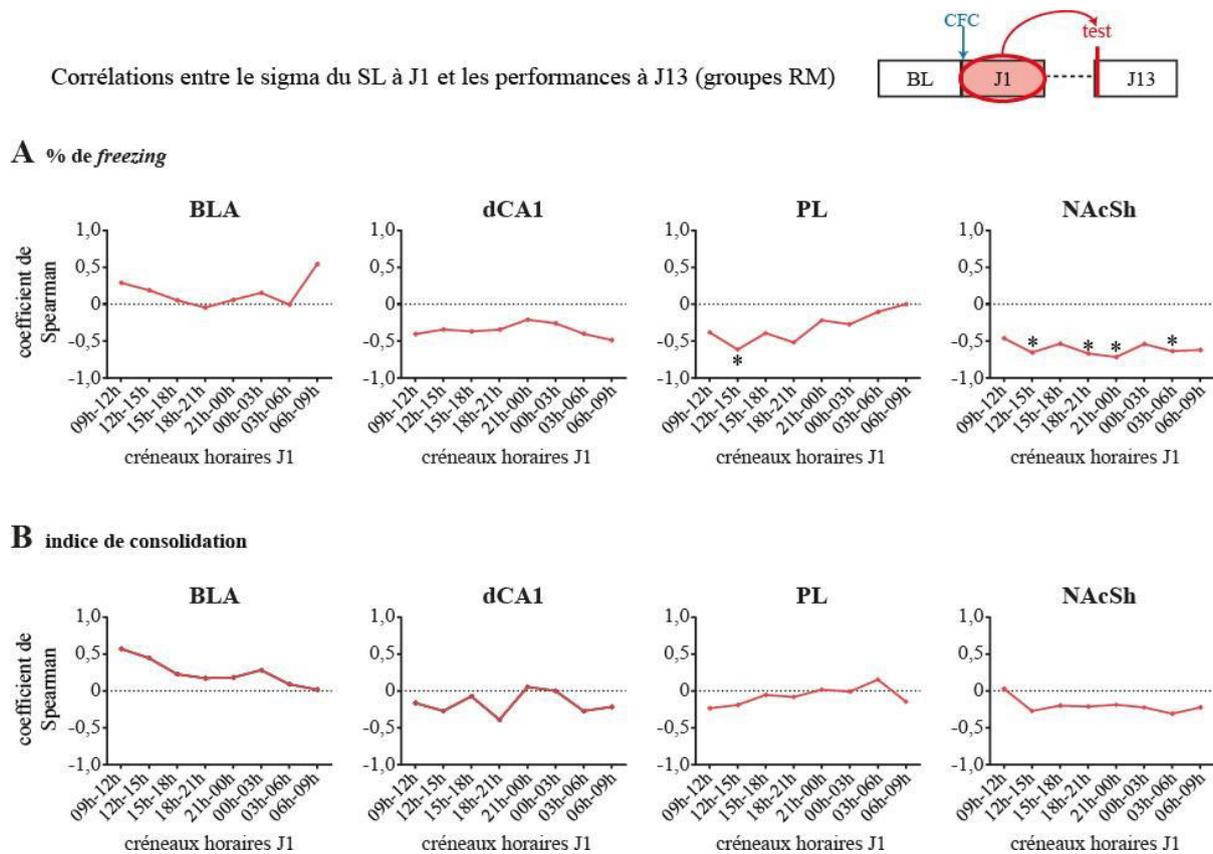


Figure 61. Corrélations entre la puissance du sigma du sommeil lent à J1 et les performances lors du rappel pour la mémoire de peur ancienne (J13). **A.** Corrélations entre la puissance du sigma post-conditionnement (J1) et le pourcentage de *freezing*. Le sigma enregistré dans le PL et le NAcSh pendant le sommeil lent post-comportement est négativement corrélé aux quantités de *freezing* en mémoire de peur ancienne (J13). En revanche, le sigma de la BLA et de dCA1 enregistré à J1 n'aurait pas d'effet sur ces quantités de *freezing* à J13. **B.** Corrélations entre la puissance du sigma post-conditionnement (J1) et l'indice de consolidation entre J1 et J13. Aucune corrélation significative n'a été observée. Le sigma du sommeil lent post-apprentissage n'impacterait pas la consolidation de la mémoire de peur ancienne.

BLA : amygdale basolatérale, dCA1 : aire CA1 dorsale, PL : cortex prélimbique, NAcSh : partie shell du noyau accumbens. Les étoiles indiquent la significativité des corrélations de Spearman. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

En conclusion, le sigma du sommeil lent post-encodage (J1) régulerait négativement ou positivement la consolidation de la mémoire de peur récente selon la structure limbique considérée. Ces corrélations sont observables pour plusieurs créneaux communs dès la période 12h-15h. En effet, alors que le sigma du NAcSh favoriserait la consolidation de la mémoire récente (J2), celui du PL la limiterait. En revanche, cette bande de fréquence, ne semble pas corrélée avec la consolidation de la mémoire de peur ancienne (J13).

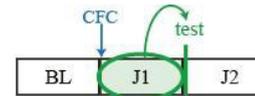
Corrélations entre le sigma du sommeil paradoxal post-conditionnement (J1) et les performances aux rappels de la mémoire récente (J2) et ancienne (J13)

Nous nous sommes aussi intéressés aux corrélations potentiellement existantes entre la puissance du sigma enregistré durant le sommeil paradoxal à J1 et les performances lors du rappel de la mémoire de peur récente à J2 (*Figure 62*).

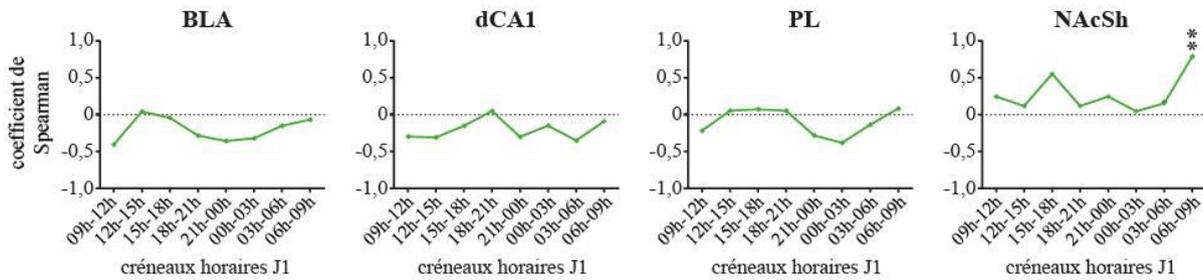
Nous avons ainsi observé que le sigma du NAcSh enregistré à J1 en sommeil paradoxal est positivement corrélé aux quantités de *freezing* des RC-S à J2 [06h-09h : $r = 0,7909$, $p = 0,0055$] (*Figure 62A*). En revanche, aucune corrélation significative n'a pu être observée entre le sigma en sommeil paradoxal de la BLA, de dCA1 et du PL et ces quantités de *freezing* au test de rappel de la mémoire de peur récente (J2). De la même manière, aucune corrélation significative n'a été trouvée entre la puissance de ce rythme sigma et l'indice de consolidation entre J1 et J2 (*Figure 62B*).

Il semblerait donc que le sigma du sommeil paradoxal post-encodage enregistré dans le NAcSh augmenterait le niveau de *freezing* des animaux lors du rappel de la mémoire récente. Cependant, la puissance du sigma du sommeil paradoxal post-apprentissage (J1) n'influencerait pas la consolidation de cette mémoire de peur récente. Ces analyses corrélationnelles ont aussi été réalisées pour les autres bandes de fréquences du sommeil paradoxal (thêta, bas gamma et haut gamma) et sont présentés en annexes (*Figure 95 page 298 à Figure 97 page 300*).

Corrélations entre le sigma du SP à J1 et les performances à J2 (groupes RC)



A % de *freezing*



B indice de consolidation

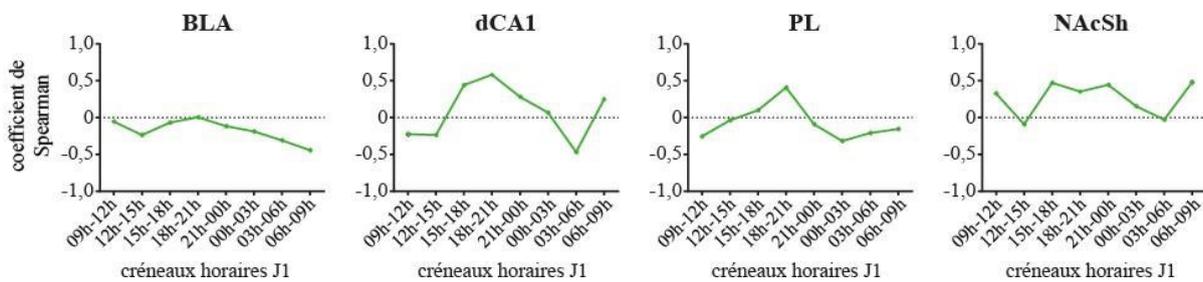


Figure 62. Corrélations entre la puissance du sigma du sommeil paradoxal à J1 et les performances au rappel de la mémoire de peur récente à J2. **A.** Corrélations entre la puissance du sigma à J1 et le pourcentage de *freezing* brut à J2. Le sigma du NAcSh est positivement corrélé au pourcentage de *freezing* à J2. En revanche, aucune corrélation n'a été trouvée entre la puissance du sigma de la BLA, de dCA1 et du PL et ces pourcentages de *freezing* à J2. **B.** Corrélations entre la puissance du sigma à J1 et l'indice de consolidation entre J1 et J2. Aucune corrélation significative n'a été observée. BLA : amygdale basolatérale, dCA1 : aire CA1 dorsale, PL : cortex prélimbique, NAcSh : partie shell du noyau accumbens. Les étoiles indiquent la significativité des corrélations de Spearman. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

Au test de rappel de la mémoire de peur ancienne (J13) (**Figure 63**), nous avons constaté que le sigma du PL [09h-12h : $r = -0,7517$, $p = 0,0092$] et le sigma du NAcSh [09h-12h : $r = -0,6515$, $p = 0,0322$; 21h-00h : $r = -0,6241$, $p = 0,0422$; 00h-03h : $r = -0,6748$, $p = 0,0349$; 03h-06h : $r = -0,6687$, $p = 0,0369$; 06h-09h : $r = -0,8024$, $p = 0,0065$] étaient négativement corrélés aux pourcentages de *freezing* à J13 (**Figure 63A**). Néanmoins, aucune corrélation n'est apparue entre le sigma du sommeil paradoxal enregistré dans la BLA et dCA1 à J1 et ces pourcentages de *freezing* à J13. En revanche, nous avons pu constater que des corrélations négatives existaient entre d'une part la puissance du sigma du sommeil paradoxal post-apprentissage enregistré dans la BLA à 21h-00h [$r = -0,6818$, $p = 0,0251$] ainsi que dans le PL

à 09h-12h [$r = -0,6636$, $p = 0,0306$], et d'autre part l'indice de consolidation à J13 (**Figure 63A**).

En conséquence, alors que le sigma du sommeil paradoxal post-encodage enregistré dans le NAcSh régulerait à la baisse le niveau *freezing* lors du rappel de la mémoire ancienne (J13), celui de la BLA et du PL diminuerait la consolidation de cette mémoire de peur ancienne (voir les analyses de puissance des autres bandes de fréquences du sommeil paradoxal (thêta, bas gamma et haut gamma) en annexes **Figure 95 page 298** à **Figure 97 page 300**).

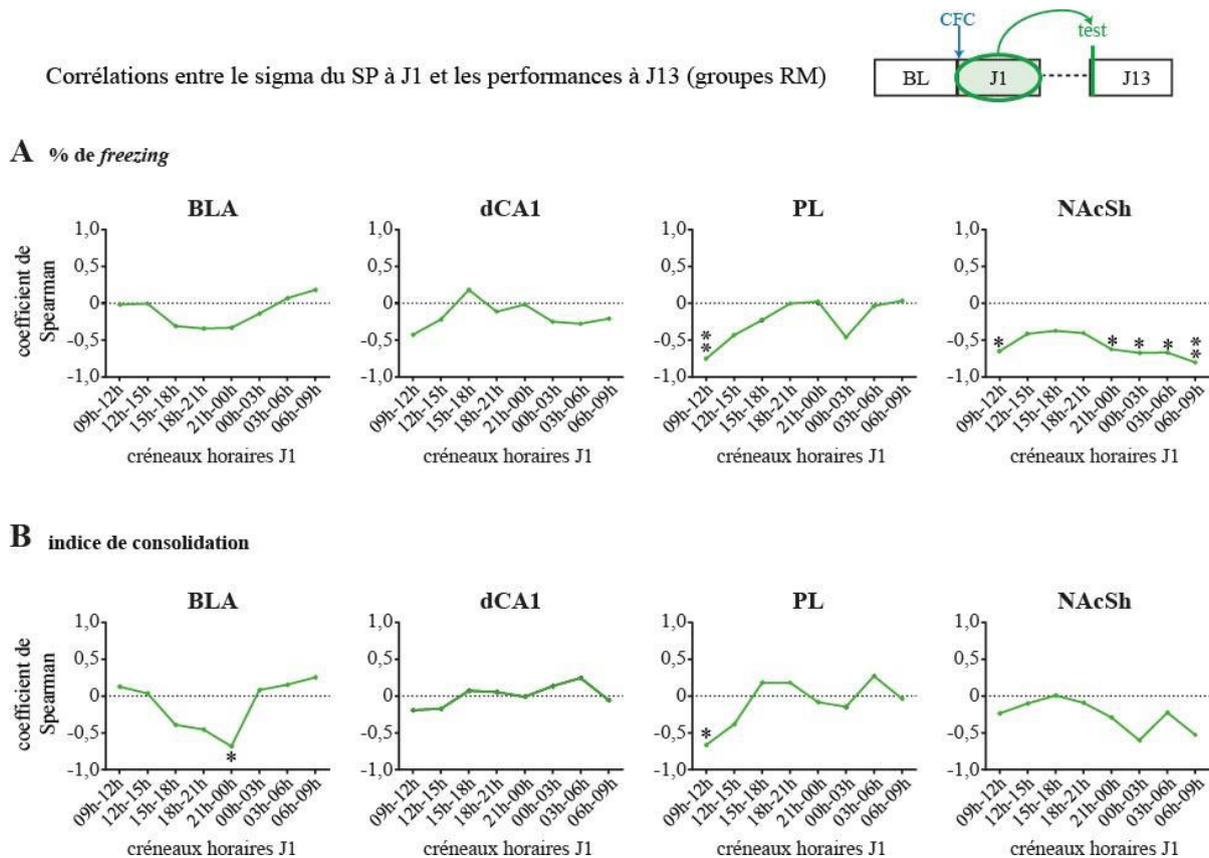


Figure 63. Corrélations entre la puissance du sigma du sommeil paradoxal à J1 et les performances lors du rappel de la mémoire de peur ancienne (J13). **A.** Corrélations entre la puissance du sigma à J1 et le pourcentage de freezing à J13. Le sigma du PL et du NAcSh enregistré pendant le sommeil post-conditionnement est négativement corrélé aux pourcentages de freezing lors du rappel de la mémoire de peur ancienne. En revanche, le sigma du sommeil paradoxal post-conditionnement de la BLA et de dCA1 n'est pas corrélé à ces mêmes performances. **B.** Corrélations entre la puissance du sigma à J1 et l'indice de consolidation entre J1 et J13. Le sigma de la BLA et du PL est négativement corrélé à l'augmentation du freezing entre J1 et J13. En revanche, aucune corrélation n'a été trouvée pour le sigma de dCA1 et du NAcSh.

BLA : amygdale basolatérale, dCA1 : aire CA1 dorsale, PL : cortex prélimbique, NAcSh : partie shell du noyau accumbens. Les étoiles indiquent la significativité des corrélations de Spearman. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

En conclusion de cette partie sur les oscillations du sommeil paradoxal, nous pouvons dire que le sigma du sommeil paradoxal post-encodage augmenterait le niveau général de

freezing des animaux mais n'influencerait pas la consolidation mnésique lors du rappel de la mémoire de peur récente (**Figure 64**). Au contraire, lors du rappel de la mémoire de peur ancienne, ce sigma post-encodage limiterait le stress des animaux ainsi que la consolidation de la mémoire de peur à long terme.

		PL	NAcSh
sommeil lent	J2 freezing	-	+
	J2 consolidation	-	+
	J13 freezing	-	-
	J13 consolidation		
sommeil paradoxal	J2 freezing		+
	J2 consolidation		
	J13 freezing		-
	J13 consolidation	-	

Figure 64. Tableau récapitulatif des données de corrélations obtenues dans la bande sigma enregistrée dans le PL et le NAcSh. Des corrélations (uniquement négatives) ont été observées pour le PL. Ces corrélations ont été trouvées pour le niveau de freezing à J2 et J13 en sommeil lent. Des corrélations ont aussi été trouvées pour l'indice de corrélation à J2 (sommeil lent) et à J13 (sommeil paradoxal). Concernant le NAcSh, le sigma du sommeil lent est positivement corrélé à l'indice de consolidation de J2. Plusieurs corrélations ont été observées avec le niveau de freezing : corrélations positives à J2 (sommeil lent et paradoxal) et négatives à J13 (sommeil lent et paradoxal).

3.3.3. Corrélations entre cohérences d'activité sigma (à J1) et performances aux rappels (J2 ou J13) de la mémoire de peur

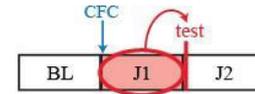
Un des objectifs principaux de cette thèse était d'étudier l'impact de la connectivité fonctionnelle entre aires limbiques, qui a lieu au cours du sommeil, sur la consolidation de la mémoire émotionnelle. Par conséquent, afin de voir si le niveau de communication entre les structures limbiques au cours des heures suivant le conditionnement (J1) pouvait influencer la consolidation de la mémoire de peur récente (J2) ou ancienne (J13), nous avons réalisé des

analyses corrélationnelles entre les cohérences d'activité LFP (dans la bande sigma) observables entre structures durant le sommeil à J1 et les performances aux rappels récent (J2, effectué par le groupe RC-S) et ancien (J13, effectué par les animaux RM-S).

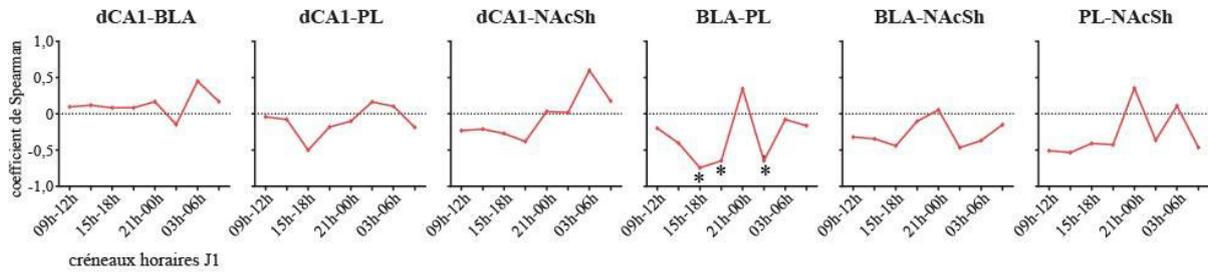
Corrélations entre les cohérences, dans la bande sigma, du sommeil lent post-apprentissage et les performances aux tests de rappel de la mémoire de peur récente ou ancienne

Nous nous sommes tout d'abord intéressés aux corrélations entre les cohérences dans la bande sigma du sommeil lent post-apprentissage et les performances lors du rappel de la mémoire de peur récente (**Figure 65**). Des corrélations négatives sont observées entre les quantités de *freezing* et ces cohérences d'activité LFP entre la BLA et le PL [15h-18h : $r = -0,7455$, $p = 0,0174$; 18h-21h : $r = -0,6485$, $p = 0,0490$; 00h-03h : $r = -0,6485$, $p = 0,0490$] (**Figure 65A**), mais pas pour les autres paires de structures considérées (dCA1-BLA, dCA1-PL, dCA1-NAcSh, BLA-NAcSh et PL-NAcSh). Différentes corrélations négatives sont néanmoins observées entre les cohérences dans la bande sigma du sommeil lent post-apprentissage (J1) et l'indice de consolidation (notamment pour la paire dCA1-PL à 15h-18h [$r = -0,8182$, $p = 0,0058$], pour la paire BLA-PL à 12h-15h [$r = -0,7455$, $p = 0,0174$] et pour la paire PL-NAcSh à 09h-12h [$r = -0,7364$, $p = 0,0128$] et à 15h-18h [$r = -0,7455$, $p = 0,0112$]) (**Figure 65B**). Ainsi, les cohérences d'activités entre structures limbiques dans la bande sigma du sommeil lent qui suivrait le conditionnement (J1) limiteraient la consolidation de la mémoire de peur récente. De plus, la cohérence BLA-PL en sommeil lent diminuerait aussi le niveau de *freezing* lors du rappel de la mémoire de peur récente. Nous devons noter ici que nous avons aussi étudié l'impact des cohérences dans les autres bandes de fréquences du sommeil lent (oscillations lentes, delta et bas gamma) sur la consolidation de la mémoire de peur récente, et ces données sont présentées en annexes (**Figure 98 page 301 à Figure 100 page 303**).

Corrélations entre les cohérences en sigma du SL à J1 et les performances à J2 (groupes RC)



A % de freezing



B indice de consolidation

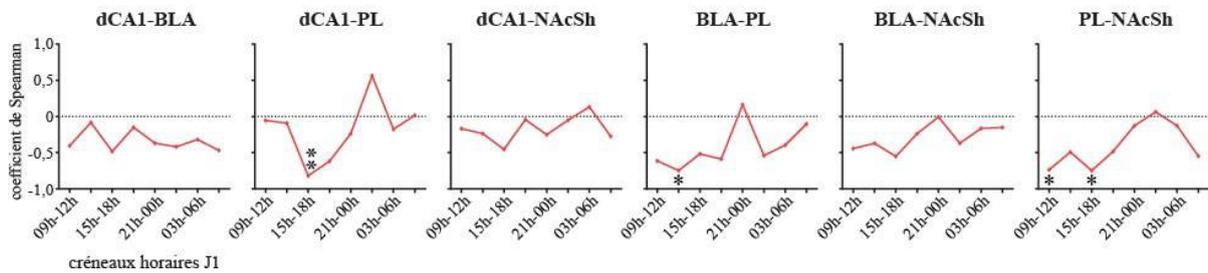


Figure 65. Corrélations entre les cohérences dans la bande sigma du sommeil lent à J1 et les performances au test de rappel de la mémoire de peur récente. **A.** Corrélations entre les cohérences en sigma à J1 et le pourcentage de freezing à J2. La cohérence BLA-PL est négativement corrélée au freezing à J2. Aucune corrélation significative n'a été trouvée pour les cohérences dCA1-BLA, dCA1-PL, dCA1-NAcSh, BLA-NAcSh et PL-NAcSh. **B.** Corrélations entre les cohérences en sigma à J1 et l'indice de consolidation à J2. Des corrélations négatives ont été trouvées pour les cohérences dCA1-PL, BLA-PL et PL-NAcSh.

SL : sommeil lent, BLA : amygdale basolatérale, dCA1 : aire CA1 dorsale, PL : cortex prélimbique, NAcSh : partie shell du noyau accumbens. Les étoiles indiquent la significativité des corrélations de Spearman. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

Afin de voir si les cohérences d'activités entre structures limbiques observées durant le sommeil lent post-conditionnement pouvaient influencer la consolidation de la mémoire de peur ancienne, nous avons corrélées ces cohérences post-apprentissage aux performances au rappel ancien de la mémoire de peur (**Figure 66**). Des corrélations positives sont observées entre le niveau de freezing et les cohérences d'activités pour les paires dCA1-NAcSh [00h-03h : $r = 0,7599$, $p = 0,0137$] et PL-NAcSh [06h-09h : $r = 0,6651$, $p = 0,0292$] (**Figure 66A**). Nous avons ensuite réalisé ces analyses corrélatives avec l'indice de consolidation (**Figure 66B**). Nous avons observé des corrélations positives pour les cohérences dCA1-BLA à 18h-21h [$r = 0,8091$, $p = 0,0039$], dCA1-NAcSh à 00h-03h et 06h-09h [00h-03h : $r = 0,6727$, $p = 0,0390$; 06h-09h : $r = 0,7818$, $p = 0,0105$] et BLA-PL à 09h-12h [$r = 0,7333$, $p = 0,0202$]. Les cohérences d'activité

entre différentes structures limbiques dans la bande sigma du sommeil lent post-apprentissage favoriseraient donc le niveau de *freezing* des animaux lors du rappel de la mémoire de peur ancienne ainsi que la consolidation de cette mémoire (voir également les résultats sur les autres bandes de fréquence présentées en annexe **Figure 98 page 301 à Figure 100 page 303**).

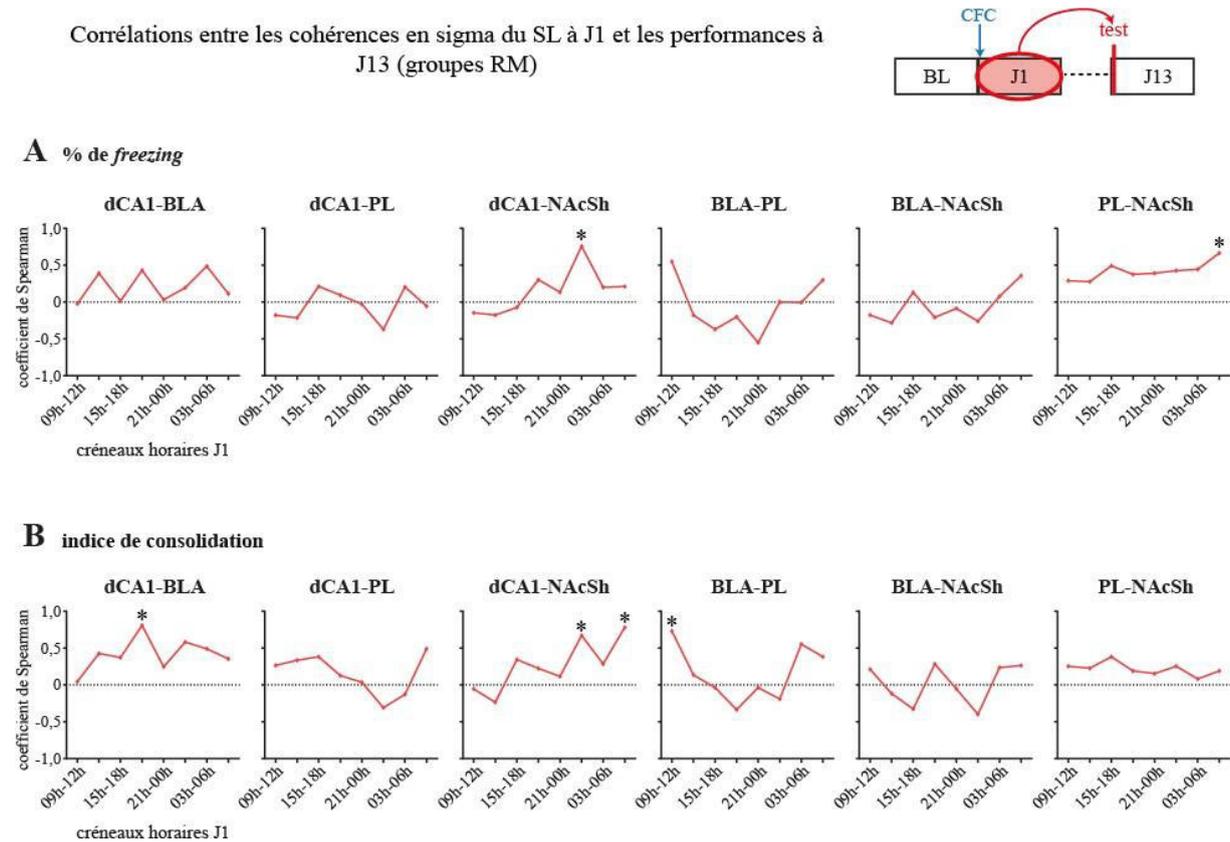


Figure 66. Corrélations entre les cohérences dans la bande sigma du sommeil lent post-apprentissage et les performances au test de rappel de la mémoire de peur ancienne. **A.** Corrélations entre les cohérences en sigma à J1 et le pourcentage de *freezing* à J13. Les cohérences dCA1-NAcSh et PL-NAcSh sont positivement corrélées à ces performances à J13. Dans la bande sigma, les cohérences dCA1-BLA, dCA1-PL, BLA-PL et BLA-NAcSh n'influencent pas le rappel de la mémoire de peur ancienne. **B.** Corrélations entre les cohérences en sigma à J1 et l'indice de consolidation entre J1 et J13. Des corrélations positives ont été trouvées pour les cohérences dCA1-BLA, dCA1-NAcSh et BLA-PL.

SL : sommeil lent, BLA : amygdale basolatérale, dCA1 : aire CA1 dorsale, PL : cortex prélimbique, NAcSh : partie shell du noyau accumbens. Les étoiles indiquent la significativité des corrélations de Spearman. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

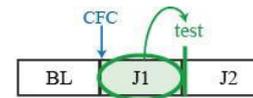
Corrélations entre les cohérences, dans la bande sigma, du sommeil paradoxal post-apprentissage et les performances aux tests de rappel de la mémoire de peur récente ou ancienne

Les cohérences d'activité entre structures limbiques pendant le sommeil paradoxal post-comportement (J1) ont ensuite été corrélées aux performances lors du rappel de la mémoire de peur récente (J2) (**Figure 67**). Tout d'abord, des corrélations positives sont apparues concernant la cohérence dCA1-NAcSh [06h-09h : $r = 0,8167$, $p = 0,0108$] et le niveau *freezing* (**Figure 67A**). Des corrélations négatives entre cohérence d'activité et quantité de *freezing* sont observées pour les paires BLA-NAcSh [18h-21h : $r = -0,6485$, $p = 0,0490$; 21h-00h : $r = -0,8061$, $p = 0,0072$] et PL-NAcSh [18h-21h : $r = -0,6636$, $p = 0,0306$]. De plus, la cohérence d'activité entre la BLA et le PL semble être corrélée aux quantités de *freezing* brut lors du test de rappel à J2 de manière positive au début de la phase lumineuse de J1 et de manière négative au début de la phase sombre de J1 [09h-12h : $r = 0,7212$, $p = 0,0234$; 21h-00h : $r = -0,6485$, $p = 0,0490$].

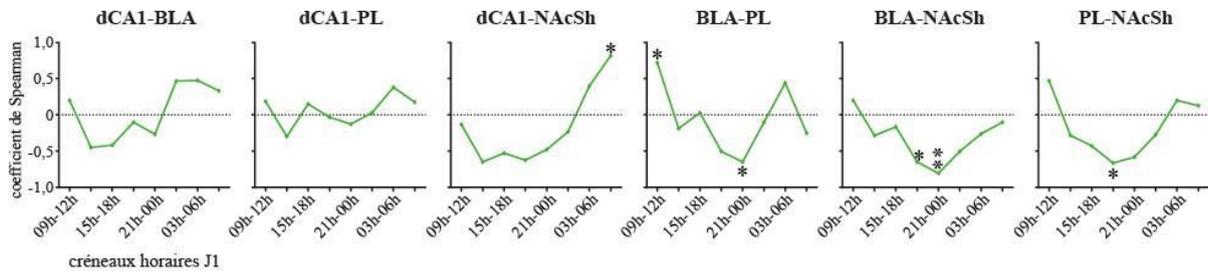
Les analyses de corrélations ont ensuite été réalisées à partir de l'indice de consolidation (**Figure 67B**). De nombreuses corrélations négatives ont été trouvées. Ces corrélations négatives sont observées pour les cohérences dCA1-BLA [09h-12h : $r = -0,7167$, $p = 0,0369$], dCA1-PL [12h-15h : $r = -0,6848$, $p = 0,0347$], dCA1-NAcSh [12h-15h : $r = -0,8833$, $p = 0,0031$] et BLA-NAcSh [12h-15h : $r = -0,7455$, $p = 0,0174$; 18h-21h : $r = -0,7818$, $p = 0,0105$; 21h-00h : $r = -0,6970$, $p = 0,0306$]. De plus, une corrélation positive est trouvée pour la cohérence BLA-PL à 09h-12h [$r = 0,6606$, $p = 0,0438$].

Ainsi, les cohérences d'activité entre structures limbiques dans la bande sigma du sommeil paradoxal post-apprentissage (J1) auraient principalement un effet limitant sur les niveaux de *freezing* et de consolidation estimés lors du rappel de la mémoire de peur récente (J2) (à part pour les paires BLA-PL et dCA1-NAcSh). Nous avons aussi étudié l'impact des cohérences dans les autres bandes de fréquences du sommeil paradoxal (thêta et bas gamma) post-apprentissage (J1) sur la consolidation (J2) de la mémoire de peur récente. Ces données sont présentées en annexes (**Figure 101 page 304 et Figure 102 page 306**).

Corrélations entre les cohérences en sigma du SP à J1 et les performances à J2 (groupes RC)



A % de freezing



B indice de consolidation

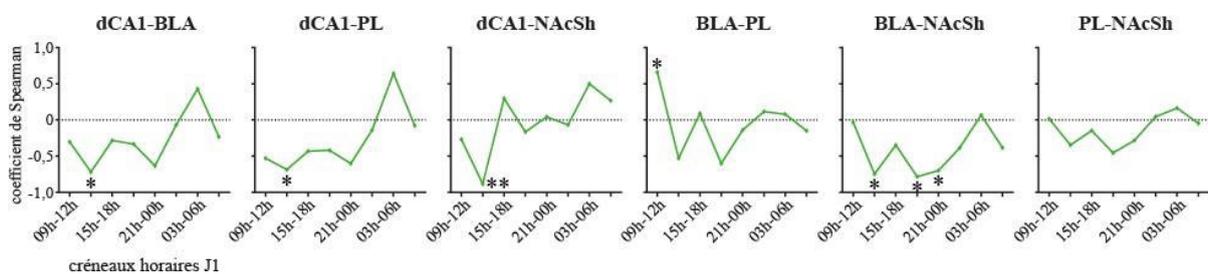


Figure 67. Corrélations entre les cohérences, dans la bande sigma, en sommeil paradoxal à J1 et les performances au test de rappel de la mémoire de peur récente. **A.** Corrélations entre les cohérences en sigma à J1 et le pourcentage de freezing à J2. La cohérence dCA1-NAcSh à J1 est positivement corrélée aux pourcentages de freezing à J2. Au contraire, les cohérences BLA-NAcSh et PL-NAcSh sont négativement corrélées aux pourcentages de freezing à J2. Concernant la cohérence BLA-PL, une corrélation positive a été trouvée au début de la phase lumineuse ainsi qu'une corrélation négative au début de la phase. Enfin, les cohérences dCA1-BLA et dCA1-PL ne sont pas corrélées aux performances mesurées au test de rappel à J2. **B.** Corrélations entre les cohérences en sigma à J1 et le pourcentage de freezing brut à J13. Nous avons principalement trouvé des corrélations négatives entre les cohérences (dCA1-BLA, dCA1-PL, dCA1-NAcSh, BLA-NAcSh) en sigma du sommeil paradoxal post-apprentissage et le niveau de consolidation au test ancien. Seule la cohérence BLA-PL est positivement corrélée à cet indice de consolidation.

SP : sommeil paradoxal, BLA : amygdale basolatérale, dCA1 : aire CA1 dorsale, PL : cortex prélimbique, NAcSh : partie shell du noyau accumbens. Les étoiles indiquent la significativité des corrélations de Spearman. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux corrélations potentiellement observables entre les cohérences d'activité entre structure limbiques pendant le sommeil paradoxal post-apprentissage (J1) et les performances au test de rappel de la mémoire de peur ancienne (J13) (**Figure 68**).

Des corrélations positives ont ainsi pu être observées entre le pourcentage de freezing et la cohérence d'activité dCA1-NAcSh [12h-15h : $r = 0,7380$, $p = 0,0120$; 18h-21h : $r = 0,6606$, $p = 0,0309$; 21h-00h : $r = 0,7153$, $p = 0,0164$] (**Figure 68A**). De plus, des corrélations négatives

sont apparues pour les cohérences dCA1-PL [00h-03h : $r = -0,6485$, $p = 0,0490$], BLA-NAcSh [15h-18h : $r = -0,6560$, $p = 0,0309$] et PL-NAcSh [00h-03h : $r = -0,6879$, $p = 0,0215$]. Nous avons dans un second temps effectué ces corrélations avec l'indice de consolidation (**Figure 68B**). Nous avons ainsi observé des corrélations positives entre les cohérences dCA1-PL [15h-18h : $r = 0,6273$, $p = 0,0440$], dCA1-NAcSh [15h-18h : $r = 0,7818$, $p = 0,0064$; 18h-21h : $r = 0,7091$, $p = 0,0182$; 21h-00h : $r = 0,6455$, $p = 0,0368$] et l'indice de consolidation calculé entre J1 et J13.

Les cohérences d'activité entre structures limbiques dans la bande sigma du sommeil paradoxal post-apprentissage (J1) favoriseraient donc la consolidation de la mémoire de peur ancienne et limiteraient au contraire le niveau de *freezing* des animaux lors du rappel de cette mémoire. Nous avons aussi analysé l'impact des cohérences dans les autres bandes de fréquences du sommeil paradoxal (thêta et bas gamma) post-apprentissage (J1) sur la consolidation de la mémoire de peur ancienne (J13). Ces données sont présentées en annexes (**Figure 101 page 304 et Figure 102 page 306**).

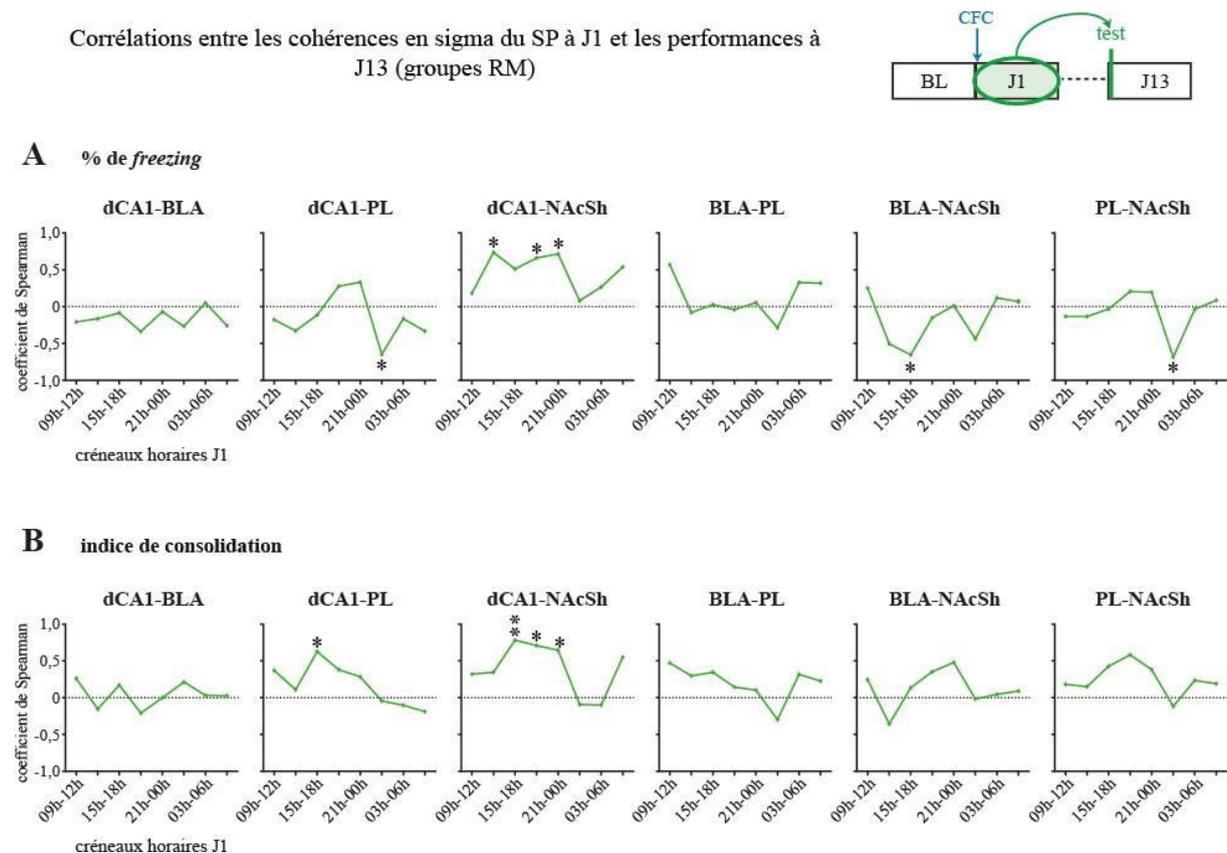


Figure 68. Corrélations entre les cohérences, dans la bande sigma, du sommeil lent post-apprentissage et les performances au test de rappel de la mémoire de peur ancienne. A. Corrélations entre les cohérences en sigma à J1 et le pourcentage de freezing à J13. Des corrélations positives ont été trouvées pour la cohérence dCA1-NAcSh. Des corrélations négatives sont observées pour les cohérences dCA1-PL, BLA-NAcSh et PL-NAcSh. Enfin, aucune corrélation négative n'a été trouvée

pour les cohérences dCA1-BLA et BLA-PL. **B.** Corrélations entre les cohérences en sigma à J1 et l'indice de consolidation entre J1 et J13. Des corrélations positives ont été trouvées pour les cohérences dCA1-PL et dCA1-NAcSh.

SP : sommeil paradoxal, BLA : amygdale basolatérale, dCA1 : aire CA1 dorsale, PL : cortex prélimbique, NAcSh : partie shell du noyau accumbens. Les étoiles indiquent la significativité des corrélations de Spearman. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

Les différentes corrélations significatives obtenues entre les cohérences en sigma du sommeil lent et du sommeil paradoxal et le niveau de stress ou de consolidation sont représentées dans la figure ci-dessous.

		dCA1-BLA	dCA1-PL	dCA1-NAcSh	BLA-PL	BLA-NAcSh	PL-NAcSh
sommeil lent	J2 freezing				-		
	J2 consolidation		-		-		-
	J13 freezing						+
	J13 consolidation			+	+		
sommeil paradoxal	J2 freezing				-	-	-
	J2 consolidation			-	+	-	
	J13 freezing		-	+			
	J13 consolidation		+	+			

Figure 69. Tableau récapitulatif des corrélations entre les cohérences dans la bande sigma et le niveau de freezing et de consolidation. De nombreuses corrélations ont été observées. Concernant le sommeil lent, des corrélations négatives ont été trouvées pour le rappel J2 et des corrélations positives ont été observées pour le rappel J13. Concernant le sommeil paradoxal, des corrélations aussi bien positives que négatives ont été observées à J2 et à J13.

3.4. PARTIE D : Modulation à long terme de l'activité sigma et de sa cohérence en sommeil lent et en sommeil paradoxal après apprentissage

Dans cette partie D de la section résultats, nous avons réalisé une étude descriptive de l'évolution de la puissance du rythme sigma ainsi de la cohérence dans cette bande de fréquences. Comme décrit dans la partie « décours temporel » de la section matériels et

méthodes, nous avons enregistré les signaux électrophysiologiques de nos animaux sur plusieurs jours : BL, J1, J2, J3, J4, J12 et J13. Nous avons donc étudié l'évolution de la puissance du rythme sigma et des cohérences dans ce rythme, au cours du sommeil lent et du sommeil paradoxal, dans nos quatre structures limbiques d'intérêt, sur l'ensemble de ces jours d'enregistrement. Le but de ces enregistrements était de déterminer si le conditionnement peut induire des changements à long terme des activités oscillatoires. En effet, dans la plus grande majorité des études mettant en lien activités oscillatoires et performances comportementales, seuls les signaux enregistrés au cours des heures précédant et suivant le conditionnement et/ou les rappels sont analysés (pour ensuite être généralement corrélés aux performances comportementales) (Axmacher et al., 2008; Datta and O'Malley, 2013; Delcasso et al., 2014; Karalis et al., 2016; Nishida et al., 2009; Popa et al., 2010). A notre connaissance, les activités oscillatoires n'ont encore jamais été étudiées sur plusieurs jours en continu (avant et après une tâche mnésique). Or, un conditionnement de peur contextuel est une tâche au cours de laquelle l'animal apprend (en un seul essai) à associer une peur à un environnement, et ce de manière durable. Il est donc possible qu'un apprentissage aussi robuste puisse induire un changement profond de l'activité cérébrale sur plusieurs jours après l'apprentissage. Il faut également noter que la nature homéostatique du sommeil (pour les quantités de sommeil, mais également pour la puissance des oscillations) oblige à suivre sur le long terme les réorganisations des oscillations après apprentissage. Ainsi la modulation de la puissance des ondes lentes du sommeil lent, qui constitue le paramètre le plus robuste du processus *S* (homéostasie), suggère l'existence de processus de régulation se déroulant sur plusieurs heures. La modulation de la puissance des oscillations peut donc dépendre de trois facteurs : le rythme circadien (processus *C*), l'homéostasie (processus *S*) et les modulations oscillatoires induites par l'apprentissage. Nous avons donc choisi de suivre l'activité oscillatoire de plusieurs aires limbiques sur plusieurs jours post-apprentissage.

3.4.1. Evolution de la puissance du rythme sigma du sommeil de la BL à J13

Nous avons donc étudié l'évolution de la puissance du rythme sigma du sommeil pendant plusieurs jours. Le but de ces enregistrements était de déterminer si un conditionnement pouvait induire des changements sur le long terme des activités oscillatoires.

Evolution de la puissance du rythme sigma du sommeil lent de la BL à J13

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à l'évolution de la puissance du rythme sigma du sommeil lent pour chaque structure limbique. Ainsi, nous décrivons l'évolution du sigma enregistré dans la BLA, puis dans dCA1, le PL, et nous finirons par une description du sigma enregistré dans le NAcSh.

Tout d'abord, dans les enregistrements de la BLA, nous remarquons que la puissance du sigma évolue de manière similaire de BL à J4 dans les groupes conditionnés (RC-S et RM-S) et contrôles (RC-NoS et RM-NoS) (*Figure 70AB*). En revanche, à partir de J12, on observe des différences concernant la puissance du sigma entre les groupes RC-NoS et RC-S (*Figure 70A*). En effet, alors que la puissance du sigma des animaux RC-S semble rester stable, celle des animaux RC-NoS est fortement diminuée. En conséquence, des différences significatives apparaissent entre ces deux groupes à J12 [00h-03h : $p = 0,0050$; 03h-06h : $p = 0,0320$] et J13 [18h-21h : $p = 0,0487$; 21h-00h : $p = 0,0163$].

En ce qui concerne la puissance du sigma enregistré dans dCA1, celle-ci évolue de manière relativement similaire entre le jour de BL et J4 dans les quatre groupes (*Figure 70AB*). En revanche, à J12 et J13, la puissance des oscillations du groupe RC-NoS semble être supérieure à celle du groupe RC-S. Chez les animaux RM-S, la puissance du sigma de dCA1 semble être relativement stable au cours des différents jours d'enregistrement (*Figure 70B*). On peut cependant noter que cette puissance semble légèrement diminuer à J2 et J3 ainsi qu'à J13. Chez les animaux RM-NoS, nous pouvons observer un phénomène intéressant. En effet, alors que la puissance du sigma est relativement stable pendant la BL, une analyse FFT (décrite dans les méthodes de ce chapitre) a révélé un rythme circadien de la puissance de cette oscillation à partir de J1 (c'est-à-dire à partir de l'exploration seule du contexte) (*Figure 70B*). Cette rythmicité circadienne semble disparaître par la suite à J12, mais pourrait éventuellement réapparaître à J13. Ainsi, l'exploration seule d'un nouveau contexte pourrait induire une modulation circadienne du rythme sigma. Cette exploration pourrait donc induire une synchronisation entre dCA1 et des structures cérébrales impliquées dans les rythmes circadiens (comme le noyau suprachiasmatique). Nous n'avons néanmoins pas observé ce rythme circadien chez les animaux RC-NoS. Cette différence de comportement oscillatoire entre les groupes RC-NoS et RM-NoS sera discutée dans la partie « discussion méthodologique » (page 262).

En ce qui concerne la puissance du sigma enregistré dans le PL, celle des animaux RC-NoS (**Figure 70A**) et RM-NoS (**Figure 70B**) reste assez stable de la BL jusqu'à J4. Cette puissance diminue ensuite légèrement à J12 et J13 par rapport à J4. Chez les animaux RC-S, de J2 à J4, la puissance du sigma semble augmenter (**Figure 70A**). Ainsi, à J4, on observe une différence significative de la puissance du sigma des RC-S et celle des RC-NoS [00h-03h : $p = 0,0356$]. Le rappel de la mémoire de peur récente semblerait donc induire une augmentation progressive de la puissance du sigma. A J12 et J13, la puissance du sigma du PL des animaux RC-S revient ensuite au niveau basal. Néanmoins, en raison de la diminution de cette puissance dans le groupe RC-NoS, une différence significative apparaît entre les groupes RC-S et RC-NoS à J12 [00h03h : $p = 0,0379$].

Dans le NAcSh, la puissance du sigma est relativement stable de la BL à J13 (**Figure 70AB**). Une diminution non significative est observée chez les animaux RC-S à partir de J1, donc suite au conditionnement, et se prolonge jusqu'à J4 (**Figure 70A**).

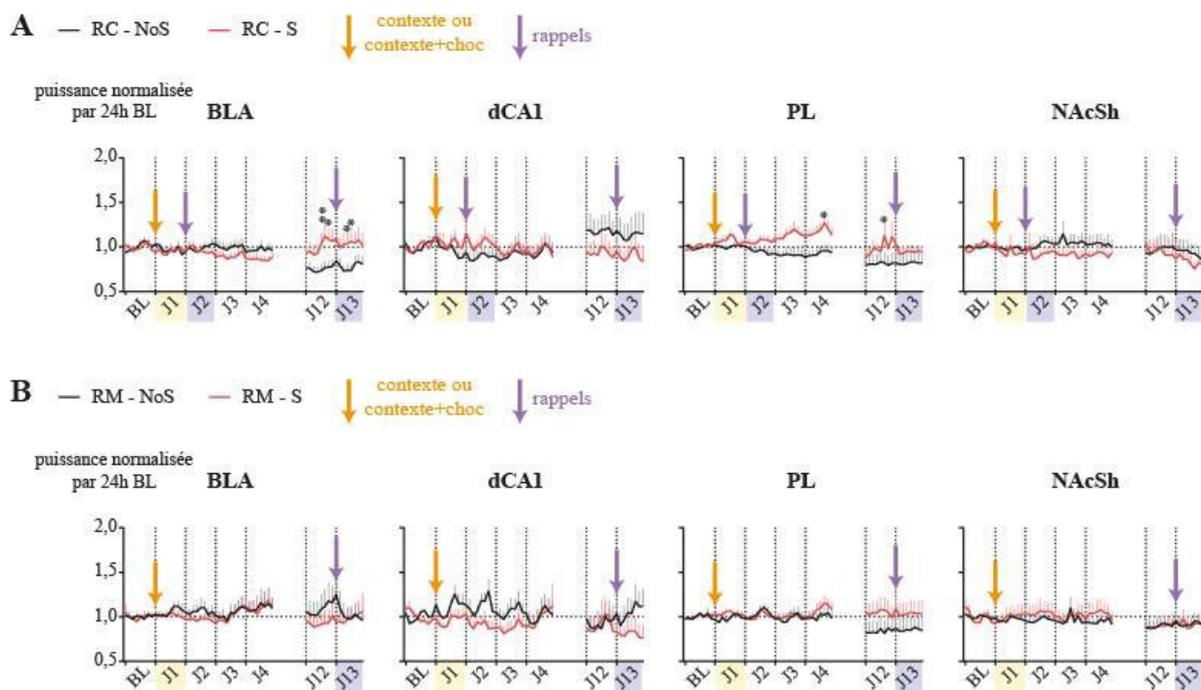


Figure 70. Evolution de la puissance du rythme sigma du sommeil lent de la BL à J13. A. Evolution de la puissance du sigma chez les animaux RC-NoS et RC-S. Dans la BLA, le sigma des RC-NoS diminue à J12 et J13 alors que celui des RC-S reste au niveau de base. Une diminution significative a donc été observée entre les groupes RC-NoS et RC-S à J12 et J13. Dans dCA1, la puissance du sigma des animaux RC-NoS est augmentée à J12 et J13 mais aucune différence significative n'est apparue entre les groupes RC-NoS et RC-S. Dans le PL, la puissance du sigma augmente progressivement de J2 à J4 chez les RC-S jusqu'à être significativement différente de celle des RC-NoS à J4. A J12 et J13 la puissance du sigma est diminuée chez les RC-NoS et est donc significativement inférieure à celle des RC-S à J12. Enfin, dans la NAcSh, la puissance du sigma est stable dans les deux groupes de la BL à

J13. B. Evolution de la puissance du sigma dans les groupes RM-NoS et RM-S. Dans la BLA, le sigma évolue de manière similaire de la BL à J4 entre les deux groupes RM-NoS et RM-S. Une légère augmentation de la puissance du sigma est observable à J4. Chez les RM-NoS, la puissance du sigma augmente à J12 mais n'est pas significativement différente de celle des animaux RM-S. Dans dCA1, un rythme circadien semble être déclenché suite à l'exploration seule du contexte chez les RM-NoS. Cette évolution circadienne de la puissance du sigma se prolonge au moins jusqu'à J4 mais semble être abolie à J12 et J13. Dans le PL, la puissance du sigma des animaux RM-S est très stable de la BL à J13. Dans le groupe RM-NoS, cette puissance est stable de BL à J4 puis est diminuée à J12 et J13. Enfin, dans le NAcSh, la puissance du sigma est stable dans les deux groupes de la BL à J13.

** ≤ 0,05 ; ** ≤ 0,01 ; *** ≤ 0,001 ; **** ≤ 0,0001.*

Nous avons aussi étudié le décours temporel des autres oscillations du sommeil lent (oscillations lentes, delta, bas gamma et haut gamma) sur l'intégralité des jours d'enregistrement (de la BL à J13). Ces données ont été représentées en annexes sur deux figures distinctes : évolution des oscillations du sommeil lent des groupes RC-NoS et RC-S (**Figure 103 – page 307**) et évolution des oscillations du sommeil lent des groupes RM-NoS et RM-S (**Figure 104 – page 309**).

Evolution de la puissance du rythme sigma du sommeil paradoxal de la BL à J13

Dans la BLA, la puissance du sigma des animaux RC-S semble légèrement diminuer à J1 et J3 (**Figure 71A**). Néanmoins, aucune différence significative n'apparaît ces jours-là entre les groupes RC-NoS et RC-S. Concernant les animaux RC-NoS, la puissance du sigma est stable de la BL à J4 puis semble être diminuée à J12 et J13. Ainsi, à J12, cette puissance est significativement plus faible dans le groupe RC-NoS par rapport au groupe RC-S [12h-15h : $p = 0,0032$]. Chez les animaux RM-S, la puissance du sigma augmente légèrement à J4 puis est diminuée à J12 et J13 (**Figure 71B**). Néanmoins, aucune différence significative n'est observée entre les groupes RM-NoS et RM-S.

Dans dCA1, il semblerait que la puissance du sigma du groupe RC-S augmente suite au conditionnement avant de revenir à un niveau bas à J4 (**Figure 71A**). Chez les animaux RM-S, la puissance du sigma est diminuée à J2, J3 et J13 (**Figure 71B**). Au contraire, la puissance de cette bande de fréquences augmente chez les RM-NoS à J13. Ainsi, à J13, la puissance du sigma du groupe RM-NoS est significativement supérieure à celle du groupe RM-S [06h-09h : $p = 0,0256$].

En ce qui concerne le rythme sigma enregistré dans le PL, celui-ci évolue selon un rythme circadien, et ce pour les quatre groupes de rats étudiés (**Figure 71AB**). A J12 et J13, on

observe en outre une augmentation de la puissance du sigma du PL dans le groupe RC-S et une diminution dans le groupe RC-NoS (**Figure 71A**). Ainsi, une différence significative est présente entre les groupes RC-S et RC-NoS pour ces deux jours d'enregistrement [J12-09h-12h : $p = 0,0045$; J12-00h-03h : $p = 0,0203$; J13-00h-03h : $p = 0,0166$]. Chez les RM-S, la puissance du sigma augmente légèrement à J12 et J13 alors que celle des RM-NoS diminue (**Figure 71B**). En revanche, aucune différence significative n'est observée entre ces deux groupes.

En ce qui concerne le sigma enregistré dans le NAcSh, la puissance de celui-ci semble diminuer à J1, J3, J4 et J13 dans le groupe RC-S (**Figure 71A**). Au contraire, celle des animaux RC-NoS reste stable de la BL à J13. Dans le groupe RM-S, la puissance est légèrement augmentée à J1 J2 et J3 puis diminuée à J12 et J13 (**Figure 71B**). Chez les animaux RM-NoS, cette puissance est diminuée à J4, J12 et J13. Néanmoins, aucune différence significative est observée entre les groupes RC-S et RC-NoS ainsi qu'entre les groupes RM-S et RM-NoS.

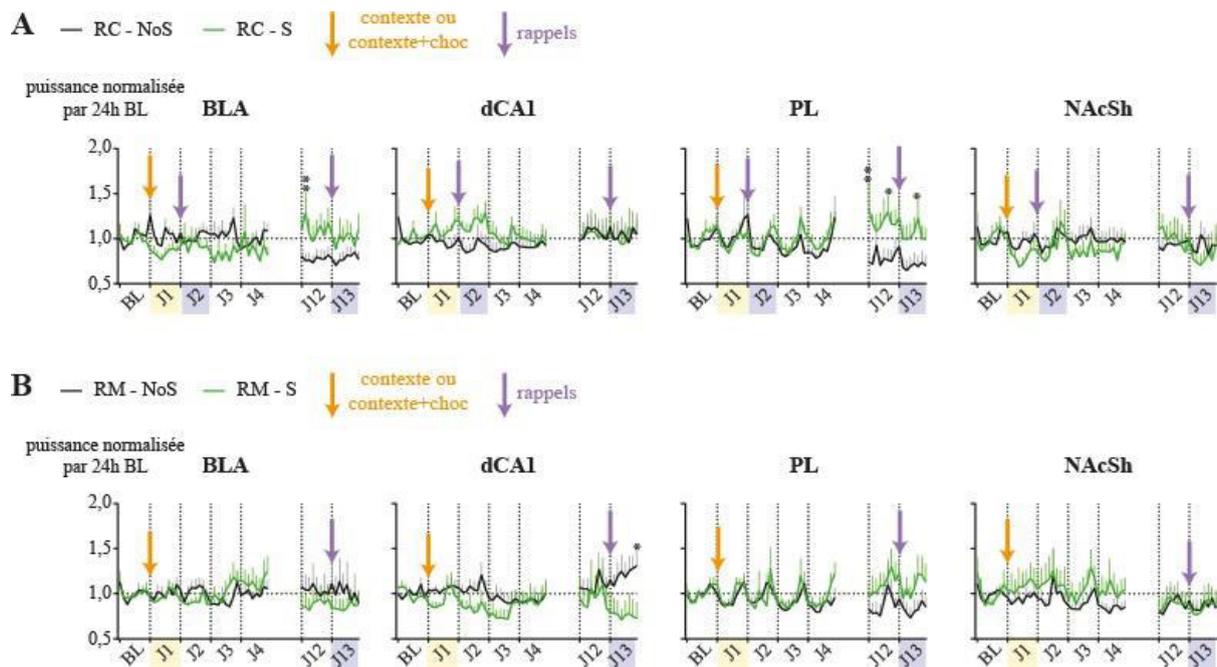


Figure 71. Evolution de la puissance du rythme sigma du sommeil paradoxal de la BL à J13. A. Evolution de la puissance du sigma chez les animaux RC-NoS et RC-S. Dans la BLA, la puissance du sigma des RC-NoS est significativement plus faible que celle des RC-S. Dans dCA1, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes bien que la puissance du sigma des RC-S tende à être augmentée à J2. Dans le PL, la puissance du sigma évolue de manière circadienne, de la BL à J13, dans les deux groupes. Enfin, dans le NAcSh, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes. **B.** Evolution de la puissance du sigma dans les groupes RM-NoS et RM-S. Dans la BLA, la puissance de sigma est relativement stable de la BL à J13 dans les deux groupes. Dans dCA1, cette puissance augmente à J13 chez les RM-NoS et diminue chez les RM-S. Ainsi, une différence significative apparaît entre ces deux groupes à J13. Dans le PL, la puissance du sigma évolue de manière circadienne

dans les deux groupes de la BL à J13. Enfin, dans le NAcSh, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes.

* $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

Nous avons aussi étudié le décours temporel des autres oscillations du sommeil paradoxal (thêta, bas gamma et haut gamma) sur l'intégralité des jours d'enregistrement (de la BL à J13). Ces données ont été représentées en annexes sur deux figures distinctes : évolution des oscillations du sommeil paradoxal des groupes RC-NoS et RC-S (*Figure 105 – page 310*) et évolution des oscillations du sommeil paradoxal des groupes RM-NoS et RM-S (*Figure 106 – page 311*).

3.4.2. Evolution de la cohérence d'activité dans le rythme sigma, pendant le sommeil, au cours des jours d'enregistrement

Evolution de la cohérence dans la bande sigma du sommeil lent des jours BL à J13

Concernant les mesures de cohérences pour les paires de structures dCA1-NAcSh, BLA-NAcSh et PL-NAcSh, nous pouvons observer qu'elles sont relativement stables de la BL à J13, et ce pour les quatre groupes de rats étudiés (*Figure 72*). La cohérence dCA1-BLA semble être augmentée suite à l'exploration du contexte chez les animaux RM-NoS. Néanmoins, cette augmentation n'est pas significative. Pour les cohérences dCA1-PL, nous pouvons observer qu'un rythme circadien (confirmé par une analyse FFT) est présent dès le jour de BL, mais semble être amplifié suite au conditionnement ou à l'exploration seule du contexte (*Figure 72AB*). Enfin, concernant les cohérences BLA-PL, le conditionnement ou l'exploration seule du contexte semble aussi amplifier un rythme circadien préexistant, mais uniquement chez les animaux RM-NoS et RM-S. En revanche, ce rythme circadien n'est pas observé dans les groupes ayant eu un rappel de la mémoire de peur récente (J2), c'est-à-dire chez les animaux RC-S et RC-NoS (*Figure 72A*). Cette différence de résultat entre les animaux RC et RM sera discutée dans la partie « discussion méthodologique » (page 262).

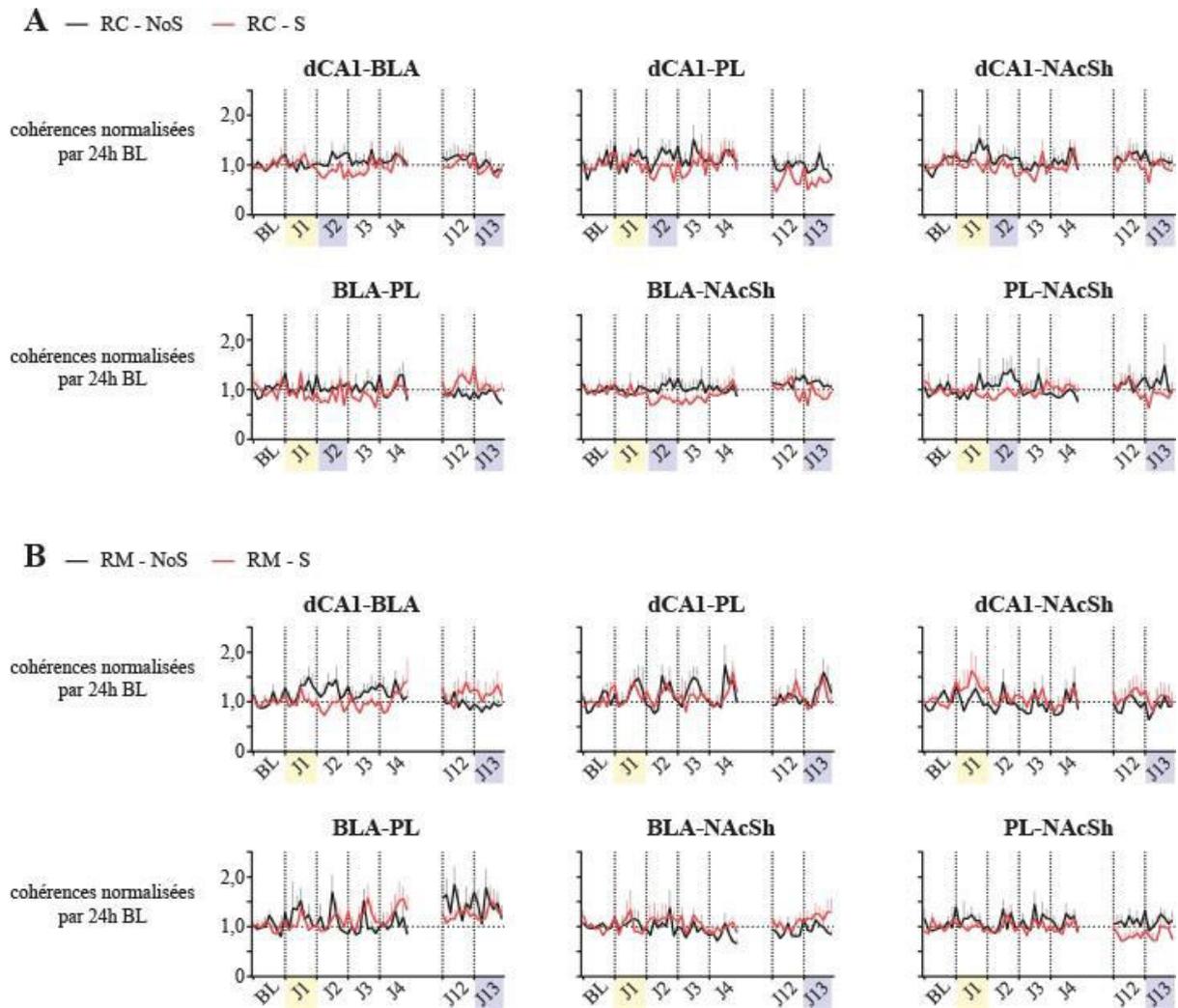


Figure 72. Evolution de la cohérence dans la bande sigma du sommeil lent de la BL à J13. A. Evolution de la cohérence en sigma chez les animaux RC-NoS et RC-S. Alors qu'un rythme circadien est observable au niveau de la cohérence dCAI-PL, les autres paires de cohérences semblent évoluer de manière stable de la BL à J13. **B.** Evolution de la cohérence en sigma chez les animaux RC-NoS et RC-S. Les mesures de cohérences dCAI-PL et BLA-PL évoluent selon un rythme circadien qui semble être amplifié suite à l'exploration seule du contexte ou suite au conditionnement. L'exploration seule du contexte semble induire une augmentation de la cohérence dCAI-BLA (chez les animaux RM-NoS). Enfin, les autres mesures de cohérences évoluent de manière stable de la BL à J13.
 $* \leq 0,05$; $** \leq 0,01$; $*** \leq 0,001$; $**** \leq 0,0001$.

Nous avons aussi étudié le dérours temporel des cohérences pour les autres oscillations du sommeil lent (oscillations lentes, delta et bas gamma) sur l'intégralité des jours d'enregistrement (de la BL à J13). Ces données ont été représentées en annexes sur deux figures distinctes : évolution des cohérences du sommeil lent des groupes RC-NoS et RC-S (**Figure 107 – page 312**) et évolution des cohérences du sommeil lent des groupes RM-NoS et RM-S (**Figure 108 – page 313**).

Evolution de la cohérence dans la bande sigma du sommeil paradoxal de la BL à J13

Nous avons ensuite étudié l'évolution de la cohérence d'activité entre les différentes structures limbiques d'intérêt dans la bande sigma durant le sommeil paradoxal, et ce de manière longitudinale, au cours des jours d'enregistrements, du jour de BL à J13. C'est de cette manière que nous avons constaté que l'ensemble des cohérences dans la bande sigma du sommeil paradoxal évolue selon un rythme circadien (confirmé par une analyse FFT) de la BL à J13, dans les quatre groupes (**Figure 73AB**). Le conditionnement de peur, l'exploration seule du contexte et les rappels de la mémoire de peur ne semblent en revanche pas influencer ces rythmes circadiens.

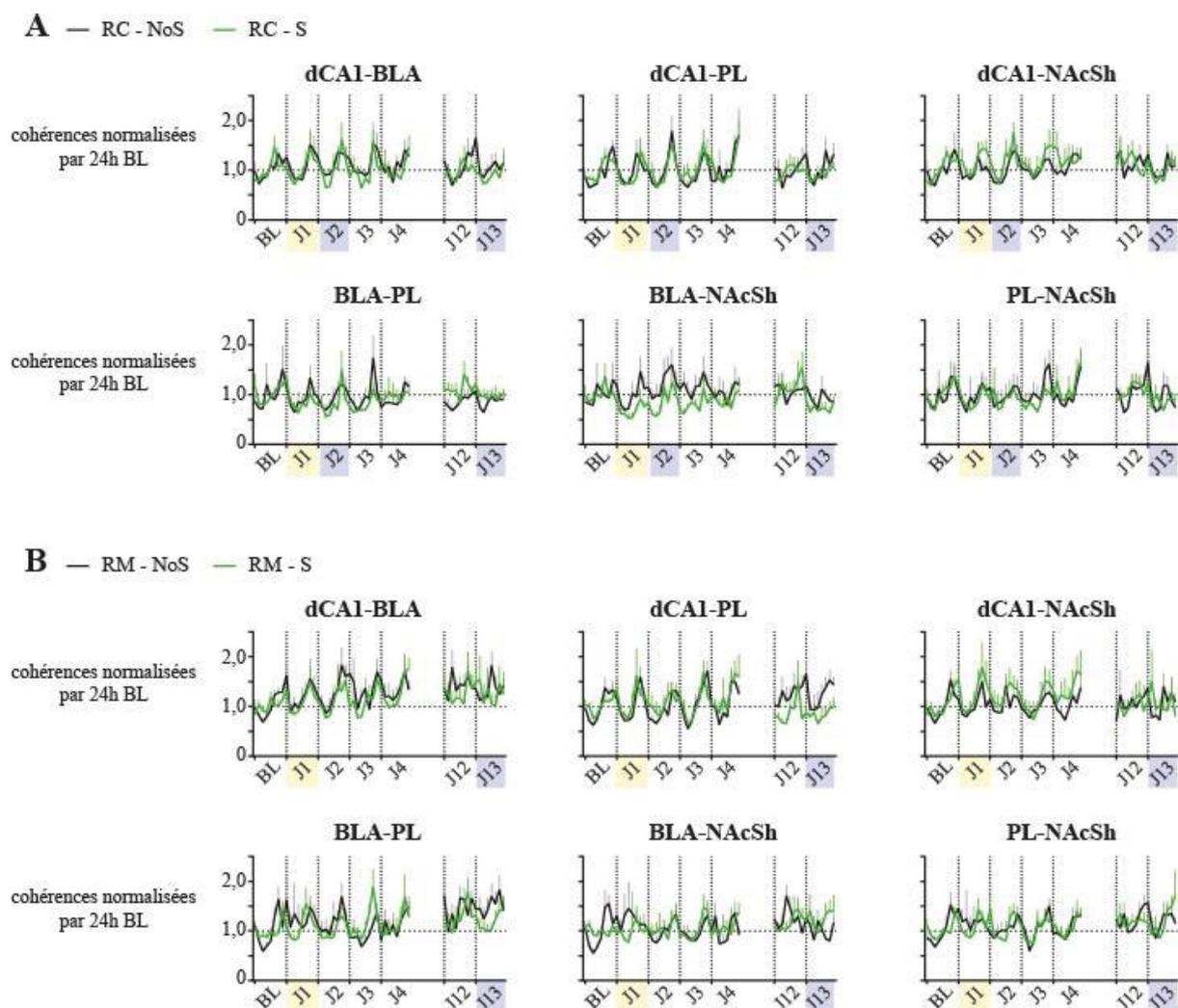


Figure 73. Evolution de la cohérence dans la bande sigma du sommeil paradoxal de la BL à J13. A. Evolution de la cohérence en sigma chez les animaux RC-NoS et RC-S. Toutes les cohérences étudiées évoluent selon un rythme circadien de la BL à J13. **B.** Evolution de la cohérence en sigma chez les animaux RC-NoS et RC-S. Toutes les cohérences étudiées évoluent selon un rythme circadien de la BL à J13.

* $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

Nous avons aussi étudié le décours temporel des cohérences dans les autres bandes de fréquence du sommeil paradoxal sur l'intégralité des jours d'enregistrement (de la BL à J13). Ces données ont été représentées en annexes sur deux figures distinctes : évolution des cohérences du sommeil paradoxal des groupes RC-NoS et RC-S (*Figure 109 – page 314*) et évolution des cohérences du sommeil paradoxal des groupes RM-NoS et RM-S (*Figure 110 – page 315*).

4. DISCUSSION

4.1. Discussion méthodologique

Stabilité des enregistrements à long terme

Dans les résultats de cette étude, la puissance de certaines oscillations (*Figure 103 page 307 à Figure 106 page 311*) au début de J12 est parfois différente de celle enregistrée à la fin de J4. Comme nous n'avons pas réalisé d'enregistrement entre ces deux jours, il nous est, à ce stade, impossible de conclure sur ces différences. Ces dernières peuvent être la conséquence d'un processus physiologique. En effet, pendant cette période (J4-J12), des modifications du signal peuvent avoir eu lieu en lien avec notre tâche comportementale. Cette différence peut aussi être la conséquence d'un problème méthodologique. Il est possible qu'en débranchant nos animaux à J4 et en les rebranchant pour la fin des enregistrements (J12-J13), que cela ait provoqué un léger déplacement des électrodes dans le cerveau. Des zones légèrement différentes auraient ainsi été enregistrées entre la première et la dernière partie des enregistrements donnant notamment lieu à des différences de signal. Néanmoins, il est intéressant de noter que l'enregistrement de certaines oscillations semble être très stable entre J4 et J12. En effet, un problème méthodologique aurait normalement affecté nos enregistrements de manière globale (sur toutes les voies, structures et paires de cohérence considérées) et non locale. Cette observation nous laisserait donc penser que les modifications observées entre J4 et J12 pourraient donc bien être physiologiques en lien avec le processus de consolidation mnésique.

Hétérogénéité des distributions

Un autre aspect qui doit être noté dans les analyses des enregistrements est l'hétérogénéité de la distribution à long terme des puissances entre les groupes. Dans la partie D de ce chapitre, nous avons observé, à la **Figure 70** (page 256) qu'un rythme circadien de la puissance du sigma enregistré dans dCA1 pendant le sommeil lent apparaît dès J1 après l'exploration du contexte chez les animaux RM-NoS. En revanche, nous n'avons pas observé cela chez nos animaux RC-NoS. De même, à la **Figure 72** (page 260), nous avons observé que la cohérence BLA-PL, en sommeil lent, des animaux RM développait un rythme circadien après le conditionnement ou l'exploration simple du contexte. Cependant, cela n'a pas été observé chez nos animaux RC. Il semblerait donc qu'il y ait une grande variabilité interindividuelle concernant la modulation de ces oscillations circadiennes. Nous conduirons des analyses statistiques (en utilisant notamment les statistiques circulaires) animal par animal pour déterminer d'une part, s'il existe un rythme circadien dans l'ensemble de la population des rats et si d'autre part, il existe des décalages de phase entre animaux dans ce rythme circadien en BL qui serait recalés en phase par le conditionnement ou l'exposition au contexte.

Normalisation des données de cohérences

Dans cette étude, nous avons tout d'abord montré des tracés de cohérences sans aucune normalisation (**Figure 50 – page 228**). Des niveaux de cohérences faibles, particulièrement en sommeil lent, peuvent être observés sur ces graphiques : environ 0,05 en sommeil lent et 0,10 à 0,40 en sommeil paradoxal. Même calculée avec des enregistrements référentiels dans la bande de fréquence des ondes lentes (ondes lentes et delta), la cohérence en sommeil lent est faible par rapport à la cohérence dans la même bande de fréquence à l'éveil (Fernandez et al., 2016). Dans notre étude, afin de nous affranchir du phénomène de conduction volumique, nous avons choisi de calculer la cohérence à partir d'enregistrements en différentiel. Comme une étude de notre équipe l'a montré précédemment, pendant le sommeil paradoxal, l'utilisation de signaux enregistrés en différentiel (par rapport à l'utilisation d'enregistrements en référentiel) réduit les valeurs de cohérence obtenues pour les ondes thêta propagées par conduction volumique mais pas les ondes sigma qui sont probablement générées localement (Meyer et al., 2018). Cette technique d'enregistrement différentiel peut donc expliquer pourquoi certaines de nos valeurs de cohérence en sommeil lent sont plus faibles que dans la littérature. De plus, concernant les mesures effectuées en sommeil lent, nous tenons à rappeler que nous n'avons

pas ciblé spécifiquement les événements fuseaux. Nous nous sommes effectivement intéressés à l'activité présente dans l'ensemble de la bande sigma. De ce fait, nous obtenons des valeurs de cohérences plus faibles que si nous avions ciblé nos calculs sur les événements phasiques (fuseaux). Etant donné l'importance des fuseaux dans la consolidation mnésique, nous étudierons ces fuseaux et la cohérence au sein du réseau limbique pendant ces événements phasiques, par la suite.

Enfin, dans ce chapitre 2, nous avons étudié le décours temporel de nos cohérences à partir de mesures normalisées sur les 24 heures de *baseline*. En conséquence, nous obtenons des valeurs proches de 1 dans les graphiques représentant l'évolution des cohérences au cours du temps. Il s'agit donc bien, sur ces graphiques, de valeurs normalisées, et non de valeurs de cohérences réelles. Nous avons pris la décision de réaliser cela principalement en raison de l'hétérogénéité des données. Néanmoins, il s'agit ici d'analyses préliminaires. Nous voulions étudier le décours temporel de nos valeurs de cohérences par rapport à la *baseline*. Dans le futur, des analyses plus fines seront effectuées à partir des données de cohérences réelles. Nous pourrions notamment distinguer les animaux avec de faibles cohérences de ceux présentant de fortes cohérences. Cela pourrait nous donner des informations complémentaires concernant l'importance du niveau de cohérence, au sein d'un réseau limbique, dans la capacité d'apprentissage et de consolidation des animaux.

4.2. Discussion des performances comportementales

Dans ce chapitre consacré à la mémoire de peur, nous avons utilisé différents paramètres pour estimer cette mémoire de peur : un pourcentage de *freezing* (quantifié à J1, J2 et J13) ainsi qu'un index de consolidation (quantifier comme une différence entre le pourcentage de *freezing* mesuré aux rappels (J2 ou J13) et le pourcentage estimé à J1). Le pourcentage de *freezing* est généralement utilisé comme index de rappel d'un animal lorsqu'il est replacé dans le contexte pour lequel il est préalablement conditionné. Néanmoins, il nous semble que l'augmentation de *freezing* entre la session de conditionnement et celle de rappel refléterait de manière beaucoup plus importante la force de rappel, et surtout le niveau de consolidation mnésique vis-à-vis de cette mémoire de peur. En effet, la mémoire de peur, comme on l'a évoqué en introduction, se stabilise, se consolide avec le temps. L'augmentation du niveau de *freezing* que nous voyons au cours du temps pourrait donc refléter cette augmentation accrue, cette consolidation de la

mémoire de peur qu'a développé l'animal pour le contexte qui, avant le conditionnement, était neutre. C'est la raison pour laquelle la différence de pourcentage de *freezing* entre sessions de conditionnement et rappel représenterait plutôt un indice de consolidation. Dans la littérature, ainsi que dans notre étude, une augmentation *freezing* est classiquement observée entre la session de conditionnement et le ou les rappel(s) (Phillips and LeDoux, 1994; Shumyatsky et al., 2005). C'est cette augmentation de *freezing* qui représenterait le niveau de consolidation. En effet, un animal ayant consolidé l'information de peur présenterait un niveau de *freezing* plus important au test de rappel de la mémoire par rapport à la session de conditionnement. Au contraire, un animal n'ayant pas associé la peur au contexte présenterait, au rappel, de ce fait un niveau de *freezing* égal ou plus faible que pendant la session de conditionnement. Nous avons donc choisi de calculer, pour chaque animal, une différence de *freezing* entre le rappel et le conditionnement afin d'estimer le niveau de consolidation de la mémoire de peur. Nous avons ainsi pu constater à la **Figure 41** (page 216), que les animaux conditionnés présentent bien une augmentation de leur niveau de *freezing* entre le conditionnement et le rappel de la mémoire de peur. Au contraire, les animaux contrôles ne présentent pas d'augmentation de *freezing*. Ces résultats montrent que les animaux contrôles n'ont pas associé (tout du moins consolidé) une peur au contexte. Néanmoins, nous avons pu constater que nos animaux contrôles présentaient un niveau de *freezing*, certes faible mais non nul, lors du conditionnement et des rappels. Ces animaux n'ayant pas associé de peur au contexte, nous en avons déduit qu'il s'agissait d'un stress résiduel dû au fait de les avoir manipulés et changés de contexte (retrait de la litière, mise en place du baril et positionnement des animaux dans le baril). Nous en avons donc conclu que le pourcentage de *freezing* (quantifié aussi bien à J1 qu'aux rappels J2 et J13) serait représentatif d'un niveau de stress. C'est pour ces raisons que nous avons choisid'analyser ces deux variables (l'une reflétant le stress et l'autre la consolidation) dans la partieC de ce chapitre.

Comme nous l'avons expliqué dans les méthodes de ce chapitre, afin de calculer l'indice de consolidation, nous avons réalisé une différence entre le pourcentage de *freezing* calculé sur l'ensemble de la session J1 et le pourcentage de *freezing* de l'ensemble de la session de rappel (J2 ou J13). Néanmoins, nous aurions pu calculer cet indice de consolidation différemment. En effet, les animaux conditionnés (groupe S) ne peuvent associer une peur au contexte seulement après avoir reçu le premier choc. De plus, avant le choc1, les animaux contrôles et conditionnés présentent le même pourcentage de *freezing*. Ce n'est qu'après ce premier choc que les animaux conditionnés (groupe S) présenteront un pourcentage de *freezing* plus élevé que les animaux

contrôles (groupe NoS). Nous déterminerons avec des modèles statistiques l'impact de ces différentes modalités de calcul de cet indice de consolidation.

Comme indiqué ci-dessus, nous avons également quantifié les vocalisations ultrasoniques pendant le conditionnement et l'exposition au nouveau contexte. Nous observons, une augmentation des vocalisations des animaux lors du rappel, par rapport au conditionnement, signifiant que les animaux ont associé le contexte à une situation aversive. En ce sens, bien que les ultrasons ne soient pas un marqueur de la peur, ils pourraient malgré tout indiquer le niveau de consolidation des animaux et donc être utilisés dans ce but.

4.3. Discussion des modifications des quantités de sommeil et de leur impact sur la consolidation de la mémoire de peur

Dans cette étude, nous avons constaté que les quantités de sommeil paradoxal et de sommeil lent étaient affectées par le conditionnement de peur au contexte (*Figure 45 – page 221*). En effet, concernant les quantités de sommeil paradoxal des animaux conditionnés, nous avons observé une diminution à 09h-12h ainsi que des augmentations à 15h-18h, à 18h-21h et à 21h-00h. Concernant le sommeil lent des animaux conditionnés, nous avons observé une diminution de ses quantités à 09h-12h ainsi qu'à 00h-03h. De plus, une augmentation des quantités de sommeil lent a été observée à 06h-09h.

Tout d'abord, nous avons observé une diminution des quantités de sommeil paradoxal au cours des trois premières heures qui suivent le conditionnement. Cette diminution des quantités de sommeil paradoxal post-apprentissage est en accord avec des données décrites dans la littérature (Sanford et al., 2003, 2001). Dans l'étude de Sanford et collaborateurs publiée en 2001, des rats présentaient une diminution de leurs quantités de sommeil paradoxal au cours des deux heures suivant un apprentissage de peur (Sanford et al., 2001). Cependant, dans cette même étude, les auteurs ont observé que les quantités de sommeil lent n'étaient pas affectées par cet apprentissage de peur. Or, nous avons nous aussi observé que les quantités de sommeil lent mesurées au cours des trois premières heures de J1 étaient diminuées par le conditionnement de peur comme notre équipe a déjà pu le montrer dans une étude récente (Ravassard et al., 2016). Dans leur étude, Sanford et collaborateurs utilisaient un protocole de conditionnement différent du nôtre. En effet, dans cette étude, les chocs électriques étaient

associés à des impulsions lumineuses. De plus, leur protocole était bien plus stressant pour les animaux que celui que nous avons mis en place. Effectivement, lors de leur session de conditionnement, les rats recevaient quinze chocs électriques de 0,5 s à 0,5 mA (alors que nous n'en délivrons que deux). Nos protocoles étant différents, des résultats divergents concernant les quantités de sommeil (notamment de sommeil lent) peuvent donc être observés entre l'étude de Sanford et la nôtre. Fait notable nous avons montré que l'exposition au contexte seul diminue également les quantités de sommeil, ce qui suggère que ces modulations ne sont pas dépendantes de la mémoire émotionnelle.

Nous avons observé ultérieurement une augmentation des quantités de sommeil paradoxal qui est certainement due en partie à un phénomène de rebond homéostatique avec récupération de la dette de sommeil paradoxal. En effet, après le conditionnement (ou l'exploration seule du contexte), des diminutions précoces des quantités de sommeil paradoxal sont observées. Nous pouvons imaginer que ces augmentations plus tardives des quantités de cet état de vigilance correspondent à un phénomène compensatoire (de « rebond » de sommeil paradoxal) de cette diminution initiale. Ce rebond de sommeil paradoxal est plus précoce dans le groupe conditionné que dans le groupe contrôle. Ces résultats confirment ceux de nombreuses études montrant une augmentation des quantités de sommeil paradoxal après un apprentissage de peur (Fishbein et al., 1974; Smith, 1995; Smith et al., 1974; Smith and Lapp, 1986). Smith et ses collaborateurs ont par exemple observé une augmentation des quantités de sommeil paradoxal entre 9h et 12h post-apprentissage (Smith, 1995). Dans notre étude, nous avons observé une augmentation des quantités de sommeil paradoxal dans le créneau horaire 15h-00h (heures réelles), correspondant au créneau 6h-15h post-apprentissage (avec 0 pour l'heure du conditionnement). Nous avons donc bien observé des augmentations de sommeil paradoxal plusieurs heures après le conditionnement, comme Smith et collaborateurs, mais sur une fenêtre temporelle plus large que celle étudiée par ces auteurs.

Ainsi, nous avons observé des diminutions des quantités de sommeil paradoxal juste après le conditionnement de peur (comme évoqué précédemment) mais aussi des augmentations entre 6h et 15h post-conditionnement. Ces créneaux horaires propices aux augmentations des quantités de sommeil paradoxal post-apprentissage ont été appelées « fenêtres de sommeil paradoxal » (ou « *paradoxical sleep windows* »). Il s'agirait de fenêtres temporelles critiques pour la consolidation mnésique (Ambrosini et al., 1988; Fishbein et al., 1974; Gutwein and Fishbein, 1980; Hennevin and Hars, 1987; Lucero, 1970; Smith et al., 1980; Smith and Butler, 1982). En effet, selon les apprentissages mis en jeu, des fenêtres temporelles peuvent être

décrites. Ces créneaux horaires seraient tout particulièrement sensibles aux modifications (par exemple, des privations) des quantités de sommeil paradoxal. De plus, le sommeil paradoxal qui aurait lieu pendant ces périodes définies influencerait fortement la consolidation mnésique (Smith and Butler, 1982). Cependant ces travaux ne proposent qu'une analyse statique et ne montrent pas la dynamique de la modulation des quantités de sommeil paradoxal, ce qui empêche d'analyser la composante homéostatique du sommeil paradoxal. Il serait intéressant d'examiner l'ensemble de la réorganisation homéostatique du sommeil paradoxal sur un ou plusieurs jours afin de déterminer si ce n'est pas plutôt la pression de sommeil paradoxal (évaluée au cas par cas par la dette et le rebond de cet état de vigilance) qui contribuerait à la régulation positive des performances mnésiques.

Nous avons également trouvé des diminutions (entre 0h et 3h ainsi qu'entre 15h et 18h post-apprentissage) suivies d'augmentations plus tardives (entre 21h et 24h post-apprentissage) des quantités de sommeil lent enregistrées après le conditionnement. Il est probable qu'il existe aussi une régulation homéostatique de cet état de vigilance après le conditionnement (les augmentations correspondraient alors à des rebonds de sommeil lent survenant afin de compenser les diminutions ayant eu lieu précédemment). Ainsi, tout comme il existe des « *paradoxical sleep windows* », nous pouvons imaginer qu'il existerait des « *slow-wave sleep windows* ». Un article publié par Lu et collaborateurs semble d'ailleurs aller dans ce sens (Lu et al., 2018). Dans cette étude, les auteurs ont induit, de manière artificielle chez le rongeur, du sommeil lent grâce à des stimulations optogénétiques des neurones GABAergiques de la zone parafaciale du tronc cérébral (une aire qui serait impliquée dans la genèse du sommeil lent). Les animaux étaient tout d'abord soumis à une tâche de mémoire spatiale (reconnaissance d'objets, labyrinthe en Y ou conditionnement de peur au contexte). Suite à la phase de présentation, des stimulations optogénétiques étaient effectuées pendant 30 minutes à différents intervalles de temps. Les auteurs ont ainsi constaté que seules les stimulations optogénétiques effectuées juste après l'encodage ou 15 minutes après ce dernier favorisaient la consolidation mnésique. Les stimulations effectuées à d'autres créneaux horaires ne semblaient pas, quant à elles, influencer la consolidation de la mémoire spatiale. Nos résultats rejoignent donc ceux de Lu et collaborateurs et semblent confirmer l'existence de « *slow-wave sleep windows* » immédiatement après l'apprentissage.

Dans un second temps, nous avons tenté de savoir si les quantités de sommeil post-conditionnement (mesurées à J1) pouvaient impacter les performances aux rappels de la

mémoire de peur récente (J2) et ancienne (J13) (*Figure 59 – page 239*). Nous avons ainsi observé que les quantités de sommeil lent enregistrées entre 15h et 18h (heures réelles) sont positivement corrélées à la consolidation de la mémoire de peur récente (estimée par l'indice de consolidation). En revanche, les quantités de sommeil lent ne semblent pas être corrélées à la consolidation à long terme de la mémoire de peur ancienne. Concernant le sommeil paradoxal, il semblerait que ses quantités favorisent le *freezing* des animaux lors des rappels J2 et J13 mais ne soient pas corrélées à la consolidation de la mémoire récente ou ancienne (évaluée avec l'indice de consolidation) en tant que telle.

Nous avons tout d'abord corrélié les quantités de sommeil post-apprentissage aux performances lors du rappel à J2. En réalisant ces corrélations, nous voulions savoir si les quantités de sommeil post-conditionnement pouvaient faciliter la consolidation d'une mémoire de peur récente. Nous avons observé que les quantités de sommeil lent post-apprentissage (à J1) étaient positivement corrélées aux performances des animaux conditionnés lors du rappel à J2. Selon ce résultat, les quantités de sommeil lent observées entre 6h et 9h post-apprentissage favoriseraient la consolidation d'une mémoire de peur récente. Une autre « *slow-wave sleep windows* » existerait donc plusieurs heures après l'encodage de la mémoire de peur. De plus, nous avons constaté que les quantités de sommeil paradoxal ne seraient pas directement corrélées à la consolidation de la mémoire de peur (évaluée par notre indice de consolidation), mais plutôt aux quantités de *freezing* (pouvant refléter un niveau de stress, selon nous) des animaux. Il a été montré que le sommeil était important dans la réactivité émotionnelle (Horne, 1985). Cependant, dans notre étude, nous observons une corrélation positive entre les quantités de sommeil paradoxal et le niveau de *freezing* des animaux. Ainsi, plus les quantités de sommeil paradoxal augmentent après le conditionnement et plus les animaux « *freezent* » aux rappels.

Nous avons donc mis en évidence un lien entre quantités de sommeil et consolidation mnésique. Nous devons maintenant effectuer des analyses plus précises des quantités de sommeil afin de déterminer si le processus *S* (homéostasie du sommeil induite par la tâche comportementale), et éventuellement le processus *C* (circadien), sont corrélés – et de quelle manière – aux performances de mémoire à long terme récente et ancienne.

4.4. Rôle de l'activité sigma pendant le sommeil lent dans la consolidation de la mémoire de peur récente et ancienne

Dans ce chapitre 2, nous avons constaté que la puissance du sigma du sommeil lent est augmentée dans le PL à J1, par rapport à la BL (**Figure 49 – page 228**). Ce résultat est particulièrement intéressant car il suggère qu'une aire corticale qu'on sait impliquée dans les processus de consolidation à long terme (systémique) d'une mémoire ancienne (Kitamura et al., 2017) est sélectivement activée de manière précoce dès le premier créneau de sommeil qui suit le conditionnement. Il est important de noter que cette puissance de l'activité sigma persiste et reste potentialisée pendant plusieurs heures. Des analyses des oscillations cycle par cycle permettront d'indiquer si cette activité correspond à une activité de fuseaux. De manière intéressante, les oscillations sigma du PL sont liées à l'activité des interneurons GABAergiques de cette aire cérébrale (Peyrache et al., 2011). Il serait donc intéressant d'enregistrer dans le PL l'activité de ces interneurons GABA, souvent identifiables par leur *pattern* de décharge, et de déterminer si leur activité est augmentée et maintenue pendant une longue durée après le conditionnement. De plus, cette augmentation pourrait être sélective (spécifique du PL) puisque la puissance du sigma du sommeil lent que nous avons enregistré dans les autres structures limbiques (dCA1, BLA, NAcSh) n'est pas modifiée après le conditionnement.

Nous avons corrélié la puissance du sigma du sommeil lent post-conditionnement aux performances lors des rappels de la mémoire de peur récente et ancienne. Concernant le PL, nous avons uniquement observé des corrélations négatives (**Figure 64 – page 246**). En effet, la puissance du sigma du sommeil lent enregistré dans le PL semble être négativement corrélée au niveau de *freezing* des animaux à J2 et J13 ainsi qu'à leur indice de consolidation à J2. Ces analyses corrélatives entre le sigma du sommeil lent post-apprentissage et les performances en mémoire de peur, nous conduisent à tirer plusieurs conclusions. Concernant le sigma enregistré pendant le sommeil lent post-encodage, il semblerait que cette bande de fréquences pourrait participer principalement à la diminution du *freezing* lors des rappels de la mémoire de peur récente et ancienne. De plus, le sigma du sommeil lent post-apprentissage influencerait la consolidation de la mémoire récente plus que la consolidation de la mémoire ancienne. En somme, l'augmentation précoce de l'activité du PL en sommeil lent pourrait être impliquée

dans la consolidation de la mémoire récente plus que dans celle de la mémoire ancienne. Ce résultat reste pourtant assez incompatible avec la théorie standard de la consolidation qui suggère une implication du PL dans la consolidation systémique de la mémoire ancienne.

Dans notre étude, le sigma du PL et du NAcSh pourraient contribuer à la consolidation de la mémoire à long terme (récente) dès les premiers épisodes de sommeil suivant un apprentissage de peur. Concernant les corrélations obtenues entre le sigma du sommeil lent et les niveaux de *freezing* et de consolidation à J2, nous pouvons observer une opposition entre le PL et le NAcSh. En effet, alors que le sigma du PL est négativement corrélé au *freezing* et à l'indice de consolidation de J2, des corrélations positives ont été observées concernant le NAcSh. Ainsi, selon la structure limbique considérée, le sigma pourrait jouer un rôle différent. Les actions du PL et du NAcSh permettraient, ensemble, de maintenir une forme d'équilibre. En effet, alors que le PL diminuerait la réactivité émotionnelle (ou stress – quantifié par le pourcentage de *freezing*) ainsi que la consolidation de la mémoire de peur récente, le NAcSh augmenterait le *freezing* et la consolidation. Ainsi, ensemble, le PL et le NAcSh agiraient en faveur d'un équilibre entre une trop forte et une trop faible réactivité émotionnelle d'une part, et entre une trop forte et une trop faible mémoire de peur d'autre part. Il est effectivement important de maintenir ces équilibres. En effet, la genèse d'un stress ou d'une mémoire de peur trop importante peut conduire dans certains cas pathologiques au développement d'un syndrome de stress post-traumatique. Au contraire, des niveaux de stress et de mémoire de peur trop faibles limiteraient la survie des espèces. En effet, la mémoire de peur permet à l'animal de mémoriser des situations dangereuses afin de les éviter dans le futur.

Nous avons réalisé des mesures de cohérences afin d'estimer le niveau de connectivité fonctionnelle entre les structures limbiques après le conditionnement de peur. En effet, dans un premier temps, nous voulions savoir si des modifications du niveau de communication (dans la bande sigma) entre structures limbiques étaient observées au cours des 24 heures qui suivent un apprentissage de peur. Nous avons ainsi constaté une augmentation des cohérences dCA1- PL, dCA1-NAcSh, dCA1-BLA et BLA-PL pendant le sommeil lent post-apprentissage (par rapport à la BL) (**Figure 53 – page 232**). Les mesures de cohérences lors du sommeil lent post-apprentissage semblent négativement corrélées au *freezing* et à l'indice de consolidation lors du rappel J2. Au contraire, les cohérences de ce sommeil lent post-encodage sont positivement corrélées au *freezing* et à la consolidation du rappel J13 (**Figure 69 – page 253**). Les communications fonctionnelles entre aires limbiques, pendant le sommeil lent, pourraient donc

avoir des effets opposés sur la consolidation à court terme (J2) et à long terme (J13) de la mémoire de peur. Nous pouvons d'ailleurs constater que les cohérences du sommeil lent négativement corrélées à la consolidation de la mémoire récente mettent toutes en jeu le PL (dCA1-PL, BLA-PL et PL-NAcSh) (**Figure 69 – page 253**). De plus, parmi les deux cohérences du sommeil lent positivement corrélées à la consolidation de la mémoire ancienne, une met en jeu le PL (BLA-PL). Ces résultats renforcent l'idée, largement développées dans la littérature, de l'importance du PL dans la consolidation systémique de la mémoire (Kitamura et al., 2017; Maviel et al., 2004; Restivo et al., 2009). De plus, nous pouvons aussi trouver ce type d'opposition concernant les cohérences entre le NAcSh et les autres structures limbiques. En effet, alors que les cohérences mettant en jeu le NAcSh seraient négativement corrélées à la consolidation de la mémoire récente, elles seraient positivement corrélées à la consolidation de la mémoire ancienne. Les cohérences mettant en jeu le NAcSh agiraient de manière similaire à celles mettant en jeu le PL. Ainsi, le PL et le NAcSh, *via* leurs connexions fonctionnelles avec d'autres aires limbiques, limiteraient la consolidation de la mémoire récente mais favoriseraient au contraire celle de la mémoire ancienne.

4.5. Rôle de l'activité sigma pendant le sommeil paradoxal dans la consolidation de la mémoire récente et ancienne.

Pour le sommeil paradoxal nous avons ciblé notre étude sur l'activité sigma tout d'abord parce qu'il s'agit d'une activité encore largement ignorée des travaux concernant cet état de sommeil. A juste titre, les ondes thêta sont vues comme une activité prépondérante en sommeil paradoxal, notamment à l'EEG et dans les enregistrements LFP de l'hippocampe. Cependant, plusieurs études récentes remettent en cause cette idée de l'omniprésence de l'activité thêta dans l'ensemble des aires corticales et limbiques chez les rongeurs en sommeil paradoxal, comme c'est le cas chez l'Homme et les primates non humains (Funk et al., 2016) (Peuvrier et al., en préparation ; Comte et al., en préparation). L'activité thêta qui semble prépondérante au niveau néocortical est en fait propagée dans le médium extracellulaire depuis les réseaux hippocampiques vers ces aires néocorticales : il s'agit du phénomène de « conduction volumique » (Meyer et al., 2018; Sirota et al., 2003). Lorsqu'on s'affranchit de ce phénomène par les enregistrements différentiels (voir Méthodes), nous avons pu observer que l'importance des ondes thêta est réduite au niveau de plusieurs aires corticales et limbiques. Cela nous permet ainsi de voir apparaître, pendant le sommeil paradoxal (préférentiellement au début des

épisodes de cet état de vigilance), une activité sigma phasique proche de celle des fuseaux typiques du sommeil lent (Meyer et al., 2018) (Rampon et al., résultats personnels nonprésentés ; Comte et al., en préparation). Dans l'équipe, de tels « fuseaux » de sommeil paradoxal ont été retrouvés dans les enregistrements d'EEG intracérébraux chez l'Homme au niveau de l'hippocampe, du cortex entorhinal et de l'amygdale, mais pas dans le thalamus (Comte et al., en préparation). L'absence de « fuseaux » thalamiques durant le sommeil paradoxal montre que cette activité sigma de cet état de sommeil est certainement très différente de l'activité fuseaux du sommeil lent. Les mesures de cohérence en sigma dans la présente étude indiquent également que la fréquence des pics de sigma est différente en SL et en SP (**Figure 50 – page 228**). Donc pour résumer, pendant le sommeil paradoxal, chez l'Homme comme chez le rongeur, on observe dans certaines aires limbiques une activité sigma distincte de l'activité sigma (et des fuseaux) du sommeil lent. Cette activité sigma du sommeil paradoxal pourrait 1) permettre de renforcer la connectivité fonctionnelle entre certaines aires limbiques impliquées dans la consolidation mnésique et le traitement des émotions, 2) être un biomarqueur potentiel des processus de consolidation dépendants du sommeil. Une étude récente de l'équipe a d'ailleurs montré que cette activité est corrélée positivement aux performances de mémoire spatiale de rats entraînés dans un labyrinthe radial (Fraize et al., 2016).

Dans l'étude de ce Chapitre 2, nous avons observé une diminution à J1 (par rapport à la BL) de la puissance du sigma enregistré dans le NAcSh (**Figure 49 – page 228**). Néanmoins, la puissance de ce rythme, au cours du sommeil paradoxal, n'est pas modifiée dans les autres aires cérébrales étudiées (dCA1, BLA et PL). Une dichotomie apparaît aussi dans les corrélations lors des rappels de la mémoire récente et ancienne. En effet, alors que le sigma régulerait positivement le *freezing* lors du rappel de la mémoire récente, il régulerait négativement le *freezing* et la consolidation de la mémoire ancienne. Ces résultats confirment l'implication du PL et du NAcSh dans la consolidation de la mémoire de peur décrits dans la littérature (Einarsson et al., 2015; Frankland et al., 2004; Kitamura et al., 2017; Wendler et al., 2014). Néanmoins, il s'agit ici principalement d'études basées sur des techniques de marquage de l'activité cellulaire (gène d'expression précoce), de lésion, d'imagerie cérébrale ou encore de manipulations pharmacologiques. Dans l'introduction de cette thèse (**partie 3.3.3 – page III**), nous avons présenté l'hypothèse de Walker, « *sleep to forget, sleep to remember* » (Goldstein and Walker, 2014; Walker and van der Helm, 2009b). Selon cette théorie, le sommeil paradoxal, *via* la répétition sur le long terme des épisodes de sommeil paradoxal, permettrait une diminution de la réactivité émotionnelle. Or, dans notre étude nous trouvons des

corrélations négatives (avec le *freezing* et le niveau de consolidation à J13) dès le premier créneau horaire post-apprentissage. Nos résultats suggèrent donc que la répétition des épisodes de sommeil paradoxal n'est peut-être pas essentielle à la réduction du tonus émotionnel : dès les premières heures qui suivent une expérience stressante, l'activité sigma du sommeil paradoxal pourrait agir en faveur de la diminution future (à long terme) de la réactivité émotionnelle et de la consolidation de la mémoire de peur lorsque celles-ci sont évaluées lors de rappels de cette mémoire de peur ancienne.

En outre, Walker n'accorde un rôle dans la gestion des émotions uniquement au sommeil paradoxal. Or, nous avons observé que le sigma (enregistré dans le PL et le NAcSh) pendant le sommeil lent limiterait aussi la réactivité émotionnelle au rappel de la mémoire de peur ancienne. Ces corrélations ont notamment été observées dès 3h-6h post-apprentissage. De même que pour le sommeil paradoxal, nos données accorderaient au sommeil lent post-encodage un rôle dans la diminution du tonus émotionnel à long terme. Ainsi, selon nos résultats, le sommeil paradoxal, mais aussi le sommeil lent, contribueraient à la diminution de la réactivité émotionnelle à long terme dès les premières heures qui suivent un apprentissage de la peur.

En sommeil paradoxal, nous avons observé une augmentation de la cohérence dCA1-NAcSh et une diminution de la cohérence BLA-NAcSh (**Figure 53 – page 232**). Ainsi, les cohérences, dans la bande sigma, dCA1-BLA, dCA1-PL et BLA-PL ne seraient pas modifiées (à la hausse) par le conditionnement uniquement pendant le sommeil lent. La cohérence BLA-NAcSh n'est, quant à elle, modifiée que pendant le sommeil paradoxal. Seule la cohérence dCA1-NAcSh se trouve être modifiée en sommeil lent et en sommeil paradoxal, entre 09h et 12h (c'est-à-dire au cours des trois premières heures qui suivent le conditionnement). De plus, le conditionnement a des effets opposés sur cette communication dCA1-NAcSh selon les stades de sommeil considérés. En effet, alors que cette cohérence est augmentée en sommeil lent, elle est diminuée en sommeil paradoxal. Une fois encore, nous observons donc une dichotomie entre le sommeil lent et le sommeil paradoxal concernant l'activité cérébrale en lien avec le NAcSh.

En outre, nous avons observé un résultat intéressant concernant les corrélations entre les cohérences du sommeil paradoxal et la consolidation de la mémoire récente (**Figure 69 – page 253**). En effet, la cohérence BLA-PL, en sommeil paradoxal, est positivement corrélée à la consolidation de la mémoire récente. Au contraire, les cohérences dCA1-NAcSh et BLA-NAcSh sont négativement corrélées à la consolidation de cette mémoire récente. Ainsi, les communications fonctionnelles mettant en jeu le NAcSh viendraient contrebalancer l'effet de

celle observée entre la BLA et le PL. Une fois de plus, le NAcSh pourrait participer au maintien d'un équilibre entre une trop forte et une trop faible consolidation de la mémoire de peur en limitant justement cette mémorisation de l'information de peur (permettant ainsi de prévenir l'apparition d'une mémoire de peur trop persistante et envahissante – comme celle présente dans le syndrome de stress post-traumatique).

Enfin, nous avons remarqué que les cohérences évoluant avec un rythme circadien (que ce soit en sommeil lent comme en sommeil paradoxal) présentent un pic pendant la phase sombre (phase d'activité des rongeurs donc pauvre en sommeil) et un creux pendant la phase lumineuse (phase de repos donc riche en sommeil). On peut donc conclure de ces résultats que les structures limbiques auraient tendance à être plus fortement connectées, et donc à échanger plus d'informations, au cours des périodes pauvres en sommeil. Cela peut être vu comme un phénomène compensatoire : moins il y a d'épisodes de sommeil et plus ces derniers seraient rentabilisés. Selon une étude publiée en 2014, il est possible que les rythmes circadiens participent au phénomène de plasticité à long terme (comme la potentialisation à long terme qui correspond à un renforcement synaptique souvent associé aux processus mnésiques) (Nakatsuka and Natsume, 2014). En conséquence, l'évolution circadienne des mesures de cohérences (donc de communication entre structures limbiques) pourrait contribuer à la consolidation de la mémoire. Ces hypothèses pourront être testées notamment en réalisant des analyses statistiques circulaires et les méthodes présentées dans le chapitre 1.

CONCLUSION DU CHAPITRE 2

En conclusion, dans cette étude portant sur le rôle du sommeil dans la consolidation à long terme récente et ancienne de la mémoire de peur, plusieurs résultats intéressants peuvent être dégagés. Tout d'abord, le sommeil paradoxal ne serait pas le seul stade de sommeil à jouer un rôle primordial dans la consolidation de la mémoire de peur. En effet, de nombreux résultats ont été observés mettant en avant l'importance du sommeil lent et de ses activités oscillatoires dans la consolidation de la mémoire de peur. De plus, notre étude fait ressortir un rôle important du noyau accumbens et de ses connexions fonctionnelles avec l'amygdale, l'hippocampe dorsal et le cortex préfrontal dans la consolidation de la mémoire de peur. En outre, le rythme sigma

du sommeil lent et du sommeil paradoxal jouerait lui aussi un rôle dans la consolidation mnésique. En effet, selon nos résultats, le rythme sigma et le noyau accumbens (notamment ses connexions fonctionnelles dans la bande sigma) semblent jouer ensemble un rôle de modérateur : ils permettent un équilibre entre de trop fortes et de trop faibles réactivité émotionnelle et consolidation de la mémoire de peur. Ils seraient donc impliqués à la fois dans la consolidation de la mémoire de peur ainsi que dans la régulation des émotions, notamment de la peur, et ce à long terme après un évènement stressant. De plus, le sommeil paradoxal et le sommeil lent pourraient diminuer la réactivité émotionnelle à long terme, dès les premières heures qui suivent l'apprentissage, contrairement à ce que suggère l'hypothèse « *sleep to forget, sleep to remember* » de Walker.

5. ANNEXE DU CHAPITRE 2 – PARTIE A

Quantification des vocalisations ultrasoniques

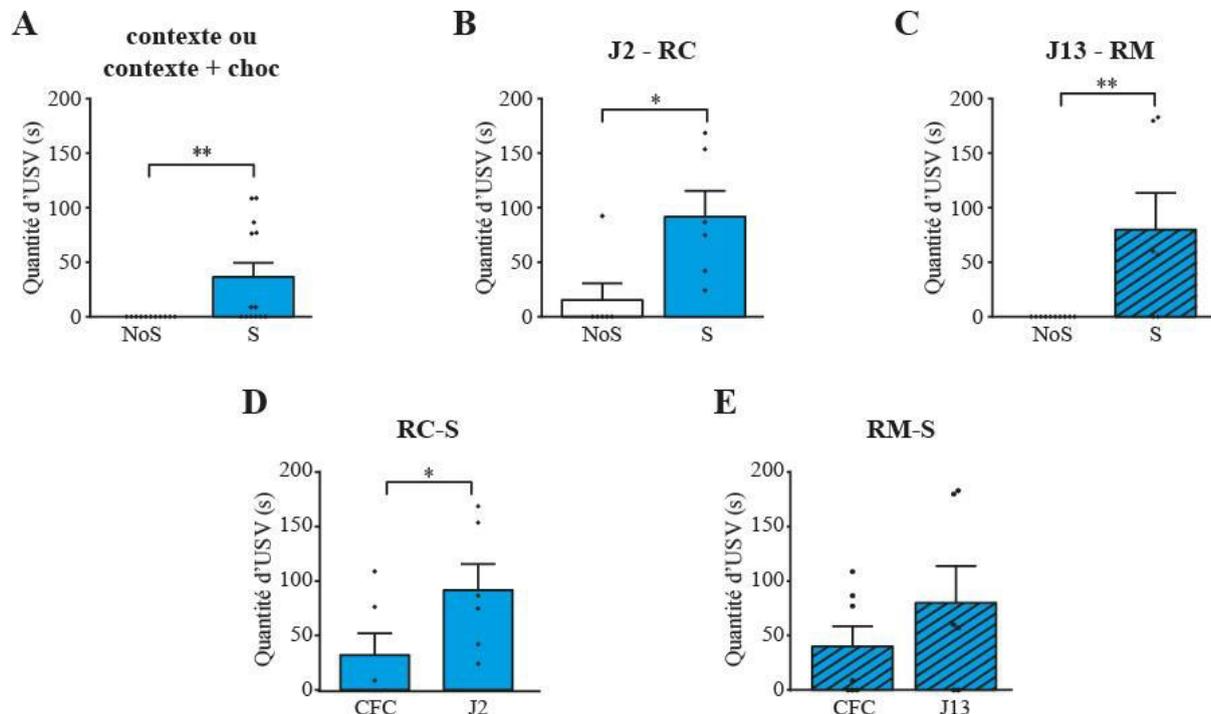


Figure 74. Les animaux conditionnés émettent plus d'USV lorsqu'ils sont réexposés au contexte de conditionnement. **A.** Quantité d'USV lors du conditionnement. Les groupes RC-S et RM-S ont été groupés ensemble (condition S) tout comme les animaux RC-NoS et RM-NoS (condition NoS). Les animaux S émettent significativement plus d'USV que les NoS (36,53s pour les S contre 0s pour les NoS) [$p = 0,0059$]. **B.** Quantité d'USV des groupes RC lors du test J2. Les animaux RC-S émettent plus d'USV que les RC-NoS à J2 (91,70s pour les S contre 15,42s pour les NoS) [$p = 0,0216$]. **C.** Quantité d'USV des groupes RM lors du test J13. De même, les animaux RM-S émettent plus d'USV que les RM-NoS (79,94s pour les S contre 0s pour les NoS) [$p = 0,0082$]. **D.** Evolution des quantités d'USV chez les RC-S. Les RC-S émettent plus d'USV à J2 qu'au moment du CFC [$p = 0,0313$]. **E.** Evolution des quantités d'USV chez les RM-S. Les RM-S émettent autant d'USV à J13 qu'au moment du CFC [$p = 0,6154$]. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

6. ANNEXE DU CHAPITRE 2 – PARTIE B

6.1. Annexe des quantités de sommeil

Evolution des quantités de sommeil lent et paradoxal de la baseline à J13

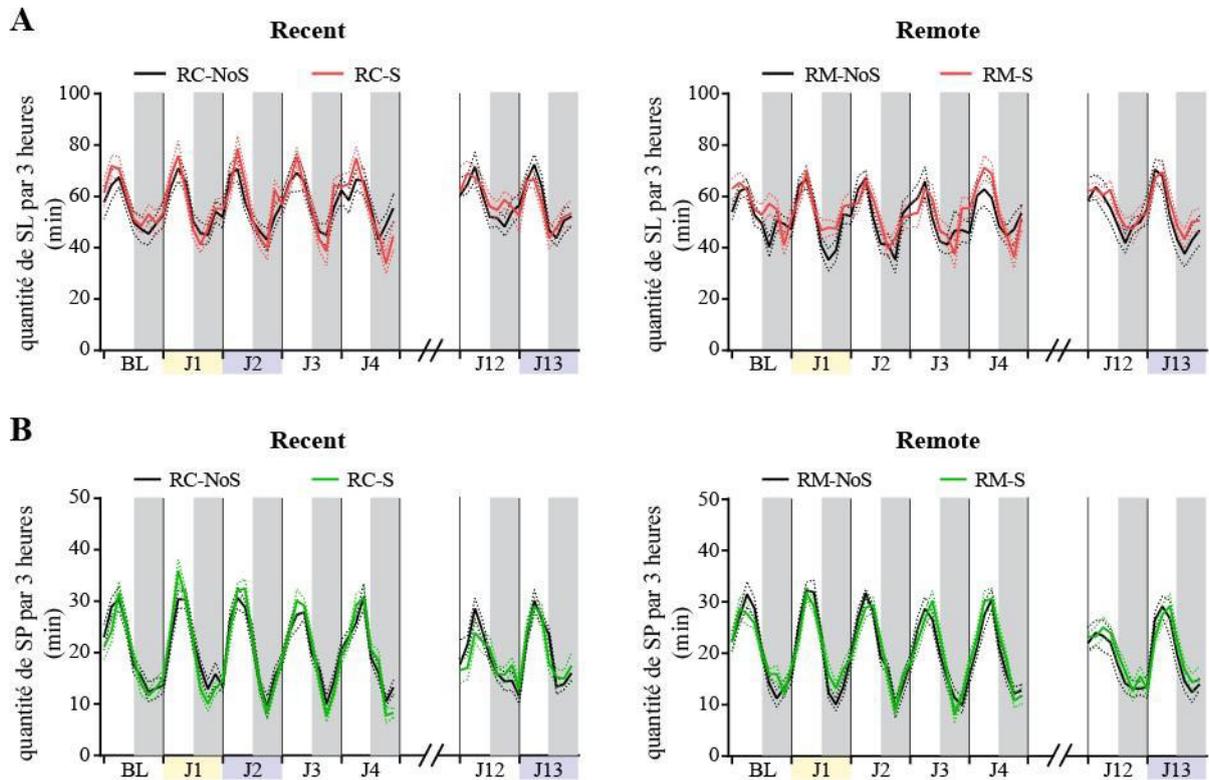


Figure 75. Evolution circadienne des quantités de sommeil. **A.** Les quantités de sommeil lent des groupes RC (gauche) et RM (droite) évoluent de manière circadienne. Les phases lumineuses sont plus riches en sommeil lent que les phases sombres. **B.** Les quantités de sommeil paradoxal des groupes RC (gauche) et RM (droite) présentent un rythme circadien avec plus de sommeil paradoxal pendant les phases lumineuses que pendant les phases sombres.

Les zones blanches correspondent aux phases lumineuses et les zones grises aux phases sombres. SL : sommeil lent, SP : sommeil paradoxal

Modifications des quantités de sommeil lent suite à la tâche comportementale

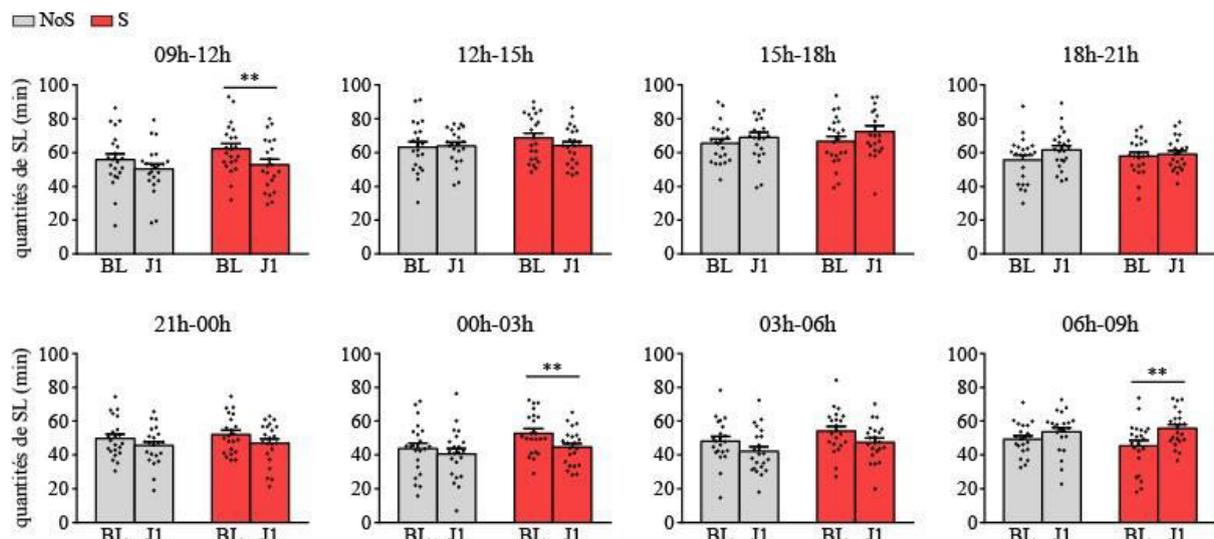


Figure 76. Modifications des quantités de sommeil lent par créneau horaire. Les quantités de sommeil lent sont tout d'abord diminuées à 09h-12h et à 00h-03h avant d'être augmentées à 06h-09h dans le groupe S. Les animaux contrôles (NoS) ne présentent pas de modification de leurs quantités de sommeil lent suite à l'exploration du contexte effectué à J1.

Modifications des quantités de sommeil paradoxal suite à la tâche comportementale

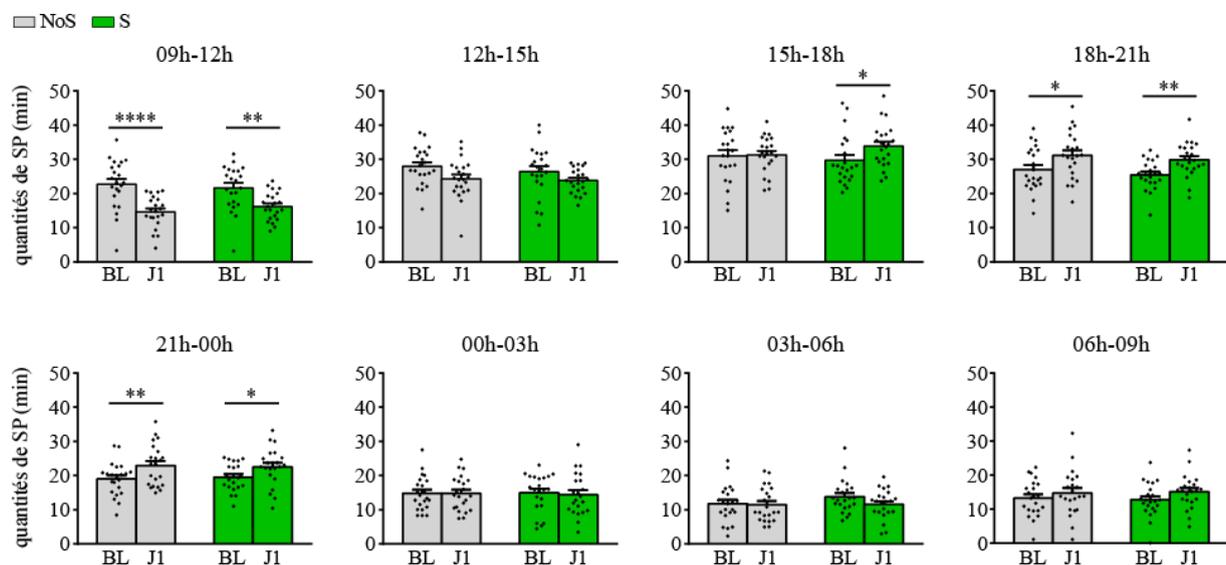


Figure 77. Modifications des quantités de sommeil paradoxal par créneau horaire. Concernant le groupe conditionné (groupe S), une diminution précoce des quantités de sommeil paradoxal est observée à 09h-12h. Cette diminution est suivie par des augmentations des quantités de sommeil paradoxal à 15h-18h, 18h-21h et 21h-00h. De même pour les animaux contrôles (groupe NoS), une diminution précoce est observée à 09h-12h. Une augmentation des quantités de sommeil paradoxal est ensuite observée à 21h-00h.

Modifications des quantités de sommeil lors des trois premières heures de chaque journée

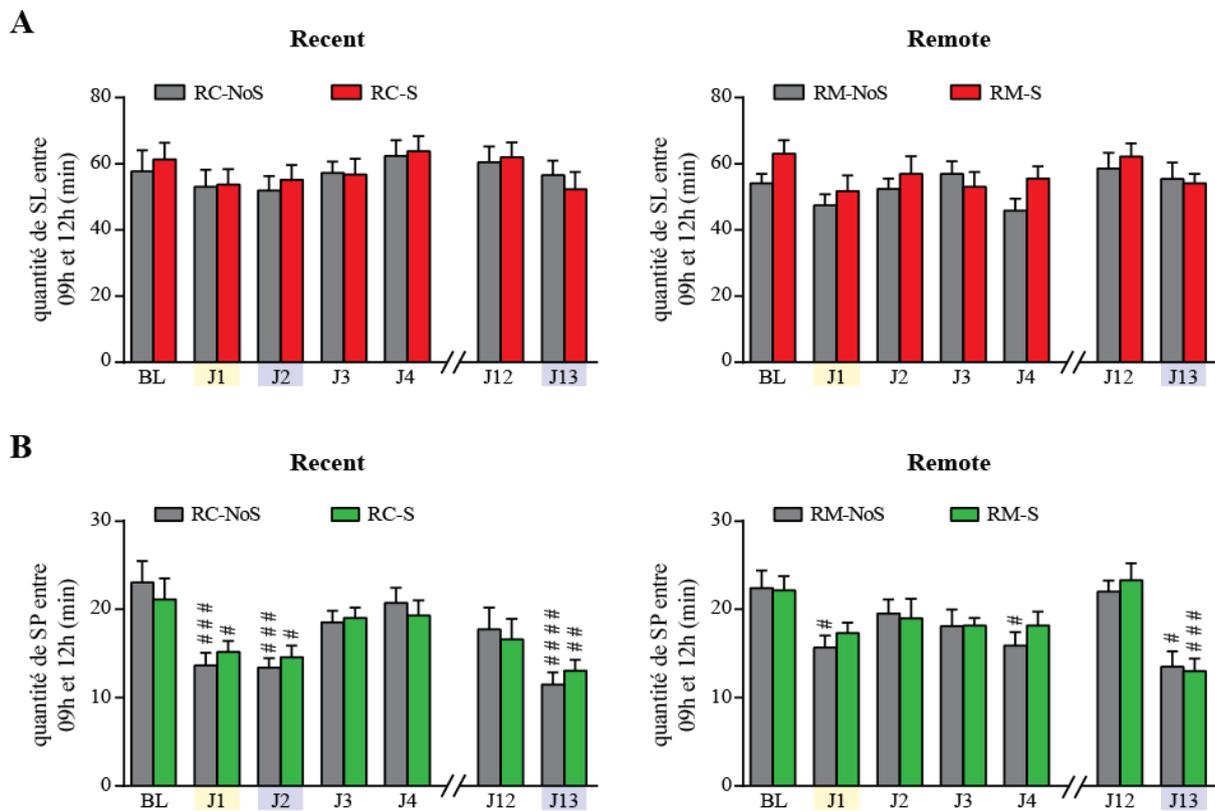


Figure 78. Quantités de sommeil au cours des trois premières heures de chaque jour. **A.** Quantités de sommeil lent au cours des trois premières heures de chaque jour pour les groupes RC (gauche) et RM (droite). Aucune différence significative n'est observée entre les NoS et les S au sein des groupes RC et RM. De même, aucune différence significative n'a été observée entre les quantités de sommeil lent quantifiées en BL et celles quantifiées les autres jours au sein des différents groupes. [RC - ANOVA2 : jour*groupe : $F(6,120) = 0,2428$, $p = 0,9613$; jour : $F(6,120) = 2,128$, $p = 0,0549$; groupe : $F(1,20) = 0,0306$, $p = 0,8630$] [RM - ANOVA2 : jour*groupe : $F(6,120) = 0,9512$, $p = 0,4614$; jour : $F(6,120) = 2,303$, $p = 0,0386$; groupe : $F(1,20) = 1,301$, $p = 0,2676$]. **B.** Quantités de sommeil paradoxal au cours des trois premières heures de chaque jour pour les groupes RC (gauche) et RM (droite). Aucune différence significative n'est observée entre les NoS et les S au sein des groupes RC et RM. Néanmoins, des diminutions des quantités de sommeil paradoxal peuvent être observées dans les groupes RC et RM, principalement après le CFC(S), l'exposition au contexte seul (NoS) et les rappels [RC - ANOVA2 : jour*groupe : $F(6,120) = 0,4353$, $p = 0,8540$; jour : $F(6,120) = 10,06$, $p < 0,0001$; groupe : $F(1,20) = 0,0015$, $p = 0,9691$] [RM - ANOVA2 : jour*groupe : $F(6,120) = 0,2449$, $p = 0,9605$; jour : $F(6,120) = 8,223$, $p < 0,0001$; groupe : $F(1,20) = 0,4744$, $p = 0,4989$]. SL : sommeil lent ; SP : sommeil paradoxal. Différence significative par rapport à la baseline du même groupe : # $\leq 0,05$; ## $\leq 0,01$; ### $\leq 0,001$; #### $\leq 0,0001$.

6.2. Annexe des analyses spectrales

Modifications de la puissance du rythme sigma du sommeil lent par le conditionnement ou l'exploration seule du contexte (J1)

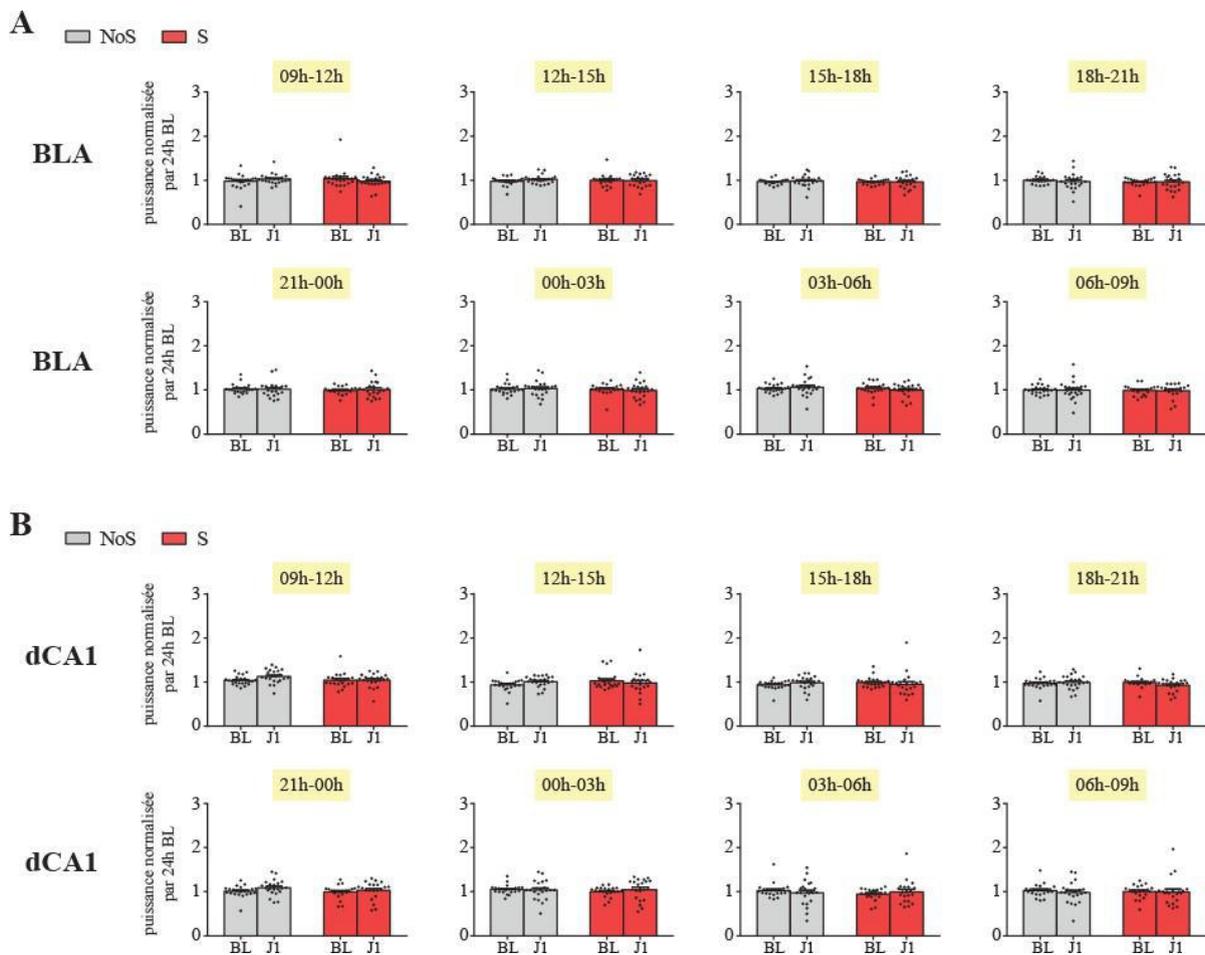


Figure 79. Résultats concernant les modifications de la puissance du sigma (dans la BLA et dCA1) du sommeil lent suite au conditionnement ou à l'exploration seule du contexte. A. Les résultats concernant la BLA sont représentés dans cette partie. Nous pouvons constater que le conditionnement (groupe S) et l'exploration seule du contexte (groupe NoS) n'induisent pas de modifications de la puissance du rythme sigma au sein des groupes. De plus, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes S et NoS. **B.** Les résultats présentés dans cette section correspondent aux modifications de la puissance du sigma dans dCA1. Tout comme pour l'amygdale, nous pouvons constater que le conditionnement (groupe S) et l'exploration seule du contexte (groupe NoS) n'induisent pas de modification de la puissance du sigma. Enfin, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes S et NoS.

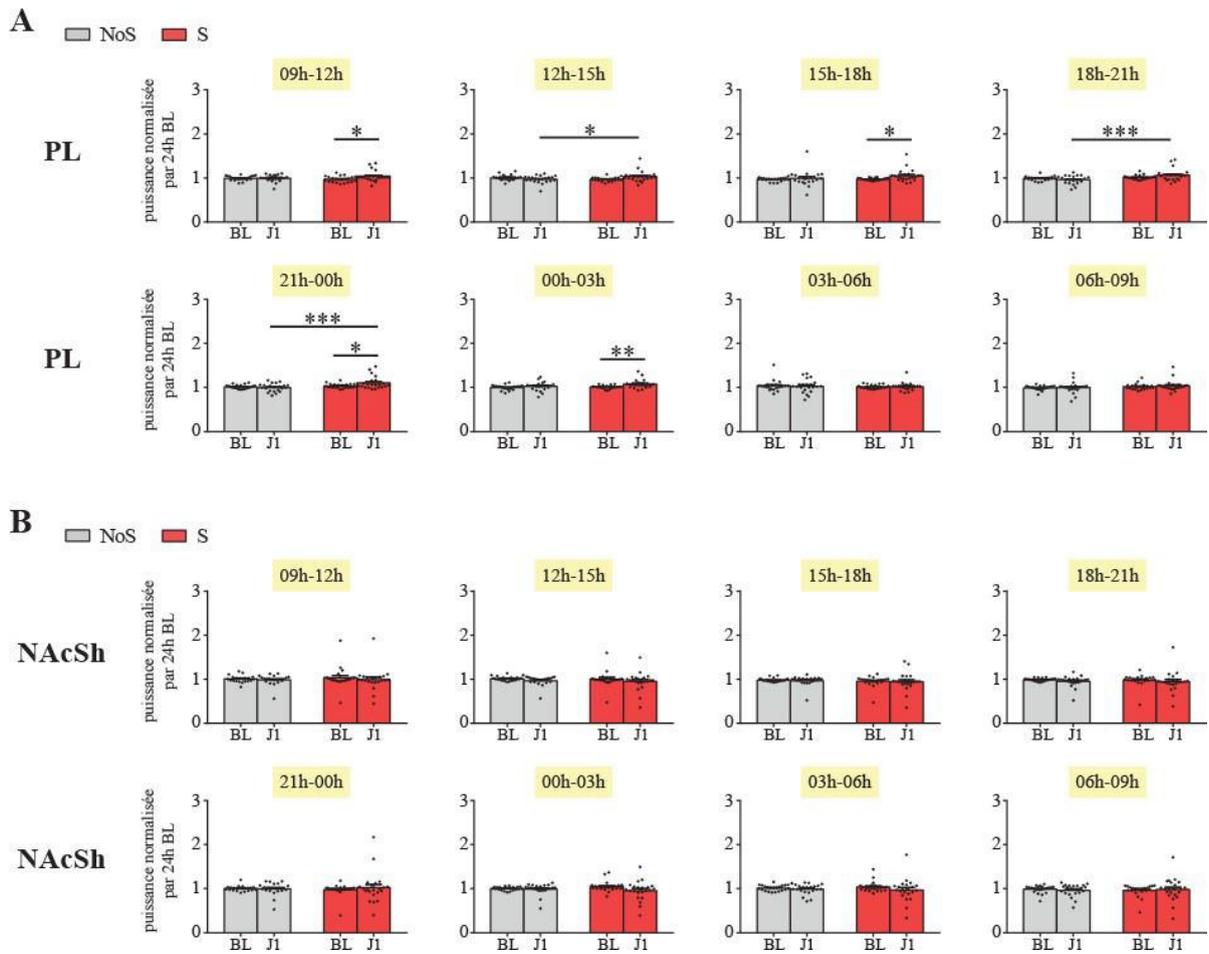


Figure 80. Résultats concernant les modifications de la puissance du sigma (dans le PL et le NAcSh) du sommeil lent suite au conditionnement ou à l'exploration seule du contexte. **A.** Les résultats concernant le PL sont représentés dans cette partie. Différents résultats significatifs ont été observés. Ces derniers ont été décrits dans la partie B de ce chapitre 2. En revanche, les résultats non significatifs (absents de la partie B du chapitre 2) sont représentés ici. **B.** Les résultats présentés dans cette section correspondent aux modifications de la puissance du sigma dans le NAcSh. Nous pouvons constater que le conditionnement (groupe S) et l'exploration seule du contexte (groupe NoS) n'induisent pas de modification de la puissance du sigma. Enfin, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes S et NoS.

Décours temporel des oscillations spontanées du sommeil lent

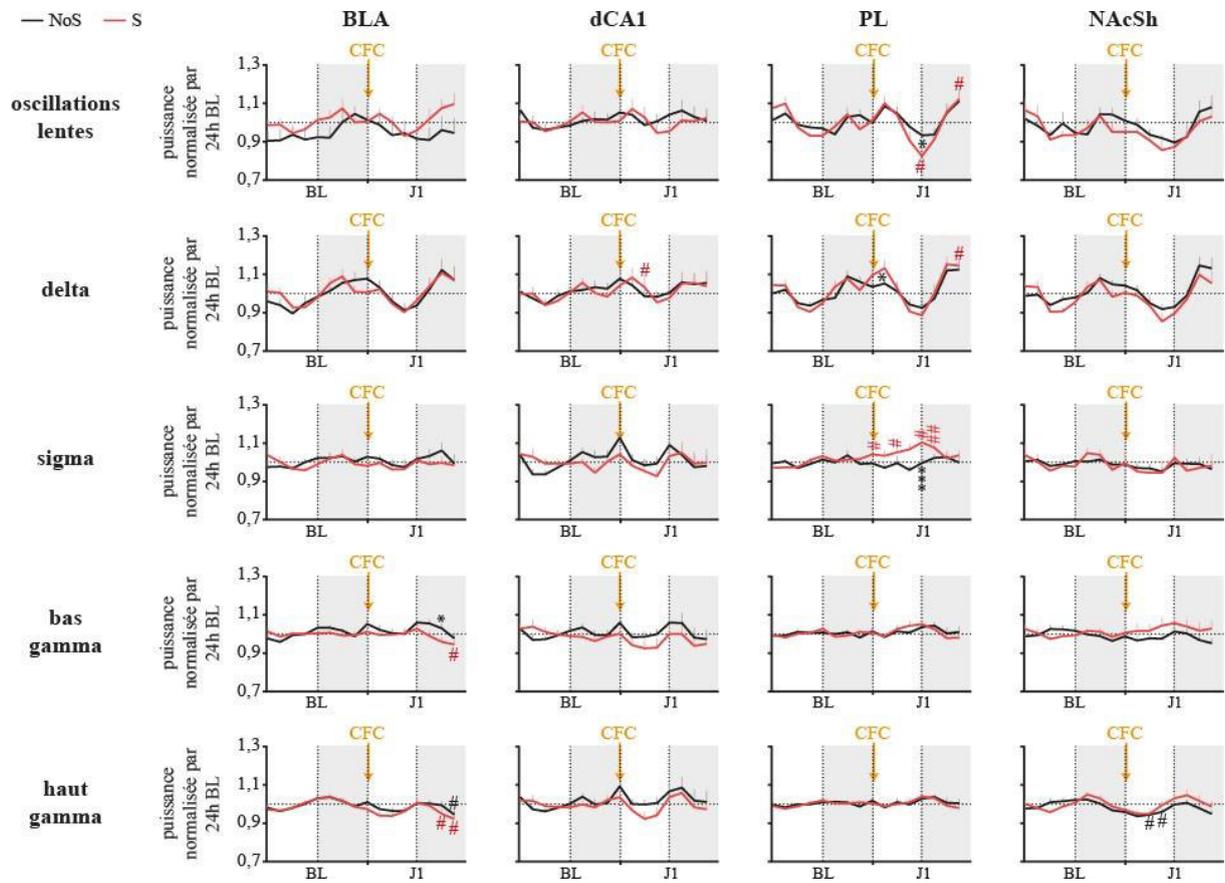


Figure 81. Décours temporel de la puissance des oscillations du sommeil lent à BL et J1. La puissance des oscillations lentes est tout d'abord diminuée puis augmentée dans le PL des animaux conditionnés suite au conditionnement. La puissance du delta est aussi augmentée suite au conditionnement dans dCA1 et le PL des animaux conditionnés. La puissance du sigma est augmentée de manière prolongée dans le PL des animaux conditionnés. Enfin, la puissance du bas gamma et du haut gamma de la BLA est diminuée plusieurs heures après le conditionnement chez les animaux conditionnés. Différence significative par rapport à la baseline du même groupe : # $\leq 0,05$; ## $\leq 0,01$; ### $\leq 0,001$; #### $\leq 0,0001$.

Modifications de la puissance du rythme sigma du sommeil paradoxal par le conditionnement ou l'exploration seule du contexte (J1)

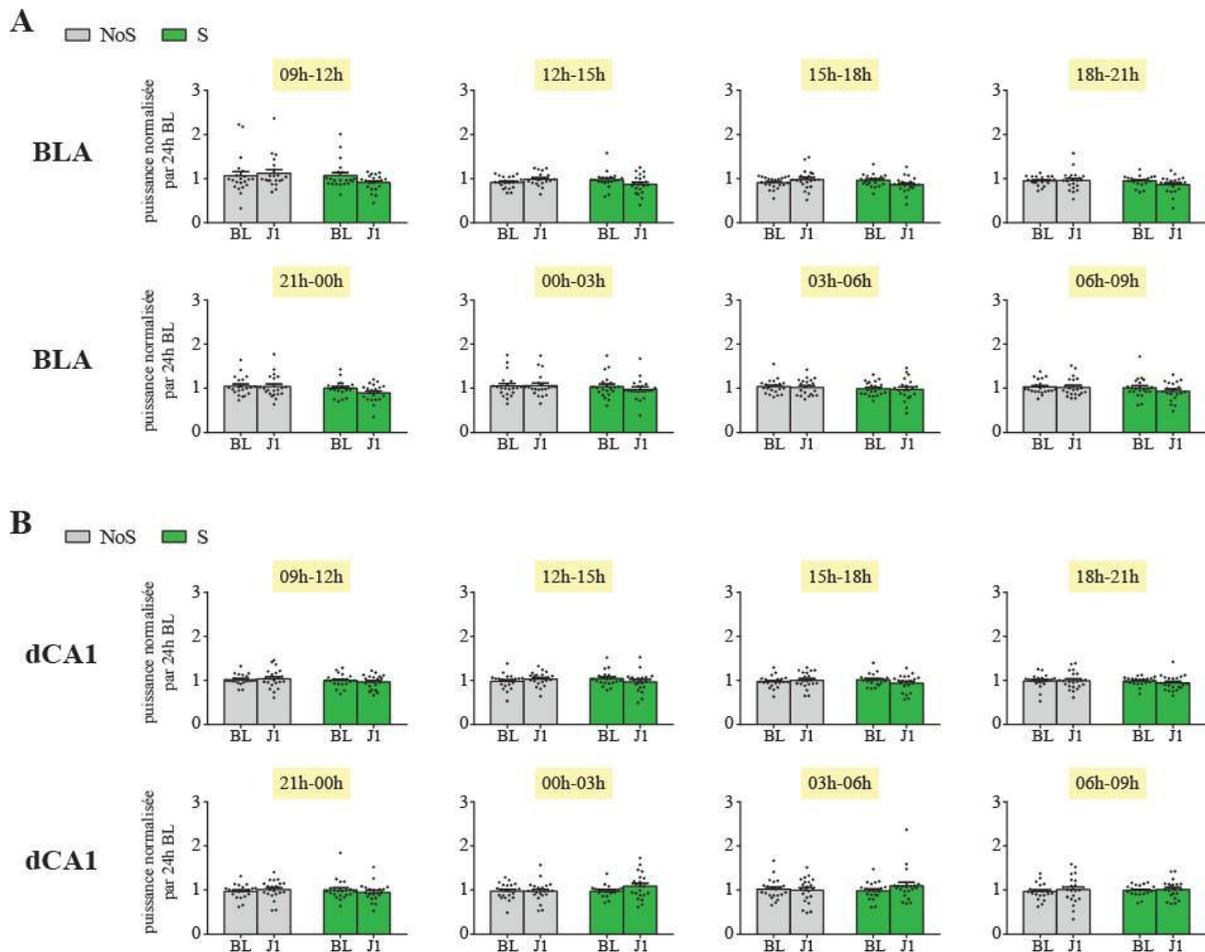


Figure 82. Résultats concernant les modifications de la puissance du sigma (dans la BLA et dCA1) du sommeil paradoxal suite au conditionnement ou à l'exploration seule du contexte. A. Les résultats concernant la BLA sont représentés dans cette partie. Nous pouvons constater que le conditionnement (groupe S) et l'exploration seule du contexte (groupe NoS) n'induisent pas de modifications de la puissance du rythme sigma au sein des groupes. De plus, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes S et NoS. **B.** Les résultats présentés dans cette section correspondent aux modifications de la puissance du sigma dans dCA1. Tout comme pour l'amygdale, nous pouvons constater que le conditionnement (groupe S) et l'exploration seule du contexte (groupe NoS) n'induisent pas de modification de la puissance du sigma. Enfin, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes S et NoS.

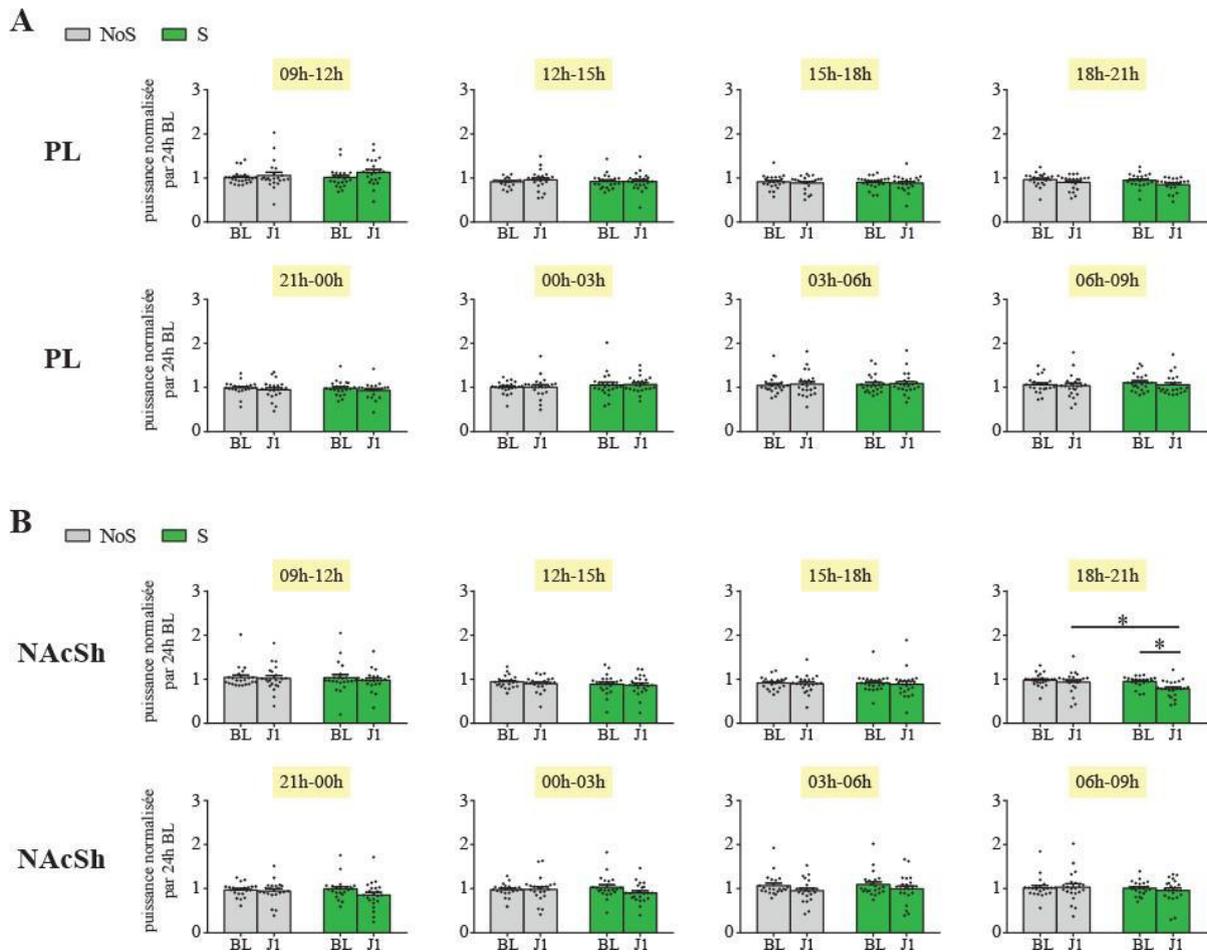


Figure 83. Résultats concernant les modifications de la puissance du sigma (dans le PL et le NAcSh) du sommeil paradoxal suite au conditionnement ou à l'exploration seule du contexte. A. Les résultats concernant le PL sont représentés dans cette partie. Nous pouvons constater que le conditionnement (groupe S) et l'exploration seule du contexte (groupe NoS) n'induisent pas de modifications de la puissance du rythme sigma au sein des groupes. De plus, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes S et NoS. **B.** Les résultats présentés dans cette section correspondent aux modifications de la puissance du sigma dans le NAcSh. Les résultats significatifs ont été écrit dans la partie B du chapitre 2 correspond à cette analyses. L'ensemble des résultats non significatifs et non présentés dans la partie B de ce chapitre sont donc représentés sur cette figure.

Décours temporel des oscillations spontanées du sommeil paradoxal

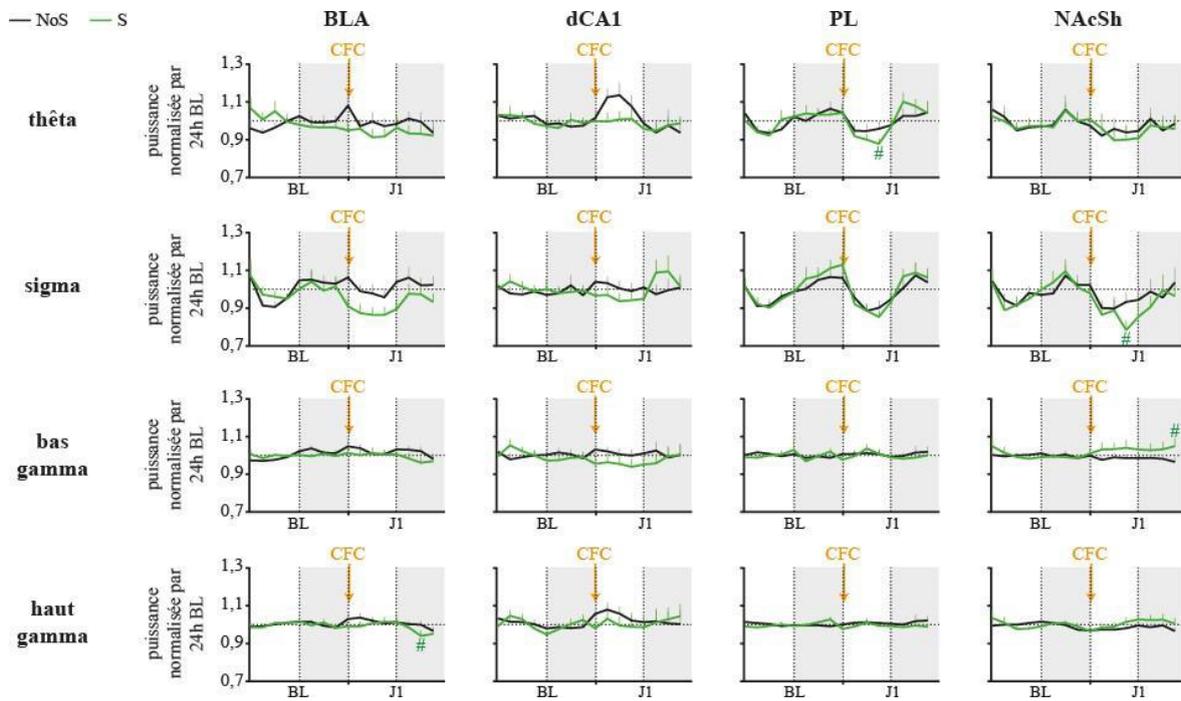


Figure 84. Décours temporel de la puissance des oscillations du sommeil paradoxal à BL et J1. La puissance du thêta du PL est diminuée chez les animaux conditionnés (groupe S) quelques heures après le conditionnement. La puissance du sigma est elle aussi diminuée quelques heures après le conditionnement dans le NAcSh des animaux conditionnés. La puissance du bas gamma du NAcSh est augmentée dès le conditionnement (cette augmentation devient significative seulement 21 heures après le conditionnement). Enfin, une diminution de la puissance du haut gamma est observée dans la BLA plusieurs heures après le conditionnement.

Différence significative par rapport à la baseline du même groupe : # $\leq 0,05$; ## $\leq 0,01$; ### $\leq 0,001$; #### $\leq 0,0001$.

6.3. Annexe des analyses de cohérences

Modifications de la cohérence dans la bande sigma du sommeil lent par le conditionnement ou l'exploration seule du contexte (J1)

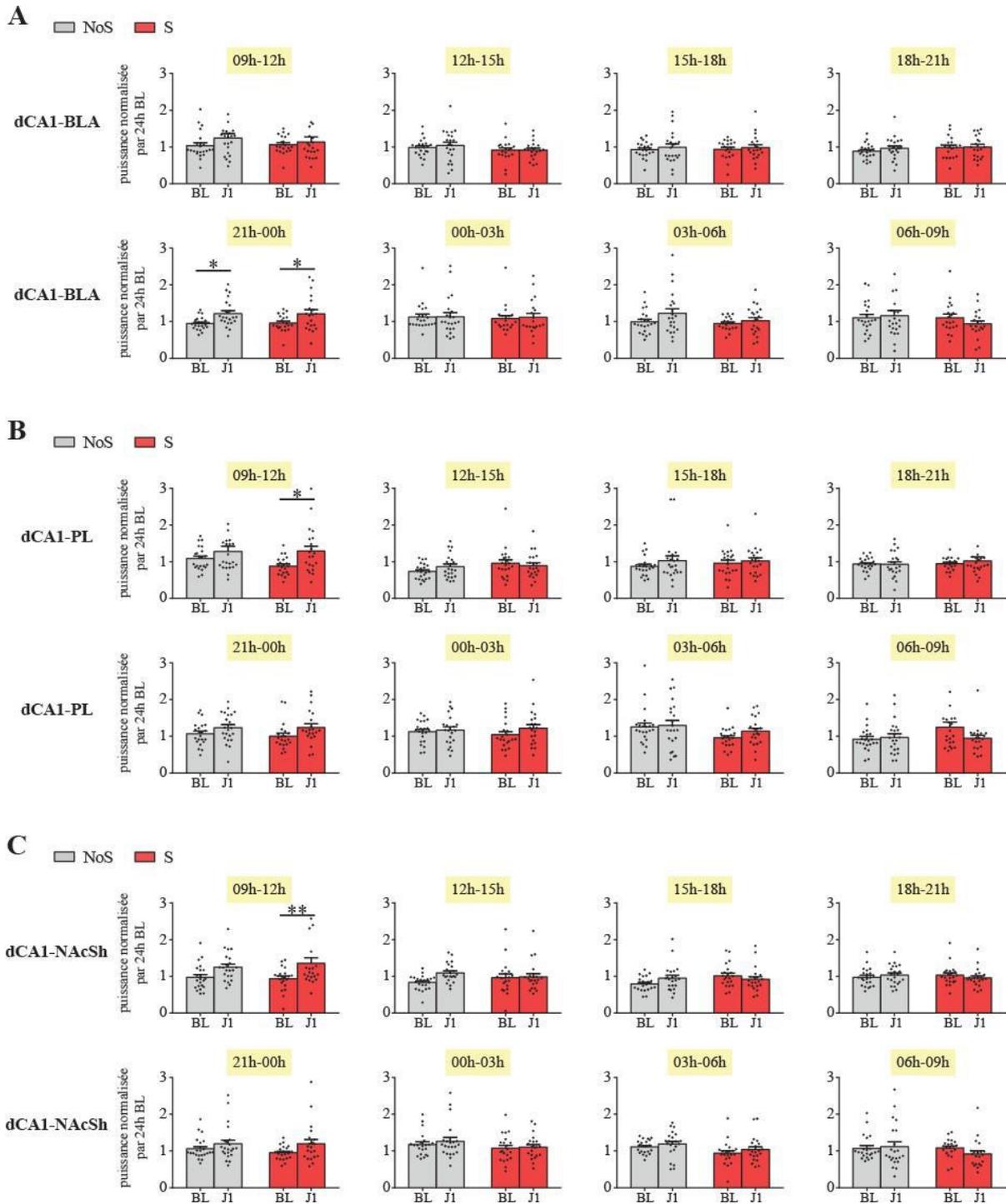


Figure 85. Modifications de la cohérence dans les paires dCA1-BLA (A), dCA1-PL (B) et dCA1-NAcSh (C). Ces trois paires de cohérences sont augmentées après le conditionnement (groupe S). Seule la cohérence dCA1-BLA est aussi augmentée dans le groupe contrôle.

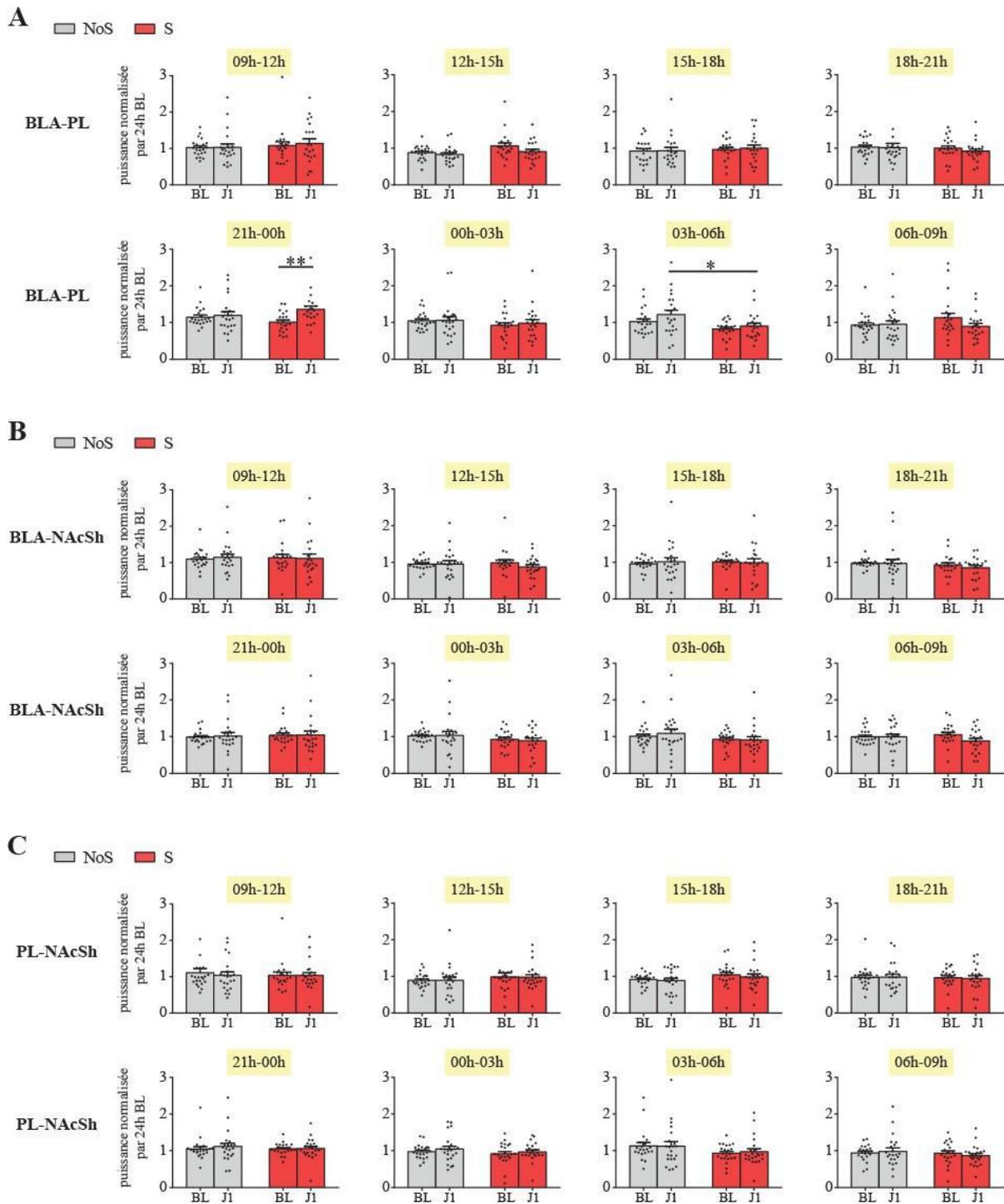


Figure 86. Modifications de la cohérence dans les paires BLA-PL (A), BLA-NAcSh (B) et PL-NAcSh (C). Seule la paire BLA-PL est augmentée après le conditionnement dans le groupe S. Cette cohérence BLA-PLA est diminuée dans le groupe S par rapport au groupe NoS à J1. Enfin, aucune modification de ces paires de cohérences n'a été observée chez les NoS entre la BL et J1.

Modifications de la cohérence dans les autres bandes de fréquences du sommeil lent par le conditionnement ou l'exploration seule du contexte (J1)

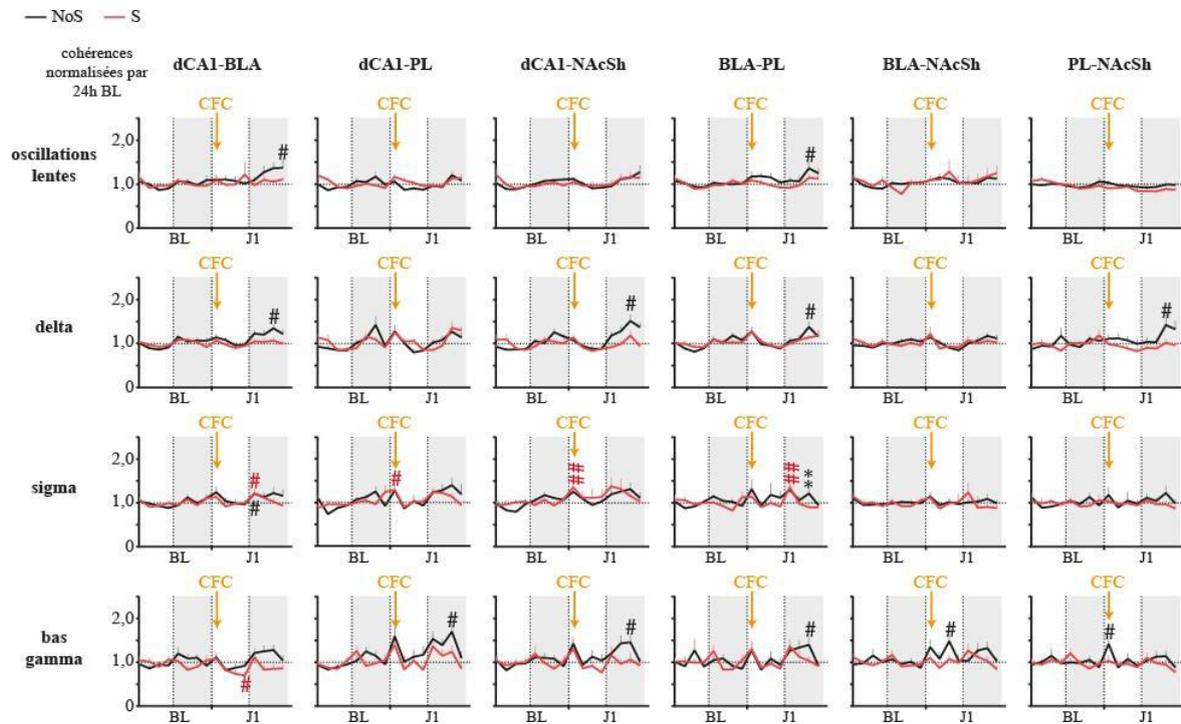


Figure 87. Evolution des cohérences, en sommeil lent, de la BL à J1. L'exploration seule du contexte induit des augmentations des cohérences dans les oscillations lentes (dCA1-BLA et BLA-PL), le delta (dCA1-BLA, dCA1-NAcSh, BLA-PL et PL-NAcSh) et le bas gamma (dCA1-PL, dCA1-NAcSh, BLA-PL, BLA-NAcSh et PL-NAcSh). Le conditionnement induit quant à lui une augmentation des cohérences dans le sigma (dCA1-BLA, dCA1-PL, dCA1-NAcSh et BLA-PL) et une diminution dans le bas gamma (dCA1-BLA).

Différence significative par rapport à la baseline du même groupe : # $\leq 0,05$; ## $\leq 0,01$; ### $\leq 0,001$; #### $\leq 0,0001$.

Modifications de la cohérence dans la bande sigma du sommeil paradoxal par le conditionnement ou l'exploration seule du contexte (J1)

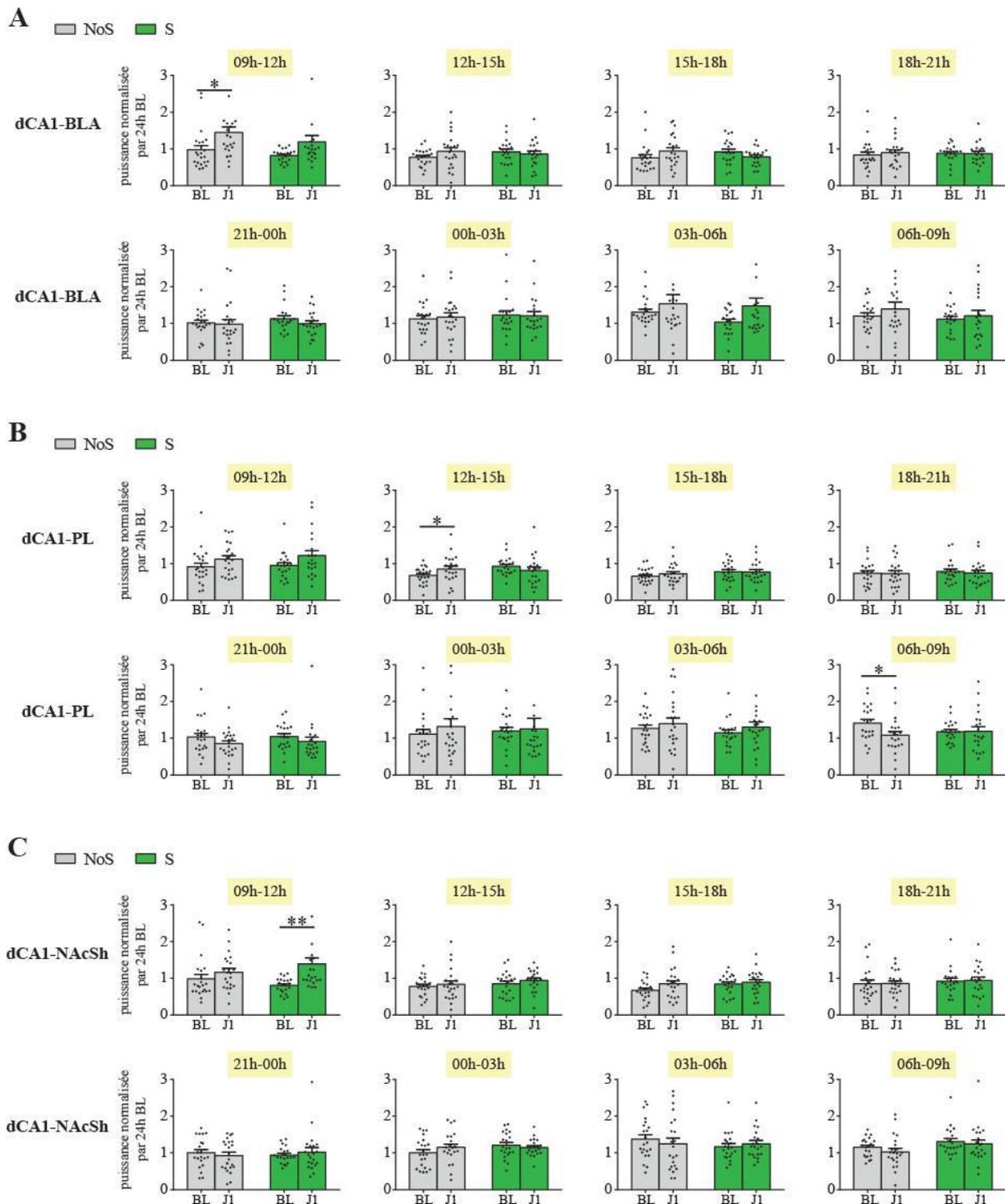


Figure 88. Modifications de la cohérence dans les paires dCA1-BLA (A), dCA1-PL (B) et dCA1-NAcSh (C). Le conditionnement induit une augmentation précoce de la cohérence dCA1-NAcSh (09h-12h). De même, l'exploration seule du contexte induit des augmentations des cohérences dCA1-BLA (09h-12h) et dCA1-PL (12h-15h).

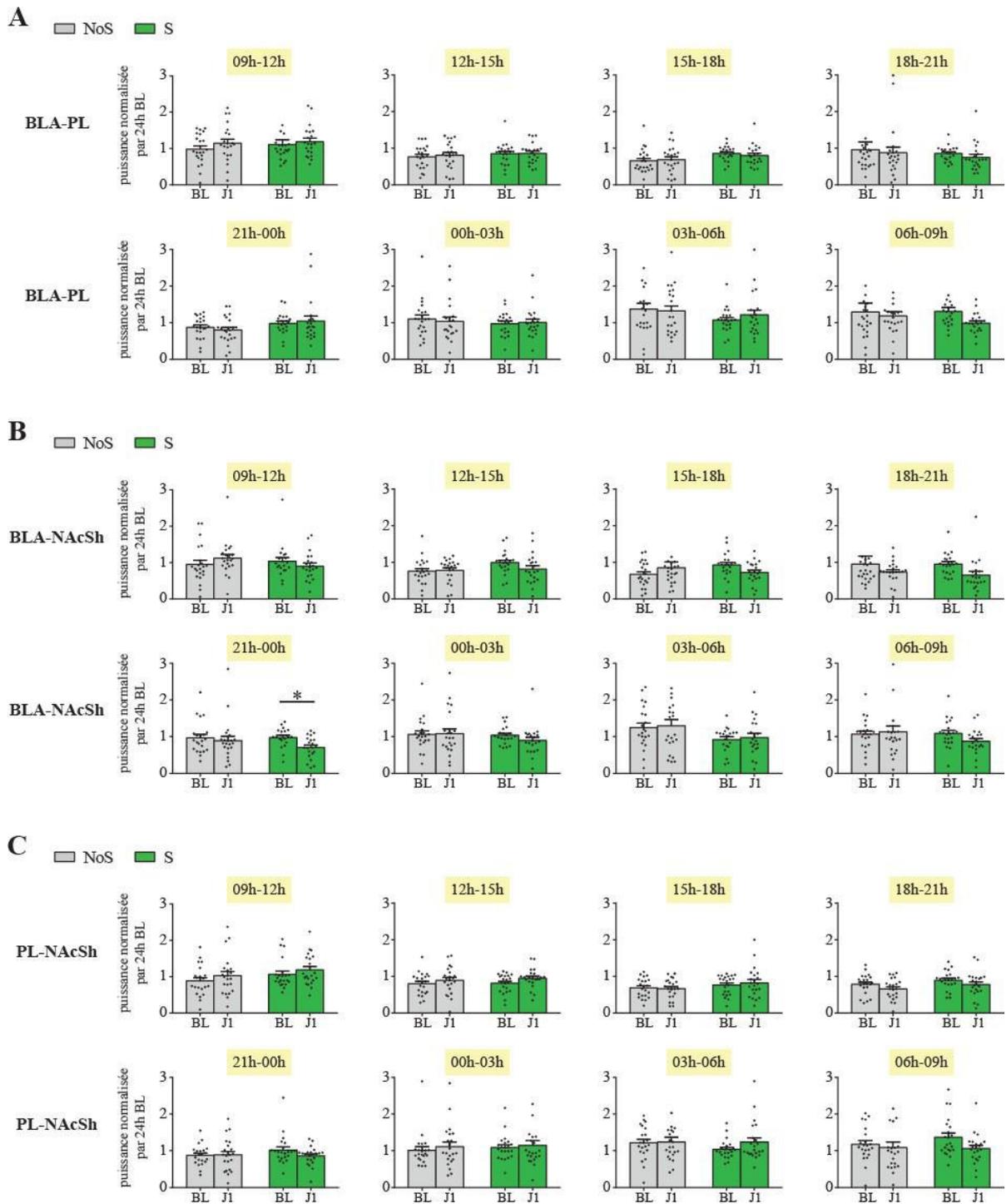


Figure 89. Modifications de la cohérence dans les paires BLA-PL (A), BLA-NAcSh (B) et PL-NAcSh (C). Seule la cohérence de la paire BLA-NAcSh est diminuée après le conditionnement dans le groupe S (21h-00h). L'exploration seule du contexte ne semble pas avoir induit de modification de la cohérence dans ces trois paires.

Modifications de la cohérence dans les autres bandes de fréquences du sommeil paradoxal par le conditionnement ou l'exploration seule du contexte (J1)

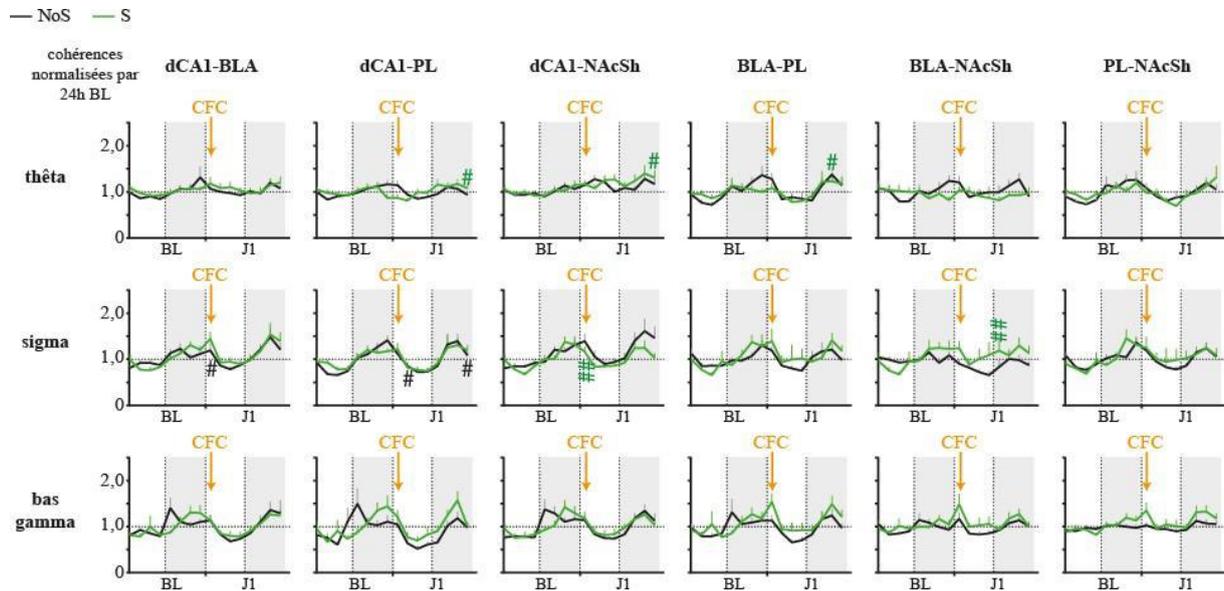


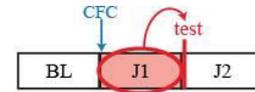
Figure 90. Evolution des cohérences, en sommeil paradoxal, de la BL à J1. Le conditionnement (effectué par les animaux S) induit une augmentation de plusieurs cohérences dans la bande thêta (dCA1-PL, dCA1-NAcSh et BLA-PL). Le conditionnement induit une augmentation de la cohérence dCA1-NAcSh et une diminution de la cohérence BLA-NAcSh dans la bande sigma. Des augmentations des cohérences dCA1-BLA et dCA1-PL sont observées dans la bande sigma après l'exploration seule de contexte. L'augmentation de la cohérence dCA1-PL (groupe NoS) est suivie par une diminution de cette dernière. Enfin, ni le conditionnement, ni l'exploration du contexte n'induisent de modifications des cohérences dans la bande bas gamma.

Différence significative par rapport à la baseline du même groupe : # $\leq 0,05$; ## $\leq 0,01$; ### $\leq 0,001$; #### $\leq 0,0001$.

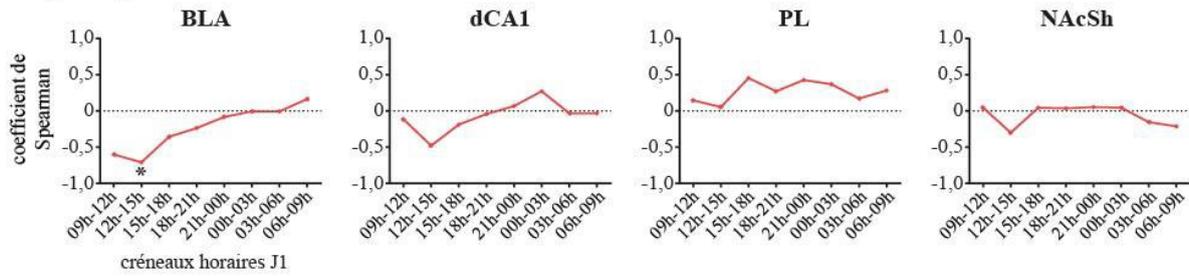
7. ANNEXE DU CHAPITRE 2 – PARTIE C

7.1. Annexe des corrélations entre les oscillations du sommeil lent et les performances

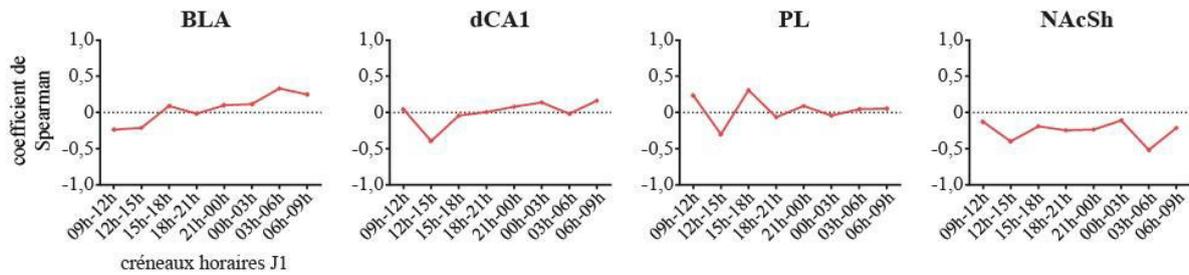
A Corrélations entre les oscillations lentes du SL à J1 et les performances à J2 (groupes RC)



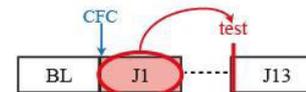
% de freezing



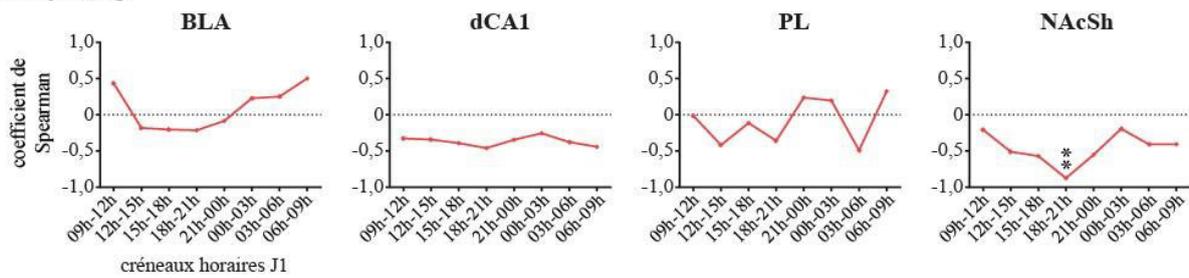
indice de consolidation



B Corrélations entre les oscillations lentes du SL à J1 et les performances à J13 (groupes RM)



% de freezing



indice de consolidation

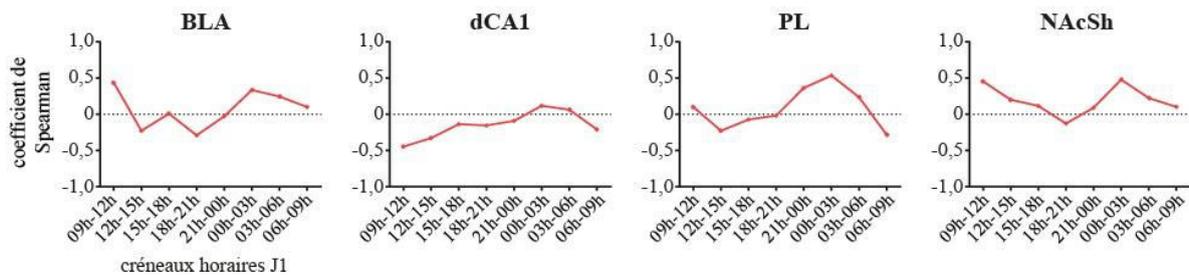
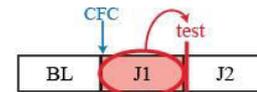
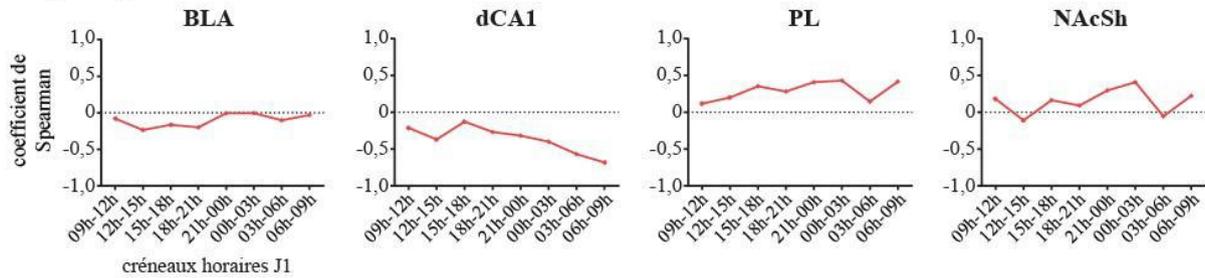


Figure 91. Corrélations entre la puissance des oscillations lentes du sommeil lent à J1 et les performances aux rappels J2 (A) et J13 (B). La puissance des oscillations lentes du NAcSh est négativement corrélée au niveau de freezing lors du rappel de la mémoire de peur ancienne. BLA : amygdale basolatérale, dCA1 : aire CA1 dorsale, PL : cortex prélimbique, NAcSh : partie shell du noyau accumbens. Les étoiles indiquent la significativité des corrélations de Spearman. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; * $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.**

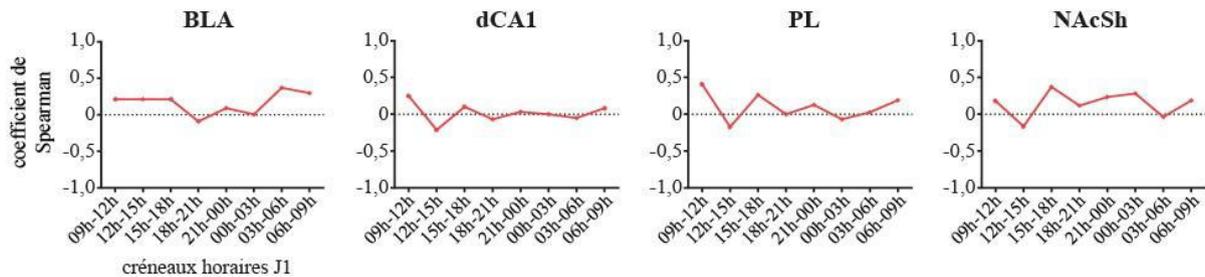
A Corrélations entre le delta du SL à J1 et les performances à J2 (groupes RC)



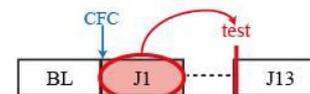
% de freezing



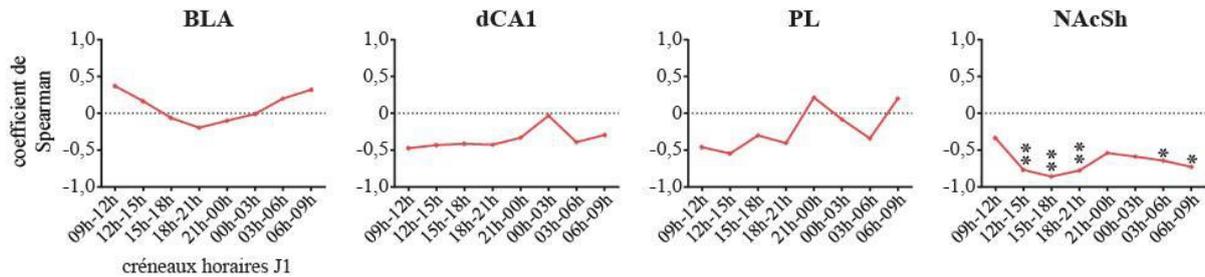
indice de consolidation



B Corrélations entre le delta du SL à J1 et les performances à J13 (groupes RM)



% de freezing



indice de consolidation

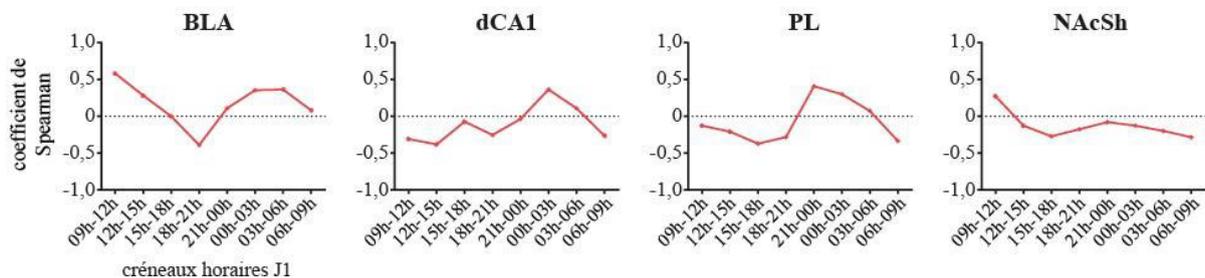
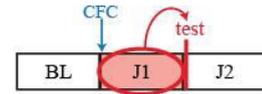


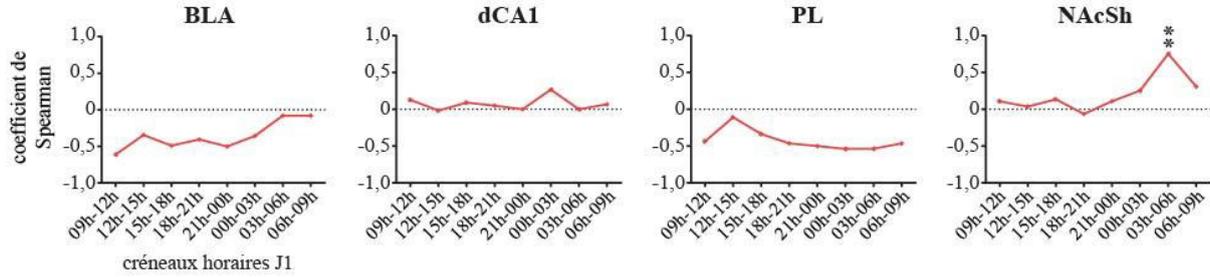
Figure 92. Corrélations entre la puissance du delta du sommeil lent à J1 et les performances aux rappels J2 (A) et J13 (B). La puissance du delta du NAcSh est négativement corrélée au niveau de freezing lors du rappel de la mémoire de peur ancienne.

BLA : amygdale basolatérale, dCA1 : aire CA1 dorsale, PL : cortex prélimbique, NAcSh : partie shell du noyau accumbens. Les étoiles indiquent la significativité des corrélations de Spearman. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

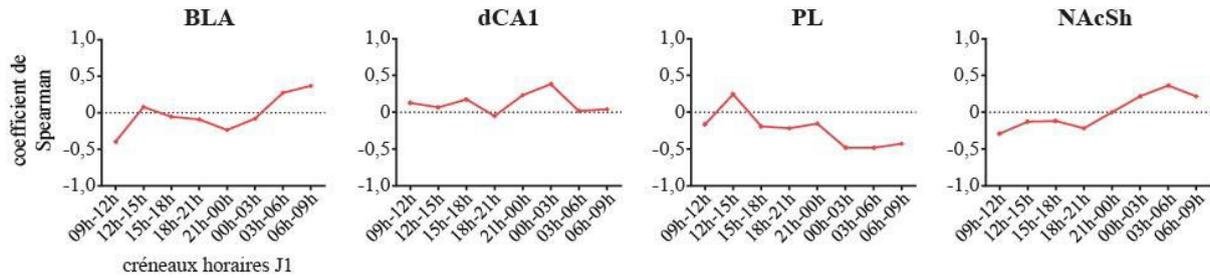
A Corrélations entre le bas gamma du SL à J1 et les performances à J2 (groupes RC)



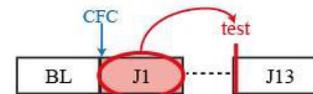
% de freezing



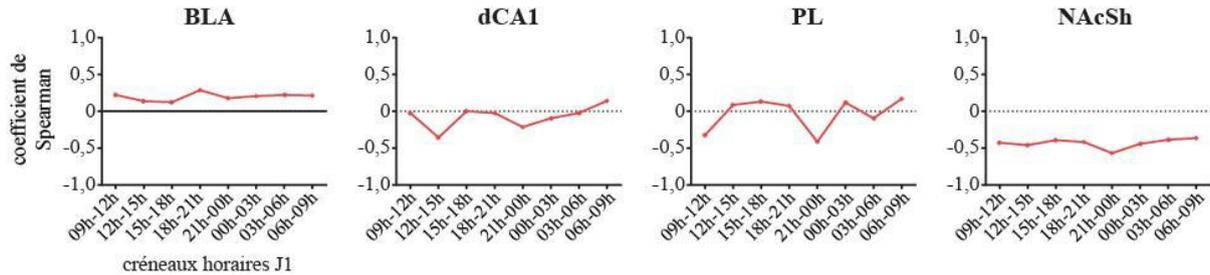
indice de consolidation



B Corrélations entre le bas gamma du SL à J1 et les performances à J13 (groupes RM)



% de freezing



indice de consolidation

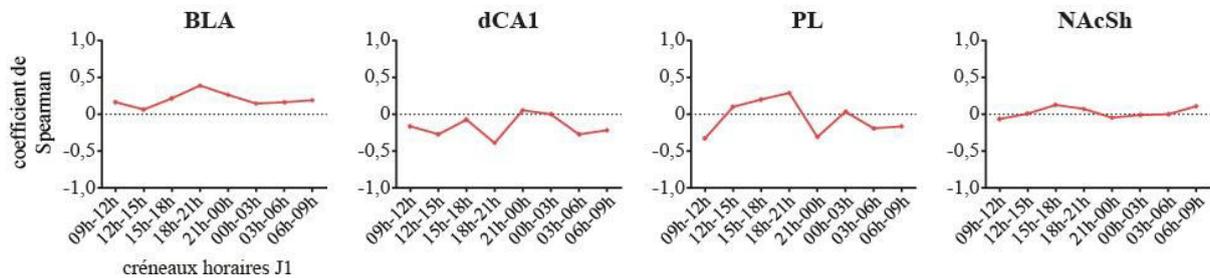
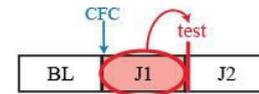


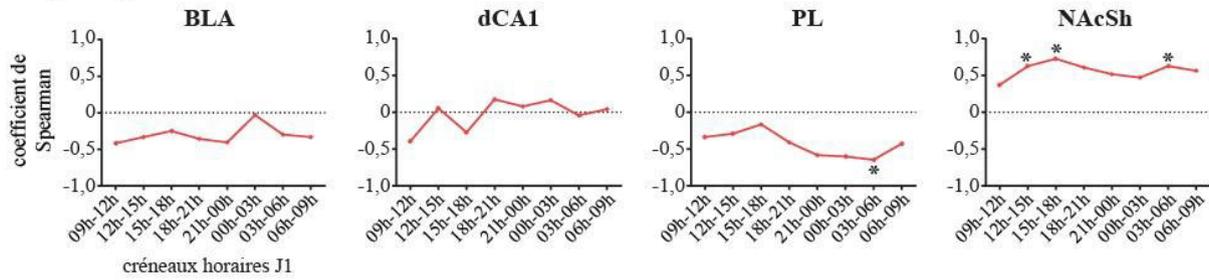
Figure 93. Corrélations entre la puissance du bas gamma du sommeil lent à J1 et les performances aux rappels J2 (A) et J13 (B). La puissance du bas gamma du NAcSh est positivement corrélée au niveau de freezing lors du rappel de la mémoire de peur récente.

BLA : amygdale basolatérale, dCA1 : aire CA1 dorsale, PL : cortex prélimbique, NAcSh : partie shell du noyau accumbens. Les étoiles indiquent la significativité des corrélations de Spearman. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

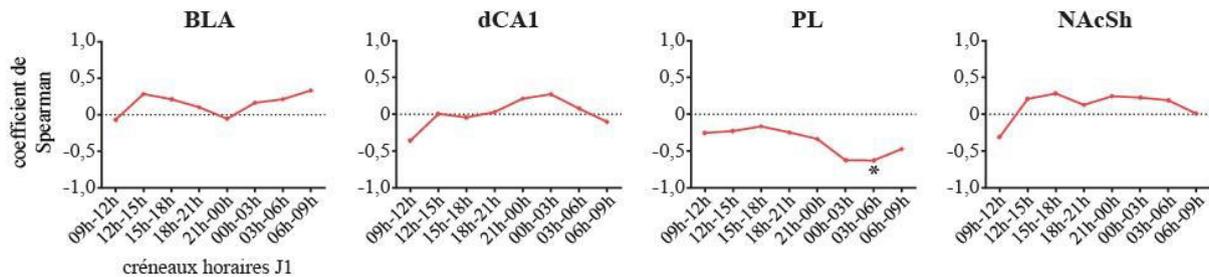
A Corrélations entre le haut gamma du SL à J1 et les performances à J2 (groupes RC)



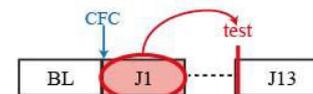
% de freezing



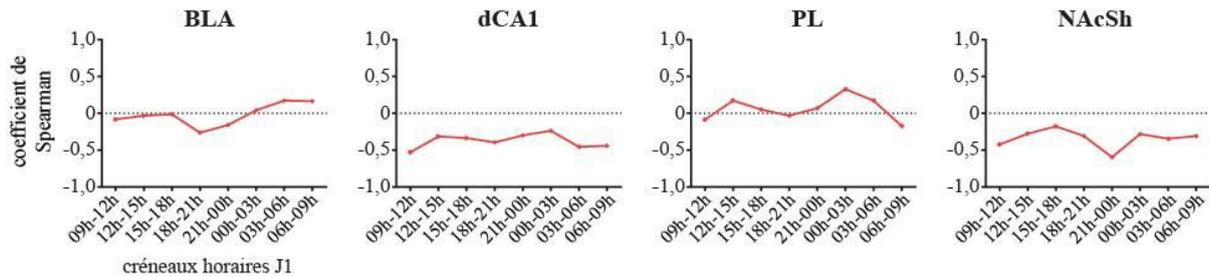
indice de consolidation



B Corrélations entre le haut gamma du SL à J1 et les performances à J13 (groupes RM)



% de freezing



indice de consolidation

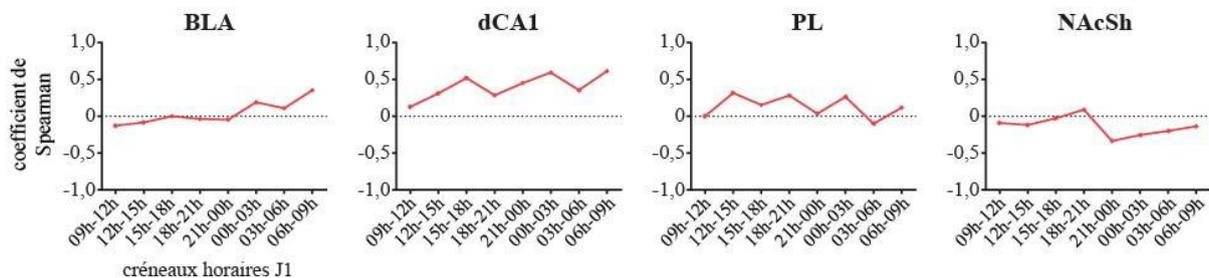
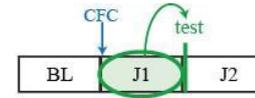


Figure 94. Corrélations entre la puissance du haut gamma du sommeil lent à J1 et les performances aux rappels J2 (A) et J13 (B). La puissance du haut gamma du NAcSh est positivement corrélée au niveau de freezing lors du rappel de la mémoire de peur récente. De plus, la puissance du haut gamma, est négativement corrélée au niveau de freezing et à l'indice de consolidation au rappel J2.

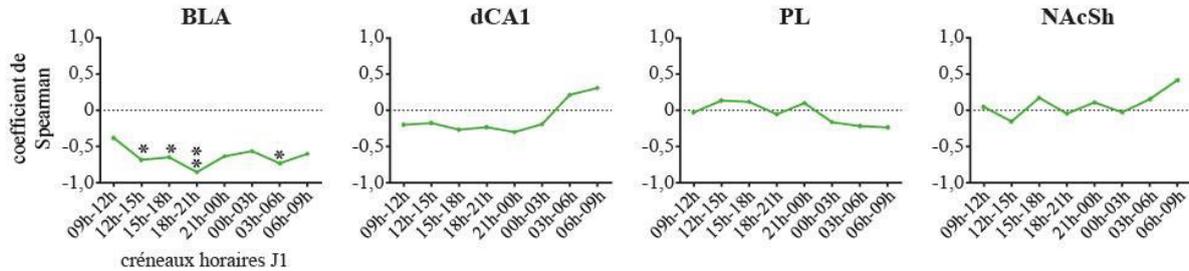
BLA : amygdale basolatérale, dCA1 : aire CA1 dorsale, PL : cortex prélimbique, NAcSh : partie shell du noyau accumbens. Les étoiles indiquent la significativité des corrélations de Spearman. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

7.2. Annexe des corrélations entre les oscillations du sommeil paradoxal et les performances

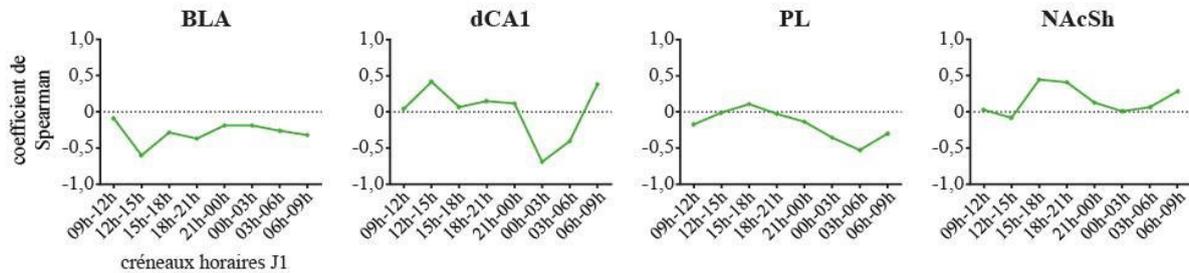
A Corrélations entre le thêta du SP à J1 et les performances à J2 (groupes RC)



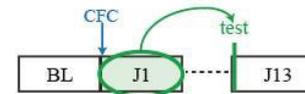
% de freezing



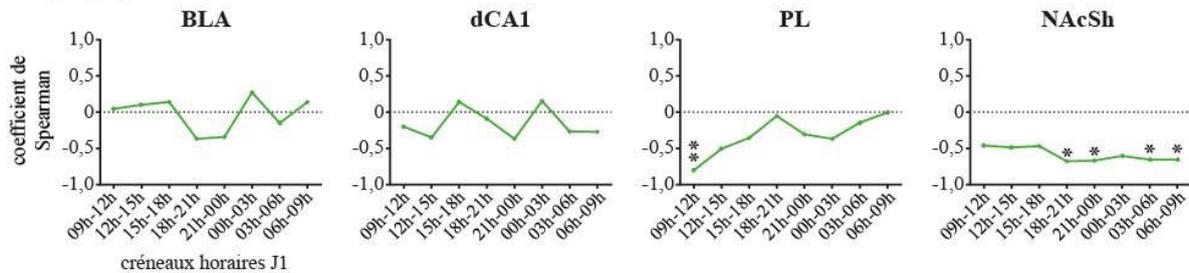
indice de consolidation



B Corrélations entre le thêta du SP à J1 et les performances à J13 (groupes RM)



% de freezing



indice de consolidation

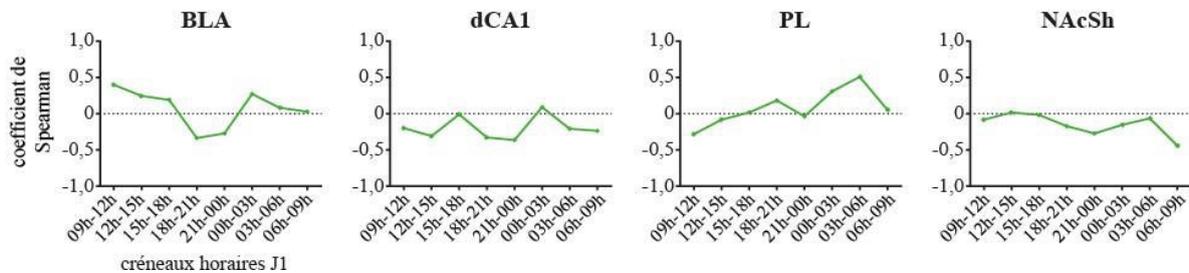
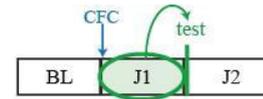
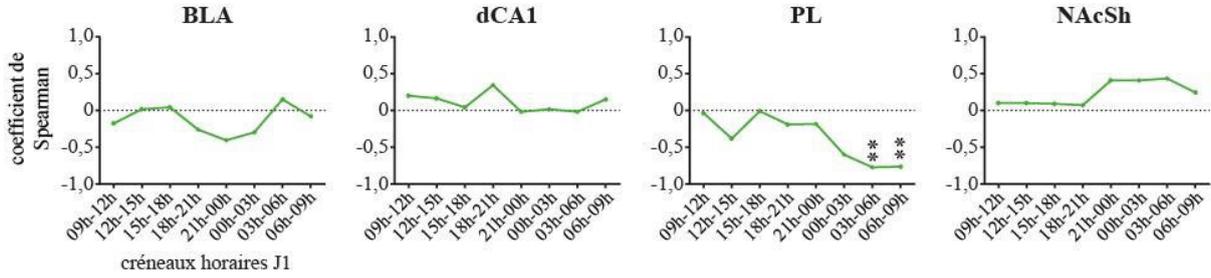


Figure 95. Corrélations entre la puissance du thêta du sommeil paradoxal à J1 et les performances aux rappels J2 (A) et J13 (B). La puissance du thêta de la BLA est négativement corrélée au niveau de freezing lors du rappel de la mémoire de peur récente. La puissance du thêta du PL et du NAcSh est négativement corrélée au niveau de freezing lors du rappel de la mémoire de peur ancienne.

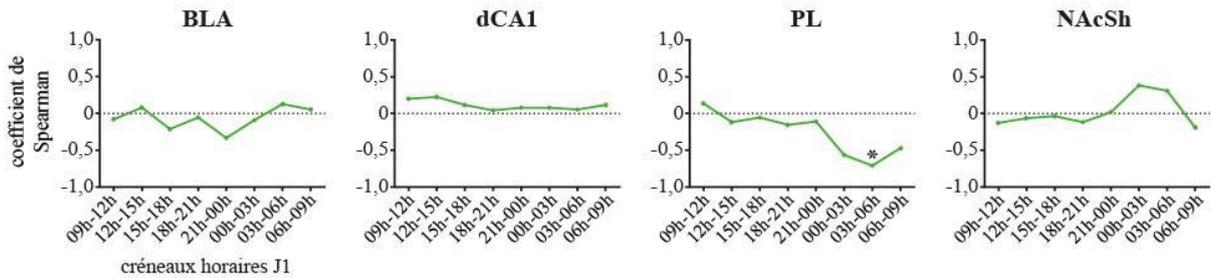
A Corrélations entre le bas gamma du SP à J1 et les performances à J2 (groupes RC)



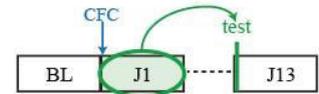
% de freezing



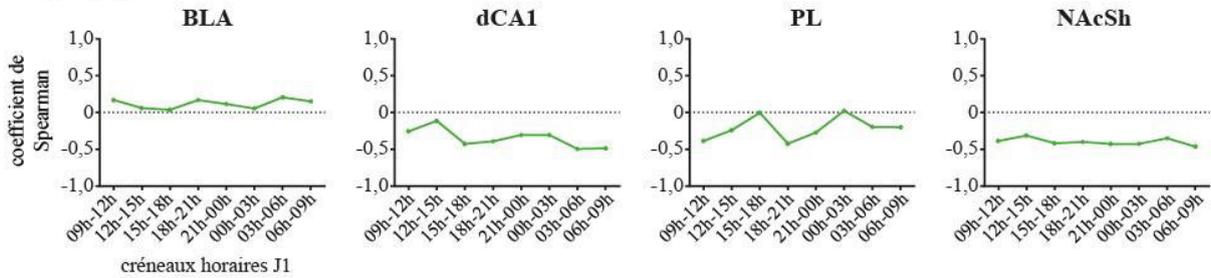
indice de consolidation



B Corrélations entre le bas gamma du SP à J1 et les performances à J13 (groupes RM)



% de freezing



indice de consolidation

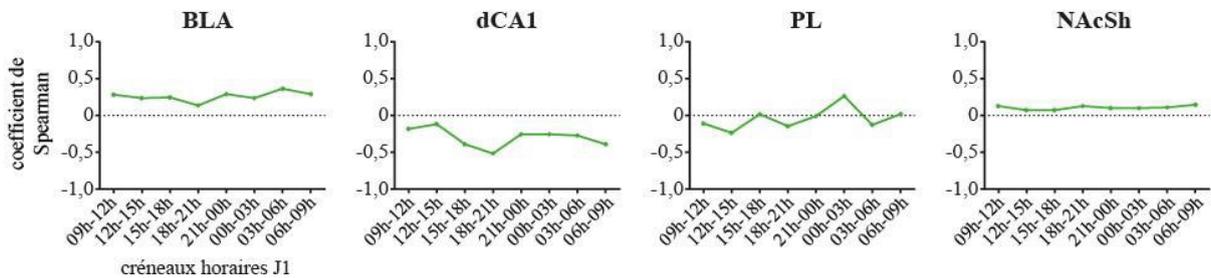
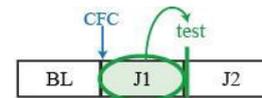


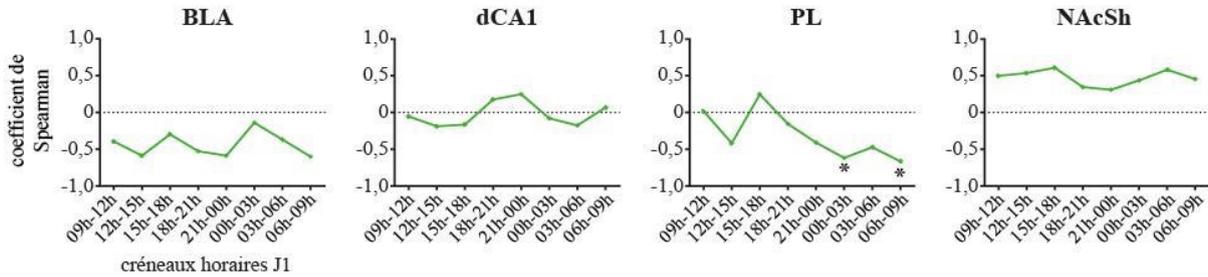
Figure 96. Corrélations entre la puissance du bas gamma du sommeil paradoxal à J1 et les performances aux rappels J2 (A) et J13 (B). La puissance du bas gamma du PL est négativement corrélée au niveau de freezing lors du rappel de la mémoire de peur récente. Aucune corrélation significative n'a été observée concernant la mémoire de peur ancienne.

BLA : amygdale basolatérale, dCA1 : aire CA1 dorsale, PL : cortex prélimbique, NAcSh : partie shell du noyau accumbens. Les étoiles indiquent la significativité des corrélations de Spearman. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

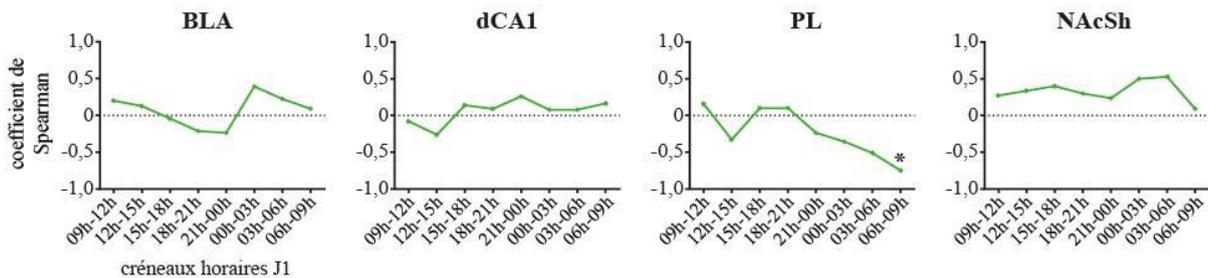
A Corrélations entre le haut gamma du SP à J1 et les performances à J2
(groupes RC)



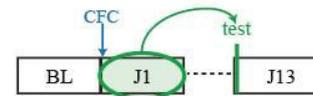
% de freezing



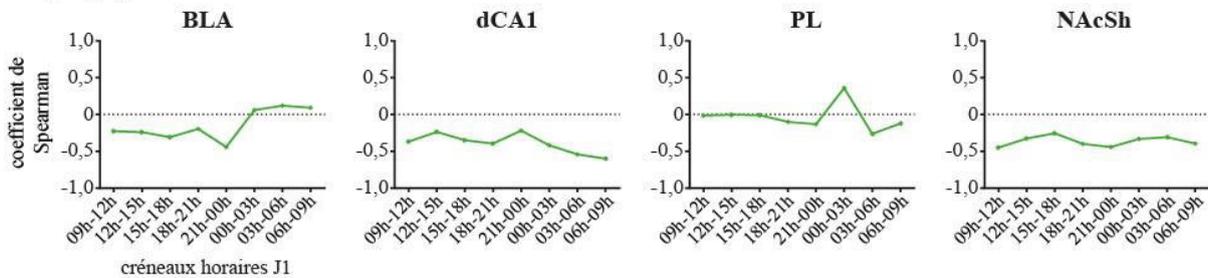
indice de consolidation



B Corrélations entre le haut gamma du SP à J1 et les performances à J13
(groupes RM)



% de freezing



indice de consolidation

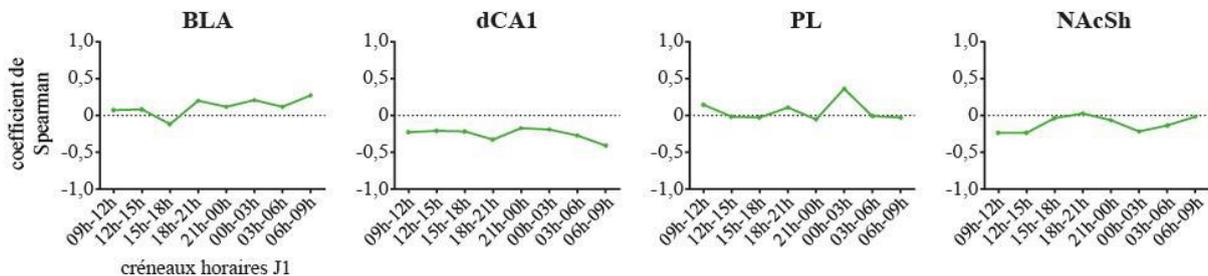


Figure 97. Corrélations entre la puissance du haut gamma du sommeil paradoxal à J1 et les performances aux rappels J2 (A) et J13 (B). La puissance du haut gamma du PL est négativement corrélée au niveau de freezing et à l'indice de consolidation du rappel J2. Aucune corrélation significative n'a été observée concernant la mémoire de peur ancienne.

BLA : amygdale basolatérale, dCA1 : aire CA1 dorsale, PL : cortex prélimbique, NAcSh : partie shell du noyau accumbens. Les étoiles indiquent la significativité des corrélations de Spearman. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

7.3. Annexe des corrélations entre les cohérences du sommeil lent et les performances

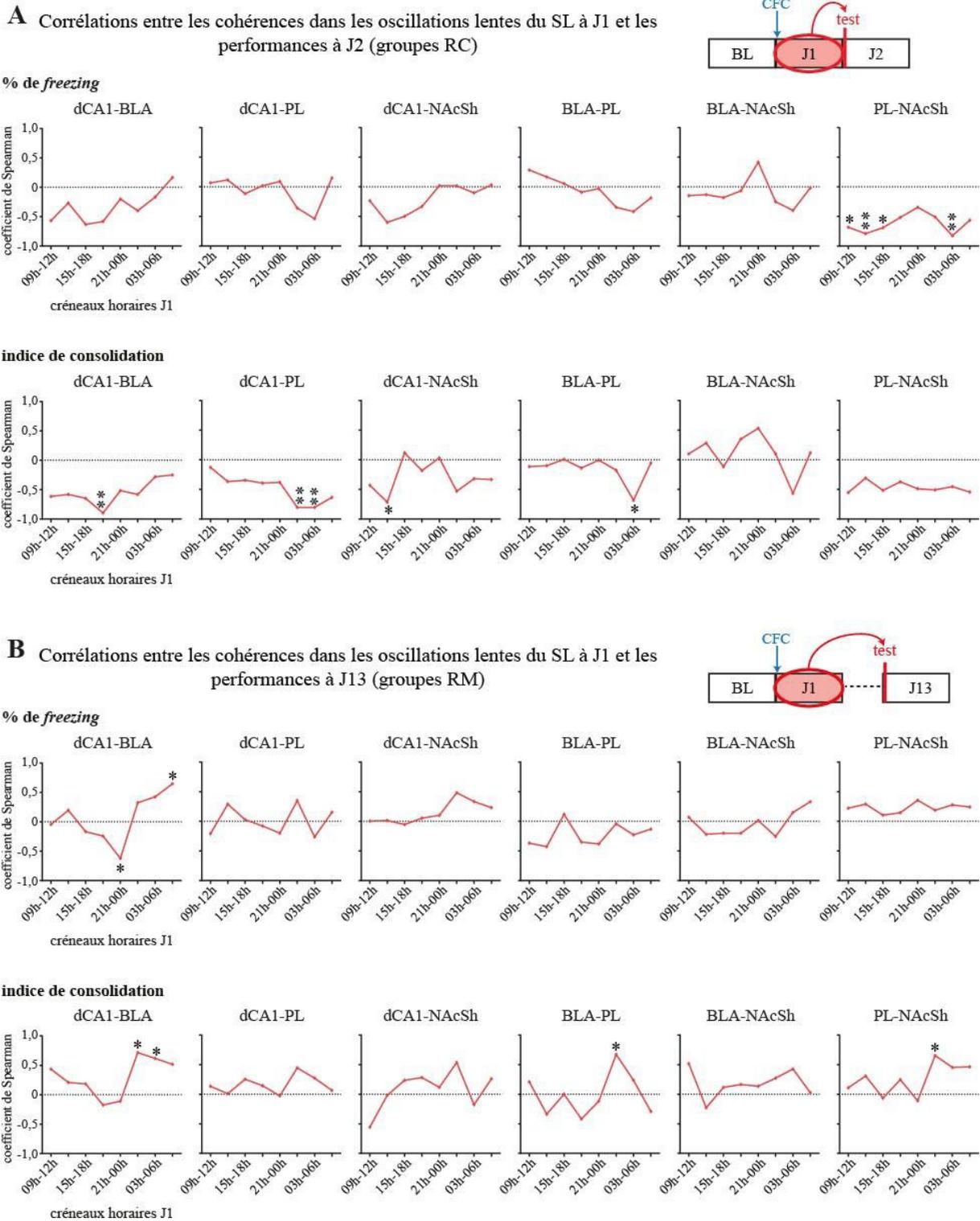
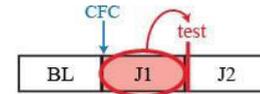
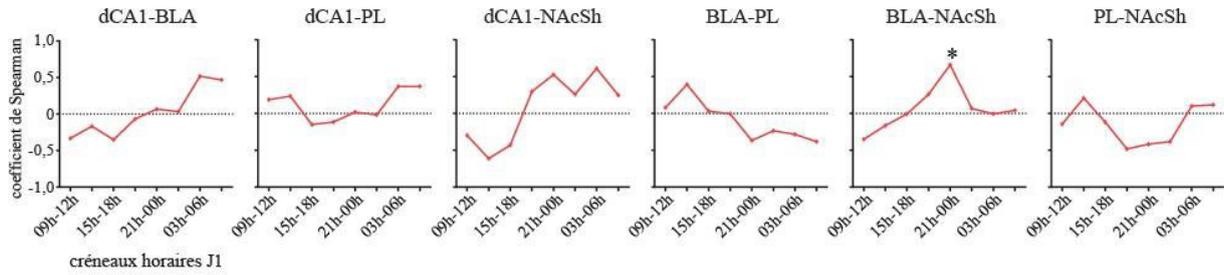


Figure 98. Corrélations entre les cohérences dans les oscillations lentes du sommeil lent à J1 et les performances aux rappels J2 (A) et J13 (B). La cohérence PL-NAcSh est négativement corrélée au niveau de freezing à J2. De plus, les cohérences dCA1-BLA, dCA1-PL, dCA1-NAcSh et BLA-PL limiteraient la consolidation de la mémoire de peur récente. Concernant le rappel J13, la cohérence dCA1-BLA diminuerait ou augmenterait (selon les créneaux horaires) le niveau de freezing à ce rappel. De plus, les cohérences dCA1-BLA, BLA-PL et PL-NAcSh favoriseraient la consolidation de la mémoire de peur ancienne.

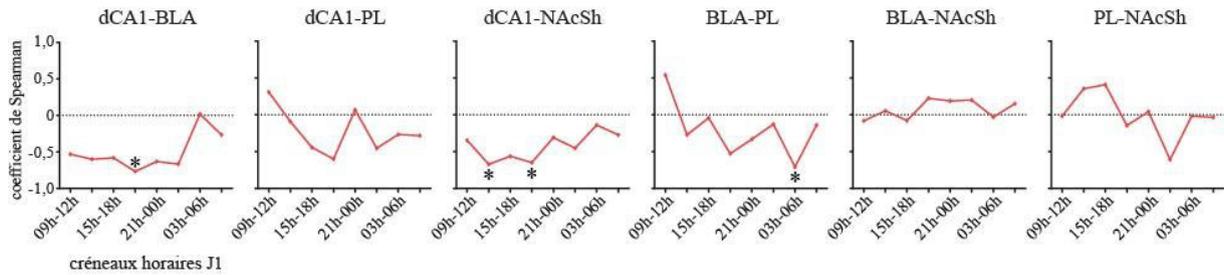
A Corrélations entre les cohérences en delta du SL à J1 et les performances à J2 (groupes RC)



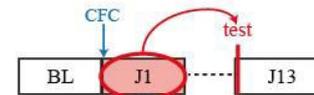
% de freezing



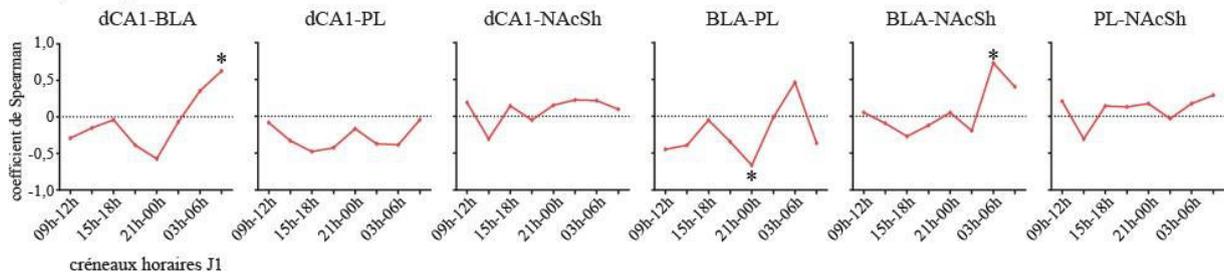
indice de consolidation



B Corrélations entre les cohérences en delta du SL à J1 et les performances à J13 (groupes RM)



% de freezing



indice de consolidation

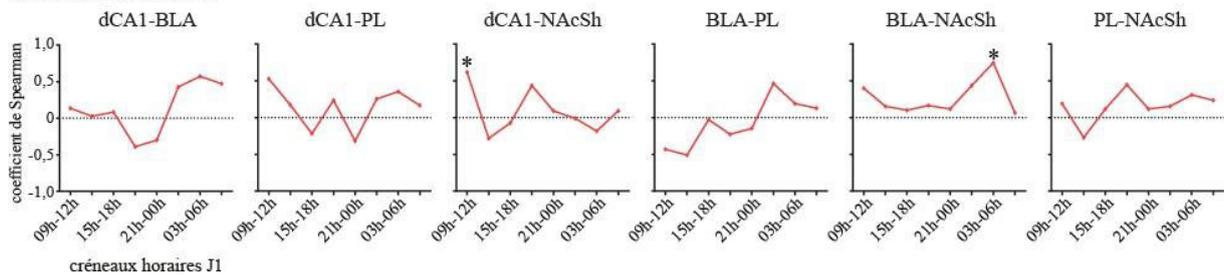
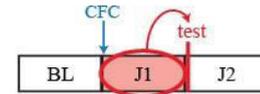


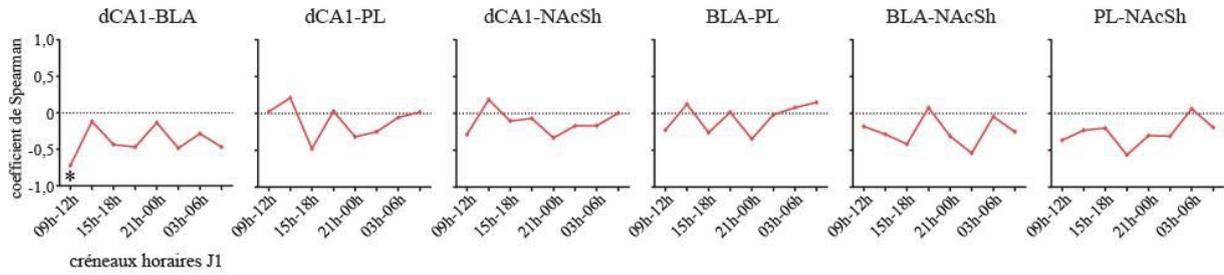
Figure 99. Corrélations entre les cohérences dans la bande delta du sommeil lent à J1 et les performances aux rappels J2 (A) et J13 (B). La cohérence BLA-NAcSh est positivement corrélée au niveau de freezing à J2. De plus, les cohérences dCA1-BLA, dCA1-NAcSh et BLA-PL limiteraient la consolidation de la mémoire de peur récente. Concernant le rappel J13, les cohérences dCA1-BLA et BLA-NAcSh augmenteraient le niveau de freezing à ce rappel, alors que la cohérence BLA-PL le diminuerait. De plus, les cohérences dCA1-NAcSh, BLA-NAcSh sont positivement corrélées à la consolidation de la mémoire de peur ancienne.

BLA : amygdale basolatérale, dCA1 : aire CA1 dorsale, PL : cortex prélimbique, NAcSh : partie shell du noyau accumbens. Les étoiles indiquent la significativité des corrélations de Spearman. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

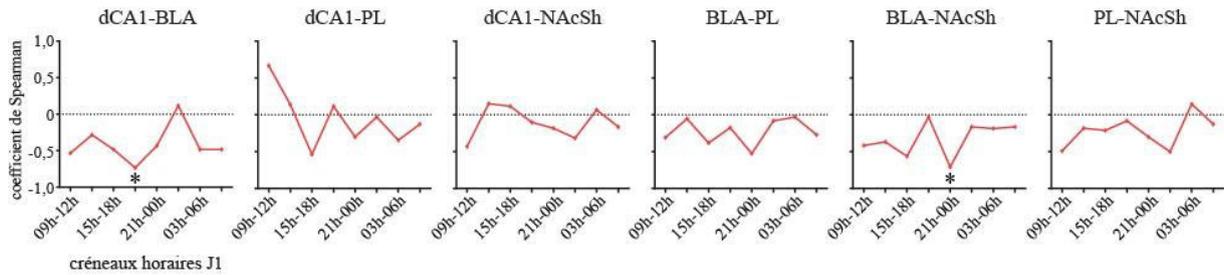
A Corrélations entre les cohérences en bas gamma du SL à J1 et les performances à J2 (groupes RC)



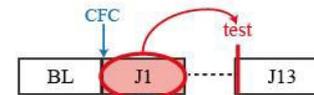
% de freezing



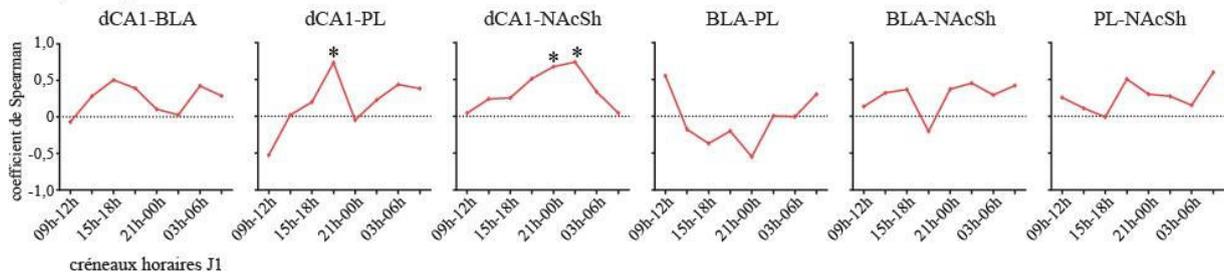
indice de consolidation



B Corrélations entre les cohérences en bas gamma du SL à J1 et les performances à J13 (groupes RM)



% de freezing



indice de consolidation

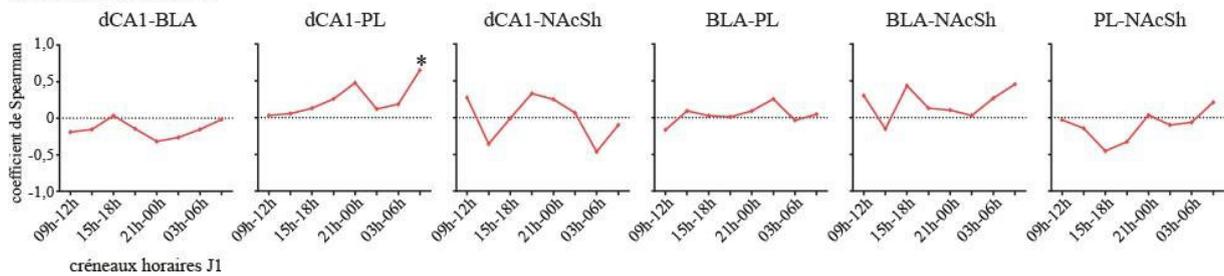
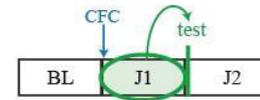


Figure 100. Corrélations entre les cohérences dans la bande bas gamma du sommeil lent à J1 et les performances aux rappels J2 (A) et J13 (B). La cohérence dCA1-BLA est négativement corrélée au niveau de freezing à J2. De plus, les cohérences dCA1-BLA et BLA-NAcSh sont négativement corrélées à l'indice de consolidation de J2. Concernant le rappel J13, les cohérences dCA1-PL et dCA1-NAcSh sont positivement corrélées au niveau de freezing à ce rappel. Enfin, la cohérence dCA1-PL est positivement corrélée à la consolidation de la mémoire de peur ancienne.

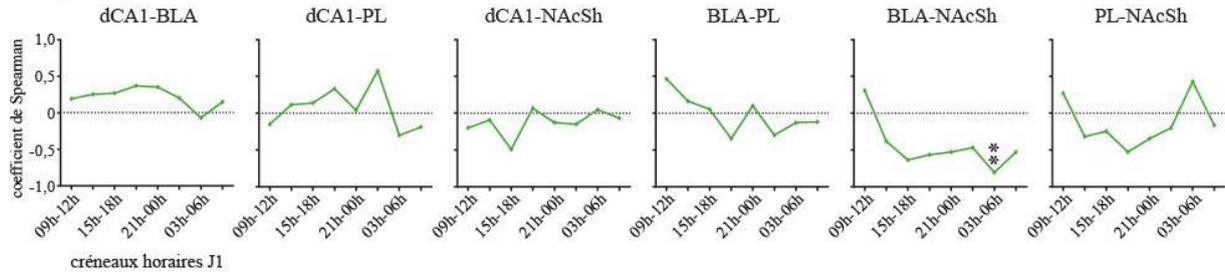
BLA : amygdale basolatérale, dCA1 : aire CA1 dorsale, PL : cortex prélimbique, NAcSh : partie shell du noyau accumbens. Les étoiles indiquent la significativité des corrélations de Spearman. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

7.4. Annexe des corrélations entre les oscillations du sommeil paradoxal et les performances

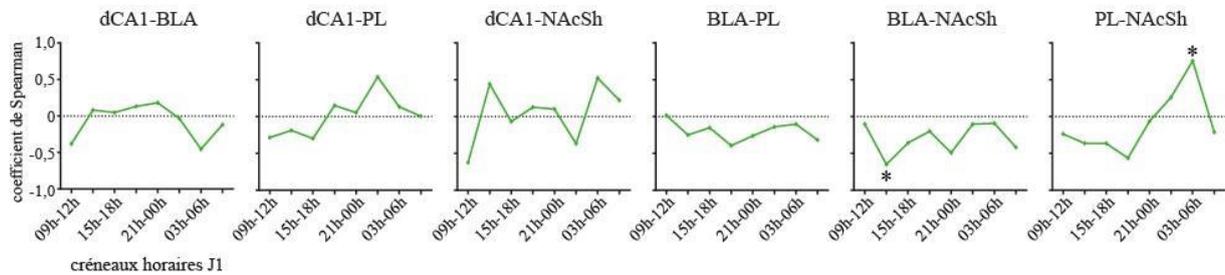
A Corrélations entre les cohérences en thêta du SP à J1 et les performances à J2 (groupes RC)



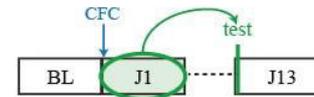
% de freezing



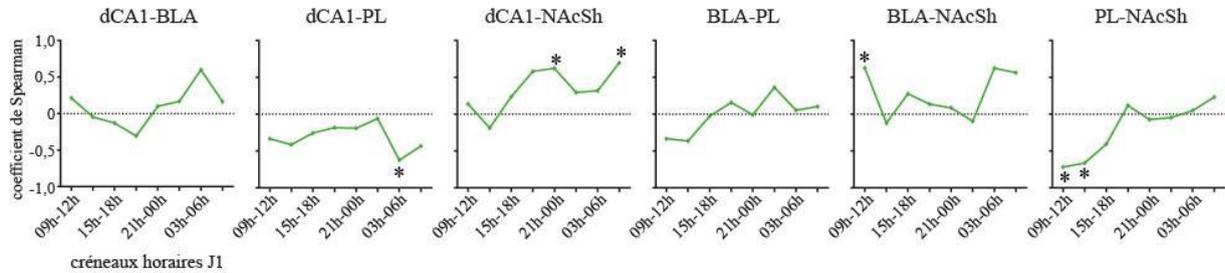
indice de consolidation



B Corrélations entre les cohérences en thêta du SP à J1 et les performances à J13 (groupes RM)



% de freezing



indice de consolidation

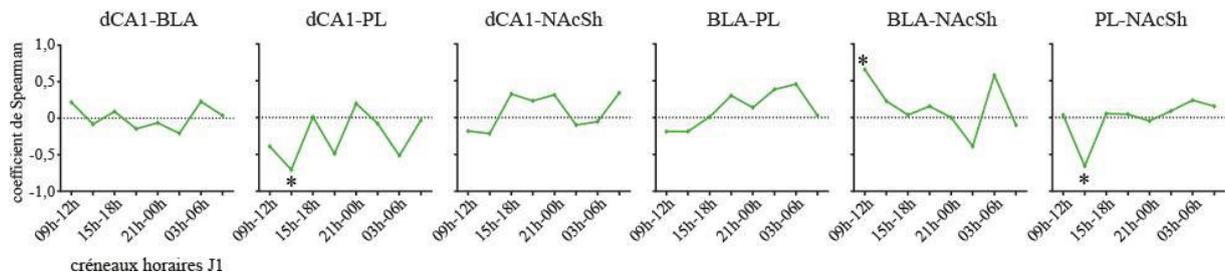
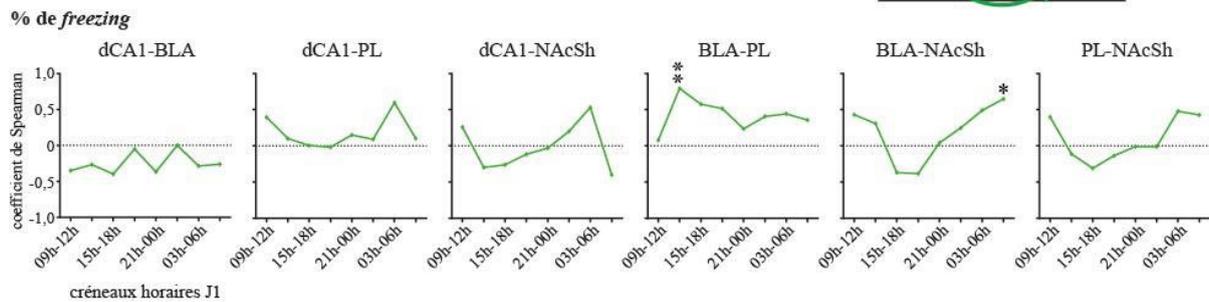
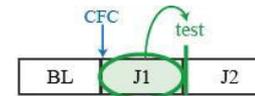


Figure 101. Corrélations entre les cohérences dans la bande thêta du sommeil paradoxal à J1 et les performances aux rappels J2 (A) et J13 (B). La cohérence BLA-NAcSh est négativement corrélée au niveau de freezing et à l'indice de consolidation à J2. De plus, la cohérence PL-NAcSh est positivement corrélée à l'indice de consolidation de J2. Concernant le rappel J13, alors que des corrélations négatives ont été trouvées pour les cohérences dCA1-PL et PL-NAcSh, des corrélations positives ont

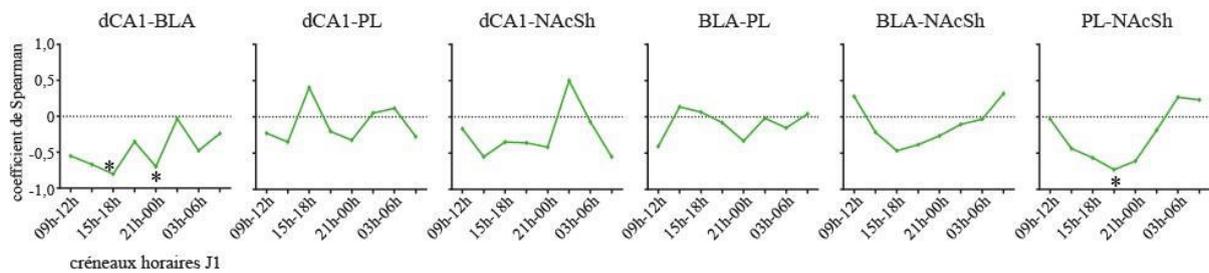
été observées pour les cohérences dCA1-NAcSh et BLA-NAcSh. Enfin, les cohérences dCA1-PL et PL-NAcSh sont négativement corrélées à l'indice de consolidation de J13, alors que la cohérence BLA-NAcSh est positivement corrélée à cet indice.

BLA : amygdale basolatérale, dCA1 : aire CA1 dorsale, PL : cortex prélimbique, NAcSh : partie shell du noyau accumbens. Les étoiles indiquent la significativité des corrélations de Spearman. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

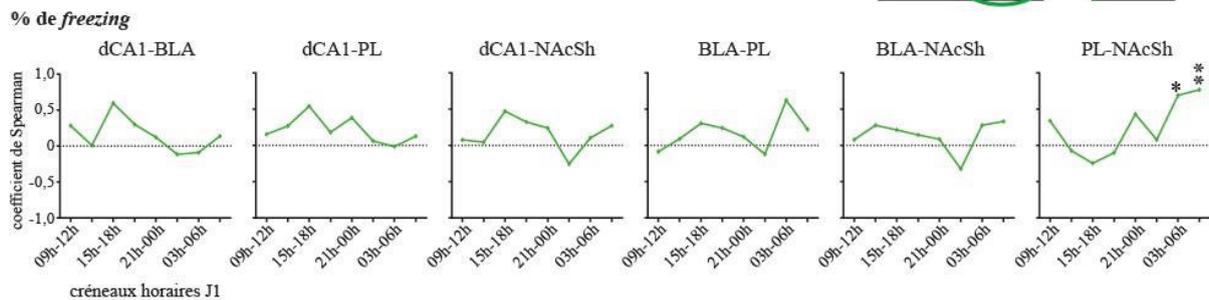
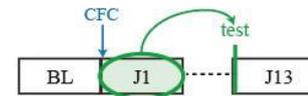
A Corrélations entre les cohérences en bas gamma du SP à J1 et les performances à J2 (groupes RC)



indice de consolidation



B Corrélations entre les cohérences en bas gamma du SP à J1 et les performances à J13 (groupes RM)



indice de consolidation

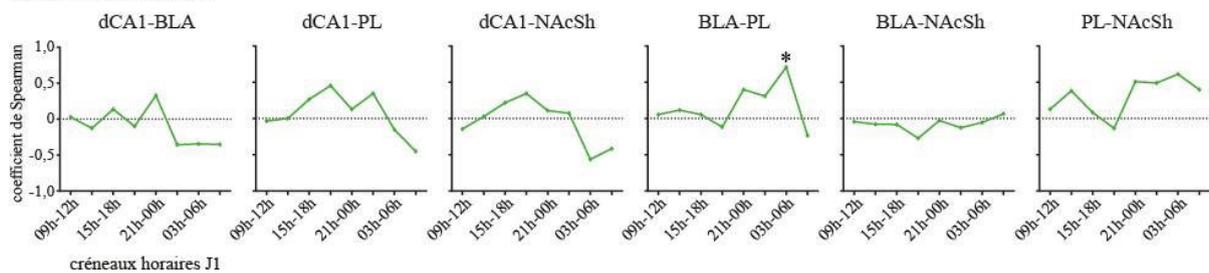


Figure 102. Corrélations entre les cohérences dans la bande bas gamma du sommeil paradoxal à J1 et les performances aux rappels J2 (A) et J13 (B). Les cohérences BLA-PL et BLA-NAcSh sont positivement corrélées au niveau de freezing à J2. De plus, les cohérences dCA1-BLA et PL-NAcSh sont négativement corrélées à l'indice de consolidation de J2. Concernant le rappel J13, la cohérence PL-NAcSh est positivement corrélée au niveau de freezing à ce rappel. Enfin, la cohérence BLA-PL est positivement corrélée à l'indice de consolidation au rappel J13.

BLA : amygdale basolatérale, dCA1 : aire CA1 dorsale, PL : cortex prélimbique, NAcSh : partie shell du noyau accumbens. Les étoiles indiquent la significativité des corrélations de Spearman. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

8. ANNEXE DU CHAPITRE 2 – PARTIE D

8.1. Annexe des modifications circadiennes des puissances spectrales des différents rythmes cérébraux

Evolution des oscillations du sommeil lent de la BL à J13

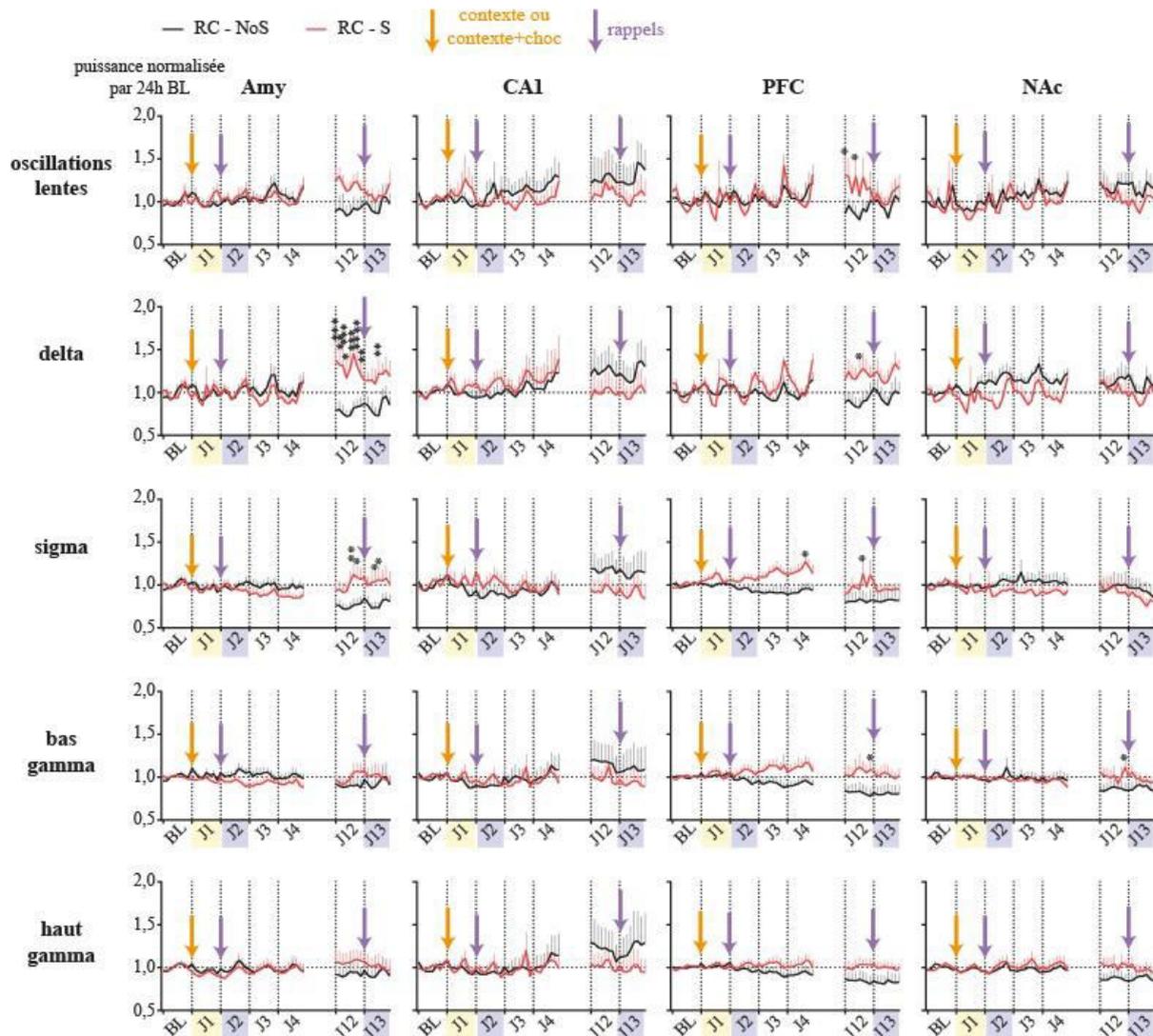


Figure 103. Décours temporel de la puissance des oscillations du sommeil lent pour les groupes RC-NoS et RC-S. Dans la BLA, la puissance des oscillations lentes, le delta et le haut gamma semble évoluer selon un rythme circadien. A J12 et J13 la puissance du delta et du sigma est significativement supérieure chez les RC-S que chez les RC-NoS [delta : ANOVA 2 : temps*groupe : $F(55,1045) = 4,043$, $p < 0,0001$; temps : $F(55,1045) = 1,413$, $p = 0,0276$; groupe : $F(1,19) = 3,672$, $p = 0,0705$] [sigma : ANOVA 2 : temps*groupe : $F(55,1045) = 3,428$, $p < 0,0001$; temps : $F(55,1045) = 1,424$, $p = 0,0248$; groupe : $F(1,19) = 0,7827$, $p = 0,3874$]. Dans dCA1, une évolution circadienne de la puissance des oscillations lentes et du delta semble apparaître dans le groupe RC-S suite au conditionnement de peur. Dans le PL, la puissance des oscillations lentes et du delta évolue de manière circadienne dans les deux groupes RC-S et RC-NoS. De plus, ce rythme circadien est amplifié chez les RC-S suite au conditionnement. A J12, la puissance des oscillations lentes, du delta et du bas gamma du groupe RC-

*S est significativement supérieure à celle du groupe RC-NoS [oscillations lentes : ANOVA 2 temps*groupe : $F(55,1100) = 1,673, p = 0,0018$; temps : $F(55,1100) = 2,273, p < 0,0001$; groupe : $F(1,20) = 0,5553, p = 0,4648$] [delta : ANOVA 2 temps*groupe : $F(55,1100) = 2,341, p < 0,0001$; temps : $F(55,1100) = 3,072, p < 0,0001$; groupe : $F(1,20) = 2,605, p = 0,1222$] [bas gamma : ANOVA 2 temps*groupe : $F(55,1100) = 2,334, p < 0,0001$; temps : $F(55,1100) = 1,889, p = 0,0001$; groupe : $F(1,20) = 4,412, p = 0,0486$]. Enfin, la puissance du rythme sigma du RC-S est supérieure à celle du groupe RC-NoS dès J4 ainsi qu'à J12 [sigma : ANOVA 2 temps*groupe : $F(55,1100) = 1,831, p = 0,0003$; temps : $F(55,1100) = 3,771, p < 0,0001$; groupe : $F(1,20) = 5,015, p = 0,0367$]. Enfin, la puissance des oscillations lentes et du delta enregistrée dans le NAcSh évolue de manière circadienne uniquement dans le groupe RC-S suite au conditionnement. La puissance du haut gamma suit quant à elle un rythme circadien dans les deux groupes. Une diminution de la puissance du bas gamma chez les RC-NoS est observée par rapport aux RC-S à J12 [bas gamma : ANOVA 2 temps*groupe : $F(55,1100) = 1,572, p = 0,0056$; temps : $F(55,1100) = 1,149, p = 0,2163$; groupe : $F(1,20) = 0,3042, p = 0,5874$]. BLA : amygdale basolatérale, dCA1 : aire CA1 dorsale, PL : cortex prélimbique, NAcSh : partie shell du noyau accumbens. Les zones jaunes (J1) sont indiquées afin de repérer le jour où a été effectué le conditionnement de peur. Les zones bleues (J2 et J13) indiquent les jours où ont été effectués des rappels. Les significativités sont indiquées par des étoiles. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.*

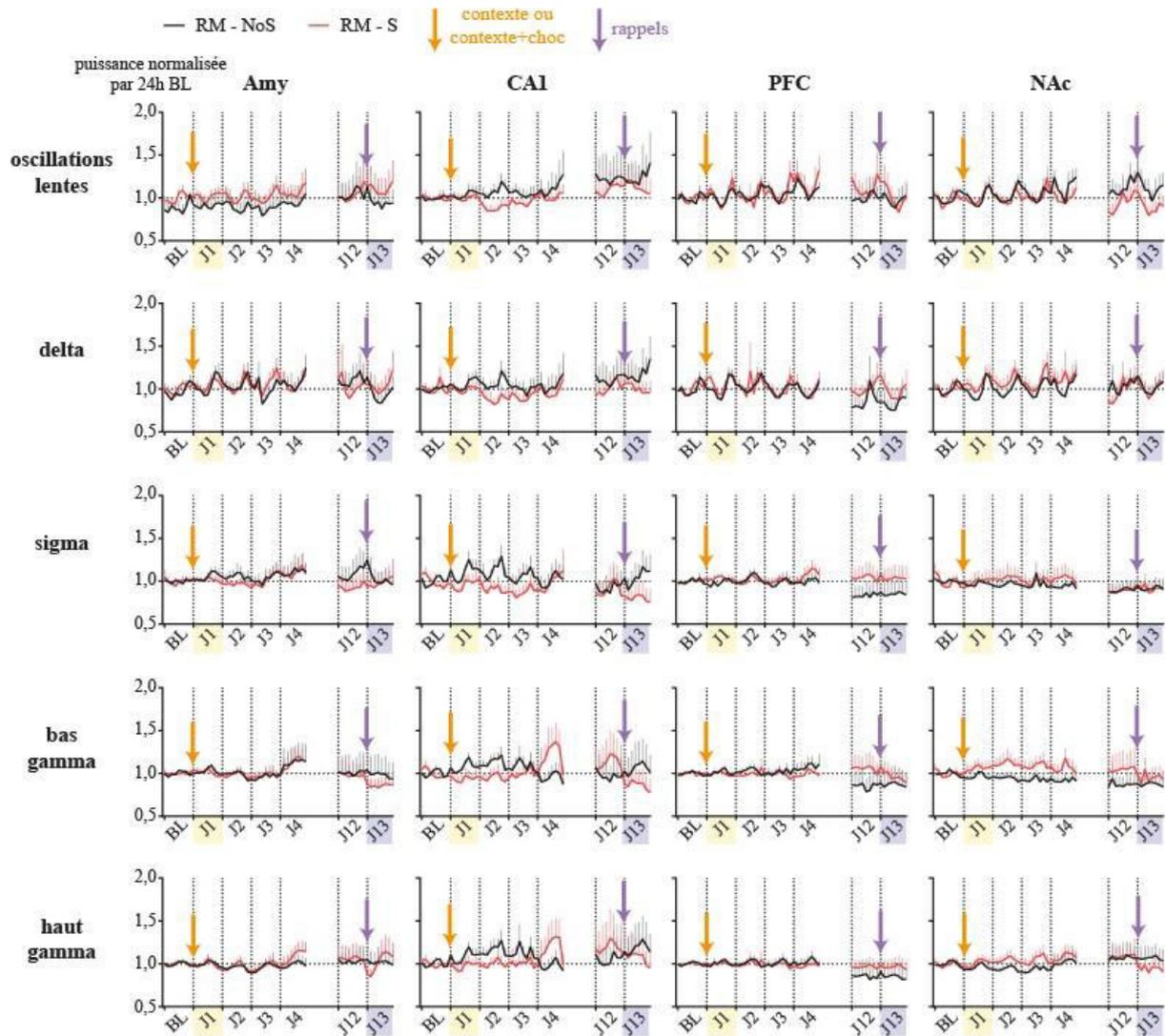


Figure 104. Déroulé temporel de la puissance des oscillations du sommeil lent pour les groupes RM-NoS et RM-S. La puissance des oscillations lentes, du delta et du haut gamma évolue de manière circadienne dans la BLA, le PL et le NAcSh. La puissance des oscillations enregistrées dans dCA1 ne semble suivre un rythme circadien. Ainsi, la puissance de certaines bandes de fréquences pourrait évoluer selon un rythme circadien dans certaines structures limbiques et pas dans d'autres. De plus, au sein d'une même structure limbique, les différentes bandes de fréquences ne suivent pas toutes un rythme circadien.

BLA : amygdale basolatérale, dCA1 : aire CA1 dorsale, PL : cortex prélimbique, NAcSh : partie shell du noyau accumbens. Les zones jaunes (J1) sont indiquées afin de repérer le jour où a été effectué le conditionnement de peur. Les zones bleues (J13) indiquent les jours où ont été effectués des rappels.

Evolution des oscillations du sommeil paradoxal de la BL à J13

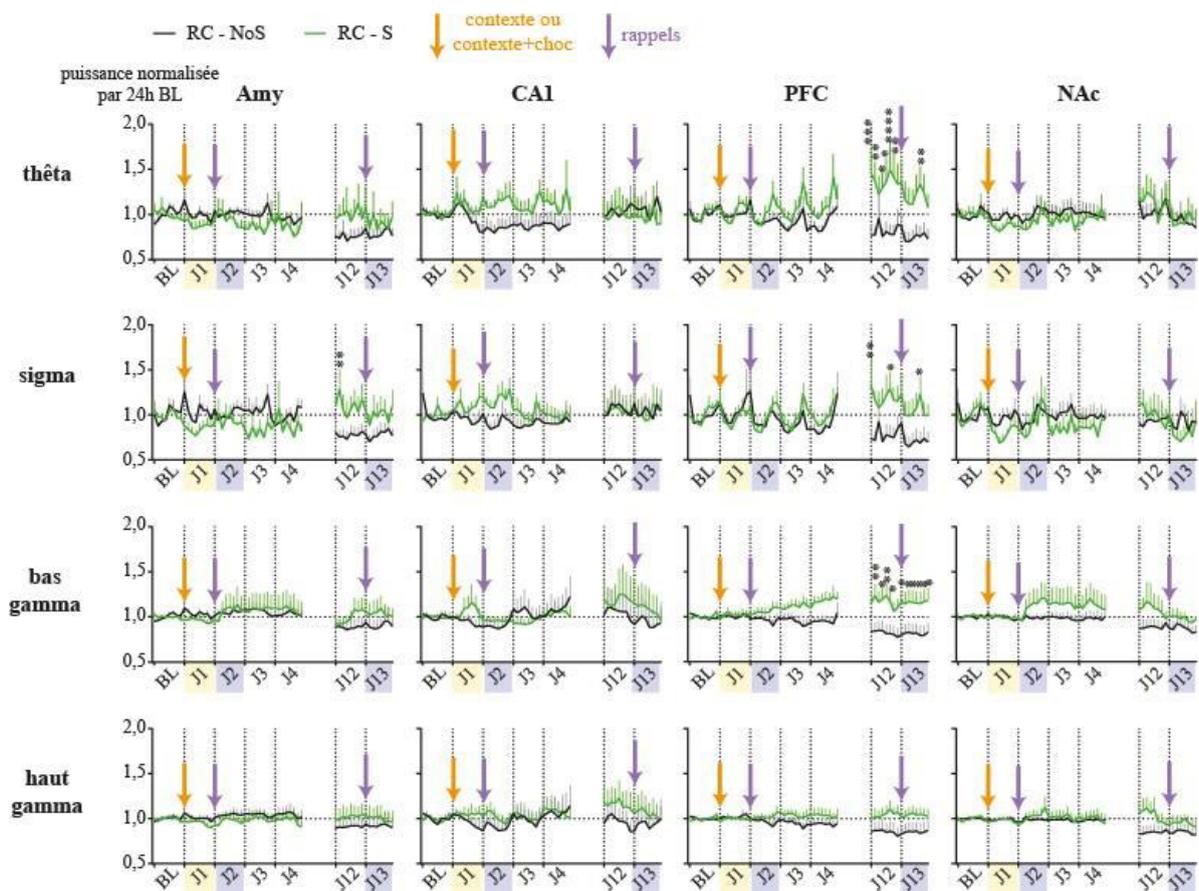


Figure 105. Décours temporel de la puissance des oscillations du sommeil paradoxal pour les groupes RC-NoS et RC-S. Les oscillations enregistrées dans la BLA ne présentent pas de rythme circadien. A J12, une différence significative est observable entre les puissances du sigma des groupes RC-S et RC-NoS [ANOVA 2 temps*groupe : $F(55,1045) = 3,479$, $p < 0,0001$; temps : $F(55,1045) = 1,071$, $p = 0,3403$; groupe : $F(1,19) = 0,0254$, $p = 0,8751$]. Dans dCA1, aucune bande de fréquence ne présente de rythme circadien. De plus, aucune différence significative n'est observée entre les groupes RC-S et RC-NoS concernant les oscillations enregistrées dans dCA1. Dans le PL, le thêta et le sigma évoluent de manière circadienne. De plus, la puissance du thêta, du sigma et du bas gamma est significativement supérieure dans le RC-S par rapport au groupe RC-NoS à J12 et J13 [thêta : ANOVA 2 temps*groupe : $F(55,1100) = 3,838$, $p < 0,0001$; temps : $F(55,1100) = 2,251$, $p < 0,0001$; groupe : $F(1,20) = 4,493$, $p = 0,0467$] [sigma : ANOVA 2 temps*groupe : $F(55,1100) = 2,302$, $p < 0,0001$; temps : $F(55,1100) = 2,368$, $p < 0,0001$; groupe : $F(1,20) = 2,661$, $p = 0,1185$] [bas gamma : ANOVA 2 temps*groupe : $F(55,1100) = 3,823$, $p < 0,0001$; temps : $F(55,1100) = 0,8313$, $p = 0,8051$; groupe : $F(1,20) = 5,692$, $p = 0,0270$]. Dans le NAcSh, seul le gamma des RC-NoS semble présenter un rythme circadien. De plus, la puissance du bas gamma des RC-S augmente dès J2 sans pour autant être significativement différente de celle des RC-NoS [ANOVA 2 temps*groupe : $F(55,1100) = 0,6796$, $p = 0,9645$; temps : $F(55,1100) = 1,011$, $p = 0,4546$; groupe : $F(1,20) = 1,680$, $p = 0,2097$].
BLA : amygdale basolatérale, dCA1 : aire CA1 dorsale, PL : cortex prélimbique, NAcSh : partie shell du noyau accumbens. Les zones jaunes (J1) sont indiquées afin de repérer le jour où a été effectué le conditionnement de peur. Les zones bleues (J2 et J13) indiquent les jours où ont été effectués des rappels. Les significativités sont indiquées par des étoiles. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

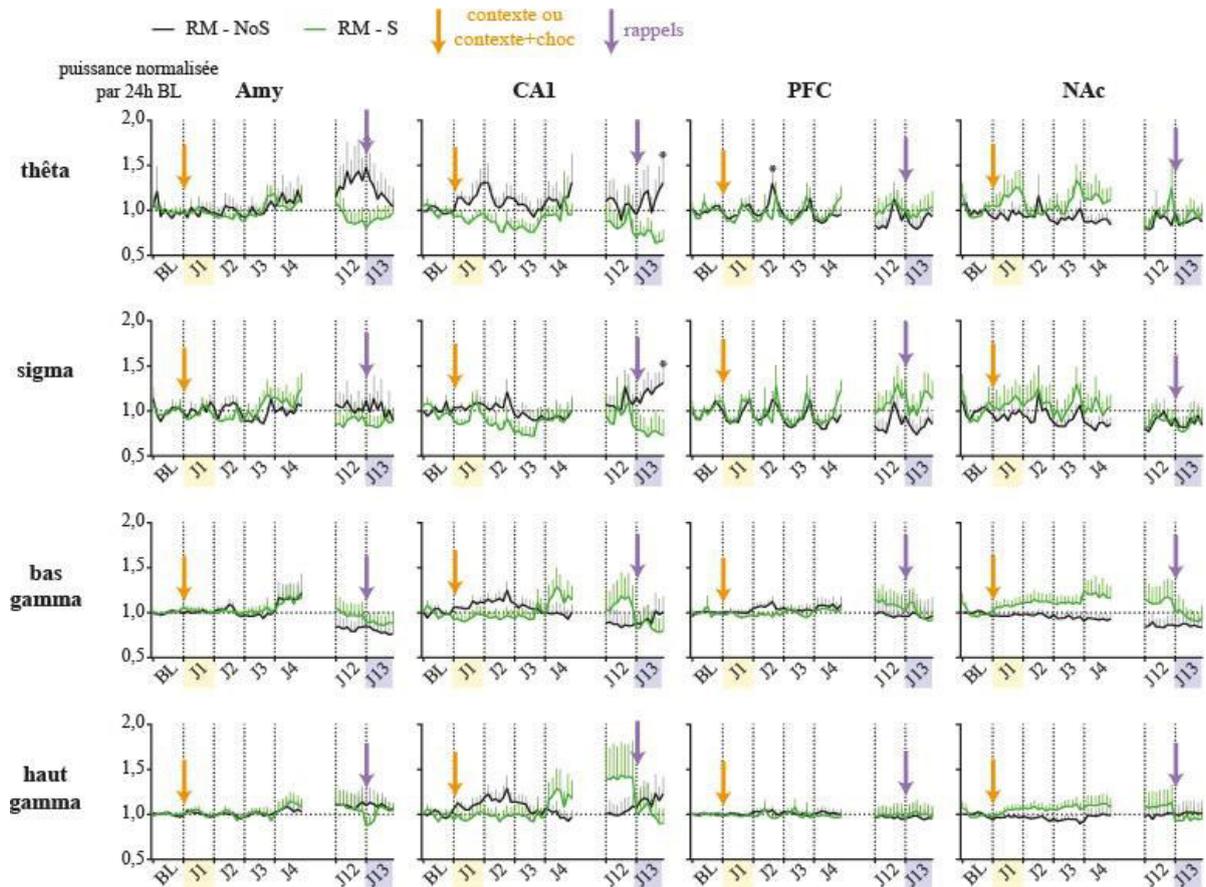


Figure 106. Décours temporel de la puissance des oscillations du sommeil paradoxal pour les groupes RM-NoS et RM-S. Hormis le thêta et le sigma du PL, aucun rythme du sommeil paradoxal ne présente de modulation circadienne. A J13, la puissance des rythmes thêta de la BLA et de dCA1, ainsi que sigma de dCA1 du groupe RM-NoS sont significativement supérieures à la puissance de ces mêmes rythmes du groupe RM-S. Le bas gamma et le haut gamma de la BLA et du PL sont peu modulés au cours du temps et évoluent de manière similaire entre les deux groupes. Dans le NAcSh, la puissance du bas et du haut gamma du groupe RM-S augmente après le conditionnement et retourne au niveau de base à J13. BLA : amygdale basolatérale, dCA1 : aire CA1 dorsale, PL : cortex prélimbique, NAcSh : partie shell du noyau accumbens. Les zones jaunes (J1) sont indiquées afin de repérer le jour où a été effectué le conditionnement de peur. Les zones bleues (J13) indiquent les jours où ont été effectués des rappels. Les significativités sont indiquées par des étoiles. * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

8.2. Annexe de l'évolution des cohérences en sommeil lent de la BL à J13

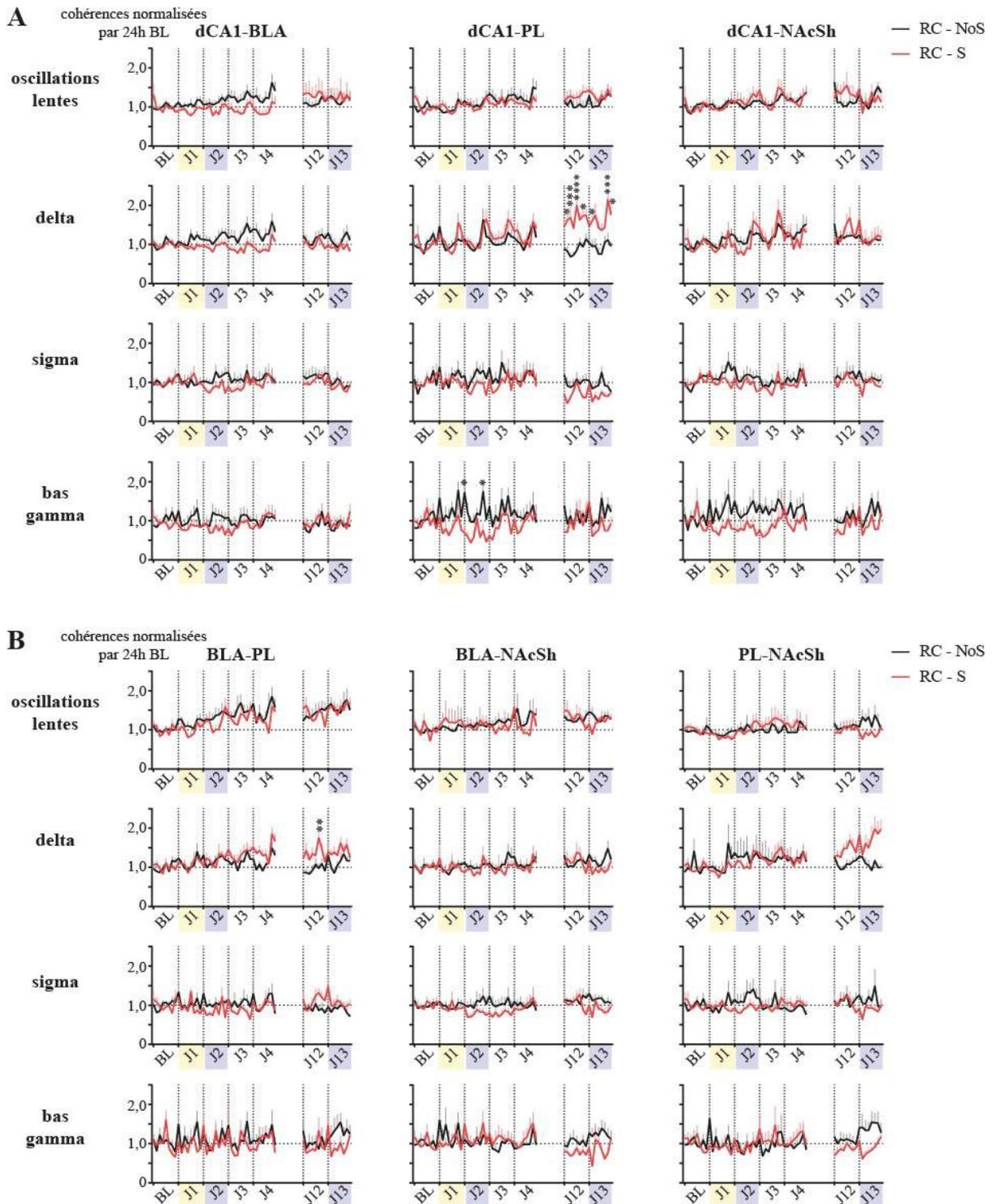


Figure 107. Evolution des mesures de cohérences en sommeil lent dans les groupes RC-NoS et RC-S. A. Evolution des mesures de cohérences dans les voies dCA1-BLA, dCA1-PL et dCA1-NAcSh. La cohérence dCA1-PL en delta du groupe RC-S est significativement supérieure à celle des RC-NoS. Un rythme circadien est observé dans les cohérences dCA1-PL en delta et bas gamma, et dCA1-NAcSh dans les oscillations lentes et le delta. **B.** Evolution des mesures de cohérences dans les voies BLA-PL, BLA-NAcSh et PL-NAcSh. La cohérence BLA-PL en delta du groupe RC-S est significativement supérieure à celle des RC-NoS.

Les zones jaunes indiquent le jour où a eu lieu le conditionnement de peur au contexte. Les zones bleues sont indiquées afin de repérer les jours où ont été effectués les rappels de la mémoire de peur (J2 et J13). * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

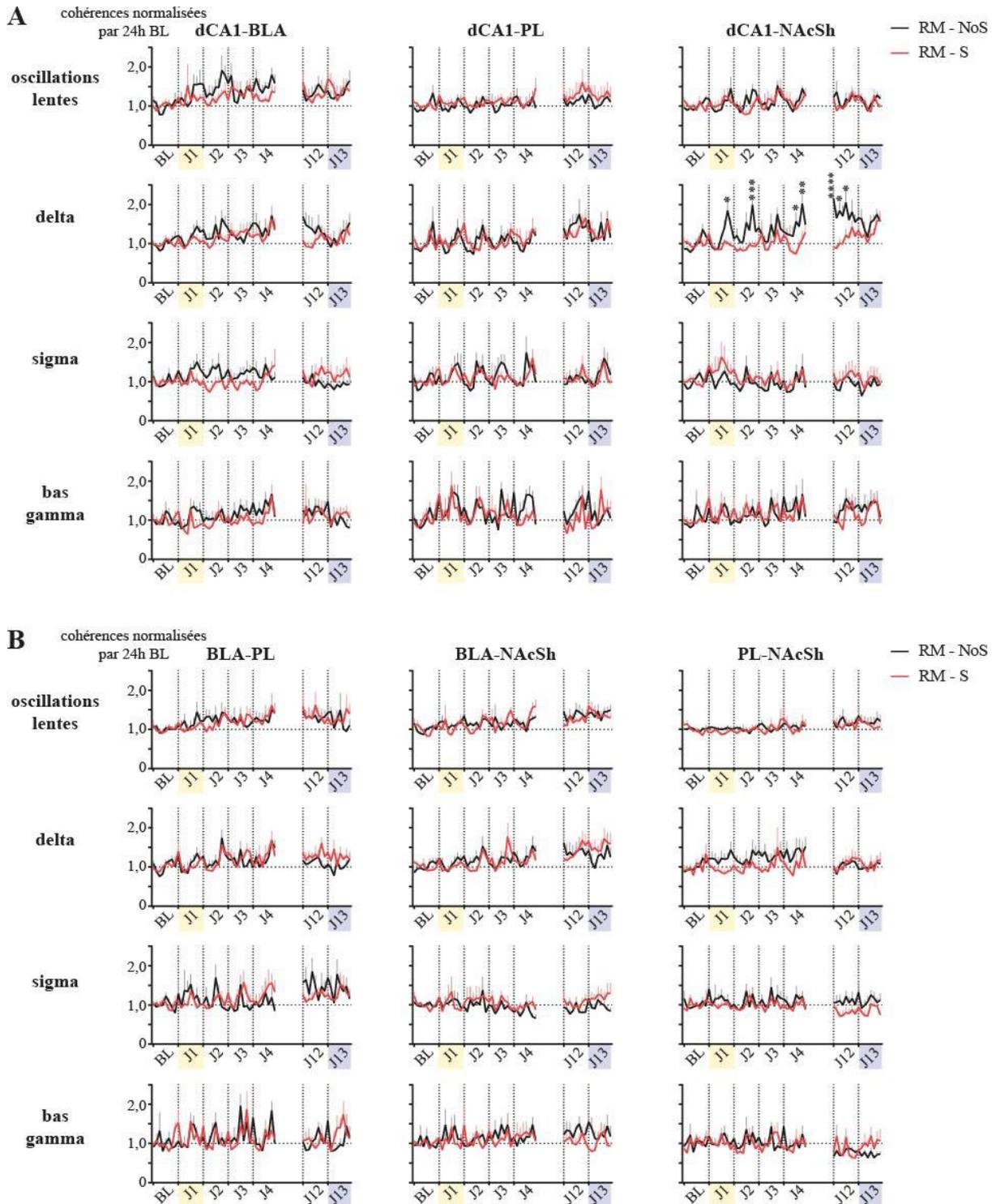


Figure 108. Evolution des mesures de cohérences en sommeil lent dans les groupes RM-NoS et RM-S. A. Evolution des mesures de cohérences dans les voies dCA1-BLA, dCA1-PL et dCA1-NAcSh. La cohérence dCA1-NAcSh en delta du groupe RC-NoS est significativement supérieure à celle des RC-S. Un rythme circadien est observé dans les cohérences BLA-PL en delta, et BLA-NAcSh dans les

oscillations lentes et le delta. **B.** Un rythme circadien est observé dans les cohérences BLA-PL en delta, et BLA-NAcSh dans les oscillations lentes et le delta.

Les zones jaunes indiquent le jour où a eu lieu le conditionnement de peur au contexte. Les zones bleues sont indiquées afin de repérer les jours où ont été effectués les rappels de la mémoire de peur (J2 et J13). * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

8.3. Annexe de l'évolution des cohérences en sommeil paradoxal de la BL à J13

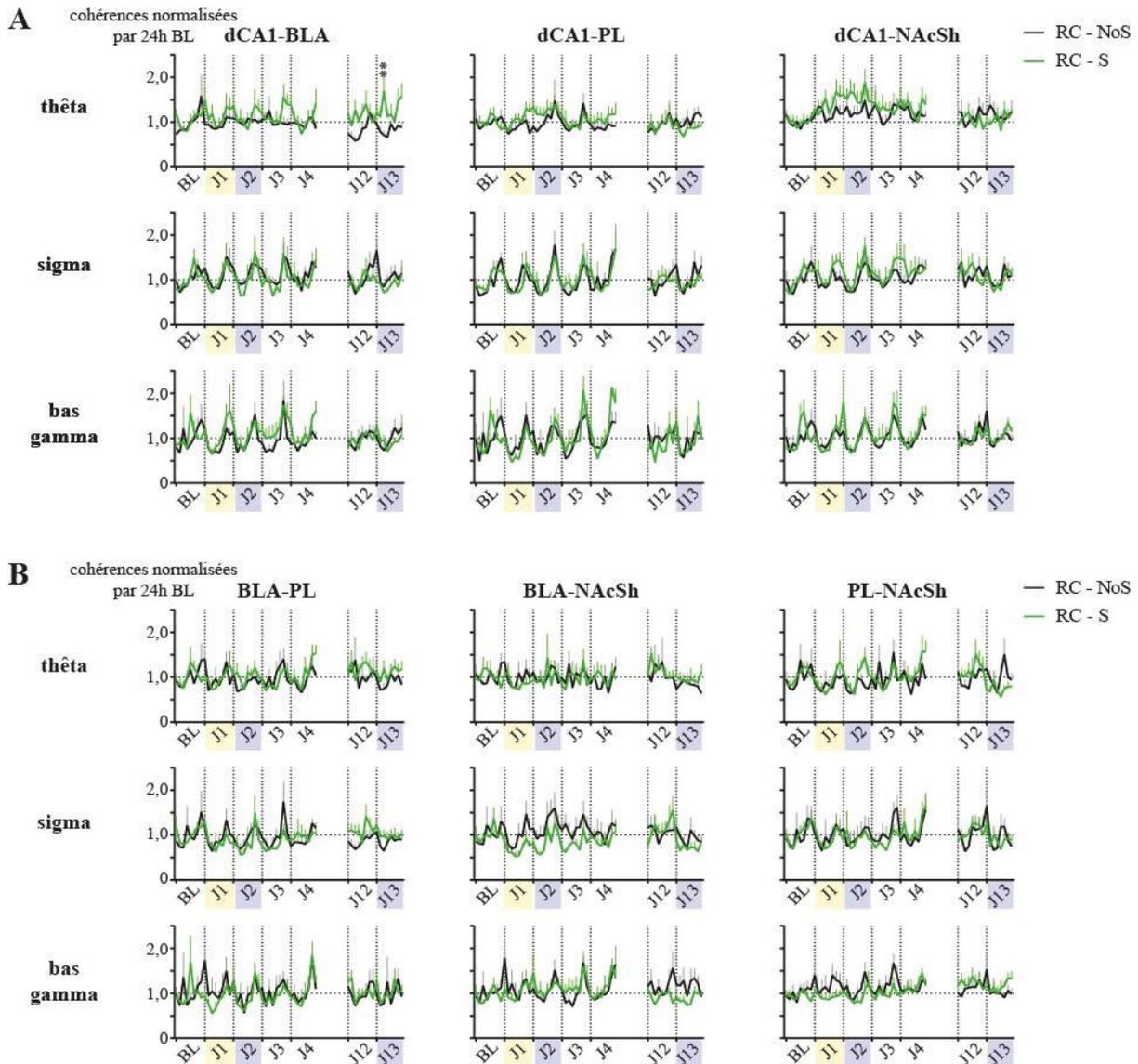


Figure 109. Evolution des mesures de cohérences en sommeil paradoxal dans les groupes RC-NoS et RC-S. A. Evolution des mesures de cohérences dans les voies dCA1-BLA, dCA1-PL et dCA1-NAcSh. La cohérence dCA1-BLA en thêta du groupe RC-NoS est significativement supérieure à celle des RC-S. Un rythme circadien est observé dans toutes les cohérences, quelque soit les bandes de fréquences, à l'exception des cohérences dCA1-PL et dCA1-NAcSh en thêta. **B.** Un rythme circadien est observé dans toutes les cohérences, quelque soit les bandes de fréquences, à l'exception de la cohérence BLA-NAcSh en thêta.

Les zones jaunes indiquent le jour où a eu lieu le conditionnement de peur au contexte. Les zones bleues sont indiquées afin de repérer les jours où ont été effectués les rappels de la mémoire de peur (J2 et J13). * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

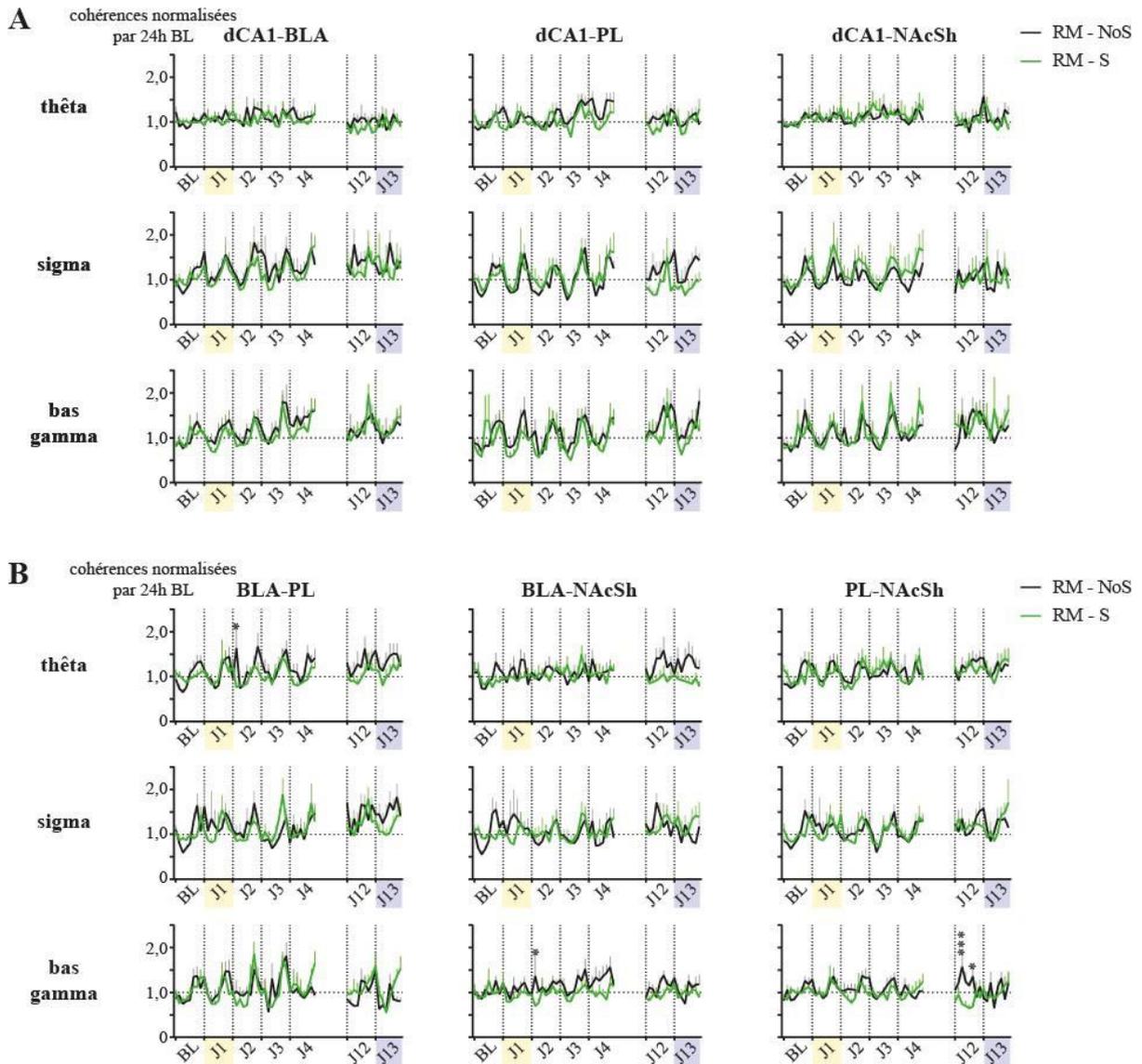


Figure 110. Evolution des mesures de cohérences en sommeil paradoxal dans les groupes RM-NoS et RC-M. A. Evolution des mesures de cohérences dans les voies dCA1-BLA, dCA1-PL et dCA1-NAcSh. Un rythme circadien est observé dans toutes les cohérences, quelque soit les bandes de fréquences, à l'exception des cohérences dCA1-BLA et dCA1-NAcSh en thêta. **B.** Un rythme circadien est observé dans toutes les cohérences, quelque soit les bandes de fréquences, à l'exception de la cohérence BLA-NAcSh en thêta et bas gamma. Les zones jaunes indiquent le jour où a eu lieu le conditionnement de peur au contexte. Les zones bleues sont indiquées afin de repérer les jours où ont été effectués les rappels de la mémoire de peur (J2 et J13). * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$; **** $\leq 0,0001$.

**CHAPITRE 3 – LES
VOCALISATIONS
ULTRASONIQUES
ENREGISTREES
PENDANT LE SOMMEIL
CORRESPONDENT-
ELLES A DES
REACTIVATIONS DE LA
MEMOIRE DE PEUR ?**

1. INTRODUCTION

La mémoire émotionnelle est classiquement étudiée en laboratoire *via* le conditionnement de peur contextuel. Dans cette tâche, l'animal apprend à associer un stimulus initialement neutre (i.e. un contexte) à un stimulus aversif (i.e. un choc électrique). L'animal réagit par des comportements de peur spécifiques lorsqu'il est réexposé au contexte sans choc. Le *freezing* est la réponse conditionnée la plus étudiée et correspond à l'absence de tout mouvement à l'exception de la respiration. Une autre réponse conditionnée peut également être évaluée chez le rat, l'émission de vocalisations ultrasonores à 22 kHz (USV) comme nous l'avons vu en Introduction (partie 1.4.2 – page 43). L'émission d'USV est une conséquence du passage limité de l'air par la constriction du larynx pendant l'expiration (Dupin et al., 2019; Hegoburu et al., 2011; Walker and Carrive, 2003). Le *freezing* facilite cette constriction du larynx. Ces USV, interprétées comme des appels d'alarme, apparaissent dans différentes situations stressantes ou aversives. Cependant, elles ne sont pas toujours émises lors de la situation aversive en tant que telle, mais peuvent n'être présentes qu'une fois l'événement passé. C'est la raison pour laquelle ces USV sont souvent considérées comme un biomarqueur de l'anxiété (générée par le stress ressenti par l'animal et qui peut donc perdurer dans le temps) plutôt que de la peur (exprimée à l'instant *t vis à vis* d'un stimulus bien spécifique, directement présent dans l'environnement et vers lequel la peur est dirigée - ici, le choc électrique) (Jelen et al., 2003). Comme nous l'avons déjà dit, un souvenir associé à des émotions fortes est aussi généralement mieux retenu en mémoire, et ce sur une plus longue période. Des études suggèrent d'ailleurs que le souvenir des événements associés aux USV est plus stable et plus résistant à l'extinction (Endres et al., 2007). L'étude de ces USV semble donc particulièrement importante dans ce contexte, même si aujourd'hui le *freezing* est le paramètre le plus utilisé pour étudier la mémoire de peur.

Au cours de l'étude comportementale ayant fait l'objet du chapitre 2, nous avons observé la présence d'USV en dehors des sessions de conditionnement et de rappel. Nous avons ainsi constaté que les animaux émettaient des USV à 22 kHz pendant les stades d'éveil en dehors des sessions comportementales, mais également pendant les stades de sommeil. A notre connaissance, la présence d'USV pendant les stades de sommeil n'a encore jamais été décrite dans la littérature. Il s'agit donc d'une découverte particulièrement importante à nos yeux qui constitue en soi un nouveau sujet d'étude, sans donnée de littérature préexistante. Dans la

présente étude, notre but était donc d'étudier les modifications de ces USV, après un apprentissage, afin de mettre en évidence leur éventuelle implication dans la consolidation de la mémoire de peur.

Nous avons enregistré dans cette étude les USV en continu pendant plusieurs heures, en dehors des tâches comportementales, mais surtout pendant le sommeil (aussi bien pendant le sommeil lent que pendant le sommeil paradoxal). Nous avons donc tout d'abord décidé de réaliser ici une étude descriptive de ces USV enregistrées pendant ces stades de sommeil et d'éveil. Dans un deuxième temps, nous avons cherché à déterminer si une expérience aversive comme le conditionnement de peur contextuel (CFC) pouvait influencer les USV émises en dehors des tâches comportementales. Enfin, nous avons examiné si la consolidation de la mémoire émotionnelle pouvait être dépendante des USV émises durant la nuit qui suit l'apprentissage aversif.

2. METHODES

2.1. Procédures expérimentales

Cette étude peut être considérée comme la suite de celle décrite au Chapitre 2. Les animaux étaient donc implantés, conditionnés (ou seulement exposés au contexte), et enregistrés comme déjà décrit dans ce Chapitre 2. Nous ne décrivons donc pas ici de nouveau ces méthodes concernant l'implantation, le conditionnement, la détermination des états de vigilance que vous pouvez retrouver dans la partie « Méthodes » du chapitre 2 (page 201).

Animaux

Les rats utilisés pour cette étude représentent une partie de ceux ayant été utilisés dans l'étude décrite au chapitre 2. Les USV ont ainsi été enregistrées sur un total de 21 rats Dark Agouti. Les animaux étaient répartis en quatre groupes (décrit dans le chapitre 2, page 201) :

deux groupes n'ayant pas reçu de choc électrique lors du conditionnement (groupes contrôles) et deux groupes ayant reçu des chocs électriques le jour du conditionnement (groupes conditionnés). Parmi les groupes contrôles, un groupe était testé en mémoire à court terme (test à J2) et un autre en mémoire à long terme (test à J13). Il en est de même pour les deux groupes conditionnés : un groupe était testé à J2 et l'autre à J13. Il est important de noter que les rats de la souche Dark Agouti sont généralement plus anxieux que les rats d'autres souches classiquement utilisés (i.e. Sprague Dawley, Wistar), les rendant peut être plus sujets à l'émission d'USV.

Dispositif d'enregistrement des vocalisations ultrasoniques

Un microphone était positionné dans le caisson d'enregistrement des animaux. Ce microphone était relié à un amplificateur. Le signal était ensuite transmis à une carte d'acquisition commandée par un logiciel développé au laboratoire par J.C. Comte à partir de MATLAB. Les UVS sont acquises avec l'aide d'une interface NI permettant à une très haute fréquence d'échantillonnage (100 kHz).

Enregistrement des vocalisations ultrasoniques

Les USV étaient enregistrés pendant les sessions comportementales, c'est-à-dire pendant le CFC, ou l'exploration simple du contexte, et les rappels J2 ou J13. Ces USV étaient ensuite analysées hors ligne. De plus, les USV de nos animaux étaient enregistrées en dehors des tâches comportementales, en continu pendant neuf heures entre 21h00 et 06h00 du jour d'enregistrement de base (*baseline* ou BL) et après le conditionnement. Dans cette étude, nous avons donc analysé deux nuits (de 21h à 06h) d'enregistrement 1) la nuit précédant le conditionnement ou l'exploration seule du contexte : condition BL ; 2) la nuit suivant le conditionnement ou l'exploration seule du contexte : condition J1. Bien que nous ayons aussi enregistré les USV de nuit suivant les rappels J2 et J13, ces dernières ne seront pas présentées dans cette étude.

2.2. Analyses statistiques

Caractéristiques des vocalisations ultrasoniques

L'analyse des USV s'est très rapidement révélée très longue d'autant que nous n'avons pas encore développé de méthode automatisée à cet effet. Ainsi, l'intégralité des analyses ont été effectuées manuellement : détection des USV, mesure des paramètres décrits ci-dessous, correspondance entre les enregistrements USV et les hypnogrammes. En conséquence, nous avons ciblé les périodes d'analyses de ces USV. Les analyses ont été effectuées sur les enregistrements réalisés en continu entre 21h et 06h (la tâche comportementale ayant lieu à 09h) du jour d'enregistrement de base (BL) et après le conditionnement effectué à J1 (conditionJ1). Cette période a été choisie plusieurs raisons : 1) des fenêtres temporelles jouant un rôle important dans la consolidation mnésique ont été décrites durant cette période (nous avons évoqué ces fenêtres dans la discussion du chapitre 2, page 266) ; 2) nous voulions éviter une éventuelle contamination des enregistrements des USV par de potentielles nuisances sonores extérieures, donc nous nous sommes dans un premier orientés vers cette période d'enregistrement de nuit.

Dans cette étude, nous avons analysé plusieurs paramètres afin de définir au mieux les USV en fonction des états de vigilance. Nous avons ainsi relevé manuellement, grâce au logiciel Audacity, les paramètres suivants : le nombre d'appels par épisode, le nombre d'appelstotal, la fréquence des vocalisations ultrasoniques, la durée des appels, leur fréquence ainsi que l'intervalle inter-appels (**Figure 111AB**). Nous n'avons pas encore analysé l'amplitude des USV. Néanmoins, ce paramètre sera quantifié dans les analyses à venir.

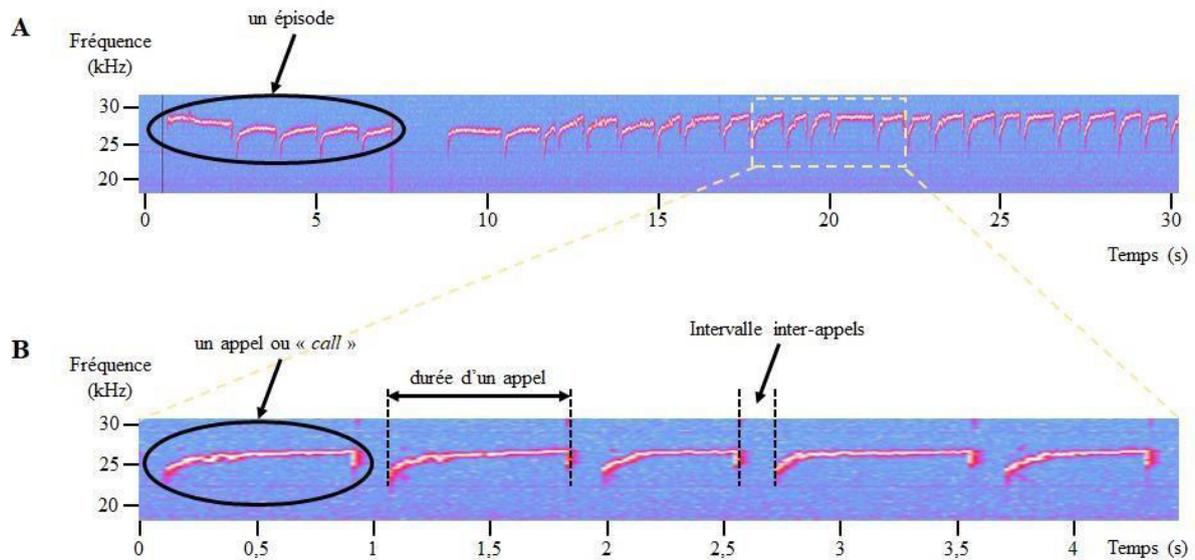


Figure 111. Description des vocalisations ultrasoniques. **A.** Représentation d'un épisode d'ultrasons. Un épisode est constitué de plusieurs appels d'ultrasons. **B.** Dans cette étude, nous avons analysé le nombre d'appels (ou calls) émis, leur durée, leur fréquence ainsi que l'intervalle inter-appels en fonction des états de vigilance.

Analyses statistiques

Dans les analyses descriptives des USV, nous nous sommes uniquement intéressés aux vocalisations émises pendant la nuit précédant le conditionnement (BL) et pendant la nuit suivant le conditionnement (JA). Nous n'avons donc pas distingué les groupes testés en mémoire à court terme des groupes testés en mémoire à long terme puisqu'ils étaient identiques à ce stade de l'expérience. Ainsi, dans la partie descriptive, nous avons regroupés les animaux contrôles ($n = 10$) d'une part et les animaux conditionnés d'autre part ($n = 11$). Dans cette même partie, les vocalisations de nuit sont comparées à celles émises pendant le rappel uniquement pour les animaux conditionnés. En effet, les animaux non conditionnés n'émettent pas d'USV lors du rappel. Dans la partie corrélations entre les USV de nuit les performances mnésiques, nous avons : 1) corréler les USV de la nuit J1 des animaux RC-S (conditionnés et ayant un rappel à J2) aux performances au rappel J2 ; 2) corréler les USV de la nuit J1 des animaux RM-S (conditionnés et ayant un rappel à J13) aux performances au rappel J13.

Toutes les analyses statistiques et représentations graphiques ont été effectuées à partir du logiciel PRISM (GraphPad Software). Dans le cas de comparaisons entre deux groupes sur données appariées et non paramétriques, des tests de Wilcoxon ont été réalisés. Lors de comparaisons multiples à un facteur sur données appariées et non paramétriques des tests de

Friedman ont été utilisés. Les comparaisons multiples ont été effectuées avec le test *post-hoc* de Dunn's permettant une correction pour la répétition des comparaisons. Les données ne suivant pas une loi Normale, les analyses de corrélations ont été réalisées grâce au test de Spearman.

La significativité des résultats a été reportée sur les graphiques par des étoiles représentant la valeur de la p-value (* : $p \leq 0,05$, ** : $p \leq 0,01$, *** : $p \leq 0,001$, **** : $p \leq 0,0001$). Les barres d'erreur représentées sur les graphiques correspondent à des S.E.M.

3. RESULTATS

3.1. Description des vocalisations ultrasoniques en condition de base

Dans cette première partie, nous décrirons les caractéristiques des USV enregistrées en condition basale (BL) (voir Méthodes), avant le conditionnement de peur au contexte (CFC), car la souche de rat que nous étudions émet des USV de manière spontanée en BL (sans stress induit) pendant les quatre états de vigilance (**Figure 111**). Etant donné l'absence de description de ce comportement dans la littérature nous allons quantifier les USV spontanées, en caractérisant plusieurs de leurs paramètres décrits dans les Méthodes.

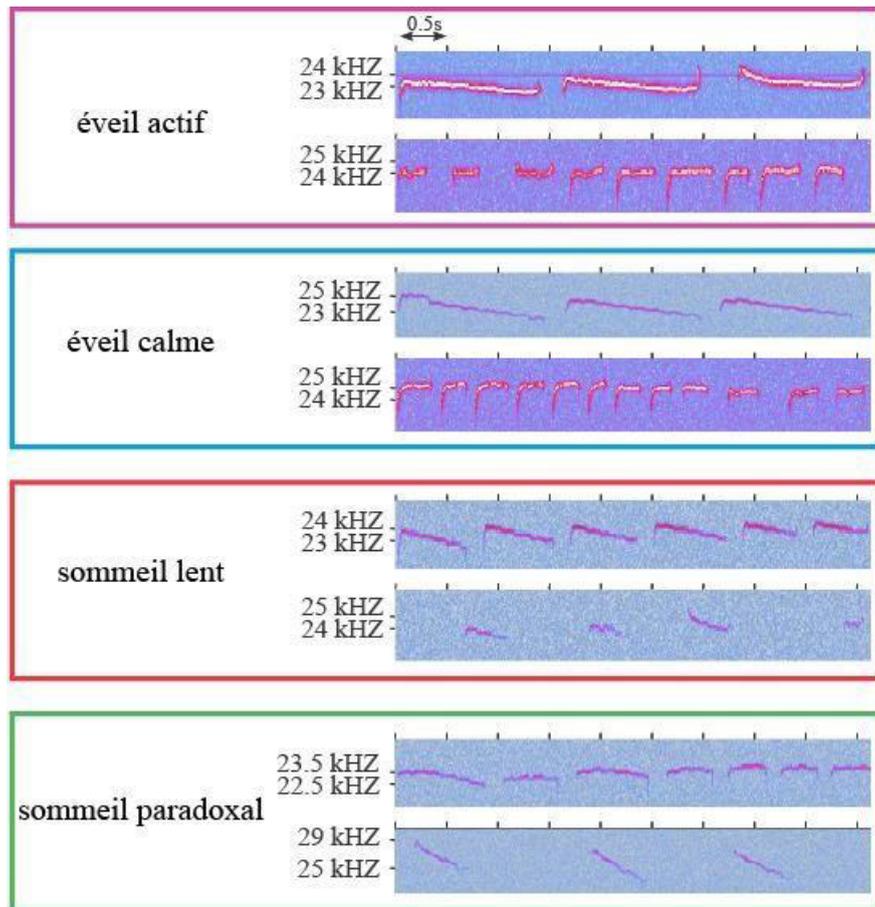


Figure 112. Exemples d’USV enregistrées en dehors de la tâche comportementale. Des USV ont été enregistrées pendant l’éveil actif, l’éveil calme, le sommeil lent et le sommeil paradoxal en dehors du conditionnement et des rappels de la mémoire de peur. Comme nous pouvons le voir sur cette figure, il existe une grande diversité de formes et de durées des appels d’USV au sein d’un même état de vigilance.

Quantité et densités des états de vigilance en USV

Nous avons dans un premier temps mesuré les quantités d’USV émises par état de vigilance entre 21h et 06h. Nous avons ainsi observé l’absence de différence significative de quantité de vocalisations ultrasoniques entre les différents états de veille et de sommeil en condition *baseline* [$F(4, 21) = 2,736, p = 0,4342$] (**Figure 113A**).

Nous nous sommes ensuite intéressés à la densité des états de veille et de sommeil en USV. En effet, en tenant compte de la durée des états de vigilance, il est possible de quantifier la densité d’USV pendant l’éveil et le sommeil (c’est-à-dire la quantité d’USV rapportée à la durée totale d’un état de vigilance donné, puisque la quantité d’un état de vigilance donné (i.e. sommeil paradoxal) peut être beaucoup moins importante qu’un autre (i.e. sommeil lent)). Aucune différence significative n’est observée concernant la densité en USV des états de vigilance en BL [$F(4, 18) = 5,226, p = 0,1559$] (**Figure 113B**). La densité moyenne représentée

en USV pour les différents états de vigilance est extrêmement faible (éveil actif : 0,0007; éveil calme : 0,0026 ; sommeil lent : 0,0010 ; sommeil paradoxal : 0,0032).

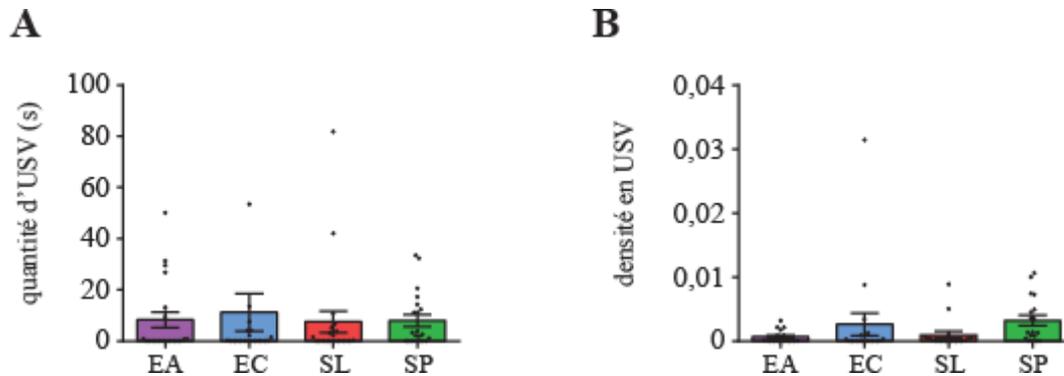


Figure 113. Quantités et densité en USV des états de vigilance en BL. A. Les quantités d'USV ne sont pas modifiées en fonction des états de vigilance. B. La densité en USV n'est significativement pas modifiée en fonction des états de veille et de sommeil.

EA : éveil actif ; EC : éveil calme ; SL : sommeil lent ; SP : sommeil paradoxal.

Modifications des caractéristiques des appels en fonction du cycle veille-sommeil

Nous avons tout d'abord mesuré la durée médiane des épisodes d'USV par état de vigilance (**Figure 114A**). Nous avons ainsi constaté que les épisodes d'USV enregistrés en éveil calme sont significativement plus long qu'en sommeil lent [$p = 0,0066$] et qu'en sommeil paradoxal [$p = 0,0006$] (éveil calme : 3,87s ; sommeil lent : 1,67s ; sommeil paradoxal : 1,34s). Nous nous sommes aussi intéressés au nombre d'appels par épisode d'USV (**Figure 114B**). Nos analyses ont révélé que les épisodes d'USV de l'éveil serait plus riches en appels que ceux du sommeil [$F(4,19) = 21,55, p < 0,0001$]. En effet, les épisodes d'USV de l'éveil actif contiennent plus d'appels que ceux du sommeil lent (éveil actif : 3,67 appels ; sommeil lent : 2,05 appels) [$p = 0,0190$]. Les épisodes d'USV enregistrés en éveil calme présentent un plus grand nombre d'appel que ceux du sommeil lent [$p = 0,0008$] et du sommeil paradoxal [$p = 0,0053$] (éveil calme : 6,72 appels ; sommeil lent : 2,05 appels ; sommeil paradoxal : 2,43 appels).

La durée des intervalles inter-appels, au sein d'un même épisode d'USV, a ensuite été calculée en fonction des états de vigilance (**Figure 114C**). Une différence significative a été trouvée en fonction des états de vigilance [$F(4,19) = 27,86, p\text{-value} < 0,0001$]. Nous avons observé que les intervalles inter-appels des épisodes d'USV de l'éveil calme sont plus courts (0,34s) que ceux du sommeil lent (0,82s) [$p < 0,0001$] et du sommeil paradoxal (0,65s) [$p =$

0,0007]. Enfin, la durée des appels a été calculée en fonction des états de vigilance (**Figure 114D**). Ces appels présentent une durée significativement différente en fonction des états de vigilance [$F(4, 19) = 15,82, p = 0,0012$]. Les appels émis en sommeil paradoxal sont significativement plus courts que ceux émis en sommeil lent [$p = 0,0010$]. En effet, alors que les appels du sommeil paradoxal durent environ 0,54s, ceux du sommeil lent ont une durée médiane de 0,68s.

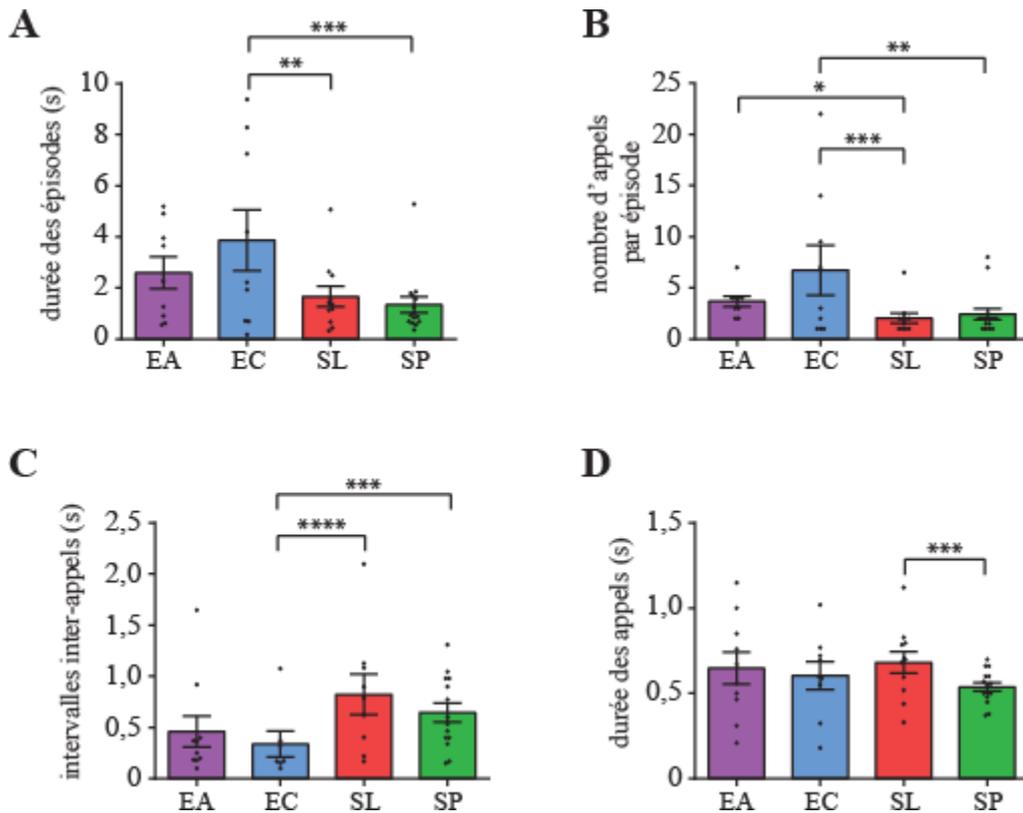


Figure 114. Description des appels en BL en fonction des états de vigilance. A. Les épisodes sont significativement plus longs en éveil calme qu'en sommeil lent et en sommeil paradoxal [$F(4,19) = 18,35, p = 0,0004$]. B. Les animaux émettent significativement plus d'appels pendant les états d'éveil que pendant les stades de sommeil [$F(4,19) = 21,55, p < 0,0001$]. C. Les intervalles inter-appels sont significativement plus courts en éveil calme qu'en sommeil lent et en sommeil paradoxal [$F(4,18) = 27,86, p < 0,0001$]. D. Les appels émis en sommeil paradoxal sont significativement plus courts que ceux réalisés pendant le sommeil lent [$F(4, 19) = 15,82, p = 0,0012$].

EA : éveil actif ; EC : éveil calme ; SL : sommeil lent ; SP : sommeil paradoxal. * $<0,05$; ** $<0,01$; *** $<0,001$; **** $<0,0001$.

Fréquence d'émission des USV en condition basale selon les états de vigilance

Nous avons également examiné la fréquence d'émission des USV en fonction des états de vigilance. Nous avons ainsi observé que la fréquence des USV est modulée significativement pendant le cycle veille-sommeil [$F(4, 19) = 18,43, p = 0,0004$] (**Figure 115**). En effet, la

fréquence des USV enregistrées pendant des épisodes d'éveil actif est significativement plus faible qu'en éveil calme [$p = 0,0101$], qu'en sommeil lent [$p = 0,0006$] et qu'en sommeil paradoxal [$p = 0,0155$] (éveil actif : 24,91 Hz ; éveil calme : 25,86 Hz ; sommeil lent : 25,98 Hz ; sommeil paradoxal : 25,78 Hz).

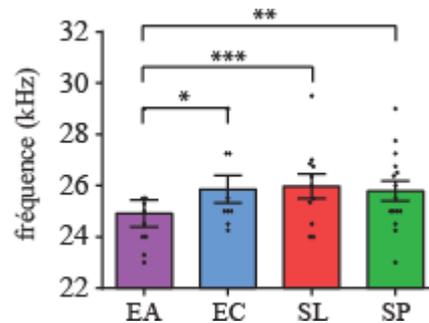


Figure 115. Modification de la fréquence d'émission des USV en BL en fonction des états de vigilance. La fréquence d'émission des USV de l'éveil actif est significativement plus faible que dans les autres états de vigilance.

EA : éveil actif ; EC : éveil calme ; SL : sommeil lent ; SP : sommeil paradoxal. * $<0,05$; ** $<0,01$; *** $<0,001$; **** $<0,0001$.

En résumé, nous avons donc observé que la quantité d'USV enregistrées en condition basale, et en dehors de toute tâche comportementale, ne diffère pas en fonction des états de vigilance. En revanche, lorsque nous nous sommes intéressés aux caractéristiques de ces USV, nous avons vu apparaître des différences, principalement entre l'éveil calme et les deux stades de sommeil étudiés. Il semblerait également que les USV de l'éveil actif soient légèrement plus graves (se traduisant par une fréquence d'émission plus basse) que celles émises lors des autres états de vigilance.

3.2. Les vocalisations ultrasoniques de nuit sont-elles différentes après un conditionnement de peur ?

Nous avons ensuite analysé les USV pendant la nuit suivant le conditionnement de peur au contexte (nuit J1) afin de déterminer si celles-ci sont altérées, en fonction des états de vigilance, par l'expérience émotionnelle. Ainsi, dans cette partie, nous nous sommes intéressés aux rats conditionnés dans un premier temps. Nous avons donc analysé les mêmes paramètres

que dans la partie résultat ci-dessus, mais cette fois en BL ainsi qu'à J1 (c'est-à-dire pour la nuit qui suit l'apprentissage de peur).

Quantité et densités des états de vigilance en USV en BL et à J1 chez les animaux conditionnés

Nous avons tout d'abord estimé les quantités d'USV par état de vigilance dans les conditions BL et J1 (**Figure 116A**). Nous avons ainsi constaté que les quantités d'USV par état de vigilance n'étaient pas modifiées par le conditionnement de peur. En effet, aucune différence significative n'était observée entre les conditions BL et J1 concernant l'éveil actif [$p > 0,05$], l'éveil calme [$p > 0,05$], le sommeil lent [$p > 0,05$] et le sommeil paradoxal [$p > 0,05$].

Nous nous sommes ensuite intéressés aux potentielles modifications de la densité des états de vigilance en USV suite au conditionnement de peur (**Figure 116B**). Aucune modification de cette densité n'a été observée en éveil actif [$p > 0,05$], en éveil calme [$p > 0,05$], en sommeil lent [$p > 0,05$], ou en sommeil paradoxal [$p > 0,05$].

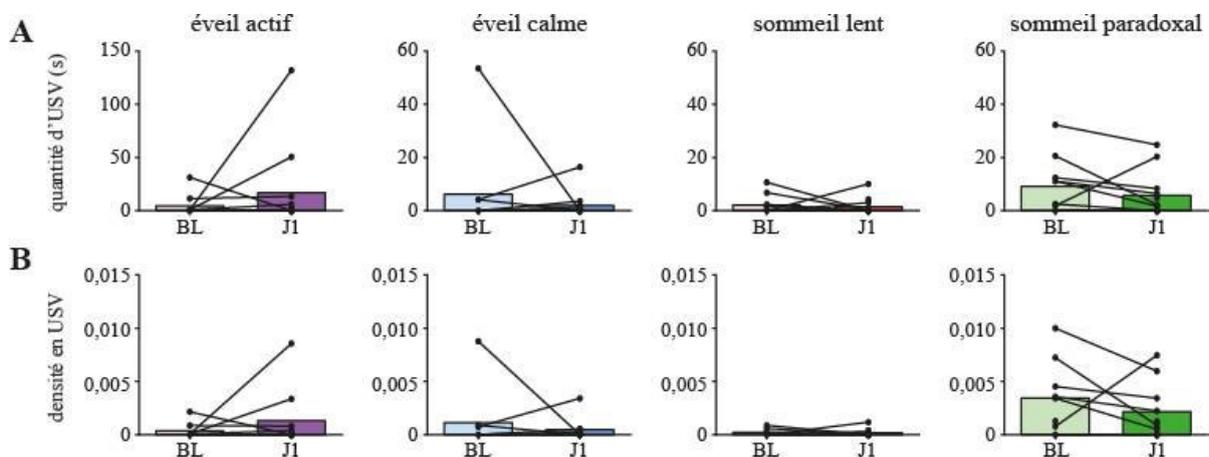


Figure 116. Quantité et densité des états de vigilance en USV en BL et à J1 suite au conditionnement de peur. A. Quantités d'USV (en secondes) par état de vigilance. Le conditionnement de peur n'induit pas de modification significative des quantités d'USV enregistrés entre 21h et 06h. B. Densité des états de vigilance en USV. Le conditionnement de peur n'induit pas de modification significative de la densité en USV des états de vigilance enregistrés entre 21h et 06h.

Modifications des caractéristiques des épisodes en fonction du cycle veille-sommeil entre la BL et J1 chez les animaux conditionnés

Nous avons ensuite voulu savoir si les caractéristiques physiques des épisodes d'USV pouvaient être modifiées par l'apprentissage de peur. Nous avons donc étudié les modifications de la durée des épisodes, du nombre d'appels par épisode, des intervalles inter-appels ainsi que de la durée des appels de la BL à J1 (*Figure 117*). Nous avons ainsi constaté que le conditionnement de peur n'induisait pas de modification de la durée des épisodes [éveil actif : $p > 0,05$; éveil calme : $p > 0,05$; sommeil lent : $p > 0,05$; sommeil paradoxal : $p > 0,05$] (*Figure 117A*), du nombre d'appels par épisodes [éveil actif : $p > 0,05$; éveil calme : $p > 0,05$; sommeil lent : $p > 0,05$; sommeil paradoxal : $p > 0,05$] (*Figure 117B*), des intervalles inter-appels [éveil actif : $p > 0,05$; éveil calme : $p > 0,05$; sommeil lent : $p > 0,05$; sommeil paradoxal : $p > 0,05$] (*Figure 117C*) ainsi que de la durée des appels [éveil actif : $p > 0,05$; éveil calme : $p > 0,05$; sommeil lent : $p > 0,05$; sommeil paradoxal : $p > 0,05$] (*Figure 117D*). Ainsi, l'encodage d'une mémoire de peur ne semble pas modifier les caractéristiques physiques des épisodes d'USV enregistrés en dehors des tâches comportementales.

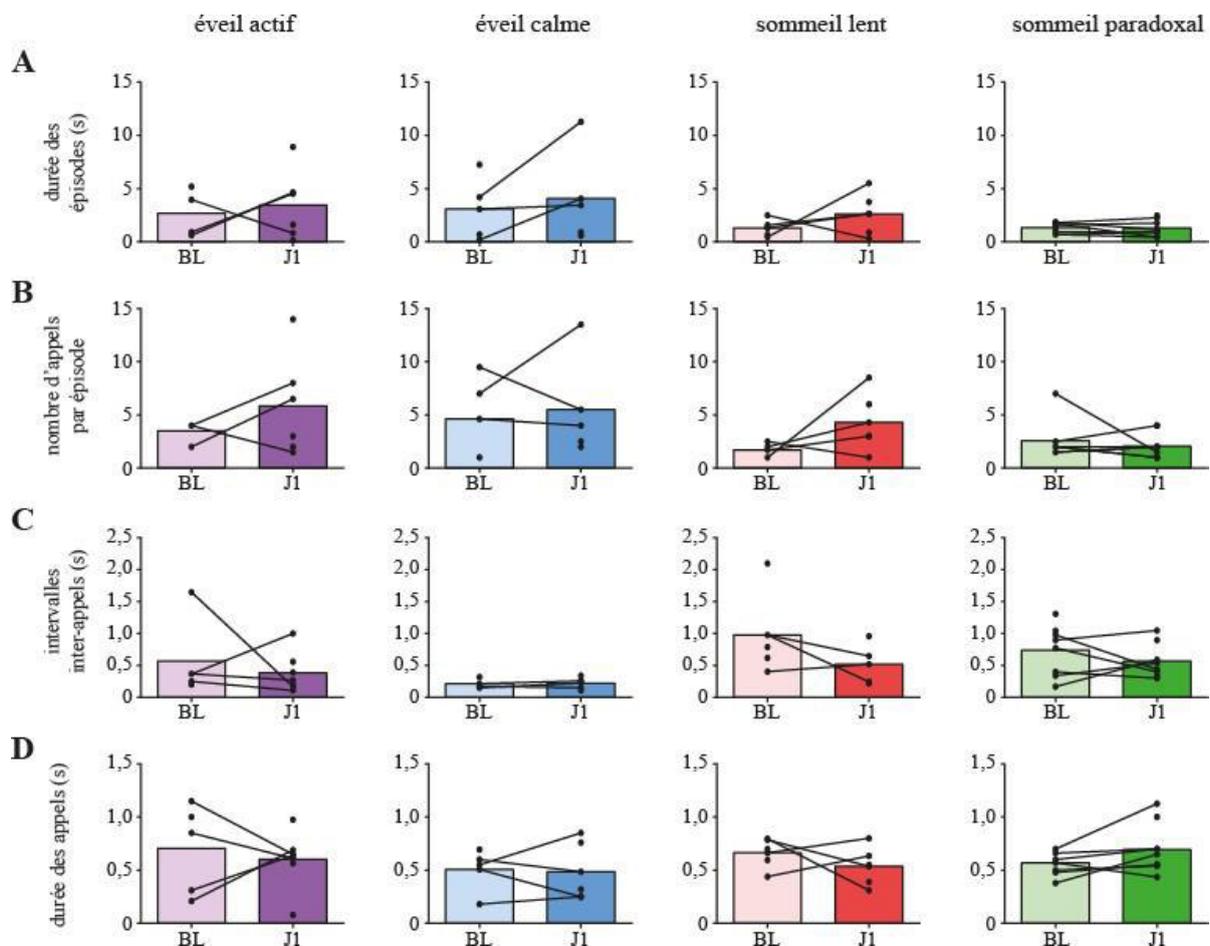


Figure 117. Comparaisons des caractéristiques des épisodes d'USV entre la BL et J1. A. Aucune différence significative de la durée des épisodes n'a été observée après le conditionnement. **B.** L'apprentissage n'a pas induit de modifications du nombre d'appels par épisode. **C.** Les intervalles inter-appels ne sont pas modifiés par le conditionnement de peur. **D.** La durée des appels n'est pas impactée par le conditionnement.

Le problème des analyses animal par animal que nous avons proposé pour l'instant est que cette analyse montre une très grande variabilité inter-individuelle. En effet, certains rats n'effectuent que très peu d'USV alors que d'autres en émettent un grand nombre. Cependant la distribution des USV pour la plupart des paramètres suit une loi de Poisson comme la durée des appels et des intervalles inter-appels (données non illustrées). Il nous a donc semblé plus approprié d'examiner la distribution des USV et de déterminer si cette distribution des USV est modifiée après le conditionnement. C'est une méthode qui est largement utilisée en électrophysiologie cellulaire notamment pour étudier la distribution de l'amplitude et de la fréquence des courants et potentiels synaptiques spontanés et leur changement après l'induction d'une plasticité de longue durée (LTP) par exemple. Pour quantifier ces paramètres dans ces cas expérimentaux non seulement la médiane ou le mode sont importants, mais également la

constante de décroissance (« *decay* ») de la loi de Poisson. Nous avons donc étudié la distribution statistique des USV en regroupant l'ensemble des animaux conditionnés.

A l'éveil actif, la comparaison entre la distribution des durées des appels en BL et après le conditionnement (J1) montre qu'il y a un raccourcissement de ce paramètre après conditionnement ($p < 0,001$ test de Kolmogorov-Smirnov (KS)) (**Figure 118A**). En revanche pour l'éveil calme comme pour le sommeil paradoxal il y a une augmentation de la durée des appels ($p < 0,001$).

Concernant la durée des intervalles inter-appels nous observons une tendance similaire à celle de la durée des appels (**Figure 118B**). En effet, nous observons un raccourcissement de la durée des intervalles inter-appels après le conditionnement (J1) en l'éveil actif ($p < 0,001$), alors qu'il existe un rallongement significatif de la durée des intervalles en éveil calme ($p < 0,001$), en sommeil lent ($p < 0,001$) et en sommeil paradoxal ($p < 0,001$).

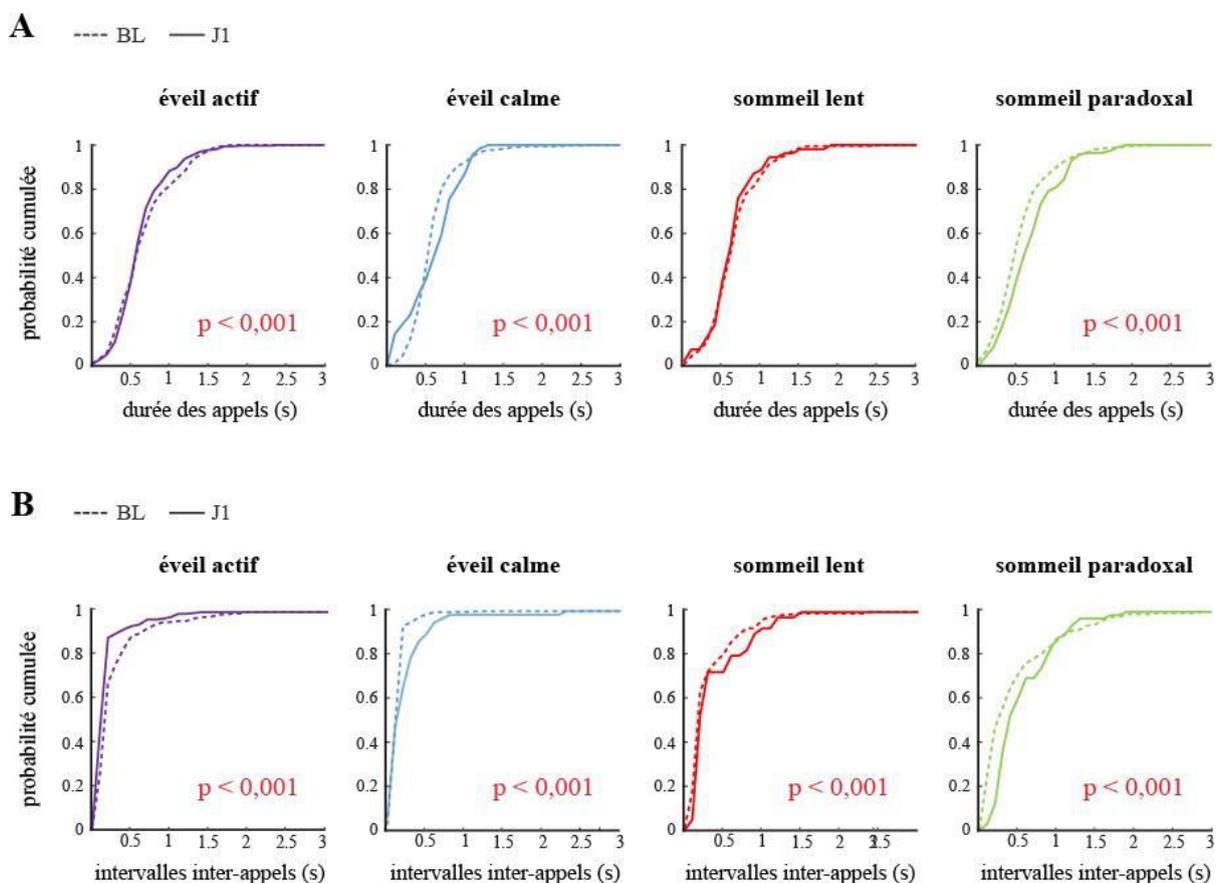


Figure 118. Réorganisation des USV après le conditionnement de peur au contexte. A. Distribution de la durée des appels des USV enregistrées pendant les nuits BL et J1. La durée des appels est augmentée à J1 (par rapport à la BL) en éveil calme et en sommeil paradoxal. En revanche cette durée est diminuée à J1 en éveil actif par rapport à la BL. **B.** Distribution de la durée des intervalles inter-

appels enregistrés pendant les nuits BL et J1. La durée des intervalles entre appels est augmentée à J1 (par rapport à la BL) en éveil calme, en sommeil lent et en sommeil paradoxal. En revanche cette durée est diminuée à J1 en éveil actif par rapport à la BL.

Ces courbes représentent les probabilités cumulées de l'ensemble des animaux conditionnés émettant des USV (analyse portant sur nombre médian de 173 appels par jour et par états de vigilance). Les tests statistiques comparent les distributions non paires deux à deux avec la méthode de Komolgorov-Smirnov (KS).

Fréquence d'émission des USV en BL et à J1 selon les états de vigilance chez les animaux conditionnés

Enfin, nous nous sommes intéressés aux potentielles modifications de la fréquence d'émission des USV suite au conditionnement de peur (**Figure 119**). Aucune modification de la fréquence d'émission des USV n'a été observée après l'apprentissage de la mémoire de peur. En effet, aucune différence significative n'a été observée en éveil actif [$p > 0,05$], en éveil calme [$p > 0,05$], en sommeil lent [$p > 0,05$] et en sommeil paradoxal [$p > 0,05$].

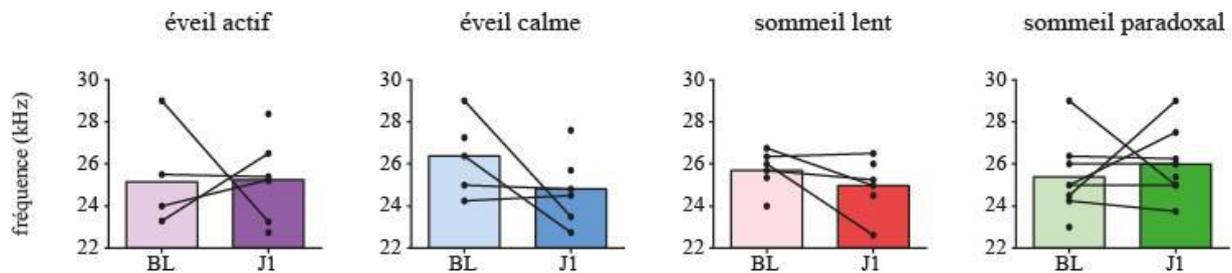


Figure 119. Fréquence d'émission des USV des états de veille et de sommeil en BL et à J1. Les fréquences d'émission des USV ne sont pas significativement modulées par l'encodage de la mémoire de peur.

En conclusion, le conditionnement de peur induit des modifications certaines caractéristiques des USV enregistrées en dehors de l'expérience comportementale en particulier concernant la durée des appels et les intervalles inter-appels en l'éveil et en sommeil paradoxal.

3.3. Les vocalisations de nuit sont-elles différentes de celles émises lors du conditionnement et des rappels de la mémoire de peur ?

Les rats contrôles n'émettant pas d'USV lors de l'exposition seule au contexte et des rappels de la mémoire de ce contexte, nous ne présenterons dans cette partie uniquement les résultats des animaux conditionnés. Pour ces rats conditionnés, nous avons comparé les USV obtenues en BL avec les USV enregistrées à J1 ainsi qu'au moment du conditionnement (CFC) et des rappels (test). Les USV émises lors du rappel récent (J2) étant similaires aux USV émises au rappel ancien (J13), nous avons regroupé ces jeux de données sous le terme de condition « test ».

Caractéristiques des USV enregistrées durant la nuit et l'expérience comportementale chez les animaux conditionnés

Nous avons tout d'abord étudié les différences concernant les caractéristiques des épisodes d'USV enregistrés pendant la nuit (BL et J1) et les sessions comportementales (CFC et test). Nous avons ainsi observé que les durées des épisodes d'USV émises pendant les sessions comportementales sont plus importantes que celles des USV émises pendant la nuit en éveil actif [$F(4,12) = 24,70$, $p < 0,0001$; BL-CFC : $p = 0,0161$; BL-test : $p < 0,0001$; J1-test : $p = 0,0017$], en éveil calme [$F(4,12) = 22,50$, $p < 0,0001$; BL-CFC : $p = 0,0161$; BL-test : $p = 0,0001$; J1-test : $p = 0,0054$], en sommeil lent [$F(4,12) = 27,10$, $p < 0,0001$; BL-CFC : $p = 0,0094$; BL-test : $p < 0,0001$; J1-test : $p = 0,0031$] et en sommeil paradoxal [$F(4,12) = 29,58$, $p < 0,0001$; J1-CFC : $p = 0,0144$; BL-test : $p = 0,0001$; J1-test : $p < 0,0001$] (**Figure 120A**).

De même, les épisodes d'USV émis pendant les sessions comportementales sont significativement plus riches en USV que les épisodes enregistrés en BL ou à J1 en éveil actif [$F(4,12) = 24,10$, $p < 0,0001$; BL-CFC : $p = 0,0161$; BL-test : $p < 0,0001$; J1-test : $p = 0,0054$], en éveil calme [$F(4,12) = 22,00$, $p < 0,0001$; BL-CFC : $p = 0,0267$; BL-test : $p = 0,0002$; J1-test : $p = 0,0031$], en sommeil lent [$F(4,12) = 25,36$, $p < 0,0001$; BL-CFC : $p = 0,0032$; BL-test : $p < 0,0001$; J1-test : $p = 0,0301$] et en sommeil paradoxal [$F(4,12) = 30,40$, $p < 0,0001$; BL-CFC : $p = 0,0298$; J1-CFC : $p = 0,0086$; BL-test : $p = 0,0001$; J1-test : $p < 0,0001$] (**Figure 120B**).

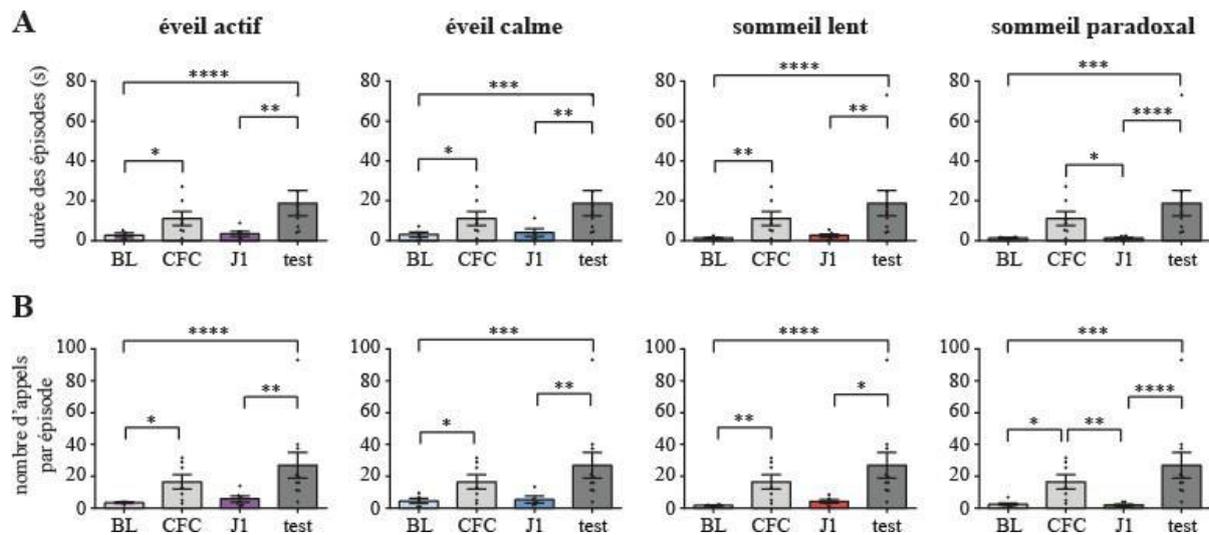


Figure 120. Comparaison des durées d'épisodes et du nombre d'appels par épisodes d'USV enregistrées pendant les sessions comportementales ou pendant la nuit. Il est important de préciser que sur chacun de ces graphiques, les USV de nuit (enregistrées en éveil actif, en éveil calme, en sommeil lent ou en sommeil paradoxal) sont comparées aux USV émises pendant les sessions comportementales, pendant lesquelles les animaux restent bien entendu éveillés. **A.** Les durées des épisodes d'USV sont significativement plus longues pendant le conditionnement et les rappels qu'en dehors de ces tâches comportementales. **B.** Le nombre d'appels par épisode d'USV sont significativement plus longues pendant le conditionnement et les rappels qu'en dehors de ces tâches comportementales.

Nous avons ensuite étudié les modifications des intervalles inter-appels et des durées des appels mesurés lors des sessions comportementales avec ces paramètres quantifiés à partir des enregistrements de nuit. Nous avons tout d'abord constaté que les intervalles inter-appels sont significativement plus courts pendant les sessions comportementales que pendant les enregistrements de nuit effectués en éveil actif [$F(4,12) = 27,56$, $p < 0,0001$; BL-CFC : $p < 0,0001$; J1-CFC : $p = 0,0161$; BL-test : $p = 0,0005$], en éveil calme [$F(4,12) = 25,42$, $p < 0,0001$; BL-CFC : $p = 0,0031$; CFC-J1 : $p = 0,0002$; J1-test : $p = 0,0031$; BL-test : $p = 0,0267$], en sommeil lent [$F(4,12) = 29,39$, $p < 0,0001$; BL-CFC : $p < 0,0001$; J1-CFC : $p = 0,0103$; J1-test : $p = 0,0496$; BL-test : $p = 0,0002$] et en sommeil paradoxal [$F(4,12) = 32,86$, $p < 0,0001$; BL-CFC : $p < 0,0001$; J1-CFC : $p = 0,0005$; J1-test : $p = 0,0086$; BL-test : $p = 0,0005$] (**Figure 121A**).

Nous avons ensuite analysé les modifications des durées des appels enregistrés pendant les tâches ou pendant la nuit (**Figure 121B**). Nous avons observé que les appels émis pendant les tests étaient significativement plus longs que ceux émis pendant la nuit en éveil calme [$F(4,12) = 21,70$, $p < 0,0001$; BL-test : $p = 0,0031$; J1-test : $p = 0,0001$], en sommeil lent

[F(4,12) = 17,51, p = 0,0006 ; J1-test : p = 0,0004] et en sommeil paradoxal [F(4,12) = 14,86, p = 0,0019 ; BL-test : p = 0,0038].

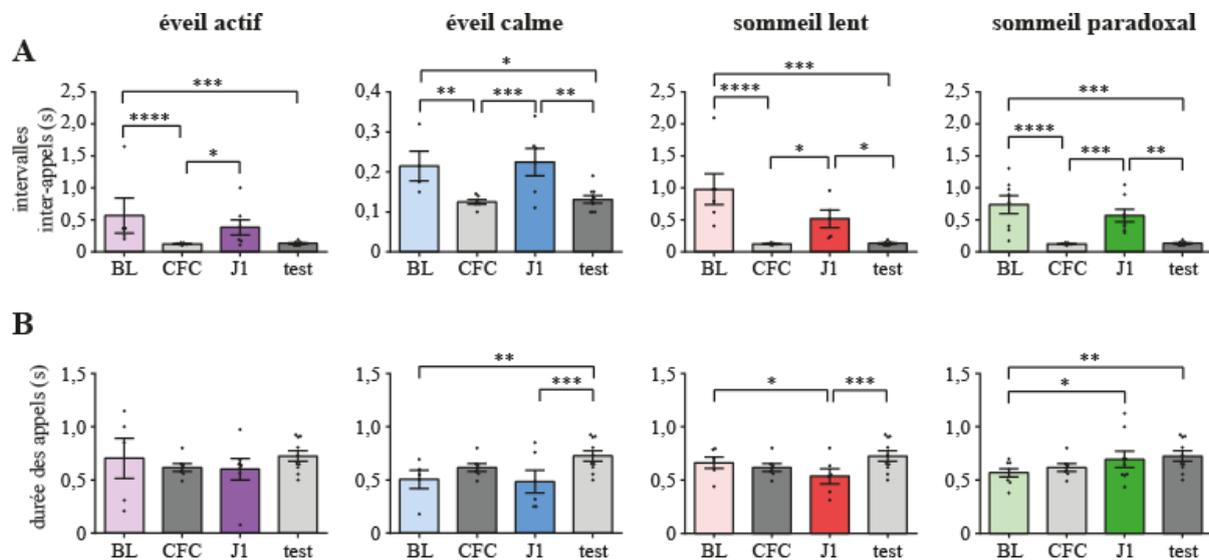


Figure 121. Comparaison des intervalles inter-appels et des durées des appels d'USV enregistrées pendant les sessions comportementales ou pendant la nuit. Il est important de préciser que sur chacun de ces graphiques, les USV de nuit (enregistrées en éveil actif, en éveil calme, en sommeil lent ou en sommeil paradoxal) sont comparées aux USV émises pendant les sessions comportementales, pendant lesquelles les animaux restent bien entendu éveillés. **A.** Les intervalles inter-appels sont significativement plus courts pendant le conditionnement et les rappels qu'en dehors de ces tâches comportementales. **B.** Les durées des appels sont significativement plus longues pendant le test que pendant les épisodes d'éveil calme, de sommeil lent et de sommeil paradoxal enregistrés en dehors des tâches comportementales.

Fréquence d'émission des USV de nuit et de comportement chez les animaux conditionnés

Enfin, nous nous sommes intéressés aux différences de fréquences d'émission entre les USV de comportement (CFC et test) et ceux de nuit (BL et J1). Nous avons ainsi constaté que les USV ont une fréquence d'émission significativement plus élevée pendant le CFC que pendant les USV de nuit enregistrées en éveil actif [F(4,12) = 15,00, p = 0,0018 ; BL-CFC : p = 0,0012], en éveil calme [F(4,12) = 17,09, p = 0,0007 ; CFC-J1 : p = 0,0003], en sommeil lent [F(4,12) = 10,60, p = 0,0141 ; CFC-J1 : p = 0,0077] et en sommeil paradoxal [F(4,12) = 13,39, p = 0,0039 ; BL-CFC : p = 0,0022] (**Figure 122**).

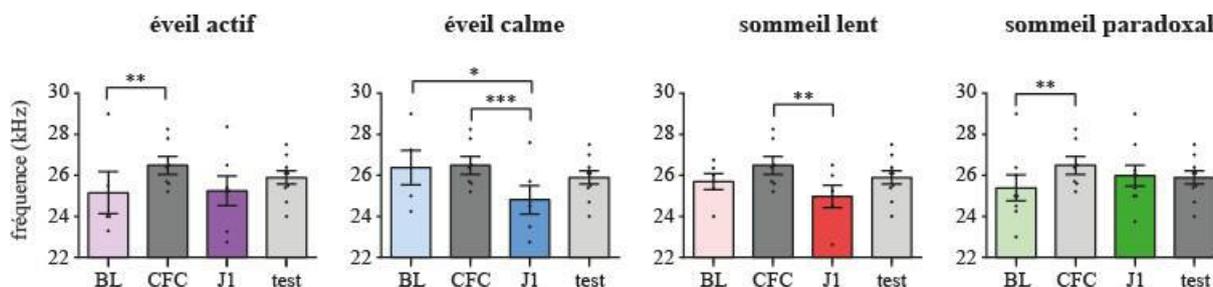


Figure 122. Comparaison des fréquences d'émission des USV enregistrées pendant les sessions comportementales avec celles enregistrées pendant la nuit. Il est important de préciser que sur chacun de ces graphiques, les USV de nuit (enregistrées en éveil actif, en éveil calme, en sommeil lent ou en sommeil paradoxal) sont comparées aux USV émises pendant les sessions comportementales, pendant lesquelles les animaux restent bien entendu éveillés. Les fréquences d'émission sont significativement plus élevées pendant le CFC que pendant les USV enregistrées la nuit dans les stades de veille et de sommeil.

3.4. Les vocalisations ultrasoniques de nuit sont-elles liées aux performances comportementales ?

Dans cette dernière partie résultats, nous avons cherché à savoir si les USV enregistrées pendant la nuit suivant le conditionnement de peur pouvaient impacter (positivement ou négativement) le niveau de *freezing* et la consolidation mnésique. Nous avons donc étudié les corrélations potentiellement existantes entre ces USV (enregistrées post-conditionnement (condition J1), durant les états de vigilance de la nuit qui suit les expériences comportementales) et les performances (pourcentage de *freezing* ou indice de consolidation) des animaux conditionnés uniquement (les animaux contrôles n'émettant pas d'USV) mesurées durant les différents rappels auxquels ils ont été exposés.

Corrélations entre les USV post-conditionnement (J1) et le niveau de *freezing* ou l'indice de consolidation au rappel de la mémoire récente (J2)

Nous avons tout d'abord corrélé de manière globale la quantité totale d'USV enregistrées à J1 avec le niveau de *freezing* et l'indice de consolidation à J2 (**Figure 123A**). Aucune corrélation significative n'a été observée.

Nous avons ensuite réalisé des corrélations avec les quantités d'USV mesurées heure par heure et le niveau de *freezing* des animaux au rappel J2 (**Figure 123B**). Nous avons ainsi observé des corrélations négatives entre ce pourcentage de *freezing* à J2 et les USV enregistrées

à J1 en éveil actif [00h : $r = -0,3928$, $p < 0,0001$], en éveil calme [21h : $r = -0,2041$, $p < 0,0001$; 00h : $r = -0,3928$, $p < 0,0001$] et en sommeil lent [23h : $r = -0,2041$, $p < 0,0001$; 00h : $r = -0,3928$, $p < 0,0001$].

Enfin, les quantités d'USV mesurées heure par heure à J1 ont été corrélées à l'indice de consolidation (**Figure 123C**). De même, des corrélations négatives ont été observées aux mêmes créneaux horaires que précédemment en éveil actif [00h : $r = -0,3928$, $p < 0,0001$], en éveil calme [21h : $r = -0,2041$, $p < 0,0001$; 00h : $r = -0,3928$, $p < 0,0001$] et en sommeil lent [23h : $r = -0,2041$, $p < 0,0001$; 00h : $r = -0,3928$, $p < 0,0001$]. De plus, une corrélation positive a été trouvée concernant les USV du sommeil paradoxal [21h : $r = 0,8018$, $p = 0,0476$].

En conséquence, alors que les USV de la nuit post-conditionnement enregistrées en éveil actif, en éveil calme et en sommeil lent limiteraient la consolidation de la mémoire de peur récente, celles du sommeil paradoxal sembleraient la faciliter.

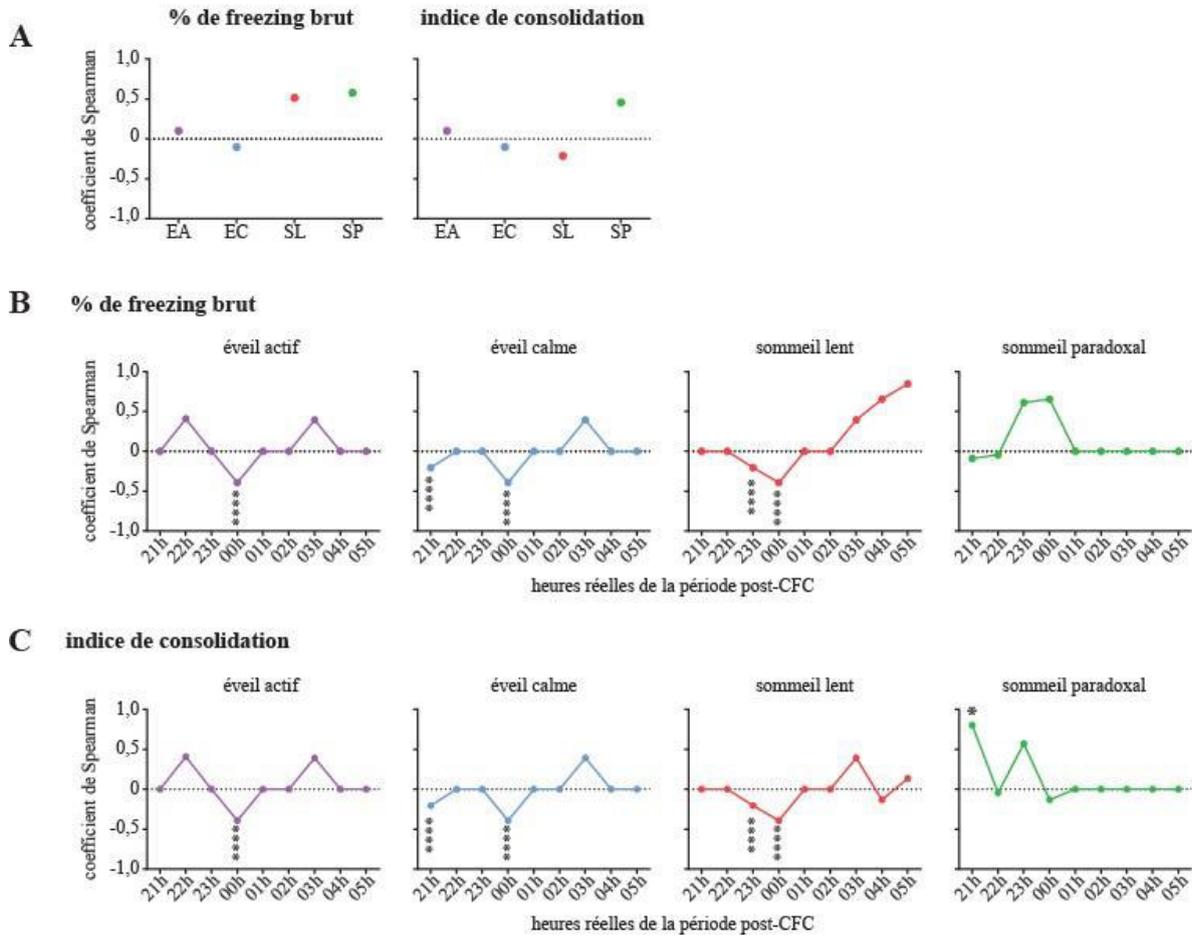
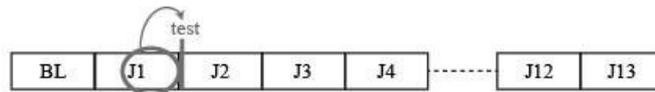


Figure 123. Corrélations entre les USV post-conditionnement (J1) et le niveau de freezing ou l'indice de consolidation au rappel de la mémoire récente (J2). *A. Corrélations entre les quantités totales d'USV de J1 et le niveau de freezing (gauche) ou l'indice de corrélation (droite). Aucune corrélation significative n'a été observée de manière globale. B. Corrélations entre les quantités d'USV de J1 mesurées heure par heure et le niveau de freezing des animaux. Des corrélations négatives ont été trouvées en éveil actif, en éveil calme ainsi qu'en sommeil lent. C. Corrélations entre les quantités d'USV de J1 mesurées heure par heure et l'indice de consolidation. Des corrélations négatives ont été trouvées en éveil actif, en éveil calme ainsi qu'en sommeil lent. Une corrélation positive a été observée en sommeil paradoxal.*

Corrélations entre les USV post-conditionnement (J1) et le niveau de freezing ou l'indice de consolidation au rappel de la mémoire ancienne (J13)

Nous avons ensuite corrélé la quantité totale d'USV enregistrées à J1 avec le niveau de freezing et l'indice de consolidation à J13 (**Figure 124A**). La quantité totale d'USV enregistrées en éveil calme à J1 semble être négativement corrélée au niveau de freezing des animaux [$r = -$

0,8452, $p < 0,0001$]. En revanche, aucune corrélation significative n'a été observée concernant l'indice de consolidation.

Les corrélations ont ensuite été analysées avec les quantités d'USV mesurées heure par heure et le niveau de *freezing* des animaux au rappel J13 (**Figure 124B**). Nous avons ainsi observé des corrélations négatives concernant les USV enregistrées en éveil actif [22h : $r = -0,3928$, $p < 0,0001$; 03h : $r = -0,6547$, $p < 0,0001$; 04h : $r = -0,3928$, $p < 0,0001$] et en éveil calme [21h : $r = -0,3828$, $p < 0,0001$; 22h : $r = -0,3928$, $p < 0,0001$; 03h : $r = -0,6547$, $p < 0,0001$; 04h : $r = -0,3928$, $p < 0,0001$].

Enfin, les quantités d'USV mesurées heure par heure à J1 ont été corrélées à l'indice de consolidation (**Figure 124C**). Des corrélations négatives ont été observées en éveil actif [03h : $r = -0,6547$, $p < 0,0001$; 05h : $r = -0,3928$, $p < 0,0001$], en éveil calme [03h : $r = -0,6547$, $p < 0,0001$] et en sommeil paradoxal [22h : $r = -0,3928$, $p < 0,0001$; 01h : $r = -0,3928$, $p < 0,0001$].

En résumé, les USV de la nuit qui suit l'apprentissage de la mémoire de peur (J1) semblent limiter le *freezing* des animaux ainsi que la consolidation de la mémoire de peur ancienne, et ce pour différents états de vigilance considérés.

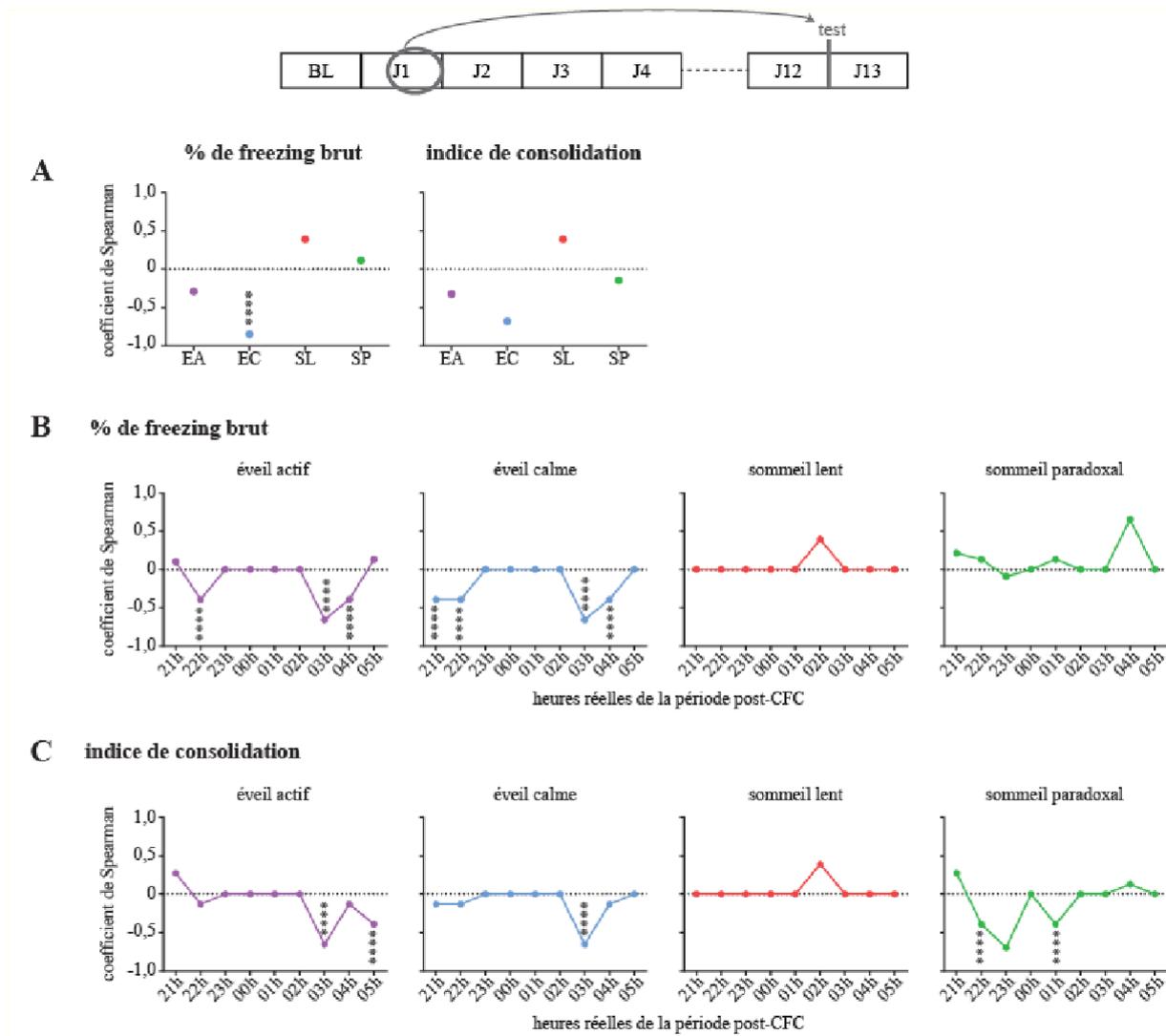


Figure 124. Corrélations entre les USV post-conditionnement (J1) et le niveau de freezing ou l'indice de consolidation au rappel de la mémoire ancienne (J13). **A.** Corrélations entre les quantités d'USV totale de J1 et le niveau de freezing (gauche) ou l'indice de corrélation (droite). La quantité totale d'USV enregistrées en éveil calme à J1 est négativement corrélée au niveau de freezing des animaux. **B.** Corrélations entre les quantités d'USV de J1 mesurées heure par heure et le niveau de stress des animaux. Des corrélations négatives ont été trouvées en éveil actif et en éveil calme. **C.** Corrélations entre les quantités d'USV de J1 mesurées heure par heure et l'indice de consolidation. Des corrélations négatives ont été trouvées en éveil actif, en éveil calme ainsi qu'en sommeil paradoxal.

3.1. Les vocalisations ultrasoniques de nuit sont-elles différentes après l'exploration d'un nouveau contexte ?

Quantité et densités des états de vigilance en USV en BL et à J1 chez les animaux contrôles

Nous avons tout d'abord cherché à savoir si l'exploration simple du contexte pouvait induire des modifications de la quantité et de la densité d'USV en fonction des états de vigilance

(**Figure 125**). Aucune différence significative n'a été observée suite à l'exploration du contexte concernant les quantités d'USV [éveil actif : $p > 0,05$; éveil calme : $p > 0,05$; sommeil lent : $p > 0,05$; sommeil paradoxal : $p > 0,05$] (**Figure 125A**) ainsi que les densités des états de vigilance en USV [éveil actif : $p > 0,05$; éveil calme : $p > 0,05$; sommeil lent : $p > 0,05$; sommeil paradoxal : $p > 0,05$] (**Figure 125B**).

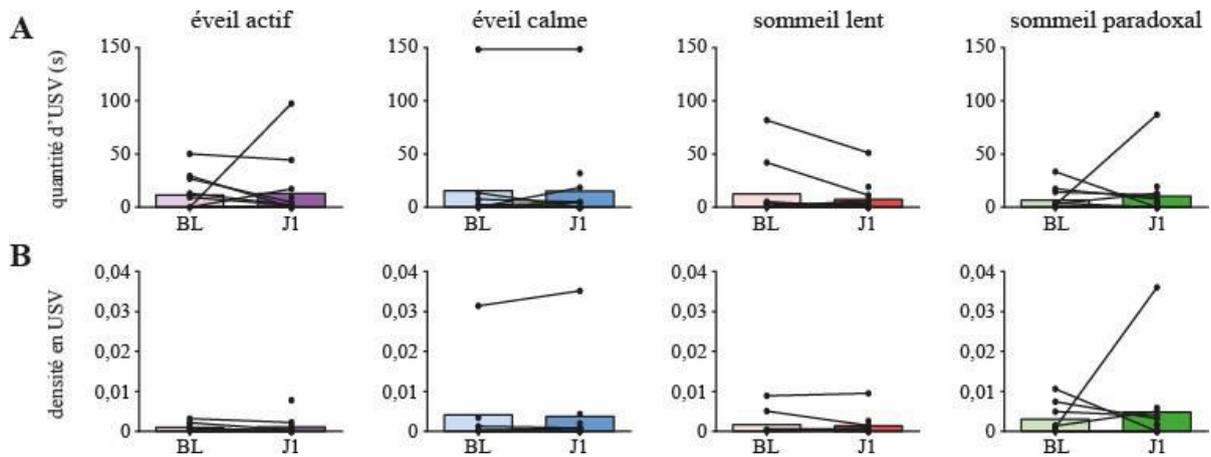


Figure 125. Quantité et densité des états de vigilance en USV en BL et à J1 suite à l'exploration seule du contexte. **A.** Quantités d'USV (en secondes) par état de vigilance. L'exploration simple du contexte n'induit pas de modification significative des quantités d'USV enregistrés entre 21h et 06h. **B.** Densité des états de vigilance en USV. L'exploration seule du contexte n'induit pas de modification significative de la densité en USV des états de vigilance enregistrés entre 21h et 06h.

Modifications des caractéristiques des épisodes en fonction du cycle veille-sommeil entre la BL et J1 chez les animaux contrôles

Nous avons ensuite voulu savoir les caractéristiques des épisodes d'USV pouvaient être affectées par l'exploration simple du contexte. De même, l'exploration du contexte n'a induit aucune modification des épisodes d'USV, et cela que l'on s'intéresse à leur durée [éveil actif : $p > 0,05$; éveil calme : $p > 0,05$; sommeil lent : $p > 0,05$; sommeil paradoxal : $p > 0,05$] (**Figure 126A**), au nombre d'appels par épisode [éveil actif : $p > 0,05$; éveil calme : $p > 0,05$; sommeil lent : $p > 0,05$; sommeil paradoxal : $p > 0,05$] (**Figure 126B**), aux intervalles inter-épisodes [éveil actif : $p > 0,05$; éveil calme : $p > 0,05$; sommeil lent : $p > 0,05$; sommeil paradoxal : $p > 0,05$] (**Figure 126C**) ou à la durée des appels [éveil actif : $p > 0,05$; éveil calme : $p > 0,05$; sommeil lent : $p > 0,05$; sommeil paradoxal : $p > 0,05$] (**Figure 126D**).

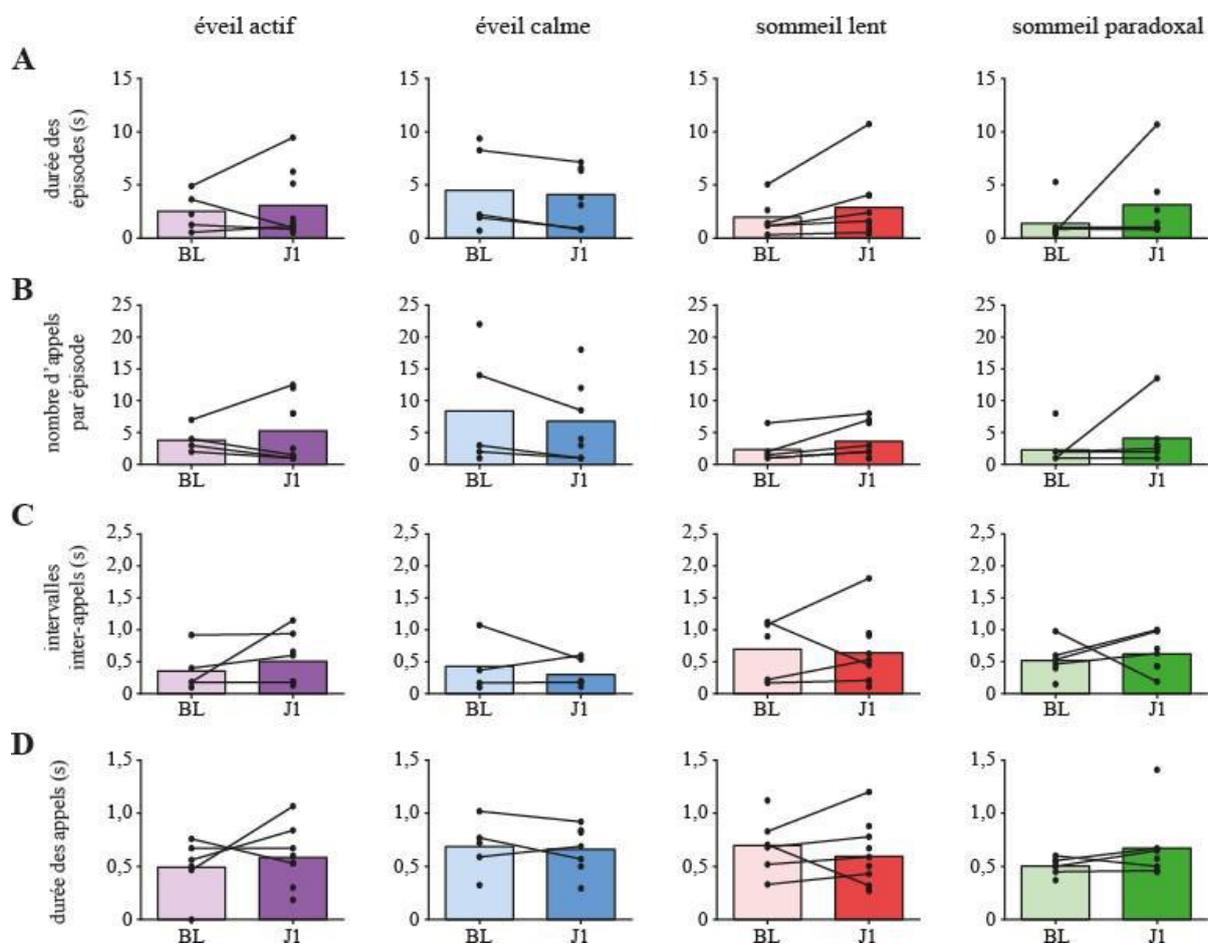


Figure 126. Comparaisons des caractéristiques des épisodes d'USV entre la BL et J1. A. Aucune différence significative de la durée des épisodes n'a été observée suite à l'exploration seule du contexte. **B.** L'exploration n'a pas induit de modifications du nombre d'appels par épisode. **C.** Les intervalles inter-appels ne sont pas modifiés par l'exploration seule du contexte. **D.** La durée des appels n'est pas impactée par l'exploration seule du contexte.

Nous avons ensuite quantifié la distribution des USV du groupe contrôle en BL et après l'exposition au nouveau contexte (J1), comme nous l'avons fait précédemment pour les USV émises dans la nuit J1 par le groupe conditionné. Concernant les USV émises en éveil actif, nous observons les mêmes changements concernant la distribution de la durée des appels et des intervalles inter-appels après l'exposition au contexte (groupe contrôle) qu'après le conditionnement (groupe conditionné) (**Figure 127AB**). C'est-à-dire que le nouveau contexte induit une diminution de la durée des appels et de la durée des intervalles inter-appels par rapport à la BL. Pour le sommeil paradoxal on observe également une augmentation de la durée des appels et des intervalles inter-appels pour les USV émises après l'exposition au nouveau contexte (J1) par rapport à la BL (**Figure 127AB**). En revanche pour l'éveil calme nous n'observons pas de modification significative de la durée des appels et des intervalles inter-

appels. Ainsi nous trouvons une différence concernant l'émission des USV pendant l'éveil calme après un conditionnement et un nouveau contexte.

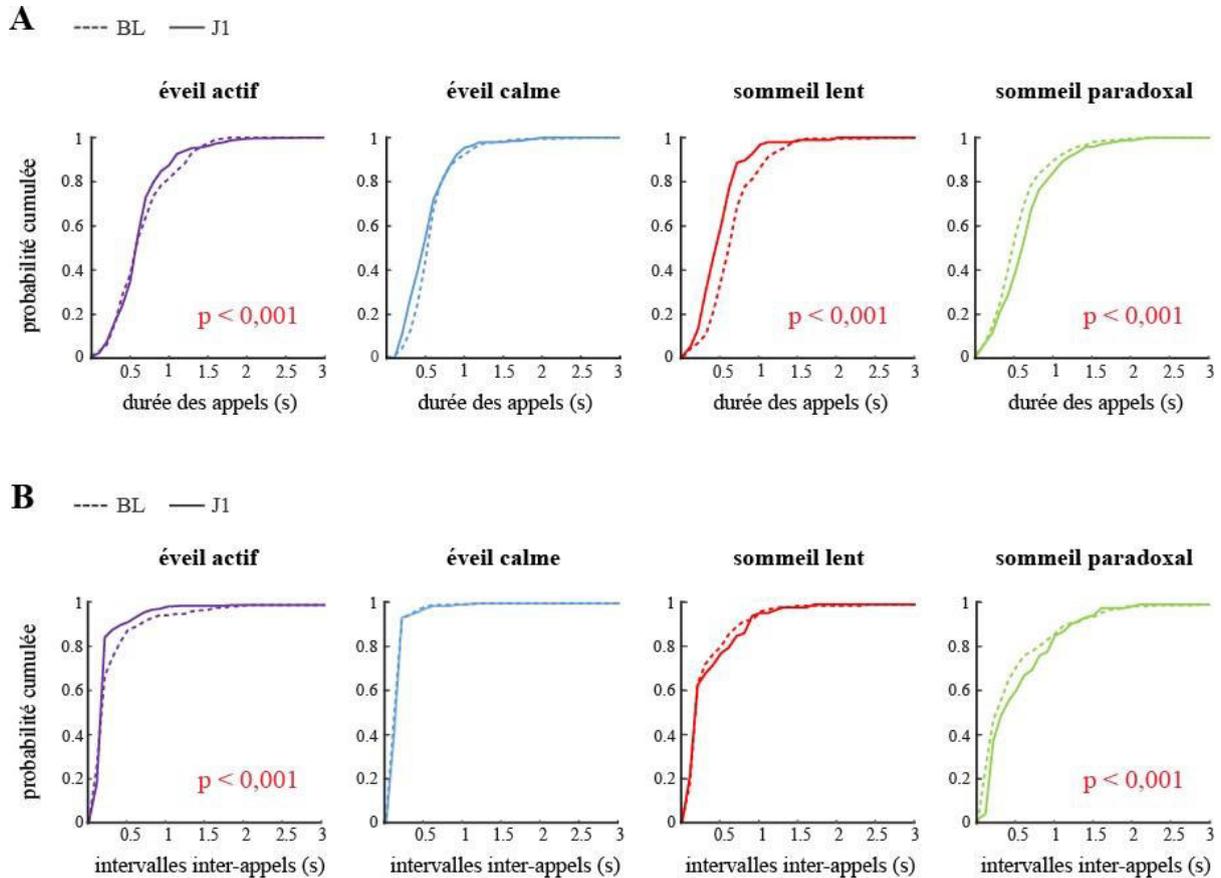


Figure 127. Réorganisation des USV après l'exploration seule du contexte. **A.** Distribution de la durée des appels des USV enregistrées pendant les nuits BL et J1. La durée des appels est augmentée à J1 (par rapport à la BL) en sommeil paradoxal. En revanche cette durée est diminuée à J1 en éveillé actif et en sommeil lent par rapport à la BL. **B.** Distribution de la durée des intervalles inter-appels enregistrés pendant les nuits BL et J1. La durée des intervalles entre appels est augmentée à J1 (par rapport à la BL) en sommeil paradoxal. En revanche cette durée est diminuée à J1 en éveillé actif par rapport à la BL. Ces courbes représentent les probabilités cumulées de l'ensemble des animaux conditionnés émettant des USV (analyse portant sur nombre médian de 173 appels par jour et par états de vigilance). Les tests statistiques comparent les distributions non paires deux à deux avec la méthode de Komolgorov-Smirnov (KS).

Fréquence d'émission des USV en BL et à J1 selon les états de vigilance chez les animaux contrôles

Nous nous sommes ensuite intéressés aux potentielles modifications de la fréquence d'émission des USV suite à l'exploration seule du contexte (**Figure 128**). La fréquence d'émission des USV ne semble pas avoir été impactée par l'exploration simple du contexte

[éveil actif : $p > 0,05$; éveil calme : $p > 0,05$; sommeil lent : $p > 0,05$; sommeil paradoxal : $p > 0,05$].

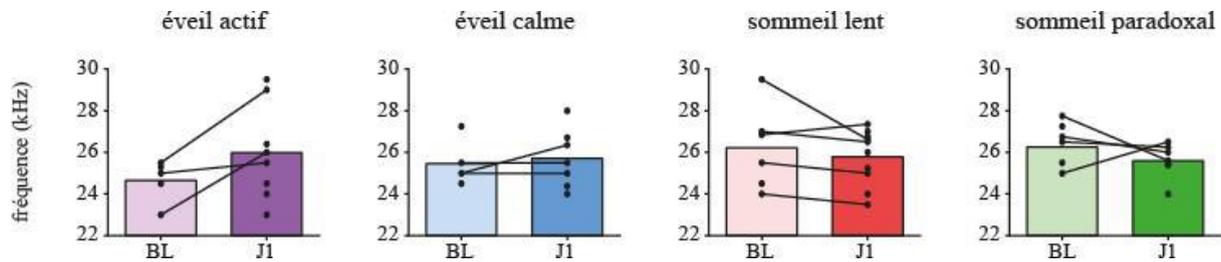


Figure 128. Fréquence d'émission des USV des états de veille et de sommeil en BL et à J1. Les fréquences d'émission des USV ne sont pas significativement modulées par l'exploration du contexte.

4. DISCUSSION

Au cours de cette étude, nous avons observé pour la première fois, à notre connaissance, l'émission d'USV spontanées pendant différents stades de sommeil. Il s'agit de résultats tout à fait nouveaux. En conséquence, nous avons décrit ces USV spontanées durant les différents états de vigilance afin de caractériser ce phénomène totalement nouveau. Une grande partie de l'analyse des USV n'est pas terminée à ce jour. Cependant bien que ces USV aient fait l'objet d'analyses encore limitées, un certain nombre de résultats émergent de cette étude qui révèlent que le conditionnement, mais également l'exposition à un nouveau contexte, induit une modification de la durée des appels notamment pendant l'éveil et le sommeil paradoxal.

4.1. Discussion méthodologique

Cette étude est préliminaire et nous commençons à explorer la distribution statistique des différents paramètres des USV. Il apparaît que les USV émises pendant le sommeil, le sommeil paradoxal en particulier, sont souvent caractérisées par des distributions hétérogènes. C'est pour cela que nous poursuivrons encore l'analyse statistique à la recherche des meilleurs

outils. Il nous semble également que l'analyse au cas par cas est difficile car certains rats, avant tout comportement, vocalisent peu alors que d'autres vocalisent beaucoup plus.

Nous avons constaté que, dans des conditions contrôle et sans menace apparente, les rats émettent des USV à l'éveil comme au cours du sommeil. Les USV émises en dehors des sessions comportementales peuvent cependant être la conséquence d'une anxiété accrue des animaux en raison de leur isolement. Pour évaluer cet aspect, nous avons effectué une étude pilote chez des rats habitués à être ensemble dans une même cage. Nous avons néanmoins constaté que nos rats, bien qu'ils soient ensemble, émettaient une quantité importante d'USV de 22 kHz y compris pendant le sommeil. Nous avons également réalisé ces enregistrements entre 21h et 06h afin de s'assurer qu'aucune perturbation humaine puisse stresser nos animaux et donc biaiser nos enregistrements. Ainsi, nous avons observé que, dans des conditions contrôles et sans menace apparente, les rats émettent des USV à l'éveil comme au cours du sommeil, et ce qu'ils soient isolés ou au contraire en groupe avec leurs congénères.

4.2. Discussion sur les USV enregistrées en condition de base

Nous avons découvert que les rats pouvaient émettre des USV à 22 kHz en dehors des tâches comportementales, et ce même pendant les différents stades de sommeil. Nous avons donc réalisé une étude descriptive de ces USV afin de les décrire en condition de base. Nous avons tout d'abord constaté que ces USV étaient réparties de manière homogène en fonction des états de vigilance (autant d'USV enregistrées dans les stades de veille que de sommeil étudiés). Ensuite, nous nous sommes intéressés au « phrasé » de ces USV en fonction des états de vigilance. En effet, nous pouvons vulgairement comparer les appels des USV aux mots d'une phrase, alors que les épisodes d'USV pourraient représenter des phrases complètes. Ainsi, nous avons constaté que le phrasé des USV était différent selon les états de vigilance. En effet, il semblerait qu'en éveil calme les épisodes soient plus longs et les intervalles inter-appels plus courts qu'en sommeil (lent comme paradoxal). Le phrasé des USV de l'éveil calme serait donc différent de celui du sommeil. Nous pourrions donc imaginer que les USV de l'éveil calme pourraient avoir une signification différente de celle du sommeil. Concernant les intervalles inter-appels, la différence observée entre l'éveil calme et le sommeil peut être due à la fréquence respiratoire. En effet, la durée de ces intervalles dépendrait en partie de la fréquence respiratoire (Dupin et al., 2019; Hegoburu et al., 2011; Walker and Carrive, 2003). Cette dernière ayant

tendance à diminuer en sommeil par rapport à l'éveil, cela expliquerait nos résultats (Newton et al., 2014; Tobin et al., 1983). De plus, nous avons observé que les appels étaient plus longs en sommeil lent qu'en sommeil paradoxal. Or, la durée des appels d'USV est étroitement corrélée à la durée de l'expiration. En outre, en sommeil paradoxal, le rythme respiratoire est plus irrégulier qu'en sommeil lent (Benarroch, 2019). Cela pourrait expliquer pourquoi les appels sont plus courts en sommeil paradoxal qu'en sommeil lent.

4.3. Discussion sur les USV enregistrées la nuit en condition de base et après un conditionnement ou une exploration seule du contexte

Le deuxième objectif de notre étude était de caractériser les USV de 22 kHz émises spontanément par le rat avant et après une tâche de mémoire émotionnelle. Nous avons constaté que le conditionnement de peur et l'exposition seule au contexte induisent des modifications de certaines caractéristiques des USV. Une différence intéressante émerge notamment au niveau de l'éveil calme où la durée des appels et l'intervalle inter-appels sont rallongés par le conditionnement de peur mais pas par l'exposition à un nouveau contexte. Il est observé de nombreuses corrélations négatives entre les quantités USV de l'éveil calme et les performances de mémoire récentes et anciennes. Il sera intéressant de déterminer si la durée des appels pendant cet état est également corrélée aux performances mnésiques. En revanche, nous trouvons des modifications similaires entre les deux groupes pour l'éveil actif (*i.e.* un raccourcissement des durées des appels) et pour le sommeil paradoxal (un rallongement de la durée des appels). Il serait intéressant également de ré-analyser ces données en distinguant les « petits vocalisateurs » des « grands vocalisateurs » avec un effectif d'animaux plus important. En effet, il est possible que le phrasé des petits vocalisateurs soit affecté de manière différente par une expérience de peur que celui des grands vocalisateurs. N'ayant pas distingué ces deux groupes dans nos analyses (une distinction difficile à réaliser pour l'instant étant donné le faible effectif que nous avons), il est possible que cela ait masqué de potentiels effets du conditionnement.

Nous avons aussi comparé ces USV de nuit aux USV émises pendant les sessions comportementales. Nous avons observé de nombreuses différences entre ces deux conditions. Il semble que, pendant la tâche comportementale (CFC et rappels), les rats ont un phrasé bien différent de celui observé en dehors de ces tâches (aussi bien en éveil qu'en sommeil). En effet, pendant la tâche, les épisodes semblent être plus longs, et contenir plus d'appels, que durant les

états de vigilance qui suivent cette tâche. Ces appels émis pendant la session comportementale sont eux-mêmes plus longs et plus rapprochés (intervalles inter-appels plus courts). En conséquence, pendant la tâche comportementale, le phrasé semblerait être plus long, avec des mots plus longs eux-aussi, que pendant la nuit. Il est important de noter que pendant le conditionnement et les rappels, les USV sont associées à du *freezing*. Or, la fréquence respiratoire est généralement ralentie pendant ces phases de *freezing* qui sont associées à ces USV (Hegoburu et al., 2011; Mendelson et al., 1988). Cela pourrait donc expliquer les différences obtenues entre les USV enregistrées pendant les tâches et celles enregistrées en dehors.

Enfin, nous avons corrélé ces USV de nuit à la consolidation mnésique. Nous avons ainsi constaté que les USV émises pendant la nuit suivant l'apprentissage pourraient limiter principalement la consolidation de la mémoire de peur récente et ancienne (à l'exception des USV du sommeil paradoxal qui renforceraient cette consolidation de la mémoire de peur récente). Nous pourrions donc imaginer que la répétition de ces USV en dehors de la tâche comportementale permettrait peut-être aux animaux de revivre l'expérience émotionnelle tout en leur permettant d'évacuer leur stress et de diminuer le tonus émotionnel associé au souvenir de l'épisode traumatique/émotionnel qu'ils ont pu vivre lors du conditionnement. Cette diminution de tonus émotionnel se traduirait alors par une diminution de la peur associée au contexte lors des rappels qui expliquerait les corrélations négatives que nous avons pu observer entre les USV émises pendant la nuit qui suit l'apprentissage de peur et la consolidation de cette mémoire de peur récente ou ancienne.

En revanche, nous avons vu que les USV du sommeil paradoxal, au contraire, pourraient contribuer (corrélation positive) à la consolidation de la mémoire de peur récente. Il est tentant de suggérer que ces USV du sommeil puissent constituer des marqueurs comportementaux de réactivations neuronales de la mémoire émotionnelle. Afin de vérifier cette hypothèse, nous aimerions enregistrer les activités neuronales au cours des USV émises pendant le sommeil paradoxal de la nuit qui suit l'apprentissage émotionnel dans les zones du cerveau impliquées dans ces processus de mémoire. Une autre expérience pourrait être réalisée afin de vérifier si les USV du sommeil paradoxal correspondent à des marqueurs des réactivations neuronales. En effet, nous pourrions rejouer en « *playback* » les USV du conditionnement pendant le sommeil paradoxal. Les enregistrements électrophysiologiques dans les zones liées à la mémoire émotionnelle (hippocampe, amygdale, cortex préfrontal, noyau accumbens,...) et dans le cortex auditif pourraient révéler des réorganisations neuronales rapides induites par ces

playbacks des USV. Dupin et al (2019) a montré, lors d'un conditionnement de peur olfactif, que les USV pourraient être associées à une activité d'oscillations gamma dans le cortex préfrontal médian qui pourrait renforcer la mémoire de peur. Au cours d'une analyse préliminaire, nous avons enregistré une activité de basse fréquence dans l'amygdale couplée à l'émission d'USV pendant le sommeil paradoxal (**Figure 129**). Nous devons donc poursuivre ces analyses afin de savoir si les USV peuvent induire des modifications de l'activité oscillatoire (de structures limbiques) qui pourraient participer à la consolidation mnésique.

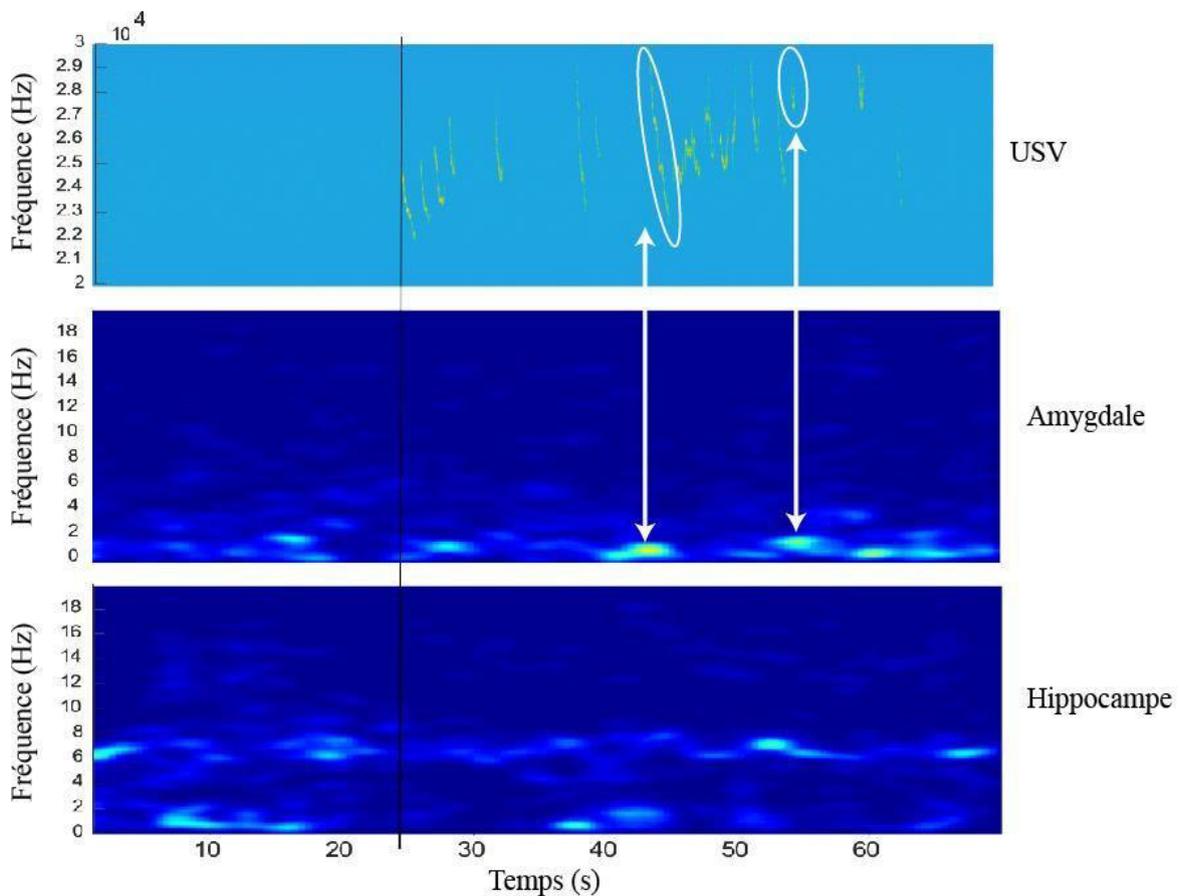


Figure 129. USV et temps fréquence dans l'amygdale et l'hippocampe. Des oscillations de basses fréquences ont été observées dans l'amygdale pendant l'émission d'USV au cours du sommeil paradoxal.

DISCUSSION GENERALE

Dans ce travail, nous avons essayé de déterminer l'interrelation entre sommeil et mémoire émotionnelle à différentes échelles : synaptiques, oscillatoires et comportementales. Chacune de ces échelles correspond à un des chapitres du manuscrit, avec pour fil conducteur la réalisation d'enregistrements (électrophysiologiques et comportementaux – vocalisations ultrasoniques), sur le long terme, chez des animaux vigiles et libres de leurs mouvements. Nous avons ainsi suivi l'évolution d'un même réseau de structures limbiques (hippocampe – Hpc, amygdale basolatérale – BLA, cortex prélimbique – PL, et partie *shell* du noyau accumbens – NAcSh) tout d'abord en condition basale puis suite à une tâche de mémoire émotionnelle. Nous avons pour objectif de : 1) mettre en évidence la modulation des réponses synaptiques de ces réseaux limbiques au cours du cycle veille-sommeil (Chapitre 1) ; 2) de comprendre l'impact des modifications opérées au sein de ce réseau, après apprentissage, dans la consolidation de la mémoire émotionnelle (Chapitre 2) ; et 3) d'observer l'impact d'un apprentissage émotionnel sur des variables comportementales (vocalisations ultrasoniques) pouvant elles-mêmes, en retour, influencer la consolidation mnésique (Chapitre 3).

Dans le Chapitre 1, nous avons tout d'abord étudié l'impact du cycle veille-sommeil sur la réponse synaptique entre les aires limbiques en condition basale. Nous avons analysé la transmission synaptique entre différentes structures grâce à la réalisation de réponses synaptiques évoquées. Nous avons montré que la transmission synaptique à cinq synapses différentes change sélectivement et rapidement pendant les transitions entre états de vigilance. Globalement la transmission synaptique est la plus faible pendant le sommeil paradoxal, sauf pour la synapse entre l'hippocampe et le NAcSh où les réponses synaptiques sont les plus élevées pendant ce stade. Les réponses synaptiques entre CA3 et CA1 (synapse SC-CA1) augmentent le plus pendant le sommeil lent. En revanche, aux synapses entre la voie perforante et le gyrus denté (PP-DG) et entre l'hippocampe et le PFC (Hpc-PL) et l'amygdale (Hpc-BLA) les réponses synaptiques sont les plus élevées pendant l'éveil. Nous proposons que, dans le réseau hippocampique, les états de vigilances pourraient permettre le transfert sélectif d'informations dans certaines voies en fonction des processus mnésiques. Enfin, grâce à nos enregistrements de longue durée, nous avons pu constater que l'activité oscillatoire locale est corrélée positivement ou négativement à l'amplitude de la transmission des différentes synapses. Nos résultats ont ainsi révélé que les oscillations rapides (bas gamma et haut gamma) tendent en général à diminuer la transmission synaptique tandis que les ondes lentes et delta tendent le plus souvent à augmenter la transmission synaptique. Ainsi cette étude montre que

l'activité cérébrale à l'échelle globale (état de vigilance) et à l'échelle locale (LFP) module de manière importante et sélective la transmission synaptique dans le réseau hippocampique.

Dans le Chapitre 2, nous avons étudié ce même réseau limbique. Néanmoins, dans cette étude, nous avons réalisé une tâche comportementale impliquant la mémoire émotionnelle (un conditionnement de peur au contexte). Dans ce chapitre, nous avons changé d'échelle d'analyse en passant de la synapse (Chapitre 1) aux activités oscillatoires spontanées du LFP (Chapitre 2). Dans cette étude, nous avons appréhendé les liens existants entre sommeil et mémoire en étudiant différents paramètres du sommeil : quantités de sommeil, activités oscillatoires et mesures de cohérences (reflétant la communication fonctionnelle entre structures limbiques). Nous avons tout d'abord observé que le conditionnement, mais aussi l'exposition à un nouveau contexte modifie les quantités de sommeil lent et de sommeil paradoxal après apprentissage. Nos analyses suggèrent que ces réorganisations du sommeil impliquent un rebond homéostatique précoce pour le sommeil paradoxal et plus tardif pour le sommeil lent. Nous avons observé la présence de fenêtres temporelles (« *paradoxical sleep windows* » et « *slow-wave sleep windows* ») correspondant au rebond de sommeil qui pourraient moduler la consolidation mnésique. Dans cette étude, nous avons distingué deux paramètres : le niveau de *freezing* qui reflète directement le niveau de stress induit par le nouveau contexte et l'indice de consolidation de la mémoire de peur qui reflète le phénomène d'augmentation du processus de consolidation. Nous avons ainsi constaté que les quantités de sommeil lent favorisent ces deux paramètres lors du rappel de la mémoire récente alors que les quantités de sommeil paradoxal favoriseraient le pourcentage de *freezing* des animaux et non leur consolidation mnésique. Lors de l'étude des activités oscillatoires, nous nous sommes principalement intéressés à l'activité sigma (9-14 Hz). Nous avons observé une augmentation précoce et prolongée l'activité sigma dans le PL pendant le sommeil lent. Nous avons montré un important rôle du sigma du sommeil (lent et paradoxal), et plus particulièrement de celui observé au niveau du NAcSh, dans la consolidation de la mémoire de peur. Il semblerait que l'activité sigma du NAcSh, participerait au maintien d'un équilibre nécessaire entre de trop fortes et de trop faibles réactivités émotionnelles pour une consolidation mnésique optimale (et non forcément maximale). L'étude des communications fonctionnelles (*via* les mesures de cohérences) semble confirmer ce rôle de maintien d'équilibre pour le NAcSh. Enfin, un des atouts majeurs de cette étude est la réalisation d'enregistrements de signaux électrophysiologiques sur plusieurs jours en continu avant et après le conditionnement de peur. Effectivement, grâce à nos enregistrements de longue durée, nous avons réalisé une étude longitudinale de l'évolution de la puissance des oscillations

et du niveau de communication fonctionnelle pendant le sommeil. Nous avons ainsi mis en évidence plusieurs résultats tout à fait nouveaux, telle que l'évolution circadienne de la puissance de certaines fréquences et de leur cohérence qui pourrait être impliquée dans les processus de consolidation mnésique.

Dans le Chapitre 3 de cette thèse, nous avons cette fois abordé la problématique des relations entre sommeil et mémoire à une échelle plus intégrative, et plus particulièrement comportementale. En effet, pour la première fois (à notre connaissance), nous avons montré l'existence de vocalisations ultrasoniques (USV) en dehors des tâches comportementales, et de manière tout à fait surprenante pendant le sommeil. Nous avons donc décrit ces USV en condition basale et observé que les USV émises pendant le sommeil lent et le sommeil paradoxal seraient relativement similaires. En revanche, celles de l'éveil calme seraient différentes de celles du sommeil. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que ces USV de l'éveil calme seraient éventuellement porteuses d'informations différentes de celles portées par les USV du sommeil. Nous montrons également que le conditionnement allonge la durée des appels (qui constituent les épisodes de vocalisations) en éveil calme et sommeil paradoxal par rapport à la période basale. En revanche, la durée des appels émis pendant l'éveil actif tend à être plus courte après le conditionnement. L'exposition à un nouveau contexte modifie également les vocalisations spontanées émises pendant les états de vigilance, à l'exception de l'éveil calme où elles ne sont pas modulées par rapport à la période basale. Enfin, des études de corrélations entre les USV enregistrées la nuit suivant l'apprentissage et les rappels de la mémoire de peur ont révélé que les USV de l'éveil (actif et calme) et du sommeil lent pourraient limiter la consolidation de la mémoire de peur. Au contraire, les USV du sommeil paradoxal pourraient, elles, favoriser cette consolidation mnésique. Telles les réactivations *neuronales* du sommeil lent favorisant la consolidation mnésique, nous pouvons donc imaginer que ces USV du sommeil paradoxal correspondraient à des réactivations *comportementales* au cours de ce stade de sommeil agissant en faveur de la consolidation mnésique.

Nous avons divisé cette « Discussion générale » en trois parties. Dans la première partie, nous aborderons différents aspects méthodologiques mis en œuvre au cours de cette thèse ainsi que les limites techniques de nos études. La seconde partie sera, quant à elle, théorique. Une discussion théorique a été effectuée à la fin de chacun des chapitres de cette thèse. Néanmoins, nous reviendrons ici sur ces aspects théoriques que nous confronterons aux différentes grandes théories élaborées entre sommeil et mémoire (décrites dans l'introduction, page 105). Enfin,

nous terminerons notre propos par une partie conclusion générale et perspectives, notamment en synthétisant différentes perspectives déjà abordées dans les discussions de chaque chapitre.

1. DISCUSSION METHODOLOGIQUE

Utilisation des potentiels de champs locaux (LFP) dans l'étude comportementale (Chapitres 2 et 3)

Initialement (projet de thèse financé par la Fondation pour la Recherche Médicale) nous devions étudier sélectivement le rôle de la connexion entre l'hippocampe et le NAc dans les processus de consolidation de la mémoire émotionnelle dépendante du sommeil par des méthodes optogénétiques. Notre travail est ensuite devenu exploratoire en renonçant aux approches optogénétiques. Nous avons donc réalisé une étude longitudinale avec des enregistrements LFP réalisés dans plusieurs aires cérébrales simultanément. Les enregistrements effectués au cours de ces expérimentations sont extrêmement riches en informations et de nombreuses analyses restent à effectuer. Dans le Chapitre 2, nous avons étudié les modifications de la connectivité fonctionnelle dans un réseau limbique après conditionnement de peur (ou une exploration simple de contexte). Cette étude repose donc sur des enregistrements LFP. Cette méthode d'enregistrement a été très critiquée car plusieurs études suggèrent, du fait de la « volume conduction », que ces enregistrements ne sont pas locaux. Si c'est le cas on peut se demander si ces enregistrements permettent de révéler des changements d'activité dépendants des processus de consolidation. C'est pour cela que nous avons effectué des enregistrements en différentiel avec 2 électrodes situées côté à côté dans les différentes aires limbiques, car comme le suggère un article de notre équipe (Meyer et al., 2018), cette technique doit réduire l'importance de la « volume conduction ». L'intérêt de ces enregistrements est donc de permettre des enregistrements de l'activité LFP restreinte à une aire. Nous avons contrôlé l'emplacement des électrodes qui dans les cas sélectionnés sont situés entièrement dans les différentes structures. Cette méthode pouvait ainsi nous permettre d'identifier des biomarqueurs éventuels des processus de consolidation pendant le sommeil. Un examen préliminaire de nos données suggère qu'un biomarqueur potentiel de ces processus est

l'activité sigma. Nous avons indiqué plus haut (Chapitre 3) que cette activité doit davantage être caractérisée par une analyse cycle par cycle notamment pour identifier la contribution des fuseaux du sommeil lent, en calculant leur densité. Nous devons également caractériser si cette activité correspond aux bouffées d'ondes sigma associées au rythme thêta lors du sommeil paradoxal observées dans différentes études (Meyer et al., 2018; Montgomery et al., 2008). Il sera également important de repérer les changements d'activité pendant l'éveil dans la bande sigma mais également dans la bande gamma qui est un biomarqueur essentiel des processus mnésiques chez l'Homme.

Dans cette étude comportementale, nous avons étudié les activités oscillatoires comprises entre 0,5 et 95 Hz. En effet, en raison d'une « terre » (servant à évacuer le surplus de courant et donc à limiter le bruit électrique) déficiente du bâtiment dans lequel nous avons réalisé nos acquisitions, les hautes fréquences des enregistrements étaient contaminées par des pics de fréquences parasites, pouvant être des résonances du 50 Hz (100 Hz, 150 Hz, 200 Hz) ou non. De plus, ces pics de fréquences n'étaient pas consistants d'un enregistrement à un autre. Nous n'avons donc pas pu les éliminer de manière systématique dans les analyses. En conséquence, nous n'avons pas pu, à ce jour, analyser les hautes fréquences de nos enregistrements (telles que les *ripples*).

Analyses de corrélations

Dans les différentes études présentées dans les différents chapitres (principalement dans les chapitres 2 et 3), nous avons réalisé des enregistrements dans les conditions les plus physiologiques possibles. Pour ce faire, nous n'avons pas effectué de privations de sommeil, ni de perturbations des activités oscillatoires (par des stimulations ou inhibitions optogénétiques, par exemple). En conséquence, nous avons effectué des analyses de corrélation entre différents paramètres du sommeil et la consolidation mnésique. Nous avons bien conscience qu'il ne s'agit donc pas d'une étude causale reposant sur une approche mécanistique. En revanche, il nous a semblé nécessaire d'utiliser une approche corrélative afin de mieux appréhender le fonctionnement de ce réseau limbique. Ces études, nous ont effectivement permis de mettre en évidence plusieurs acteurs de la consolidation mnésique (comme l'activité sigma enregistrée dans le noyau accumbens et le cortex prélimbique, ou encore les USV du sommeil paradoxal). Il sera important d'étoffer cette approche corrélative simple par des outils statistiques

permettant d'intégrer la variabilité intra-individuelle par des modèles linéaires généralisés à effets mixtes comme développés dans le Chapitre 1 (Muto et al., 2016).

2. DISCUSSION THEORIQUE

Dans cette thèse, nous avons étudié un même réseau limbique grâce à différentes techniques (induction de réponses évoquées, enregistrement de l'activité oscillatoire spontanée) et dans différentes conditions (en condition de base ou après une tâche mnésique). Ces études nous ont permis de mieux comprendre le fonctionnement de ce réseau limbique en condition de base ainsi qu'en réaction à un apprentissage. Comme nous l'avons vu dans l'introduction de cette thèse, de nombreuses théories ont été élaborées afin de mieux appréhender les relations sommeil-mémoire (page 105). Dans l'introduction de ce manuscrit, nous avons ainsi décrit, dans l'ordre suivant : 1) la « *Synaptic Homeostasis Hypothesis* » (SHY) de Tononi et Cirelli ; 2) la théorie « *Sleep to forget, sleep to remember* » de Walker ; 3) la théorie séquentielle de Giuditta ; et 4) la théorie « *Active system consolidation* » de Rasch et Born (Ambrosini and Giuditta, 2001; Rasch and Born, 2013; Tononi and Cirelli, 2014; Walker and van der Helm, 2009b). Nous allons désormais confronter les résultats obtenus au travers des différentes études de cette thèse à ces quatre grandes théories du sommeil et de la mémoire. Nous aborderons donc chacune de ces théories dans l'ordre cité ci-dessus.

2.1. La « *Synaptic Homeostasis Hypothesis* » de Tononi et Cirelli mise à mal ? Un « *synaptic downscaling* » pendant le sommeil paradoxal ?

Nous allons tout d'abord confronter nos résultats à la « *Synaptic Homeostasis Hypothesis* » (SHY) formulée par Tononi et Cirelli (Tononi and Cirelli, 2014, 2006, 2003). Dans les grandes lignes, cette hypothèse suggère qu'il y aurait une augmentation de la transmission synaptique pendant l'éveil (en lien avec les apprentissages) qui serait ensuite

compensée par une diminution globale de cette transmission synaptique (« *synaptic downscaling* ») au cours du sommeil lent qui suit la phase d'éveil considérée (cette théorie a été détaillée dans l'introduction de cette thèse page 106).

Dans le Chapitre 1 de ce manuscrit, nous avons étudié l'évolution, au cours du cycle veille-sommeil, de la force de communication synaptique au sein d'un réseau limbique centré autour de l'hippocampe (Hpc). Nous avons ainsi observé que la transmission synaptique afférente à l'Hpc (PP-DG) était augmentée pendant l'éveil actif alors que la transmission intra-hippocampique (SC-CA1) était favorisée pendant le sommeil lent. De plus, l'analyse des réponses évoquées aux efférences hippocampiques a révélé une augmentation de la communication Hpc-mPFC pendant l'éveil calme, de la transmission Hpc-NAc pendant le sommeil paradoxal et de la transmission synaptique Hpc-BLA pendant l'éveil actif.

Selon la SHY, les transmissions synaptiques seraient augmentées pendant l'éveil (principalement l'éveil actif) avant d'être ensuite diminuées pendant le sommeil lent. Ce phénomène décrit par Tononi et Cirelli se déroulerait à l'échelle globale du cerveau, et donc au niveau de toutes les synapses (ou tout du moins, au niveau de toutes les synapses corticales). Dans le Chapitre 1, nous avons étudié cinq synapses d'un réseau hippocampique. Comme nous venons de le voir, seule deux des synapses étudiées (PP-DG et Hpc-BLA) semblent effectivement voir leur transmission augmentée pendant l'éveil actif ; un résultat qui pourrait valider la SHY. Néanmoins, nous avons énoncé ci-dessus les états de vigilance au cours desquels la transmission synaptique est augmentée. Nous pouvons aborder différemment nos résultats et nous intéresser aux états de vigilance limitant la transmission synaptique (c'est-à-dire les états au cours desquels la transmission synaptique serait minimale). De cette manière, nous avons pu observer que la transmission synaptique peut être diminuée en sommeil paradoxal (synapses PP-DG et SC-CA1), en sommeil lent (Hpc-NAc et Hpc-Amy) ou même durant les deux stades de sommeil (Hpc-mPFC). Nous obtenons là encore une diversité de résultats. Tout d'abord, les transmissions Hpc-NAc et Hpc-Amy sont diminuées pendant le sommeil lent. Ce résultat serait donc en faveur du *synaptic downscaling* du sommeil lent énoncé par Tononi et Cirelli. En revanche, nos résultats pour les synapses PP-DG et SC-CA1 ne confirment pas la SHY puisque la transmission synaptique à ces deux synapses plutôt diminuée en sommeil paradoxal, et non en sommeil lent. Bien au contraire, la communication SC-CA1 serait même maximale pendant le sommeil lent. Ces diminutions de la transmission synaptique pendant le sommeil paradoxal pourraient plutôt jouer en faveur de la théorie de Rasch et Born, « *active system consolidation* », comme nous le verrons plus tard dans le paragraphe consacré

à cette hypothèse. Ainsi, en étudiant la force de transmission au sein de cinq synapses, au cours du cycle veille-sommeil, nous avons observé que ces cinq synapses se comportent différemment en fonction des états de vigilance. Nous étions donc en présence de cinq synapses et de cinq comportements synaptiques différents au cours du cycle veille-sommeil. En ce sens, nos résultats ne peuvent pas corroborer la SHY, une hypothèse qui paraît bien trop globale pour être généralisée à l'ensemble des synapses corticales.

Dans les perspectives du Chapitre 1 (page 192), nous avons évoqué une étude complémentaire au cours de laquelle nous avons étudié l'évolution de la transmission à la synapse Hpc-BLA au cours du cycle veille-sommeil. Nous avons alors observé que cette communication synaptique serait favorisée pendant l'éveil actif et limitée pendant le sommeil lent, comme nous l'avons mentionné ci-dessus. Les modifications de cette synapse au cours du cycle veille-sommeil illustrent parfaitement la SHY. En effet, cette communication est tout d'abord renforcée pendant l'éveil actif. Selon Tononi et Cirelli, cet état de vigilance serait propice à l'augmentation de la force de transmission synaptique, notamment en raison des apprentissages réalisés au cours de cet état. Ce premier résultat serait donc en accord avec leur hypothèse. Ensuite, la transmission Hpc-BLA est minimale pendant le sommeil lent. Or, la SHY stipule que le sommeil à basses fréquences, c'est-à-dire le sommeil lent, serait responsable d'un *synaptic downscaling*. Ce deuxième résultat concernant la synapse Hpc-BLA confirme donc la SHY. En outre, selon la SHY, ce seraient les oscillations de basses fréquences (enregistrées en sommeil lent) qui favoriseraient la diminution globale de la transmission synaptique. Nous n'avons pas étudié l'effet des activités oscillatoires sur la communication Hpc-BLA. En revanche, ces analyses ont été effectuées pour les autres jeux de connexions. Nous avons alors observé que l'influence des activités de basses fréquences (oscillations lentes et delta) du sommeil lent n'était pas globale mais limitée à la synapse intra-hippocampique (SC-CA1). Concernant ces analyses de l'activité oscillatoire, nous obtenons donc un premier résultat en contradiction avec la SHY qui accorde un rôle global aux activités de basses fréquences. En outre, à cette synapse SC-CA1, les oscillations de basses fréquences du sommeil lent ne sont pas corrélées négativement, mais au contraire positivement à la force de transmission synaptique. En d'autres termes, cela signifie que ces oscillations sont responsables d'une augmentation de la transmission synaptique et en aucun cas d'une diminution de cette transmission comme le prédit la SHY.

Concernant ces activités oscillatoires, nous pouvons apporter d'autres arguments qui ne seraient pas en faveur de la SHY. En effet, dans l'étude du Chapitre 2 (étude comportementale),

nous avons étudié les modifications de la puissance des oscillations du sommeil lent et du sommeil paradoxal suite à un apprentissage. Tout d'abord nous tenons à rappeler un des points essentiels de la SHY. Selon cette hypothèse, les éveils avec apprentissages induiraient une augmentation de la puissance des oscillations de basses fréquences de manière globale, généralisée à tout le cerveau. Ainsi, les premiers épisodes de sommeil lent suivant l'apprentissage seraient caractérisés par une augmentation de la puissance des basses fréquences (qui favoriserait par la suite le *synaptic downscaling* du sommeil lent). Dans notre étude du Chapitre 2, nous avons bien observé une augmentation de la puissance du delta (une oscillation de basse fréquence) du sommeil lent dans les heures qui suivent l'apprentissage. Ce résultat pourrait donc confirmer la SHY. En revanche, cette augmentation a été trouvée uniquement dans l'Hpc, et non dans les autres structures étudiées (et impliquées dans l'apprentissage réalisé). Nous avons donc observé une augmentation locale de l'activité basses fréquences, et non une augmentation généralisée à l'ensemble des structures étudiées, un résultat qui ne serait donc pas en accord avec la SHY.

Enfin, d'après nos résultats, il semblerait que le sommeil paradoxal serait plus favorable au *synaptic downscaling* que le sommeil lent, ce que ne prédit absolument pas la SHY. Tout d'abord, nous avons vu ci-dessus et dans le Chapitre 1 que la transmission synaptique à plusieurs synapses était diminuée en sommeil paradoxal (et non en sommeil lent). En outre, notre Chapitre 2 a mis en évidence une diminution de la puissance du thêta du sommeil paradoxal suite à l'apprentissage. Or, plusieurs études ont mis en évidence l'implication du rythme thêta dans l'induction de potentialisation synaptique de longue durée (ou LTP, correspondant à une augmentation de la force de transmission synaptique classiquement associée aux apprentissages) (Abrahamsson et al., 2016; Greenstein et al., 1988; Larson and Munkácsy, 2015). De plus, en 2017, une étude a montré que, suite à l'exploration d'un nouveau contexte, les cellules de lieu déchargeraient de manière synchronisée au pic du thêta pendant le sommeil paradoxal, favorisant ainsi la consolidation de la mémoire spatiale (Poe, 2017). Ainsi, le thêta du sommeil paradoxal renforcerait la consolidation mnésique, notamment en favorisant des processus de renforcements synaptiques. Dans notre étude du Chapitre 2, nous avons observé une diminution de la puissance du thêta du sommeil paradoxal suite à une tâche mnésique. Cette diminution pourrait ainsi limiter les processus de potentialisation synaptique et donc être en faveur d'un *synaptic downscaling*. Néanmoins, il aurait lieu durant le sommeil paradoxal, ce que ne prédit absolument pas la SHY.

En conclusion, bien que quelques résultats de nos Chapitres 1 et 2 soient en accord avec la SHY, la grande majorité de nos résultats semblent plus s'opposer grandement aux points fondamentaux de cette hypothèse. De plus, si un *synaptic downscaling* a effectivement lieu pendant le sommeil, alors au vu de nos résultats, le sommeil paradoxal semblerait être un meilleur candidat que le sommeil lent, comme l'ont déjà suggéré plusieurs études de l'équipe de Buzsáki (Chauvette et al., 2012; Grosmark et al., 2012).

2.2. Des résultats qui nuancent la théorie « *Sleep to forget, Sleep to remember* » de Walker. La répétition des épisodes, une condition non essentielle à la diminution de la réactivité émotionnelle ?

Nous allons à présent confronter nos résultats à la théorie « *Sleep to forget, Sleep to remember* » formulée il y a maintenant quelques années par Walker et collaborateurs (Goldstein and Walker, 2014; Walker and van der Helm, 2009b). Selon cette théorie, après exposition à un apprentissage/événement émotionnel potentiellement stressant pour l'individu, le sommeil paradoxal permettrait de diminuer la réactivité émotionnelle du sujet lorsqu'il se rappelle de cet événement. Point essentiel de cette théorie : ce serait la répétition des épisodes de sommeil paradoxal qui permettrait la diminution de ce tonus émotionnel à long terme. Cette théorie a été abordée plus en détails dans l'introduction de ce manuscrit page 111.

Dans le Chapitre 2 de cette thèse, nous avons réalisé un apprentissage émotionnel (un conditionnement de peur au contexte) puis enregistré, sur le long terme, différents paramètres du sommeil suite à cette tâche. Les animaux étaient ensuite testés 13 jours après l'apprentissage afin d'estimer leur niveau de consolidation de cette mémoire ancienne. Nous avons notamment enregistré l'évolution de la puissance du sigma du sommeil paradoxal sur plusieurs jours. La puissance de cette activité oscillatoire enregistrée pendant les heures qui suivent le conditionnement de peur a été corrélée à la consolidation de la mémoire de peur ancienne ainsi qu'au niveau de stress (pourcentage de *freezing*) ressenti par les animaux lors de ce rappel effectué 13 jours après le conditionnement. Nous avons ainsi observé des corrélations négatives entre ces paramètres. Plus important encore, ces corrélations ont été trouvées dès les premières heures qui suivent l'apprentissage de la mémoire de peur. Cela signifie que le sommeil paradoxal, grâce à ses activités oscillatoires, pourrait limiter la consolidation de la mémoire

émotionnelle ancienne ainsi que la réactivité émotionnelle à long terme, et ce, dès ces premiers épisodes. Or, la théorie de Walker stipule que c'est la répétition, sur le long terme, des épisodes de sommeil paradoxal qui serait une condition *sine qua non* à la diminution du tonus émotionnel sur le long terme. Nos résultats semblent suggérer que cette répétition des épisodes de sommeil paradoxal ne serait pas une condition nécessaire à la réduction du tonus émotionnel à long terme. En effet, dès les premières heures qui suivent l'apprentissage émotionnel, les activités oscillatoires du sommeil paradoxal pourraient favoriser cette diminution de la réactivité émotionnelle et de la consolidation de la mémoire de peur.

Cette nécessité de la répétition des épisodes de sommeil paradoxal a aussi été mise à mal avec les résultats que nous avons observé dans l'étude présentée dans le Chapitre 3. En effet, dans cette étude, nous avons enregistré les USV de nos animaux pendant le sommeil avant un apprentissage émotionnel, mais aussi après cet apprentissage. Tout comme nous avons corrélé les oscillations du sommeil post-apprentissage aux performances mnésiques, nous avons aussi corrélé ces USV émises pendant le sommeil paradoxal qui suit le conditionnement de peur à la consolidation de la mémoire de peur ancienne. Nous avons ainsi observé des corrélations négatives entre les USV enregistrées pendant les premières heures qui suivent l'apprentissage émotionnel et la consolidation de la mémoire ancienne. Ce résultat suggère, une fois de plus, que le sommeil paradoxal participerait, dès les premières heures suivant l'encodage, à la diminution de la consolidation mnésique d'un événement stressant. En conséquence, les oscillations du sommeil paradoxal ainsi que les USV émises pendant cet état de vigilance participeraient à la diminution du tonus émotionnel à long terme, et ce dès les premières heures qui suivent l'expérience émotionnelle. Contrairement à ce que suggère Walker, il semblerait donc que la répétition des épisodes de sommeil paradoxal ne soit pas si nécessaire à la diminution de la réactivité émotionnelle.

En outre, Walker a construit sa théorie uniquement en l'axant essentiellement autour du sommeil paradoxal, omettant de ce fait l'éventuelle implication du sommeil lent. Comme nous l'avons dit, nous avons certes, dans le Chapitre 2, enregistré les oscillations du sommeil paradoxal sur plusieurs jours suivant l'apprentissage émotionnel, mais aussi celles du sommeil lent. Nous avons donc cherché à savoir si les activités oscillatoires du sommeil lent pouvaient, elles aussi, participer à la réduction du tonus émotionnel. Nous avons ainsi observé des corrélations négatives entre les oscillations du sommeil lent enregistrées au cours des heures post-apprentissage et le niveau de *freezing* des animaux lors du rappel de la mémoire de peur ancienne. En d'autres termes, dès les premières heures qui suivent l'apprentissage, le sommeil

lent permettrait une réduction du tonus émotionnel grâce à ses activités oscillatoires. Ainsi, comme le sommeil paradoxal, le sommeil lent pourrait lui aussi favoriser la diminution du tonus émotionnel à long terme, ce qui n'est pas vraiment envisagé par la théorie de Walker.

2.3. Des arguments en faveur de la théorie séquentielle de Giuditta

La théorie séquentielle, formulée par Giuditta, accorde un rôle au sommeil lent et au sommeil paradoxal, contrairement à la SHY (centrée sur le sommeil lent) et à la théorie « *Sleep to forget, Sleep to remember* » (focalisée sur le sommeil paradoxal), dans la consolidation mnésique. En effet, selon la théorie séquentielle, ce ne serait pas les stades de sommeil pris isolément les uns des autres qui joueraient un rôle dans la consolidation mnésique, mais la succession de ces derniers (Ambrosini et al., 1993, 1988; Ambrosini and Giuditta, 2001) (pour plus de détails concernant cette théorie, se référer au paragraphe correspondant dans l'introduction de cette thèse, page 115). Bien que nous n'ayons pas testé directement cette hypothèse dans le cadre de cette thèse, nous disposons néanmoins d'arguments qui pourraient en partie la valider.

Tout d'abord, dans le Chapitre 1, nous avons étudié les modifications de la force de transmission synaptique au sein d'un réseau centré sur l'Hpc. Nous avons ainsi constaté que la transmission était renforcée à l'entrée de l'Hpc (synapse PP-DG) en éveil actif, puis au sein de l'Hpc (synapse SC-CA1) pendant le sommeil lent et enfin à une des sorties hippocampiques (sortie Hpc-NAc) pendant le sommeil paradoxal. Ces résultats suggèrent que l'information pourrait tout d'abord être transférée du cortex entorhinal à l'Hpc pendant l'éveil actif. Pendant les épisodes de sommeil suivant cet éveil, l'information serait ensuite traitée au sein de l'Hpc pendant le sommeil lent, avant d'être diffusée à d'autres structures limbiques (telles que le NAcSh) pendant le sommeil paradoxal. Nous pourrions ici être en présence d'un traitement séquentiel de l'information dans un réseau hippocampique mettant tout d'abord en jeu le sommeil lent puis le sommeil paradoxal (voir Figure 7, page 183, de l'article présenté au Chapitre 1).

Dans le Chapitre 2 de cette thèse, nous nous sommes ensuite intéressés aux modifications de la puissance du sigma, du sommeil lent et du sommeil paradoxal, suite à un apprentissage. Nous avons ainsi observé que la puissance du sigma était tout d'abord augmentée

en sommeil lent (aux créneaux horaires 09h-12h et 15h-18h) avant d'être diminuée en sommeil paradoxal (au créneau horaire 18h-21h). Dans cette étude, nous avons testé l'impact de ces différentes modifications de la puissance du sigma sur la consolidation mnésique mais de manière isolée les unes des autres. Néanmoins, nous n'avons pas testé l'impact de cette séquence de modifications successives (en sommeil lent puis en sommeil paradoxal) sur la consolidation mnésique. Il serait ainsi intéressant de tester cela. En effet, il est tout à fait possible que ces modifications successives de la puissance du sigma puissent participer à la consolidation de la mémoire de peur.

La théorie séquentielle a été remaniée à plusieurs reprises par ses auteurs. Certaines versions de cette théorie ajoutent ainsi un rôle au sommeil intermédiaire et suggèrent donc que les séquences sommeil lent-sommeil intermédiaire-sommeil paradoxal favoriseraient la consolidation mnésique. Au cours notre étude d'enregistrement des USV présentée dans le Chapitre 3 de cette thèse, nous avons enregistré des USV pendant le sommeil lent et le sommeil paradoxal (les analyses de ces données sont présentées dans le Chapitre 3). De plus, nous avons observé que ces USV peuvent aussi être émises pendant les épisodes de sommeil intermédiaire. Cependant, ces données n'ont pas été présentées dans ce manuscrit. En effet, les épisodes de sommeil intermédiaire sont rares et de très courte durée. Ainsi, nous n'avons pas pu récolter un nombre suffisamment important d'USV en sommeil intermédiaire pour réaliser les analyses présentées dans ce Chapitre 3 sur les données du sommeil intermédiaire. En revanche, nous avons observé que certains épisodes d'USV étaient suffisamment longs au point d'être émis pendant une séquence sommeil lent-sommeil intermédiaire-sommeil paradoxal. Il serait intéressant de tester l'impact de ces épisodes d'USV émis sur une séquence sommeil lent-sommeil intermédiaire-sommeil paradoxal dans la consolidation de la mémoire.

En conclusion, bien que nous n'ayons pas testé cette hypothèse, nous avons néanmoins observé plusieurs résultats dans nos études qui pourraient être approfondis dans le futur afin de confirmer ou d'invalider la théorie séquentielle.

2.4. Validation de la théorie « *Active system consolidation* » de Rasch et Born ?

Nous allons à présent confronter nos résultats à la théorie de Rasch et Born, « *active system consolidation* » (Rasch and Born, 2013). Tout comme la théorie séquentielle, cette théorie suggère que la consolidation mnésique nécessiterait l'intervention du sommeil lent et du sommeil paradoxal de manière successive. En effet, l'« *active system consolidation* » infère qu'il y aurait 1) dans un premier temps, un transfert d'informations de l'Hpc vers le néocortex pendant le sommeil lent (notamment grâce à la synchronisation des activités oscillatoires de l'Hpc avec les oscillations du néocortex), et 2) dans un second temps, une consolidation de l'information notamment par le biais de renforcement des connexions synaptiques au sein d'une structure donnée (telle que le néocortex) qui aurait lieu durant le sommeil paradoxal. Cette théorie a été plus largement détaillée et expliquée dans l'introduction de ce manuscrit page 116.

Nous allons dans un premier temps nous intéresser à la première partie de la théorie « *active system consolidation* ». Tout d'abord, selon ses auteurs, un transfert d'informations de l'Hpc vers le néocortex aurait lieu pendant le sommeil lent. Dans notre étude décrite au Chapitre 2, nous avons étudié les modifications de la communication fonctionnelle (grâce à des mesures de cohérences) pendant le sommeil lent qui suit l'apprentissage émotionnel. Nous avons ainsi observé que les communications Hpc-BLA et Hpc-PL étaient renforcées pendant les épisodes de sommeil lent faisant suite à l'encodage de la mémoire de peur. Nous pouvons donc imaginer, selon nos résultats, qu'il y aurait bien un transfert d'informations de l'Hpc vers le néocortex (représenté ici par le PL), *via* l'amygdale, pendant le sommeil lent. Ce résultat semblerait donc être en accord avec la première partie de la théorie « *active system consolidation* » formulée par Rasch et Born.

A présent, nous allons confronter nos résultats à la deuxième partie de la théorie « *active system consolidation* ». Après ce transfert d'informations pendant le sommeil lent, ses auteurs suggèrent qu'il y aurait ensuite un traitement de l'information pendant le sommeil paradoxal. Dans l'étude de notre Chapitre 1, nous nous sommes principalement intéressés aux renforcements synaptiques. Néanmoins si nous prenons le revers de nos résultats en nous intéressant aux diminutions de la transmission synaptique, alors nous pouvons observer des résultats tout à fait intéressants au regard de la théorie formulée par Rasch et Born. En effet, il semblerait que les différentes synapses que nous avons étudiées (à l'exception de la synapse

Hpc-NAc) présenteraient une baisse de leur activité pendant le sommeil paradoxal. Cela suggère que, pendant le sommeil paradoxal, le transfert d'information serait globalement limité au sein de ce réseau hippocampique. Or, Rasch et Born suggèrent justement que pendant le sommeil paradoxal l'information ne serait pas transférée d'une structure cérébrale (principalement l'Hpc) vers une autre (généralement le néocortex) mais serait traitée, renforcée, consolidée au sein-même des structures limbiques. Ainsi, les résultats obtenus en sommeil paradoxal dans ce Chapitre 1 sembleraient être en faveur de ce deuxième volet de la théorie de la consolidation systémique active. En revanche, selon nos résultats, la transmission intra-hippocampique (SC-CA1) serait limitée pendant le sommeil paradoxal. Ce résultat suggère que le traitement de l'information, pendant le sommeil paradoxal, n'aurait pas lieu au sein de l'Hpc mais dans d'autres structures limbiques. Nous verrons par la suite que ce traitement pourrait notamment être effectué au niveau néocortical, comme le suggère d'ailleurs la théorie « *active system consolidation* ».

De plus, afin de renforcer cette idée d'une consolidation de l'information pendant le sommeil paradoxal, nous pouvons évoquer les résultats obtenus (dans le Chapitre 3) à partir des enregistrements des USV pendant le sommeil. Effectivement, nous avons enregistré des USV pendant le sommeil paradoxal au cours des heures suivant un apprentissage. Grâce à des analyses corrélationnelles, nous avons mis en évidence l'impact positif de ces USV du sommeil paradoxal sur la consolidation mnésique récente. Nous pouvons imaginer que ces USV représenteraient des réactivations de l'expérience émotionnelle à l'échelle comportementale. Ainsi, pendant le sommeil paradoxal, l'information serait rejouée (provoquant peut être involontairement des appels de détresse, nos fameuses USV) afin d'être consolidée. Cela traduirait un traitement de l'information émotionnelle pendant le sommeil paradoxal qui, selon nos analyses de corrélations, participerait à la consolidation mnésique.

De plus, Rasch et Born accordent un rôle au sommeil paradoxal dans le traitement de l'information principalement en raison du rythme thêta (notamment le thêta des structures néocorticales) prédominant au cours de ce stade de sommeil. En effet, comme nous l'avons rapidement évoqué précédemment, ce rythme thêta pourrait être impliqué dans le renforcement de connexions synaptiques en favorisant les processus de renforcement des connexions synaptiques sur le long terme (LTP) (Abrahamsson et al., 2016; Greenstein et al., 1988; Larson and Munkácsy, 2015). Dans l'étude présentée dans le Chapitre 2, nous avons suivi l'évolution de la puissance du thêta du sommeil paradoxal dans différentes structures limbiques suite à un apprentissage de peur. Nous avons observé dans cette étude un résultat qui pourrait, de prime

abord, nuancer l'hypothèse de Rasch et Born. En effet, nous avons observé une diminution de la puissance du thêta du sommeil paradoxal au niveau du PL (une structure néocorticale) suite à une tâche mnésique. Or, selon Rasch et Born, nous aurions pu nous attendre à une augmentation de la puissance de ce rythme qui aurait été potentiellement associée à une augmentation des renforcements synaptiques au niveau néocortical. Notre résultat ne semble donc pas aller dans le sens de la théorie énoncée par Rasch et Born. Cependant, cette diminution de la puissance du thêta n'a été observée qu'à un seul créneau horaire donné. De plus, les enregistrements de longue durée réalisés dans cette même étude (Chapitre 2), nous ont permis d'analyser le décours temporel, sur plusieurs jours, de la puissance de différentes oscillations cérébrales pendant le sommeil lent et le sommeil paradoxal. Nous avons donc suivi l'évolution de la puissance du thêta du sommeil paradoxal. Cela nous a permis d'observer que la puissance du thêta du PL (une structure néocorticale) évoluait spontanément de manière circadienne dès la *baseline*. Mais, ce qu'il faut souligner ici, c'est que ce rythme circadien du thêta est amplifié (en termes d'amplitude) suite à l'apprentissage de la mémoire de peur, et ce spécifiquement dans le PL. Or, il a été montré que les rythmes circadiens pourraient être impliqués dans les renforcements des connexions synaptiques de longue durée, c'est-à-dire dans la LTP (Nakatsuka and Natsume, 2014). Ainsi, cette amplification de l'évolution circadienne du thêta du sommeil paradoxal suite à l'apprentissage pourrait être associée à une augmentation des phénomènes de LTP dans le PL, c'est-à-dire au niveau néocortical. Ainsi, comme le suggèrent Rasch et Born, des phénomènes de LTP pourraient effectivement avoir lieu dans les aires néocorticales pendant le sommeil paradoxal qui suit un apprentissage. Ce phénomène de LTP sommeil paradoxal-dépendant permettrait un renforcement des informations mnésiques pendant ce stade de sommeil au niveau néocortical.

3. CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Nous avons donc confronté nos différentes études aux quatre grandes théories élaborées autour du rôle du sommeil dans les processus mnésiques. Alors que nos résultats semblent s'opposer largement à la SHY mais aussi, en moindre mesure, à la théorie « *Sleep to forget, Sleep to remember* », ils sembleraient au contraire apporter des preuves supplémentaires en faveur de la théorie « *active system consolidation* ». En effet, nos résultats suggèrent que le sommeil jouerait deux rôles distincts mais complémentaires. En effet il traiterait la charge émotionnelle d'une part, et la consolidation de la mémoire d'autre part.

Traitement de la charge émotionnelle par le sommeil

Tout d'abord, il est important de préciser que les deux stades principaux de sommeil (sommeil lent et sommeil paradoxal) seraient impliqués dans la gestion de la réactivité émotionnelle, et non uniquement le sommeil paradoxal. En effet, il semblerait que le sommeil lent et le sommeil paradoxal favoriseraient la diminution de la réactivité émotionnelle à long terme. De plus, ils agiraient dès les premières heures suivant l'évènement stressant. Ainsi, dès les premiers épisodes de sommeil lent et paradoxal, un traitement cérébral de l'information émotionnelle serait réalisé afin de limiter à long terme une réactivité émotionnelle exacerbée. On peut penser que cela nous permettrait de vivre un évènement stressant et de le mémoriser, mais surtout, de pouvoir le remémorer sans éprouver la charge émotionnelle négative ressentie lors de l'occurrence de l'évènement stressant. Ainsi, les deux stades de sommeil seraient nécessaires à la gestion des émotions ressenties au quotidien. En plus de son rôle de régulateur de la réactivité émotionnelle, le sommeil pourrait favoriser une consolidation mnésique optimale, ce que nous allons voir ci-dessous.

Consolidation de la mémoire de peur par le sommeil

En accord avec la théorie séquentielle, et surtout avec la théorie « *active system consolidation* », nous avons mis en évidence l'implication séquentielle du sommeil lent et du sommeil paradoxal dans la consolidation de la mémoire de peur. En effet, il semblerait que,

dans un premier temps, le sommeil lent grâce à ses activités oscillatoires renforcerait tout d'abord les communications entre l'hippocampe et les structures néocorticales, notamment *via* l'amygdale. Ainsi, suite à un apprentissage, l'information serait tout d'abord transférée, pendant le sommeil lent, entre différentes structures limbiques qui auraient été mises en jeu lors de l'apprentissage. Dans un second temps, le sommeil paradoxal interviendrait afin de consolider ces informations au sein de différentes structures limbiques, notamment néocorticales. Cette consolidation des informations mnésiques serait notamment supportée par l'amplification de l'évolution circadienne du rythme thêta du sommeil paradoxal au sein de structures néocorticales. De plus, il est possible que des réactivations comportementales de la mémoire de peur (vocalisations ultrasoniques) aient lieu pendant le sommeil paradoxal. Ces réactivations mnésiques survenant au cours du sommeil paradoxal pourraient participer elles aussi à la consolidation de la mémoire de peur.

En conclusion, les résultats observés dans les différentes études réalisées dans le cadre de cette thèse ont apporté de nouvelles preuves expérimentales de l'implication des différents stades de sommeil dans la gestion des émotions et la consolidation de la mémoire de peur. A partir des données que nous avons obtenues et traitées, de nouvelles pistes à approfondir (sur les plans analytiques et expérimentaux) semblent se profiler pour mieux caractériser les biomarqueurs enregistrés dans le cortex prélimbique et le noyau accumbens.

Analyses complémentaires

Tout d'abord, nous avons observé que le sommeil lent et le sommeil paradoxal pouvaient être impliqués de manière séquentielle dans le traitement de la mémoire de peur. Il serait intéressant de tester l'impact de ces séquences sommeil lent-sommeil paradoxal dans la consolidation mnésique. De plus, il semblerait que des épisodes de vocalisations ultrasoniques puissent être émis à cheval sur ces séquences, voire même pendant les séquences sommeil lent-sommeil intermédiaire-sommeil paradoxal. Des analyses supplémentaires ciblées sur ces vocalisations émises lors des séquences de sommeil seraient à effectuer afin d'apporter d'éventuelles preuves supplémentaires en faveur de la théorie séquentielle.

De plus, nous avons observé une rythmicité circadienne de la puissance de certaines oscillations du sommeil. Il semblerait que des communications fonctionnelles évoluent aussi de manière circadienne, principalement en sommeil paradoxal. Des statistiques à effets mixtes seraient intéressantes à réaliser afin de confirmer l'implication de ces rythmes circadiens du

sommeil dans la consolidation de la mémoire. Ces analyses pourraient apporter des indices supplémentaires renforçant l'idée d'une consolidation de la mémoire pendant le sommeil paradoxal.

Études complémentaires

Comme nous l'avons évoqué dans la partie « Discussion méthodologique », nous avons réalisé, au cours de cette thèse, des études corrélationnelles et non causales. Ces études nous ont néanmoins permis d'identifier de potentiels acteurs de la mémoire émotionnelle. Des études plus causales sont donc à réaliser afin de confirmer leur rôle. Nous avons par exemple mis en évidence, pour la première fois à notre connaissance, l'existence de vocalisations ultrasoniques pendant le sommeil. Nos résultats semblent suggérer que ces vocalisations émises pendant le sommeil paradoxal pourraient éventuellement correspondre à des réactivations de la mémoire de peur. Il serait donc intéressant de rejouer ces ultrasons pendant des épisodes de sommeil paradoxal qui suivent un apprentissage émotionnel. Pour ce faire, un animal serait initialement conditionné dans un contexte A. Les vocalisations émises lors de ce conditionnement seraient enregistrées. Quelques jours plus tard, le même animal serait exposé à un contexte B sans y être conditionné (aucun choc électrique ne serait délivré). Pendant les épisodes de sommeil paradoxal qui suivent cette exposition au contexte B, des ultrasons (ceux qu'il aurait émis pendant le conditionnement au contexte A) seraient rejoués. L'animal serait alors testé le lendemain dans le contexte B afin de voir si les ultrasons rejoués pendant le sommeil paradoxal seraient suffisants pour induire une peur vis-à-vis du contexte B. Cela nous permettrait de confirmer, ou non, l'existence de réactivations, non pas neuronales, mais comportementales de la mémoire de peur pendant le sommeil paradoxal.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- Abeles, M., 1991. Corticonics neural circuits cerebral cortex.
- Abraham, A.D., Neve, K.A., Lattal, K.M., 2014. Dopamine and extinction: a convergence of theory with fear and reward circuitry. *Neurobiol. Learn. Mem.* 108, 65–77. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.11.007>
- Abrahamsson, T., Lalanne, T., Watt, A.J., Sjöström, P.J., 2016. Long-Term Potentiation by Theta-Burst Stimulation Using Extracellular Field Potential Recordings in Acute Hippocampal Slices. *Cold Spring Harb. Protoc.* 2016. <https://doi.org/10.1101/pdb.prot091298>
- Adachi, W., Ulanovsky, H., Li, Y., Norman, B., Davis, J., Piatigorsky, J., 2006. Serial analysis of gene expression (SAGE) in the rat limbal and central corneal epithelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47, 3801–3810. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0216>
- Adhikari, A., Topiwala, M.A., Gordon, J.A., 2010. Synchronized activity between the ventral hippocampus and the medial prefrontal cortex during anxiety. *Neuron* 65, 257–269. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.12.002>
- Aertsen, A.M., Gerstein, G.L., Habib, M.K., Palm, G., 1989. Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of “effective connectivity.” *J. Neurophysiol.* 61, 900–917. <https://doi.org/10.1152/jn.1989.61.5.900>
- Ahissar, E., Vaadia, E., Ahissar, M., Bergman, H., Arieli, A., Abeles, M., 1992. Dependence of cortical plasticity on correlated activity of single neurons and on behavioral context. *Science* 257, 1412–1415. <https://doi.org/10.1126/science.1529342>
- Alemán, C.L., Más, R.M., Rodeiro, I., Noa, M., Hernández, C., Menéndez, R., Gámez, R., 1998. Reference database of the main physiological parameters in Sprague-Dawley rats from 6 to 32 months. *Lab. Anim.* 32, 457–466. <https://doi.org/10.1258/002367798780599802>
- Alvarez, R.P., Biggs, A., Chen, G., Pine, D.S., Grillon, C., 2008. Contextual fear conditioning in humans: cortical-hippocampal and amygdala contributions. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 28, 6211–6219. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1246-08.2008>
- Ambrosini, M.V., Giuditta, A., 2001. Learning and sleep: the sequential hypothesis. *Sleep Med. Rev.* 5, 477–490. <https://doi.org/10.1053/smr.2001.0180>
- Ambrosini, M.V., Mariucci, G., Colarieti, L., Bruscellini, G., Carobi, C., Giuditta, A., 1993. The structure of sleep is related to the learning ability of rats. *Eur. J. Neurosci.* 5, 269–275.
- Ambrosini, M.V., Sadile, A.G., Gironi Carnevale, U.A., Mattiaccio, M., Giuditta, A., 1988. 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.

- Anagnostaras, S.G., Gale, G.D., Fanselow, M.S., 2001. Hippocampus and contextual fear conditioning: Recent controversies and advances. *Hippocampus* 11, 8–17. [https://doi.org/10.1002/1098-1063\(2001\)11:1<8::AID-HIPO1015>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1098-1063(2001)11:1<8::AID-HIPO1015>3.0.CO;2-7)
- Anagnostaras, S.G., Maren, S., Fanselow, M.S., 1999. Temporally Graded Retrograde Amnesia of Contextual Fear after Hippocampal Damage in Rats: Within-Subjects Examination. *J. Neurosci.* 19, 1106–1114. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-03-01106.1999>
- Aserinsky, E., Kleitman, N., 1953. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 118, 273–274.
- Asok, A., Schreiber, W.B., Jablonski, S.A., Rosen, J.B., Stanton, M.E., 2013. Egr-1 Increases in the Prefrontal Cortex Following Training in the Context Preexposure Facilitation Effect (CPFE) Paradigm. *Neurobiol. Learn. Mem.* 106. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.08.006>
- Axmacher, N., Elger, C.E., Fell, J., 2008. Ripples in the medial temporal lobe are relevant for human memory consolidation. *Brain J. Neurol.* 131, 1806–1817. <https://doi.org/10.1093/brain/awn103>
- Badrinarayan, A., Wescott, S.A., Vander Weele, C.M., Saunders, B.T., Couturier, B.E., Maren, S., Aragona, B.J., 2012. Aversive Stimuli Differentially Modulate Real-Time Dopamine Transmission Dynamics within the Nucleus Accumbens Core and Shell. *J. Neurosci.* 32, 15779–15790. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3557-12.2012>
- Battaglia, F.P., Sutherland, G.R., McNaughton, B.L., 2004. Hippocampal sharp wave bursts coincide with neocortical “up-state” transitions. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 11, 697–704. <https://doi.org/10.1101/lm.73504>
- Beaulieu, I., Godbout, R., 2000. Spatial learning on the Morris Water Maze Test after a short-term paradoxical sleep deprivation in the rat. *Brain Cogn.* 43, 27–31.
- Bédard, C., Destexhe, A., 2009. Macroscopic models of local field potentials and the apparent 1/f noise in brain activity. *Biophys. J.* 96, 2589–2603. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2008.12.3951>
- Bédard, C., Kröger, H., Destexhe, A., 2004. Modeling extracellular field potentials and the frequency-filtering properties of extracellular space. *Biophys. J.* 86, 1829–1842. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(04\)74250-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(04)74250-2)
- Benarroch, E.E., 2019. Control of the cardiovascular and respiratory systems during sleep. *Auton. Neurosci. Basic Clin.* 218, 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2019.01.007>
- Benowitz, L.I., Routtenberg, A., 1997. GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. *Trends Neurosci.* 20, 84–91. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(96\)10072-2](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(96)10072-2)
- Binder, S., Berg, K., Gasca, F., Lafon, B., Parra, L.C., Born, J., Marshall, L., 2014. Transcranial slow oscillation stimulation during sleep enhances memory consolidation in rats. *Brain Stimulat.* 7, 508–515. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.03.001>
- Binder, S., Rawohl, J., Born, J., 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. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00220>

- Blanchard, D.C., Blanchard, R.J., 1972. Innate and conditioned reactions to threat in rats with amygdaloid lesions. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 81, 281–290. <https://doi.org/10.1037/h0033521>
- Bloodgood, D.W., Sugam, J.A., Holmes, A., Kash, T.L., 2018. Fear extinction requires infralimbic cortex projections to the basolateral amygdala. *Transl. Psychiatry* 8, 60. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0106-x>
- Boeijinga, P.H., Mulder, A.B., Pennartz, C.M.A., Manshanden, I., da Silva, F.H.L., 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. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90488-2](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90488-2)
- Bontempi, B., Laurent-Demir, C., Destrade, C., Jaffard, R., 1999. Time-dependent reorganization of brain circuitry underlying long-term memory storage. *Nature* 400, 671–675. <https://doi.org/10.1038/23270>
- Borbély, A.A., Achermann, P., 1999. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J. Biol. Rhythms* 14, 557–568.
- Borges, J.L., 1944. *Fictions*. Gallimard, Paris.
- Borszcz, G.S., 1995. Pavlovian conditional vocalizations of the rat: A model system for analyzing the fear of pain. *Behav. Neurosci.* 109, 648–662. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.109.4.648>
- Boschen, M.J., Neumann, D.L., Waters, A.M., 2009. Relapse of Successfully Treated Anxiety and Fear: Theoretical Issues and Recommendations for Clinical Practice. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 43, 89–100. <https://doi.org/10.1080/00048670802607154>
- Bouchet, C.A., Miner, M.A., Loetz, E.C., Rosberg, A.J., Hake, H.S., Farmer, C.E., Ostrovskyy, M., Gray, N., Greenwood, B.N., 2018. Activation of Nigrostriatal Dopamine Neurons during Fear Extinction Prevents the Renewal of Fear. *Neuropsychopharmacology* 43, 665–672. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.235>
- Boudreau, P., Yeh, W.-H., Dumont, G.A., Boivin, D.B., 2013. Circadian variation of heart rate variability across sleep stages. *Sleep* 36, 1919–1928. <https://doi.org/10.5665/sleep.3230>
- Boyce, R., Glasgow, S.D., Williams, S., Adamantidis, A., 2016. Causal evidence for the role of REM sleep theta rhythm in contextual memory consolidation. *Science* 352, 812–816. <https://doi.org/10.1126/science.aad5252>
- Brady, A.M., O'Donnell, P., 2004. Dopaminergic Modulation of Prefrontal Cortical Input to Nucleus Accumbens Neurons In Vivo. *J. Neurosci.* 24, 1040–1049. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4178-03.2004>
- Bragin, A., Jandó, G., Nádasdy, Z., Hetke, J., Wise, K., Buzsáki, G., 1995. Gamma (40–100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 15, 47–60.
- Brankač, J., Scheffzük, C., Kukushka, V.I., Vyssotski, A.L., Tort, A.B.L., Draguhn, A., 2012. Distinct features of fast oscillations in phasic and tonic rapid eye movement sleep. *J. Sleep Res.* 21, 630–633. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2012.01037.x>
- Braun, A.R., Balkin, T.J., Wesensten, N.J., Gwadry, F., Carson, R.E., Varga, M., Baldwin, P., Belenky, G., Herscovitch, P., 1998. Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep. *Science* 279, 91–95. <https://doi.org/10.1126/science.279.5347.91>

- Braun, A.R., Balkin, T.J., Wesenten, N.J., Carson, R.E., Varga, M., Baldwin, P., Selbie, S., Belenky, G., Herscovitch, P., 1997. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H₂(15)O PET study. *Brain J. Neurol.* 120 (Pt 7), 1173–1197. <https://doi.org/10.1093/brain/120.7.1173>
- Brog, J., Salyapongse, A., Deutch, A., Zahm, D., 1993. The patterns of afferent innervation of the core and shell in the “accumbens” part of the rat ventral striatum: immunohistochemical detection of retrogradely transported fluoro-gold. *J. Comp. Neurol.* 2, 255–278.
- Bueno, O.F.A., Lobo, L.L., Gabriela M. Oliveira, M., Gugliano, E.B., Pomarico, A.C., Tufik, S., 1994. Dissociated paradoxical sleep deprivation effects on inhibitory avoidance and conditioned fear. *Physiol. Behav.* 56, 775–779. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90241-0](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90241-0)
- Burgos-Robles, A., Vidal-Gonzalez, I., Quirk, G.J., 2009. Sustained Conditioned Responses in Prelimbic Prefrontal Neurons Are Correlated with Fear Expression and Extinction Failure. *J. Neurosci.* 29, 8474–8482. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0378-09.2009>
- Burgos-Robles, A., Vidal-Gonzalez, I., Santini, E., Quirk, G.J., 2007. Consolidation of fear extinction requires NMDA receptor-dependent bursting in the ventromedial prefrontal cortex. *Neuron* 53, 871–880. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.02.021>
- Buzsáki, G., 2002. Theta Oscillations in the Hippocampus. *Neuron* 33, 325–340. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00586-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00586-X)
- Cahill, L., 2000. Neurobiological mechanisms of emotionally influenced, long-term memory, in: *Progress in Brain Research*. Elsevier, pp. 29–37. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(00\)26004-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(00)26004-4)
- Cairney, S.A., Durrant, S.J., Hulleman, J., Lewis, P.A., 2014a. Targeted Memory Reactivation During Slow Wave Sleep Facilitates Emotional Memory Consolidation. *Sleep* 37, 701–707. <https://doi.org/10.5665/sleep.3572>
- Cairney, S.A., Durrant, S.J., Jackson, R., Lewis, P.A., 2014b. Sleep spindles provide indirect support to the consolidation of emotional encoding contexts. *Neuropsychologia* 63, 285–292. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.09.016>
- Canolty, R.T., Edwards, E., Dalal, S.S., Soltani, M., Nagarajan, S.S., Kirsch, H.E., Berger, M.S., Barbaro, N.M., Knight, R.T., 2006. High Gamma Power Is Phase-Locked to Theta Oscillations in Human Neocortex. *Science* 313, 1626–1628. <https://doi.org/10.1126/science.1128115>
- Carr, M.F., Jadhav, S.P., Frank, L.M., 2011. Hippocampal replay in the awake state: a potential physiological substrate of memory consolidation and retrieval. *Nat. Neurosci.* 14, 147–153. <https://doi.org/10.1038/nn.2732>
- Chakraborty, T., Asok, A., Stanton, M.E., Rosen, J.B., 2016. Variants of contextual fear conditioning induce differential patterns of Egr-1 activity within the young adult prefrontal cortex. *Behav. Brain Res.* 302, 122–130. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.01.018>
- Chance, W.T., Krynock, G.M., Rosecrans, J.A., 1977. Antinociception following lesion-induced hyperemotionality and conditioned fear. *Pain* 4, 243–252. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(77\)90136-1](https://doi.org/10.1016/0304-3959(77)90136-1)

- Chang, C., Maren, S., 2010. Strain difference in the effect of infralimbic cortex lesions on fear extinction in rats. *Behav. Neurosci.* 124, 391–397. <https://doi.org/10.1037/a0019479>
- Chang, S.-D., Chen, D.-Y., Liang, K.C., 2008. Infusion of lidocaine into the dorsal hippocampus before or after the shock training phase impaired conditioned freezing in a two-phase training task of contextual fear conditioning. *Neurobiol. Learn. Mem.* 89, 95–105. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.07.012>
- Chang, S.-D., Liang, K.C., 2012. Roles of hippocampal GABA_A and muscarinic receptors in consolidation of context memory and context–shock association in contextual fear conditioning: A double dissociation study. *Neurobiol. Learn. Mem.* 98, 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2012.04.004>
- Chauvette, S., Seigneur, J., Timofeev, I., 2012. Sleep oscillations in the thalamocortical system induce long-term neuronal plasticity. *Neuron* 75, 1105–1113. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.034>
- Ciocchi, S., Herry, C., Grenier, F., Wolff, S.B.E., Letzkus, J.J., Vlachos, I., Ehrlich, I., Sprengel, R., Deisseroth, K., Stadler, M.B., Müller, C., Lüthi, A., 2010. Encoding of conditioned fear in central amygdala inhibitory circuits. *Nature* 468, 277–282. <https://doi.org/10.1038/nature09559>
- Clem, R.L., Huganir, R.L., 2010. Calcium-Permeable AMPA Receptor Dynamics Mediate Fear Memory Erasure. *Science* 330, 1108–1112. <https://doi.org/10.1126/science.1195298>
- Colgin, L.L., Denninger, T., Fyhn, M., Hafting, T., Bonnevie, T., Jensen, O., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2009. Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus. *Nature* 462, 353–357. <https://doi.org/10.1038/nature08573>
- Condé, F., Maire-Lepoivre, E., Audinat, E., Crépel, F., 1995. Afferent connections of the medial frontal cortex of the rat. II. Cortical and subcortical afferents. *J. Comp. Neurol.* 352, 567–593.
- Corcoran, K.A., Quirk, G.J., 2007. Activity in prelimbic cortex is necessary for the expression of learned, but not innate, fears. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 27, 840–844. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5327-06.2007>
- Correia, S.S., McGrath, A.G., Lee, A., Graybiel, A.M., Goosens, K.A., 2016. Amygdala-ventral striatum circuit activation decreases long-term fear. *eLife* 5. <https://doi.org/10.7554/eLife.12669>
- Csicsvari, J., Hirase, H., Czurkó, A., Mamiya, A., 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., Buzsáki, G., 2003. Mechanisms of gamma oscillations in the hippocampus of the behaving rat. *Neuron* 37, 311–322. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)01169-8](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)01169-8)
- Dahan, L., Astier, B., Vautrelle, N., Urbain, N., Kocsis, B., 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. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301251>
- Danguir, J., Nicolaidis, S., 1976. Impairments of learned aversion acquisition following paradoxical sleep deprivation in the rat. *Physiol. Behav.* 17, 489–492. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(76\)90112-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(76)90112-8)

- Dannenberg, H., Young, K., Hasselmo, M., 2017. Modulation of Hippocampal Circuits by Muscarinic and Nicotinic Receptors. *Front. Neural Circuits* 11, 102. <https://doi.org/10.3389/fncir.2017.00102>
- 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., Li, G., 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. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06166.x>
- Datta, S., 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. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5525-12.2013>
- Daumas, S., Halley, H., Francés, B., Lassalle, J.-M., 2005. Encoding, consolidation, and retrieval of contextual memory: Differential involvement of dorsal CA3 and CA1 hippocampal subregions. *Learn. Mem.* 12, 375–382. <https://doi.org/10.1101/lm.81905>
- Davidson, R.J., 2002. Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biol. Psychiatry* 51, 68–80. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01328-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01328-2)
- Davis, M., 1992. The role of the amygdala in conditioned fear, in: *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction*. Wiley-Liss, New York, NY, US, pp. 255–306.
- de Lavilléon, G., Lacroix, M.M., Rondi-Reig, L., Benchenane, K., 2015. Explicit memory creation during sleep demonstrates a causal role of place cells in navigation. *Nat. Neurosci.* 18, 493–495. <https://doi.org/10.1038/nn.3970>
- de Oliveira Coelho, C.A., Ferreira, T.L., Soares, J.C.K., Oliveira, M.G.M., 2013. Hippocampal NMDA receptor blockade impairs CREB phosphorylation in amygdala after contextual fear conditioning. *Hippocampus* 23, 545–551. <https://doi.org/10.1002/hipo.22118>
- de Vivo, L., Bellesi, M., Marshall, W., Bushong, E.A., Ellisman, M.H., Tononi, G., Cirelli, C., 2017. Ultrastructural evidence for synaptic scaling across the wake/sleep cycle. *Science* 355, 507–510. <https://doi.org/10.1126/science.aah5982>
- DeFelipe, J., Fariñas, I., 1992. The pyramidal neuron of the cerebral cortex: morphological and chemical characteristics of the synaptic inputs. *Prog. Neurobiol.* 39, 563–607.
- Delcasso, S., Huh, N., Byeon, J.S., Lee, J., Jung, M.W., Lee, I., 2014. Functional relationships between the hippocampus and dorsomedial striatum in learning a visual scene-based memory task in rats. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 34, 15534–15547. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0622-14.2014>
- Deliens, G., Neu, D., Peigneux, P., 2013. Rapid eye movement sleep does not seem to unbind memories from their emotional context. *J. Sleep Res.* 22, 656–662. <https://doi.org/10.1111/jsr.12065>
- Deliens, G., Peigneux, P., 2014. One night of sleep is insufficient to achieve sleep-to-forget emotional decontextualisation processes. *Cogn. Emot.* 28, 698–706. <https://doi.org/10.1080/02699931.2013.844105>
- Denham, M.J., Borisyuk, R.M., 2000. A model of theta rhythm production in the septal-hippocampal system and its modulation by ascending brain stem pathways.

- Hippocampus 10, 698–716. [https://doi.org/10.1002/1098-1063\(2000\)10:6<698::AID-HIPO1008>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1098-1063(2000)10:6<698::AID-HIPO1008>3.0.CO;2-Z)
- Depner, C.M., Stothard, E.R., Wright, K.P., 2014. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Curr. Diab. Rep.* 14, 507. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0507-z>
- Desmedt, A., Garcia, R., Jaffard, R., 1999. Vasopressin in the lateral septum promotes elemental conditioning to the detriment of contextual fear conditioning in mice. *Eur. J. Neurosci.* 11, 3913–3921. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00815.x>
- Desmedt, A., Marighetto, A., Richter-Levin, G., Calandreau, L., 2015. Adaptive emotional memory: the key hippocampal-amygdalar interaction. *Stress Amst. Neth.* 18, 297–308.
- Dewasmes, G., Loos, N., Delanaud, S., Ramadan, W., Dewasmes, D., 2003. Liver temperature during sleep. *Sleep* 26, 948–950. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.8.948>
- Di Chiara, G., Bassareo, V., 2007. Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do. *Curr. Opin. Pharmacol.* 7, 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.11.003>
- Díaz-Mataix, L., Tallot, L., Doyère, V., 2014. The amygdala: a potential player in timing CS-US intervals. *Behav. Processes* 101, 112–122. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2013.08.007>
- Diekelmann, S., Born, J., 2010a. The memory function of sleep. *Nat. Rev. Neurosci.* <https://doi.org/10.1038/nrn2762>
- Diekelmann, S., Born, J., 2010b. SLEEP The memory function of sleep. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 114–126. <https://doi.org/10.1038/nrn2762>
- Do-Monte, F.H., Manzano-Nieves, G., Quiñones-Laracuate, K., Ramos-Medina, L., Quirk, G.J., 2015. Revisiting the role of infralimbic cortex in fear extinction with optogenetics. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 35, 3607–3615. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3137-14.2015>
- Dudai, Y., 2004. The Neurobiology of Consolidations, Or, How Stable is the Engram? *Annu. Rev. Psychol.* 55, 51–86. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.55.090902.142050>
- Dudai, Y., Karni, A., Born, J., 2015. The Consolidation and Transformation of Memory. *Neuron* 88, 20–32. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.004>
- Dudek, S.M., Alexander, G.M., Farris, S., 2016. Rediscovering area CA2: unique properties and functions. *Nat. Rev. Neurosci.* 17, 89–102. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.22>
- Dupin, M., Garcia, S., Boulanger-Bertolus, J., Buonviso, N., Mouly, A.-M., 2019. New Insights from 22-kHz Ultrasonic Vocalizations to Characterize Fear Responses: Relationship with Respiration and Brain Oscillatory Dynamics. *eNeuro* 6. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0065-19.2019>
- Ebbinghaus, H., 1885. Memory: A Contribution to Experimental Psychology. *Ann. Neurosci.* 20, 155–156. <https://doi.org/10.5214/ans.0972.7531.200408>
- Ego-Stengel, V., Wilson, M.A., 2010. Disruption of ripple-associated hippocampal activity during rest impairs spatial learning in the rat. *Hippocampus* 20, 1–10. <https://doi.org/10.1002/hipo.20707>
- Einarsson, E.Ö., Pors, J., Nader, K., 2015. Systems reconsolidation reveals a selective role for the anterior cingulate cortex in generalized contextual fear memory expression.

- Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. 40, 480–487.
<https://doi.org/10.1038/npp.2014.197>
- Ekman, P., 1992. Are there basic emotions? *Psychol. Rev.* 99, 550–553.
- Elul, R., 1971. The genesis of the EEG. *Int. Rev. Neurobiol.* 15, 227–272.
- Endres, T., Widmann, K., Fendt, M., 2007. Are rats predisposed to learn 22 kHz calls as danger-predicting signals? *Behav. Brain Res.* 185, 69–75.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.07.012>
- Euston, D.R., Tatsuno, M., McNaughton, B.L., 2007. Fast-forward playback of recent memory sequences in prefrontal cortex during sleep. *Science* 318, 1147–1150.
<https://doi.org/10.1126/science.1148979>
- Fanselow, M.S., 2010. From Contextual Fear to a Dynamic View of Memory Systems. *Trends Cogn. Sci.* 14, 7. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.10.008>
- Fanselow, M.S., 1986. Conditioned Fear-Induced Opiate Analgesia: A Competing Motivational State Theory of Stress Analgesia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 467, 40–54.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1986.tb14617.x>
- Fanselow, M.S., Baackes, M.P., 1982. Conditioned fear-induced opiate analgesia on the Formalin test: Evidence for two aversive motivational systems. *Learn. Motiv.* 13, 200–221. [https://doi.org/10.1016/0023-9690\(82\)90021-2](https://doi.org/10.1016/0023-9690(82)90021-2)
- Fanselow, M.S., Dong, H.-W., 2010. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron* 65, 7–19. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.11.031>
- Fanselow, M.S., LeDoux, J.E., 1999. Why We Think Plasticity Underlying Pavlovian Fear Conditioning Occurs in the Basolateral Amygdala. *Neuron* 23, 229–232.
[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80775-8](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80775-8)
- Fanselow, M.S., Poulos, A.M., 2005. The neuroscience of mammalian associative learning. *Annu. Rev. Psychol.* 56, 207–234.
<https://doi.org/10.1146/annurev.psych.56.091103.070213>
- Fell, J., Klaver, P., Elfadil, H., Schaller, C., Elger, C.E., Fernández, G., 2003. Rhinal–hippocampal theta coherence during declarative memory formation: interaction with gamma synchronization? *Eur. J. Neurosci.* 17, 1082–1088.
<https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02522.x>
- Fell, J., Klaver, P., Lehnertz, K., Grunwald, T., Schaller, C., Elger, C.E., Fernández, G., 2001. Human memory formation is accompanied by rhinal-hippocampal coupling and decoupling. *Nat. Neurosci.* 4, 1259–1264. <https://doi.org/10.1038/nn759>
- Fendt, M., Fanselow, M.S., 1999. The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 23, 743–760. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(99\)00016-0](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(99)00016-0)
- Fernandez, L.M.J., Comte, J.-C., Le Merre, P., Lin, J.-S., Salin, P.-A., Crochet, S., 2016. 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.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhw311>
- Ficca, G., Lombardo, P., Rossi, L., 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., Born, J., 2002. Sleep forms memory for finger skills. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 11987–11991. <https://doi.org/10.1073/pnas.182178199>
- Fishbein, W., 1971. Disruptive effects of rapid eye movement sleep deprivation on long-term memory. *Physiol. Behav.* 6, 279–282. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(71\)90155-7](https://doi.org/10.1016/0031-9384(71)90155-7)
- Fishbein, W., Kastaniotis, C., Chattman, D., 1974. Paradoxical sleep: prolonged augmentation following learning. *Brain Res.* 79, 61–75. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(74\)90566-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(74)90566-6)
- Foster, D.J., Wilson, M.A., 2006. Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. *Nature* 440, 680–683. <https://doi.org/10.1038/nature04587>
- Fraize, N., Carponcy, J., Joseph, M.A., Comte, J.-C., Luppi, P.-H., Libourel, P.-A., Salin, P.-A., Malleret, G., Parmentier, R., 2016. Levels of Interference in Long and Short-Term Memory Differentially Modulate Non-REM and REM Sleep. *Sleep* 39, 2173–2188. <https://doi.org/10.5665/sleep.6322>
- Frankland, P.W., Bontempi, B., 2005. The organization of recent and remote memories. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 119–130. <https://doi.org/10.1038/nrn1607>
- Frankland, P.W., Bontempi, B., Talton, L.E., Kaczmarek, L., Silva, A.J., 2004. The Involvement of the Anterior Cingulate Cortex in Remote Contextual Fear Memory. *Science* 304, 881–883. <https://doi.org/10.1126/science.1094804>
- Freeman, W.J., 1975. *Mass action in the nervous system*. Academic Press, New York.
- Freud, S., 1898. *L'Interprétation du Rêve*, Franz Deuticke. ed. Vienne.
- Fries, P., 2015. Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. *Neuron* 88, 220–235. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.034>
- Fu, J., Li, P., Ouyang, X., Gu, C., Song, Z., Gao, J., Han, L., Feng, S., Tian, S., Hu, B., 2007. Rapid eye movement sleep deprivation selectively impairs recall of fear extinction in hippocampus-independent tasks in rats. *Neuroscience* 144, 1186–1192. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.10.050>
- Funk, C.M., Honjoh, S., Rodriguez, A.V., Cirelli, C., Tononi, G., 2016. Local Slow Waves in Superficial Layers of Primary Cortical Areas during REM Sleep. *Curr. Biol. CB* 26, 396–403. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.11.062>
- Gabbott, P.L.A., Warner, T.A., Jays, P.R.L., Salway, P., Busby, S.J., 2005. Prefrontal cortex in the rat: projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers. *J. Comp. Neurol.* 492, 145–177. <https://doi.org/10.1002/cne.20738>
- Gais, S., Born, J., 2004. Declarative memory consolidation: Mechanisms acting during human sleep. *Learn. Mem.* 11, 679–685. <https://doi.org/10.1101/lm.80504>
- Gais, S., Mölle, M., Helms, K., Born, J., 2002. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 22, 6830–6834. <https://doi.org/20026697>
- Gerrard, J.L., Burke, S.N., McNaughton, B.L., Barnes, C.A., 2008. Sequence reactivation in the hippocampus is impaired in aged rats. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 28, 7883–7890. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1265-08.2008>
- Gerrard, J.L., Kudrimoti, H., McNaughton, B.L., Barnes, C.A., 2001. Reactivation of hippocampal ensemble activity patterns in the aging rat. *Behav. Neurosci.* 115, 1180–1192.

- Gerstein, G.L., Perkel, D.H., 1969. Simultaneously recorded trains of action potentials: analysis and functional interpretation. *Science* 164, 828–830. <https://doi.org/10.1126/science.164.3881.828>
- Gervasoni, D., Lin, S.-C., Ribeiro, S., Soares, E.S., Pantoja, J., Nicolelis, M.A.L., 2004. Global forebrain dynamics predict rat behavioral states and their transitions. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 24, 11137–11147. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3524-04.2004>
- Gewirtz, J.C., Davis, M., 1997. Second-order fear conditioning prevented by blocking NMDA receptors in amygdala. *Nature* 388, 471–474. <https://doi.org/10.1038/41325>
- Giocomo, L.M., Hasselmo, M.E., 2007. Neuromodulation by glutamate and acetylcholine can change circuit dynamics by regulating the relative influence of afferent input and excitatory feedback. *Mol. Neurobiol.* 36, 184–200. <https://doi.org/10.1007/s12035-007-0032-z>
- Girardeau, G., Benchenane, K., Wiener, S.I., Buzsáki, G., Zugaro, M.B., 2009. Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nat. Neurosci.* 12, 1222–1223. <https://doi.org/10.1038/nn.2384>
- Girardeau, G., Inema, I., Buzsáki, G., 2017. Reactivations of emotional memory in the hippocampus–amygdala system during sleep. *Nat. Neurosci.* 20, 1634–1642. <https://doi.org/10.1038/nn.4637>
- Goldstein, A.N., Walker, M.P., 2014. The role of sleep in emotional brain function. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 10, 679–708. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153716>
- Goldstein, L.E., Rasmusson, A.M., Bunney, B.S., Roth, R.H., 1996. Role of the Amygdala in the Coordination of Behavioral, Neuroendocrine, and Prefrontal Cortical Monoamine Responses to Psychological Stress in the Rat. *J. Neurosci.* 16, 4787–4798. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-15-04787.1996>
- Goosens, K.A., Maren, S., 2001. Contextual and auditory fear conditioning are mediated by the lateral, basal, and central amygdaloid nuclei in rats. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 8, 148–155. <https://doi.org/10.1101/lm.37601>
- Goshen, I., Brodsky, M., Prakash, R., Wallace, J., Gradinaru, V., Ramakrishnan, C., Deisseroth, K., 2011. Dynamics of Retrieval Strategies for Remote Memories. *Cell* 147, 678–689. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.033>
- Gottesmann, C., Juan de Mendoza, J.L., Lacoste, G., Lallement, B., Rodrigues, L., Tasset, M., 1971. Study on automatic analysis and quantification of the diverse states of wakefulness and sleep in the rat. *Comptes Rendus Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. Sci. Nat.* 272, 301–302.
- Goutagny, R., Jackson, J., Williams, S., 2009. Self-generated theta oscillations in the hippocampus. *Nat. Neurosci.* 12, 1491–1493. <https://doi.org/10.1038/nn.2440>
- Graves, L.A., Heller, E.A., Pack, A.I., Abel, T., 2003. Sleep deprivation selectively impairs memory consolidation for contextual fear conditioning. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 10, 168–176. <https://doi.org/10.1101/lm.48803>
- Greenstein, Y.J., Pavlides, C., Winson, J., 1988. Long-term potentiation in the dentate gyrus is preferentially induced at theta rhythm periodicity. *Brain Res.* 438, 331–334. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)91358-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)91358-3)

- Groch, S., Wilhelm, I., Diekelmann, S., Born, J., 2013. The role of REM sleep in the processing of emotional memories: evidence from behavior and event-related potentials. *Neurobiol. Learn. Mem.* 99, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2012.10.006>
- Groenewegen, H.J., 1988. Organization of the afferent connections of the mediodorsal thalamic nucleus in the rat, related to the mediodorsal-prefrontal topography. *Neuroscience* 24, 379–431. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(88\)90339-9](https://doi.org/10.1016/0306-4522(88)90339-9)
- Groenewegen, H.J., der Zee, E.V.-V., te Kortschot, A., Witter, M.P., 1987. Organization of the projections from the subiculum to the ventral striatum in the rat. A study using anterograde transport of Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Neuroscience* 23, 103–120. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(87\)90275-2](https://doi.org/10.1016/0306-4522(87)90275-2)
- Groenewegen, H.J., Wright, C.I., Beijer, A.V.J., Voorn, P., 1999. Convergence and Segregation of Ventral Striatal Inputs and Outputs. *Annals of the New York Academy of Sciences* 877, 49–63.
- Grønli, J., Rempe, M.J., Clegern, W.C., Schmidt, M., 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. <https://doi.org/10.1111/jsr.12380>
- Grosmark, A.D., Mizuseki, K., Pastalkova, E., Diba, K., Buzsáki, G., 2012. REM sleep reorganizes hippocampal excitability. *Neuron* 75, 1001–1007. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.015>
- Gruart-Masso, A., Nadal-Aleman, R., Coll-Andreu, M., Portell-Cortès, I., Martí-Nicolovius, M., 1995. Effects of pretraining paradoxical sleep deprivation upon two-way active avoidance. *Behav. Brain Res., Proceedings of the 25th Annual Meeting of the European Brain and Behaviour Society* 72, 181–183. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(96\)00082-4](https://doi.org/10.1016/0166-4328(96)00082-4)
- Gutwein, B.M., Fishbein, W., 1980. Paradoxical sleep and memory (I): Selective alterations following enriched and impoverished environmental rearing. *Brain Res. Bull.* 5, 9–12. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(80\)90276-2](https://doi.org/10.1016/0361-9230(80)90276-2)
- Haaker, J., Gaburro, S., Sah, A., Gartmann, N., Lonsdorf, T.B., Meier, K., Singewald, N., Pape, H.-C., Morellini, F., Kalisch, R., 2013. Single dose of L-dopa makes extinction memories context-independent and prevents the return of fear. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110, E2428–2436. <https://doi.org/10.1073/pnas.1303061110>
- Haralambous, T., Westbrook, R.F., 1999. An infusion of bupivacaine into the nucleus accumbens disrupts the acquisition but not the expression of contextual fear conditioning. *Behav. Neurosci.* 113, 925–940.
- Hars, B., Hennevin, E., Pasques, P., 1985. Improvement of learning by cueing during postlearning paradoxical sleep. *Behav. Brain Res.* 18, 241–250.
- Hartmann, E., Stern, W.C., 1972. Desynchronized sleep deprivation: Learning deficit and its reversal by increased catecholamines. *Physiol. Behav.* 8, 585–587. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(72\)90078-9](https://doi.org/10.1016/0031-9384(72)90078-9)
- Hassani, O.K., Henny, P., Lee, M.G., Jones, B.E., 2010. GABAergic neurons intermingled with orexin and MCH neurons in the lateral hypothalamus discharge maximally during sleep. *Eur. J. Neurosci.* 32, 448–457. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07295.x>
- Hassani, O.K., Lee, M.G., Henny, P., Jones, B.E., 2009a. Discharge profiles of identified GABAergic in comparison to cholinergic and putative glutamatergic basal forebrain

- neurons across the sleep-wake cycle. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 29, 11828–11840. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1259-09.2009>
- Hassani, O.K., Lee, M.G., Jones, B.E., 2009b. Melanin-concentrating hormone neurons discharge in a reciprocal manner to orexin neurons across the sleep-wake cycle. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 2418–2422. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811400106>
- Hasselmo, null, 1999. Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn. Sci.* 3, 351–359.
- Hasselmo, M.E., Hay, J., Ilyn, M., Gorchetchnikov, A., 2002. Neuromodulation, theta rhythm and rat spatial navigation. *Neural Netw. Off. J. Int. Neural Netw. Soc.* 15, 689–707.
- Headley, D.B., Paré, D., 2017a. Common oscillatory mechanisms across multiple memory systems. *NPJ Sci. Learn.* 2. <https://doi.org/10.1038/s41539-016-0001-2>
- Headley, D.B., Paré, D., 2017b. Common oscillatory mechanisms across multiple memory systems. *NPJ Sci. Learn.* 2. <https://doi.org/10.1038/s41539-016-0001-2>
- Heath, F.C., Jurkus, R., Bast, T., Pezze, M.A., Lee, J.L.C., Voigt, J.P., Stevenson, C.W., 2015. Dopamine D1-like receptor signalling in the hippocampus and amygdala modulates the acquisition of contextual fear conditioning. *Psychopharmacology (Berl.)* 232, 2619. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3897-y>
- Hebb, D.O., 1949. *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*, Wiley & Sons. New York.
- Hegoburu, C., Shionoya, K., Garcia, S., Messaoudi, B., Thévenet, M., Mouly, A.-M., 2011. The RUB Cage: Respiration-Ultrasonic Vocalizations-Behavior Acquisition Setup for Assessing Emotional Memory in Rats. *Front. Behav. Neurosci.* 5, 25. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00025>
- Heidbreder, C.A., Groenewegen, H.J., 2003. The medial prefrontal cortex in the rat: evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 27, 555–579. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.09.003>
- Helmstetter, F.J., 1992. Contribution of the amygdala to learning and performance of conditional fear. *Physiol. Behav.* 51, 1271–1276. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(92\)90320-2](https://doi.org/10.1016/0031-9384(92)90320-2)
- Helmstetter, F.J., Tershner, S.A., 1994. Lesions of the periaqueductal gray and rostral ventromedial medulla disrupt antinociceptive but not cardiovascular aversive conditional responses. *J. Neurosci.* 14, 7099–7108. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-11-07099.1994>
- Henke, P.G., 1990. Hippocampal pathway to the amygdala and stress ulcer development. *Brain Res. Bull.* 25, 691–695. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(90\)90044-z](https://doi.org/10.1016/0361-9230(90)90044-z)
- Hennevin, E., Hars, B., 1987. Is increase in post-learning paradoxical sleep modified by cueing? *Behav. Brain Res.* 24, 243–249.
- Hennevin, E., Hars, B., Maho, C., Bloch, V., 1995. Processing of learned information in paradoxical sleep: relevance for memory. *Behav. Brain Res., The Function of Sleep* 69, 125–135. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(95\)00013-J](https://doi.org/10.1016/0166-4328(95)00013-J)
- Herman, J.P., Figueiredo, H., Mueller, N.K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M.M., Choi, D.C., Cullinan, W.E., 2003. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry

- controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front. Neuroendocrinol.* 24, 151–180.
- Heroux, N.A., Robinson-Drummer, P.A., Sanders, H.R., Rosen, J.B., Stanton, M.E., 2017. Differential involvement of the medial prefrontal cortex across variants of contextual fear conditioning. *Learn. Mem.* 24, 322–330. <https://doi.org/10.1101/lm.045286.117>
- Herrera, C.G., Ponomarenko, A., Korotkova, T., Burdakov, D., Adamantidis, A., 2017. Sleep & metabolism: The multitasking ability of lateral hypothalamic inhibitory circuitries. *Front. Neuroendocrinol.* 44, 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2016.11.002>
- Hobson, J.A., Pace-Schott, E.F., 2002. The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 679–693. <https://doi.org/10.1038/nrn915>
- Holtzman-Assif, O., Laurent, V., Westbrook, F., 2010. Blockade of dopamine activity in the nucleus accumbens impairs learning extinction of conditioned fear. *Learn. Mem.* 17, 71–75.
- Hong, I., Kim, Jeongyeon, Kim, Jihye, Lee, S., Ko, H.-G., Nader, K., Kaang, B.-K., Tsien, R.W., Choi, S., 2013. AMPA receptor exchange underlies transient memory destabilization on retrieval. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 110, 8218–8223. <https://doi.org/10.1073/pnas.1305235110>
- Hoover, W.B., Vertes, R.P., 2007. Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat. *Brain Struct. Funct.* 212, 149–179. <https://doi.org/10.1007/s00429-007-0150-4>
- Horne, J.A., 1985. Sleep function, with particular reference to sleep deprivation. *Ann. Clin. Res.* 17, 199–208.
- Hu, P., Stylos-Allan, M., Walker, M.P., 2006. Sleep Facilitates Consolidation of Emotional Declarative Memory. *Psychol. Sci.* 17, 891–898. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2006.01799.x>
- Huber, R., Maatta, S., Esser, S.K., Sarasso, S., Ferrarelli, F., Watson, A., Ferreri, F., Peterson, M.J., Tononi, G., 2008. Measures of Cortical Plasticity after Transcranial Paired Associative Stimulation Predict Changes in Electroencephalogram Slow-Wave Activity during Subsequent Sleep. *J. Neurosci.* 28, 7911–7918. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1636-08.2008>
- Huff, N.C., Rudy, J.W., 2004. The amygdala modulates hippocampus-dependent context memory formation and stores cue-shock associations. *Behav. Neurosci.* 118, 53–62. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.1.53>
- Hunt, P.S., Hess, M.F., Campbell, B.A., 1997. Conditioned cardiac and behavioral response topography to an olfactory CS dissociates with age. *Anim. Learn. Behav.* 25, 53–61. <https://doi.org/10.3758/BF03199024>
- Igarashi, K.M., Lu, L., Colgin, L.L., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2014. Coordination of entorhinal-hippocampal ensemble activity during associative learning. *Nature* 510, 143–147. <https://doi.org/10.1038/nature13162>
- Indovina, I., Robbins, T.W., Núñez-Elizalde, A.O., Dunn, B.D., Bishop, S.J., 2011. Fear-conditioning mechanisms associated with trait vulnerability to anxiety in humans. *Neuron* 69, 563–571. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.12.034>

- Inostroza, M., Born, J., 2013. Sleep for preserving and transforming episodic memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 36, 79–102. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170429>
- Iwata, J., LeDoux, J.E., Meeley, M.P., Arneric, S., Reis, D.J., 1986. Intrinsic neurons in the amygdaloid field projected to by the medial geniculate body mediate emotional responses conditioned to acoustic stimuli. *Brain Res.* 383, 195–214. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90020-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)90020-X)
- Izquierdo, I., Furini, C.R.G., Myskiw, J.C., 2016. Fear Memory. *Physiol. Rev.* 96, 695–750. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2015>
- Jadhav, S.P., Kemere, C., German, P.W., Frank, L.M., 2012. Awake Hippocampal Sharp-Wave Ripples Support Spatial Memory. *Science* 336, 1454–1458. <https://doi.org/10.1126/science.1217230>
- Jarosiewicz, B., McNaughton, B.L., Skaggs, W.E., 2002. Hippocampal population activity during the small-amplitude irregular activity state in the rat. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 22, 1373–1384.
- Jay, T., Witter, M., 1991. Distribution of hippocampal CA1 and subicular efferents in the prefrontal cortex of the rat studied by means of anterograde transport of Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *J. Comp. Neurol.* 313, 574–586.
- Jelen, P., Soltysik, S., Zagrodzka, J., 2003. 22-kHz ultrasonic vocalization in rats as an index of anxiety but not fear: behavioral and pharmacological modulation of affective state. *Behav. Brain Res.* 141, 63–72. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(02\)00321-2](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(02)00321-2)
- Jensen, O., Lisman, J.E., 2005. Hippocampal sequence-encoding driven by a cortical multi-item working memory buffer. *Trends Neurosci.* 28, 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.12.001>
- Ji, J.-Z., Wang, X.-M., Li, B.-M., 2003. Deficit in long-term contextual fear memory induced by blockade of β -adrenoceptors in hippocampal CA1 region. *Eur. J. Neurosci.* 17, 1947–1952. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02620.x>
- Jin, J., Maren, S., 2015. Fear renewal preferentially activates ventral hippocampal neurons projecting to both amygdala and prefrontal cortex in rats. *Sci. Rep.* 5. <https://doi.org/10.1038/srep08388>
- Johansen, J.P., Cain, C.K., Ostroff, L.E., LeDoux, J.E., 2011. Molecular mechanisms of fear learning and memory. *Cell* 147, 509–524. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.10.009>
- Johansen, J.P., Wolff, S.B.E., Lüthi, A., LeDoux, J.E., 2012. Controlling the elements: an optogenetic approach to understanding the neural circuits of fear. *Biol. Psychiatry* 71, 1053–1060. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.023>
- Jones, B.E., 2019. Arousal and sleep circuits. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0444-2>
- Jones, B.E., 2004. Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex. *Prog. Brain Res.* 145, 157–169. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)45011-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)45011-5)
- Jones, B.E., Moore, R.Y., 1977. Ascending projections of the locus coeruleus in the rat. II. Autoradiographic study. *Brain Res.* 127, 25–53.
- Jouvet, M., Michel, F., Courjon, J., 1959. Bringing into play of two mechanisms with different electroencephalographic expression during physiological sleep in the cat. *Comptes Rendus Hebd. Seances Acad. Sci.* 248, 3043–3045.

- Kajikawa, Y., Schroeder, C.E., 2011. How local is the local field potential? *Neuron* 72, 847–858. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.029>
- Kapp, B.S., Frysinger, R.C., Gallagher, M., Haselton, J.R., 1979. Amygdala central nucleus lesions: effect on heart rate conditioning in the rabbit. *Physiol. Behav.* 23, 1109–1117.
- Karalis, N., Dejean, C., Chaudun, F., Khoder, S., Rozeske, R.R., Wurtz, H., Bagur, S., Benchenane, K., Sirota, A., Courtin, J., Herry, C., 2016. 4-Hz oscillations synchronize prefrontal–amygdala circuits during fear behavior. *Nat. Neurosci.* 19, 605–612. <https://doi.org/10.1038/nn.4251>
- Karashima, A., Nakao, M., Katayama, N., Honda, K., 2005. Instantaneous acceleration and amplification of hippocampal theta wave coincident with phasic pontine activities during REM sleep. *Brain Res.* 1051, 50–56. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.05.055>
- Kartsounis, L.D., Rudge, P., Stevens, J.M., 1995. Bilateral lesions of CA1 and CA2 fields of the hippocampus are sufficient to cause a severe amnesic syndrome in humans. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 59, 95–98.
- Katzner, S., Nauhaus, I., Benucci, A., Bonin, V., Ringach, D.L., Carandini, M., 2009. Local origin of field potentials in visual cortex. *Neuron* 61, 35–41. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.11.016>
- Kawaguchi, Y., Wilson, C.J., Augood, S.J., Emson, P.C., 1995. Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends Neurosci.* 18, 9.
- Kayaba, M., Park, I., Iwayama, K., Seya, Y., Ogata, H., Yajima, K., Satoh, M., Tokuyama, K., 2017. Energy metabolism differs between sleep stages and begins to increase prior to awakening. *Metabolism.* 69, 14–23. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.016>
- Kelley, A.E., 2004. Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms. *Neuron* 44, 161–179. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.016>
- Kelley, A.E., Domesick, V.B., 1982. The distribution of the projection from the hippocampal formation to the nucleus accumbens in the rat: An anterograde and retrograde-horseradish peroxidase study. *Neuroscience* 10, 2321–2335.
- Kelley, A.E., Domesick, V.B., Nauta, W.J., 1982. The amygdalostriatal projection in the rat--an anatomical study by anterograde and retrograde tracing methods. *Neuroscience* 7, 615–630.
- Kensinger, E.A., 2004. Remembering Emotional Experiences: The Contribution of Valence and Arousal. *Rev. Neurosci.* 15, 241–251.
- Kim, J., Fanselow, M., 1992. Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science* 256, 675–677. <https://doi.org/10.1126/science.1585183>
- King, C., Recce, M., O’Keefe, J., 1998. The rhythmicity of cells of the medial septum/diagonal band of Broca in the awake freely moving rat: relationships with behaviour and hippocampal theta. *Eur. J. Neurosci.* 10, 464–477. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00026.x>
- Kita, H., Kitai, S.T., 1990. Amygdaloid projections to the frontal cortex and the striatum in the rat. *J. Comp. Neurol.* 298, 40–49.
- Kitamura, T., Ogawa, S.K., Roy, D.S., Okuyama, T., Morrissey, M.D., Smith, L.M., Redondo, R.L., Tonegawa, S., 2017. Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science* 356, 73–78. <https://doi.org/10.1126/science.aam6808>

- Kjelstrup, K.G., Tuvnes, F.A., Steffenach, H.-A., Murison, R., Moser, E.I., Moser, M.-B., 2002. Reduced fear expression after lesions of the ventral hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 10825–10830. <https://doi.org/10.1073/pnas.152112399>
- Klavir, O., Prigge, M., Sarel, A., Paz, R., Yizhar, O., 2017. Manipulating fear associations via optogenetic modulation of amygdala inputs to prefrontal cortex. *Nat. Neurosci.* 20, 836–844. <https://doi.org/10.1038/nn.4523>
- Koba, S., Inoue, R., Watanabe, T., 2016. Role played by periaqueductal gray neurons in parasympathetically mediated fear bradycardia in conscious rats. *Physiol. Rep.* 4. <https://doi.org/10.14814/phy2.12831>
- Kochli, D.E., Thompson, E.C., Fricke, E.A., Postle, A.F., Quinn, J.J., 2015. The amygdala is critical for trace, delay, and contextual fear conditioning. *Learn. Mem.* 22, 92–100. <https://doi.org/10.1101/lm.034918.114>
- Kucewicz, M.T., Berry, B.M., Kremen, V., Brinkmann, B.H., Sperling, M.R., Jobst, B.C., Gross, R.E., Lega, B., Sheth, S.A., Stein, J.M., Das, S.R., Gorniak, R., Stead, S.M., Rizzuto, D.S., Kahana, M.J., Worrell, G.A., 2017. Dissecting gamma frequency activity during human memory processing. *Brain J. Neurol.* 140, 1337–1350. <https://doi.org/10.1093/brain/awx043>
- Kudrimoti, H.S., Barnes, C.A., 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.
- LaBar, K.S., Cabeza, R., 2006. Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 54–64. <https://doi.org/10.1038/nrn1825>
- Lalumiere, R., 2014. Optogenetic dissection of amygdala functioning. *Front. Behav. Neurosci.* 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00107>
- Lang, S., Kroll, A., Lipinski, S.J., Wessa, M., Ridder, S., Christmann, C., Schad, L.R., Flor, H., 2009. Context conditioning and extinction in humans: differential contribution of the hippocampus, amygdala and prefrontal cortex. *Eur. J. Neurosci.* 29, 823–832. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06624.x>
- Laroche, S., Jay, T.M., Thierry, A.M., 1990. Long-term potentiation in the prefrontal cortex following stimulation of the hippocampal CA1/subicular region. *Neurosci. Lett.* 114, 184–190.
- Larson, J., Munkácsy, E., 2015. Theta-burst LTP. *Brain Res.* 1621, 38–50. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.10.034>
- Latchoumane, C.-F.V., Ngo, H.-V.V., Born, J., 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.025>
- LeDoux, J., 2007. The amygdala. *Curr. Biol.* CB 17, R868–874. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.08.005>
- LeDoux, J.E., 2000. Emotion Circuits in the Brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 23, 155–184. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155>
- LeDoux, J.E., 1997. Emotion, Memory and the Brain. *Sci. Am.* 8.

- LeDoux, J.E., 1992. Emotion and the amygdala, in: *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction*. Wiley-Liss, New York, NY, US, pp. 339–351.
- LeDoux, J.E., Iwata, J., Cicchetti, P., Reis, D.J., 1988. Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 8, 2517–2529.
- LeDoux, J.E., Sakaguchi, A., Reis, D.J., 1984. Subcortical efferent projections of the medial geniculate nucleus mediate emotional responses conditioned to acoustic stimuli. *J. Neurosci.* 4, 683–698. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.04-03-00683.1984>
- LeDoux, J.E., Sakaguchi, A., Reis, D.J., 1983. Alpha-methylDOPA dissociates hypertension, cardiovascular reactivity and emotional behavior in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res.* 259, 69–76. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(83\)91067-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(83)91067-3)
- Ledoux, J.E., Sakaguchi, A., Reis, D.J., 1983. Strain differences in fear between spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Brain Res.* 277, 137–143. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(83\)90915-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(83)90915-0)
- Lee, A.K., Wilson, M.A., 2002. Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron* 36, 1183–1194.
- Lee, M.G., Chrobak, J.J., Sik, A., Wiley, R.G., Buzsáki, G., 1994. Hippocampal theta activity following selective lesion of the septal cholinergic system. *Neuroscience* 62, 1033–1047. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90341-7](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)90341-7)
- Lee, M.G., Hassani, O.K., Jones, B.E., 2005. Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 25, 6716–6720. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1887-05.2005>
- Lehmann, H., Rourke, B.K., Booker, A., Glenn, M.J., 2013. Single session contextual fear conditioning remains dependent on the hippocampus despite an increase in the number of context-shock pairings during learning. *Neurobiol. Learn. Mem.* 106, 294–299. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2012.10.011>
- Lesting, J., Narayanan, R.T., Kluge, C., Sangha, S., Seidenbecher, T., Pape, H.-C., 2011. Patterns of coupled theta activity in amygdala-hippocampal-prefrontal cortical circuits during fear extinction. *PloS One* 6, e21714. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021714>
- 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. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(80\)90347-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(80)90347-9)
- Levita, L., Dalley, J.W., Robbins, T.W., 2002. Disruption of Pavlovian contextual conditioning by excitotoxic lesions of the nucleus accumbens core. *Behav. Neurosci.* 116, 539–552.
- Levy, B.J., Kuhl, B.A., Wagner, A.D., 2010. The functional neuroimaging of forgetting. *Forgetting* 135–163. <https://doi.org/10.4324/9780203851647>
- Li, C.L., 1963. Cortical intracellular synaptic potentials in response to thalamic stimulation. *J. Cell. Comp. Physiol.* 61, 165–179.
- Li, J.-Y., Kuo, T.B.J., Hsieh, I.-T., Yang, C.C.H., 2012. Changes in hippocampal theta rhythm and their correlations with speed during different phases of voluntary wheel running in rats. *Neuroscience* 213, 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.04.020>

- Lipski, W.J., Dibble, S.M., Rinaman, L., Grace, A.A., 2017. Psychogenic Stress Activates C-Fos in Nucleus Accumbens-Projecting Neurons of the Hippocampal Ventral Subiculum. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 20, 855–860. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx054>
- Lisman, J.E., Grace, A.A., 2005. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron* 46, 703–713. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.05.002>
- Liu, H., Chen, A., 2019. Roles of sleep deprivation in cardiovascular dysfunctions. *Life Sci.* 219, 231–237. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.01.006>
- Llinás, R.R., Steriade, M., 2006. Bursting of thalamic neurons and states of vigilance. *J. Neurophysiol.* 95, 3297–3308. <https://doi.org/10.1152/jn.00166.2006>
- Louie, K., Wilson, M.A., 2001. Temporally Structured Replay of Awake Hippocampal Ensemble Activity during Rapid Eye Movement Sleep. *Neuron* 29, 145–156. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00186-6](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00186-6)
- Lu, Y., Zhu, Z.-G., Ma, Q.-Q., Su, Y.-T., Han, Y., Wang, X., Duan, S., Yu, Y.-Q., 2018. A Critical Time-Window for the Selective Induction of Hippocampal Memory Consolidation by a Brief Episode of Slow-Wave Sleep. *Neurosci. Bull.* 34, 1091–1099. <https://doi.org/10.1007/s12264-018-0303-x>
- Lucero, M.A., 1970. Lengthening of REM sleep duration consecutive to learning in the rat. *Brain Res.* 20, 319–322. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(70\)90299-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(70)90299-4)
- Lungato, L., Nogueira-Pedro, A., Dias, C.C., Paredes-Gamero, E.J., Tufik, S., D’Almeida, V., 2016. Effects of Sleep Deprivation on Mice Bone Marrow and Spleen B Lymphopoiesis. *J. Cell. Physiol.* 231, 1313–1320. <https://doi.org/10.1002/jcp.25231>
- Lustenberger, C., Boyle, M.R., Alagapan, S., Mellin, J.M., Vaughn, B.V., Fröhlich, F., 2016. Feedback-Controlled Transcranial Alternating Current Stimulation Reveals a Functional Role of Sleep Spindles in Motor Memory Consolidation. *Curr. Biol. CB* 26, 2127–2136. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.06.044>
- Maho, C., Bloch, V., 1992. Responses of hippocampal cells can be conditioned during paradoxical sleep. *Brain Res.* 581, 115–122. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90350-i](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90350-i)
- Maingret, N., Girardeau, G., Todorova, R., Goutierre, M., Zugaro, M., 2016. Hippocampocortical coupling mediates memory consolidation during sleep. *Nat. Neurosci.* 19, 959–964. <https://doi.org/10.1038/nn.4304>
- Mandai, O., Guerrien, A., Sockeel, P., Dujardin, K., Leconte, P., 1989. REM sleep modifications following a Morse code learning session in humans. *Physiol. Behav.* 46, 639–642.
- Mandile, P., Vescia, S., Montagnese, P., Piscopo, S., Cotugno, M., Giuditta, A., 2000. Post-trial sleep sequences including transition sleep are involved in avoidance learning of adult rats. *Behav. Brain Res.* 112, 23–31.
- Maquet, P., Laureys, S., Peigneux, P., Fuchs, S., Petiau, C., Phillips, C., Aerts, J., Del Fiore, G., Degueldre, C., Meulemans, T., Luxen, A., Franck, G., Van Der Linden, M., Smith, C., Cleeremans, A., 2000. Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat. Neurosci.* 3, 831–836. <https://doi.org/10.1038/77744>

- Maquet, P., Péters, J., Aerts, J., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., Franck, G., 1996. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature* 383, 163–166. <https://doi.org/10.1038/383163a0>
- Maren, S., 2011. Seeking a Spotless Mind: Extinction, Deconsolidation, and Erasure of Fear Memory. *Neuron* 70, 830–845. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.04.023>
- Maren, S., 1999. Neurotoxic Basolateral Amygdala Lesions Impair Learning and Memory But Not the Performance of Conditional Fear in Rats. *J. Neurosci.* 19, 8696–8703.
- Maren, S., Aharonov, G., Fanselow, M.S., 1997. Neurotoxic lesions of the dorsal hippocampus and Pavlovian fear conditioning in rats. *Behav. Brain Res.* 88, 261–274.
- Maren, S., Fanselow, M.S., 1995. Synaptic plasticity in the basolateral amygdala induced by hippocampal formation stimulation in vivo. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 15, 7548–7564.
- Maren, S., Hobin, J.A., 2007. Hippocampal regulation of context-dependent neuronal activity in the lateral amygdala. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 14, 318–324. <https://doi.org/10.1101/lm.477007>
- Maren, S., Phan, K.L., Liberzon, I., 2013. The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nat. Rev. Neurosci.* 14, 417–428. <https://doi.org/10.1038/nrn3492>
- Marr, D., 1971. Simple memory: a theory for archicortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 262, 23–81. <https://doi.org/10.1098/rstb.1971.0078>
- Marr, D., 1970. A theory for cerebral neocortex. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 176, 161–234. <https://doi.org/10.1098/rspb.1970.0040>
- Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M., Born, J., 2006. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* 444, 610–613. <https://doi.org/10.1038/nature05278>
- Martin, C., Ravel, N., 2014. Beta and gamma oscillatory activities associated with olfactory memory tasks: different rhythms for different functional networks? *Front. Behav. Neurosci.* 8, 218. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00218>
- Maviel, T., Durkin, T.P., Menzaghi, F., Bontempi, B., 2004. Sites of Neocortical Reorganization Critical for Remote Spatial Memory. *Science* 305, 96–99. <https://doi.org/10.1126/science.1098180>
- Mazza, S., Gerbier, E., Gustin, M.-P., Kasikci, Z., Koenig, O., Toppino, T.C., Magnin, M., 2016. Relearn Faster and Retain Longer. *Psychol. Sci.* 27, 1321–1330. <https://doi.org/10.1177/0956797616659930>
- McClelland, J.L., McNaughton, B.L., O'Reilly, R.C., 1995. Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol. Rev.* 102, 419–457. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.102.3.419>
- McDermott, C.M., LaHoste, G.J., Chen, C., Musto, A., Bazan, N.G., 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.
- McDonald, A.J., 1998. Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Prog. Neurobiol.* 55, 257–332. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(98\)00003-3](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(98)00003-3)

- McDonald, A.J., Mascagni, F., Guo, L., 1996. Projections of the medial and lateral prefrontal cortices to the amygdala: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study in the rat. *Neuroscience* 71, 55–75.
- McGaugh, J.L., 2004. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu. Rev. Neurosci.* 27, 1–28. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144157>
- McGaugh, J.L., Introini-Collison, I.B., Nagahara, A.H., Cahill, L., Brioni, J.D., Castellano, C., 1990. Involvement of the amygdaloid complex in neuromodulatory influences on memory storage. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 14, 425–431.
- McGrath, M.J., Cohen, D.B., 1978. REM sleep facilitation of adaptive waking behavior: a review of the literature. *Psychol. Bull.* 85, 24–57.
- Mendelson, W.B., Martin, J.V., Perlis, M., Giesen, H., Wagner, R., Rapoport, S.I., 1988. Periodic cessation of respiratory effort during sleep in adult rats. *Physiol. Behav.* 43, 229–234. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(88\)90243-0](https://doi.org/10.1016/0031-9384(88)90243-0)
- Menz, M. M., Rihm, J.S., Salari, N., Born, J., Kalisch, R., Pape, H.C., Marshall, L., Büchel, C., 2013. The role of sleep and sleep deprivation in consolidating fear memories. *NeuroImage* 75, 87–96. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.001>
- Menz, M.M., Rihm, J.S., Salari, N., Born, J., Kalisch, R., Pape, H.C., Marshall, L., Büchel, C., 2013. The role of sleep and sleep deprivation in consolidating fear memories. *NeuroImage* 75, 87–96. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.001>
- Meredith, G.E., 1999. The synaptic framework for chemical signaling in nucleus accumbens. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 877, 140–156.
- Meyer, G., Carponcy, J., Salin, P.A., Comte, J.-C., 2018. Differential recordings of local field potential: A genuine tool to quantify functional connectivity. *PloS One* 13, e0209001. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209001>
- Miczek, K.A., Weerts, E.M., Vivian, J.A., Barros, H.M., 1995. Aggression, anxiety and vocalizations in animals: GABAA and 5-HT anxiolytics. *Psychopharmacology (Berl.)* 121, 38–56. <https://doi.org/10.1007/BF02245590>
- Mileykovskiy, B.Y., Kiyashchenko, L.I., Siegel, J.M., 2005. Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron* 46, 787–798. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.04.035>
- 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.
- Moita, M.A.P., Rosis, S., Zhou, Y., LeDoux, J.E., Blair, H.T., 2004. Putting fear in its place: remapping of hippocampal place cells during fear conditioning. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 24, 7015–7023. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5492-03.2004>
- Mölle, M., Eschenko, O., Gais, S., Sara, S.J., Born, J., 2009. The influence of learning on sleep slow oscillations and associated spindles and ripples in humans and rats. *Eur. J. Neurosci.* 29, 1071–1081. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06654.x>
- Mölle, M., Marshall, L., Gais, S., Born, J., 2002. Grouping of Spindle Activity during Slow Oscillations in Human Non-Rapid Eye Movement Sleep. *J. Neurosci.* 22, 10941–10947. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-24-10941.2002>

- Mölle, M., Yeshenko, O., Marshall, L., Sara, S.J., Born, J., 2006. Hippocampal sharp wave-ripples linked to slow oscillations in rat slow-wave sleep. *J. Neurophysiol.* 96, 62–70. <https://doi.org/10.1152/jn.00014.2006>
- Montaron, M.F., Deniau, J.M., Menetrey, A., Glowinski, J., Thierry, A.M., 1996. Prefrontal cortex inputs of the nucleus accumbens-nigro-thalamic circuit. *Neuroscience* 71, 371–382. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(95\)00455-6](https://doi.org/10.1016/0306-4522(95)00455-6)
- Montes-Rodríguez, C.J., Rueda-Orozco, P.E., Prospéro-García, O., 2019. Total sleep deprivation impairs fear memory retrieval by decreasing the basolateral amygdala activity. *Brain Res.* 1719, 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.05.030>
- Montgomery, S.M., Betancur, M.I., Buzsaki, G., 2009. Behavior-Dependent Coordination of Multiple Theta Dipoles in the Hippocampus. *J. Neurosci.* 29, 1381–1394. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4339-08.2009>
- Montgomery, S.M., Sirota, A., Buzsaki, G., 2008. Theta and Gamma Coordination of Hippocampal Networks during Waking and Rapid Eye Movement Sleep. *J. Neurosci.* 28, 6731–6741. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1227-08.2008>
- Morin, A., Doyon, J., Dostie, V., Barakat, M., Hadj Tahar, A., Korman, M., Benali, H., Karni, A., Ungerleider, L.G., Carrier, J., 2008. Motor sequence learning increases sleep spindles and fast frequencies in post-training sleep. *Sleep* 31, 1149–1156.
- Moscarello, J.M., LeDoux, J., 2014. Diverse Effects of Conditioned Threat Stimuli on Behavior. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 79, 11–19. <https://doi.org/10.1101/sqb.2014.79.024968>
- Moscarello, J.M., Maren, S., 2018. Flexibility in the face of fear: hippocampal–prefrontal regulation of fear and avoidance. *Curr. Opin. Behav. Sci., Emotion-cognition interactions* 19, 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.09.010>
- Moser, M.B., Moser, E.I., 1998. Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus* 8, 608–619. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1998\)8:6<608::AID-HIPO3>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:6<608::AID-HIPO3>3.0.CO;2-7)
- Moser, M.B., Moser, E.I., Forrest, E., Andersen, P., Morris, R.G., 1995. Spatial learning with a minislab in the dorsal hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 92, 9697–9701. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.21.9697>
- Mulder, A.B., Arts, M.P., 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.
- Mulder, A.B., Manshanden, I., Vos, P.E., Wolterink, G., Ree, J.M.V., Da Silva, F.H.L., 1996. Modifications in glutamatergic transmission after dopamine depletion of the nucleus accumbens. A combined in vivo/in vitro electrophysiological study in the rat. *Neuroscience* 72, 1009–1021. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(96\)00035-8](https://doi.org/10.1016/0306-4522(96)00035-8)
- Muto, V., Jaspard, M., Meyer, C., Kussé, C., Chellappa, S.L., Degueldre, C., Balteau, E., Shaffii-Le Bourdieu, A., Luxen, A., Middleton, B., Archer, S.N., Phillips, C., Collette, F., Vandewalle, G., Dijk, D.-J., Maquet, P., 2016. Local modulation of human brain responses by circadian rhythmicity and sleep debt. *Science* 353, 687–690. <https://doi.org/10.1126/science.aad2993>

- Nádasdy, Z., Hirase, H., Czurkó, A., Csicsvari, J., 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., Moscovitch, M., 1997. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 7, 217–227. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(97\)80010-4](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(97)80010-4)
- Nader, K., Schafe, G., LeDoux, J.E., 2000. The labile nature of consolidation theory. *Natu Rev Neurosci* 216–219.
- Nakashiba, T., Buhl, D.L., McHugh, T.J., Tonegawa, S., 2009. Hippocampal CA3 output is crucial for ripple-associated reactivation and consolidation of memory. *Neuron* 62, 781–787. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.05.013>
- Nakatsuka, H., Natsume, K., 2014. Circadian rhythm modulates long-term potentiation induced at CA1 in rat hippocampal slices. *Neurosci. Res.* 80, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2013.12.007>
- Nelson, J.I., Salin, P.A., Munk, M.H., Arzi, M., Bullier, J., 1992. Spatial and temporal coherence in cortico-cortical connections: a cross-correlation study in areas 17 and 18 in the cat. *Vis. Neurosci.* 9, 21–37. <https://doi.org/10.1017/s0952523800006349>
- New, A.S., Hazlett, E.A., Buchsbaum, M.S., Goodman, M., Mitelman, S.A., Newmark, R., Trisdorfer, R., Haznedar, M.M., Koenigsberg, H.W., Flory, J., Siever, L.J., 2007. Amygdala-prefrontal disconnection in borderline personality disorder. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 32, 1629–1640. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301283>
- Newpher, T.M., Harris, S., Pringle, J., Hamilton, C., Soderling, S., 2018. Regulation of spine structural plasticity by Arc/Arg3.1. *Semin. Cell Dev. Biol.* 77, 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.09.022>
- Newton, K., Malik, V., Lee-Chiong, T., 2014. Sleep and breathing. *Clin. Chest Med.* 35, 451–456. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.06.001>
- Ngo, H.-V.V., Martinetz, T., Born, J., Mölle, M., 2013. Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. *Neuron* 78, 545–553. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.03.006>
- Ngo, H.-V.V., Miedema, A., Faude, I., Martinetz, T., Mölle, M., Born, J., 2015. Driving sleep slow oscillations by auditory closed-loop stimulation—a self-limiting process. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 35, 6630–6638. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3133-14.2015>
- Nir, Y., Tononi, G., 2010. Dreaming and the brain: from phenomenology to neurophysiology. *Trends Cogn. Sci.* 14, 88–100. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.12.001>
- Nishida, M., Pearsall, J., Buckner, R.L., Walker, M.P., 2009. REM sleep, prefrontal theta, and the consolidation of human emotional memory. *Cereb. Cortex N. Y. N* 19, 1158–1166. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn155>
- Nitecka, L., Ben-Ari, Y., 1987. Distribution of GABA-like immunoreactivity in the rat amygdaloid complex. *J. Comp. Neurol.* 266, 45–55. <https://doi.org/10.1002/cne.902660105>

- Nofzinger, E.A., Mintun, M.A., Wiseman, M., Kupfer, D.J., Moore, R.Y., 1997. Forebrain activation in REM sleep: an FDG PET study. *Brain Res.* 770, 192–201. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)00807-x](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)00807-x)
- Norimoto, H., Makino, K., Gao, M., Shikano, Y., Okamoto, K., Ishikawa, T., Sasaki, T., Hioki, H., Fujisawa, S., Ikegaya, Y., 2018. Hippocampal ripples down-regulate synapses. *Science* 359, 1524–1527. <https://doi.org/10.1126/science.aao0702>
- Olson, L., Fuxe, K., 1971. On the projections from the locus coeruleus noradrenaline neurons: the cerebellar innervation. *Brain Res.* 28, 165–171. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(71\)90533-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(71)90533-6)
- O’Neill, J., Pleydell-Bouverie, B., Dupret, D., Csicsvari, J., 2010. Play it again: reactivation of waking experience and memory. *Trends Neurosci.* 33, 220–229. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.01.006>
- Onishi, B.K.A., Xavier, G.F., 2010. Contextual, but not auditory, fear conditioning is disrupted by neurotoxic selective lesion of the basal nucleus of amygdala in rats. *Neurobiol. Learn. Mem.* 93, 165–174. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2009.09.007>
- Packard, M.G., Cahill, L., McGaugh, J.L., 1994. Amygdala modulation of hippocampal-dependent and caudate nucleus-dependent memory processes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 91, 8477–8481.
- Padilla-Coreano, N., Bolkan, S.S., Pierce, G.M., Blackman, D.R., Hardin, W.D., Garcia-Garcia, A.L., Spellman, T.J., Gordon, J.A., 2016. Direct Ventral Hippocampal-Prefrontal Input Is Required for Anxiety-Related Neural Activity and Behavior. *Neuron* 89, 857–866. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.011>
- Pappas, B.A., DiCara, L.V., Miller, N.E., 1972. Acute sympathectomy by 6-hydroxydopamine in the adult rat: Effects on cardiovascular conditioning and fear retention. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 79, 230–236. <https://doi.org/10.1037/h0032537>
- Paré, D., 2002. Amygdala oscillations and the consolidation of emotional memories. *Trends Cogn. Sci.* 6, 306–314. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(02\)01924-1](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(02)01924-1)
- Paré, D., Smith, Y., 1993. Distribution of GABA immunoreactivity in the amygdaloid complex of the cat. *Neuroscience* 57, 1061–1076. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90049-1](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90049-1)
- Parkinson, J.A., Robbins, T.W., Everitt, B.J., 1999. Selective excitotoxic lesions of the nucleus accumbens core and shell differentially affect aversive Pavlovian conditioning to discrete and contextual cues. *Psychobiology* 27, 256–266. <https://doi.org/10.3758/BF03332119>
- Pavlidis, C., Winson, J., 1989. Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 9, 2907–2918.
- Paxinos, G., Watson, C., 2007. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates - 6th Edition*, Elsevier. ed, Elsevier.
- Pearlman, C.A., 1969. Effect of rapid eye movement (dreaming) sleep deprivation on retention of avoidance learning in rats. Rep No 563. Rep. US Nav. Submar. Med. Cent. 1–4.
- Pedroza-Llinás, R., Méndez-Díaz, M., Ruiz-Contreras, A.E., Prospéro-García, Ó., 2013. CB1 receptor activation in the nucleus accumbens core impairs contextual fear learning. *Behav. Brain Res.* 237, 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.09.032>

- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., Perrin, F., Reggers, J., Phillips, C., Degueldre, C., Del Fiore, G., Aerts, J., Luxen, A., Maquet, P., 2004. Are Spatial Memories Strengthened in the Human Hippocampus during Slow Wave Sleep? *Neuron* 44, 535–545. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.10.007>
- Pelletier, J.G., Likhtik, E., Filali, M., Paré, D., 2005. Lasting increases in basolateral amygdala activity after emotional arousal: Implications for facilitated consolidation of emotional memories. *Learn. Mem.* 12, 96–102. <https://doi.org/10.1101/lm.88605>
- Pennartz, C.M.A., Lee, E., Verheul, J., Lipa, P., Barnes, C.A., McNaughton, B.L., 2004. The ventral striatum in off-line processing: ensemble reactivation during sleep and modulation by hippocampal ripples. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 24, 6446–6456. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0575-04.2004>
- Petsche, H., Stumpf, Ch., Gogolak, G., 1962. The significance of the rabbit's septum as a relay station between the midbrain and the hippocampus I. The control of hippocampus arousal activity by the septum cells. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 14, 202–211. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(62\)90030-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(62)90030-5)
- Peyrache, A., Battaglia, F.P., Destexhe, A., 2011. Inhibition recruitment in prefrontal cortex during sleep spindles and gating of hippocampal inputs. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 17207–17212. <https://doi.org/10.1073/pnas.1103612108>
- Peyrache, A., Khamassi, M., Benchenane, K., Wiener, S.I., Battaglia, F.P., 2009. Replay of rule-learning related neural patterns in the prefrontal cortex during sleep. *Nat. Neurosci.* 12, 919–926. <https://doi.org/10.1038/nn.2337>
- Phelps, E.A., 2004. Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 14, 198–202. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.03.015>
- Phillips, R.G., LeDoux, J.E., 1995. Lesions of the fornix but not the entorhinal or perirhinal cortex interfere with contextual fear conditioning. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 15, 5308–5315.
- Phillips, R.G., LeDoux, J.E., 1994. Lesions of the dorsal hippocampal formation interfere with background but not foreground contextual fear conditioning. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 1, 34–44.
- Phillips, R.G., LeDoux, J.E., 1992. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav. Neurosci.* 106, 274–285. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.106.2.274>
- Pinto, A., Sesack, S.R., 2008. Ultrastructural analysis of prefrontal cortical inputs to the rat amygdala: spatial relationships to presumed dopamine axons and D1 and D2 receptors. *Brain Struct. Funct.* 213, 159–175. <https://doi.org/10.1007/s00429-008-0180-6>
- Pinto, A., Sesack, S.R., 2000. Limited collateralization of neurons in the rat prefrontal cortex that project to the nucleus accumbens. *Neuroscience* 97, 635–642. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00042-7](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00042-7)
- Pitkänen, A., Pikkarainen, M., Nurminen, N., Ylinen, A., 2005. Reciprocal connections between the amygdala and the hippocampal formation, perirhinal cortex, and postrhinal cortex in rat. A review. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 911, 369–391.

- Pitkänen, A., Savander, V., LeDoux, J.E., 1997. Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends Neurosci.* 20, 517–523.
- Pitman, R.K., Rasmusson, A.M., Koenen, K.C., Shin, L.M., Orr, S.P., Gilbertson, M.W., Milad, M.R., Liberzon, I., 2012. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 769–787. <https://doi.org/10.1038/nrn3339>
- Plihal, W., Born, J., 1999. Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology* 36, 571–582. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3650571>
- Plihal, W., Born, J., 1997. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J. Cogn. Neurosci.* 9, 534–547. <https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.4.534>
- Plutchik, R., 1980. *Emotion: A Psychoevolutionary Synthesis*. Harper and Row.
- Poe, G.R., 2017. Sleep Is for Forgetting. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 37, 464–473. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0820-16.2017>
- Poe, G.R., Nitz, D.A., McNaughton, B.L., Barnes, C.A., 2000. Experience-dependent phase-reversal of hippocampal neuron firing during REM sleep. *Brain Res.* 855, 176–180. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)02310-0](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02310-0)
- Popa, D., Duvarci, S., Popescu, A.T., Lena, C., Pare, D., 2010. Coherent amygdalocortical theta promotes fear memory consolidation during paradoxical sleep. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107, 6516–6519. <https://doi.org/10.1073/pnas.0913016107>
- Postman, L., Phillips, L.W., 1965. Short-term temporal changes in free recall. *Q. J. Exp. Psychol.* 17, 132–138. <https://doi.org/10.1080/17470216508416422>
- Power, A.E., 2004. Muscarinic cholinergic contribution to memory consolidation: with attention to involvement of the basolateral amygdala. *Curr. Med. Chem.* 11, 987–996.
- Prut, Y., Vaadia, E., Bergman, H., Haalman, I., Slovlin, H., Abeles, M., 1998. Spatiotemporal structure of cortical activity: properties and behavioral relevance. *J. Neurophysiol.* 79, 2857–2874. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.79.6.2857>
- Quirk, G.J., Mueller, D., 2008. Neural Mechanisms of Extinction Learning and Retrieval. *Neuropsychopharmacology* 33, 56–72.
- Ramadan, W., Eschenko, O., Sara, S.J., 2009. Hippocampal sharp wave/ripples during sleep for consolidation of associative memory. *PloS One* 4, e6697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006697>
- Rasch, B., Born, J., 2013. About sleep's role in memory. *Physiol. Rev.* 93, 681–766. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012>
- Ravassard, P., Hamieh, A.M., Joseph, M.A., Fraize, N., Libourel, P.-A., Lebarillier, L., Arthaud, S., Meissirel, C., Touret, M., Malleret, G., Salin, P.-A., 2016. REM Sleep- Dependent Bidirectional Regulation of Hippocampal-Based Emotional Memory and LTP. *Cereb. Cortex* 26, 1488–1500. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu310>
- Ravassard, P., Pachoud, B., Comte, J.-C., Mejia-Perez, C., Scoté-Blachon, C., Gay, N., Claustrat, B., Touret, M., Luppi, P.-H., 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. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.2.227>

- Reed, J.M., Squire, L.R., 1998. Retrograde Amnesia for Facts and Events: Findings from Four New Cases. *J. Neurosci.* 18, 3943–3954. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-10-03943.1998>
- Restivo, L., Vetere, G., Bontempi, B., Ammassari-Teule, M., 2009. The Formation of Recent and Remote Memory Is Associated with Time-Dependent Formation of Dendritic Spines in the Hippocampus and Anterior Cingulate Cortex. *J. Neurosci.* 29, 8206–8214. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0966-09.2009>
- Ribeiro, S., Goyal, V., Mello, C.V., 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., Shi, X., Engelhard, M., Zhou, Y., Zhang, H., Gervasoni, D., Lin, S.-C., Wada, K., Lemos, N.A.M., 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. <https://doi.org/10.3389/neuro.01.1.1.003.2007>
- Richardson, R., Wang, P., Campbell, B.A., 1995. Delayed development of conditioned heart rate responses to auditory stimuli in the rat. *Dev. Psychobiol.* 28, 221–238. <https://doi.org/10.1002/dev.420280404>
- Romcy-Pereira, R., Pavlides, C., 2004. Distinct modulatory effects of sleep on the maintenance of hippocampal and medial prefrontal cortex LTP. *Eur. J. Neurosci.* 20, 3453–3462. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03808.x>
- Rosier, M., Le Barillier, L., Meunier, D., El Yacoubi, M., Malleret, G., 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. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy188>
- Rougemont-Bücking, A., Linnman, C., Zeffiro, T.A., Zeidan, M.A., Lebron-Milad, K., Rodriguez-Romaguera, J., Rauch, S.L., Pitman, R.K., Milad, M.R., 2011. Altered processing of contextual information during fear extinction in PTSD: an fMRI study. *CNS Neurosci. Ther.* 17, 227–236. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00152.x>
- Roumis, D.K., Frank, L.M., 2015. Hippocampal sharp-wave ripples in waking and sleeping states. *Curr. Opin. Neurobiol., Circuit plasticity and memory* 35, 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.05.001>
- Royer, S., Martina, M., Paré, D., 1999. An inhibitory interface gates impulse traffic between the input and output stations of the amygdala. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 19, 10575–10583.
- Rozeske, R.R., Valerio, S., Chaudun, F., Herry, C., 2015. Prefrontal neuronal circuits of contextual fear conditioning. *Genes Brain Behav.* 14, 22–36. <https://doi.org/10.1111/gbb.12181>
- Rudy, J.W., O'Reilly, R.C., 1999. Contextual fear conditioning, conjunctive representations, pattern completion, and the hippocampus. *Behav. Neurosci.* 113, 867–880.
- Ruskin, D.N., Liu, C., Dunn, K.E., Bazan, N.G., 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. <https://doi.org/10.1111/j.0953-816X.2004.03426.x>

- Sacco, T., Sacchetti, B., 2010. Role of Secondary Sensory Cortices in Emotional Memory Storage and Retrieval in Rats. *Science* 329, 649–656. <https://doi.org/10.1126/science.1183165>
- Sagales, T., Domino, E.F., 1973. Effects of stress and REM sleep deprivation on the patterns of avoidance learning and brain acetylcholine in the mouse. *Psychopharmacologia* 29, 307–315. <https://doi.org/10.1007/BF00429278>
- Salzman, C.D., Fusi, S., 2010. Emotion, Cognition, and Mental State Representation in Amygdala and Prefrontal Cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 33, 173–202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135256>
- Samson, R.D., Paré, D., 2006. A spatially structured network of inhibitory and excitatory connections directs impulse traffic within the lateral amygdala. *Neuroscience* 141, 1599–1609. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.04.077>
- Sanford, L.D., Silvestri, A.J., Ross, R.J., Morrison, A.R., 2001. Influence of fear conditioning on elicited ponto-geniculo-occipital waves and rapid eye movement sleep. *Arch. Ital. Biol.* 139, 169–183.
- Sanford, L.D., Tang, X., Ross, R.J., Morrison, A.R., 2003. Influence of shock training and explicit fear-conditioned cues on sleep architecture in mice: strain comparison. *Behav. Genet.* 33, 43–58.
- Saper, C.B., Fuller, P.M., Pedersen, N.P., Lu, J., Scammell, T.E., 2010. Sleep state switching. *Neuron* 68, 1023–1042. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.032>
- 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., Hen, R., Drew, M.R., 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. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607207103>
- Schabus, M., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klösch, G., Anderer, P., Klimesch, W., Saletu, B., Zeitlhofer, J., 2004. Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep* 27, 1479–1485. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1479>
- Schreiber, W.B., Asok, A., Jablonski, S.A., Rosen, J.B., Stanton, M.E., 2014. Egr-1 mRNA Expression Patterns in the Prefrontal Cortex, Hippocampus, and Amygdala during Variants of Contextual Fear Conditioning in Adolescent Rats. *Brain Res.* 1576, 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.06.007>
- Schwarting, R.K.W., Wöhr, M., 2012. On the relationships between ultrasonic calling and anxiety-related behavior in rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 45, 337–348. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2012007500038>
- Scoville, W.B., Milner, B., 1957. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 20, 11.
- Senn, V., Wolff, S.B.E., Herry, C., Grenier, F., Ehrlich, I., Gründemann, J., Fadok, J.P., Müller, C., Letzkus, J.J., Lüthi, A., 2014. Long-range connectivity defines behavioral specificity of amygdala neurons. *Neuron* 81, 428–437. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.11.006>
- Sesack, S.R., Pickel, V.M., 1992. Prefrontal cortical efferents in the rat synapse on unlabeled neuronal targets of catecholamine terminals in the nucleus accumbens septi and on

- dopamine neurons in the ventral tegmental area. *J. Comp. Neurol.* 320, 145–160. <https://doi.org/10.1002/cne.903200202>
- Sherin, J.E., Shiromani, P.J., McCarley, R.W., Saper, C.B., 1996. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* 271, 216–219. <https://doi.org/10.1126/science.271.5246.216>
- Shin, L.M., Wright, C.I., Cannistraro, P.A., Wedig, M.M., McMullin, K., Martis, B., Macklin, M.L., Lasko, N.B., Cavanagh, S.R., Krangel, T.S., Orr, S.P., Pitman, R.K., Whalen, P.J., Rauch, S.L., 2005. A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 273–281. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.3.273>
- Shumyatsky, G.P., Malleret, G., Shin, R.-M., Takizawa, S., Tully, K., Tsvetkov, E., Zakharenko, S.S., Joseph, J., Vronskaya, S., Yin, D., Schubart, U.K., Kandel, E.R., Bolshakov, V.Y., 2005. stathmin, a gene enriched in the amygdala, controls both learned and innate fear. *Cell* 123, 697–709. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.08.038>
- Siapas, A.G., Wilson, M.A., 1998. Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron* 21, 1123–1128.
- Sierra-Mercado, D., Padilla-Coreano, N., Quirk, G.J., 2011. Dissociable Roles of Prelimbic and Infralimbic Cortices, Ventral Hippocampus, and Basolateral Amygdala in the Expression and Extinction of Conditioned Fear. *Neuropsychopharmacology* 36, 529–538. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.184>
- Sigl-Glöckner, J., Seibt, J., 2019. Peeking into the sleeping brain: Using in vivo imaging in rodents to understand the relationship between sleep and cognition. *J. Neurosci. Methods* 316, 71–82. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.09.011>
- Silvestri, A.J., 2005. REM sleep deprivation affects extinction of cued but not contextual fear conditioning. *Physiol. Behav.* 84, 343–349. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.11.011>
- Sirota, A., Csicsvari, J., Buhl, D., Buzsáki, G., 2003. Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 2065–2069. <https://doi.org/10.1073/pnas.0437938100>
- Skaggs, W.E., McNaughton, B.L., 1996. Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience. *Science* 271, 1870–1873. <https://doi.org/10.1126/science.271.5257.1870>
- Smith, C., 1996. Sleep states, memory processes and synaptic plasticity. *Behav. Brain Res.* 78, 49–56. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(95\)00218-9](https://doi.org/10.1016/0166-4328(95)00218-9)
- Smith, C., 1995. Sleep states and memory processes. *Behav. Brain Res.* 69, 137–145. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(95\)00024-n](https://doi.org/10.1016/0166-4328(95)00024-n)
- Smith, C., 1985. Sleep states and learning: a review of the animal literature. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 9, 157–168.
- Smith, C., Butler, S., 1982. Paradoxical sleep at selective times following training is necessary for learning. *Physiol. Behav.* 29, 469–473. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(82\)90268-2](https://doi.org/10.1016/0031-9384(82)90268-2)
- Smith, C., Kelly, G., 1988. Paradoxical sleep deprivation applied two days after end of training retards learning. *Physiol. Behav.* 43, 213–216.

- Smith, C., Kitahama, K., Valatx, J.-L., Jouvet, M., 1974. Increased paradoxical sleep in mice during acquisition of a shock avoidance task. *Brain Res.* 77, 221–230. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(74\)90786-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(74)90786-0)
- Smith, C., Lapp, L., 1986. Prolonged increases in both PS and number of REMS following a shuttle avoidance task. *Physiol. Behav.* 36, 1053–1057.
- Smith, C., Young, J., Young, W., 1980. Prolonged increases in paradoxical sleep during and after avoidance-task acquisition. *Sleep* 3, 67–81.
- Smith, Y., Paré, D., 1994. Intra-amygdaloid projections of the lateral nucleus in the cat: PHA-L anterograde labeling combined with postembedding GABA and glutamate immunocytochemistry. *J. Comp. Neurol.* 342, 232–248. <https://doi.org/10.1002/cne.903420207>
- Soria-Gómez, E., Matias, I., Rueda-Orozco, P.E., Cisneros, M., Petrosino, S., Navarro, L., Di Marzo, V., Prospéro-García, O., 2007. Pharmacological enhancement of the endocannabinoid system in the nucleus accumbens shell stimulates food intake and increases c-Fos expression in the hypothalamus. *Br. J. Pharmacol.* 151, 1109–1116. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707313>
- Squire, L.R., 2004. Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiol. Learn. Mem., Multiple Memory Systems* 82, 171–177. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2004.06.005>
- Squire, L.R., Zola, S.M., 1996. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93, 13515–13522. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.13515>
- Steininger, T.L., Alam, M.N., Gong, H., Szymusiak, R., McGinty, D., 1999. Sleep-waking discharge of neurons in the posterior lateral hypothalamus of the albino rat. *Brain Res.* 840, 138–147. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(99\)01648-0](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(99)01648-0)
- Steriade, M., 2003. The corticothalamic system in sleep. *Front. Biosci. J. Virtual Libr.* 8, d878–899.
- Steriade, M., Contreras, D., Curró Dossi, R., Nuñez, A., 1993a. The slow (< 1 Hz) oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons: scenario of sleep rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 13, 3284–3299.
- Steriade, M., Deschenes, M., Domich, L., Mulle, C., 1986. Abolition of spindle oscillation in thalamic neurons disconnected from nucleus reticularis thalami. *J. Neurophysiol.* 54, 1473–97. <https://doi.org/10.1152/jn.1985.54.6.1473>
- Steriade, M., Deschênes, M., Domich, L., Mulle, C., 1985. Abolition of spindle oscillations in thalamic neurons disconnected from nucleus reticularis thalami. *J. Neurophysiol.* 54, 1473–1497. <https://doi.org/10.1152/jn.1985.54.6.1473>
- Steriade, M., Domich, L., Oakson, G., Deschênes, M., 1987. The deafferented reticular thalamic nucleus generates spindle rhythmicity. *J. Neurophysiol.* 57, 260–273. <https://doi.org/10.1152/jn.1987.57.1.260>
- Steriade, M., McCormick, D.A., Sejnowski, T.J., 1993b. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 262, 679–685. <https://doi.org/10.1126/science.8235588>

- Steriade, M., Nuñez, A., Amzica, F., 1993c. A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 13, 3252–3265.
- Steriade, M., Nuñez, A., Amzica, F., 1993d. Intracellular analysis of relations between the slow (< 1 Hz) neocortical oscillation and other sleep rhythms of the electroencephalogram. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 13, 3266–3283.
- Sterpenich, V., Albouy, G., Darsaud, A., Schmidt, C., Vandewalle, G., Dang Vu, T.T., Desseilles, M., Phillips, C., Degueldre, C., Baiteau, E., Collette, F., Luxen, A., Maquet, P., 2009. Sleep promotes the neural reorganization of remote emotional memory. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 29, 5143–5152. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0561-09.2009>
- Stickgold, R., Walker, M.P., 2005. Sleep and Memory: The Ongoing Debate. *Sleep* 28, 1225–1227. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.10.1225>
- Stickgold, R., Whidbee, D., Schirmer, B., Patel, V., Hobson, J.A., 2000. Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. *J. Cogn. Neurosci.* 12, 246–254.
- Stubbendorff, C., Hale, E., Cassaday, H.J., Bast, T., Stevenson, C.W., 2019. Dopamine D1-like receptors in the dorsomedial prefrontal cortex regulate contextual fear conditioning. *Psychopharmacology (Berl.)*. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5162-7>
- Sun, P., Zhang, Q., Zhang, Y., Wang, F., Wang, L., Yamamoto, R., Sugai, T., Kato, N., 2015. Fear conditioning suppresses large-conductance calcium-activated potassium channels in lateral amygdala neurons. *Physiol. Behav.* 138, 279–284. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.10.005>
- Swanson, C.J., Heath, S., Stratford, T.R., Kelley, A.E., 1997. Differential behavioral responses to dopaminergic stimulation of nucleus accumbens subregions in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 58, 933–945.
- Szymusiak, R., Alam, N., Steininger, T.L., McGinty, D., 1998. Sleep–waking discharge patterns of ventrolateral preoptic/anterior hypothalamic neurons in rats 11.
- Takahashi, K., Lin, J.-S., Sakai, K., 2006. Neuronal activity of histaminergic tuberomammillary neurons during wake-sleep states in the mouse. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 10292–10298. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2341-06.2006>
- Takita, M., Fujiwara, S.-E., Izaki, Y., 2013. Functional structure of the intermediate and ventral hippocampo–prefrontal pathway in the prefrontal convergent system. *J. Physiol.-Paris, Special issue on Prefrontal cortex* 107, 441–447. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2013.05.002>
- Theresia Kaltwasser, M., 1991. Acoustic startle induced ultrasonic vocalization in the rat: a novel animal model of anxiety? *Behav. Brain Res.* 43, 133–137. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(05\)80063-4](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(05)80063-4)
- Thierry, A.M., Blanc, G., Sobel, A., Stinus, L., Glowinski, J., 1973. Dopaminergic terminals in the rat cortex. *Science* 182, 499–501.
- Timofeev, I., Grenier, F., Steriade, M., 2001. Disfacilitation and active inhibition in the neocortex during the natural sleep-wake cycle: An intracellular study. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 1924–1929.

- Tobin, M.J., Cohn, M.A., Sackner, M.A., 1983. Breathing abnormalities during sleep. *Arch. Intern. Med.* 143, 1221–1228.
- Tononi, G., Cirelli, C., 2014. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron* 81, 12–34. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.025>
- Tononi, G., Cirelli, C., 2006. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med. Rev.* 10, 49–62. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2005.05.002>
- Tononi, G., Cirelli, C., 2003. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res. Bull.* 62, 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2003.09.004>
- Torquatto, K.I., Menegolla, A.P., Popik, B., Casagrande, M.A., de Oliveira Alvares, L., 2019. Role of calcium-permeable AMPA receptors in memory consolidation, retrieval and updating. *Neuropharmacology* 144, 312–318. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.10.030>
- Trifilieff, P., Calandreau, L., Herry, C., Mons, N., Micheau, J., 2007. Biphasic ERK1/2 activation in both the hippocampus and amygdala may reveal a system consolidation of contextual fear memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 88, 424–434. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.05.004>
- Tulving, E., Schacter, D.L., McLachlan, D.R., Moscovitch, M., 1988. Priming of semantic autobiographical knowledge: A case study of retrograde amnesia. *Brain Cogn.* 8, 3–20. [https://doi.org/10.1016/0278-2626\(88\)90035-8](https://doi.org/10.1016/0278-2626(88)90035-8)
- Urbain, N., Fourcaud-Trocmé, N., Laheux, S., Salin, P.A., Gentet, L.J., 2019. Brain-State-Dependent Modulation of Neuronal Firing and Membrane Potential Dynamics in the Somatosensory Thalamus during Natural Sleep. *Cell Rep.* 26, 1443–1457.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.038>
- Van Eden, C.G., Uylings, H.B., 1985. Cytoarchitectonic development of the prefrontal cortex in the rat. *J. Comp. Neurol.* 241, 253–267. <https://doi.org/10.1002/cne.902410302>
- van Luijckelaar, E.L.J.M., Coenen, A.M.L., 1984. An EEG averaging technique for automated sleep-wake stage identification in the rat. *Physiol. Behav.* 33, 837–841. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(84\)90056-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(84)90056-8)
- Vanni-Mercier, G., Gigout, S., Debilly, G., Lin, J.S., 2003. Waking selective neurons in the posterior hypothalamus and their response to histamine H3-receptor ligands: an electrophysiological study in freely moving cats. *Behav. Brain Res.* 144, 227–241. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(03\)00091-3](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(03)00091-3)
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D.G., Watkins, K.E., Connelly, A., Paesschen, W.V., Mishkin, M., 1997. Differential Effects of Early Hippocampal Pathology on Episodic and Semantic Memory. *Science* 277, 376–380. <https://doi.org/10.1126/science.277.5324.376>
- Verret, L., Goutagny, R., Fort, P., Cagnon, L., Salvert, D., Léger, L., Boissard, R., Salin, P., Peyron, C., Luppi, P.-H., 2003. A role of melanin-concentrating hormone producing neurons in the central regulation of paradoxical sleep. *BMC Neurosci.* 4, 19. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-4-19>
- Vertes, R.P., 2006. Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat. *Neuroscience* 142, 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.06.027>

- Vertes, R.P., 1991. A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 313, 643–668. <https://doi.org/10.1002/cne.903130409>
- Vertes, R.P., Kocsis, B., 1997. Brainstem-diencephalo-septohippocampal systems controlling the theta rhythm of the hippocampus. *Neuroscience* 81, 893–926. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(97\)00239-x](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(97)00239-x)
- Vertes, R.P., Kocsis, B., 1994. Projections of the dorsal raphe nucleus to the brainstem: PHA-L analysis in the rat. *J. Comp. Neurol.* 340, 11–26. <https://doi.org/10.1002/cne.903400103>
- Viviani, D., Charlet, A., van den Burg, E., Robinet, C., Hurni, N., Abatis, M., Magara, F., Stoop, R., 2011. Oxytocin selectively gates fear responses through distinct outputs from the central amygdala. *Science* 333, 104–107. <https://doi.org/10.1126/science.1201043>
- Vyazovskiy, V.V., Achermann, P., Tobler, I., 2007. Sleep homeostasis in the rat in the light and dark period. *Brain Res. Bull.* 74, 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.05.001>
- Vyazovskiy, V.V., Cirelli, C., Pfister-Genskow, M., Faraguna, U., Tononi, G., 2008. Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nat. Neurosci.* 11, 200–208. <https://doi.org/10.1038/nn2035>
- Vyazovskiy, V.V., Harris, K.D., 2013. Sleep and the single neuron: the role of global slow oscillations in individual cell rest. *Nat. Rev. Neurosci.* 14, 443–451. <https://doi.org/10.1038/nrn3494>
- Vyazovskiy, V.V., Tobler, I., 2005. Theta activity in the waking EEG is a marker of sleep propensity in the rat. *Brain Res.* 1050, 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.05.022>
- Wagner, U., Gais, S., Born, J., 2001. Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 8, 112–119. <https://doi.org/10.1101/lm.36801>
- Wagner, U., Hallschmid, M., Rasch, B., Born, J., 2006. Brief Sleep After Learning Keeps Emotional Memories Alive for Years. *Biol. Psychiatry* 60, 788–790. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.061>
- Wagner, U., Hallschmid, M., Verleger, R., Born, J., 2003. Signs of REM sleep dependent enhancement of implicit face memory: a repetition priming study. *Biol. Psychol.* 62, 197–210.
- Wagner, U., Kashyap, N., Diekelmann, S., Born, J., 2007. The impact of post-learning sleep vs. wakefulness on recognition memory for faces with different facial expressions. *Neurobiol. Learn. Mem.* 87, 679–687. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.01.004>
- Walker, M.P., Stickgold, R., 2006. Sleep, Memory, and Plasticity. *Annu. Rev. Psychol.* 57, 139–166. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.56.091103.070307>
- Walker, M.P., van der Helm, E., 2009a. Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing. *Psychol. Bull.* 135, 731–748. <https://doi.org/10.1037/a0016570>
- Walker, M.P., van der Helm, E., 2009b. Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing. *Psychol. Bull.* 135, 731–748. <https://doi.org/10.1037/a0016570>
- Walker, P., Carrive, P., 2003. Role of ventrolateral periaqueductal gray neurons in the behavioral and cardiovascular responses to contextual conditioned fear and poststress recovery. *Neuroscience* 116, 897–912. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00744-3](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00744-3)

- Wang, X.-J., 2002. Pacemaker Neurons for the Theta Rhythm and Their Synchronization in the Septohippocampal Reciprocal Loop. *J. Neurophysiol.* 87, 889–900. <https://doi.org/10.1152/jn.00135.2001>
- Watson, B.O., Levenstein, D., Greene, J.P., Gelinas, J.N., Buzsáki, G., 2016. Network Homeostasis and State Dynamics of Neocortical Sleep. *Neuron* 90, 839–852. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.03.036>
- Wendler, E., Gaspar, J.C.C., Ferreira, T.L., Barbiero, J.K., Andreatini, R., Vital, M.A.B.F., Blaha, C.D., Winn, P., Da Cunha, C., 2014. The roles of the nucleus accumbens core, dorsomedial striatum, and dorsolateral striatum in learning: performance and extinction of Pavlovian fear-conditioned responses and instrumental avoidance responses. *Neurobiol. Learn. Mem.* 109, 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.11.009>
- Wilson, M.A., McNaughton, B.L., 1994. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 265, 676–679. <https://doi.org/10.1126/science.8036517>
- Winocur, G., 1990. Anterograde and retrograde amnesia in rats with dorsal hippocampal or dorsomedial thalamic lesions. *Behav. Brain Res.* 38, 145–154. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(90\)90012-4](https://doi.org/10.1016/0166-4328(90)90012-4)
- Winocur, G., Frankland, P.W., Sekeres, M., Fogel, S., Moscovitch, M., 2009. Changes in context-specificity during memory reconsolidation: selective effects of hippocampal lesions. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 16, 722–729. <https://doi.org/10.1101/lm.1447209>
- Winocur, G., McDonald, R.M., Moscovitch, M., 2001. Anterograde and retrograde amnesia in rats with large hippocampal lesions. *Hippocampus* 11, 18–26. [https://doi.org/10.1002/1098-1063\(2001\)11:1<18::AID-HIPO1016>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1098-1063(2001)11:1<18::AID-HIPO1016>3.0.CO;2-5)
- Winocur, G., Moscovitch, M., 2011. Memory transformation and systems consolidation. *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* 17, 766–780. <https://doi.org/10.1017/S1355617711000683>
- Winocur, G., Moscovitch, M., Bontempi, B., 2010a. Memory formation and long-term retention in humans and animals: Convergence towards a transformation account of hippocampal–neocortical interactions. *Neuropsychologia* 48, 2339–2356. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.04.016>
- Winocur, G., Moscovitch, M., Bontempi, B., 2010b. Memory formation and long-term retention in humans and animals: Convergence towards a transformation account of hippocampal–neocortical interactions. *Neuropsychologia* 48, 2339–2356. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.04.016>
- Winson, J., Abzug, C., 1977. Gating of neuronal transmission in the hippocampus: efficacy of transmission varies with behavioral state. *Science* 196, 1223–1225. <https://doi.org/10.1126/science.193192>
- Wöhr, M., Borta, A., Schwarting, R.K.W., 2005. Overt behavior and ultrasonic vocalization in a fear conditioning paradigm: A dose–response study in the rat. *Neurobiol. Learn. Mem.* 84, 228–240. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2005.07.004>
- Wright, C.I., Beijer, A.V., Groenewegen, H.J., 1996. Basal amygdaloid complex afferents to the rat nucleus accumbens are compartmentally organized. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 16, 1877–1893.
- Yang, C.R., Mogenson, G.J., 1984. Electrophysiological responses of neurones in the nucleus accumbens to hippocampal stimulation and the attenuation of the excitatory responses

- by the mesolimbic dopaminergic system. *Brain Res.* 324, 69–84. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(84\)90623-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(84)90623-1)
- Yang, F.-C., Liang, K.C., 2014. Interactions of the dorsal hippocampus, medial prefrontal cortex and nucleus accumbens in formation of fear memory: Difference in inhibitory avoidance learning and contextual fear conditioning. *Neurobiol. Learn. Mem., Stress and the regulation of memory: From basic mechanisms to clinical implications* 112, 186–194. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.07.017>
- Yasenkov, R., Deboer, T., 2012. Circadian modulation of sleep in rodents. *Prog. Brain Res.* 199, 203–218. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59427-3.00012-5>
- Yim, C.Y., Mogenson, G.J., 1982. Response of nucleus accumbens neurons to amygdala stimulation and its modification by dopamine. *Brain Res.* 239, 401–415. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)90518-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)90518-2)
- Yoo, S.-S., Gujar, N., Hu, P., Jolesz, F.A., Walker, M.P., 2007. The human emotional brain without sleep--a prefrontal amygdala disconnect. *Curr. Biol. CB* 17, R877-878. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.08.007>
- Yu, X., Ye, Z., Houston, C.M., Zecharia, A.Y., Ma, Y., Zhang, Z., Uygun, D.S., Parker, S., Vyssotski, A.L., Yustos, R., Franks, N.P., Brickley, S.G., Wisden, W., 2015. Wakefulness Is Governed by GABA and Histamine Cotransmission. *Neuron* 87, 164–178. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.06.003>
- Zahm, D.S., 2000. An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptive responding with emphasis on the nucleus accumbens. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 24, 85–105.
- Zahm, D.S., Brog, J.S., 1992. On the significance of subterritories in the “accumbens” part of the rat ventral striatum. *Neuroscience* 50, 751–767. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(92\)90202-D](https://doi.org/10.1016/0306-4522(92)90202-D)
- Zohar, D., Tzischinsky, O., Epstein, R., Lavie, P., 2005. The effects of sleep loss on medical residents’ emotional reactions to work events: a cognitive-energy model. *Sleep* 28, 47–54. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.1.47>