



HAL
open science

La mémoire épisodique ancienne chez le rat : caractéristiques, réseaux neuronaux et implication de la neurogenèse adulte olfactive et hippocampique

Anne Auguste

► **To cite this version:**

Anne Auguste. La mémoire épisodique ancienne chez le rat : caractéristiques, réseaux neuronaux et implication de la neurogenèse adulte olfactive et hippocampique. Neurosciences. Université de Lyon, 2020. Français. NNT : 2020LYSE1301 . tel-03482477

HAL Id: tel-03482477

<https://theses.hal.science/tel-03482477v1>

Submitted on 16 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 : 2020LYSE1301

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

opérée au sein de
L'Université Claude Bernard Lyon 1

École Doctorale 476
Neurosciences et Cognition

Spécialité de doctorat : Neurosciences

Soutenue publiquement le 15/12/2020, par :

Anne AUGUSTE

La mémoire épisodique ancienne chez le rat :

caractéristiques, réseaux neuronaux et
implication de la neurogenèse adulte olfactive et hippocampique

Devant le jury composé de :

MARIGHETTO, Aline Directrice de Recherche CNRS
TRONEL, Sophie Chargée de Recherche CNRS
BOURET, Sébastien Chargé de Recherche CNRS
MACALUSO, Emiliano Professeur des Universités – UCBL1
NICOLE, Olivier Chargé de Recherche CNRS
RAVEL, Nadine Directrice de Recherche CNRS
VEYRAC, Alexandra Chargée de Recherche CNRS

Rapporteuse
Rapporteuse
Examineur
Examineur
Examineur
Directrice de thèse
Co-directrice de thèse

Université Claude Bernard – LYON 1

Président de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALLIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	M. Jean-François MORNEX
Directeur Général des Services	M. Damien VERHAEGHE

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon-Est – Claude Bernard	Doyen : M. Gilles RODE
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud Charles. Mérieux	Doyenne : Mme Carole BURILLON
UFR d'Odontologie	Doyenne : Mme Dominique SEUX
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. Xavier PERROT
Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT

COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE

UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département Génie Electrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur M. Marc BUFFAT
UFR - Faculté des Sciences	Administrateur provisoire : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Ecole Polytechnique Universitaire Lyon 1	Directeur : Emmanuel PERRIN
Ecole Supérieure de Chimie, Physique, Electronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Administrateur Provisoire : M. Pierre CHAREYRON

RÉSUMÉ DE THÈSE

La mémoire épisodique ancienne chez le rat :

Caractéristiques, réseaux neuronaux et implication de la neurogenèse adulte olfactive et hippocampique

La mémoire épisodique consiste en la formation d'une représentation d'un évènement vécu sur ce qu'il s'est passé (« Quoi »), à quel endroit (« Où ») et dans quel contexte (« Quand/Dans quel contexte »). Cette mémoire riche en informations multisensorielles, se forme sans entraînement en permettant de singulariser des épisodes parfois proches et de s'en rappeler à très long terme. Ces caractéristiques essentielles n'ont jamais été modélisées simultanément chez l'animal, ce qui limite la recherche des mécanismes sous-tendant la formation et le rappel de ces souvenirs anciens si particuliers. Parmi les mécanismes de plasticité liés à l'apprentissage et à la mémoire, la neurogenèse adulte dans le bulbe olfactif (BO) et le gyrus denté (GD) de l'hippocampe a un rôle majeur dans différentes étapes de la consolidation. Cependant, son implication dans ces régions relativement différentes n'a jamais été comparée pour une mémoire incidente, complexe et ancienne comme la mémoire épisodique.

Premièrement, nous avons caractérisé la mémoire épisodique ancienne chez le rat grâce à un paradigme récemment développé dans l'équipe. Les rats sont exposés à deux épisodes de vie durant lesquels ils forment une mémoire épisodique associant des informations olfactives, spatiales et contextuelles. Malgré une sensibilité aux interférences lors du rappel, cette mémoire est robuste car la majorité des rats se souviennent des épisodes à très long terme. Mais comme chez l'Homme, le contenu du souvenir varie en fonction des individus. Les différents profils de mémoire obtenus étant stables, reproductibles et sous-tendus par des réponses comportementales différentes, nous avons cherché leur origine. Un travail de modélisation croisant des variables de l'encodage et du rappel des épisodes a révélé l'importance de l'expérience individuelle de la valeur négative liée à l'odeur dès le premier épisode pour le rappel d'une association épisodique complète à très long terme.

Deuxièmement, grâce à une analyse d'imagerie cellulaire de *c-Fos* et *Zif268* dans 23 régions cérébrales de rats ayant différents profils mnésiques, nous avons déterminé les réseaux cérébraux associés au rappel du souvenir épisodique ancien en fonction de son contenu. Alors que le rappel épisodique incomplet de type *Where* recrute un réseau cérébral relativement restreint (cortex orbitofrontal latéral, rétrosplénial antérieur, l'intégralité de l'hippocampe dorsal et l'habenula), le rappel d'une mémoire épisodique complète *WWW* recrute un réseau large incluant des régions impliquées dans le traitement de l'information olfactive, un motif cortical étendu comprenant l'orbitofrontal, le préfrontal et le rétrosplénial, une grande partie de l'hippocampe dorsal, le cortex entorhinal latéral et l'habenula. La différence entre le réseau de la recollection épisodique complète *versus* incomplète est basée sur l'activation de régions impliquées dans le traitement émotionnel des informations (cortex orbitofrontal médian, CA1 ventral et amygdale basolatérale), dont le recrutement est directement corrélé au niveau de performances de recollection. Une analyse de connectivité fonctionnelle de graphes montre des réseaux de communication différents selon si le souvenir est complet ou non, et selon si l'on considère les réseaux activés lors du rappel reflétant l'état du souvenir (*c-Fos*) *versus* les réseaux induisant de la plasticité synaptique qui reflèteraient plus le devenir du souvenir post-rappel (*Zif268*).

Troisièmement, nous avons déterminé le rôle de la neurogenèse adulte dans le BO *versus* le GD dans la formation et le rappel d'une mémoire épisodique ancienne. Nous montrons en imagerie cellulaire que les neurones néoformés de ces aires cérébrales ne sont pas recrutés de la même manière durant la formation *versus* le rappel d'une mémoire épisodique ancienne. Alors que seuls les nouveaux neurones du GD dorsal sont sélectionnés au moment de l'encodage pour survivre à long terme, la survie des nouveaux neurones du GD ventral est corrélée avec la précision du souvenir gardé en mémoire, et les nouveaux neurones du BO sont spécifiquement recrutés lors du rappel épisodique ancien.

Enfin, grâce au développement d'un nouveau modèle de blocage de la neurogenèse adulte avec un système SARRP (*Small Animal Radiation Research Platform*), nous montrons une altération sévère de la recollection épisodique chez l'ensemble des rats irradiés. Alors que la neurogenèse dans le GD semble importante pour se rappeler d'un souvenir épisodique intégrant la dimension spatiale et olfactive, la neurogenèse dans le BO a un rôle clé dans la signification même de l'association épisodique, et son altération compromet le rappel de l'ensemble du souvenir.

Mots clés : mémoire épisodique ancienne, profils individuels de recollection, réseau hippocampo-préfrontal, gènes immédiats précoces, connectivité fonctionnelle, neurogenèse adulte hippocampique, neurogenèse adulte olfactive, recrutement des nouveaux neurones, SARRP

Remote episodic memory in rats:

Characteristics, brain networks and role of olfactory and hippocampal adult neurogenesis

Episodic memory reflects the ability to recollect information of a personal event about “what” happened, “where” and “when or in which context”. This memory, complex in terms of multisensory information, makes possible to singularize closed episodes, emerges without training and is long-lasting in time. These essential characteristics have never been used simultaneously in animal models, limiting our understanding of mechanisms that underlie the formation and recall of these particular remote memories. Among mechanisms of plasticity related to learning and memory, adult neurogenesis in the olfactory bulb (OB) and dentate gyrus (DG) of the hippocampus has a major role in different consolidation processes. However, its role in these different brain regions has never been compared for incidental, complex and remote memory, such as episodic memory.

First, we have characterized remote episodic memory in rats using a paradigm recently developed by our team. Rats are exposed to two life episodes during which they form an episodic memory association of olfactory, spatial and contextual information. Despite a high sensibility to interference during recall, this memory is robust since most rats remember episodes over a long period of time, but as in humans, content of the memory varies according to individual. As different memory profiles are stable, reproducible and related to significant behavioural response, we sought their origin. A computational model correlating data of episode encoding with data of recall revealed the critical importance from the first episode of the individual experience of negative value related to odour for a complete episodic memory recollection.

Second, by using cellular imaging of *c-Fos* and *Zif268* in 23 brain regions of rats with different memory profiles, we have determined brain networks which are associated with recall of remote episodic memory according to its content. Incomplete episodic recall of rats with *Where* profile recruits a restricted brain network including lateral orbitofrontal and anterior retrosplenial cortex, the entire dorsal hippocampus and habenula. In contrast, recall of a complete *WWW* episodic memory involves a wide brain network encompassing areas of olfactory information processing, a large cortical motif including the orbitofrontal, prefrontal and retrosplenial, a large part of the dorsal hippocampus, the lateral entorhinal cortex and the habenula. The major difference between the complete *versus* incomplete episodic recollection network is based on the activation of regions involved in emotional information processing (medial orbitofrontal cortex, ventral CA1 and basolateral amygdala), whose recruitment is directly correlated with the accuracy of integrated recollection performance. Using graph theory, we show different brain communication networks depending on whether the memory is complete or not, and depending on brain networks activated during recall reflecting the state of the memory (*c-Fos*) *versus* networks inducing synaptic plasticity that would reflect post-recall fate of memory (*Zif268*).

Thirdly, we determined the role of adult neurogenesis in OB *versus* DG in the formation and recall of remote episodic memory. By using cellular imaging analysis, we show that newly generated neurons in these different brain areas are differently recruited during the formation *versus* recall of remote episodic memory. While only dorsal DG newborn neurons are selected during episode encoding for long-term survival, the survival of ventral DG newborn neurons is correlated with the accuracy of memory retention, and new neurons in the OB newborn are specifically recruited during recall of memory.

Finally, by developing a new model of adult neurogenesis suppression with Small Animal Radiation Research Platform (SARRP) system, we show a severe alteration of episodic recollection in all irradiated rats. While adult neurogenesis in the GD is important during recall episodic memory for integrating spatial and olfactory component, adult neurogenesis in the OB has a key role in the meaning of the episodic association, and its alteration compromises the recall of the whole memory.

Keywords: remote episodic memory, individual recollection profiles, hippocampo-prefrontal networks, Immediate Early Genes, graph theory, hippocampal adult neurogenesis, olfactory adult neurogenesis, newborn neurons recruitment, SARRP.

COMMUNICATIONS
SCIENTIFIQUES

PUBLICATIONS EN PRÉPARATION

Auguste A, Gros A, Meunier D, Fourcaud-Trocmé N, Garcia S, Messaoudi B, Thevenet M, Ravel N, Veyrac A. Determinants of the remote episodic memory in rats: from behavioral characteristic to brain networks. **En préparation.**

Auguste A, Gros A, Mitton G, Litaudon P, Garcia S, Messaoudi B, Thevenet M, Pouzoulet F, Ravel N, Veyrac A. When newborn neurons of the two sites of adult neurogenesis differently sculpt a remote episodic memory. **En préparation.**

PRÉSENTATIONS ORALES

Auguste A, Gros A, Messaoudi B, Thevenet M, Garcia S, Ravel N, Veyrac A. **(2017)** Un nouveau protocole pour étudier les circuits de la mémoire épisodique à très long terme chez le rat. *GDR MEMOIRE*. 10-14 avril, Porquerolles, France.

PRÉSENTATIONS AFFICHÉES

Auguste A, Gervasoni D, Messaoudi B, Thevenet M, Garcia S, Laroche S, Veyrac A, Ravel N **(2017)** A new task to describe long-term episodic memory networks in the rat. *European Brain and Behavioral Society Meeting*, 8-11 septembre, Bilbao, Espagne.

Auguste A, Gros A, Messaoudi B, Thevenet M, Garcia S, Ravel N, Veyrac A. **(2019)** Remote episodic memory in rats: from individual behavioral recollection profiles to brain networks. *European Brain and Behavior Society*. 21-24 septembre, Prague, République Tchèque

Gros A, **Auguste A**, Messaoudi B, Garcia S, Ravel N, Veyrac A. **(2019)** Boosting remote episodic memory in rodents: Memory reactivation versus memory-modulating event. *European Brain and Behavior Society*. Septembre 2019, Prague, République Tchèque.

REMERCIEMENTS

Pour commencer, je souhaite remercier l'Observatoire B2V des Mémoires. Merci d'avoir soutenu financièrement ce beau projet de recherche et surtout de m'avoir fait confiance et sélectionné pour la bourse doctorale 2016 ! Cette thèse n'aurait pas pu voir le jour sans vous.

MERCI AUX MEMBRES DU JURY ET CST

Je souhaite ensuite remercier chaleureusement tous les membres de mon jury de thèse qui ont évalué mon travail et qui ont apporté un regard nouveau sur ces données. Je vous remercie aussi et surtout pour cette belle (et longue) discussion à la suite de la soutenance ! Finalement, j'aurai apprécié qu'elle dure plus longtemps ! Quoi qu'il en soit, vos réflexions ont été prises avec joie et nous ont permis d'aller encore plus loin. Un grand merci spécialement à Aline et à Sophie d'avoir accepté votre rôle de rapporteur, d'avoir pris le temps de lire cette thèse et surtout pour vos retours si positifs.

Merci à Claire (Rampon) et Gaël (Malleret), membres récurrents de mon « Comité de Suivi de Thèse » ou « Comité de Suivi Individuel Doctoral ». Merci pour votre expertise, nos discussions et vos remarques qui nous ont aidé tout au long de ces quatre années.

MERCI A MES DEUX CHEFS

Tellement différentes, vous m'avez toutes deux apporter beaucoup ! Et bien que ce soit impossible de tout dire, je vais tenter quelques lignes :)

Nadine, je tiens à te remercier personnellement de m'avoir « recrutée » quand d'autres m'ont lâché. Finalement, après avoir découvert le monde de la mémoire avec toi, je ne pense plus jamais m'orienter sur les tumeurs cérébrales ^^ . Donc merci de m'avoir secouru scientifiquement au bon moment et de m'avoir initié à tous ces aspects plus cognitifs ! Je te remercie aussi pour toutes nos belles discussions, qu'elles aient été scientifiques, personnelles ou culinaires ! Je pense tout de même que nous en auront d'autres à l'avenir. Merci aussi pour ta gentillesse, ta générosité et surtout pour ta zénitude infaillible lors des maxi bugs de l'EpisodiCage, des manip canicules, des mauvais systèmes de distribution d'eau, des pertes de diapo de soutenance ou autres événements dont je me serais bien passé à certains moments...Merci aussi pour ta disponibilité impressionnante, que ce soit lors de weekend de manip (merci d'ailleurs pour les resto offerts), les bib à donner, les aides pour les oraux ou entretiens, et j'en passe... Merci pour tout Nadine, tu es une personne extra et je suis plus que ravie d'avoir fait ce bout de chemin avec toi !

Alex, je te remercie de m'avoir si bien formé et encadré tout au long de la thèse. Grâce à toi, j'ai appris à gérer au mieux un grand nombre de choses inhérentes à la recherche. Que ce soit au niveau de la réflexion scientifique via nos nombreux débats (plus enflammés les uns que les autres), au niveau de la communication via tous tes retours et conseils lors des différents oraux ou lors de la rédaction de thèse, au niveau technique via l'aide apportée lors des analyses cellulaires ou encore au niveau personnel. En plus de cet accompagnement riche qui m'a permis de questionner et améliorés tous mes acquis, tu as su me laisser en autonomie. Tout ça fait que j'ai pris gout progressivement à la recherche. Il y a plus de 4 ans maintenant, j'ai un peu débarqué par hasard dans la recherche. Mais cette dernière année de thèse à tes côtés m'a motivé plus que jamais pour continuer et m'épanouir en Neurosciences. Merci pour tout à toi aussi Alex, je suis heureuse que nos chemins se soient « croisés ».

MERCI A TOUT LE « STAFF »

Merci Hervé pour toutes nos discussions plus drôles les unes que les autres, les appels/dépannages en plein confinement, en post-confinement, en re-confinement, en re-déconfinement (un cercle sans fin) et surtout pour ton pep's si magique ! J'attends avec impatience le stage de forgerie ! J'ai envie de boucler ces remerciements avec « Vive a'daube » !

Merci Sam pour ta « motivation sans fin » dans l'analyse et l'évolution des scripts ahahaha. Non, plus sérieusement, merci pour ta réactivité et ton aide qui ont été cruciales ! Merci aussi pour ton humour cramoisi comme on les aime, la découverte de Marza et d'autres joyusetés !

Merci Pierre-Em pour ton smile, ton aide et tout ça sans passer par les tickets ^^ (valables aussi pour Hervé ^^) hâte de te revoir en chemise pour ton prochain oral ! Tu vas tout déchirer !

Merci Bel ! Merci pour toute l'aide pour l'EpisodiCage ! Grace à toi, je sais faire des soudures, calibrer et scripter tout ce qu'il faut pour gérer des olfacto, des pipettes, des boissons... Merci de m'avoir bien coaché et d'avoir été super dispo ! Un plaisir !

Merci Marc pour la formation Volcan. Merci pour ta joie de vivre, ta gentillesse et aussi et surtout pour les bons plans vin ! Je veux bien rester dans la boucle !

Merci Sylvain pour le nombre de fois incalculable où j'ai oublié mon badge, déclenché l'alarme du labo, pris des masques... Merci aussi pour l'aide avec la fuite de gaz...

Un grand merci à David ! Tout d'abord, je te remercie de m'avoir fait découvrir et de m'avoir expliqué la connectivité fonctionnelle ! J'ai vraiment pris plaisir à bosser là-dessus avec toi. Et même si tu es à Marseille, j'apprécie vraiment ta disponibilité pour faire avancer les choses. Je te remercie aussi pour nos apéros communs et pour les discussions.

Merci à Nico pour toute l'analyse de modélisation. JE suis plus que ravie que cette partie ai fait l'unanimité ! Donc merci pour tout !

Merci Ounsa ! Merci à toi pour nos nombreuses discussions (qui vont clairement me manquer) ! Merci aussi de t'être si bien occupé de mes ratons d'amour à Gerland et merci pour ton aide régulière !

Merci Brigitte ! Alalalala comment allons-nous faire l'une sans l'autre ??? Franchement je me le demande ! En tout cas, je te remercie pour ta gentillesse extrême, pour ta bonne humeur et ton envie de la transmettre ! Merci aussi pour les plus merveilleuses commandes (Finalement, ne vaut-il mieux pas 1000 ballons plutôt que 1000 lamelles en verre ?). Trêve de plaisanterie, bien que le sort ait été contre nous, merci pour ta ténacité et tes négociations !

Merci à Florence pour ton peps et pour la gestion des crises ! Merci à Romain aussi pour ton aide et ton humour malgré toi !

MERCI A L'EQUIPE

Merci à toute l'équipe pour la bienveillance et l'humour dont chacun a fait preuve ! Avec une mention spéciale à Corine pour nous avoir nourri pendant les déconfinements (Vive le Berri !), Anne-Marie pour ta gentillesse, Nathalie pour ta passion des plantes, Philippe pour tes discussions et anecdotes, Karyn qui a un humour remarquable, Emma et Damien pour les pauses clopes, et d'autres !

Merci Petite Alex pour ta présence et surtout pour ta super personnalité qui me fera toujours rêver ! Merci pour ton humour et tes débats sans fin, merci de m'avoir aidé pendant la thèse et surtout merci d'être comme tu es !

Merci Micka ! Le gars le plus bavard que je connaisse ! Merci pour ces pauses-clopes revitalisantes ou j'ai découvert le plus passionné de tous ! Merci pour ta simplicité et ton regard de tolérance ! Un écrin de détente ces pauses avec toi !

Merci à tous ceux du bureau (108 à Gerland ou B115 au Neurocampus) : Lise, Baptise, Maryne, Maxime, Lucile et le petit dernier Valentin ! Vous avez été une vraie famille et un vrai exutoire (#sorry) pendant ces 4 années ! Je ne sais pas trop comment organiser tout ça, donc contrairement au reste de la thèse, on va faire un peu à l'arrache en commençant tout simplement par les choses dont je me rappelle (de plus, il ne me reste plus qu'une heure avant d'envoyer la version finale de la thèse...). Baptiste et Maxime, merci pour nos concours de « qui à la tasse la moins propre » (variante possible avec les couverts), pour nos réserves de bonbons-gâteaux-chocolats globalement sans fin, pour notre passion commune du kebab et de la malbouffe, mais aussi pour tous les bons plats partagés (merci les 1400 balles de trucs malsains répertoriés sur notre tricount) ! Merci Lucile d'avoir rejoint le clan au départ de Baptiste ! Tu as aussi un bon niveau ! Et merci Lise d'avoir été là au tout début, au moment des subways ! Maryne, merci pour ta zénitude et ton calme. En gros merci d'avoir supporté mes « râpages » récurrents et de m'avoir apporté gaité et sérénité à tout moment ! Merci de m'avoir fait découvrir le monde du tofu et des graines (de shia, de quinoa, de courge, de tournesol...), les jeux unlock et de m'avoir « inceptionnisé » avec ton yoga (ça a fini par marché, cf. point suivant) ! Merci à Lucile et Maxime pour ces nombreuses séances de yoga préprandial en salle F28, F24, F23c, F23d, F22...! Promis Maxime, on t'offre un tapis pour ta soutenance ! Merci à tous de m'avoir soutenu à chaque perte de trousseaux de clefs, de carte bleue, de carte tout-court, et donc de m'avoir pas mal avancé et de m'avoir ouvert pendant 4 ans les portes/portails du labo au moment opportun ! Sorry Baptiste, mais merci d'être une réserve sans fin de graines de pavot et de sésame ! Qu'est-ce que tu m'auras fait rire ! Merci aussi à ta chère et tendre Béné qui dépote bien ! Merci Maxime, j'ai enfin rencontré un bon gros râleur ! Merci pour ton pouf si pratique pour les tentatives de siestes discrétos, merci pour les dégustations de vins, les weekend-confinés au labo, les soirées avec ML (que je remercie aussi, tu me fais rêver !), et les sorties vélo. Lucile, merci pour tes petits gestes, merci entre autres pour le cheval et les mots que tu colles de partout. Sans toi, le B115 serait tout vide ! Merci à tous pour votre humour tout pourri et réconfortant ! Merci aussi à tous pour les soirées bar, pour les resto normaux ou resto végétariens (si, si c'est vrai), pour les danses sur les tables, pour les repas du midi, pour les relais H, les bars à salade, et les pauses « clope » ! Bref je vous kiff !

MERCI A MA FAMILLE ET A MES POTOS

Je pensais faire de longs remerciements bien personnalisés pour tous ceux qui m'ont accompagné depuis le début, mais en fait il me faudrait 300 pages de plus...Au final, cette thèse n'aurait pas pu se faire sans les vrais de vrais qui ont entendu et subis pendant quatre ans tous les succès, les échecs, les excitations, les impatiences, les peurs, les stress, les points positifs,

les points négatifs, tous les succès et les échecs, toutes les joies et déceptions...Je tiens donc à remercier tous les non chercheurs qui ont quand même vécu par procuration mon quotidien de chercheuse bipolaire...

Merci à mes parents de m'avoir laissé le temps de trouver ma voie (qui plus est, pas dans le bâtiment). Merci pour tout le cadre et le cocon que vous nous avez offert ! Vous êtes les meilleurs ! Merci à mes frères et sœurs, beaux-frères et belle-sœur qui vendent tous du rêve ! Vous êtes juste parfait ! Merci pour tous nos moments de partages sérieux et moins sérieux. Merci à mes neveux et nièces de me faire rire à chaque fois que je vous vois ! Merci à ma belle-famille pour sa générosité, sa sérénité et ses belles attentions ! Je remercie donc toute ma famille pour sa gentillesse, son humour sans fin, pour les repas de famille endiablé, les soirées, les débats, les voyages. Merci aussi à tout le reste de ma famille, qu'ils soient encore là ou non. En somme merci à toute ma famille qui a fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

Merci ensuite à tous mes potos ! Merci les Dumoncreu pour les voyages, l'accueil dans votre écrin de verdure, les restos, les jeux, les soirées endiablées (#Casadopesgador), votre bonne humeur et votre humour ! Merci Colin, poto depuis la L1 ! J'adore nos discussions, et tu me feras toujours autant rire ! Merci à Maelle d'être venue chez nous ! Une sacrée découverte ! Finalement, c'est toi la meilleure d'avoir supporté ma rédaction de thèse et d'avoir aidé Val ^^.

Merci à Anaïs pour tous tes messages, appels à papoter, appel à apéro et pour ton humour noir et sans fin ! Merci Marine d'avoir le pep's pour se déchaîner et pour les virés ! Merci Damien, Camille, Clément, Anaïs, Marine, Nassim et Naïla pour votre humour à couper le souffle, pour les weekends/semaines de vacances annuels et pour tous les apéros qui ont ponctué très régulièrement cette thèse ! Merci aussi à tout le groupe Grégwar (Nahim, Fritz, Morgan, Julie, Charley, Clément, Chloé, Joris, Marylou). Merci pour tous les festivals, anniversaires, pendaisons de crémaillère, soirées tarot qu'on a fait ensemble ! Merci aussi à Sab et Alice, les potes les plus vieux que j'ai ! On se reverra un jour, promis ^^ (#mercicovid). Merci aussi à Amandine d'avoir été un rayon de soleil dans ma jeunesse !

Merci enfin au plus gentil, au plus brave, au plus fort et au plus patient de tous.....Val ! Merci à toi de m'accompagner depuis je ne sais plus quand (la date change chaque année, c'est compliqué). Merci pour toutes nos virées, nos moments à deux ou avec tous ceux cités plus hauts ! Merci du fond du cœur d'être là, d'être toi et d'être toujours (ou presque) à l'écoute et d'être toujours drôle, même malgré toi ! Merci d'être le plus tolérant et le plus patient de tous ! Merci pour tout, et plus encore. LYMCA.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ DE THÈSE	1
COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES	5
REMERCIEMENTS	9
TABLE DES MATIÈRES	15
TABLES DES FIGURES ET TABLEAUX	23
GLOSSAIRE	29
CONTEXTE SCIENTIFIQUE	35
CHAPITRE 1. CONCEPTS ET MODÈLES DE LA MÉMOIRE, PARTICULARITÉS DE LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE	37
I. QU'EST-CE QUE LA MÉMOIRE ?	37
II. LA MÉMOIRE : DES CONCEPTS ET MODÈLES EN ÉVOLUTION PERMANENTE	37
A. Mémoire à court terme <i>versus</i> mémoire à long terme	38
B. Apports de la Neurobiologie	39
C. Modèle de mémoire à long terme de Larry Squire	40
C1. La mémoire non déclarative ou implicite	41
C2. La mémoire déclarative ou explicite	41
D. Modèle de Baddeley et Hitch	42
E. Modèle MNESIS de Eustache et Desgranges	44
III. LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE	45
A. Les caractéristiques de la mémoire épisodique humaine	46
B. Étude de la mémoire épisodique chez l'Homme	47
B1. Les approches autobiographiques	47
B2. Les approches de laboratoire	47
B3. Les approches épisodiques contrôlées	48
B4. Les apports et les limites des modèles chez l'Homme	49
C. Découverte de la mémoire épisodique chez l'animal	50
D. Modélisation de la mémoire épisodique chez le rongeur de laboratoire	51
D1. Représentation intégrée de l'association What-Where-When et flexibilité	51
D2. Une mémoire incidente qui ne nécessite pas d'entraînement	53
D3. Voyage dans le temps et reviviscence	54
D4. Utilisation des informations contextuelles dans le souvenir épisodique	56
D5. Devenir de la mémoire épisodique avec le temps	57
LES QUESTIONS QUI SE POSENT SUR LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE CHEZ LE RAT	60
CHAPITRE 2. LES ENGRAMMES DE LA MÉMOIRE	61
I. LES AIRES CÉRÉBRALES IMPLIQUÉES DANS LA MÉMOIRE DÉCLARATIVE	62
A. Les aires du lobe temporal médian	62
A1. Anatomie et cytoarchitecture	62
A2. Connectivité de la formation hippocampique	64
➤ Afférences corticales et sous-corticales indirectes	64
➤ Connexions intrinsèques	65

➤ Efférences corticales et sous corticales	66
➤ Axe septo-temporal de l'hippocampe et fonctions	66
A3. Lobe temporal médian et processus mnésiques	67
➤ Théorie des cartes cognitives : représentation spatiale dans le LTM	67
➤ D'une mémoire spatiale à une mémoire associative : Modèle « Binding of Items and Context »	69
➤ Théorie de l'index hippocampique et renforcement de la trace mnésique corticale	71
B. Le cortex préfrontal	72
B1. Anatomie et cytoarchitecture des cortex préfrontaux	73
B2. Le cortex préfrontal médian	74
➤ Connectivité du cortex préfrontal médian	74
➤ Fonctions cognitives du cortex préfrontal médian	76
B3. Le cortex orbitofrontal	77
➤ Structure et connectivité du cortex orbitofrontal	77
➤ Fonctions du cortex orbitofrontal	78
II. LA CONSOLIDATION DE LA TRACE MNÉSIQUE A L'ÉCHELLE CELLULAIRE	78
A. Consolidation cellulaire et plasticité synaptique	78
B. Déterminants cellulaires et moléculaires de la plasticité synaptique	80
B1. Activation des récepteurs NMDA post-synaptiques	81
B2. Mécanismes précoces de la potentialisation à long terme	81
B3. Mécanismes tardifs et durables de la potentialisation à long terme	81
B4. Mécanismes de la dépression à long terme	82
C. Implications de la potentialisation à long terme dans les processus mnésiques	83
D. Conclusions	84
III. LA CONSOLIDATION DE SYSTÈMES	85
A. Modèle standard de la consolidation : ses arguments et ses extensions	85
A1. L'hippocampe, une structure qui se désengage au cours du temps	86
A2. Le cortex préfrontal médian dans les mémoires anciennes	87
A3. Rôle de l'hippocampe dans la consolidation de la trace mnésique corticale	88
A4. La théorie des schémas	90
B. La théorie des traces multiples : conception et évolution	91
B1. Amnésie rétrograde totale et souvenirs liés à leur contexte	91
B2. La théorie des traces multiples	92
B3. La théorie de la transformation de la trace	94
LES QUESTIONS QUI SE POSENT SUR LES RÉSEAUX CÉRÉBRAUX IMPLIQUÉS DANS LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE A TRÈS LONG TERME ?	95
CHAPITRE 3. LA NEUROGENÈSE ADULTE, UNE FORME DE PLASTICITÉ IMPORTANTE POUR LA CONSOLIDATION DE LA MÉMOIRE	97
I. LA NEUROGENÈSE ADULTE OU L'ÉBRANLEMENT DE PLUSIEURS DOGMES	97
A. Sa découverte	97
B. Les niches neurogéniques adultes	99
C. La neurogenèse adulte chez l'humain, un nouveau dogme à ébranler ?	100
II. LES CARACTÉRISTIQUES DES AIRES INTÉGRANT DE NOUVEAUX NEURONES	104
A. Le gyrus denté de l'hippocampe	104
A1. Organisation anatomique	104
A2. Connectivité du gyrus denté	105

A3. Les fonctions du gyrus denté	106
B. Le système olfactif	107
B1. Détection des molécules odorantes dans l'épithélium olfactif	108
B2. Le bulbe olfactif : anatomie fonctionnelle et connectivité intrinsèque	109
B3. Connectivité fonctionnelle extrinsèque du bulbe olfactif	112
B4. Rôle fonctionnel du bulbe olfactif	113
III. LA NEUROGENÈSE ADULTE HIPPOCAMPIQUE	115
A. De la formation à l'intégration fonctionnelle des nouveaux neurones dans le gyrus denté	115
A1. Formation des nouveaux neurones	116
A2. Maturation, intégration fonctionnelle et survie	117
A3. Régulation	120
B. Son rôle dans les processus d'apprentissage et de mémoire	121
B1. Corrélations entre le niveau de neurogenèse et les performances mnésiques	121
B2. Impacts de l'apprentissage et de la mémoire sur le niveau de la neurogenèse	122
B3. Recrutement des nouveaux neurones dans l'apprentissage et la mémoire	124
B4. Conséquences des manipulations de la neurogenèse sur l'apprentissage et la mémoire	126
B5. Rôle dans les processus de séparation de pattern	129
IV. LA NEUROGENÈSE ADULTE OLFACTIVE	130
A. De la formation à l'intégration des nouveaux neurones dans le bulbe olfactif	130
A1. Formation des nouveaux neurones	130
A2. Différenciation, maturation morphologique et synaptique	132
A3. Survie et intégration des nouveaux neurones olfactifs	134
B. Son rôle dans les fonctions olfactives	136
B1. Rôle dans les réponses innées en lien avec le comportement social	136
B2. Rôle dans les processus de détection, de discrimination et de reconnaissance spontanée des odeurs	137
B3. Rôle dans l'apprentissage perceptif olfactif	138
B4. Rôle dans l'apprentissage et la mémoire associative	139
C. Neurogenèse adulte olfactive et hippocampique : des similitudes ou des différences ?	140
LES QUESTIONS QUI SE POSENT SUR LE RÔLE RESPECTIF DE LA NEUROGENÈSE ADULTE OLFACTIVE ET HIPPOCAMPIQUE DANS LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE ?	142
OBJECTIFS DE LA THÈSE	143
RÉSULTATS	147
ETUDE 1. CARACTÉRISTIQUES COMPORTEMENTALES ET RÉSEAUX DE LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE CHEZ LE RAT	149
I. OBJECTIF 1 : LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE CHEZ LE RAT	149
A. Matériels et Méthodes	149
A1. Animaux	149
A2. Dispositif expérimental : l'EpisodiCage	150
➤ Fonctionnement de l'EpisodiCage	150
➤ Contrôle des paramètres et données recueillies	151
➤ Odorants et boissons	152

A3. Procédure comportementale : l'EpisodicTask	152
➤ Habituation à l'EpisodiCage et aux odeurs	152
➤ Sessions de Routine (R)	154
➤ Exposition limitée à deux épisodes de vie distincts (E1 et E2)	154
➤ Test de rappel à très long terme de l'épisode E2 (Test2p et Lt4p)	156
A4. Variables comportementales et analyses statistiques	156
➤ Mesure du nombre et de l'index des visites et des licks pour chaque configuration	156
➤ Détermination du type de réponse pour chaque configuration	157
➤ Performances individuelles et profils mnésiques	158
➤ Analyses statistiques du comportement	159
A5. Régressions linéaires multiples et modélisation	159
➤ Sélection des données comportementales de l'encodage.	159
➤ Modélisation par une approche descriptive	160
➤ Modélisation par une approche généralisatrice	161
B. Résultats	161
B1. Les rats sont-ils capables de se rappeler d'épisodes de vie à très long terme ?	161
B2. Les rats ont-ils tous gardé le même souvenir de l'épisode vécu ?	163
B3. Quelle est l'origine des différents profils mnésiques obtenus ?	167
B4. Le mémoire épisodique ancienne est-elle suffisamment robuste pour faire face à des interférences lors du rappel ?	169
II. OBJECTIF 2 : LES RÉSEAUX DE LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE	171
A. Matériels et méthodes	171
A1. Groupes expérimentaux	171
A2. Prélèvement et préparation des tissus cérébraux	172
A3. Immunohistochimie de c-Fos et Zif268	172
A4. Quantification et cartographie des cellules c-Fos ou Zif268 positives	172
A5. Analyse de connectivité fonctionnelle à partir de l'expression de c-Fos et Zif268	174
B. Résultats	175
B1. Aires cérébrales recrutées à très long terme en fonction du contenu du souvenir	175
➤ Réseau cérébral de rats ayant un souvenir épisodique ancien incomplet de type Where	176
➤ Réseau cérébral recruté de rats ayant un souvenir ancien complet de type WWW	177
➤ Réseau cérébral qui sous-tend les processus de recollection épisodique à très long terme	179
B2. Connectivité fonctionnelle associée au rappel d'un souvenir épisodique ancien	183
CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE 1	188
ETUDE 2. RÔLE RESPECTIF DE LA NEUROGENÈSE ADULTE OLFACTIVE ET HIPPOCAMPIQUE DANS LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE	191
I. OBJECTIF 3 : RECRUTEMENT DES NOUVEAUX NEURONES DANS LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE	192
A. Matériels et Méthodes	192
A1. Procédures et analyses comportementales	192
➤ Animaux	192
➤ Procédures et analyses comportementales	192
➤ Marquage des nouveaux neurones	193
➤ Prélèvement et préparation des tissus cérébraux	194

A2. Marquage des nouveaux neurones adultes	194
➤ Immunohistochimie des cellules BrdU	194
➤ Quantification en stéréologie des cellules BrdU positives	195
➤ Analyse en microscopie confocale des triples marquages	196
➤ Analyses statistiques	196
B. Résultats	197
B1. Performances d'encodage et de rappel d'une mémoire épisodique ancienne	197
B2. Les neurones néoformés sont-ils sélectionnés pour survivre lors de la formation d'une mémoire épisodique	198
B3. Les nouveaux neurones adultes qui ont participé à l'encodage des épisodes sont-ils activés lors du rappel à très long terme ?	200
B4. Synthèse des résultats	202
II. OBJECTIF 4 : IMPACT DU BLOCAGE DE LA NEUROGENÈSE ADULTE DANS LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE	203
A. Méthodes	203
A1. Développement et validation d'un nouveau modèle d'irradiation en SARRP	203
A2. Réalisation d'un atlas d'images scanner CT-IRM	204
A2. Plan de traitement en SARRP	205
A3. Validation du modèle d'irradiation SARRP	206
A4. Déroulement de la tâche de mémoire épisodique sur les rats irradiés	209
B. Résultats	211
B1. Quel est l'impact de l'irradiation sur le comportement global des rats ?	211
B2. Quel est l'effet du blocage de la neurogenèse adulte sur l'encodage épisodique ?	212
B3. Quel est l'effet du blocage de la neurogenèse adulte dans le BO versus le GD sur le rappel d'une mémoire épisodique ancienne ?	214
CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE 2	216
DISCUSSION GÉNÉRALE	217
I. LE DEVENIR DE LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE À TRÈS LONG TERME	219
A. L'EpisodicTask, un paradigme au plus proche de la mémoire épisodique humaine ?	220
B. La robustesse et la sensibilité de la mémoire épisodique au cours du temps	222
C. Comment évolue le souvenir de l'épisode au cours du temps ?	225
II. LES ENGRAMMES DE LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE	227
A. Regard critique sur le groupe contrôle <i>Routine</i>	227
B. Les acteurs privilégiés de l'engramme de la mémoire épisodique ancienne	229
B1. Un réseau cérébral restreint pour un rappel épisodique incomplet	229
B2. Un réseau cérébral large pour un rappel épisodique complet	230
B3. Devenir et transformation de la trace mnésique au cours du temps	231
C. Les coopérations cérébrales au sein des réseaux de la mémoire épisodique ancienne	233
D. Le rôle des aspects émotionnels dans la recollection épisodique complète	235
III. LES NOUVEAUX NEURONES ADULTES, DES ACTEURS PRIVILÉGIÉS DE L'ENGRAMME DE LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE	237
A. Retour sur les aspects méthodologiques utilisés	238
A1. Méthodes d'évaluation du recrutement des nouveaux neurones adultes	238
A2. Méthode de blocage de la neurogenèse adulte	239
B. Rôle des nouveaux neurones hippocampiques dans la mémoire épisodique ancienne	241

B1. Les conditions du recrutement des nouveaux neurones du GD dorsal	241
B2. Les conditions du recrutement des nouveaux neurones du GD ventral	242
B3. Les conséquences de l'absence des nouveaux neurones hippocampiques	243
C. Rôle des nouveaux neurones olfactifs dans la mémoire épisodique ancienne	244
C1. Les conditions du recrutement fonctionnel des nouveaux neurones olfactifs	244
C2. Les conséquences de l'absence des nouveaux neurones du BO	246

BIBLIOGRAPHIE **249**

TABLES DES FIGURES ET TABLEAUX

FIGURES

FIGURE 1. MODÈLE DE MÉMOIRES SÉQUENTIELLES D'ATKINSON-SHIFFRIN	39
FIGURE 2. MODÈLE D'ORGANISATION HIÉRARCHIQUE DE LA MÉMOIRE À LONG TERME DE SQUIRE	40
FIGURE 3. MODÈLE DE MÉMOIRE MULTI-COMPOSANTES DE BADDELEY	43
FIGURE 4. MNESIS : UN MODÈLE D'ORGANISATION INTERACTIVE ET RECONSTRUCTIVE DE LA MÉMOIRE	45
FIGURE 5. EXPÉRIENCE DE CACHE D'ALIMENTS CHEZ LE GEAI BUISSONNIER DE CLAYTON ET DICKINSON.....	51
FIGURE 6. TÂCHE DE MÉMOIRE ÉPISODIQUE EN LABYRINTHE RADIAL PROPOSÉE PAR BABB ET CRYSTAL.....	52
FIGURE 7. TÂCHE DE MÉMOIRE ÉPISODIQUE INCIDENTE PROPOSÉE PAR KART-TEKE ET COLLÈGUES	54
FIGURE 8. TÂCHE DE MÉMOIRE ÉPISODIQUE PROPOSÉE PAR ERGORUL ET EICHENBAUM	55
FIGURE 9. PARADIGME EXPÉRIMENTAL PROPOSÉ PAR EACOTT ET EASTON	57
FIGURE 10. ORGANISATION DU LOBE TEMPORAL MÉDIAN ET DE L'HIPPOCAMPE CHEZ LE RONGEUR.....	63
FIGURE 11. ORGANISATION SCHÉMATIQUE DE LA CONNECTIVITÉ AU SEIN DU LOBE TEMPORAL MÉDIAN ..	64
FIGURE 12. ORGANISATION STRUCTURALE ET FONCTIONNELLE DE LA FORMATION HIPPOCAMPIQUE	65
FIGURE 13. LES CELLULES SPÉCIALISÉES DANS LE CODAGE SPATIAL DE L'ENVIRONNEMENT	68
FIGURE 14. ORGANISATION FONCTIONNELLE DE L'INTÉGRATION DES INFORMATIONS ÉPISODIQUES.....	71
FIGURE 15. ANATOMIE DES DIFFÉRENTES SOUS-RÉGIONS DU CORTEX PRÉFRONTAL.....	73
FIGURE 16. SCHÉMA RÉCAPITULATIF SIMPLIFIÉ DES EFFÉRENCES ET AFFÉRENCES DES AIRES DU CORTEX PRÉFRONTAL.....	75
FIGURE 17. SCHÉMA DES VOIES NEUROANATOMIQUES LIANT LE CORTEX PRÉFRONTAL ET L'HIPPOCAMPE	76
FIGURE 18. MODÈLE SIMPLIFIÉ DE POTENTIALISATION SYNAPTIQUE	80
FIGURE 19. THÉORIE STANDARD DE LA CONSOLIDATION	86
FIGURE 20. THÉORIE DES SCHÉMAS	90
FIGURE 21. NICHES NEUROGÉNIQUES CHEZ LE RONGEUR	100
FIGURE 22. LOCALISATION DE LA NEUROGENÈSE ADULTE CHEZ LE RONGEUR ET L'HUMAIN	102
FIGURE 23. ORGANISATION ANATOMIQUE ET CONNECTIVITÉ DU GYRUS DENTÉ DE L'HIPPOCAMPE	104
FIGURE 24. LE SYSTÈME OLFACTIF CHEZ LE RONGEUR.....	108
FIGURE 25. ORGANISATION ANATOMIQUE DU BULBE OLFACTIF.....	109
FIGURE 26. CONVERGENCE GLOMÉRULAIRE DES NEURONES SENSORIELS OLFACTIFS EXPRIMANT LE MÊME RÉCEPTEUR OLFACTIF	110
FIGURE 27. ORGANISATION ET CONNECTIVITÉ DU BULBE OLFACTIF PRINCIPAL	111
FIGURE 28. SCHÉMA SIMPLIFIÉ DE LA CONNECTIVITÉ DU BULBE OLFACTIF AVEC LES CENTRES SUPÉRIEURS CÉRÉBRAUX.....	113
FIGURE 29. DÉVELOPPEMENT ET MATURATION DES NOUVELLES CELLULES GRANULAIRES DU GYRUS DENTÉ	117
FIGURE 30. NOMBRE DE PUBLICATIONS SUR LA NEUROGENÈSE ADULTE OLFACTIVE <i>VERSUS</i> HIPPOCAMPIQUE	130
FIGURE 31. REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE SIMPLIFIÉE DE LA NEUROGENÈSE OLFACTIVE	131
FIGURE 32. SCHÉMA RÉCAPITULATIF DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA MATURATION DES NEUROBLASTES EN CELLULES GRANULAIRES MATURES DANS LE BULBE OLFACTIF.....	133
FIGURE 33. PRÉSENTATION DE L'ÉPISODICAGE	151
FIGURE 34. DÉROULEMENT DU PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL	152
FIGURE 35. PROTOCOLE D'HABITUATION	153
FIGURE 36. PROTOCOLE DE L'ÉPISODICTASK	155
FIGURE 37. PERFORMANCES LORS DE L'ENCODAGE DES DEUX ÉPISODES DE VIE ET LORS DU TEST DE RAPPEL	162
FIGURE 38. HÉTÉROGÉNÉITE DU COMPORTEMENT DE PRISE DE BOISSON LORS DU TEST2P	163
FIGURE 39. ANALYSE DU CONTENU DE LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE À TRÈS LONG TERME ET DE SA VARIABILITÉ	164
FIGURE 40. ANALYSE DYNAMIQUE ET INDIVIDUELLE DU COMPORTEMENT DES RATS AU COURS DU TEST2P	166

FIGURE 41. CORRÉLATIONS ENTRE L'INDEX DES <i>CORRECT REJECTION</i> SUR LE P+O- DURANT LE PREMIER ÉPISODE E1 ET LES PERFORMANCES LORS DU RAPPEL A TRÈS LONG TERME	167
FIGURE 42. DONNÉES COMPORTEMENTALES DE L'ENCODAGE ET DU TEST DE RAPPEL EN SITUATION INTERFÉRENTE.....	170
FIGURE 43. DÉROULEMENT DU PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL	171
FIGURE 44. STRUCTURES CÉRÉBRALES ANALYSÉES ET REPÈRES ANATOMIQUES.....	173
FIGURE 45. AIRES CÉRÉBRALES RECRUTÉES LORS DU RAPPEL ÉPISODIQUE INCOMPLÈT (RATS AU PROFIL <i>WHERE</i>).....	177
FIGURE 46. AIRES CÉRÉBRALES RECRUTÉES LORS DU RAPPEL D'UNE MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE ET COMPLÈTE (RATS AU PROFIL <i>WWW</i>)	179
FIGURE 47. AIRES CÉRÉBRALES QUI NE SONT PAS SPÉCIFIQUEMENT RECRUTÉES DANS LES PROCESSUS DE RECOLLECTION D'UN SOUVENIR ÉPISODIQUE ANCIEN	180
FIGURE 48. AIRES CÉRÉBRALES SPÉCIFIQUEMENT RECRUTÉES DANS LES PROCESSUS DE RECOLLECTION D'UN SOUVENIR ÉPISODIQUE ANCIEN.....	181
FIGURE 49. SCHÉMA RÉCAPITULATIF DES AIRES CÉRÉBRALES SPÉCIFIQUEMENT RECRUTÉES DANS LA RECOLLECTION COMPLÈTE D'UN SOUVENIR ÉPISODIQUE ANCIEN	183
FIGURE 50. RÉSEAUX DE CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE C-FOS EN FONCTION DU CONTENU DU SOUVENIR ÉPISODIQUE ANCIEN	184
FIGURE 51. RÉSEAUX DE CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE ZIF268 EN FONCTION DU CONTENU DU SOUVENIR ÉPISODIQUE ANCIEN.....	186
FIGURE 52. PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL.....	193
FIGURE 53. PROTOCOLE D'ANALYSE DES CELLULES BRDU POSITIVES EN STÉRÉOLOGIE	195
FIGURE 54. PROTOCOLE D'ANALYSE DES TRIPLES MARQUAGES	196
FIGURE 55. PERFORMANCES D'ENCODAGE ET DE RAPPEL D'UNE MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE	197
FIGURE 56. EFFET DE L'ENCODAGE ÉPISODIQUE SUR LA SURVIE À LONG TERME DES NOUVEAUX NEURONES	199
FIGURE 57. EFFET DU TYPE D'INFORMATION ÉPISODIQUES CONSOLIDÉES SUR LA SURVIE À LONG TERME DES NOUVEAUX NEURONES	200
FIGURE 58. RECRUTEMENT DES NOUVEAUX NEURONES LORS DU RAPPEL D'UNE MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE	201
FIGURE 59. ACTIVATION DES NOUVEAUX NEURONES EN FONCTION DU CONTENU DES SOUVENIRS ÉPISODIQUES ANCIENS	202
FIGURE 60. IMAGES DE L'IRRADIATEUR SARRP (SMALL ANIMAL RADIATION RESEARCH PLATFORM)	204
FIGURE 61. RÉALISATION D'UN ATLAS CT-IRM DE RAT LONG EVANS DE 8 SEMAINES.....	205
FIGURE 62. PLAN DE TRAITEMENT DE L'IRRADIATION FOCALE DE LA SVZ ET DU GD DE L'HIPPOCAMPE EN SARRP.....	206
FIGURE 63. EXEMPLE DE MARQUAGE DE LA GAMMA-H2AX APRÈS IRRADIATION DE L'HIPPOCAMPE	207
FIGURE 64. MESURE DU NIVEAU GLOBAL D'INFLAMMATION CÉRÉBRALE 2 SEMAINES APRÈS IRRADIATION	208
FIGURE 65. BLOCAGE DE LA NEUROGENÈSE ADULTE EN SARRP DANS LA SVZ ET LE GD DE L'HIPPOCAMPE.....	209
FIGURE 66. PROCÉDURE COMPORTEMENTALE DES RATS IRRADIÉS	210
FIGURE 67. IMPACT DE L'IRRADIATION SUR LA MASSE DES RATS ET SUR LE COMPORTEMENT GLOBAL D'EXPLORATION ET DE CONSOMMATION D'EAU	211
FIGURE 68. IMPACT DE L'IRRADIATION SUR LE COMPORTEMENT DES RATS LORS DE L'HABITUATION AUX ODEURS.....	212
FIGURE 69. IMPACT DU BLOCAGE DE LA NEUROGENÈSE ADULTE SUR L'EXPLORATION DES PORTS LORS DE L'ENCODAGE.....	213
FIGURE 70. IMPACT DU BLOCAGE DE LA NEUROGENÈSE ADULTE SUR LA PRISE DE BOISSON LORS DE L'ENCODAGE.....	214
FIGURE 71. IMPACT DU BLOCAGE DE LA NEUROGENÈSE ADULTE SUR LE RAPPEL DU SOUVENIR ÉPISODIQUE ANCIEN.....	215

FIGURE 72. PROPORTIONS DE CHAQUE PROFIL DE RECOLLECTION 1 JOUR ET 30 JOURS APRÈS L'ENCODAGE DES ÉPISODES	223
FIGURE 73. AUTRE PROTOCOLE POSSIBLE DE TEST DE RAPPEL	225
FIGURE 74. RAPPEL DES GROUPES DE RATS <i>ÉPISODIQUE</i> ET <i>ROUTINE</i> ANALYSÉS EN IMAGERIE CELLULAIRE	228
FIGURE 75. RÉSEAUX CÉRÉBRAUX RECRUTÉS DANS LE RAPPEL ÉPISODIQUE AU COURS DU TEMPS	232
FIGURE 76. RÉSEAU SPÉCIFIQUE DE LA RECOLLECTION COMPLÈTE D'UN SOUVENIR ÉPISODIQUE ANCIEN	236

TABLEAUX

TABLEAU 1. DIFFÉRENTS PARADIGMES COMPORTEMENTAUX PERMETTANT DE MODÉLISER UNE OU PLUSIEURS CARACTÉRISTIQUES DE LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE CHEZ LE RONGEUR	59
TABLEAU 2. EXEMPLES DE DONNÉES OBTENUES AU COURS D'UNE SESSION DE COMPORTEMENT	157
TABLEAU 3. TABLEAU ET MATRICES COULEUR DES INDEX LICKS SUR CHAQUE CONFIGURATION LORS DU RAPPEL	158
TABLEAU 4. RÉSULTATS DES RÉGRESSIONS LINÉAIRES MULTIPLES ENTRE LES VARIABLES DE L'ENCODAGE ET LES PERFORMANCES DE RAPPEL ÉPISODIQUE	168
TABLEAU 5. LISTE DES ANTICORPS UTILISÉS POUR CHAQUE CIBLE CELLULAIRE	195
TABLEAU 6. BILAN DES DONNÉES SUR LE RECRUTEMENT DES NOUVEAUX NEURONES ADULTES DANS LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE	203

GLOSSAIRE

Abbréviations	Nom complet
ACC	Cortex cingulaire antérieur
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate
aPir	Cortex Piriforme antérieur
AraC	cytosine- β -d-arabinofuranoside
Arc	<i>Activity-Regulated Cytoskeleton-associated protein</i>
aRSG	<i>Cortex Rétrosplénial antérieur</i>
BDNF	<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
BLA	Amygdale Basolatérale
BO	Bulbe olfactif
BOA	Bulbe Olfactif Accessoire
BOP	Bulbe olfactif principal
BrdU	5- Bromo -2'- déoxyuridine
CA1 à CA3	Corne d'Ammon 1 à 3
cACC	Cortex cingulaire antérieur caudal
Calmoduline	Calcium-modulated protein
CaMKII	Calmoduline kinase II
CD68	<i>Cluster of Differentiation 68</i>
CG	Couche granulaire (du bulbe olfactif)
CldU	5- Chloro -2'- déoxyuridine
CR	Correct-Rejection
CREB	<i>c-AMP Response Element-binding protein</i>
CTR	groupe contrôle
dCA1	Corne d'Ammon 1 dorsale
dCA3	Corne d'Ammon 3 dorsale
DCX	doublecortine
dGD	Gyrus denté dorsal
DLO	Cortex orbitofrontal dorso-latéral
DLT	Dépression à long terme
DREADD	<i>Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs</i>
E1	Episode 1
E2	Episode 2
EC	Cortex entorhinal
EdU	5-Ethynyl-2'-deoxyuridine
Elk1	<i>E Twenty Six Like-1 protein</i>
EOP / EO	Epithélium olfactif principal
FA	False Alarm
GABA	gamma-aminobutyric acid
GD	Gyrus denté de l'hippocampe
GFAP	<i>glial fibrillary acidic protein</i>
Gy	gray
H.M.	Patient Henry Molaison
Hb	Habenula
HIT	Boire en présence de sucre
Iba1	<i>allograft inflammatory factor 1</i>
IC	In Context

IdU	5-Iodo-2'- d ésoxyuridine
IEG/IEGs	Gène(s) immédiat(s) précoce(s)
IL	Cortex infralimbique
Ind	Indéterminé
IR	Irradiation
IR-BO	Irradiation de la zone sous-ventriculaire
IR-HIPP	Irradiation du gyrus denté de l'hippocampe
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
K.C.	Patient Kent Cochrane
KI	<i>knock-in</i>
KO	<i>knock-out</i>
LEC	Cortex entorhinal latéral
LHb	Habenla latérale
LHbL	Habenla latérale latérale
LHbM	Habenla latérale médiane
LO	Cortex orbitofrontal latéral
LTM	Lobe temporal médian
MAM	méthyl-azoxy-méthanol
MAPK/ERK	<i>Mitogen-Activated-Protein Kinases/Extracellular signal-regulated kinases</i>
MEC	Cortex entorhinal médian
Mg ²⁺	Ion magnésium
MHb	Habenula médiane
MISS	erreur d'omission
MNESIS	M emory NE oStructural Inter- S ystemic Model
MO	Cortex orbitofrontal médian
mPFC	Cortex préfrontal médian
Na ⁺	Ion sodium
NeuN	<i>Neuronal nuclei</i>
Neurog2	<i>Neurogenin 2</i>
NKCC1	Na⁺-K⁺-Cl⁻ isoforme 1
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
nOA	Noyau Olfactif Primaire
O-	Odeur négative
O+	Odeur positive
O1 à O4	Odeur 1 à 4
OC	Out of Context
OFC	Cortex orbitofrontal
ORT	Object Recognition Task
OVN	Organe Voméronasal
P-	Port négatif
P+	Port positif
P+O-	Bon port-mauvaise odeur
P+O+	Bonne configuration place odeur (bon port-bonne odeur)
P1 à P4	Port 1 à 4
PER	Cortex périrhinal

PFC	Cortex préfrontal
PGL	Couche périglomérulaire (du bulbe olfactif)
Pir	Cortex piriforme
PKC	Protéine kinase C
PLT	Potentialisation à long terme
P-O-	Mauvais port-mauvaise odeur
P-O+	Mauvais port-bonne odeur
POR	Cortex postrhinal
PP1	Protéine phosphatase 1
pPir	Cortex Piriforme postérieur
PPSE	Potentiel post-synaptique excitateur
PrL	Cortex prélimbique
Prox1	<i>Prospero homeobox protein 1</i>
pRSG	<i>Cortex Rétrosplénial postérieur</i>
PSA-NCAM	<i>Polysialylated-Neural Cell Adhesion Molecule</i>
rACC	<i>Cortex cingulaire antérieur rostral</i>
RSG	<i>Cortex Rétrosplénial</i>
SARRP	<i>Small Animal Radiation Research Platform</i>
SGZ	zone sous-granulaire
Sox 2	SRY box-containing gene-2
SPI	S ériel, P arallèle, I ndépendant
SVZ	zone sous-ventriculaire
Tbr2	<i>T-domain transcription factor</i>
TEMpau	T est E pisodique de M émoire du P assé A utobiographique
Test2p	Test à 2 ports
Test4p	Test à 4 ports
TMT	2,3,5-triméthyl-3-thiazoline
TMZ	temozolomide
TSPA	transmission sociale de préférence alimentaires
vCA1	Corne d'Ammon 1 ventrale
vCA3	Corne d'Ammon 3 ventrale
vGD	Gyrus denté ventral
VO	Cortex orbitofrontal ventral
WWW	What-Where-Which Context
Zif268 (ou Erg-1)	<i>Zinc Finger protein 268 (ou Early growth factor 1)</i>
γH2AX	gamma-H2A histone family member X

CONTEXTE SCIENTIFIQUE

CHAPITRE 1. CONCEPTS ET MODÈLES DE LA MÉMOIRE, PARTICULARITÉS DE LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE

I. QU'EST-CE QUE LA MÉMOIRE ?

La mémoire est une aptitude cognitive qui nous permet d'acquérir des informations, de les stocker et de les rappeler tout au long de notre vie. Grâce à elle, nous emmagasinons des savoir-faire, des connaissances sur notre vécu et sur le monde qui nous entoure. En plus de participer à notre identité, la mémoire a une fonction adaptative car nous sommes capables de réutiliser des informations mémorisées pour ajuster notre comportement présent et anticiper nos actions futures. Dans ce domaine de recherche, une des questions les plus actuelles des Neurosciences est de comprendre comment un souvenir se forme et où il est stocké dans le cerveau pour être ensuite rappelé à des moments clés de notre vie.

La mémoire pourrait se définir comme un *continuum* de systèmes dynamiques sans cesse en (re)construction. Elle est caractérisée par trois étapes principales : l'encodage, la consolidation et le rappel. Pendant la phase d'**encodage**, les informations pertinentes de l'environnement sont sélectionnées, traitées ou encodées par des systèmes spécifiques et assemblées dans un réseau cérébral unique pour aboutir à une trace mnésique relativement labile. Immédiatement après, débute la phase de **consolidation**, au cours de laquelle cette trace peut être renforcée et stabilisée, permettant ainsi le stockage et la rétention des informations à plus ou moins long terme. Les informations mémorisées peuvent être restituées partiellement ou dans leur intégralité pendant la phase de **rappel**, aussi appelée récupération. Une mémoire réactivée lors du rappel repasse par une phase de fragilité mais peut de nouveau être consolidée en une mémoire stable. Ce processus, appelé **reconsolidation**, permet à la mémoire d'être mise à jour en intégrant de nouvelles informations mais peut aussi conduire à des altérations du souvenir pouvant aller jusqu'à l'oubli au travers de mécanismes d'extinction.

Le terme générique de « mémoire » tel que nous l'utilisons quotidiennement pourrait suggérer que la mémoire est un système simple et unique. Il renvoie en réalité à un système complexe fait de différents types de mémoires, impliquant des réseaux cérébraux variés (Tulving, 1972). Quels sont donc ces différents types de mémoire, comment ont-ils été mis en évidence et comment sont-ils organisés les uns par rapport aux autres ?

II. LA MÉMOIRE : DES CONCEPTS ET MODÈLES EN ÉVOLUTION PERMANENTE

A l'instar d'un grand nombre de fonctions cognitives, la mémoire a été au centre des réflexions philosophiques et métaphysiques, mais n'a fait l'objet d'études expérimentales qu'à partir du milieu du XIX^{ème} siècle. La naissance de la Neuropsychologie a permis de définir la

mémoire non plus comme une fonction unitaire, mais comme un ensemble de modèles dichotomiques, hiérarchisés, complémentaires et en interaction.

A. Mémoire à court terme *versus* mémoire à long terme

L'un des premiers modèles pour définir la mémoire a été centré sur son déroulement temporel. Tout d'abord, les travaux d'Hermann Ebbinghaus destinés à évaluer la mémoire chez l'humain au travers de listes de syllabes à retenir et à restituer, ont mis en évidence que les souvenirs avaient une durée de vie variable (Ebbinghaus, 1885). En parallèle, Théodule Armand Ribot a proposé dans son œuvre intitulée « Les maladies de la mémoire », qu'il existait un gradient temporel dans l'amnésie de certains de ses patients (Ribot, 1881). Cette analyse, bien connue sous le nom de Loi de Ribot, a entre autres permis la séparation de la mémoire récente et ancienne. Ce concept fut repris ensuite par William James qui apporta la distinction entre mémoire primaire et mémoire secondaire, appelées respectivement aujourd'hui mémoire à court terme et mémoire à long terme (James, 1890). Cette idée a largement influencé Richard Atkinson et Richard Shiffrin qui ont proposé un modèle de mémoire dit « modal » (FIGURE 1) qui définit trois modules de stockage différents : le registre sensoriel, la mémoire à court terme et la mémoire à long terme (Atkinson et Shiffrin, 1968, 1971). Dans ce modèle, les informations sensorielles environnementales et proprioceptives sont intégrées sur une très courte durée (<1 seconde) dans le **registre sensoriel**. Ensuite, un ensemble de stratégies et de processus attentionnels permettent le stockage temporaire de ces informations (de quelques secondes à quelques minutes) dans le **registre de mémoire à court-terme** afin d'aboutir à une réponse comportementales adaptée. George Miller a montré que les capacités de rétention à court terme étaient loin d'être infinies puisqu'en moyenne nous sommes capables de nous rappeler environ 7 ± 2 *items* ou éléments (Miller, 1956), chiffre diminué à quatre si nous n'utilisons ni moyens mnémotechniques, ni répétitions pour retenir les informations (pour revue Cowan, 2001). Un exemple de mémoire à court terme est de retenir un numéro de téléphone pour le rappeler quelques minutes après. Si ces informations mises en mémoire à court terme sont répétées, relativement pertinentes ou liées à des émotions fortes, elles peuvent être transférées et consolidées dans le **registre à long terme** pour une durée beaucoup plus importante, de quelques heures à toute une vie. Dans ce modèle, le traitement des informations se fait de manière séquentielle : l'intégrité du fonctionnement d'un module est une condition nécessaire pour que le traitement de l'information par le module suivant puisse se faire. Un autre point important, est que le registre de mémoire à court terme, qui stocke de façon dynamique les informations, occupe une place centrale : en plus de recevoir les informations traitées par le registre sensoriel, ce module interagirait en permanence avec le registre de mémoire à long terme en utilisant les connaissances et savoirs qui y sont stockés dans un état passif pour ajuster au mieux la réponse comportementale (Atkinson et Shiffrin, 1968, 1971).

Par la suite, un ensemble de données issues de sujets sains et de patients amnésiques, a été à l'origine de l'émergence d'autres critères permettant de subdiviser la mémoire en fonction cette fois de la nature des représentations mnésiques (déclarative *versus* non

déclarative) ou du niveau de conscience engagé lors du rappel (explicite ou implicite). Avant de détailler une des classifications les plus utilisées aujourd'hui, revenons sur les principales études qui ont permis l'évolution des concepts et des modèles de la mémoire.

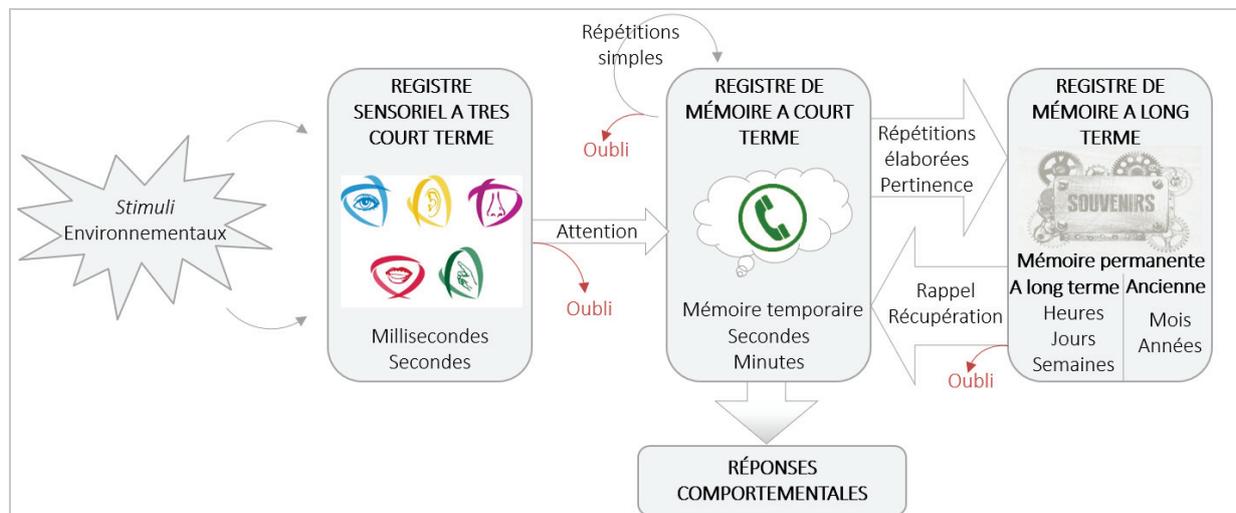


FIGURE 1. MODÈLE DE MÉMOIRES SÉQUENTIELLES D'ATKINSON-SHIFFRIN

Dans ce modèle à trois modules successifs, Atkinson et Shiffrin illustrent le flux d'informations sous forme d'une série depuis le registre sensoriel jusqu'au niveau du stockage à long-terme. Ici, le module de mémoire à court terme est central : il se nourrit des informations sensorielles ainsi que des connaissances stockées à long terme pour qu'émergent des réponses comportementales adaptées. (Figure adaptée de [Atkinson et Shiffrin, 1971](#))

B. Apports de la Neurobiologie

Tristement célèbre, le **patient H.M. (Henry Gustav Molaison, 1926-2008)** a permis une subdivision plus précise des systèmes de mémoire. Afin d'éradiquer ses crises d'épilepsie incurables, H.M. subit à 27 ans une ablation bilatérale d'environ deux tiers de ses lobes temporaux médians comprenant l'hippocampe, les cortex adjacents amygdaliens, parahippocampiques, entorhinal et piriforme ([Annese et al., 2014](#) ; [Thiebaut de Schotten et al., 2015](#) ; [Diana et Wang, 2018](#)). A son réveil et ce jusqu'à son décès, H.M. présentait deux types d'amnésies comme l'a bien montré l'examen neuropsychologique de William Beecher Scoville et Brenda Milner ([Scoville et Milner, 1957](#)). Tout d'abord une **amnésie rétrograde** sévère le rendant incapable de se souvenir des expériences personnelles vécues pendant les 11 années précédant sa chirurgie ([Sagar et al., 1985](#)). Mais aussi une **amnésie antérograde** presque totale, qui l'empêchait de former de nouveaux souvenirs à partir de faits généraux ou d'évènements vécus après la chirurgie. Lors des expériences qui ont suivi ces premières observations, Milner et collaborateurs ont toutefois démontré que bon nombre de ses capacités nécessitant le stockage conscient d'une mémoire à très court terme ou un apprentissage moteur étaient préservées ([Corkin, 2013](#)). En effet, sans avoir conscience qu'il avait fait cet exercice auparavant, H.M. progressait comme des sujets sains dans la tâche du dessin en miroir. Ceci soutenant une distinction entre une mémoire verbalisable explicite correspondant au « **savoir que** » et une mémoire implicite des habiletés motrices concernant les « **savoir-faire** » ([Tulving, 1972](#) ; [Cohen et Squire, 1980](#)).

Un autre patient important pour le domaine de la mémoire a été **K.C. (Kent Cochrane, 1951-2014)**. À la suite d'un accident de moto, K.C. a subi à l'âge de 30 ans des lésions cérébrales étendues, englobant de multiples régions corticales et sous-corticales du cerveau, y compris les lobes temporaux médians (Tulving *et al.*, 1988 ; Rosenbaum *et al.*, 2000, 2005). Comme le patient H.M., ses capacités perceptives, intellectuelles ainsi que sa mémoire à court terme étaient intactes. Ce qui a rendu ce cas particulièrement intéressant, est que même si ses performances étaient moins bonnes que celles de sujets sains, il était capable de se souvenir des connaissances générales et des faits appris par le passé sans pour autant avoir de souvenirs des évènements personnels qu'il avait vécu avant l'accident (Tulving *et al.*, 1988). Ces nouvelles données ont montré qu'il était aussi possible de distinguer une mémoire des connaissances générales (« **savoir ce que c'est** ») et une mémoire personnelle de notre vécu (« **me rappeler de ce qu'il m'est arrivé** »).

Les données de ces patients les plus connus et de bien d'autres ont été importantes pour distinguer la mémoire à court et long terme, pour caractériser les différents types de mémoire à long terme et déterminer leurs substrats neurobiologiques (pour revue : Squire et Zola-Morgan, 1988 ; Squire et Zola-Morgan, 2004). En effet, la formation et le rappel de mémoires explicites nécessiteraient l'intégrité du lobe temporal médian, et plus particulièrement de l'hippocampe.

C. Modèle de mémoire à long terme de Larry Squire

Larry Squire et collègues ont donc proposé un modèle de mémoire à long terme incluant les différences observées par le passé (Squire et Zola-Morgan, 1988 ; Squire, 1992, 2004). Dans ce modèle (FIGURE 2), il est possible tout d'abord de distinguer au sein de la mémoire à long terme, la **mémoire non déclarative implicite** de la **mémoire déclarative explicite** (pour revue : Henke, 2010; Squire et Zola-Morgan, 2004).

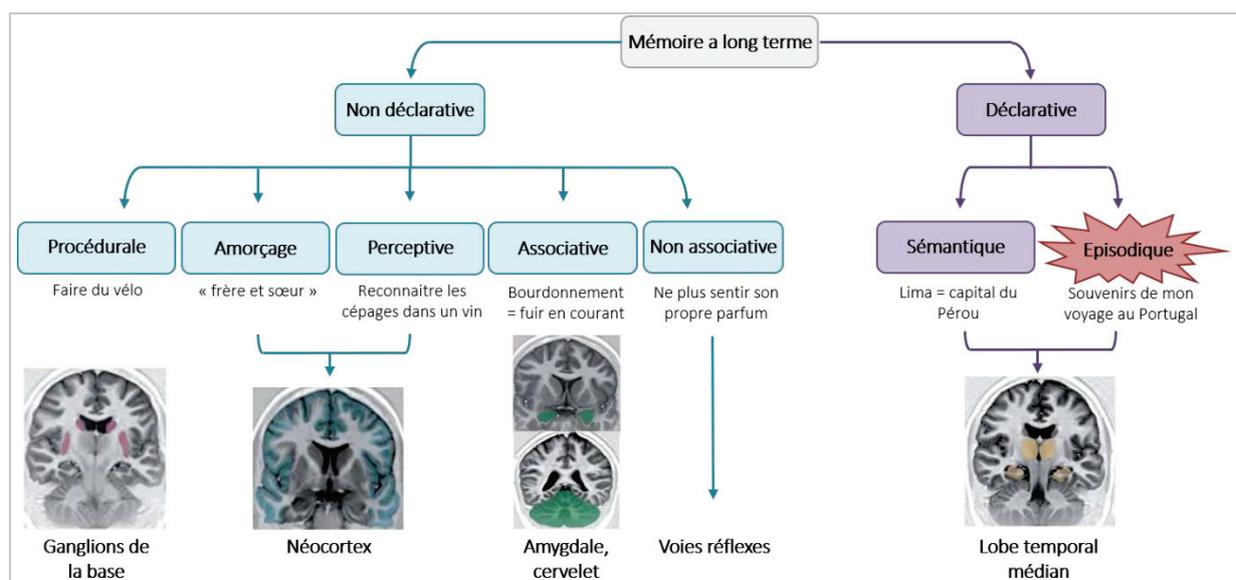


FIGURE 2. MODÈLE D'ORGANISATION HIÉRARCHIQUE DE LA MÉMOIRE À LONG TERME DE SQUIRE

Dans ce modèle sont présentés les différents systèmes de mémoire à long terme, des exemples, ainsi que les aires cérébrales clés impliquées dans chaque système. En rouge, le système de mémoire épisodique qui est l'objet de mon travail de thèse. (Figure adaptée de Squire and Zola-Morgan, 1988; Squire, 2004; Henke, 2010)

C1. La mémoire non déclarative ou implicite

La mémoire non déclarative regroupe un ensemble de sous-systèmes permettant la mémorisation implicite d'informations. Le rappel de ces informations n'est pas nécessairement conscient, le contenu de cette mémoire est difficilement verbalisable et peut concerner certains enchainements d'actions devenus des automatismes. Endel Tulving a introduit le terme de mémoire « **anoétique** » pour traduire cette caractéristique phénoménologique spécifique à la mémoire non déclarative (Tulving, 1985). Ce système de mémoire contient lui aussi plusieurs subdivisions comprenant les habiletés perceptives, motrices ou cognitives, ainsi que les « savoir-faire » que nous avons évoqués précédemment. Nous pouvons distinguer :

(1) La **mémoire procédurale** qui correspond à la mémoire des automatismes et des savoir-faire que l'on apprend au cours de la vie, généralement à force de répétitions. Comme par exemple apprendre à faire du vélo ou s'améliorer dans la tâche de dessin d'étoile en miroir (Corkin, 2013).

(2) La **mémoire d'amorçage** permet par exemple de faciliter le rappel d'un mot en présentant, juste avant (ou en même temps), un mot sémantiquement relié ou qui a la même sonorité (Tulving et al., 1982 ; Shimamura, 1986). Par exemple, le mot « sœur » est rappelé plus rapidement si « frère » est présenté en amont plutôt que « table ».

(3) Grâce à la **mémoire perceptive**, il est possible de se rappeler et différencier des informations sensorielles rencontrées précédemment, même si elles sont proches (Gibson, 1963). Elle permet par exemple à un expert de reconnaître les différents cépages présents dans le vin qu'il goûte ou à un jardinier de distinguer les plantes et fleurs qu'il côtoie au quotidien.

(4) La **mémoire associative** regroupe l'ensemble des associations que nous formons entre un stimulus (ou un ensemble de stimuli) et les événements qui lui sont temporellement et/ou régulièrement associés. Elle inclut les conditionnements classiques (ou Pavloviens) (Pavlov, 1927) mais peut aussi permettre la mémorisation d'associations multimodales plus complexes comme le souvenir d'un événement vécu. C'est par exemple à cause de ce système de mémoire que je me mets à courir quand j'entends le bourdonnement d'un insecte volant. En effet, je me souviens m'être fait piquée après avoir entendu ce bruit quand j'étais plus jeune, et j'ai maintenant le réflexe de fuir dès que j'entends ce bruit.

(5) Et enfin la **mémoire non associative**. Elle fait référence aux mécanismes d'habituation et de sensibilisation qui correspondent respectivement à la diminution ou l'augmentation d'une réaction face à un stimulus. Comme par exemple ne plus sentir son propre parfum au bout d'un moment ou être de plus en plus réactif à certains bruits.

C2. La mémoire déclarative ou explicite

Dans la vie quotidienne, les termes de « mémoire » et surtout celui de « souvenir » font souvent référence à la mémoire déclarative qui implique un rappel conscient et verbalisable des informations (Squire et al., 1993). Au sein de ce système, Tulving fait la distinction entre deux types de mémoire selon le niveau de conscience engagé lors du rappel et la nature des informations récupérées (Tulving, 1972, 1985, 2002).

(1) La **mémoire sémantique** permet d’encoder et de rappeler des informations factuelles, des connaissances générales sur soi et sur le monde. La récupération de ces informations est associée à une conscience et une connaissance du monde environnant, que Tulving nomme « **conscience noétique** » (Tulving, 1985). Cette mémoire permet par exemple de savoir que la capitale du Pérou est Lima. Elle permet par ailleurs de comprendre des concepts, de résoudre des problèmes et de faire des déductions logiques (Binder et Desai, 2011).

(2) L’autre système de la mémoire déclarative concerne la **mémoire épisodique**. Elle nous permet de nous souvenir d’épisodes que nous avons personnellement vécus en les replaçant dans le contexte environnemental et spatio-temporel dans lequel ils ont eu lieu. Tulving l’a décrite dans ses premiers travaux comme la **mémoire du « Quoi – Où – Quand »** ou « **What – Where – When** » (Tulving, 1972). Son contenu correspond en effet en l’association d’informations sous forme d’une représentation unique de ce qu’il s’est passé (*What*), à quel endroit (*Where*) et à quel moment ou à quelle occasion (*When*). Tulving souligna dans un second temps, que contrairement à la mémoire sémantique, la récupération d’une mémoire épisodique implique d’avoir conscience que l’événement dont on se souvient appartient à notre passé. Il lui associera ainsi le concept de « **conscience auto-noétique** » pour caractériser cette capacité à revivre consciemment et personnellement un épisode de vie en voyageant mentalement dans ce souvenir (Tulving, 1985, 2001 ; Wheeler *et al.*, 1997 ; Tulving, 2002). Un exemple serait de me souvenir et d’avoir l’impression de revivre ce voyage au Portugal avec ma famille l’été 2017. La mémoire épisodique étant au cœur de ma thèse, sa découverte, ses différentes caractéristiques et les modèles expérimentaux pour l’étudier seront détaillés dans la partie III de ce chapitre (page 45).

Pendant longtemps, les systèmes de mémoire ont été pensés de façon binaire (mémoire à long terme *versus* mémoire à court terme, mémoire déclarative *versus* mémoire non déclarative, etc.) et présentés comme des modèles relativement indépendants les uns des autres. Pourtant, un ensemble de données expérimentales acquises au fur et à mesure du temps ont montré que ces différents systèmes de mémoire sont en réalité en étroite collaboration (Squire et Zola-Morgan, 2015). Il semblerait par exemple que la mise en place d’une mémoire épisodique, débutant seulement vers l’âge de 4 ans chez l’Homme, dépende de l’élaboration d’un stock de connaissances sémantiques acquis progressivement pendant les premières années de la vie (Tulving, 2005 ; Bauer *et al.*, 2012 ; Scarf *et al.*, 2013 ; Mastroiuseppe *et al.*, 2019). Ces connaissances permettraient alors de potentialiser la récupération des souvenirs épisodiques (Gobet, 1998; Yonelinas, 2001, 2002). Ce constat a eu pour conséquences le développement de nouveaux modèles reflétant au mieux l’ensemble des caractéristiques, des interactions et la complexité de la mémoire.

D. Modèle de Baddeley et Hitch

Comme nous l’avons vu précédemment, Atkinson et Shiffrin présentent la mémoire à travers d’un modèle séquentiel (Atkinson et Shiffrin, 1968, 1971). Même s’il a eu le mérite de rendre compte des premières données de la neuropsychologie, ce modèle semble aujourd’hui

dépassé, et ce pour deux raisons. **Tout d’abord**, les informations mises en mémoire à long terme passent obligatoirement par une mémoire à court terme. Pourtant, des données obtenues chez des patients atteints de lésions cérébrales ont montré qu’ils étaient capables d’encoder et de restituer sur le long terme de nouvelles informations tout en ayant d’importants déficits de mémoire à court terme (Shallice et Warrington, 1970 ; Vallar et Baddeley, 1984). Le transfert des informations entre ces deux registres de mémoire n’était donc pas totalement expliqué. **Ensuite**, le registre de mémoire à court terme est présenté comme un module unique, sans subdivision, suggérant qu’il ne permettrait l’encodage que d’un seul type d’informations à la fois. Or, Alan Baddeley et Graham Hitch ont démontré chez des participants en bonne santé, que deux tâches différentes de mémoire à court terme pouvaient être correctement effectuées même si elles sont proposées en même temps (Baddeley et Hitch, 1974). Afin de traduire la capacité de manipuler les informations en cours d’acquisition, comme par exemple le fait de restituer une suite de chiffres dans l’ordre inverse de celui donné au départ, ces auteurs ont remplacé le concept de mémoire à court terme par celui de mémoire de travail.

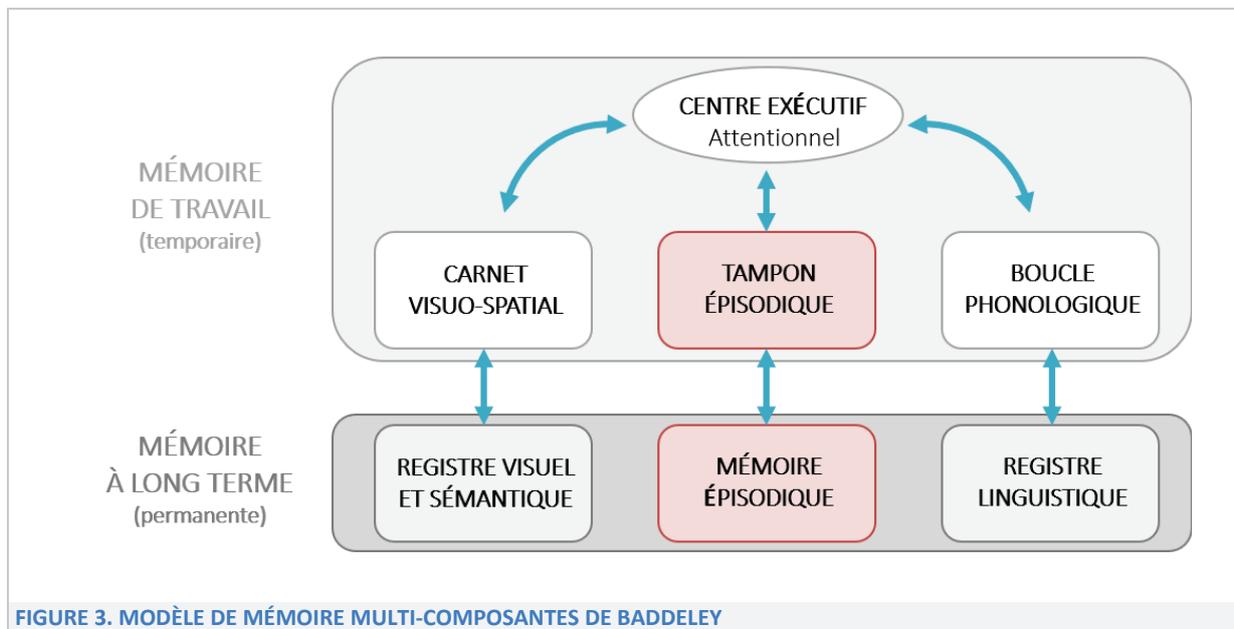


FIGURE 3. MODÈLE DE MÉMOIRE MULTI-COMPOSANTES DE BADDELEY

Ce modèle présente plusieurs modules de mémoire à court terme et à long terme (respectivement les zones sur fond gris-clair et gris-foncé). Contrairement au modèle d’Atkinson et Shiffrin, cette fois les différents modules ne sont pas en série et ils interagissent entre eux de façon dynamique. Le tampon épisodique, qui a une place centrale, est un système de stockage multimodal d’informations provenant de différentes sources que sont la mémoire de travail, la perception et la mémoire à long terme. Il semble représenter, en mémoire de travail, un équivalent de la mémoire épisodique à long terme et est considéré à ce titre comme un composant nécessaire pour l’acquisition de souvenirs épisodiques. (Figure adaptée de Baddeley, 2000).

Baddeley et collaborateurs ont donc proposé un nouveau modèle de mémoire comprenant un traitement multimodal des informations (Baddeley et Hitch, 1974 ; Baddeley et Della Sala, 1996 ; Baddeley *et al.*, 2001, 2019). Dans ce modèle, la mémoire de travail est composée de trois modules de stockage à court terme, au centre desquels se trouve un contrôleur attentionnel appelé **centre exécutif** (FIGURE 3). Ce dernier aurait pour rôle de focaliser, diviser et permuter l’attention des différents modules de stockage à court terme, permettant la réalisation simultanée de plusieurs tâches. La **boucle phonologique**, le premier

module à court terme, permet d'emmagasiner les informations sonores et linguistiques pour les rendre accessibles. Le second correspond au **carnet visuo-spatial**, où les informations visuelles et spatiales sont encodées et manipulées temporairement. Enfin le dernier module, introduit plus tard de façon centrale dans ce modèle, est le **tampon épisodique** (Baddeley, 2000). Ce dernier est un système de codage multidimensionnel, consciemment accessible par le biais du centre exécutif, dans lequel il est possible de maintenir temporairement une représentation unique d'informations pertinentes issues des deux modules précédents et des informations sensorielles perçues (Baddeley, 2012). C'est en ce sens que la mémoire tampon est dite épisodique car elle constitue une interface temporaire entre perception, mémoire à court terme et mémoire à long terme. Il est à remarquer, que les trois niveaux de stockage ne sont pas présentés en série, mais bien en parallèle et qu'ils peuvent interagir entre eux. Les informations stockées via ces modules de mémoire de travail peuvent être transférées en mémoire à long terme, respectivement dans les registres « linguistique », « visuel-sémantique » et « épisodique », qui interagissent entre eux et alimentent les modules à court terme (Baddeley *et al.*, 1988 ; Gathercole, 1995). Baddeley ajouta ensuite à son modèle l'idée selon laquelle les informations perceptives pourraient aussi être intégrées dans la mémoire de travail *via* le système de mémoire à long terme (Baddeley, 2012). Cette idée repose sur le fait que notre perception du monde environnant est influencée par les informations déjà stockées dans nos souvenirs à long terme. Au final, quelle que soit la nature de la mémoire, elle est influencée par les différents modules et les connaissances apprises précédemment (pour revue Baddeley *et al.*, 2019).

E. Modèle MNESIS de Eustache et Desgranges

Francis Eustache et Béatrice Desgranges ont récemment développé le modèle d'organisation de mémoire MNESIS (**M**emory **NEo**Structural **I**nter-**S**ystemic **M**odel) proposant une vision dynamique, interactive et reconstructive de la mémoire (Eustache et Desgranges, 2008 ; Eustache *et al.*, 2016). Ce modèle s'inspire à la fois du modèle de mémoire de Baddeley sur le rôle de la mémoire de travail et du modèle de mémoire SPI (**S**ériel, **P**arallèle, **I**ndépendant) de Tulving sur l'organisation des mémoires déclaratives (Tulving, 1995, 2001).

Le modèle SPI repose sur l'idée que la mémoire est composée de plusieurs systèmes organisés de façon hiérarchique et indépendante. Tulving suppose que l'encodage des informations de chaque système se fait de façon sérielle. Ainsi, l'encodage d'une expérience personnelle commencerait par le traitement des informations sensorielles et émotionnelles (mémoire perceptive), puis par l'étiquetage d'un sens donné à ces informations (mémoire sémantique), pour être enfin intégrée dans la mémoire épisodique. Au contraire de l'encodage, le stockage des informations de ces systèmes se ferait en parallèle, et la récupération des informations issues de chaque système serait indépendante.

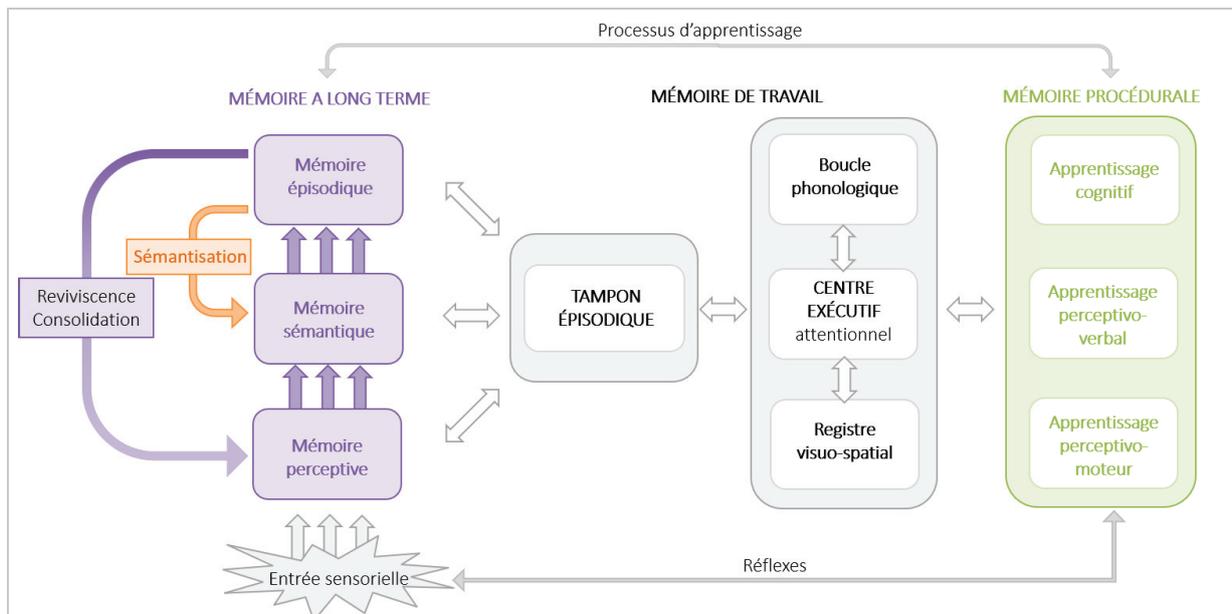


FIGURE 4. MNESIS : UN MODÈLE D'ORGANISATION INTERACTIVE ET RECONSTRUCTIVE DE LA MÉMOIRE
 Ce modèle d'Eustache et Desgranges intègre les modèles SPI de Tulving et le concept de mémoire de travail Baddeley. Il ajoute en plus les concepts de reviviscence (flèche violette de la mémoire épisodique vers la mémoire perceptive) et de sémantisation d'un souvenir épisodique, représenté par une flèche rétroactive orange montrant un transfert d'informations de la mémoire épisodique à la mémoire sémantique. (Figure adaptée de Eustache et Desgranges, 2008 ; Thomas et al., 2016)

Le modèle intégratif MNESIS (FIGURE 4), considère le système de mémoire à long terme (mémoire perceptive, sémantique et épisodique) comme étant proche de celui décrit par le modèle SPI avec en plus des interactions possibles avec la mémoire de travail définie par Baddeley. Dans ce modèle, il est important de noter que l'on retrouve tout d'abord les **mécanismes de reviviscence**, représentés sur le schéma par un lien entre la mémoire épisodique et la mémoire perceptive. La recollection d'un souvenir permettrait en effet de revivre l'expérience passée en réactivant de façon temporaire la mémoire perceptive (Eustache et Desgranges, 2008). Cette étape mènerait selon les auteurs à encoder une nouvelle fois l'épisode de vie en question, contribuant à une nouvelle consolidation du souvenir. Dans ce processus que l'on appelle reconsolidation, certains détails de l'évènement peuvent être cependant ajoutés au souvenir ou à l'inverse supprimés (Haubrich et Nader, 2018). Cette perte d'informations, qui est également conditionnée par le passage du temps serait responsable de **mécanismes de sémantisation** de la mémoire épisodique (Cermak, 1984), représentés dans ce modèle par un lien entre la mémoire épisodique et la mémoire sémantique. En effet, certains souvenirs personnels perdent de leur force au fil du temps en devenant moins détaillés et de plus en plus décontextualisés. Au final, ils prennent progressivement la forme d'une connaissance sur le monde qui nous entoure plutôt qu'un souvenir personnel et vivace.

III. LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE

La mémoire épisodique, au cœur de l'histoire individuelle et de la cognition, est une mémoire associative complexe et extrêmement dynamique au cours du temps. Parce qu'elle

est souvent altérée dans la plupart des maladies neurodégénératives (Nestor *et al.*, 2006 ; Tromp *et al.*, 2015), la compréhension des mécanismes impliqués dans sa formation, son stockage et son rappel ainsi que les réseaux qui lui sont associés est un défi scientifique et sociétal majeur. Pour cela, il est nécessaire de disposer de modèles expérimentaux les plus proches possible de la mémoire épisodique humaine dans son fonctionnement naturel. Afin d'en disséquer plus finement les mécanismes associés, il convient ensuite de coupler ces modèles à des méthodes d'exploration des substrats neurobiologiques qu'il s'agisse d'imagerie cérébrale chez l'humain ou des approches plus invasives et mécanistiques des circuits neuronaux chez l'animal.

A. Les caractéristiques de la mémoire épisodique humaine

Comme nous l'avons vu plus haut (page 40), la mémoire épisodique a été décrite par Tulving comme notre capacité à constituer et récupérer des souvenirs rassemblant des informations sur ce qu'il s'est produit (*What*), à quel endroit (*Where*) et à quel moment (*When*) (Tulving, 1972).

La composante temporelle de la mémoire épisodique a fait l'objet de nombreuses études car elle peut être de différentes natures. Elle peut faire référence à **une séquence chronologique d'évènements**, donc à notre capacité à les situer les uns par rapport aux autres (« dans quel ordre »), **au temps qui s'est écoulé** depuis l'évènement passé (« depuis combien de temps »), ou encore **au moment précis** où il a eu lieu (« à quel moment ») (Tulving, 1984 ; Friedman, 1993 ; Tulving, 2002 ; Friedman, 2004, 2007). Soulevant la difficulté que nous avons à ancrer très précisément un épisode de vie dans le temps, Madeline Eacott et collaborateurs proposent que la composante « *When* » pourrait finalement résulter plus d'une reconstruction basée sur le souvenir des éléments contextuels et/ou de l'occasion à laquelle l'évènement s'est déroulé (Eacott et Norman, 2004 ; pour revue, Easton et Eacott, 2008 ; Eacott et Easton, 2010). Par exemple, pendant mon voyage au Portugal, je me souviens qu'il faisait un temps magnifique avec une chaleur parfois écrasante, que j'étais avec ma famille et que c'était la première fois que je partais en vacances pendant ma thèse. C'est en récupérant toutes ces informations liées au contexte de cet épisode que je peux déduire que j'y suis allée l'été 2017. Partant de cette idée, ces auteurs ont proposé que la mémoire épisodique puisse aussi se définir comme la mémoire du « **Quoi - Où - Dans quel contexte** », respectivement « ***What – Where – In Which Context*** ».

Cette mémoire déclarative à long terme se distingue toutefois de la mémoire sémantique par sa nature intégrative et multidimensionnelle du souvenir et par l'état de conscience auto-néotique dans lequel le sujet est engagé lors de la récupération (Tulving, 1985, 2001, 2002, 2005 ; Wheeler *et al.*, 1997). En plus de cette **capacité de reconstruction et de reviviscence des souvenirs passés**, la mémoire épisodique permet de nous **projeter dans l'avenir** en utilisant les informations passées pour les intégrer à des perspectives futures (Tulving, 2001, 2002 ; Wheeler *et al.*, 1997 ; Schacter et Addis, 2007 ; Schacter *et al.*, 2012). Bien que la mémoire épisodique soit riche et complexe en termes d'intégration d'informations, elle a la particularité d'être une **mémoire incidente et durable dans le temps**. Nous sommes en effet capables de

former une mémoire d'un épisode de vie unique sans avoir l'intention de le faire et de nous en souvenir malgré tout pendant des années (Craik et Watkins, 1973).

Les études sur la mémoire épisodique ont eu, et ont encore, à faire face à cet enjeu difficile qui consiste à la modéliser expérimentalement tout en préservant au maximum ses propriétés « naturelles ». Les points critiques de cet enjeu concernent l'aspect multidimensionnel des informations encodées (*What – Where – When/In Which Context*), l'absence d'apprentissage extensif lors de l'encodage du souvenir pour reproduire au mieux sa nature incidente, l'expression d'une conscience auto-néotique lors de la recollection de l'épisode, et enfin la possibilité d'avoir une recollection du souvenir même longtemps après l'encodage pour attester de la durabilité de cette mémoire dans le temps.

B. Étude de la mémoire épisodique chez l'Homme

La mémoire épisodique chez l'Homme est étudiée selon trois types d'approche. Tout d'abord une approche dite « autobiographique » relativement écologique puisque les sujets se rappellent leurs souvenirs personnels acquis au cours de leur vie. Ensuite une approche dite « de laboratoire » basée sur le rappel de souvenirs créés artificiellement. Et enfin une approche combinant les deux précédentes que l'on pourrait qualifier d'approche « épisodique contrôlée ».

B1. Les approches autobiographiques

Dans l'approche autobiographique, les participants sont interrogés sur les événements personnels qu'ils ont vécus (Levine *et al.*, 2004 ; Nadel *et al.*, 2007 ; Piolino *et al.*, 2004, 2009). Par exemple, la méthode TEMPau (Test Episodique de Mémoire du Passé Autobiographique) utilise un questionnaire qui permet de caractériser les performances et la qualité de souvenirs épisodiques de plusieurs périodes de la vie des sujets. Les participants décrivent oralement, avec le plus de détails possible, des événements vécus et la véracité des informations est contrôlée par un entretien avec la famille ou en testant de nouveau la mémoire quelques jours plus tard (Guillery *et al.*, 2000 ; Piolino *et al.*, 2004, 2009). Ces approches autobiographiques ont l'avantage de tester le rappel de souvenirs épisodiques tels que Tulving les a définis en termes de contenu informationnel et de conscience auto-néotique (Tulving, 1972). Avec ce type d'approche, il a été possible d'analyser la qualité de la récupération en fonction de différentes variables telles que l'âge de la mémoire ou celle des sujets (Palombo *et al.*, 2013, 2019). En revanche, il est impossible de contrôler ou de faire varier les paramètres de l'expérience vécue pour évaluer leur impact sur la mémoire formée puisqu'il s'agit d'épisodes qui appartiennent à l'histoire du sujet.

B2. Les approches de laboratoire

Les « approches de laboratoire », permettent quant à elles de contrôler précisément les conditions de l'encodage et de rappel des souvenirs. Il existe plusieurs types de paradigmes qui sont tous basés sur des tâches de mémoire de reconnaissance. Lors de l'encodage, différents

items sont présentés aux participants (généralement des éléments d'une seule dimension tels que des mots, des images ou des sons, *etc.*). Après une phase de rétention durant laquelle les sujets peuvent être distraits ou non, le souvenir qu'ils ont de ces éléments est testé. Pendant le rappel, des *items* de l'encodage ainsi que d'autres éléments distracteurs sont présentés aux sujets, qui doivent dire s'ils les reconnaissent ou non (Daselaar *et al.*, 2003). Ainsi on peut déterminer la qualité de la mémoire en calculant un score de bonnes réponses. Cette mémoire de reconnaissance peut faire appel à deux processus distincts (Tulving, 1985 ; Yonelinas, 2002 ; Dunn, 2004 ; Wixted, 2007 ; Sauvage *et al.*, 2008). Un **processus de familiarité** qui consiste en un sentiment de « déjà vu », c'est-à-dire savoir que l'on a déjà rencontré cet élément sans être capable de récupérer les informations du contexte spatio-temporel dans lequel nous l'avons rencontré. La deuxième expression de la reconnaissance est le **processus de recollection** qui correspond à la mémoire épisodique à proprement parler puisque le sujet se rappelle où, quand et dans quel contexte il a rencontré l'*item*. Il peut même, en engageant sa conscience auto-noétique lors du rappel, avoir une ré-expérience vivide de cette rencontre. Pour être certain que l'approche de laboratoire teste une mémoire auto-noétique, Tulving a développé le paradigme de « Remember/Know » ou « Se souvenir/Savoir » (Tulving, 1985). Pendant le rappel, les sujets doivent distinguer s'ils se souviennent de la présentation de l'*item* (« Remember » ; processus de recollection) ou s'ils savent qu'ils l'ont déjà rencontré sans pouvoir fournir d'autres détails (« Know » ; processus de familiarité). L'avantage de ce genre d'approche est que les conditions de l'encodage, de la rétention et du rappel peuvent être contrôlées, ce qui permet de questionner de manière précise les mécanismes de la mémoire épisodique. En revanche, la nature de l'encodage est loin de refléter la mémoire épisodique dans des conditions naturelles puisque le matériel est souvent constitué d'associations simples qui sont loin de nos épisodes de vie et qui n'intègrent que rarement les trois informations épisodiques « What – Where – When/In Which Context ».

B3. Les approches épisodiques contrôlées

Les approches « épisodiques contrôlées », que l'on pourrait qualifier d'approches naturalistiques consistent à créer des événements de vie contrôlés, les plus proches possibles de ceux vécus en conditions naturelles et de tester le rappel en s'inspirant du paradigme « Remember/Know ». Je ne présenterai ici que trois exemples illustrant les trois types de paradigmes classiquement développés. Les premiers utilisent des associations épisodiques complexes dans des environnements non immersifs, les seconds emploient des outils de réalité virtuelle et les derniers exploitent des dispositifs électroniques mobiles.

(1) **Épisodes en laboratoire utilisant des associations complexes et non immersif.** Une tâche de mémoire épisodique chez l'Homme a été développée récemment au sein de notre équipe. Dans ce paradigme, les participants sont exposés à trois épisodes de vies de type « What – Where – In Which Context ». Les participants peuvent sentir différentes odeurs (**What**), diffusées au moyen d'un masque lorsqu'ils cliquent en différentes localisations (**Where**) d'un contexte visuel présenté sur un écran d'ordinateur (**Which Context**) (Saive *et al.*, 2013, 2014a, 2014b). Pendant la phase de rappel, les odeurs utilisées lors de l'encodage sont présentées aux participants au milieu de distracteurs. Dans un premier temps, on présente une odeur seule. Si

les sujets la reconnaissent comme ayant été perçue lors de l'encodage, ils doivent dans un second temps retrouver dans quel contexte visuel et à quel endroit précis elle était présentée (Saive *et al.*, 2014b). Ce paradigme nous renseigne donc à la fois sur la mémoire de reconnaissance de l'*item* et sur la capacité de recollection de l'épisode vécu. Un questionnaire vient compléter l'expérience en évaluant le caractère auto-néotique du rappel. Ce paradigme permet de tester au mieux une mémoire de type épisodique à partir d'événements uniques vécus personnellement qui restent toutefois contrôlés expérimentalement. Dans cette catégorie d'expériences, on peut également citer le travail réalisé par, Samy-Adrien Foudil et Emiliano Maccaluso qui ont utilisé cette fois des supports vidéo pour étudier les circuits impliqués dans le rappel de souvenir de type *What-Where-When* (Foudil *et al.*, 2020). Ces auteurs montrent que les sujets sont capables de se souvenir et de classer temporellement différentes scènes d'un épisode de la série américaine « 24 Heures » (Foudil *et al.*, 2020). Ces études constituent une approche intéressante puisqu'elles permettent de contrôler et/ou manipuler la phase d'encodage. Leur limite réside dans le caractère peu immersif et autobiographique des épisodes par rapport à la vie quotidienne.

(2) **Épisodes en laboratoire utilisant des outils de réalité virtuelle.** Le développement d'outils numériques de réalité virtuelle, a permis le déploiement de nouveaux paradigmes plus immersifs. Dans l'étude *princeps* de Neil Burgess et collaborateurs, les sujets explorent des environnements virtuels dans lequel des avatars présentent des objets à des endroits précis (Burgess *et al.*, 2001). Pendant la phase de rappel, les sujets sont replacés dans un environnement virtuel donné et doivent déterminer quels objets ont été visualisés dans ce contexte et par quel avatar (mémoire *What – Where – In Which Context*). D'autres auteurs ont eux aussi utilisé des dispositifs de réalité virtuelle pour investiguer la mémoire épisodique (Burgess *et al.*, 2001 ; Plancher *et al.*, 2008a, 2008b, 2012 ; Smith, 2019).

(3) **Épisodes de la vie quotidienne approchés via des dispositifs mobiles.** Cette fois-ci, dans le but de créer des épisodes de vie contrôlés dans la vie quotidienne en dehors de l'enceinte d'un laboratoire, certains auteurs ont exploité des systèmes de caméra mobile. Dans l'étude de Jesse Rissmann et collaborateurs, des participants portaient sur eux une caméra embarquée en permanence pendant trois semaines (Rissman *et al.*, 2016). À l'aide de capteurs spécifiques et d'un logiciel intégré, la caméra était capable de prendre des photographies dès qu'un changement dans l'environnement était détecté (luminosité, température, couleurs, *etc.*). Ceci a permis ainsi d'enregistrer les épisodes réellement vécus par les participants et d'en capter certains détails. Lors du rappel, des photographies issues de leur caméra et de celle d'autres participants leur étaient présentées et ils devaient déterminer s'ils s'en souvenaient ou non. L'avantage de ce genre de paradigme est qu'il permet d'étudier des souvenirs épisodiques complexes et totalement immersifs, d'avoir un contrôle possible sur certaines conditions de l'encodage et de pouvoir tester le rappel de la mémoire à différents délais.

B4. Les apports et les limites des modèles chez l'Homme

Toutes ces approches, de plus en plus naturalistiques, associées à des techniques d'imagerie permettent d'étudier les aires cérébrales recrutées lors de la récupération des souvenirs épisodiques, que ce soit en fonction des conditions de l'encodage, du contenu ou de

l'âge de la mémoire. L'étude de ces mêmes mécanismes dans différentes conditions chez le sujet sain ou dans certaines situations pathologiques permettent par ailleurs d'accéder à des informations clés sur le fonctionnement et le dysfonctionnement de cette mémoire. Pour autant, les recherches chez l'Homme et chez l'animal trouvent leur complémentarité dans le fait qu'elles permettent de questionner des échelles de fonctionnement et des processus relativement différents. Bien que plus limitées sur certains processus cognitifs complexes, les recherches sur la mémoire épisodique chez l'animal au travers de modèles pertinents permettent de préciser les processus neuronaux engagés dans cette mémoire depuis le gène jusqu'aux dynamiques de réseaux et de systèmes, et ce en conditions normales ou en conditions de perturbations.

C. Découverte de la mémoire épisodique chez l'animal

Le concept de reviviscence et de conscience autoéotique étant impossible à tester chez les espèces sans langage évolué, la mémoire épisodique telle que définie au départ par Tulving est souvent considérée comme typiquement humaine (Tulving, 2001 ; Roberts, 2002 ; Suddendorf et Busby, 2003 ; Suddendorf et Corballis, 2007). Pour autant, un grand nombre d'équipes a contribué à montrer que différentes espèces animales possèdent elles aussi la capacité de former une mémoire épisodique sur la base de son contenu « *What – Where – When/In Which Context* ».

Le point de départ de ce domaine de recherche a été marqué par la suite d'études proposées par Nicola Susan Clayton et Anthony Dickinson chez les geais buissonniers. Ces recherches constituent la première preuve de l'existence d'une mémoire chez l'animal partageant certaines des caractéristiques de la mémoire épisodique humaine (*episodic-like memory*) (Clayton et Dickinson, 1998 ; Griffiths et Clayton, 2001 ; Clayton *et al.*, 2001, 2003 ; Wilkins et Clayton, 2019). Dans la nature, certains oiseaux font spontanément des réserves de nourriture qu'ils cachent en différents endroits. Ils sont ensuite capables de se souvenir quand et où ils ont caché un certain type de nourriture afin d'organiser sa récupération avant qu'elle ne soit périmée. Dans l'étude *princeps* de Clayton et Dickinson, les geais doivent dissimuler des vers (savoureux mais dégradables rapidement) ainsi que des cacahuètes (moins appréciées, mais encore comestibles au bout de 5 jours) dans des bacs remplis de sable (**FIGURE 5**). Lorsque les oiseaux retournent dans l'enceinte expérimentale 4 heures après avoir caché les aliments, ils cherchent majoritairement les vers. En revanche, lorsqu'ils vont dans cette cage 124 heures après (lorsque les vers sont dégradés), ils s'orientent préférentiellement vers les cacahuètes. Cette expérience montre que les geais buissonniers perçoivent le temps qui s'est écoulé depuis l'épisode de cache (*When*) afin de sélectionner le type de nourriture qu'il vaut mieux manger (*What*) en la récupérant dans l'emplacement correspondant (*Where*) (Clayton *et al.*, 2003 ; Allen et Fortin, 2013).

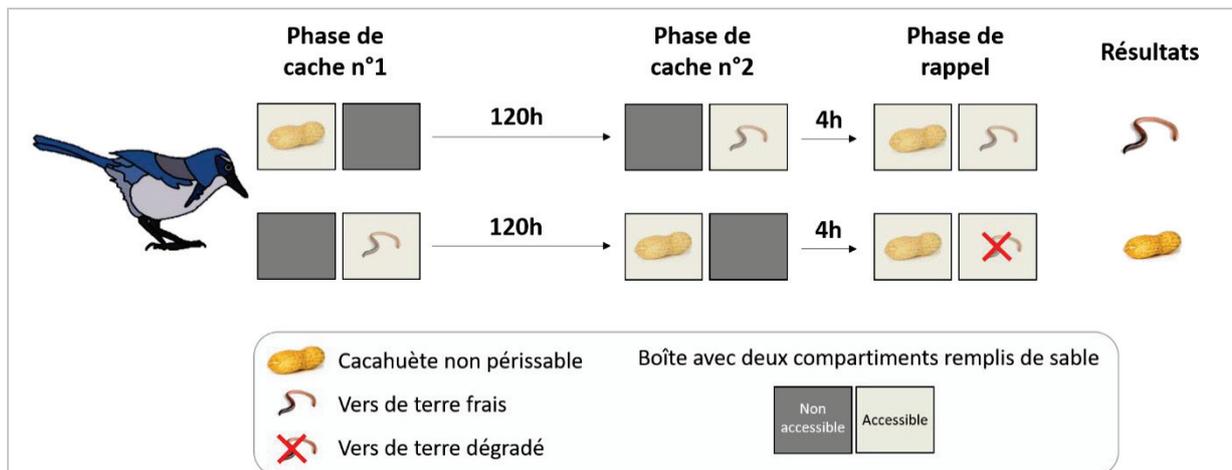


FIGURE 5. EXPÉRIENCE DE CACHE D’ALIMENTS CHEZ LE GEAI BUISSONNIER DE CLAYTON ET DICKINSON

Pendant les phases de cache, les oiseaux enfouissent, dans des compartiments remplis de sable, soit des vers de terre (aliment qu’ils préfèrent, mais qui est périssable) soit des cacahuètes (aliments qu’ils aiment moins mais qui se dégradent plus lentement). Quatre heures après avoir caché les vers de terre, les oiseaux s’orientent préférentiellement vers cette nourriture palatable alors que 124 h après (délais après lequel les vers de terre sont dégradés), ils choisissent les cacahuètes. Ces données montrent que les geais buissonniers forment une représentation épisodique puisqu’ils se souviennent où (Where) et depuis combien de temps (When) ils ont caché les différents aliments (What). (Figure adaptée de Clayton et Dickinson, 1998 ; Wilkins et Clayton, 2019)

Ces résultats sur le geai buissonnier ont été à l’origine de l’émergence d’autres études pour comprendre si cette capacité de mémoire épisodique pouvait être étendue à d’autres espèces du règne animal. Que ce soit chez d’autres oiseaux tels que la mésange à tête noire, les corvidés ou encore les pigeons (Skov-Rackette *et al.*, 2006 ; Salwiczek *et al.*, 2010), chez certains rongeurs tels que le campagnol des prés (Ferkin *et al.*, 2008), chez les poulpes (Jozet-Alves *et al.*, 2013), les poissons (Hamilton *et al.*, 2016) ou les grands singes comme les chimpanzés, les orangs outans, les bonobos et les gorilles (Schwartz *et al.*, 2005 ; Martin-Ordas *et al.*, 2010 ; Beran *et al.*, 2016), il a aussi été possible de trouver une mémoire épisodique de type « What – Where – When ».

D. Modélisation de la mémoire épisodique chez le rongeur de laboratoire

Cette phase de découverte a ensuite été suivie du développement de paradigmes expérimentaux permettant de modéliser la mémoire épisodique chez le rongeur de laboratoire afin d’en explorer plus finement les bases comportementales et neuronales sous-jacentes. Dans cette partie, je me suis efforcée d’en faire une synthèse en les présentant en fonction des caractéristiques comportementales testées et de leurs limites (pour revue Binder *et al.*, 2015).

D1. Représentation intégrée de l’association What-Where-When et flexibilité

En se basant sur le paradigme de Clayton et Dickinson pour étudier la capacité d’intégration de différentes informations dans l’objectif de récupérer un type de nourriture, Stephanie J. Babb et Jonathan D. Crystal ont développé une tâche de mémoire épisodique en labyrinthe radial chez le rat (Babb et Crystal, 2005, 2006a, 2006b) (TABLEAU 1.A, PAGE 59). Pendant la phase d’encodage, les rats explorent le labyrinthe et trouvent dans certains bras des

aliments différents plus ou moins appréciés. La disponibilité ou non des différents types de nourriture lors du rappel est conditionnée par l'intervalle de temps séparant la phase d'encodage de celle du test (nourriture préférée accessible après 25 heures mais pas après 1 heure) (**FIGURE 6**). Les résultats lors du test de rappel montrent que suite à un long délai de 25 heures, les rats s'orientent majoritairement vers les bras qui contenaient la nourriture préférée pendant l'encodage, alors qu'après un délai court (1 heure), ils visitent plutôt les autres emplacements contenant la nourriture classique. **Les rats, comme les oiseaux, sont donc capables d'intégrer une combinaison d'informations spatiales (*Where*) et temporelles (*When*) conditionnant l'accès à un type de nourriture (*What*).** De plus, suite à une dévaluation de la nourriture préférée par induction d'un malaise gastro-intestinal après la phase d'encodage (injection intrapéritonéale de chlorure de lithium), les rats changent leur comportement lors du test. En effet, ils évitent les bras contenant la nourriture qui était initialement préférée. Ceci suggère que **la formation de l'association épisodique est flexible et que les rats sont capables d'adapter leur comportement à la suite de la mise à jour de leur souvenir.**

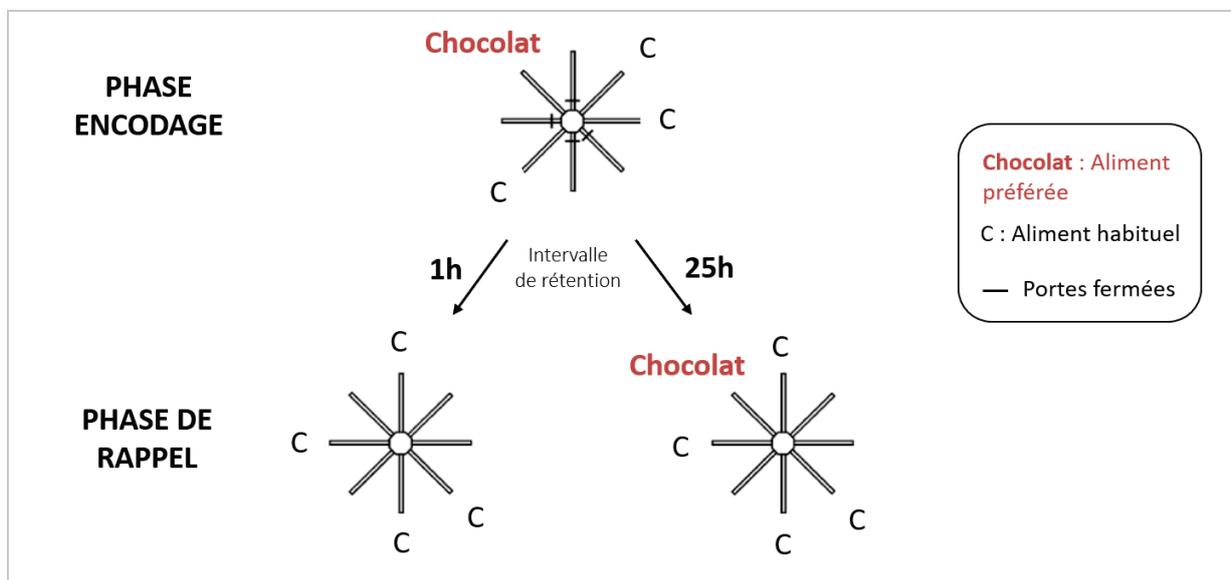


FIGURE 6. TÂCHE DE MÉMOIRE ÉPISODIQUE EN LABYRINTHE RADIAL PROPOSÉE PAR BABB ET CRYSTAL

Pendant la phase d'encodage, 4 des 8 bras du labyrinthe sont fermés, 1 des bras est renforcé avec du chocolat très appétant (Choc) et 3 autres bras contiennent de la nourriture moins appréciée (C, aliment habituel). Le délai de rétention entre la phase d'encodage et la phase de rappel conditionne la présence de l'aliment aromatisé au chocolat. En effet, après un délai court d'1h, seuls des aliments habituels sont présents dans les 4 bras précédemment fermés. Le chocolat, quant à lui, n'est accessible à son emplacement qu'après un intervalle de temps de 25h. Après avoir répété un grand nombre de fois ces phases d'encodage et de rappel, les résultats montrent que les rats explorent majoritairement le bras associé au chocolat seulement après un long délai. Alors qu'ils explorent les 4 bras précédemment fermés après 1h. Ils sont donc capables de se souvenir du temps écoulé depuis l'encodage (*When*) pour retrouver l'aliment préféré (*What*) dans le bras concerné (*Where*). (Figure adaptée de [Babb et Crystal., 2006b](#)).

L'ensemble de ces données a été répliqué par le groupe de William A. Roberts ([Naqshbandi et al., 2007](#) ; [Roberts et al., 2008](#)). Dans ces expériences, la dimension temporelle correspond à la perception du temps écoulé entre l'encodage et le rappel, c'est-à-dire « **Depuis combien de temps – Depuis Quand** ». Certains auteurs ont plutôt considéré la composante temporelle de la mémoire épisodique comme **le moment exact** où un événement a eu lieu ([Zhou et Crystal, 2009, 2011](#)). En utilisant cette même tâche en labyrinthe radial, les auteurs

ont montré que les rats étaient capables de se souvenir que la récompense (*What*) était délivrée à un endroit précis (*Where*), uniquement l'après-midi (*When*) et non le matin, c'est-à-dire « **Quand – A quel moment** ». Laetitia Fellini et collaborateurs ont aussi développé une tâche chez la souris utilisant un moment précis de la journée (Fellini et Morellini, 2013). Le matin, des souris mâles sont exposées à un mâle dominant en une localisation précise d'une arène, alors que l'après-midi ils sont exposés à un autre endroit à une femelle. Après 24 heures, les souris étaient capables de se souvenir à quelle place (*Where*) se trouvait le mâle ou la femelle (*What*) en fonction du moment de la journée (*When*).

Dans les paradigmes présentés ci-dessus, les rongeurs encodent et recollectent une association complète et unique qui atteste de leur capacité à former une représentation intégrant les informations de type *What-Where-When* (Babb et Crystal, 2005, 2006a, 2006b ; Naqshbandi et al., 2007 ; Roberts et al., 2008 ; Zhou et Crystal, 2009, 2011). En revanche, pour parvenir à l'intégration de ces informations épisodiques, un long apprentissage est nécessaire. Pendant de nombreux jours et/ou essais, il faut répéter un grand nombre de fois les phases d'encodage et de test pour que les rats extraient la règle temporelle de l'association (depuis combien de temps/à quel moment) et la nature de leur récompense (type de nourriture ou type de congénère). Ce point peut sembler critique puisque la formation d'un souvenir épisodique ne nécessite pas d'apprentissage extensif dans la vie réelle. Cette limite a donc suscité le développement d'autres paradigmes comportementaux modélisant au mieux le caractère incident de cette mémoire.

D2. Une mémoire incidente qui ne nécessite pas d'entraînement

Le paradigme de reconnaissance d'objets (ORT = Object Recognition Task) tire parti de l'attraction innée des rongeurs pour la nouveauté (Ennaceur et Delacour, 1988). En effet, si les rongeurs ont le choix entre un objet familier et un objet nouveau, ils explorent plus longtemps le nouvel objet, montrant ainsi qu'ils se souviennent de l'objet déjà rencontré. De plus, si un objet familier est déplacé, les rongeurs l'explorent autant qu'un nouvel objet, suggérant que les rats intègrent une dimension spatiale dans leur représentation de l'objet exploré (Assini et al., 2009). En combinant différentes versions de ce paradigme, Ekrem Dere et collaborateurs ont montré que les rongeurs étaient capables de se souvenir de l'emplacement d'un objet en formant une mémoire de type « *What-Where* » et de l'ordre dans lequel des objets ont été présentés, correspondant à une mémoire de type « *What-When* » (Dere et al., 2005a, 2005b). Une évolution ultérieure de ce paradigme a également permis d'évaluer que les rongeurs étaient capables d'intégrer non seulement les attributs de l'objet mais aussi la place et le moment où cet objet a été vu, ce qui confère à cette représentation un caractère épisodique de type *What-Where-When* (Kart-Teke et al., 2006) (FIGURE 7). Dans ce cas, les animaux sont exposés seulement quelques minutes à deux contextes expérimentaux durant lesquels quatre objets sont présentés à différentes localisations (quatre objets A dans l'épisode 1 et quatre objets B dans l'épisode 2). Quelques minutes après, l'exploration des souris est mesurée dans la phase de rappel où sont placés cette fois deux objets du premier épisode (objets anciens A1 et A2) et deux du second épisode (objets récents B1 et B2). Il est à noter qu'un objet de chaque épisode (objets A2 et B2) a été déplacé par rapport à l'encodage. Pendant la phase de rappel,

les souris explorent majoritairement les anciens objets (*What-When*) et particulièrement celui qui a été déplacé (*Where*). Les auteurs ont donc conclu que les souris étaient capables de former de manière incidente une mémoire épisodique intégrant les trois composantes *What-Where-When* et de s'en souvenir quelques minutes plus tard. Ces résultats ont par la suite été corroborés dans des versions plus complexes de la tâche (Zlomuzica *et al.*, 2008 ; DeVito et Eichenbaum, 2010) (TABLEAU 1.B, PAGE 59).

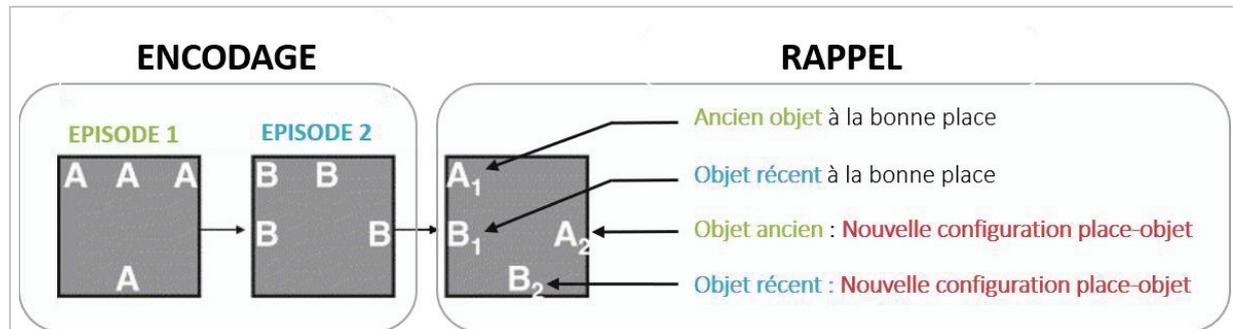


FIGURE 7. TÂCHE DE MÉMOIRE ÉPISODIQUE INCIDENTE PROPOSÉE PAR KART-TEKE ET COLLÈGUES

Pendant la phase d'encodage, les souris sont exposées à deux épisodes de vie différents où des objets (A pour l'épisode 1 et B pour l'épisode 2) sont positionnés à des endroits précis de l'enceinte expérimentale. Quelques minutes après, les souris sont soumises à une session de rappel dans laquelle deux objets anciens (A1 et A2) et deux objets récents (B1 et B2) sont présentés. Un objet ancien (A2) et un objet récent (B2) ont cependant été déplacés par rapport à l'encodage. L'analyse de l'exploration spontanée des rongeurs pendant cette phase montrent qu'ils explorent préférentiellement les objets anciens A1 et A2 par rapport aux récents (What-When) et particulièrement ceux qui ont été déplacés A2 et B2 (Where). Les souris se souviennent donc où et depuis combien de temps elles ont rencontré ces objets. (Figure adaptée de Kart-Teke *et al.*, 2006)

D3. Voyage dans le temps et reviviscence

Certains auteurs considèrent que la dimension temporelle de la mémoire épisodique la plus importante est celle qui nous permet d'organiser nos souvenirs les uns par rapport aux autres selon leur chronologie. Cette dimension nous permet de retrouver **dans quel ordre** les événements se sont déroulés (Tulving, 1972; Clayton et Dickinson, 1998; Eichenbaum et Fortin, 2005) (TABLEAU 1.C, PAGE 59).

En présentant plusieurs séquences uniques d'odeurs, le groupe d'Howard Eichenbaum a proposé une nouvelle tâche de mémoire épisodique chez le rat destinée à tester cette caractéristique de structuration temporelle du souvenir (Fortin *et al.*, 2002, 2004). Pendant l'encodage, cinq odeurs placées dans des coupelles contenant une récompense, sont présentées successivement aux rats. Quelques minutes plus tard débute le test de rappel où deux d'entre elles sont présentées simultanément, mais seule l'odeur la plus ancienne permet d'accéder à la récompense. Après avoir réalisé un grand nombre de fois ces phases d'encodage et de test, les rats apprennent à choisir l'odeur la plus ancienne parmi les deux présentées, ce qui est plus facile lorsque les odeurs testées sont éloignées temporellement l'une de l'autre dans la séquence d'encodage. Même si leur capacité est basée sur l'extraction d'une règle par apprentissage, leur comportement lors du test indique que les rats sont capables de se souvenir de l'intégralité de la séquence des odeurs présentées et de la dérouler mentalement, condition nécessaire pour choisir correctement l'odeur (*What*) qui a été présentée en premier dans l'encodage (*When*).

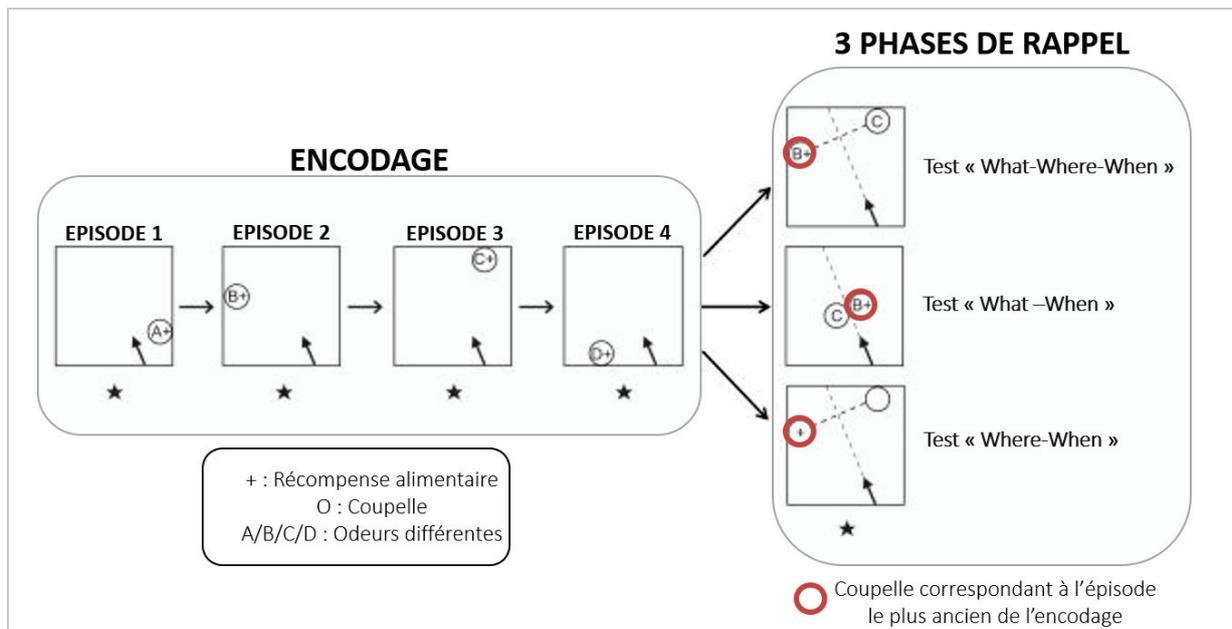


FIGURE 8. TÂCHE DE MÉMOIRE ÉPISODIQUE PROPOSÉE PAR ERGORUL ET EICHENBAUM

Pendant la phase d'encodage, des coupelles remplies de sable (cercles) et contenant une odeur (A, B, C ou D) sont présentées successivement pour modéliser la succession de plusieurs épisodes de vie. Chaque odeur est présentée à un endroit différent de l'arène expérimentale et permet d'accéder à une récompense alimentaire (+). La phase d'encodage est suivie de trois tests de rappel dans lesquels sont présentés deux des quatre coupelles. Cette fois, seule la coupelle correspondant à l'épisode le plus ancien dans la séquence donne accès à une récompense (cercles rouges). Dans le premier test (What-Where-When), les deux coupelles sont à la place qu'elles occupaient lors de l'encodage et contiennent l'odeur perçue lors de l'épisode correspondant. Les rats s'orientent vers la coupelle contenant l'odeur présentée en premier, montrant qu'ils ont associé les informations spatiales (Where) et olfactives (What) de l'épisode le plus ancien (When). Puisque les informations spatiales et olfactives sont indissociables dans ce test, les auteurs ont ajouté deux autres phases de test permettant de vérifier que les rats ont bien intégré ces deux types d'information. Dans le test (What-When), les deux coupelles contenant les odeurs sont présentées en position neutre de façon à s'affranchir des informations spatiales. Les rats explorent plus la coupelle contenant l'odeur ancienne, montrant qu'ils ont associé l'information olfactive au moment où elle a été présentée. Enfin, dans le rappel de type « Where-When », les deux coupelles ne contiennent pas d'odeur, mais sont aux mêmes emplacements que durant les épisodes concernés. Les résultats montrent que les rats associent bien l'information spatiale à la dimension temporelle, puisqu'ils s'orientent vers l'emplacement de l'odeur la plus ancienne. (Figure adaptée de Ergorul et Eichenbaum, 2004)

Dans une autre version de ce paradigme, Ceren Ergorul et Howard Eichenbaum ont exposé les animaux successivement à quatre odeurs, qui sont localisées cette fois à des endroits précis d'une plateforme expérimentale (Ergorul et Eichenbaum, 2004) (FIGURE 9). Le test de rappel est divisé en trois phases réalisées dans des conditions différentes mais auxquelles tous les animaux sont soumis. Le premier test évalue la mémoire de l'association complète « What-Where-When » avec deux odeurs de la séquence présentées à la même place que celle de l'encodage. Si les rats se souviennent de l'ensemble de l'épisode, ils s'orientent vers la coupelle contenant l'odeur la plus ancienne, qui est la seule à donner accès à la récompense. Dans ce test, il est en revanche impossible de savoir si les rats utilisent bien les deux types d'informations (olfactive et spatiale) pour retrouver la séquence temporelle initialement rencontrée puisque les deux informations sont confondues lors du test. Le deuxième test « What-When », consiste donc à exposer de nouveau ces rats à deux odeurs qui, cette fois, sont présentées au centre de la cage pour éliminer la possibilité d'utiliser l'indice spatial. Enfin, dans le dernier test « Where-When », deux coupelles non odorisées sont mises aux mêmes places que celles de l'encodage afin d'éliminer la composante olfactive. Les auteurs montrent que

dans ces deux dernières situations, les rats s'orientent préférentiellement vers la coupelle associée à l'odeur la plus ancienne lors de l'encodage, confirmant que les rats se souviennent de l'emplacement des coupelles (*Where*) et de l'ordre (*When*) dans lequel les odeurs (*What*) ont été présentées.

Plus tard, Danielle Panoz-Brown et collaborateurs ont complexifié le paradigme de séquences uniques d'odeurs en faisant varier le nombre d'odeurs présentées dans chaque séquence, en augmentant le temps entre les différentes présentations d'odeurs ou entre l'encodage et le rappel, en créant des interférences (présentation de nouvelles odeurs pendant le temps de rétention) mais aussi en apprenant aux animaux, non pas à choisir l'odeur la plus ancienne, mais l'avant dernière odeur de la séquence ou encore la quatrième odeur en partant de la fin (Panoz-Brown *et al.*, 2018). Les données ont montré qu'au prix d'un apprentissage extensif de la règle dans toutes ces conditions complexes, les rats reconnaissent avec succès la bonne odeur. Ils parviennent donc à se souvenir d'une succession unique de plusieurs épisodes, d'en extraire une information temporelle et de la combiner aux informations relatives à la nature de l'événement. Ces auteurs, tout comme ceux du groupe d'Howard Eichenbaum dans les études *princeps* présentent ces résultats comme reflétant la capacité de l'animal à voyager mentalement dans la séquence des épisodes vécus et assimilent cette aptitude aux processus de reviviscence des épisodes rapportés par les sujets humains (Panoz-Brown *et al.*, 2018 ; pour revue : Eichenbaum, 2013).

D4. Utilisation des informations contextuelles dans le souvenir épisodique

Si les humains sont capables de reclasser des événements les uns par rapport aux autres et possèdent aussi la capacité à évaluer le temps écoulé, ils se révèlent assez peu capables de dater ou d'ancrer précisément un souvenir dans le temps (Friedman, 1993, 2007). Eacott et collaborateurs ont ainsi suggéré que la dimension temporelle serait plutôt reconstruite sur la base du contexte environnemental dans lequel les événements se sont produits. Ils ont donc proposé un nouveau modèle qui définit la mémoire épisodique comme étant la mémoire du « Quoi - Où - Dans quel contexte », respectivement « **What – Where – In Which Context** ». Ils ont ainsi proposé une nouvelle tâche de reconnaissance d'informations chez le rat, basée sur l'exploration spontanée de la nouveauté (Eacott et Norman, 2004 ; pour revue, Easton et Eacott, 2008 ; Eacott et Easton, 2010). Dans ce paradigme, les rats sont exposés à deux épisodes dans lesquels le contexte environnemental est différent (*In Which Context*). Pour ces deux épisodes, les rats sont confrontés à une paire d'objets spécifiques (*What*) présentés à des emplacements précis (*Where*) (FIGURE 9). Après environ 2 heures, les rats sont replacés dans le contexte environnemental du premier épisode, dans lequel se trouve un objet appartenant à cet épisode placé à sa localisation initiale et un autre objet qui a été présenté lors du deuxième épisode. Les auteurs montrent que les rats explorent plus l'objet incongru dans ce contexte, et par conséquent ils semblent capables de se souvenir de la nature de l'objet (*What*) et de son emplacement (*Where*) en fonction du contexte dans lequel il a été rencontré (*In Which Context*).

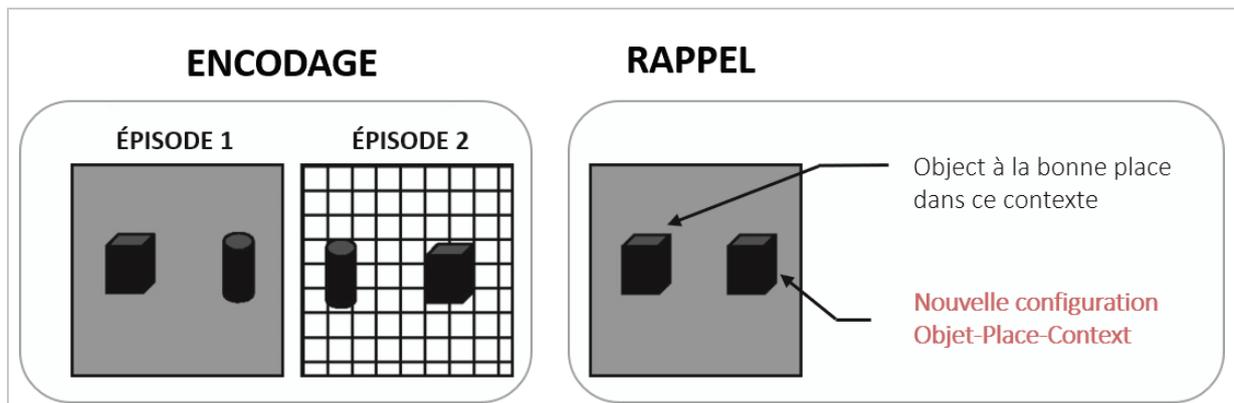


FIGURE 9. PARADIGME EXPÉRIMENTAL PROPOSÉ PAR EACOTT ET EASTON

Pendant la phase d'encodage, les rats sont exposés à deux épisodes de vie distinguables par leur contexte environnemental (Épisode 1 : contexte gris ; Épisode 2 : contexte blanc et noir). Pendant l'exposition aux épisodes de vie, les rats explorent deux objets placés à des endroits précis dans chaque contexte. Après un court intervalle de temps, les rats sont replacés dans le premier contexte où se trouvent un objet du premier contexte à sa place initiale et un objet du second épisode, qui est par nature incongru avec le contexte du rappel (en rouge sur la figure). Les rats explorent plus ce dernier, reflétant leur mémoire What-Where-In Which Context. (Figure adaptée de [Eacott et Norman, 2004](#)).

Par la suite, d'autres auteurs ont continué d'utiliser des variations contextuelles avec des labyrinthes à bras radial placés dans différentes pièces ([Crystal et Smith, 2014](#)) ou des séquences d'odeurs dans différents contextes ([Roberts, 2016](#) ; [Panoz-Brown et al., 2016](#)). Toutes ces études ont montré que les rongeurs sont capables de distinguer et de mémoriser plusieurs événements sur la base du contexte dans lequel chacun a eu lieu (**TABLEAU 1.D, PAGE 59**).

D5. Devenir de la mémoire épisodique avec le temps

Les expériences présentées jusqu'à présent dans ce chapitre ont contribué à montrer que les rongeurs sont capables de former de façon incidente une mémoire épisodique, de former des représentations épisodiques complexes intégrant les informations de type *What-Where-When* ou *What-Where-In Which Context*, de les utiliser de façon relativement flexible et de rejouer des séquences uniques d'événements en les classant les uns par rapport aux autres. En revanche, la plupart des études mentionnées ont utilisé un apprentissage extensif durant l'encodage. En outre, aucune n'a testé la capacité des animaux à stocker des informations épisodiques à très long terme, c'est-à-dire au-delà de 24 heures. Bien que ce délai soit considéré comme un délai de consolidation à long terme, il n'est pas du tout comparable à notre capacité à stocker durant des mois ou des années les souvenirs de nos épisodes de vie. De plus, alors que certaines études qui utilisent un labyrinthe radial ([Bontempi et al., 1999](#)), un paradigme de peur conditionnée au contexte ([Frankland et al., 2004](#) ; [Sekeres et al., 2018](#)) ou encore une tâche de transmission sociale de préférence alimentaire ([Lesburguères et al., 2011](#) ; [Bessières et al., 2017](#)) ont réussi à modéliser des mémoires utilisant plusieurs types d'informations au-delà de 3 semaines de rétention chez le rongeur, aucune ne permet de tester l'intégration combinée des trois composantes épisodiques *What-Where-When* ou *What-Where-In Which Context* (**TABLEAU 1.E, PAGE 59**).

Notre équipe a récemment développé et validé une nouvelle tâche comportementale chez le rat permettant d'inclure au mieux l'ensemble de ces caractéristiques essentielles de la

mémoire épisodique (Veyrac *et al.*, 2015 ; Allerborn *et al.*, 2016). Ce paradigme sera détaillé dans la partie « méthodes » de ce document (page **149**). Brièvement, il permet aux rats de former une **mémoire de type *What-Where-In Which Context***, en **limitant au maximum les processus d'entraînement durant** la phase d'encodage. Il permet aussi de **tester la capacité de flexibilité** du souvenir épisodique lors du rappel et de **tester sa rétention jusqu'à 30 jours**. Dans cette tâche, après une habituation à l'enceinte expérimentale et à son fonctionnement, les rats sont exposés de façon ponctuelle et non dirigée à deux épisodes caractérisés par différents contextes multisensoriels (*In Which Context*). Pour chaque contexte, les rats ont la possibilité d'encoder qu'une odeur unique (*What*), délivrée à un emplacement particulier (*Where*), donne accès à une boisson plaisante alors que toutes les autres combinaisons conduisent à expérimenter une situation déplaisante (boisson amère). Le rappel de chacun des épisodes vécus permet de tester la mémoire épisodique récente (1 jour) ou ancienne (30 jours), et ce dans un contexte similaire de celui rencontré initialement ou dans un contexte légèrement différent pour tester la flexibilité et la robustesse du souvenir.

TABEAU 1. DIFFÉRENTS PARADIGMES COMPORTEMENTAUX PERMETTANT DE MODÉLISER UNE OU PLUSIEURS CARACTÉRISTIQUES DE LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE CHEZ LE RONGEUR

REFERENCES	COMPORTEMENT		CONTENU DE LA MÉMOIRE							CARACTÉRISTIQUES DE LA MÉMOIRE			
	Paradigme	Espèce	Où ?	A quelle occasion ?			Test simultané des 3 informations	Incidence	Durée de Rétention				
				Quel moment ?	Depuis quand ?	Quel ordre ?			Quel Contexte ?	Quelle Source ?	Court terme (minutes)	Long-term (heures/jours)	Ancienne (semaines/mois)
Babb et Crystal, 2005	Labyrinthe radial à 8 bras	Rats	x	x			OUI	NON	x	x			
Babb et Crystal, 2006a	Labyrinthe radial à 8 bras	Rats	x	x			OUI	NON		x			
Babb et Crystal, 2006b	Labyrinthe radial à 8 bras	Rats	x	x			OUI	NON		x			
Naqshbandi et al., 2007	Labyrinthe radial à 8 bras	Rats	x	x			OUI	NON	x	x			
A Roberts et al., 2008	Labyrinthe radial à 8 bras	Rats	x	x			OUI	NON	x	x			
Zhou et Crystal, 2009	Labyrinthe radial à 8 bras	Rats	x	x			OUI	NON	x	x			
Zhou et Crystal, 2011	Labyrinthe radial à 8 bras	Rats	x	x			OUI	NON	x	x			
Fellini et Morellini, 2013	Attrance naturelle	Souris	x	x			NON	OUI		x			
Ennaceur et Delacour, 1988	ORT	Rats	x			x	NON	OUI	x				
Assini et al., 2009	ORT	Souris	x				NON	OUI	x	x			
Dere et al., 2005a	ORT	Souris	x	x			OUI	OUI	x				
Dere et al., 2005b	ORT	Souris	x	x			OUI	OUI	x				
Kart-Teke et al., 2006	ORT	Souris	x	x			OUI	OUI	x				
Zlomuzica et al., 2007	ORT	Souris	x	x			OUI	OUI	x				
Devito et Eichenbaum, 2010	ORT	Souris	x	x			OUI	OUI	x				
Fortin et al., 2002	Séquences d'odeurs	Rats	x		x		NON	OUI/NON	x				
Fortin et al., 2004	Séquences d'odeurs	Rats	x		x		NON	OUI/NON	x				
Ergorul et Eichenbaum, 2004	Séquences d'odeurs	Rats	x	x	x		OUI	OUI/NON	x				
Panoz-Brown et al., 2018	Séquences d'odeurs	Rats	x		x		NON	OUI/NON	x	x			
Eacott et Norman, 2004	ORT	Rats	x			x	OUI	OUI	x	x			
Crystal et Smith, 2014	Labyrinthe radial à 8 bras	Rats	x	x		x	OUI	NON			7 jours		
Panoz-Brown et al., 2016	Séquences d'odeurs	Rats	x			x	NON	OUI/NON	x				
Roberts et al., 2016	Séquences d'odeurs - arène circulaire	Rats	x			x	NON	OUI	x				
Bontempi et al., 1999	Labyrinthe radial à 8 bras	Souris	x	x			NON	NON		x	24 jours		
Frankland et al., 2004	Conditionnement de peur	Souris	x			x	NON	OUI		x	36 jours		
Sekeres et al., 2018	Conditionnement de peur	Rats	x			x	NON	OUI		x	30 jours		
Lesburgères et al., 2011	Transmission sociale de préférences alimentaires	Rats	x - x				NON	OUI		x	15 - 30 jours		
Bessières et al., 2017	Transmission sociale de préférences alimentaires	Rats	x - x				NON	OUI		x	30 jours		
Veyrac et al., 2015	EpisodiCage	Rats	x			x	OUI	OUI		x	24 jours		

LES QUESTIONS QUI SE POSENT SUR LA MEMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE CHEZ LE RAT

Jusqu'à présent, chez l'Homme comme chez l'animal, les caractéristiques de la mémoire épisodique ancienne ne sont que peu ou pas connues. Comme nous l'avons vu au travers de ce chapitre d'introduction, ce manque est justifié par la difficulté de la modéliser en étudiant son devenir sur un temps long, tout en préservant ses principales caractéristiques.

Nous faisons l'hypothèse que la tâche de mémoire épisodique développée par notre équipe chez l'animal est un modèle qui peut permettre d'explorer les caractéristiques et les circuits de la mémoire épisodique à très long terme (Veyrac *et al.*, 2015). Le premier objectif de mon travail de thèse a donc été de caractériser finement le devenir d'une mémoire épisodique ancienne. Est-il possible d'avoir une rétention à très long terme d'une mémoire épisodique chez le rat ? Comment son contenu évolue-t-il en termes d'informations ? La fiabilité d'un souvenir épisodique ancien peut-elle défier des situations de rappel constituées d'informations interférentes ? La mémoire ancienne chez l'animal a-t-elle un contenu variable en fonction des individus comme c'est le cas probablement chez l'Homme ? Si oui, d'où vient cette variabilité individuelle, de l'encodage initial des informations ? Autant de questions auxquelles j'ai tenté de répondre dans ma thèse.

CHAPITRE 2. LES ENGRAMMES DE LA MÉMOIRE

Une question qui m'intéresse particulièrement est de savoir quels processus le cerveau utilise pour capturer et stocker les informations acquises tout au long de la vie. Lorsque nous formons un souvenir, notre cerveau traite et trie des informations provenant de nos organes sensoriels, les assemble entre elles et les stockent afin qu'elles soient accessibles quelles que soient les conditions ou l'échéance du rappel.

D'après Richard Wolfgang Semon, un zoologiste allemand devenu théoricien de la mémoire, le fait qu'un souvenir persiste après une expérience suggère qu'une représentation, qui inclue l'ensemble des informations en lien avec cet événement, est stockée dans le cerveau pour être réutilisée et réactivée plus tard. Il introduit le terme d'**engramme** comme étant le substrat physique de la mémoire (Semon, 1904, 1921). Selon lui, l'engramme, souvent appelé **trace mnésique**, fait référence aux changements physiques et chimiques durables qui sont provoqués par l'apprentissage et qui sous-tendent les représentations de mémoires nouvellement formées. Mais comment et où dans le cerveau ces représentations se forment-elles et comment sont-elles maintenues dans le temps ?

Comme nous l'avons évoqué dans le premier chapitre, à la fin du XIX^{ème} siècle, le psychologue Théodule Armand Ribot remarque un phénomène surprenant chez ses patients ayant subi un traumatisme crânien : leurs souvenirs formés récemment sont plus susceptibles d'être oubliés que leurs souvenirs anciens (Ribot, 1881). Au sortir de la seconde guerre mondiale, William Richie Russel et P.W. Nathan mettent eux aussi en évidence ce phénomène chez des militaires ayant le même type de traumatisme (Russell and Nathan, 1946). Cette amnésie rétrograde dite graduée, où les souvenirs anciens sont plus résistants à l'amnésie, laisse penser que des lésions cérébrales localisées peuvent perturber le maintien de souvenirs nouvellement acquis et que la stabilisation d'un souvenir à long terme implique la relocalisation progressive de la trace mnésique dans le cerveau. Les données neuroanatomiques obtenues avec le patient H.M. sont les premières à confirmer cette analyse (Chapitre 1 – II – B, page 39) (Scoville and Milner, 1957). En effet, l'ablation d'une partie des lobes temporaux médians de ce patient a engendré une amnésie rétrograde graduée, montrant que l'engramme de souvenirs déclaratifs récents est initialement dépendant du lobe temporal médian et qu'au cours du temps cette trace mnésique est réorganisée à l'échelle des systèmes pour devenir indépendante de cette aire cérébrale.

En parallèle, des résultats expérimentaux obtenus chez des participants sains conduisent le psychologue allemand Georg Elias Müller et Alfons Pilzecker à penser eux aussi que la mémoire nécessite des processus de stabilisation (Müller and Pilzecker, 1900; Henri, 1900; Lechner et al., 1999). Dans cette étude, des participants doivent restituer des listes de syllabes qui leur ont été énoncées au préalable. Ils montrent une diminution des performances lors du rappel lorsqu'ils sont distraits pendant le délai de rétention *via* la présentation d'images ou d'une autre liste de mots. Grâce à ces résultats, Müller et Pilzecker concluent que les informations récemment encodées le sont d'abord dans un état relativement labile et sensible aux interférences et qu'elles doivent être stabilisées ou « **consolidées** » pour être stockées de

façon durable et être rappelées correctement. Cette consolidation de la trace mnésique semble se faire rapidement après un encodage puisque l'application de chocs électriques transcrâniens chez l'animal immédiatement après un apprentissage spatial en labyrinthe (radial ou aquatique) ou un conditionnement de peur, altère significativement les performances de rappel (Duncan, 1945, 1949; Russell, 1949; Misanin et al., 1968). De plus, l'injection post-apprentissage d'inhibiteurs de synthèse protéique (Flexner et al., 1965) entraîne une perturbation de la mémoire, alors que l'administration de strychnine, un stimulant, améliore la mémoire (McGaugh and Krivanek, 1970; LaLumiere et al., 2017). Ceci suggère que cette forme de consolidation se fait à l'échelle moléculaire et cellulaire immédiatement après un encodage.

Les deux courants issus des études de Ribot et de Müller et Pilzecker ont mis en évidence que pour être formée et rappelée, la trace mnésique doit être renforcée rapidement à l'échelle cellulaire et moléculaire, et progressivement à l'échelle des réseaux cérébraux. Ces deux processus de consolidation, respectivement appelées **consolidation synaptique et systémique**, sont généralement dissociés, mais il n'en reste pas moins qu'ils sont interdépendants. En effet, les processus de consolidation systémique dépendent de la consolidation cellulaire et surviennent de façon parallèle et séquentielle à ceux-ci (Dudai, 2012; Takeuchi et al., 2014; Josselyn et al., 2015; Dudai et al., 2015; Hardt and Nadel, 2018; Josselyn and Tonegawa, 2020).

Ce chapitre a pour but de présenter les principales régions connues pour être impliquées dans l'engramme des mémoires déclaratives ainsi que les connaissances que nous avons aujourd'hui des processus impliqués dans la consolidation d'une trace mnésique au cours du temps, et ce depuis l'échelle synaptique jusqu'à l'échelle systémique.

I. LES AIRES CÉRÉBRALES IMPLIQUÉES DANS LA MÉMOIRE DÉCLARATIVE

Sur la base des données obtenues chez des patients ou des animaux ayant subi des lésions cérébrales, on sait aujourd'hui que le lobe temporal médian (LTM) et le cortex préfrontal (PFC) jouent un rôle majeur dans la mémoire, et plus particulièrement dans les mémoires déclaratives. La partie qui suit a pour but de décrire les caractéristiques anatomiques et fonctionnelles de ces deux grandes régions cérébrales d'intérêt, au centre de mon travail de thèse.

A. Les aires du lobe temporal médian

A1. Anatomie et cytoarchitecture

Le LTM, qui appartient au système limbique, est composé de plusieurs aires cérébrales bilatérales dont l'hippocampe et les régions parahippocampiques (Amaral and Witter, 1989; Lavenex and Amaral, 2000; Witter and Amaral, 2004; Andersen et al., 2007; Braak et al., 1996) (**FIGURE 10.A**).

L'**hippocampe**, tire son appellation de sa forme longue et incurvée similaire à celle du poisson portant le même nom. C'est une structure dont l'organisation est relativement conservée entre les espèces, suggérant son rôle central dans le fonctionnement du système nerveux (Squire and Zola-Morgan, 1991; Squire et al., 2004). Chez les rongeurs, elle commence aux noyaux septaux du proencéphale (partie rostrale ou dorsale) et prend fin à la naissance du lobe temporal (partie caudale ou ventrale). L'axe le plus long de l'hippocampe est appelé axe septo-temporal, dorso-ventral ou encore antéro-postérieur. Généralement considéré comme une entité unique, l'hippocampe est composé de trois régions : le **gyrus denté** (GD), les **champs ammoniens** 1 à 3 (CA1, CA2, CA3) qui correspondent à l'hippocampe proprement dit, et le **complexe subiculaire** (subiculum, présubiculum et parasubiculum). Ces trois régions, aux propriétés cytoarchitecturales différentes, sont composés de trois couches principales communes (Ramón y Cajal, 1909; Amaral and Witter, 1989; Claiborne et al., 1990; Witter and Amaral, 2004; Amaral et al., 2007; van Strien et al., 2009) (**FIGURE 10.B**) : **(1)** La couche la plus interne, constituée d'interneurones et de dendrites basales est nommée *hile* pour le GD et *stratum oriens* pour les cornes d'Ammon. **(2)** La seconde, constituée majoritairement de cellules principales excitatrices et de nombreux interneurones inhibiteurs GABAergiques (Freund and Buzsáki, 1996; Freund, 2003; Somogyi and Klausberger, 2005), est nommée couche granulaire dans le GD et couche pyramidale dans les champs ammoniens et le subiculum. Les deux sont en formes de « C » et s'imbriquent l'une dans l'autre. **(3)** Enfin, la couche moléculaire superficielle contient, entre autres, les dendrites apicales des cellules principales. Dans les champs ammoniens, cette couche est subdivisée en deux ou trois parties. Concernant le complexe subiculaire, les six couches habituellement rencontrées dans le cortex sont présentes et la couche principale contient elle aussi des cellules pyramidales.

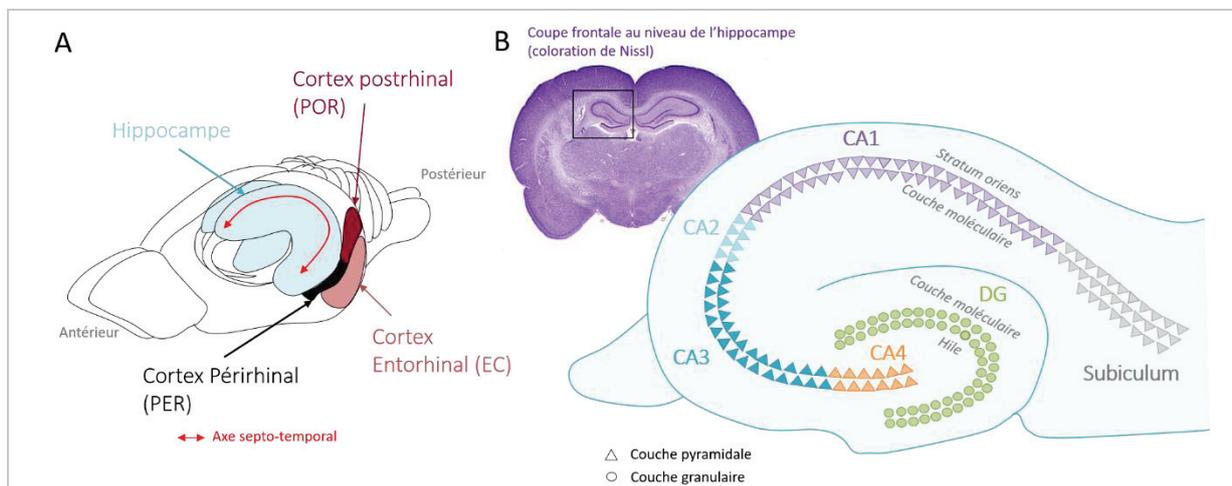


FIGURE 10. ORGANISATION DU LOBE TEMPORAL MÉDIAN ET DE L'HIPPOCAMPE CHEZ LE RONGEUR
(A) Représentation schématique du cerveau de rat avec les structures bilatérales du lobe temporal médian. Ce dernier est composé de l'hippocampe, du cortex entorhinal (EC) et des cortex postrhinal (POR) et périrhinal (PER). L'axe septo-temporal de l'hippocampe est représenté par la flèche rouge. **(B)** Organisation anatomique de l'hippocampe et image d'une coupe frontale de cerveau de rat au niveau de l'hippocampe. Il contient le gyrus denté (GD, cellules granulaires - ronds verts), les cornes d'Ammon ou champs ammoniens CA1 à CA3 (cellules pyramidales – triangles bleus, bleu-ciel et violets) et du subiculum (cellules pyramidales – triangles gris).

Les régions parahippocampiques comprennent les cortex entorhinal, périrhinal et postrhinal (**FIGURE 10.A**). Le **cortex entorhinal** est la principale interface entre l'hippocampe

et les sources néocorticales d'informations sensorielles (Amaral and Witter, 1989; Dolorfo and Amaral, 1998; Lavenex and Amaral, 2000; Amaral et al., 2014; van Strien et al., 2009). On peut distinguer le cortex entorhinal médian et latéral. Le **cortex périrhinal** reçoit des afférences corticales d'aires associatives unimodales alors que le **cortex postrhinal** en reçoit d'aires associatives polymodales. Les efférences de ces deux cortex convergent vers le cortex entorhinal.

A2. Connectivité de la formation hippocampique

➤ *Afférences corticales et sous-corticales indirectes*

L'hippocampe est connecté réciproquement à de nombreuses régions cérébrales par deux faisceaux principaux qui sont la voie septo-hippocampique (ou *fimbria-formix*) en provenance des noyaux du télencéphale antérieur et la voie perforante en provenance du cortex entorhinal (O'Keefe and Nadel, 1978; Andersen et al., 2007).

La **voie septo-hippocampique** est la voie principale des afférences issues d'aires sous-corticales telles que le noyau septal médian, l'hypothalamus, l'amygdale, le thalamus, l'aire tegmentale ventrale et le tronc cérébral (Amaral and Kurz, 1985; Vertes, 1992; Pikkarainen et al., 1999; Amaral et al., 2007; Knierim, 2015).

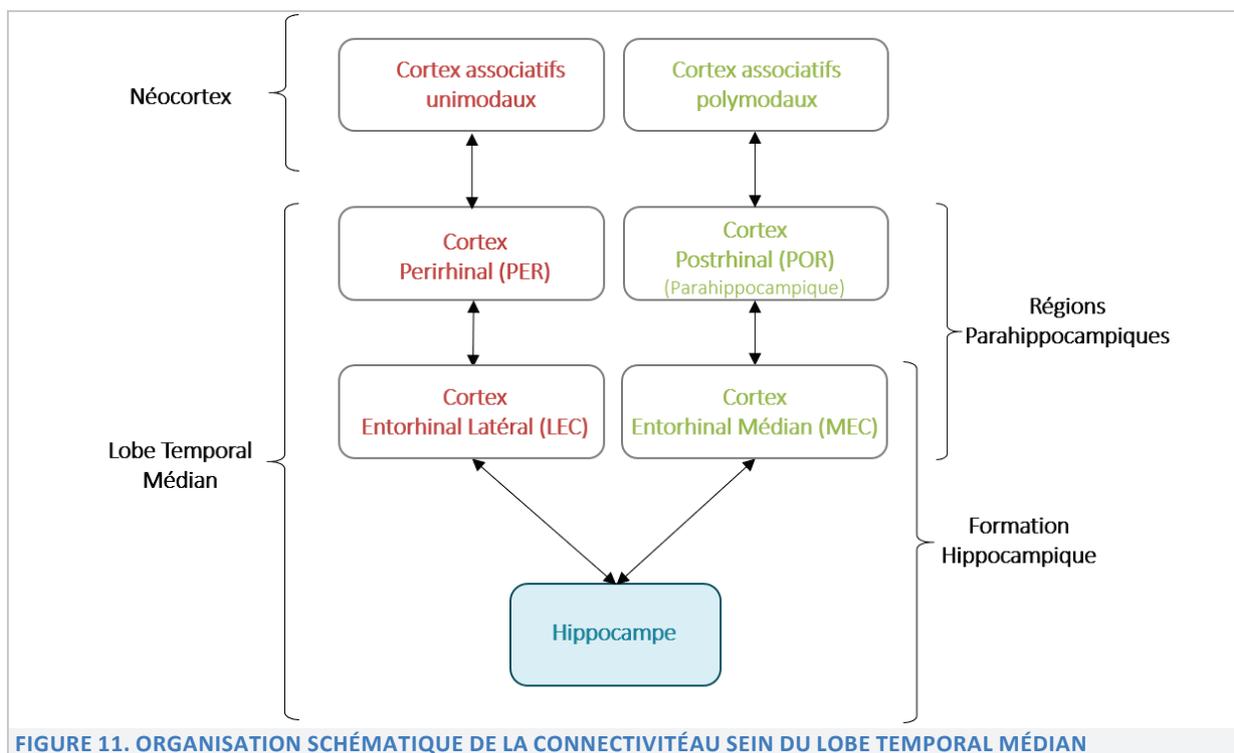


FIGURE 11. ORGANISATION SCHÉMATIQUE DE LA CONNECTIVITÉ AU SEIN DU LOBE TEMPORAL MÉDIAN

Selon la vision standard, les projections néocorticales se dirigent, quant à elles, vers les régions parahippocampiques, pour atteindre finalement le cortex entorhinal, principale source d'entrée vers l'hippocampe *via la voie perforante*. Les afférences néocorticales arrivent sur le cortex entorhinal selon une certaine topologie (FIGURE 11). On distingue deux voies de projections parallèles qui forment un circuit anatomique précis (Eichenbaum et al., 2007;

Witter, 2010). Le cortex périrhinal (PER) reçoit la majorité de ses afférences des aires d'associations visuelles unimodales et environ un tiers de ses *inputs* proviennent des régions d'association unimodales non visuelles (Suzuki and Amaral, 2004; Eichenbaum, 2006; Fernández and Tendolkar, 2006). Le cortex postrhinal (POR ou cortex parahippocampique chez le primate) reçoit, en plus des apports unimodaux, des afférences provenant des aires visuo-spatiales, du cortex préfrontal dorsolatéral et du cortex rétrosplénial (Suzuki and Amaral, 2004; Eichenbaum, 2006). Le PER et le POR projettent tous deux vers le cortex entorhinal, mais ces flux d'entrées d'informations sont séparés, de sorte que le PER se projette principalement vers les zones entorhinales latérales (LEC) et le POR vers les zones entorhinales médianes (MEC). Enfin, la voie périrhinal-entorhinal latéral (PER-LEC) et la voie postrhinal-entorhinal médian (POR-MEC) convergent toutes deux au niveau de l'hippocampe, qui serait le centre d'intégration de ces différentes informations.

➤ *Connexions intrinsèques*

Les différentes sous-régions de la formation hippocampique sont étroitement interconnectées et forment une boucle trisynaptique unidirectionnelle entre leurs neurones excitateurs (Ramón y Cajal, 1909; Andersen, 1975; Amaral and Witter, 1989) (FIGURE 12).

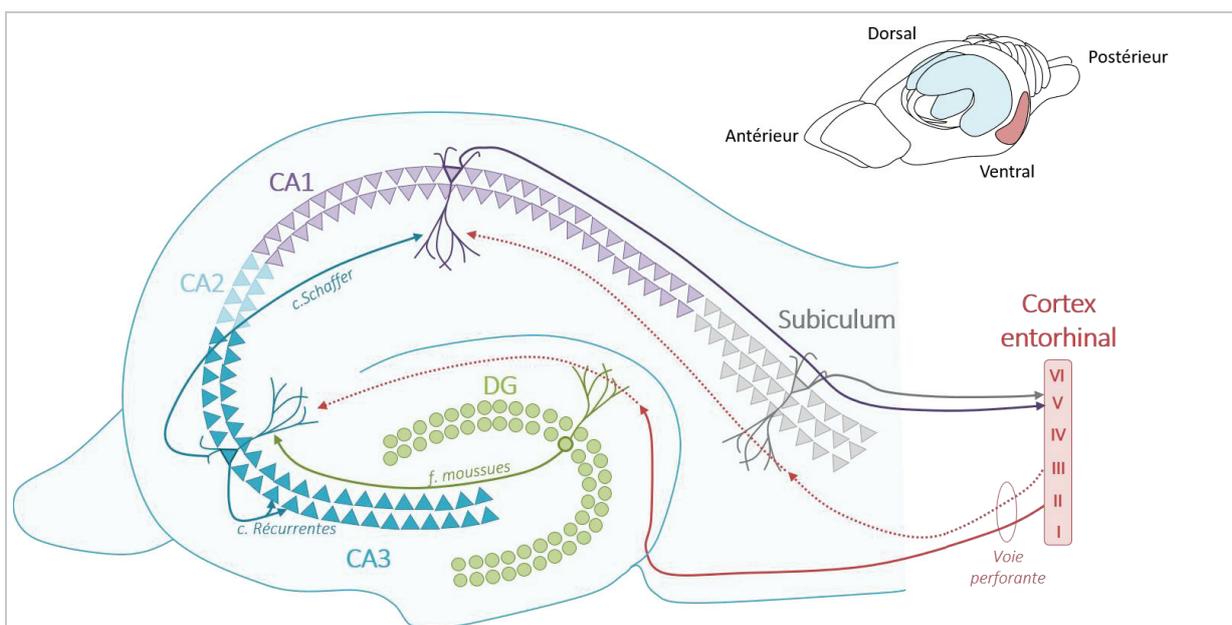


FIGURE 12. ORGANISATION STRUCTURALE ET FONCTIONNELLE DE LA FORMATION HIPPOCAMPIQUE

Le circuit de l'hippocampe est communément appelé le circuit trisynaptique. La couche II du cortex entorhinal alimente les cellules granulaires du gyrus denté par les voies perforantes (flèches rouges). Les cellules granulaires se projettent vers les cellules pyramidales du CA3 par la voie des fibres moussues (flèche verte). Les neurones pyramidaux du CA3 se projettent vers le CA1 via les collatérales de Schaffer (flèche bleue). Les cellules pyramidales du CA1 se projettent directement (ou via le subiculum) dans les couches V et VI du cortex entorhinal (flèches violette et grise). En plus de ce circuit trisynaptique, le cortex entorhinal se projette dans une moindre mesure sur les cornes d'Ammon (flèches rouges en pointillé) et le CA3 envoie des retours aux autres cellules de CA3 via les collatérales Récurrentes (deuxième flèche bleue).

Abréviations : Champ Ammonien (CA) ; Gyrus Denté (GD) ; fibres moussues (f. moussues) ; Collatérales de Schaffer (c. Schaffer) ; Collatérales récurrentes (C. Récurrentes). (Figure adaptée de Patten et al., 2015)

La voie perforante provenant du cortex entorhinal arrive dans l'hippocampe au niveau des cellules granulaires du GD (synapse 1). Ces dernières envoient leurs axones qui forment les fibres moussues, vers les neurones pyramidaux de l'aire CA3 (synapse 2), qui se connectent à leur tour *via* les collatérales de Schaffer aux neurones pyramidaux CA1 (synapse 3). En complétant la boucle, les cellules pyramidales de CA1 se projettent soit directement sur les couches profondes du cortex entorhinal et du PER, soit indirectement en formant une synapse intermédiaire dans le subiculum.

Longtemps décrite comme l'unique organisation interne de l'hippocampe, cette boucle n'est pourtant pas la seule. En effet, *via* des collatérales récurrentes, les cellules pyramidales de l'aire CA3 connectent leurs homologues au sein même de leur couche, permettant un traitement de l'information rétroactif très rapide dans cette aire cérébrale (Rolls and Kesner, 2006; Rebola et al., 2017) (FIGURE 12). En revanche, ce n'est pas le cas des cellules pyramidales de l'aire CA1 qui ne sont que très peu interconnectées entre elles. Les cellules de CA3 se connectent aussi de manière rétroactive sur le GD, suggérant que la connectivité intrinsèque de l'hippocampe n'est pas simplement unidirectionnelle (Knierim, 2015). En plus de ces connexions internes, le cortex entorhinal envoie dans une moindre mesure des projections sur les aires CA1 à CA3 (van Strien et al., 2009; Witter and Amaral, 2004) (FIGURE 12). Ce même circuit polysynaptique intrinsèque de base est maintenu le long de l'axe septo-temporal et au travers des espèces.

➤ *Efférences corticales et sous corticales*

La voie principale de sortie du réseau hippocampique passe par le cortex entorhinal qui projette ses axones vers les aires néocorticales, dont le cortex piriforme et le cortex préfrontal médian qui inclut les cortex prélimbique et infralimbique (Canto et al., 2008; Strange et al., 2014). L'autre grande voie efférente de l'hippocampe se fait directement par la *Fimbria* et le *Fornix*. *Via* cette voie, les neurones pyramidaux des champs Ammoniens se projettent sur le complexe amygdalien, le complexe septal, le noyau accumbens, la formation réticulée, les corps mamillaires, et le noyau de la strie terminale (Witter and Amaral, 2004; Andersen et al., 2007). La région hippocampique occupe donc une place de choix dans le cerveau et représente à la fois un point de convergence multimodal recevant de nombreuses informations spécialisées et prétraitées et un point de divergence renvoyant ces informations vers de nombreuses structures cérébrales. Du fait de sa connectivité avec le reste du cerveau, l'hippocampe peut donc influencer un grand nombre de fonctions comme les fonctions endocriniennes, viscérales, motrices, affectives et cognitives.

➤ *Axe septo-temporal de l'hippocampe et fonctions*

Généralement considéré comme une entité unique, l'hippocampe est en réalité une structure vaste et hétérogène qui présente des différences fonctionnelles et structurelles le long de son axe septo-temporal (Dolorfo and Amaral, 1998; Nilges, 1944; van Strien et al., 2009; Witter and Amaral, 2004; Papatheodoropoulos, 2018; Buzsáki and Tingley, 2018). Selon cet axe, l'hippocampe peut être divisé chez les rongeurs en une partie dorsale, une partie intermédiaire

et une partie ventrale. Il semblerait que l'hippocampe intermédiaire partage certaines des caractéristiques de l'hippocampe dorsal et ventral. Chez le rongeur, les portions septales font référence à l'hippocampe dorsal et les portions temporales à l'hippocampe ventral. Il est à noter que chez les primates, l'hippocampe antérieur est l'homologue de l'hippocampe ventral des rongeurs et l'hippocampe postérieur des primates correspond à l'hippocampe dorsal des rongeurs.

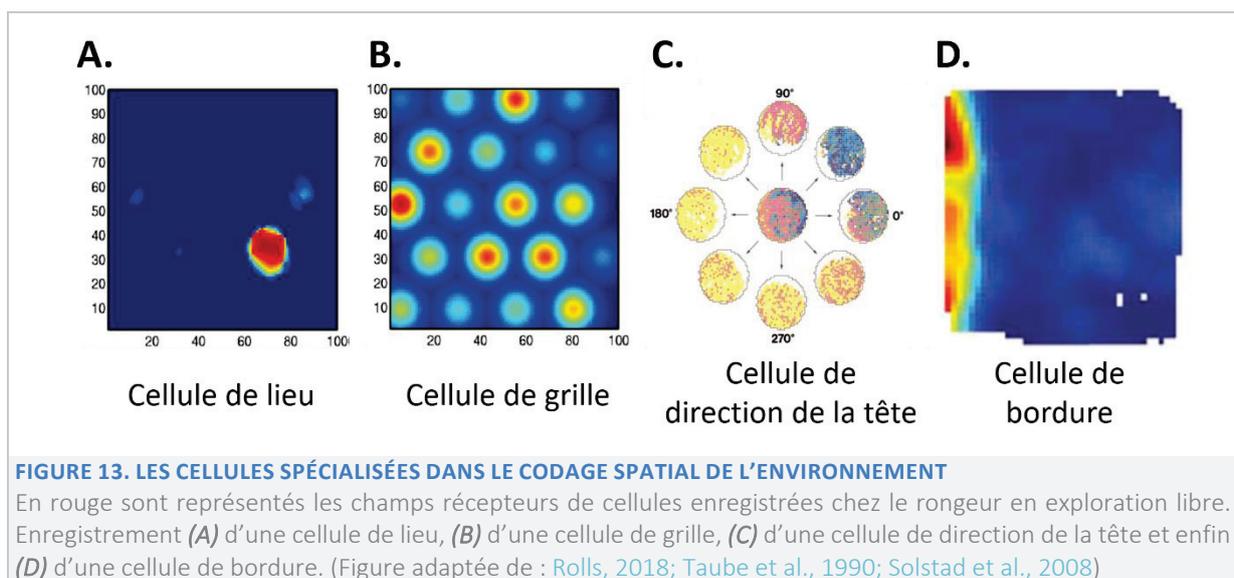
D'un point de vue anatomique, les connexions corticales et sous corticales de l'hippocampe varient le long de l'axe septo-temporal (Adey, 1959; Fanselow and Dong, 2010). **L'hippocampe dorsal** a une connectivité importante avec les régions corticales associatives, les cortex visuel, auditif et somatosensoriel (Burwell and Amaral, 1998; Fanselow and Dong, 2010). Il aurait des fonctions importantes dans les processus cognitifs et mnésiques, notamment dans les apprentissages spatiaux. **L'hippocampe ventral**, quant à lui, est connecté principalement aux régions impliquées dans les réponses autonomes, neuroendocrines, motivationnelles et émotionnelles, telles que le cortex préfrontal, l'amygdale et l'hypothalamus (Bannerman et al., 1995; Groen and Wyss, 1990; Pitkänen et al., 2000; Petrovich et al., 2001; Fanselow and Dong, 2010). Au final, que ce soit chez l'humain ou l'animal, bien que l'hippocampe dorsal et ventral semblent impliqués de manière différente dans la mémoire et la cognition spatiale, olfactive ou émotionnelle, ces deux régions jouent un rôle important dans la mémoire (Hunsaker et al., 2008a; Komorowski et al., 2013; Collin et al., 2015).

A3. Lobe temporal médian et processus mnésiques

➤ *Théorie des cartes cognitives : représentation spatiale dans le LTM*

L'utilisation d'enregistrements électrophysiologiques intracérébraux de l'activité cellulaire unitaire a mis en évidence que certaines cellules du lobe temporal médian codent de manière spécifique les différentes informations de l'environnement (pour revue : Moser et al., 2017). En utilisant cette technique, John O'Keefe et Jonathan Dostrovsky remarquent que certains neurones de l'aire CA1 de l'hippocampe ont un pattern d'activité particulier au cours de l'exploration spatiale (O'Keefe and Dostrovsky, 1971). De manière surprenante, certains déchargent en bouffées à haute fréquence lorsque l'animal occupe une position précise de l'environnement exploré, alors que d'autres sont actifs à un autre emplacement (O'Keefe, 1976; McNaughton et al., 1984; Muller et al., 1987; O'Keefe and Speakman, 1987) (**FIGURE 13.A**). Ces neurones, nommés « **cellules de lieu** » possèdent donc ce que l'on appelle un « **champ récepteur** » ou « **champ spatial** » correspondant à l'emplacement dans lequel ils répondent. Ceci est vrai quelles que soient la forme et la dimension d'un environnement ou la présence d'indices contextuels, ce qui suggère que l'ensemble des cellules de lieu actives dans un environnement forment une carte mentale ou une carte spatiale de l'environnement exploré (O'Keefe and Nadel, 1978; Muller and Kubie, 1987; Bostock et al., 1991). Si un animal est placé successivement dans deux environnements différents, certaines cellules de lieu peuvent s'activer dans les deux cas, en revanche la position de leur champ spatial change, un processus appelé « *remapping* » (Tanila et al., 1997; O'Keefe and Conway, 1978; Andersen et al., 2007). Contrairement à l'organisation topographique du cortex somatosensoriel, les cellules

de lieu ont une organisation aléatoire puisque des cellules voisines dans l'hippocampe ne codent pas nécessairement des emplacements proches (Dombeck et al., 2010). Depuis leur découverte, ces cellules ont été caractérisées dans les différentes régions de l'hippocampe, que ce soit dans le GD, les aires CA1 et CA3 et le complexe subiculaire (Park et al., 2011; Neunuebel and Knierim, 2012). Elles ont également été observées dans l'hippocampe d'autres espèces dont l'humain (Ekstrom et al., 2003), les primates non-humains (Courellis et al., 2019) et les souris (Mou et al., 2018). Il existe un gradient concernant la taille des champs récepteurs des cellules de lieu le long de l'axe septo-temporal de l'hippocampe, avec des champs spatiaux jusqu'à dix fois plus grands dans la partie ventrale (Jung et al., 1994; Kjelstrup et al., 2008; Lyttle et al., 2013).



En sachant que l'hippocampe est fortement connecté avec le cortex entorhinal, May-Britt Moser et Edvard Moser ont aussi questionné l'existence d'un code spatial dans cette région cérébrale (Brun et al., 2002). Ils découvrent dans le cortex entorhinal, des neurones dont l'activité est corrélée cette fois avec la position de l'animal dans l'espace (Fyhn et al., 2004). Contrairement aux cellules de lieu, ces neurones présentent plusieurs champs récepteurs espacés de manière régulière dans l'espace, formant ainsi une grille qui couvre tout l'environnement (FIGURE 13. B). Le couple Moser propose d'appeler ces neurones des « **cellules de grille** » (Hafting et al., 2005). Lorsqu'une cellule de grille est enregistrée dans différents environnements, elle maintient la taille et l'espacement de ses différents champs récepteurs, en revanche leur orientation est modifiée (Fyhn et al., 2007). Ces cellules ont, elles aussi, des champs récepteurs plus larges dans les parties ventrales de l'hippocampe (Brun et al., 2008). Deux autres types de neurones codant des informations relatives à l'environnement ont été découverts dans le cortex entorhinal. Tout d'abord, les cellules de « **direction de la tête** » qui s'activent, comme leur nom l'indique, selon la direction dans laquelle est orientée la tête de l'animal et ce, de façon indépendante de la position du corps dans l'espace (Taube et al., 1990) (FIGURE 13.C). En plus d'être présentes dans le cortex entorhinal médian, elles ont aussi été décrites dans le cortex rétrosplénial et dans les noyaux thalamiques (Cho and Sharp, 2001; Jankowski et al., 2014). Enfin, les « **cellules de bord** » sont actives lorsque l'animal

longe les limites physiques d'un environnement (Savelli et al., 2008; Solstad et al., 2008) (FIGURE 13.D).

Toutes ces cellules impliquées dans le codage spatial, sont supposées aider l'animal à intégrer sa position et la direction qu'il prend dans la représentation qu'il a construit de son environnement (Sargolini et al., 2006). Leur existence dans le LTM a permis l'émergence de la **théorie des cartes cognitives**, qui postule que l'hippocampe est une structure impliquée et nécessaire dans l'encodage d'informations spatiales de différents environnements (O'Keefe and Nadel, 1978). Bien que des cellules aux propriétés similaires soient présentes ailleurs dans le cerveau (Grieves and Jeffery, 2017; O'Mara and Aggleton, 2019), il n'en reste pas moins que le LTM est indispensable à la formation d'une carte cognitive de l'environnement. Les études de lésions ou d'inactivations de l'hippocampe confortent d'ailleurs l'hypothèse de son rôle central dans la mémoire et la navigation spatiale (Morris et al., 1982, 1990; Cassel et al., 1998). Une implication directe de la théorie des cartes cognitives postule que si la mémoire est ancrée aux représentations spatiales, la carte de l'espace associé doit également être reproductible au cours du temps pour que les souvenirs soient stables et durables (O'Keefe and Nadel, 1978). Les premiers travaux visant à tester cette hypothèse ont été largement concluants, puisqu'ils montrent que lorsqu'un animal retourne dans un labyrinthe 6 mois après son entraînement initial, les neurones de l'hippocampe sont capables de réagir au même endroit que lors de la première exploration (Thompson and Best, 1990). Il a également été montré que des récepteurs et des molécules de signalisation connus pour être essentiels à la plasticité synaptique sont nécessaires à la stabilisation de la carte spatiale (pour revue : Jeffery and Hayman, 2004). Par exemple, le blocage pharmacologique des récepteurs NMDA ou la délétion génétique du gène codant Zif268 dans l'hippocampe altère la stabilité des champs récepteurs des cellules de lieu ainsi que la mémoire spatiale (Kentros, 2006; Renaudineau et al., 2009) et la délétion du gène codant Zif268 induit une altération de la mémoire spatiale. Pris dans leur ensemble, ces résultats soutiennent l'idée que l'hippocampe code l'information spatiale et que la plasticité synaptique au sein de ce réseau hippocampique permet de maintenir la trace mnésique de cette information longtemps après l'encodage.

➤ *D'une mémoire spatiale à une mémoire associative : Modèle « Binding of Items and Context »*

La théorie des cartes cognitives, positionne l'hippocampe comme une structure spécialisée dans la cognition spatiale. On peut aussi considérer que pour créer une représentation cognitive de l'espace, il faut combiner et relier entre elles différentes informations comme le champ de l'espace, où l'on se positionne, la position dans un référentiel plus global et la direction dans laquelle on se dirige. La spécialité de l'hippocampe pourrait alors ne plus simplement se limiter à l'encodage de l'espace mais plus globalement à lier et intégrer toutes les informations prises à un moment donné dans l'environnement. Puisque l'hippocampe est un centre de convergence d'un grand nombre d'aires corticales et sous-corticales, il a une place intéressante pour assembler, en plus des informations spatiales, les éléments de différentes natures convergeant vers lui. De nombreuses équipes ont donc cherché à appréhender la nature des représentations hippocampiques dans diverses tâches de mémoire. Ainsi, on sait à présent que l'hippocampe encode non seulement la position de

l'animal dans un environnement donné mais aussi le contexte dans lequel se déroule une expérience vécue (Cave and Squire, 1991; Squire and Cave, 1991). Les types d'événements qui ont pu être associés à des modifications de l'activité neuronale de cette structure rendent plausible l'idée que l'hippocampe participe de manière importante au stockage des événements et des endroits où ils se produisent. Cette prédisposition de l'hippocampe à créer du lien entre les différentes informations présentes dans l'environnement semble reposer aussi sur sa capacité de créer un lien temporel entre des événements discrets ou discontinus. Ce lien temporel est nécessaire à la mise en place d'une représentation relationnelle et semble sous la dépendance de la partie dorsale de CA1 (Sellami et al., 2017). Ces observations ont conduit Howard Eichenbaum à proposer que l'hippocampe soit le siège de la mémoire épisodique (Eichenbaum and Cohen, 2014).

Les résultats d'études menées chez des humains, des singes et des rats sont venus renforcer cette hypothèse et la préciser. Il apparaît clair que différentes sous-régions du LTM contribuent de manière spécifique à la construction de représentations mnésiques complexes qui servent de support à nos souvenirs (Eacott and Gaffan, 2005; Hargreaves et al., 2005; Reagh and Yassa, 2014). En effet, des lésions ou des dysfonctionnements des régions hippocampiques induisent des déficits importants dans les processus de recollection de type épisodique, sans pour autant altérer la reconnaissance individuelle des *items* (Fortin et al., 2004; Vann et al., 2009). Des études d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) de la mémoire de reconnaissance chez l'humain, confortent ces données et pointent deux résultats importants (Davachi et al., 2003; Ranganath et al., 2004). Tout d'abord, pendant l'encodage, l'activité au sein de l'hippocampe et du cortex parahippocampique (homologue du POR chez l'animal) est prédictive des performances d'une recollection ultérieure. Ceci témoigne de leur rôle important dans la liaison d'un *item* au contexte dans lequel il a été rencontré. Ensuite, l'activité dans le PER est plutôt corrélée en comportement à la reconnaissance d'un *item* comme étant familier, sans pour autant pouvoir le replacer dans son contexte. Ceci révèle que cette aire cérébrale pourrait suffire à une reconnaissance simple.

À partir de ces études, différents modèles fonctionnels distinguent le rôle de l'hippocampe de celui des cortex avoisinants. Sur la base de la connectivité entre ces aires cérébrales, Howard Eichenbaum, Andrew Yonelinas et Charan Ranganath proposent le modèle « **Binding of Items in Context** » afin d'expliquer les différentes contributions des régions du LTM pour les processus de familiarité (« *knowing* ») et de recollection (« *remember* ») (Diana et al., 2007, 2012; Eichenbaum et al., 2007; Ranganath, 2010). Dans ce modèle (FIGURE 14), le PER reçoit davantage d'afférences des régions perceptuelles unimodales qui transmettent des informations détaillées sur les caractéristiques des *items*, c'est-à-dire les informations de type « *What* ». Le POR, quant à lui recevrait des informations des aires multimodales spécialisées qui transmettent des informations intégratives sur le contexte dans lequel les *items* sont rencontrés, informations « *Where - When* ». Via ces afférences plus ou moins distinctes, les informations sont ensuite transférées du PER vers le LEC et du POR vers le MEC. La convergence de ces deux voies vers l'hippocampe, suggère que ce dernier aurait un rôle dans l'association ou la liaison (*binding*) des différents éléments dans leur contexte spatio-temporel afin de former une représentation associative unique d'un épisode donné. La représentation qui en résulte est ensuite envoyée aux régions d'origine via les efférences du LTM. En d'autres termes,

d'après ce modèle qui va dans le sens d'autres théories proposées en parallèle (Davachi et al., 2003; Eacott and Gaffan, 2005; Davachi, 2006), lorsqu'un *item* présenté a déjà été rencontré, la voie PER-LEC pourrait signaler que ce dernier correspond à quelque chose de familier déjà mis en mémoire et envoyer un feedback aux aires néocorticales sans passer par l'hippocampe. En revanche, lorsque ce stimulus familier est traité par l'hippocampe, ceci déclencherait la réactivation d'une association stimulus-contexte qui, par feedback, pourrait réactiver au niveau POR-MEC la représentation du contexte complet dans lequel l'*item* a déjà été rencontré.

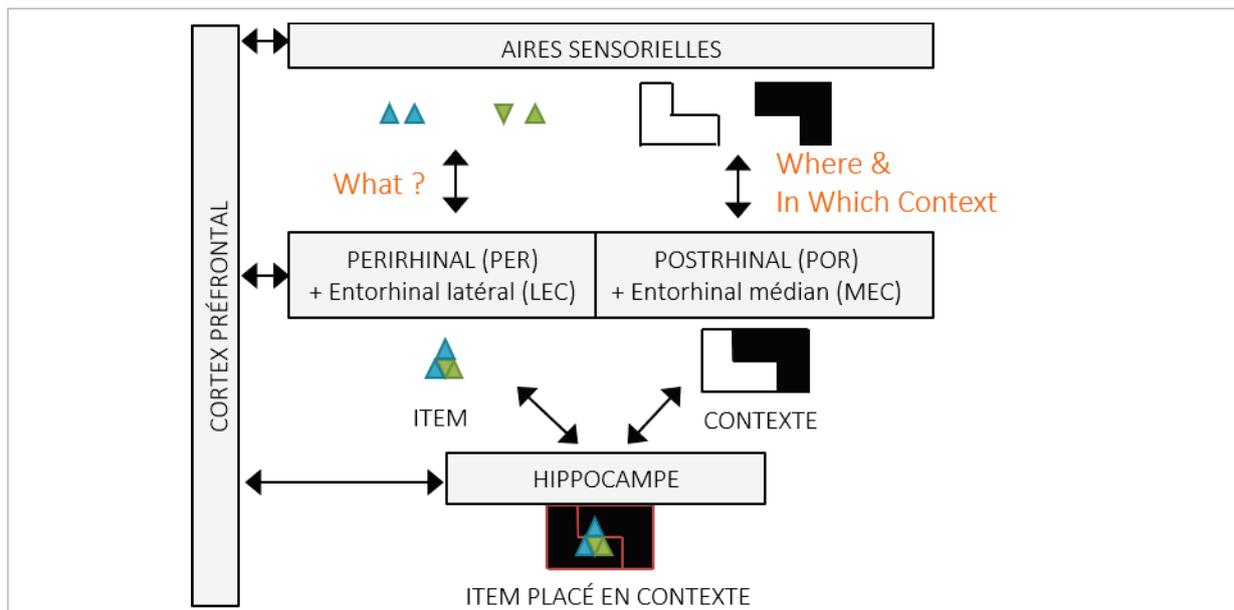


FIGURE 14. ORGANISATION FONCTIONNELLE DE L'INTÉGRATION DES INFORMATIONS ÉPISODIQUES

Les informations caractérisant un objet (*What*) ainsi que les données spatiales et contextuelles (*Where & In Which Context*) sont traitées par les aires néocorticales. Elles sont ensuite traitées séparément dans les aires parahippocampiques puis assemblées dans l'hippocampe sous la forme d'une représentation épisodique unique (Figure adaptée de Eichenbaum et al., 2007)

➤ *Théorie de l'index hippocampique et renforcement de la trace mnésique corticale*

Contrairement aux deux théories précédentes, la **théorie de l'index hippocampique** postule que grâce aux nombreuses connections réciproques avec les aires néocorticales et ses propriétés de plasticité synaptique, l'hippocampe ne serait pas un lieu de stockage de l'information à proprement parlé mais plutôt un index ou répertoire des aires néocorticales co-activées lors d'une expérience (Teyler and DiScenna, 1986a; Teyler and Rudy, 2007a; Tanaka and McHugh, 2018; Tanaka et al., 2018). L'hippocampe permettrait ainsi l'intégration et l'association des différents éléments d'un souvenir afin de former une trace mnésique cohérente au sein du néocortex. Ainsi pour chaque expérience, un profil d'activité néocorticale spécifique serait renforcé par l'hippocampe. L'activation d'une partie de ce profil d'activité lors du rappel, permettrait de réactiver l'index encodé par l'hippocampe, qui à son tour permettrait d'accéder rapidement et efficacement au contenu complet de la mémoire (Tanaka and McHugh, 2018).

Cette théorie est appuyée par un ensemble de données chez l'animal montrant que l'hippocampe et le cortex sont impliqués dans la formation et le rappel d'une mémoire, et que

l'intégrité de l'hippocampe est nécessaire à la fois pour la réactivation des cellules corticales et l'expression de la mémoire lors du rappel. En utilisant des souris transgéniques permettant le marquage des neurones actifs, Tayler et collaborateurs constatent une activité conjointe des neurones hippocampiques et corticaux lors de l'encodage d'un conditionnement de peur au contexte. Ces mêmes neurones sont réactivés lors du rappel seulement si les animaux sont replacés dans le même contexte (Tayler et al., 2013). Ces données suggèrent que l'activation de ces neurones est nécessaire à la récupération de la mémoire contextuelle (Tayler et al., 2013). Ces neurones actifs à la fois pendant l'encodage et le rappel d'une mémoire seraient donc des cellules de l'engramme tel que nous l'avons défini au début de ce chapitre. Des études récentes combinant des souris génétiquement modifiées et des modifications de l'activité neuronale ont permis d'établir un lien causal encore plus fort entre les ensembles de neurones activés lors de l'acquisition et le rappel de la mémoire. Liu et collaborateurs montrent que la réactivation par optogénétique des cellules granulaires du GD, qui étaient actives pendant un conditionnement de peur, suffit à elle seule à déclencher une réponse de peur (Liu et al., 2012). Il est aussi intéressant de noter que lorsque l'activité de ces neurones est inhibée lors du rappel, non seulement les animaux montrent une altération de la mémoire, mais la réactivation des neurones corticaux est aussi compromise (Tanaka et al., 2014). Ceci suggère que l'activité des cellules de l'hippocampe est cruciale pour activer les aires néocorticales également impliquées dans le rappel d'une mémoire. Une autre étude conforte ce scénario et décrit que **(1)** des cellules sont activées dans le cortex préfrontal médian dès l'acquisition d'un conditionnement de peur au contexte, **(2)** l'inactivation de ces cellules induit uniquement une perte de mémoire à long terme, suggérant que ces cellules ne sont pas recrutées lors du rappel à court terme, **(3)** la stimulation optogénétique de ces cellules permet le rappel à court terme de la mémoire de peur, suggérant que la trace mnésique est bien contenue dans le cortex préfrontal sous forme silencieuse et **(4)** l'inactivation optogénétique des efférences du lobe temporal médian vers le cortex préfrontal médian pendant l'encodage, induit une altération spécifique de la mémoire lors du rappel ancien (Kitamura et al., 2017).

L'ensemble de ces données supporte bien la théorie de l'index hippocampique et suggère que l'hippocampe ne stockerait pas le contenu de la mémoire (plutôt inscrit dans le cortex préfrontal médian), mais permettrait dès l'encodage le renforcement de la trace mnésique dans les aires néocorticales (pour revue sur la notion d'engramme et de consolidation de système : Tonegawa et al., 2018).

B. Le cortex préfrontal

À l'origine, la définition du cortex préfrontal (PFC) était centrée sur la présence d'une couche granulaire IV, dont l'absence chez certaines espèces de mammifères comme les rongeurs a longtemps été un sujet de débat. Cette classification, contestée par Rose et Woolsey, a depuis été modifiée et la caractéristique déterminante des aires du PFC est aujourd'hui la présence de projections du noyau médiodorsal du thalamus (Rose and Woolsey, 1948). Depuis, il est admis que toutes les espèces de mammifères, dont les rongeurs, ont un PFC qui présente une homologie plus ou moins grande avec celle des espèces d'ordre supérieur (Uylings and van Eden, 1991; Uylings et al., 2003). Cette homologie est basée sur plusieurs

critères, notamment la cytoarchitecture, les schémas de connectivité, les propriétés électrophysiologiques, l'expression des protéines et les changements de comportement à la suite de lésions (Campbell and Hodos, 1970; Uylings and van Eden, 1991; Uylings et al., 2003).

B1. Anatomie et cytoarchitecture des cortex préfrontaux

Comme l'ensemble du néocortex, le PFC est composé de six couches cellulaires de la plus superficielle à la plus profonde : **(1)** la couche moléculaire composée d'axones et de dendrites des neurones des couches inférieures, **(2)** la couche granulaire externe contenant de petits neurones pyramidaux qui reçoivent des afférences des d'autres aires corticales, **(3)** la couche pyramidale externe formée de cellules pyramidales dont les axones constituent la principale sortie vers les autres aires corticales, **(4)** la couche granulaire interne, objet du débat puisqu'elle est fusionnée avec la couche V chez le rongeur, reçoit des afférences du thalamus, **(5)** la couche pyramidale contenant des neurones pyramidaux qui se projettent vers les aires sous-corticales, **(6)** et la couche polymorphe qui contient elle aussi des cellules pyramidales mais qui se projettent majoritairement vers le thalamus médiodorsal (Uylings et al., 2003; Gabbott et al., 2005).

Le PFC est composé majoritairement de cellules pyramidales excitatrices (80-90%) et d'interneurones inhibiteurs GABAergiques (20-10%) (Ascoli et al., 2008; DeFelipe et al., 2013). Les interneurones exercent un contrôle fort sur les circuits locaux en inhibant l'activité des cellules pyramidales proches (Kvitsiani et al., 2013; Sparta et al., 2014). Les cellules pyramidales quant à elles ont une action activatrice aussi bien sur des neurones locaux que sur des neurones plus distants des aires corticales et sous-corticales (Gabbott et al., 2005; Hoover and Vertes, 2007).

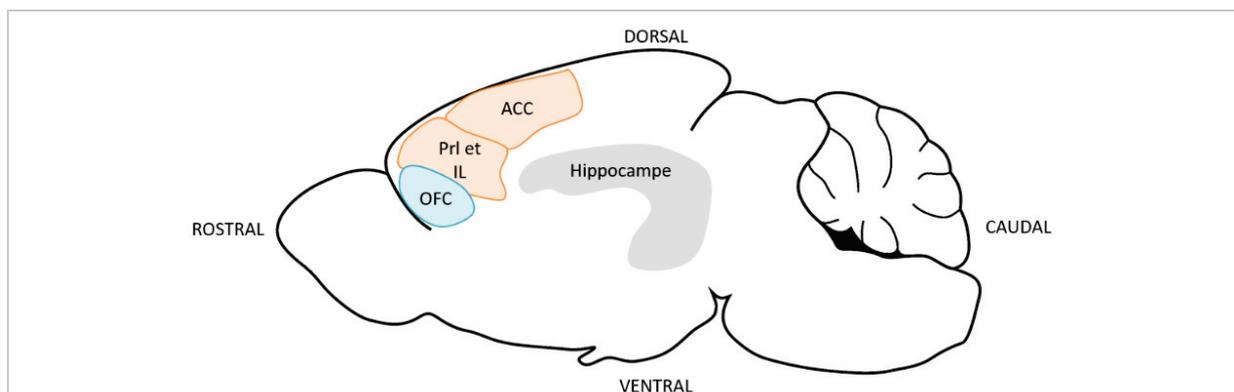


FIGURE 15. ANATOMIE DES DIFFÉRENTES SOUS-RÉGIONS DU CORTEX PRÉFRONTAL

En bleu le cortex orbitofrontal (OFC), en orange le cortex préfrontal médian, donc le cortex prélimbique (PrL), limbique (IL) et cingulaire antérieur (ACC).

Chez le rat, le PFC correspond à la partie agranulaire du lobe frontal et peut être distingué anatomiquement des autres aires corticales à la fois par ses caractéristiques cytoarchitecturales et par sa connectivité. Il comprend le long de l'axe rostro-caudal, le **cortex orbitofrontal** (OFC) et le **cortex préfrontal médian** (mPFC), incluant le cortex cingulaire

antérieur (ACC), les cortex prélimbique (PrL) et infralimbique (IL) (**FIGURE 15**) (Gabbott et al., 2005; Heidbreder and Groenewegen, 2003; Vogt and Paxinos, 2014).

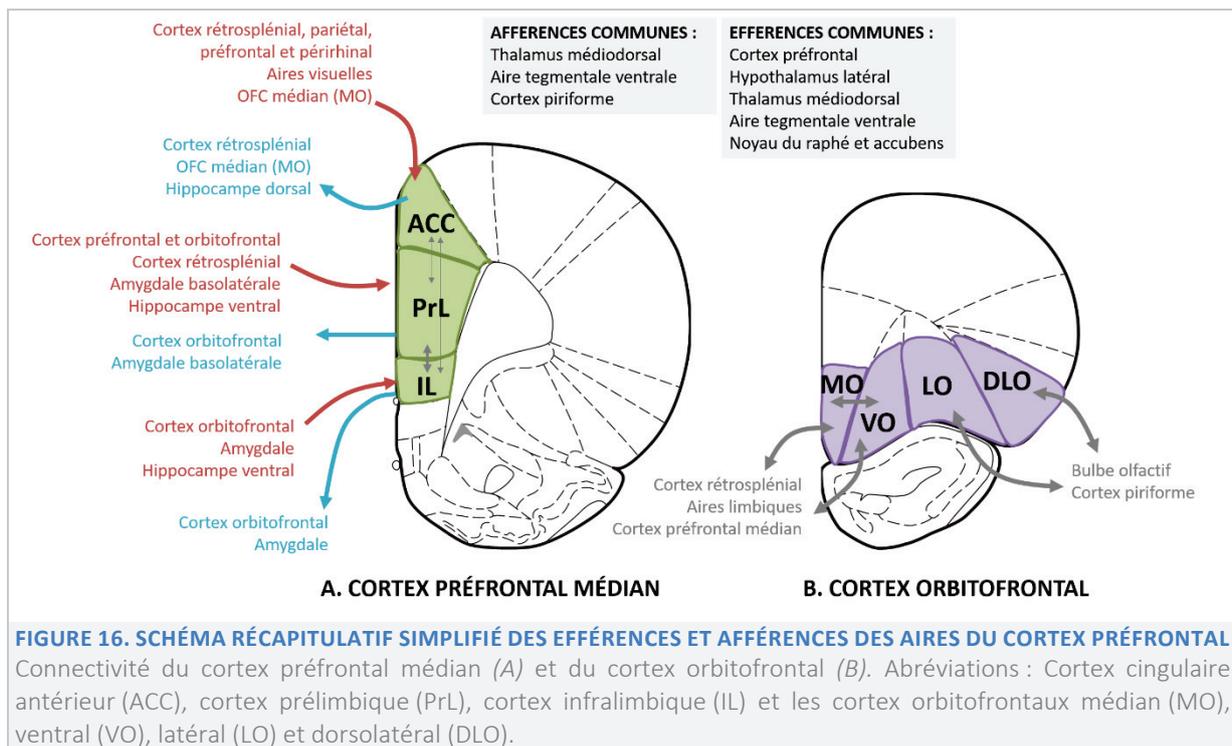
B2. Le cortex préfrontal médian

➤ *Connectivité du cortex préfrontal médian*

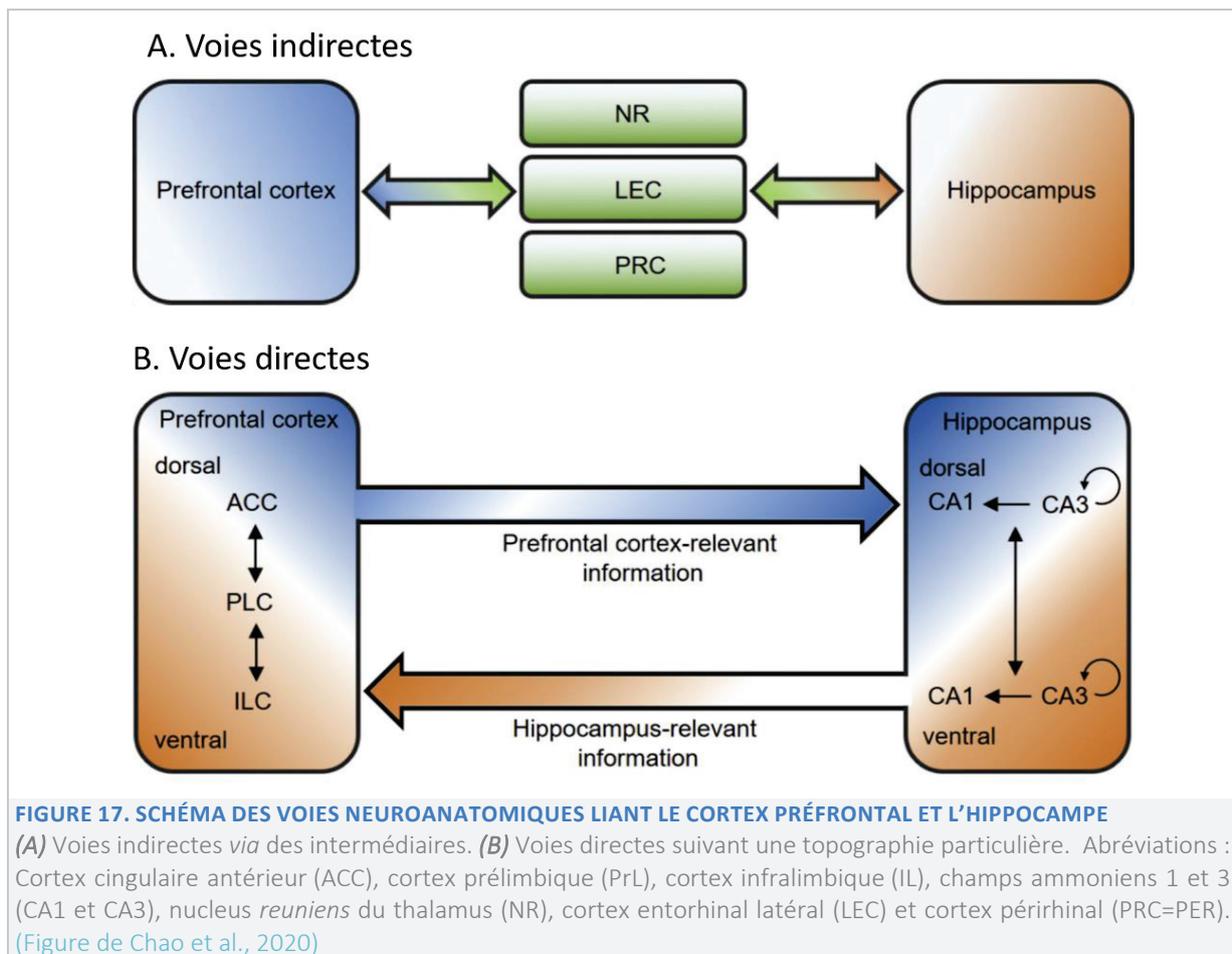
Les trois aires du mPFC sont fortement interconnectées entre elles (surtout les cortex PrL et IL) et communiquent aussi avec des structures corticales et sous-corticales (Heidbreder and Groenewegen, 2003; Vertes, 2006; Ji and Neugebauer, 2012) (**FIGURE 16.A**).

L'ensemble des aires préfrontales se projettent vers l'hypothalamus latéral, l'aire tegmentale ventrale, le noyau du raphé et le thalamus médiadorsal en suivant une certaine topologie (Gabbott et al., 2005; Heidbreder and Groenewegen, 2003; Ye et al., 2016). En effet, les parties dorsales sont principalement connectées aux régions sensorimotrices et associatives alors que les parties ventrales se projettent plus vers les régions limbiques, viscérales et motrices (Sesack et al., 1989; Hoover and Vertes, 2007). Ainsi le mPFC est supposé contrôler aussi bien les fonctions viscérales que les fonctions limbiques et cognitives (Hoover and Vertes, 2007). Des études suggèrent également que le mPFC pourrait être impliqué dans la planification, le traitement temporel, l'attention, la flexibilité comportementale et les comportements sociaux et émotionnels orientés vers un but (Dalley et al., 2004; Euston et al., 2012; Riga et al., 2014). Le mPFC forme des connexions réciproques avec le thalamus qui est une des principales entrées sensorielles et sensibles, et qui envoie par ailleurs des projections inhibitrices vers le noyau accumbens, suggérant que cette aire cérébrale est un intermédiaire entre les entrées sensorielles et le circuit de la récompense (Cruikshank et al., 2012; Little and Carter, 2012; Ye et al., 2016). Le mPFC est aussi innervé par des afférences en provenance d'aires impliquées dans le traitement d'informations olfactives telles que le cortex piriforme (Loureiro et al., 2019).

Le **cortex cingulaire antérieur** reçoit des entrées des aires associatives telles que le cortex rétrosplénial (souvent considéré comme le cortex cingulaire postérieur : Meunier and Destrade, 1988; Sif et al., 1989), les cortex préfrontal, périrhinal et les aires visuelles. Il semblerait aussi connecté réciproquement au cortex orbitofrontal médian (Hoover and Vertes, 2007; García-Cabezas and Barbas, 2017). Les neurones pyramidaux du **cortex prélimbique** reçoivent des entrées fonctionnelles d'aires multimodales telles que le cortex préfrontal médian controlatéral, le noyau thalamique médian ou encore le cortex rétrosplénial (Little and Carter, 2012). Ces neurones qui envoient et reçoivent aussi d'importantes projections de l'amygdale basolatérale, sont en bonne position pour associer des processus cognitifs des centres supérieurs aux réponses émotionnelles et inversement (Yizhar, 2012; Little and Carter, 2013; Ye et al., 2016; Kitamura et al., 2017). Il en est de même pour le **cortex infralimbique**, qui reçoit des fortes afférences d'aires limbiques corticales et sous-corticales, dont l'amygdale basolatérale et les noyaux thalamiques (Gabbott et al., 2005; Hoover and Vertes, 2007). Les cortex prélimbique et infralimbique semblent aussi connectés réciproquement avec le cortex orbitofrontal (Hoover and Vertes, 2007, 2011a).



Le mPFC est fortement connecté à l'hippocampe. Il existe des **voies hippocampo-préfrontales indirectes et réciproques** qui impliquent différents intermédiaires. La première voie indirecte passe par le relais thalamique (noyau *reuniens*) et l'autre par le PER et le LEC (Cenquizca and Swanson, 2007; Hoover and Vertes, 2007; Varela et al., 2014). De plus, plusieurs **voies directes hippocampo-préfrontales** ont récemment été mises à jour (Rajasethupathy et al., 2015; Chao et al., 2020) (FIGURE 17). La première voie issue du CA1 et du subiculum de l'hippocampe ventral se projette sur le mPFC au niveau du IL et dans une moindre mesure sur le PrL (Cenquizca and Swanson, 2007; Hoover and Vertes, 2007). La seconde voie directe issue de l'ACC innerve les aires CA1 et CA3 de l'hippocampe dorsal (Rajasethupathy et al., 2015). L'existence de cette boucle hippocampo-préfrontal laisse supposer que les différentes informations d'une expérience peuvent être traitées par ces deux structures cérébrales de manière rapide et coordonnée (pour revue : Chao et al., 2020). Récemment, plusieurs études ont révélé que les connexions réciproques du mPFC avec l'hippocampe sont essentielles dans la mémoire spatiale (Maharjan et al., 2018) et dans la formation et le rappel d'une représentation de type épisodique dans une tâche de reconnaissance d'objets (Chao et al., 2016, 2017).



➤ *Fonctions cognitives du cortex préfrontal médian*

Un grand nombre de fonctions distinctes ont été attribuées au mPFC chez l'humain comme chez l'animal. Une première proposition de fonction du mPFC a émergé suite à l'étude du célèbre **patient P.G. (Phineas Gage : 1823-1860)**. Lors d'un accident de travail, une barre de fer a traversé le crâne de P.G., engendrant des lésions bilatérales sévères non mortelles au niveau de la partie ventrale du mPFC. En plus de changer drastiquement sa personnalité au profit d'un comportement impulsif et socialement inapproprié, les lésions du mPFC ont engendré chez P.G. des confusions. Ces symptômes ont été retrouvés plus récemment chez d'autres patients (Damasio et al., 1990; Bechara et al., 1994; Cato et al., 2004). Ces confusions se traduisent par l'expression de faux souvenirs relativement détaillés dont les patients sont intimement convaincus (Turner et al., 2008).

Suite à ces premières études, des décennies de recherche ont fourni des preuves indiquant que le mPFC contribue au fonctionnement de la mémoire (Dobbins et al., 2002; Kuhl and Wagner, 2009; Preston and Eichenbaum, 2013). Bien que les patients présentant des lésions préfrontales ne souffrent pas de graves troubles de la mémoire épisodique, ils ont des difficultés à se souvenir d'informations précises dans diverses conditions d'interférences ou de distractions, ou bien lorsqu'ils doivent distinguer la source ou le contexte des informations apprises. Par exemple, des patients ayant des lésions du mPFC parviennent à apprendre un ensemble d'associations verbales sémantiques (comme "manger-assiette"), mais font

beaucoup d'erreurs lorsque les mots devenus familiers sont associés de nouveau avec des éléments différents ("manger-vélo") (Shimamura et al., 1995).

D'autres résultats sur le rôle du mPFC dans la mémoire de reconnaissance ont été obtenus chez l'animal. Par exemple, chez des rats qui encodent plusieurs listes de stimuli olfactifs pour lesquelles leur mémoire est testée quotidiennement, des lésions de l'hippocampe altèrent la mémoire des odeurs qui figurent sur la liste du jour (Fortin et al., 2004), alors que des lésions préfrontales entraînent plutôt une confusion avec les odeurs des listes présentées les jours précédents (Farovik et al., 2008).

Enfin, d'autres travaux montrent que le mPFC est important pour le rappel des souvenirs d'autant plus qu'ils sont anciens. Ainsi, Maviel et collaborateurs montrent que l'inactivation du mPFC à la suite d'une tâche spatiale induit une altération sélective de la mémoire ancienne chez le rat (Maviel et al., 2004). D'autres études, détaillées dans ce chapitre (partie III, page 87), ont ensuite confirmé ce rôle pour des mémoires anciennes spatiales (Maharjan et al., 2018), des associations olfactives (Wang et al., 2012; Tse et al., 2011), de peur au contexte (Frankland et al., 2004; Goshen et al., 2011; Rajasethupathy et al., 2015; Ye et al., 2016; Rizzo et al., 2017; Kitamura et al., 2017) et de reconnaissance d'objets (Chao et al., 2016; Pezze et al., 2017).

B3. Le cortex orbitofrontal

➤ *Structure et connectivité du cortex orbitofrontal*

L'OFC peut être divisé en quatre sous-régions qui sont les parties médiane (MO), ventrale (VO), latérale (LO) et dorsolatérale (DLO) (Van De Werd and Uylings, 2008; Izquierdo, 2017) (**FIGURE 16.B**). Les parties médiane (MO) et ventrale (VO) sont fortement interconnectées (contrairement aux parties plus latérales LO et DLO) et sont toutes deux en étroite relation avec le cortex préfrontal médian, le putamen caudal, le thalamus médiodorsal, l'hypothalamus latéral, la plupart des aires de l'hippocampe, l'aire tegmentale ventrale et l'amygdale (Hoover and Vertes, 2011a). En revanche, la partie MO se projette plus vers l'amygdale et le noyau accumbens que la partie VO (Hoover and Vertes, 2007). De manière générale, le MO envoie ses efférences plus largement dans les aires limbiques ce qui lui confère un rôle privilégié dans l'intégration affective et cognitive des comportements orientés vers un but (Hoover and Vertes, 2011a). De par leur connectivité privilégiée, le MO et le VO constituent une unité fonctionnelle, détenant des informations importantes sur les conséquences de la prise de décision (Price, 2007). Les parties latérales sont reconnues pour avoir des connexions réciproques avec le bulbe olfactif et le cortex piriforme, et constituent des régions plus spécifiquement impliquées dans le traitement des informations olfactives et de ce qu'elles signifient (Cinelli et al., 1987; Illig, 2005; Hoover and Vertes, 2011a). De manière intéressante, il y aurait un gradient fonctionnel médio-latéral au sein de l'OFC où les aires latérales (LO et DLO) seraient moins impliquées que les aires médianes (MO et VO) dans les systèmes liés aux états affectifs et motivationnels et d'intégration de stimuli sensoriels nécessaires à la production de réponses comportementales adaptées (Heilbronner et al., 2016).

➤ Fonctions du cortex orbitofrontal

Le patient P.G. présenté précédemment avait lui aussi des lésions de l'OFC (Harlow, 1848). Son comportement socialement inapproprié avait laissé penser que ces lésions étaient à l'origine de troubles du comportement d'inhibition et d'adaptation. Cette hypothèse a été explorée au travers d'études chez l'animal utilisant des paradigmes d'apprentissage par inversion (*reversal learning*). Dans une première phase, les animaux associent deux indices distincts avec respectivement une récompense positive et négative. Une fois qu'ils ont appris quel indice est lié à quelle récompense, les associations indices-récompenses sont inversées lors d'une seconde phase, et les rats doivent inhiber rapidement leurs attentes liées à la récompense pour adapter leur comportement aux nouvelles consignes. Une lésion de l'OFC induit des déficits seulement durant la deuxième phase du test lorsqu'une adaptation du comportement est nécessaire face à l'inversion des valences (Ghods-Sharifi et al., 2008). Ceci suggère bien que des lésions de l'OFC induisent des altérations de flexibilité, d'adaptation, de prise de décision et d'inhibition (Wikenheiser and Schoenbaum, 2016). Des données d'imagerie cérébrale montrent aussi que l'activation des différentes parties de l'OFC dépendent directement de la valence hédonique d'un stimulus. Des stimuli olfactifs plaisants activent préférentiellement la partie médiane (MO), alors que des odeurs déplaisantes recrutent plutôt la partie LO (Rolls, 2000, 2009). Il est donc proposé qu'en encodant la qualité associée à chaque *item* rencontré (Schoenbaum and Eichenbaum, 1995; Alvarez and Eichenbaum, 2002; Gottfried et al., 2006), l'OFC permettrait de faire des choix comportementaux sur la base des bénéfices et des risques associés à une action (Wallis, 2007).

Maintenant que nous avons présenté les grandes régions impliquées dans la mémoire, revenons sur les mécanismes de consolidation de la trace mnésique, tout d'abord à l'échelle cellulaire, puis à l'échelle des systèmes.

II. LA CONSOLIDATION DE LA TRACE MNÉSIQUE A L'ÉCHELLE CELLULAIRE

A. Consolidation cellulaire et plasticité synaptique

En se basant sur des observations de neurones en microscopie optique, l'anatomiste espagnol Santiago Ramon y Cajal propose la première théorie cellulaire du stockage de la mémoire (Ramón y Cajal, 1894, 1909; Glickstein, 1991). Il émet l'hypothèse selon laquelle l'apprentissage conduirait à des changements morphologiques et fonctionnels au niveau des connexions entre les cellules nerveuses, appelées plus tard synapses (Sherrington, 1897). Pour autant, cette théorie qui fait référence à un concept que l'on appelle aujourd'hui « plasticité synaptique », a trouvé un sens physiologique seulement un demi-siècle après avec les travaux et les nouveaux concepts théoriques de Donald Hebb (Hebb, 1949). D'après lui, lors d'un apprentissage, les neurones interconnectés d'un même réseau qui seraient co-activés de façon

répétée verraient alors leur seuil d'excitabilité s'abaisser, avec pour conséquence une amplification de leurs réponses et une amélioration de la transmission synaptique au sein du réseau concerné (Hebb, 1949). Ces phénomènes seraient à l'origine à la fois du renforcement de certaines synapses mais aussi de la formation de nouveaux contacts synaptiques (synaptogénèse). Toutes ces modifications auraient pour conséquence de marquer durablement un réseau fonctionnel, de le rendre plus excitable et de faciliter sa réactivation ultérieure (Hebb, 1949; Hardt and Nadel, 2018). Ce réseau ou cette assemblée de neurones garderait ainsi la trace de l'expérience passée. Selon la théorie de Hebb, l'activation d'une petite partie du réseau suffirait à réactiver toute l'assemblée, support du souvenir, même longtemps après la fin d'une expérience. Cette hypothèse constitue l'un des fondements les plus influents à la base des modèles de neurobiologie de la mémoire et inspire encore aujourd'hui beaucoup d'auteurs qui s'intéressent à l'engramme (pour revues récentes sur la réactivation de l'engramme : Josselyn et al., 2015; Tonegawa et al., 2015, 2018; Josselyn and Tonegawa, 2020)..

Durant la seconde moitié du XX^{ème} siècle, sur la base de cette avancée conceptuelle majeure, deux grandes voies de recherche se sont développées. La première pour comprendre si des formes durables de plasticité synaptique sont observables dans les voies neuronales du système nerveux central à la suite d'un apprentissage, et la seconde pour préciser *in vivo* et *in vitro* le substrat biologique de la potentialisation synaptique et les mécanismes cellulaires et moléculaires sous-jacents.

Un modèle d'étude privilégié s'est alors mis en place pour mimer l'activation répétée des neurones lors d'un apprentissage. L'induction d'une stimulation à haute fréquence, dite « tétanique », du neurone présynaptique permet une potentialisation et une augmentation transitoire de l'efficacité de la transmission synaptique vers le neurone postsynaptique. Cependant, la potentialisation post-tétanique ne dure dans ce cas rarement plus de quelques minutes (Lloyd, 1949). Les neuroscientifiques Timothy Vivian Pelham Bliss, Terje Lømo et Tony Gardner-Medwin découvrent toutefois chez le lapin, la possibilité d'induire dans certaines conditions expérimentales une forme durable de plasticité synaptique, qu'ils appellent la potentialisation à long terme (PLT) (Bliss and Lomo, 1973; Bliss and Gardner-Medwin, 1973). En stimulant à haute fréquence la voie perforante de l'hippocampe, et en enregistrant les réponses des cellules post-synaptiques du GD, ces auteurs mettent en évidence que la force des synapses entre les neurones co-activés est potentialisée pendant des périodes prolongées (Bliss and Lomo, 1973). À l'inverse, une stimulation à basse fréquence induirait l'affaiblissement durable de l'efficacité synaptique, processus appelé dépression à long terme (DLT) (Ito and Kano, 1982; Ito, 2009).

Ces résultats sont à l'origine d'un vaste champ de recherche qui montrent que la PLT et la DLT sont des propriétés que partagent les neurones excitateurs dans de nombreuses régions corticales et sous-corticales du cerveau chez différentes espèces, dont les rongeurs, les oiseaux et les humains (Beck et al., 2000; Bennett, 2000; Bruel-Jungerman et al., 2007). Ensemble, ces modèles expérimentaux ont permis de caractériser les propriétés physiologiques et pharmacologiques de la plasticité synaptique, les grandes étapes des mécanismes cellulaires et moléculaires qui lui sont associés et le rôle crucial de ces changements fonctionnels et structurels dans les fonctions de la mémoire (Bliss and Collingridge, 1993; Martin and Morris,

2002; Martin et al., 2000; Bruel-Jungerman et al., 2007; pour revues : Nicoll, 2017; Bliss et al., 2018). Nous allons à présent décrire les mécanismes qui supportent ce type de plasticité synaptique et leur implication dans la mémoire.

B. Déterminants cellulaires et moléculaires de la plasticité synaptique

Le glutamate, neurotransmetteur principal du système nerveux central des mammifères se lie à une grande variété de récepteurs membranaires, dont des récepteurs ionotropiques (Fonnum, 1984; Zhou and Danbolt, 2014). Ces récepteurs sont composés de différentes sous-unités formant un canal perméable à certains ions (sodium, potassium, calcium). Il existe plusieurs types de récepteurs ionotropiques, dont les récepteurs AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate) (Rogawski, 2013), les récepteurs kaïnates (Lerma and Marques, 2013) et les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) (Curtis and Watkins, 1963; Gonda, 2012). Il est reconnu aujourd’hui que les récepteurs post-synaptiques NMDA jouent un rôle central dans l’induction de la PLT et de la DLT dans le système nerveux central (Collingridge et al., 1983; Errington et al., 1987; Davis et al., 1992; Abraham and Williams, 2003; Traynelis et al., 2010; Nicoletti et al., 2011). Nous allons donc détailler la cascade moléculaire induite par l’activation de ces récepteurs particuliers (FIGURE 18).

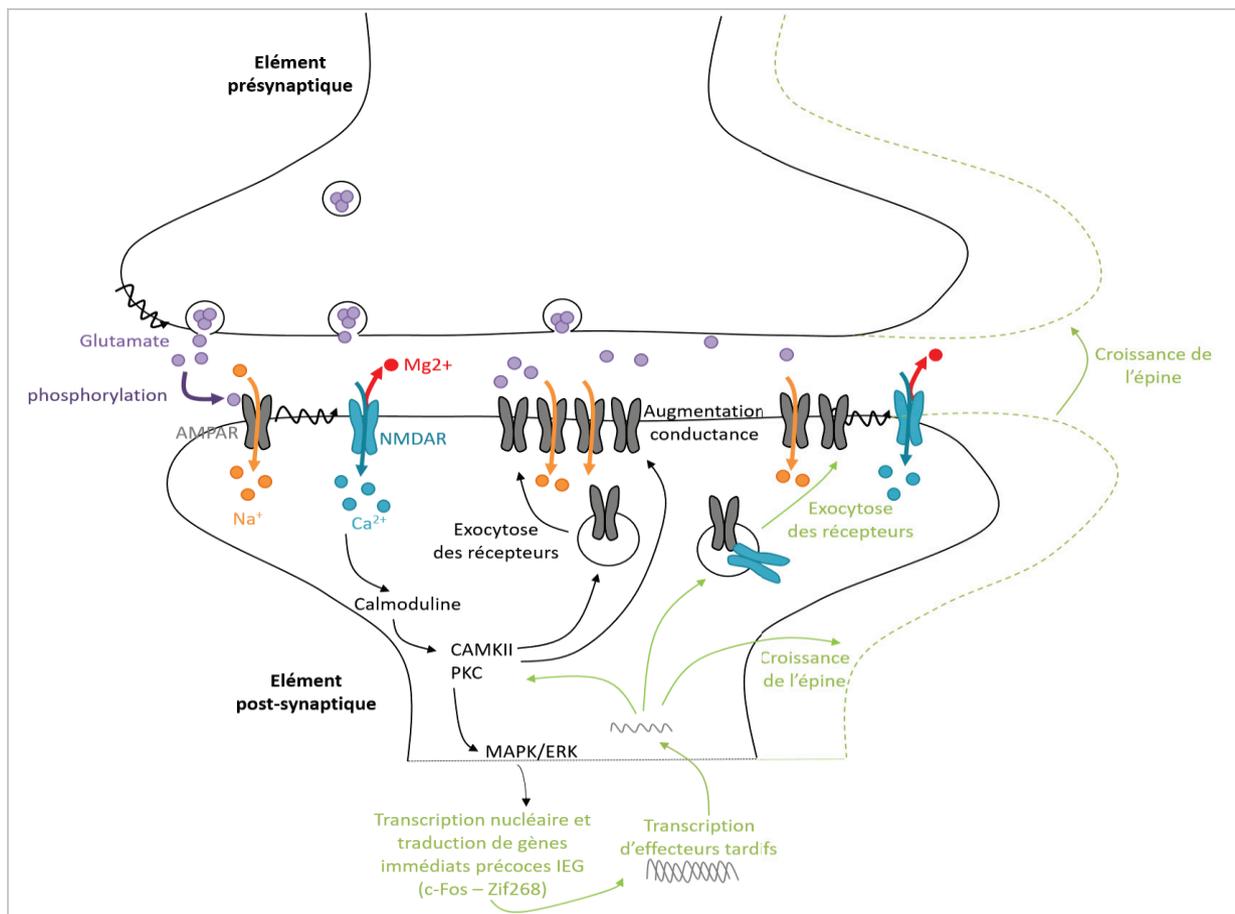


FIGURE 18. MODÈLE SIMPLIFIÉ DE POTENTIALISATION SYNAPTIQUE

Schéma simplifié des cascades moléculaires et des changements cellulaires à la suite d’une PLT ou d’un apprentissage. En vert, les mécanismes tardifs permettant le maintien durable de la PLT.

B1. Activation des récepteurs NMDA post-synaptiques

Les récepteurs NMDA agissent comme des détecteurs de coïncidence entre la libération du glutamate par les boutons présynaptiques et un niveau suffisant de dépolarisation postsynaptique (pour revue : Bruel-Jungerman et al., 2007). En résumé, suite à une stimulation, le glutamate libéré par le neurone présynaptique se fixe aux récepteurs AMPA présents sur la membrane post-synaptique. Ceci induit une entrée de sodium (Na^+) dans l'épine dendritique post-synaptique et déclenche un potentiel post-synaptique excitateur (PPSE). A partir d'une certaine concentration de sodium dans l'élément post-synaptique, le PPSE atteint un seuil suffisant pour induire une dépolarisation de la membrane. Dans leur état basal, les récepteurs NMDA sont bloqués par la présence d'ions magnésium (Mg^{2+}) au centre de leur canal (Nowak et al., 1984). Ces récepteurs étant voltage-dépendants, si la dépolarisation déclenchée par l'augmentation de sodium est suffisante, le bouchon de Mg^{2+} est expulsé des récepteurs NMDA, ce qui induit une entrée massive de calcium dans l'élément post-synaptique.

B2. Mécanismes précoces de la potentialisation à long terme

Pour l'induction d'une PLT, le calcium intracellulaire se fixe à la calmoduline (*calcium-modulated protein*). Cette dernière active de nombreuses voies de signalisation impliquant un grand nombre de kinases, dont la CaMKII (calmoduline kinase II) et la PKC (protéine kinase C). En jouant sur des mécanismes post-traductionnels, ces dernières permettent tout d'abord la phosphorylation des récepteurs AMPA déjà présents à la membrane, augmentant ainsi leur conductance (Benke et al., 1998; Malinow et al., 2000; Araki et al., 2015). Elles favorisent en parallèle, *via* des exocytoses de nouveaux récepteurs AMPA à la membrane post-synaptique, un seuil accru d'excitabilité de la synapse plus sensible à toute activation ultérieure (Ehlers, 2000; Kullmann, 2003; Malinow, 2003; Rumpel et al., 2005; Makino and Malinow, 2009; Opazo et al., 2010; Penn et al., 2017). L'insertion de ces nouveaux récepteurs aux membranes synaptiques induit un élargissement des éléments pré et post-synaptiques (Harvey and Svoboda, 2007; Matsuzaki et al., 2004; pour revue : Holtmaat and Svoboda, 2009), la formation de nouvelles épines dendritiques (Toni et al., 1999; De Roo et al., 2008; Hill and Zito, 2013; pour revue : Lamprecht and LeDoux, 2004) et permet aussi de transformer des synapses silencieuses en synapses actives (Isaac, 2003; Kullmann, 2003). D'autres kinases mobilisent des cascades protéiques contrôlant, cette fois, l'adressage de vésicules à la membrane présynaptique ainsi que les processus d'exocytose favorisant la libération de glutamate lorsque les synapses seront à nouveau activées (Bliss and Collingridge, 1993). Ces différents processus précoces de potentialisation à long terme induisent des changements structuraux et fonctionnels qui dureront quelques heures (Bliss and Collingridge, 1993; Soderling and Derkach, 2000).

B3. Mécanismes tardifs et durables de la potentialisation à long terme

Afin de stabiliser et maintenir durablement les modifications synaptiques et structurales déjà mises en place, des mécanismes tardifs se mettent en place. Contrairement à l'induction de la PLT, durant laquelle des cascades moléculaires impliquent des mécanismes post-traductionnels, son maintien nécessite une transcription génique et une synthèse protéique

(Davis and Squire, 1984; Nguyen et al., 1994; Frey and Morris, 1997; Davis et al., 2003; Reymann and Frey, 2007; Bliss et al., 2018). Une des voies de signalisation la plus décrite est celle des MAPK/ERK (*Mitogen-Activated-Protein Kinases/Extracellular signal-regulated kinases*) (English and Sweatt, 1997). Une fois phosphorylées, les MAPK/ERK activent directement ou non des facteurs de transcription présents dans le noyau, tels que CREB (*c-AMP Response Element-binding protein*) et Elk-1 (*E Twenty Six Like-1 protein*) (Davis et al., 2000; Bozon et al., 2003a; Kelly et al., 2003; Besnard et al., 2014). Ceux-ci se fixent alors sur l'ADN au niveau de promoteurs de gènes immédiats précoces (IEG, pour *Immediate Early Genes*), déclenchant ainsi leur expression. Les gènes immédiats précoces les plus étudiés sont les gènes codant les protéines Arc (*Activity-Regulated Cytoskeleton-associated protein*), BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), Homer, c-Fos et Zif268 (*Zinc Finger protein 268*, aussi nommé *Egr1* pour *Early growth factor 1*) (pour revue : Gallo et al., 2018). Les trois premiers codent des protéines agissant directement au niveau de la synapse en tant que régulateur de récepteurs ou facteurs de croissance. En revanche les gènes immédiats précoces *c-Fos* et *Zif268* codent des facteurs de transcriptions nucléaires qui sont capables de modifier à leur tour l'expression d'un grand nombre d'autres gènes que l'on appelle « effecteurs tardifs ». La PLT tardive correspond donc à un mécanisme en deux étapes. La première correspond à l'expression génique rapide de facteurs de transcriptions qui agissent comme de véritables chefs d'orchestre moléculaires. Cette phase induit et régule une seconde vague d'expression génique plus tardive. Cette dernière permet *in fine*, de modifier durablement les réseaux neuronaux, en jouant sur la structure et l'efficacité synaptique, en permettant la création de nouvelles synapses et d'épines dendritiques et en induisant des modifications épigénétiques telles que l'acétylation ou la méthylation de certaines parties de l'ADN (Geinisman et al., 1991, 1992, 2001; Moser et al., 1994; Bruel-Jungerman et al., 2007; Laroche, 2010; Sultan and Day, 2011; Gallo et al., 2018). Au final la persistance de la PLT peut durer de plusieurs jours à presque un an chez l'animal (Abraham and Williams, 2003).

B4. Mécanismes de la dépression à long terme

Contrairement à la PLT, la DLT induit un affaiblissement de l'efficacité synaptique à la suite d'une stimulation présynaptique à basse fréquence, ou d'une stimulation survenant après la dépolarisation post-synaptique (Nevian and Sakmann, 2006). L'induction de cette forme de plasticité se fait elle aussi via l'activation des récepteurs NMDA, mais l'amplitude et la cinétique de l'entrée de calcium intracellulaire est différente (Oliet et al., 1997). Ainsi le calcium entrant dans l'élément post-synaptique active cette fois des phosphatases telle que la PP1 (protéine phosphatase 1) qui induit l'internalisation des récepteurs AMPA par déphosphorylation (Mulkey et al., 1993; Collingridge et al., 2004; Hu et al., 2007). De multiples voies de signalisation sont aussi activées par la DLT, en revanche, les changements cellulaires et synaptiques ont un effet d'inhibition. La DLT pourrait représenter un mécanisme d'oubli de l'information mais elle pourrait également servir à renforcer l'émergence de schémas d'activité en affaiblissant les connexions inutilisées. Il a déjà été montré que des diminutions d'efficacité synaptique de type DLT surviennent dans l'hippocampe lors de l'exploration d'objets ou de l'acquisition de tâches spatiales, suggérant que la consolidation mnésique reposerait à la fois

sur des mécanismes de DLT, ou de PLT (Kemp and Manahan-Vaughan, 2007; Ito, 2009; Goh and Manahan-Vaughan, 2013; Kemp et al., 2013; Lisman, 2017).

C. Implications de la potentialisation à long terme dans les processus mnésiques

Avec les connaissances acquises sur les mécanismes et acteurs impliqués dans la mise en place et le maintien de la PLT, de nombreuses équipes de recherche ont exploré le rôle fonctionnel de cette forme de plasticité dans les processus mnésiques (pour revues : Neves et al., 2008; Takeuchi et al., 2014).

En couplant des enregistrements *in vivo* de potentiel de champ excitateur et différentes tâches comportementales chez l'animal, un ensemble d'études a montré une corrélation entre l'expression de la PLT dans l'hippocampe (ou dans l'amygdale) et les performances de mémoire, que ce soit pour des mémoires spatiales (Barnes and McNaughton, 1985; Bloch and Laroche, 1985; Laroche et al., 1989), de reconnaissance d'objets (Clarke et al., 2010), des mémoires associatives (Gruart et al., 2006) ou des conditionnements de peur (Rogan et al., 1997). D'autres auteurs ont aussi observé que les mécanismes moléculaires et cellulaires associés à la PLT pouvaient aussi être recrutés dans différentes tâches de mémoire pendant la phase de consolidation ou à la suite du rappel du souvenir. C'est le cas de la phosphorylation et mobilisation de récepteurs AMPA à la membrane synaptique (Rumpel et al., 2005; Whitlock et al., 2006), de l'augmentation de la libération de glutamate (Laroche et al., 1987), de la phosphorylation de kinases et de facteurs de transcription (Genoux et al., 2002; Kelly et al., 2003), de l'activation de la voie de signalisation MAPK/ERK (Atkins et al., 1998; Blum et al., 1999), de l'expression accrue des gènes immédiats précoces *c-Fos* et *Zif268* (Guzowski et al., 2001; Maviel et al., 2004; Rao-Ruiz et al., 2019), des modifications morphologiques de synapses de la formation de nouvelles épines dendritiques (Geinisman, 2000; Geinisman et al., 1991, 2001; Leuner et al., 2003) et enfin d'une augmentation de modifications épigénétiques et de transcription de gènes tardifs (Chwang et al., 2007; Rao-Ruiz et al., 2019). Ces résultats ont mis en évidence que les processus mnésiques impliquent naturellement des modifications génétiques, synaptiques et structurales proches de celles induites artificiellement dans les protocoles utilisant la PLT. Cependant, ces études n'ont pu établir de lien causal entre les processus de PLT et de mémoire.

Les travaux de recherche allant dans ce sens ont tenté de faire varier différents mécanismes de la PLT et d'observer l'impact de ces changements sur l'apprentissage et la rétention mnésique à court et long terme. L'équipe de Richard Morris est l'une des premières à montrer que l'inactivation pharmacologique chronique des récepteurs NMDA de l'hippocampe induit, en plus d'un déficit de PLT, une altération des performances d'apprentissage spatial en piscine de Morris (Morris et al., 1986; Morris, 1989; Davis et al., 1992). D'autres laboratoires ont ensuite confirmé ces résultats dans d'autres tâches spatiales, dans des conditionnements de peur au contexte ou encore dans des tâches de reconnaissance d'objets (Danysz et al., 1995; Riedel et al., 2003; Kersten et al., 2019; Farina and Commins, 2020). Par ailleurs, l'inhibition pharmacologique de la voie de signalisation des PKC et

MAPK/ERK, avant un apprentissage spatial, interfère aussi avec le rappel de la mémoire (Blum et al., 1999; Pastalkova et al., 2006) et l'immobilisation des récepteurs AMPA dans l'hippocampe induit une altération du rappel de peur conditionnée au contexte (Penn et al., 2017).

Depuis les années 1990, les outils issus de la génétique moléculaire avec notamment l'utilisation de modèles de souris KO (*knock-out*) ou KI (*knock-in*) et plus récemment l'optogénétique, ont permis d'affiner expérimentalement ce lien entre PLT et mémoire. En effet, lorsque les récepteurs NMDA sont bloqués chez des souris génétiquement modifiées, les synapses perdent leur capacité de plasticité et les animaux présentent d'importants déficits d'apprentissages qu'ils soient spatiaux ou non (Rampon et al., 2000; Shimizu et al., 2000; Tsien et al., 1996; Nakazawa et al., 2002; Niewoehner et al., 2007; McHugh et al., 2007). A l'inverse, la surexpression de certaines sous-unités du récepteur NMDA induit une amélioration des performances mnésiques, associée à une augmentation de la PLT dans l'hippocampe (Tang et al., 1999). Les mêmes altérations mnésiques sont observées après inhibition de la CaMKII (Silva et al., 1992a, 1992b; Mayford et al., 1995; Giese et al., 1998), alors qu'une surexpression du facteur de transcription *Zif268* ou de la PKC améliore respectivement des mémoires spatiales et contextuelles à long terme (Soulé et al., 2008; Penke et al., 2014; Schuette et al., 2016). Un article a rapporté qu'il était aussi possible, grâce des techniques d'optogénétique, d'inactiver ou de réactiver une mémoire associative de peur en induisant respectivement une DLT ou une PLT dans l'amygdale lors du rappel (Nabavi et al., 2014).

D. Conclusions

L'ensemble de ces études a permis de soutenir le concept selon lequel les modifications synaptiques dépendantes de l'expérience sont un mécanisme fondamental de l'apprentissage et de la rétention de la mémoire. Cependant, les cinétiques des cascades moléculaires induites par une PLT ou une DLT ne permettent pas à elles seules d'expliquer qu'un souvenir perdure sur le long terme. En effet, les acteurs moléculaires de la plasticité synaptiques sont généralement renouvelés par *turnover* au bout de quelques jours seulement, comme c'est le cas des récepteurs NMDA (Shimizu et al., 2000). Ceci suggère que pour être le substrat physique d'une mémoire ancienne, ces changements synaptiques doivent être maintenus. Dans ce sens, Gayle Wittenberg et Joe Tsien montrent que la réactivation répétée des récepteurs NMDA à la suite d'une expérience permet la stabilisation de la trace mnésique sur le long terme (Wittenberg and Tsien, 2002; Wittenberg et al., 2002). Cette réactivation des processus de plasticité synaptique pourrait se faire au sein d'une même aire cérébrale, mais aussi entre plusieurs aires même éloignées. Ceci pourrait ainsi expliquer par exemple l'observation de Ribot concernant la relocalisation progressive de la trace mnésique au cours du temps (Ribot, 1881). Ainsi cette plasticité cellulaire serait la base de modifications plus globales des réseaux cérébraux sous-tendant la mémoire, telles que celles de la consolidation systémique.

III. LA CONSOLIDATION DE SYSTÈMES

Grâce aux données de neuropsychologie obtenues entre autres, avec les patients H.M. et K.C., il est apparu que des lésions du lobe temporal médian, dont l'hippocampe, induisent une amnésie antérograde empêchant la formation et le maintien de nouveaux souvenirs déclaratifs (Scoville and Milner, 1957; Corkin, 2002; Rosenbaum et al., 2005). L'hippocampe a longtemps été considéré comme le socle sur lequel repose la consolidation des souvenirs, mais on sait aujourd'hui que cette région cérébrale n'est pas la seule à être impliquée dans la mémoire. Comme nous le verrons dans cette partie, de nombreuses aires corticales semblent aussi essentielles à la formation et au maintien fidèle d'un souvenir et leur implication pourrait augmenter avec l'âge de la mémoire.

Il reste encore à comprendre comment des représentations mnésiques complexes formées lors de l'encodage évoluent avec le temps pour être de plus en plus résistantes aux interférences et à l'oubli. Une consolidation de systèmes serait à l'œuvre pour transformer, réorganiser et renforcer les représentations mnésiques inscrites dans un réseau cérébral à plus large échelle (Squire, 1986; Dudai and Morris, 2000). Plusieurs théories de consolidation systémique ont été proposées ces dernières années pour mieux comprendre comment l'implication de l'hippocampe et des différentes aires cérébrales varient au cours du temps et selon le type de mémoire considérée. Les principales théories sont exposées dans cette partie.

A. Modèle standard de la consolidation : ses arguments et ses extensions

David Marr a été le premier à proposer que les souvenirs soient rapidement stockés dans l'hippocampe. Il a aussi fait l'hypothèse qu'au fur et à mesure du temps, ces souvenirs seraient progressivement transférés dans les aires néocorticales afin d'être stabilisés à très long terme (Marr, 1970; Marr and Brindley, 1971; Marr et al., 1991). La **théorie standard de la consolidation** suppose donc que l'hippocampe est indispensable mais joue seulement un rôle transitoire dans l'établissement d'une mémoire à très long terme. Au cours du temps, les processus de consolidation conduiraient progressivement au renforcement des représentations mnésiques au sein du néocortex (Alvarez and Squire, 1994; McClelland et al., 1995; Squire and Alvarez, 1995) (**FIGURE 20**). Ceci expliquant pourquoi chez le patient H.M., les souvenirs anciens seraient résistants à des lésions hippocampiques (Scoville and Milner, 1957; Corkin, 2002).

Comme nous l'avons vu dans cette introduction, l'hippocampe a plusieurs propriétés importantes. Puisque c'est une aire de convergence des informations provenant des aires néocorticales, il est impliqué dans l'association des informations. Il possède aussi un grand nombre de connexions réciproques avec les aires préfrontales, lui permettant ainsi de communiquer directement avec elles et ce de façon dynamique. Enfin il est le siège de plusieurs types de processus de plasticité synaptique impliqués dans la consolidation mnésique. Sur la base de ces propriétés, Timothy J. Teyler et Pascal Discenna ont proposé que **l'hippocampe servirait à stocker les « adresses » des régions néocorticales recrutées lors d'un événement** (Teyler and Discenna, 1984; Teyler and DiScenna, 1986b; Teyler and Rudy, 2007b). Son rôle

serait ensuite de **renforcer progressivement les connexions cortico-corticales qui aboutiraient à la mise en place d'une représentation cohérente et durable de l'événement vécu** (McClelland et al., 1995; O'Reilly and Norman, 2002; Frankland and Bontempi, 2005). La consolidation de systèmes résulterait de la réactivation répétée des circuits de l'hippocampe, entraînant la co-activation des traces néocorticales pendant les phases de repos cognitif tel que l'éveil calme ou le sommeil. Ce processus dynamique favoriserait une redistribution progressive des traces mnésiques vers le néocortex (Marr and Brindley, 1971; Nadel et al., 2012; Inostroza et al., 2013). Ainsi les interactions hippocampo-corticales post-encodage auraient un rôle primordial dans la consolidation à très long terme d'un souvenir jusqu'à ce que la trace mnésique ne dépende plus de l'hippocampe.

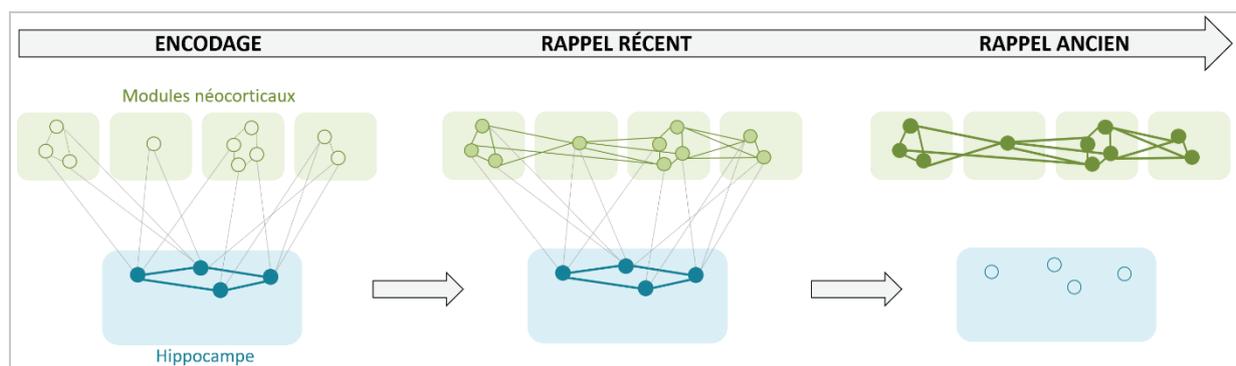


FIGURE 19. THÉORIE STANDARD DE LA CONSOLIDATION

Selon cette théorie, l'encodage d'une expérience induit l'activation d'une trace mnésique spécifique au sein de l'hippocampe et de différents modules corticaux associés. Au cours de la consolidation de la trace, l'hippocampe renforce progressivement les connexions cortico-corticales. Ainsi la trace mnésique devient indépendante de l'hippocampe et ce dernier n'est au final plus engagé dans un rappel à très long terme.

La suite de cette partie a pour but de présenter les trois principaux arguments qui ont conduit à l'émergence de cette théorie de la consolidation et de développer **la théorie des schémas** qui ajoute une nouvelle notion à la théorie standard.

A1. L'hippocampe, une structure qui se désengage au cours du temps

Dans les années 1990, le développement de divers tests comportementaux chez l'animal, a permis de confirmer qu'une lésion de l'hippocampe et des structures adjacentes entraîne, chez différentes espèces, le même type d'amnésie rétrograde que celle observée chez H.M.. Dans l'une des premières études de ce type, Gordon Winocur utilise un test de transmission sociale de préférence alimentaires (TSPA) chez le rat afin de suivre l'implication de l'hippocampe au cours du temps (Winocur, 1990). Dans cette tâche, un rat *sujet* rencontre un rat *démonstrateur* qui vient de goûter un nouvel aliment ayant une odeur particulière. Le rat *sujet* est ensuite testé dans le même contexte, cette fois seul, et a le choix entre ce nouvel aliment et un autre qu'il ne connaît pas. Dans cette situation de rappel, il montre une nette préférence pour l'aliment associé à l'odeur devenue familière après interaction avec le *démonstrateur*. Une lésion de l'hippocampe dorsal est réalisée chez les rats à différents délais post-acquisition (de 1 à 8 jours), et les préférences alimentaires sont comparées entre les

groupes expérimentaux lors du rappel. Les résultats montrent que la mémoire préalablement acquise de la nourriture familière est altérée seulement si le délai entre l'acquisition et la chirurgie est court, de l'ordre de 1 ou 2 jours, mais pas au-delà. Ceci, suggère bien que l'hippocampe n'aurait qu'un rôle transitoire dans la consolidation et le rappel de la mémoire. La même année, Larry Squire et collaborateurs montrent le même type d'amnésie dans une tâche de discrimination d'objets chez le singe (Zola-Morgan and Squire, 1990). Cette fois, si des lésions de l'hippocampe sont faites 2 à 4 semaines post-encodage, les performances de rappel des singes sont significativement altérées. En revanche, passé ce délai (jusqu'à 16 semaines), leur mémoire est comparable au groupe contrôle (Zola-Morgan and Squire, 1990; Alvarez et al., 1994; Zola-Morgan et al., 1994). D'après ces auteurs, la sévérité de cette amnésie rétrograde serait par ailleurs dépendantes de l'ampleur des lésions cérébrales au niveau du lobe temporal médian (Squire and Zola-Morgan, 1991; Zola-Morgan et al., 1994; Squire and Zola, 1996). D'autres études ont ensuite confirmé l'existence d'une amnésie rétrograde graduée après inactivations ou lésions de l'hippocampe, que ce soit dans des tâches de TSPA (Winocur et al., 2001; Ross and Eichenbaum, 2006), dans différents types de conditionnements (Kim and Fanselow, 1992; Kim et al., 1995; Quillfeldt et al., 1996; Izquierdo et al., 1997; Anagnostaras et al., 1999; Takehara et al., 2003; Maviel et al., 2004; Quinn et al., 2008) ou des tâches de discrimination spatiale (Cho et al., 1995; Gaskin et al., 2009). Ces observations montrent qu'avec le temps, les souvenirs deviennent progressivement indépendants de l'hippocampe, ce qui suggère que d'autres aires, vraisemblablement au sein du néocortex, prendraient le relais de la représentation des souvenirs à très long terme.

A2. Le cortex préfrontal médian dans les mémoires anciennes

En lésant ou en inactivant pharmacologiquement des aires cérébrales du cortex préfrontal médian, telles que l'ACC, le PrL et l'IL, un ensemble d'études a montré une altération de la rétention à très long terme de différents types d'apprentissage spatial (Maviel et al., 2004; Teixeira et al., 2006), de préférences alimentaires (Winocur and Moscovitch, 1999; Lesburguères et al., 2011), de conditionnement de trace (Takehara et al., 2003; Takehara-Nishiuchi et al., 2006; Blum et al., 2006), de conditionnement de peur au contexte (Stern et al., 2013; Rizzo et al., 2017; Sierra et al., 2017) et de reconnaissance d'objets (Tanimizu et al., 2018).

A l'aide de techniques n'altérant pas le fonctionnement global du cerveau, comme l'imagerie au (^{14}C)2-déoxyglucose qui reflète le niveau d'activité cérébrale, Bruno Bontempi et collaborateurs ont analysé chez la souris le recrutement de différentes régions cérébrales lors du rappel d'une mémoire spatiale récente (5 jours) *versus* ancienne (25 jours) (Bontempi et al., 1999). Les résultats obtenus montrent que l'augmentation du délai de rétention induit une baisse significative du niveau d'activité de l'hippocampe en parallèle d'une augmentation du métabolisme au sein d'aires du cortex préfrontal, notamment de l'ACC. Ces résultats sont les premiers à montrer que le désengagement de l'hippocampe au cours du temps est associé à un recrutement de régions corticales spécifiques. Ces données ont été aussi confirmées par d'autres auteurs qui ont utilisé cette fois des marqueurs d'activité et de plasticité cellulaires, tels que les gènes immédiats précoces *c-Fos* et *Zif268* dans des conditionnements de peur au

contexte (Frankland et al., 2004) ou le rappel de mémoires spatiales (Maviel et al., 2004; Teixeira et al., 2006; Lopez et al., 2012).

Au niveau structural et anatomique, Restivo et collaborateurs ont mis en évidence qu'avec l'augmentation du délai de rétention après un conditionnement de peur, un mécanisme dynamique d'ajout d'épines dendritiques est visible dans l'ACC alors que dans l'aire CA1 de l'hippocampe il s'agit d'une diminution (Restivo et al., 2009; Vetere et al., 2011; Aceti et al., 2015). De plus, ces auteurs montrent que le blocage de l'hippocampe à la fin de l'apprentissage perturbe la maturation des épines dendritiques au sein de l'ACC ainsi que les performances lors du rappel ancien. En plus de confirmer que l'hippocampe se désengage au cours du temps au profit d'aires corticales, ces données suggèrent que la formation d'une mémoire ancienne s'accompagne de modifications synaptiques mises en place au sein de l'ACC grâce au recrutement transitoire de l'hippocampe après l'apprentissage. Des modifications fonctionnelles similaires sont aussi retrouvées à très long terme dans l'OFC, à la suite d'inactivations pharmacologiques chroniques de l'hippocampe réalisés pendant les 12 premiers jours suivant une tâche de TSPA (Lesburguères et al., 2011). L'hippocampe est donc indispensable à la formation initiale de la mémoire et à la consolidation de la trace mnésique au sein du cortex préfrontal.

Il est important de noter que d'autres données expérimentales montrent que le cortex préfrontal pourrait intervenir dès le début de la consolidation de la mémoire et que des processus de plasticité synaptique sont observés de manière importante dans cette région cérébrale à la suite d'un encodage (Zhao et al., 2005; Vetere et al., 2011). Ainsi, une augmentation d'expression des kinases dans les neurones du cortex préfrontal est observée immédiatement après un conditionnement de peur, et elle semble nécessaire à la consolidation d'une mémoire récente puisque leur inactivation spécifique dans cette région altère le souvenir dès le délai de 48 heures (Runyan et al., 2004). De même, si l'OFC est inactivé dans la phase précoce de la consolidation d'une mémoire dans une tâche de TSPA, alors les performances de rétention à 30 jours sont aussi altérées (Lesburguères et al., 2011). Notre équipe a enfin montré, dans une tâche de mémoire épisodique chez le rat, que des aires du cortex préfrontal (OFC, PrL, IL et ACC) sont recrutées dans le rappel d'un souvenir à 24h, et qu'une co-activation de l'ACC et du GD de l'hippocampe dorsal était positivement corrélée aux performances de rappel épisodique (Veyrac et al., 2015).

L'ensemble de ces données met en évidence que la mémoire n'est pas dépendante d'une seule aire cérébrale, mais bien d'un réseau cérébral étendu. L'activité et le renforcement de la trace mnésique dans les aires corticales sont primordiales à la rétention à long terme d'une expérience. L'hippocampe semble indispensable à la formation et au rappel à court terme d'une mémoire mais il pourrait également jouer un rôle important dans la consolidation durable de la trace mnésique au niveau cortical.

A3. Rôle de l'hippocampe dans la consolidation de la trace mnésique corticale

En raison de son extraordinaire plasticité et des nombreuses connections réciproques qu'il a avec les aires néocorticales, l'hippocampe pourrait participer à la réactivation des circuits

corticaux sollicités au moment de l'expérience. Ceci permettrait le renforcement progressif de ces réseaux et la consolidation de systèmes.

De manière intéressante, le rôle de l'hippocampe dans le maintien d'une trace mnésique ancienne est renforcé par un ensemble de travaux réalisés pendant l'éveil calme et le sommeil qui suivent une expérience. Il est clair aujourd'hui qu'il existe des phénomènes de *replay* pendant le sommeil qui correspondent à des réactivations synchrones et répétées des neurones activés pendant l'encodage. C'est dans une étude *princeps* que Constantine Pavlides et Jonathan Wilson montrent que les cellules CA1 de l'hippocampe actives pendant l'exploration d'un environnement ont leur taux de décharges qui augmentent significativement pendant le sommeil suivant cette expérience (Pavlides and Wilson, 1989). Ils notent de plus que l'ordre de décharge de ces cellules de lieu, pendant les *replays*, suit le même déroulé temporel que lors de l'expérience vécue avec une vitesse beaucoup plus rapide (Skaggs and McNaughton, 1996; Lee and Wilson, 2002). Pendant l'éveil calme ou le sommeil, les *replays* seraient spécifiquement présents au cours des *sharp-wave ripples*, des activités oscillatoires transitoires à haute fréquences retrouvées au sein de l'hippocampe (Rasch and Born, 2013). Il est même à noter que si une toxine tétanique est exprimée dans les cellules CA3 de l'hippocampe de souris pendant le délai de rétention d'un conditionnement de peur au contexte (afin de bloquer son activité et ses efférences), alors la fréquence intrinsèque de l'activité oscillatoire à haute fréquence normalement présente dans l'hippocampe (*sharp-wave ripples*) et les phénomènes de *replay* des cellules de lieu dans l'aire CA1 sont significativement réduits (Nakashiba et al., 2009). De plus ceci altère aussi les performances de mémoire à long terme sont altérées (Nakashiba et al., 2009). Il a été démontré en parallèle que le *replay* des cellules de lieu de CA1 induit par l'émergence des *sharp-wave ripples* contribue à la consolidation de la mémoire spatiale dans l'hippocampe (Girardeau et al., 2009; Ego-Stengel and Wilson, 2010). Ces modifications d'activité ne semblent pas isolées puisque pendant le sommeil, les *sharp-waves ripples* hippocampiques sont synchronisées avec des activités oscillatoires du néocortex appelées *spindles corticaux* (Sirota et al., 2003; Battaglia et al., 2004; Sirota and Buzsáki, 2005). Il a été suggéré que cette synchronisation d'activité entre l'hippocampe et le néocortex pourrait permettre le renforcement des traces mnésiques néocorticales en favorisant la répétition de l'activité de l'expérience initiale pendant le repos cognitif (Sekeress et al., 2017). Dans une étude récente particulièrement intéressante, des souris sont soumises à une tâche de reconnaissance d'objets dans laquelle le temps d'exploration n'est pas suffisant pour qu'elles forment un souvenir de l'épisode (Maingret et al., 2016). Pourtant, si l'induction artificielle et synchrone des *sharp-waves ripples* hippocampiques et les *spindles* néocorticaux est réalisée pendant le sommeil post-encodage, la mémoire de l'épisode est rendue possible dès le lendemain (Maingret et al., 2016). Ainsi, ces processus de synchronisation d'activité rejoués après une expérience vécue favoriseraient l'augmentation de la communication entre l'hippocampe et les zones corticales et permettraient *in fine* de consolider durablement les souvenirs.

A4. La théorie des schémas

La **théorie des schémas** est relativement proche de la théorie standard de consolidation dans le sens où elle considère aussi que l'hippocampe a un rôle transitoire dans la rétention à très long terme d'une mémoire. Elle y ajoute en revanche l'idée que l'engagement de l'hippocampe peut varier en fonction du degré de familiarité des informations à encoder. En effet cette théorie fait l'hypothèse que les schémas de représentation déjà acquis dans le réseau néocortical faciliteraient l'encodage de nouvelles informations proches (Barlett, 1932).

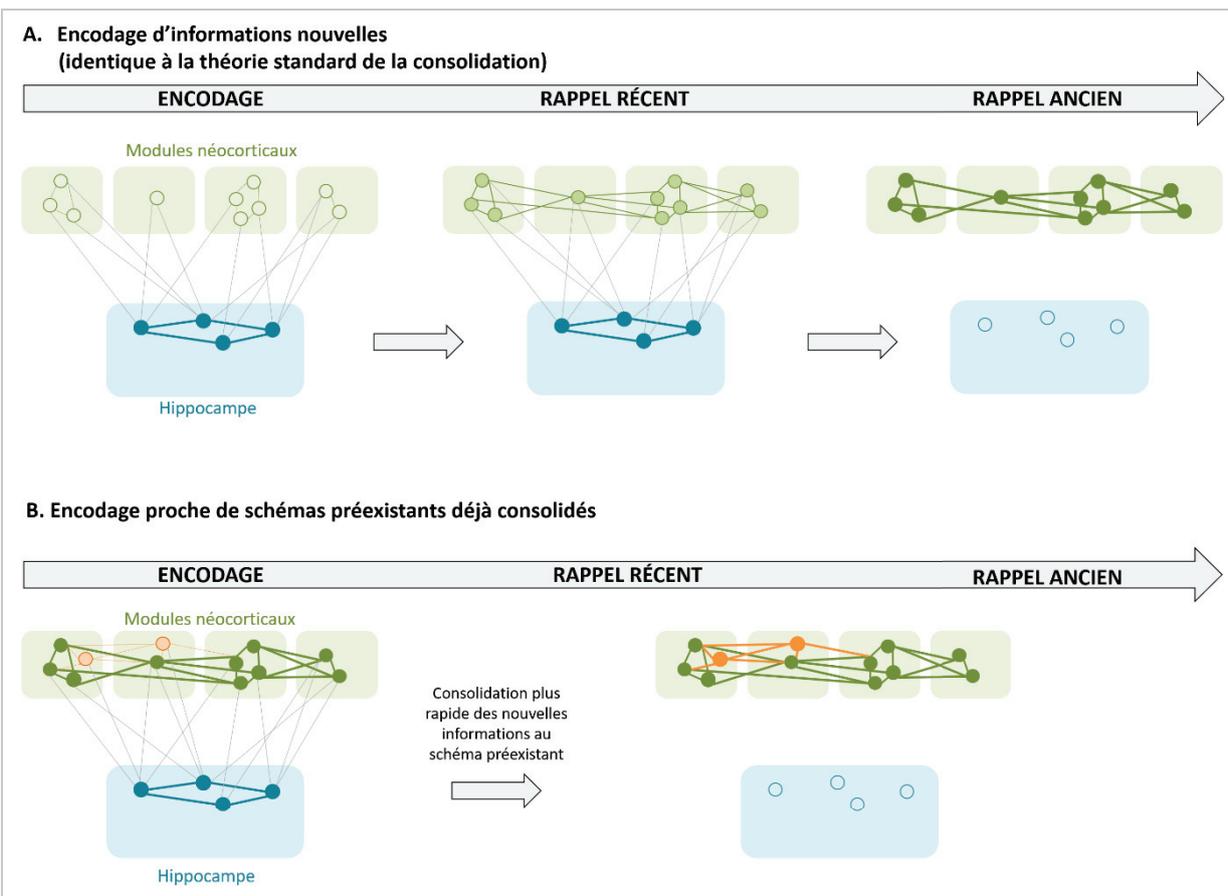


FIGURE 20. THÉORIE DES SCHÉMAS

(A) Comme la théorie standard de la consolidation, la théorie des schémas postule que l'encodage d'une expérience induit l'activation d'une trace mnésique spécifique au sein de l'hippocampe et de différents modules corticaux associés. Au cours de la consolidation de la trace, l'hippocampe renforce progressivement les connexions cortico-corticales. Ainsi la trace mnésique devient indépendante de l'hippocampe et ce dernier n'est au final plus engagé dans un rappel à très long terme. (B) En revanche, d'après la théorie des schémas, la consolidation d'une nouvelle expérience (ronds vert foncé et orange) proche de souvenirs déjà emmagasinés (ronds vert foncé) va se faire beaucoup plus rapidement. En effet, l'activation de la trace lors de l'encodage (ronds vert foncé et oranges) est relativement proche du circuit néocortical déjà consolidé (ronds vert foncé dans le schéma précédent). Ainsi la consolidation des nouvelles informations (ronds orange) va pouvoir se faire rapidement et sans l'intervention de l'hippocampe, même dans un rappel à court terme.

Dans un premier temps, la mise en place d'un schéma suivrait un processus identique à celui du modèle standard de la consolidation (FIGURE 20.A). Mais une fois en place, ces schémas néocorticaux déjà consolidés pourraient faciliter l'intégration de nouvelles informations d'autant plus qu'elles sont proches, grâce à une action brève de l'hippocampe (Morris, 2006) (FIGURE 20.B). En d'autres termes, cette alternative soutient que le cortex a le

potentiel d'être un support d'apprentissage aussi rapide que l'hippocampe, seulement si les nouvelles informations traitées lors de l'encodage sont proches des schémas neuronaux existants et activés au sein du néocortex. Ainsi l'hippocampe se désengagerait dès le rappel récent d'une information.

Afin d'étayer cette hypothèse, l'équipe de Richard Morris a développé une tâche associative hippocampo-dépendante chez le rat, où dans une arène relativement complexe les animaux apprennent à associer 6 odeurs localisées à 6 endroits différents (Morris, 2006). Au travers de 13 sessions espacées chacune de 2 jours, les rats encodent progressivement que pour accéder à une récompense, ils doivent retrouver parmi les 6 localisations possibles, celle associée à l'odeur qui leur est présentée dans le compartiment de départ (Tse et al., 2007). A la fin de cet apprentissage, les rats sont soumis à une nouvelle session d'apprentissage, où 2 des anciennes paires odeur-place apprises sont remplacées par 2 nouvelles configurations spatiales relativement proches des anciennes. Malgré la difficulté que représente l'apprentissage d'associations supplémentaires et son interférence possible avec celles apprises précédemment, les rats sont capables d'encoder correctement ces nouvelles informations en une session unique (au lieu des 13 nécessaires lors de l'encodage initial), montrant ainsi que des connaissances acquises précédemment et progressivement sous la forme d'un « schéma » mnésique robuste facilitent l'intégration de nouvelles informations proches de celles déjà en mémoire (Tse et al., 2007). Quelques années plus tard, ces auteurs ont montré que l'apprentissage de ces nouvelles informations induit une augmentation significative de l'expression de gènes immédiats précoces dans les aires néocorticales (PrL, ACC et cortex rétrospécial) par rapport aux rats de contrôle et que l'inactivation pharmacologique du PrL induit même un déficit de ce nouvel apprentissage et de son rappel à 24h, témoignant de l'action rapide des aires corticales à la suite d'un encodage proche de schéma préexistants (Tse et al., 2011).

Finalement, la théorie des schémas comme la théorie standard de la consolidation, postule que les aires néocorticales sont le support des mémoires anciennes et que l'hippocampe n'a qu'un rôle transitoire mais indispensable dans la consolidation et le rappel des mémoires quel que soit leur type. Cependant, en s'appuyant sur l'observation d'amnésies rétrogrades parfois totales, plusieurs auteurs nuancent cette hypothèse en précisant, entre autres, que l'engagement de l'hippocampe pourrait être variable selon le type de mémoire considérée.

B. La théorie des traces multiples : conception et évolution

B1. Amnésie rétrograde totale et souvenirs liés à leur contexte

Tout comme le patient H.M., le patient K.C. présentait une amnésie antérograde sévère en mémoire déclarative à la suite de dommages du LTM, mais son amnésie rétrograde était relativement différente de celle observée chez H.M. (Rosenbaum et al., 2000, 2005). En effet, bien que sa mémoire sémantique soit intacte, K.C. présentait une connaissance impersonnelle de son passé, constituée de souvenirs détachés de leur contexte, comme si ses souvenirs

initialement épisodiques étaient passés dans le registre sémantique (Rosenbaum et al., 2000, 2005). Cette particularité suggère que des dommages du LTM engendrent **une amnésie rétrograde totale** sélective de la mémoire épisodique et que l'hippocampe n'a pas toujours un rôle graduel dans la consolidation d'une trace mnésique.

Un grand nombre de travaux réalisés chez l'animal confirment ce constat puisqu'une lésion, une inactivation pharmacologique ou des manipulations spécifiques en optogénétique des cellules recrutées dans l'hippocampe, entraînaient une amnésie rétrograde totale dans des tâches impliquant de façon déterminante un contexte spatiotemporel, comme c'est le cas des conditionnements de peur au contexte (Lehmann et al., 2007; Sutherland et al., 2008; Goshen et al., 2011; Sparks et al., 2011; Broadbent and Clark, 2013; Kitamura et al., 2017) ou des mémoires spatiales en piscine de Morris (Mumby et al., 1999; Sutherland et al., 2001; Winocur et al., 2005; Clark et al., 2005a, 2005b; Broadbent et al., 2006). De plus, certains auteurs montrent également un recrutement de l'hippocampe quel que soit le délai de rétention d'une mémoire spatiale ou de peur au contexte (Bonaccorsi et al., 2013a; Lux et al., 2016).

En montrant que l'hippocampe ne se désengage pas au cours du temps, ces données vont à l'encontre des résultats soutenant la théorie standard de la consolidation. Afin de comprendre la divergence de ces différentes données, Goshen et collaborateurs ont examiné la contribution en temps réel de la partie CA1 de l'hippocampe dans la mémoire à très long terme (Goshen et al., 2011). Ils constatent que la mémoire de peur au contexte est altérée de manière réversible par une inhibition optogénétique transitoire de CA1, et ce même douze semaines après l'encodage. En revanche, si cette inhibition est prolongée de sorte à reproduire l'effet de lésions ou d'inhibitions pharmacologiques classiquement utilisées, le rappel des souvenirs anciens ne semble plus dépendre de l'hippocampe. Ces résultats suggèrent que l'hippocampe est nécessaire à la récupération de mémoires contextuelles mais qu'en cas d'altération fonctionnelle prolongée de ce dernier, des mécanismes de compensation se mettent en place pour conserver à très long terme la trace mnésique dans des structures alternatives (Goshen et al., 2011).

L'ensemble de ces données renforcent l'idée que, bien qu'étant un modèle de référence, la théorie standard de consolidation systémique présente cependant certaines limites. Notamment celle de ne pas faire la distinction sur le type de mémoire déclarative considérée. Or les données obtenues chez les patients ou dans des modèles animaux observant une amnésie rétrograde totale indiquent l'importance de distinguer les processus de consolidation pour la mémoire sémantique (indépendante du contexte) et ceux qui concernent la mémoire épisodique (contextualisée). Allant dans ce sens, Lynn Nadel et Morris Moscovitch ont proposé un nouveau modèle, largement inspiré de celui de Marr, qu'ils ont appelé la théorie des traces multiples (Nadel and Moscovitch, 1997).

B2. La théorie des traces multiples

Comme la théorie standard de la consolidation, **la théorie des traces multiples** considère qu'un souvenir déclaratif est une association complexe, dont les éléments sont encodés dès le départ dans différentes régions du cerveau, depuis des aires corticales les plus spécialisées jusqu'aux aires les plus associatives. L'hippocampe joue un rôle indiscutable dans la formation

de cette association. Au cours de la vie, la ré-évoation des souvenirs induirait la réactivation de la trace mnésique initiale et permettrait alors sa consolidation progressive dans ce large réseau hippocampo-cortical.

En revanche, la théorie des traces multiples se distingue fondamentalement de la théorie standard sur deux points. Premièrement, sur la base de l'observation des amnésies rétrogrades totales, cette théorie postule que l'hippocampe serait toujours engagé dans le rappel de souvenirs épisodiques quel que soit l'âge de la mémoire, car ces derniers sont de par nature indissociables de leur contexte spatiotemporel. La reconstruction intégrale de l'épisode de vie se ferait donc sous le contrôle de l'hippocampe (Nadel and Moscovitch, 1997; Moscovitch and Nadel, 1998; Frankland and Bontempi, 2005). Deuxièmement, elle propose une idée nouvelle concernant l'évolution de la trace mnésique au cours du temps. Sachant que le rappel d'une expérience se fait généralement dans un contexte spatiotemporel différent de celui de l'expérience initiale, Nadel et Moscovitch postulent que chaque réactivation entrainerait un nouvel encodage de la situation. Ce nouvel encodage serait suivi d'une nouvelle consolidation au sein des aires cérébrales concernées (Nadel and Moscovitch, 1997; Moscovitch and Nadel, 1998; Frankland and Bontempi, 2005). Ainsi de multiples traces mnésiques se formeraient, partageant tout ou partie de leur contenu avec l'épisode initial (Moscovitch and Nadel, 1998). Cette multiplicité des traces liée aux différentes réactivations d'un souvenir aurait pour conséquence de rendre les souvenirs anciens plus résistants à l'oubli et aux interférences par rapport aux souvenirs récents. La plupart du temps la réactivation de nos souvenirs passe par la ré-évoation des faits et laisse de côté les détails contextuels de nos épisodes de vie. Ceci pourrait expliquer pourquoi plus nos souvenirs sont réactivés plus ils sont dissociés des informations contextuelles et factuelles d'un épisode pour devenir dans une certaine mesure des représentations sémantiques. *In fine*, les souvenirs décontextualisés seraient progressivement indépendants de l'action de l'hippocampe, en accord avec la théorie standard, alors que les souvenirs fortement ancrés dans leur contexte spatio-temporel seraient toujours dépendants de leur reconstruction par l'hippocampe.

Cette théorie a permis d'affiner la théorie standard de consolidation en tenant compte du type de mémoire considérée. Elle permet d'expliquer l'absence d'effet d'une lésion de l'hippocampe sur les mémoires sémantiques et l'observation des amnésies rétrogrades graduées en mémoire épisodique. Il est à noter que la théorie des traces multiples suggère qu'un souvenir stocké à long terme est supporté à la fois par une trace corticale et une trace hippocampique. Ces deux traces coexistent, l'une pouvant compenser l'autre en cas d'altération d'aires corticales ou hippocampiques (Goshen et al., 2011). Cependant, ceci ne permet pas d'expliquer entièrement pourquoi la précision des souvenirs épisodiques peut diminuer au fil du temps, comme c'est souvent le cas chez l'humain. En effet, plusieurs études montrent que la précision et la quantité de détails des souvenirs autobiographiques diminue généralement avec le temps (Wiltgen et al., 2010). Ainsi, Gordon Winocur et collaborateurs ont fait évoluer une fois de plus la notion de consolidation de systèmes en développant la théorie de transformation de la trace.

B3. La théorie de la transformation de la trace

Dans cette dernière théorie, Winocur et Moscovitch suggèrent qu'au lieu d'être des copies conformes, les traces mnésiques corticales et hippocampiques seraient progressivement « transformées » pour supporter *in fine* des informations différentes : la trace hippocampique continuerait de supporter les informations contextuelles et détaillées d'un épisode de vie alors que la trace corticale serait renforcée progressivement pour conserver uniquement les éléments pertinents et essentiels d'un épisode (Winocur et al., 2007, 2010; Winocur and Moscovitch, 2011). Ainsi, la trace corticale se résumerait à une version plus schématique ou généralisée dans laquelle le souvenir, devenu une connaissance, serait beaucoup moins détaillé.

Donc contrairement à la théorie des traces multiples, la théorie de la transformation de la trace affirme que la progression des souvenirs des structures hippocampiques vers les structures extra-hippocampiques entraîne nécessairement une perte de caractéristiques détaillées et contextuelles. Cette interprétation est étayée par des travaux dans lesquels des rats sont soumis à des tâches hippocampo-dépendantes (conditionnement de peur au contexte ou TSPA), puis testés à différents intervalles de temps soit dans le contexte d'origine soit dans un contexte différent (Winocur et al., 2007). À court terme, la performance des animaux est encore très fortement dépendante du contexte (réponse comportementale uniquement dans le contexte initial), alors qu'à très long terme les rats généralisent leur réponse à d'autres contextes. Ces résultats confirment qu'au fil du temps, les éléments contextuels du souvenir sont progressivement perdus au profit d'une mémoire moins détaillée et plus transposable à d'autres contextes. Cette mémoire ancienne proche d'une connaissance générale, semble soutenue uniquement par des régions corticales puisque elle persiste suite à des lésions hippocampiques (Winocur et al., 2007, 2009, 2010). Ces premiers résultats ont depuis été reproduits chez la souris et chez l'humain dans différentes tâches de mémoire hippocampo-dépendante (Wiltgen and Silva, 2007; Wiltgen et al., 2010; Sekeres et al., 2018b).

LES QUESTIONS QUI SE POSENT SUR LES RÉSEAUX CÉRÉBRAUX IMPLIQUÉS DANS LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE A TRÈS LONG TERME ?

L'évolution des données et les théories exposées dans ce chapitre témoignent des avancées qui ont été faites dans la compréhension des mécanismes impliqués dans la formation, la rétention et le rappel de souvenirs déclaratifs. Un consensus se dégage sur plusieurs points. Tout d'abord, les processus de plasticité à l'échelle des neurones contribuent de manière significative à la formation d'une trace mnésique dans un réseau cérébral distribué. Ensuite, le LTM et plus particulièrement l'hippocampe, est indispensable à la formation et au maintien au moins à court terme de mémoires déclaratives. Bien que son implication dans la consolidation d'un souvenir à très long terme ait été beaucoup discutée, il semblerait que le recrutement de l'hippocampe soit nécessaire, quel que soit le délai de rétention, lors du rappel de mémoires complexes, riches en éléments contextuels et qui doivent être reconstruites pour récupérer les différents éléments fondamentaux du souvenir. Enfin, des preuves de plus en plus nombreuses montrent l'engagement et la nécessité d'un ensemble d'aires corticales, préfrontales ou sensorielles dans le stockage et le rappel des traces mnésiques déclaratives. Ainsi, la consolidation et le rappel à très long terme des mémoires déclaratives impliqueraient un réseau cérébral hippocampo-cortical largement distribué.

Les études chez l'animal qui ont cherché à comprendre l'organisation et le recrutement précis des différentes aires de ce réseau, ont utilisé des paradigmes expérimentaux qui laissent de côté certaines caractéristiques importantes de la mémoire épisodique humaine. Ainsi, sur la base des résultats acquis jusqu'à présent, il n'est pas possible de conclure sur l'importance respective des aires corticales et hippocampiques dans le rappel d'un épisode de vie à très long terme. Selon nous, plusieurs points critiques manquent à ces études. Premièrement, les paradigmes utilisés ne modélisent pas le caractère incident de la mémoire épisodique. Or les réseaux cérébraux impliqués lors du rappel à très long terme peuvent être différents selon le niveau d'ancrage du souvenir lors de l'encodage initial. Deuxièmement, ces études ne prennent pas forcément en compte la complexité de cette mémoire non seulement en termes d'*items* encodés mais aussi de leur intégration dans un contexte environnemental riche. Par conséquent, elles n'étudient pas l'engagement initial de plusieurs aires cérébrales et de leurs interactions dans l'association des différents éléments et dans le maintien à très long terme d'un souvenir cohérent et unique. Troisièmement, la valeur émotionnelle des éléments composant le souvenir n'est pas étudiée. En effet, sans revêtir de caractère traumatique, certains souvenirs épisodiques portent une valeur émotionnelle qui pourrait avoir une place importante dans la consolidation à très long terme du souvenir et dans l'organisation des réseaux cérébraux associés. Enfin, son caractère individuel n'est que rarement exploré, alors que chez l'Homme comme chez l'animal, le contenu du souvenir d'un épisode de vie est relativement variable et pourrait recruter un réseau cérébral relativement différent. L'étude DES engrammes de la mémoire épisodique en regard de son contenu nous apparaît être un point particulièrement important.

CHAPITRE 3. LA NEUROGENÈSE ADULTE, UNE FORME DE PLASTICITÉ IMPORTANTE POUR LA CONSOLIDATION DE LA MÉMOIRE

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 2, la plasticité synaptique à long terme et les mécanismes associés restent les acteurs principaux de la consolidation de l'engramme de la mémoire. Cependant, des recherches émergentes depuis les années 1960 sur la mise en évidence de la formation de nouveaux neurones dans certaines régions du cerveau adulte ont fait progressivement naître l'idée d'une nouvelle forme de plasticité importante pour le fonctionnement cérébral.

Comment la neurogenèse adulte a-t-elle été découverte, dans quelles régions cérébrales et chez quelles espèces animales ? Le cerveau adulte humain est-il concerné par cette plasticité si particulière ? Quelles sont les étapes et les caractéristiques qui permettent aux nouveaux neurones de s'intégrer dans des réseaux neuronaux préexistants relativement différents ? Et quels sont leurs rôles dans le fonctionnement cérébral et plus particulièrement dans la mémoire ?

I. LA NEUROGENÈSE ADULTE OU L'ÉBRANLEMENT DE PLUSIEURS DOGMES

A. Sa découverte

Jusqu'au XX^{ème} siècle, il est largement admis par la communauté scientifique que le cerveau des mammifères est immuable à partir de l'âge adulte et que seuls des mécanismes de plasticité synaptique et de synaptogenèse permettent le remodelage des réseaux neuronaux (Ramón y Cajal, 1894, 1909, 1913). Ce dogme, fortement soutenu par Santiago Ramón y Cajal, soutient que la neurogenèse, c'est-à-dire la production de nouveaux neurones, est restreinte au développement embryonnaire et qu'elle s'arrête rapidement après la naissance (Ramón y Cajal, 1913; Ramon y Cajal, 1928).

Ce n'est que dans la première moitié du XX^{ème} siècle que plusieurs articles font état de la présence de divisions cellulaires dans le système nerveux central post-natal, suggérant la possibilité de la formation de nouvelles cellules neuronales à l'âge adulte (Hamilton, 1901; Allen, 1912; Bryans, 1959). Ces observations, originales mais controversées faute de preuves, sont restées ignorées par la communauté scientifique. Dans les années 1960, l'utilisation d'une nouvelle méthode de marquage, la radiographie de la thymidine tritiée, a permis de préciser le statut prolifératif des cellules observées dans le cerveau adulte. La thymidine tritiée est en effet un analogue radiomarké de la thymidine, qui s'incorpore à l'ADN lors de la réplication des

cellules en division. Pionnier dans le domaine de la neurogenèse adulte, Joseph Altman est le premier à mettre en évidence la formation de nouveaux neurones à la suite d'ischémies (Altman, 1962). Par la suite, Altman et collaborateurs montrent chez plusieurs espèces sans pathologie (rats, souris, cochons d'inde et chats) que des neurones néoformés à l'âge adulte sont intégrés dans le néocortex, le GD de l'hippocampe et le bulbe olfactif (BO) (Altman, 1963, 1966; Altman and Das, 1965a, 1965b, 1966, 1967; Altman, 1969; pour revue : Bayer, 2016). En revanche, ces données, parce que probablement trop avant-gardistes pour l'époque, ont été rejetées par la communauté scientifique avec l'argument principal que les techniques utilisées ne permettaient pas de déterminer de manière univoque la nature neuronale des cellules néoformées. Le développement des techniques de microscopie électronique dans les années 1970 a marqué un deuxième tournant important dans l'histoire de la neurogenèse adulte. En effet, cette technique a confirmé l'identité neuronale des nouvelles cellules observées, sur la base de leurs caractéristiques morphologiques (arborisation dendritique développée, présence d'axones et de contacts synaptiques) dans le cortex visuel, le BO, et l'hippocampe chez le rat (Kaplan and Hinds, 1977; Kaplan and Bell, 1984; Kaplan et al., 1985). Elle a aussi permis de mettre en évidence que le nombre de neurones augmentait dans le GD au cours de la vie, suggérant l'intégration de nouveaux neurones dans cette aire cérébrale (Bayer, 1982; Bayer et al., 1982). Ces derniers travaux bien que confirmant ceux de Altman n'ont pas suffi à faire admettre cette potentialité nouvelle du cerveau adulte à la communauté scientifique. Une des raisons a été l'influence de l'équipe de Pasko Rakic, l'un des détracteurs les plus influents de la neurogenèse adulte. Alors qu'il était prêt à admettre que ce processus puisse concerner des espèces de mammifères peu évoluées comme les rongeurs, il s'est fermement opposé à l'idée de l'existence d'une neurogenèse dans le cerveau de primate adulte, en argumentant qu'elle n'était pas compatible avec la nécessité d'une stabilité structurale du cerveau pour le stockage robuste de la mémoire (Rakic, 1985; Eckenhoff and Rakic, 1988).

C'est au final tout un ensemble d'éléments mis bout à bout qui ont permis au concept de neurogenèse adulte de s'imposer définitivement. Premièrement, une série d'expériences réalisées chez l'oiseau a montré que cette espèce possède une neurogenèse adulte très abondante (Goldman and Nottebohm, 1983; Alvarez-Buylla et al., 1988; pour revue : Nottebohm, 1989). Deuxièmement, des cellules souches neuronales adultes ont été isolées *in vitro* dans le cerveau de souris et de rats (Reynolds and Weiss, 1992; Richards et al., 1992; Gage et al., 1995). Troisièmement, de nouveaux traceurs plus spécifiques de la prolifération cellulaire ont été développés, comme le BrdU (5-Bromo-2'-désoxyuridine), un analogue synthétique de la thymidine qui s'insère à l'ADN durant la phase S de la division cellulaire (Gratzner, 1982; Miller and Nowakowski, 1988; Nowakowski et al., 1989; pour revue : Taupin, 2007). Contrairement à la thymidine tritiée, sa détection est plus facile car elle est réalisée par immunohistochimie *in vitro* et *in vivo*, et son marquage peut être couplé à celui d'autres marqueurs spécifiques des différentes catégories cellulaires, qu'elles soient neuronales ou gliales. De plus, son incorporation à l'ADN semble être plus spécifique des nouvelles cellules qui se divisent et semble relativement limitée lors de la réparation ou de la méthylation de l'ADN qui suivent des dommages cérébraux (Bauer and Patterson, 2005). Il est à noter que depuis, d'autres analogues non radioactifs de la thymidine, tels que l'IdU (5-Iodo-2'-désoxyuridine), le CldU (5-Chloro-2'-deoxyuridine) et l'Edu (5-Ethynyl-2'-deoxyuridine) ont été développés,

permettant aujourd’hui de marquer, dans le même cerveau, des populations de neurones néoformés à différents temps. Enfin, les études de lignage cellulaire avec des vecteurs rétroviraux infectant spécifiquement les cellules en division, couplées à des techniques d’électrophysiologie *in vivo* et *in vitro* ont permis de mettre en évidence l’intégration fonctionnelle des nouveaux neurones adultes au sein des réseaux neuronaux préexistants (Carlén et al., 2002; van Praag et al., 2002; Belluzzi et al., 2003; Carleton et al., 2003; Ramirez-Amaya et al., 2006).

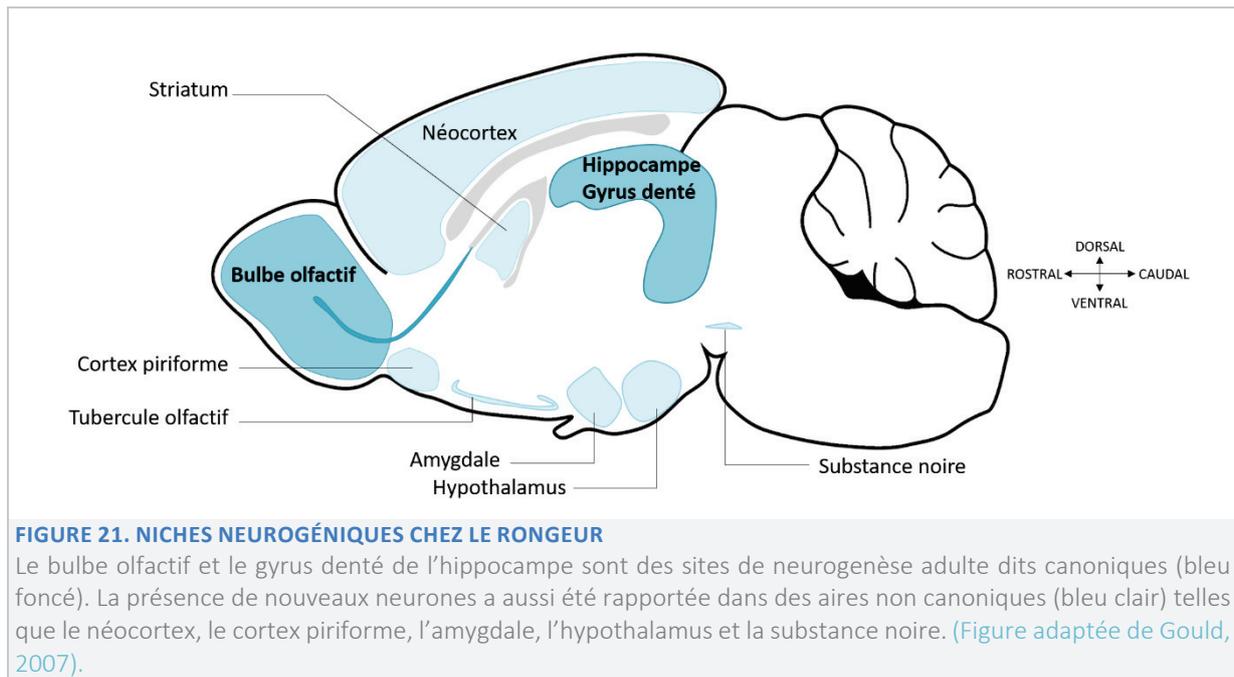
À la suite de ces avancées conceptuelles et méthodologiques, un nombre croissant d’études a confirmé l’existence d’une neurogenèse adulte chez de nombreuses espèces de mammifères dont les rongeurs (Miller and Nowakowski, 1988; Luskin, 1993; Lois and Alvarez-Buylla, 1994; Kuhn et al., 1996), les primates non humains (Gould et al., 1998, 1999a, 1999b; Kempermann and Gage, 1998; Kornack and Rakic, 1999, 2001a, 2001b; Pencea et al., 2001; Lyons et al., 2010; Marlatt et al., 2011; Kohler et al., 2011) et les humains (Eriksson et al., 1998). La présence et les caractéristiques de la neurogenèse dans le cerveau humain font encore l’objet de nombreux débats dont le contenu est présenté plus bas (Chapitre 3 – Partie I – C, page **100**). Aujourd’hui, la neurogenèse adulte est considérée comme une forme de plasticité structurale originale et à part entière, que le cerveau peut utiliser pour s’adapter à des modifications de son environnement (Ming and Song, 2011). Mais dans quelles régions cérébrales est-elle présente ?

B. Les niches neurogéniques adultes

Chez les mammifères, deux principales aires cérébrales intègrent de manière constitutive des nouveaux neurones à l’âge adulte, le BO et le GD de l’hippocampe (**FIGURE 21**). La formation des nouveaux neurones olfactifs et hippocampiques est possible par la présence de cellules souches et progénitrices dans des niches neurogéniques dites « canoniques », qui sont respectivement la zone sous-ventriculaire (SVZ) située le long des parois des ventricules latéraux en arrière du BO, et la zone sous-granulaire (SGZ) à la base du GD de l’hippocampe (Aimone et al., 2014). Vestiges des couches germinales embryonnaires, ces niches neurogéniques semblent constituer un microenvironnement moléculaire et cellulaire particulièrement propice pour le maintien, le développement et la régulation des cellules progénitrices (pour revues : Alvarez-Buylla and Lim, 2004; Morrison and Spradling, 2008; Obernier and Alvarez-Buylla, 2019). Dans chacune de ces niches, des progéniteurs neuronaux prolifèrent, puis se différencient en neuroblastes qui migrent, soit sur une longue distance vers le BO *via* le flux rostral migratoire, soit au sein même de la couche granulaire du GD de l’hippocampe (Ming and Song, 2011; Aimone et al., 2014; Lepousez et al., 2015; Kaneko et al., 2017).

La présence de nouveaux neurones a également été montrée ailleurs dans le système nerveux central de différentes espèces de mammifères, notamment dans le néocortex, l’hypothalamus, le striatum, la substance noire, le noyau caudé, l’amygdale, le tubercule olfactif et le cortex piriforme (Kaplan, 1981; Gould et al., 1999b, 2001; Gould, 2007; Bernier et al., 2002; Bédard et al., 2002a, 2002b, 2006; Kokoeva et al., 2005; Xu et al., 2005; Luzzati et al., 2006;

Pekcec et al., 2006; Kokoeva et al., 2007; Cameron and Dayer, 2008; Shapiro et al., 2007, 2009; Pierce and Xu, 2010; Ernst et al., 2014; Gould, 2007; Feliciano et al., 2015; Yuan et al., 2015). Ces régions neurogéniques sont aujourd’hui encore considérées comme « non canoniques » puisque certaines données sont obtenues après des lésions, avec des niveaux de neurogenèse relativement faibles et sans preuve formelle d’une intégration fonctionnelle des nouveaux neurones. Même s’il semble important de ne pas recréer un nouveau dogme sur les aires neurogéniques adultes elles-mêmes, ces autres aires cérébrales ne sont pas considérées aujourd’hui comme hébergeant une neurogenèse adulte constitutive.



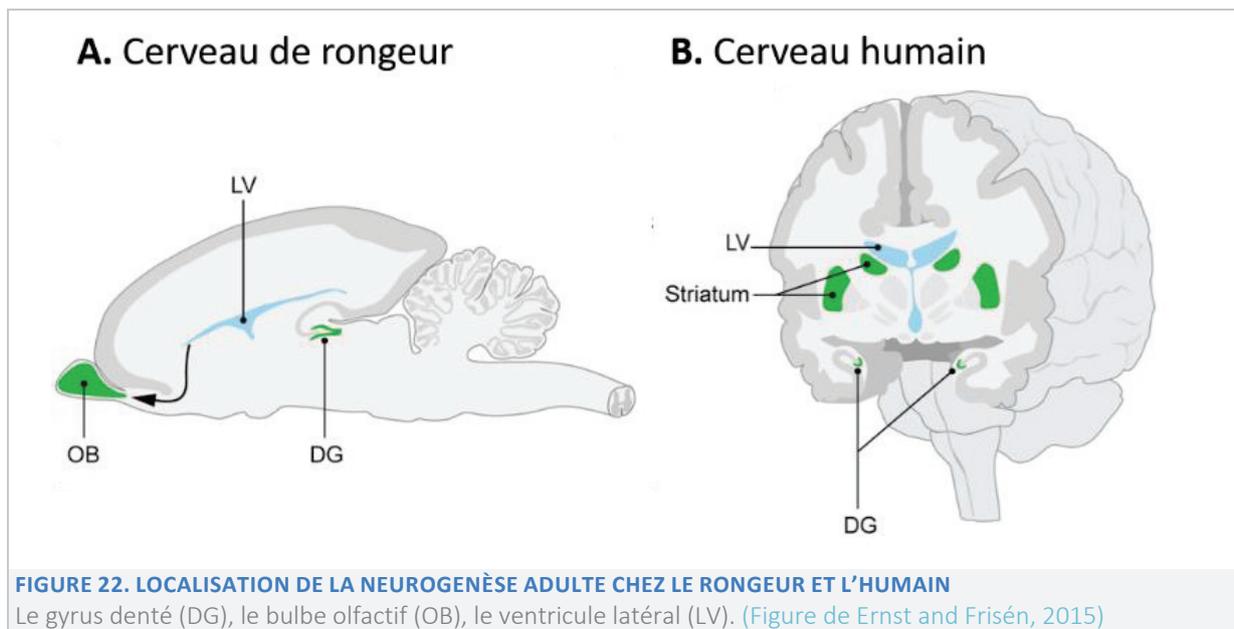
C. La neurogenèse adulte chez l’humain, un nouveau dogme à ébranler ?

La découverte de la neurogenèse dans le cerveau adulte des mammifères et son acceptation par la communauté scientifique a été semée d’embuches et plusieurs dogmes ont dû être ébranlés. Aujourd’hui, c’est la présence d’une neurogenèse adulte dans le cerveau humain qui est au cœur des débats les plus passionnés de ce domaine de recherche.

La présence de nouveaux neurones formés à l’âge adulte chez l’humain a été mise en évidence pour la première fois il y a plus de 20 ans par Eriksson et collaborateurs (Eriksson et al., 1998). Afin de déterminer le niveau de prolifération de différents types de tumeurs, cinq patients adultes ont reçu des injections de BrdU (Eriksson et al., 1998). L’analyse immunohistochimique *post-mortem* de leurs cerveaux a révélé la présence de neurones néoformés dans le GD de l’hippocampe et de cellules en prolifération dans la SVZ (FIGURE 22). D’autres études ont ensuite cherché la présence d’un flux rostral migratoire et de nouveaux neurones adultes dans le BO. S’il existe bien des cellules souches neurales dans la SVZ chez l’humain (Sanai et al., 2004; Quiñones-Hinojosa et al., 2006; Wang et al., 2011), des preuves irréfutables montrent que le flux rostral migratoire est plus petit, de forme différente, considérablement réduit après la petite enfance par rapport aux rongeurs (Sanai et al., 2004,

2011; Knoth et al., 2010; Conover and Todd, 2017) et que la quantité de nouveaux neurones adultes dans le BO est très faible, voire inexistante par rapport à l'hippocampe (Dennis et al., 2016). Cependant, d'autres travaux indiquent que, malgré son anatomie et sa taille différente chez l'humain, il existe bien un flux rostral migratoire fonctionnel (Curtis et al., 2007; Kam et al., 2009; Wang et al., 2011) et que des nouveaux neurones immatures sont présents en grand nombre dans le BO adulte (Bédard and Parent, 2004). Il est à noter que certaines études suggèrent la présence de cellules progénitrices directement au sein même du BO chez les rongeurs (Gritti et al., 2002) et des patients humains (Pagano et al., 2000; Marei et al., 2012, 2016; Lötsch et al., 2014). Ainsi les nouveaux neurones adultes observés dans le BO humain pourraient aussi être générés localement ([pour revue sur la plasticité du bulbe olfactif chez l'humain : Huart et al., 2019](#)).

Le groupe de Jonas Friséen a récemment utilisé une méthode originale de datation au ^{14}C similaire à celle employée en archéologie, afin d'évaluer l'âge moyen et le nombre des cellules présentes dans un tissu donné (Spalding et al., 2005; Bhardwaj et al., 2006). En raison des essais nucléaires réalisés de 1955 à 1963 pendant la Guerre Froide, de grandes quantités de ^{14}C radioactif ont été libérées dans l'atmosphère. Depuis, les niveaux de ^{14}C ont diminué à un rythme connu grâce à son absorption par le biotope. Étant donné leur alimentation diversifiée, les humains ont ingéré pendant cette période de grandes quantités de cet isotope qui s'est incorporé dans l'ADN des cellules en division à une concentration dépendante de celle présente dans l'atmosphère. Il a ainsi été possible de déterminer l'âge des cellules en fonction de la quantité de ^{14}C qu'elles contiennent et de la période de la vie des sujets durant laquelle elles se sont formées. Si les neurones marqués ont le même âge que les sujets, cela signifie qu'ils ont été formés pendant l'embryogenèse, alors que s'ils sont beaucoup plus jeunes, cela signifie qu'ils se sont développés plus tard, à l'âge adulte. Grâce à cette méthode, Friséen et collaborateurs ont mis en évidence que 700 nouveaux neurones sont formés quotidiennement dans le GD de chaque hippocampe adulte chez l'humain (Spalding et al., 2013), nombre significatif si on le compare à celui observé dans le néocortex qui n'est pas considéré comme une région neurogénique (Spalding et al., 2005; Bhardwaj et al., 2006) ou dans le BO où moins de 1% des neurones semblent se renouveler en un siècle (Bergmann et al., 2012; Spalding et al., 2013). Pour ces dernières données, il est à noter cependant que la cohorte de sujets utilisée comprenait des patients présentant des troubles psychiatriques ou des addictions connues pour diminuer les niveaux de neurogenèse (Macklis, 2012). La présence de cellules progénitrices et de neurones immatures dans le BO humain n'est pas un résultat neutre et bien que peu de neurones matures sont observés dans cette région cérébrale, on sait aussi que le nombre de neurones n'est pas prédictif de l'importance fonctionnelle. Enfin, une étude a révélé l'existence d'une neurogenèse adulte dans le striatum humain, une structure adjacente à la SVZ, suggérant que d'autres aires cérébrales que celles observées chez le rongeur pourraient être le siège d'une neurogenèse adulte (Ernst et al., 2014) (**FIGURE 22**).



Très récemment, plusieurs articles ont remis en question la présence d'une neurogenèse adulte dans l'hippocampe chez l'humain (Dennis et al., 2016; Cipriani et al., 2018; Sorrells et al., 2018). Dans le dernier, qui a été très médiatisé, un ensemble de marqueurs communs de la neurogenèse est analysé sur des échantillons d'hippocampes de patients épileptiques et de sujets sains décédés à différents âges (de 14 semaines de gestation à 77 ans) (Sorrells et al., 2018). Les auteurs ont bien observé une neurogenèse continue à un âge précoce mais avec un nombre de progéniteurs et de neurones immatures qui diminuent fortement dans le DG au cours des premières années de la vie. En outre, dans cette étude, aucun nouveau neurone n'a été retrouvé dans l'hippocampe adulte que ce soit en situation basale ou à la suite d'une pathologie. Quelques semaines plus tard, une étude utilisant des méthodes similaires, rapporte des résultats complètement opposés (Boldrini et al., 2018). Bien que ces deux études soient comparables sur différents aspects, d'importantes différences méthodologiques peuvent expliquer leur divergence et ont été soulevées et débattues dans plusieurs revues récentes (Kempermann et al., 2018; Lee and Thuret, 2018; Paredes et al., 2018; Tartt et al., 2018; Lucassen et al., 2019; Steiner et al., 2019; Lucassen et al., 2020; Abbott and Nigussie, 2020). Contrairement aux travaux de Maura Boldrini, dans l'étude de Shawn Sorrells et collaborateurs, **(1)** très peu d'informations médicales sont données sur la cohorte de patients sains alors qu'il semblerait qu'un certain nombre présentait des maladies inflammatoires et chroniques qu'on sait influencer négativement la neurogenèse (Oomen et al., 2007), **(2)** l'intervalle entre le décès et la fixation du cerveau, est considérablement plus important, or les gènes et protéines cibles peuvent se dégrader rapidement après le décès (Blair et al., 2016), **(3)** les conditions de fixation et de conservation des tissus sont différentes, et **(4)** seule une partie de l'hippocampe est analysée, qui plus est, sans utiliser de méthodes précises de stéréologie (Sorrells et al., 2018). La difficulté d'accès aux tissus cérébraux humains ainsi que les différentes méthodes utilisées pourraient ainsi expliquer qu'un grand nombre d'études a confirmé l'existence d'une neurogenèse à l'âge adulte (Knoth et al., 2010; Spalding et al., 2013; Mathews et al., 2017; Boldrini et al., 2018; Tobin et al., 2019) alors que d'autres ont obtenu des résultats contraires (Dennis et al., 2016; Cipriani et al., 2018; Sorrells et al., 2018). Cette controverse

semble aujourd'hui avoir été tranchée par une publication d'Elena Moreno-Jiménez et collaborateurs, qui a beaucoup fait parler d'elle par l'exhaustivité et la rigueur des données présentées sur les limites des méthodes couramment utilisés dans ce domaine (Moreno-Jiménez et al., 2019; sur des aspects méthodologiques : Flor-García et al., 2020). Les auteurs ont soulevé que le temps de fixation et le délai *post-mortem* peuvent être responsables de l'absence artificielle de marquage de nouveaux neurones. Grâce à une cohorte de 58 sujets (13 sujets neurologiquement sains et 45 patients atteints de la maladie d'Alzheimer), ces auteurs ont confirmé l'existence d'un nombre important de neurones néoformés dans l'hippocampe chez les sujets sains adultes et d'une réduction progressive de cette neurogenèse chez les patients atteints de maladies neurodégénératives (Moreno-Jiménez et al., 2019). Il est à noter par ailleurs que les données obtenues chez des individus âgés de 43 à 87 ans, indiquent que la neurogenèse se maintiendrait même au cours du vieillissement. Alors que ce dernier article a ouvert de nouvelles perspectives d'études sur la neurogenèse adulte hippocampique lors du vieillissement normal ou pathologique (Mathews et al., 2017; Moreno-Jiménez et al., 2019; Tobin et al., 2019), aucune étude depuis ne s'est repenchée sur la question de la neurogenèse dans le BO adulte. Le débat reste donc encore ouvert.

Comme nous venons de le voir, l'étude de la neurogenèse adulte chez l'humain ne peut se faire pour le moment que sur des tissus *post-mortem*. Or, en plus des limites techniques récemment soulevées par l'équipe de Maria Llorens-Martin inhérentes à cette approche et qui pourraient mettre à mal des données anciennes, il est donc difficile d'explorer finement le devenir des nouveaux neurones (migration, intégration, durée de vie *etc.*). Une alternative serait de visualiser en temps réel le niveau de neurogenèse et le devenir des neurones néoformés. Chez l'animal, le groupe de Sebastian Jessberger a utilisé une technique d'imagerie chronique *in vivo* afin de suivre pendant deux mois le devenir des cellules souches adultes au sein de l'hippocampe (Pilz et al., 2018). Bien évidemment, ce type d'approche invasive n'est pas possible chez l'humain. C'est pourquoi, d'autres auteurs tentent depuis quelques années d'utiliser des techniques non invasives d'imagerie *in vivo* des nouveaux neurones par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire ou par tomographie par émission de positrons (Manganas et al., 2007; Couillard-Despres et al., 2008; Rueger et al., 2010; Tamura and Kataoka, 2017). Encore en cours de développement, ces méthodes doivent être affinées pour augmenter d'une part la résolution spatiale et d'autre part la spécificité des marqueurs utilisés pour la détection des cellules souches et des neurones néoformés à différents stades de maturation.

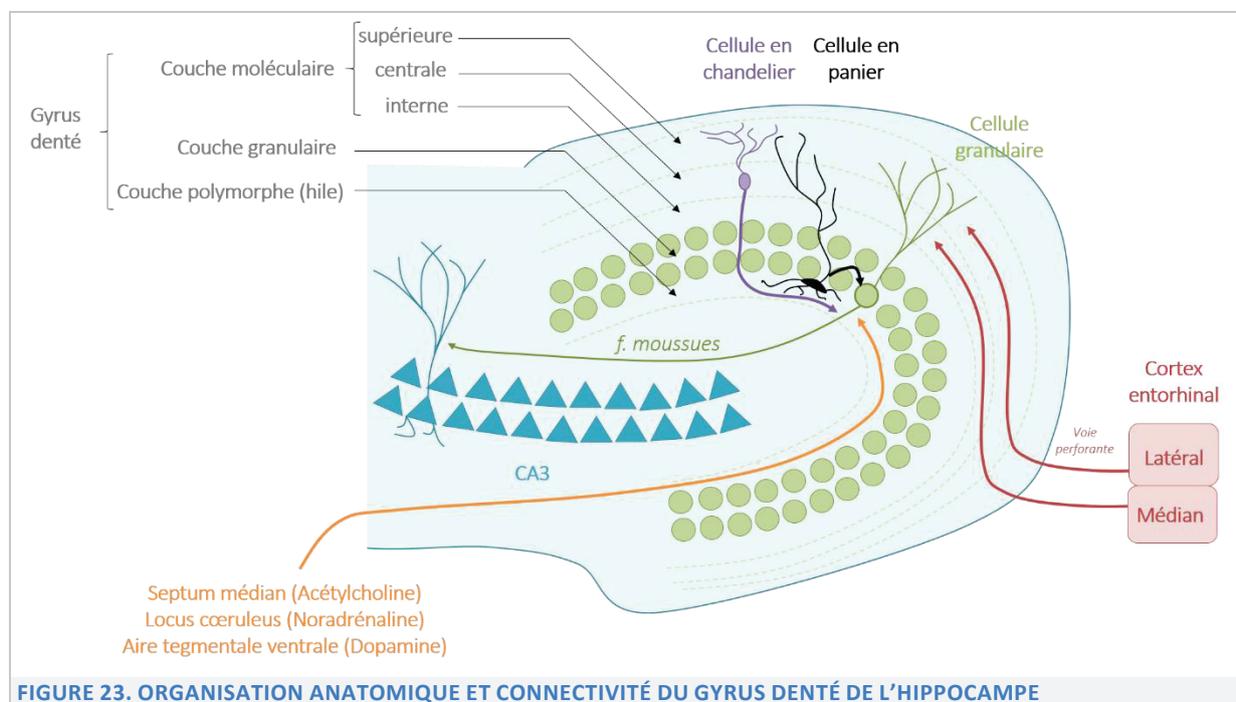
II. LES CARACTÉRISTIQUES DES AIRES INTÉGRANT DE NOUVEAUX NEURONES

La neurogenèse adulte se déroule dans deux aires cérébrales différentes en termes de connectivité et de fonction. Cette partie fait un rappel des caractéristiques principales du BO et du GD et de leur rôle respectif dans le fonctionnement cérébral global. L'impact plus spécifique des nouveaux neurones sur ces réseaux neuronaux préexistants sera développé dans la troisième et quatrième partie de ce chapitre.

A. Le gyrus denté de l'hippocampe

A1. Organisation anatomique

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 2, le GD forme une structure en forme de V, encadrée dans les champs Ammoniens de l'hippocampe (**FIGURE 23**). Le GD est divisé le long de l'axe transverse en lames suprapyramidale (dorsale, supérieure) et infrapyramidale (ventrale, inférieure), qui correspondent respectivement aux parties au-dessus et au-dessous de la région CA3 (Claiborne et al., 1990; Gallitano et al., 2016) (**FIGURE 23**). La pointe de la structure en forme de V est connue sous le nom d'apex ou de crête (Amaral et al., 2007).



Le gyrus peut être subdivisé en quatre couches : les couches moléculaire, granulaire, sous-granulaire et le hile. **La couche moléculaire**, la plus externe, est globalement dépourvue de corps cellulaires et contient l'arborisation dendritique des cellules principales du GD sur lesquelles se connectent les fibres excitatrices du cortex entorhinal. Sont aussi présents,

quelques interneurons inhibiteurs tels que les cellules en étoile et les cellules en chandelier (Halasy and Somogyi, 1993; Ribak and Shapiro, 2007; Witter and Amaral, 2004). **La couche granulaire**, ou couche médiane, est constituée de 6 à 8 couches très denses de corps cellulaires de neurones granulaires glutamatergiques excitateurs. Estimées à plus d'un million chez le rat, ces neurones ont de très petits corps cellulaires (de 10 à 16 μm) (Bayer et al., 1982; Boss et al., 1985; Amaral et al., 1990). Leur arborisation dendritique est d'ailleurs plus développée dans la lame suprapyramidale que dans la lame infrapyramidale (Gallitano et al., 2016; Piatti et al., 2011). En plus de ces cellules principales, quelques interneurons sont aussi présents dans cette couche. La couche ou **zone sous-granulaire (SGZ)** est la couche dans laquelle se produit la neurogenèse adulte. On retrouve dans cette zone, les cellules progénitrices qui donnent naissance aux neurones immatures et les corps cellulaires des cellules en panier GABAergiques (Ribak and Shapiro, 2007). **Le hile** ou couche polymorphe, la plus interne, contient quant à elle les axones des neurones granulaires ou fibres moussues ainsi qu'une grande variété de types cellulaires comprenant les cellules moussues majoritairement glutamatergiques et des interneurons GABAergiques (cellules polymorphiques, fusiformes, en panier) (Amaral, 1978; Amaral and Witter, 1989; Amaral et al., 2007).

A2. Connectivité du gyrus denté

Classiquement, le GD est considéré comme la principale voie d'entrée des informations de l'hippocampe et est par conséquent le premier relai de la boucle dite trisynaptique détaillée dans le chapitre 2 (page 65).

L'arborisation dendritique du GD dans la couche moléculaire reçoit entre 6000 et 7000 contacts glutamatergiques selon une topographie particulière (Desmond and Levy, 1985; Claiborne et al., 1990; de Almeida et al., 2009) (**FIGURE 23**) : les dendrites atteignant le **tiers supérieurs** de la couche moléculaire reçoivent les projections du LEC, celles du **tiers central** les prolongements des neurones du MEC, du subiculum et du parasubiculum, et le **tiers interne** est innervé par des fibres associatives et commissurales qui proviennent des cellules moussues du *hile* ipsilatéral et contralatéral (Frotscher et al., 1991; Buckmaster et al., 1992; van Strien et al., 2009). Les cellules granulaires reçoivent aussi, au niveau de la SGZ et du *hile*, des afférences cholinergiques provenant du septum médian, des afférences noradrénergiques du locus cœruleus, dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale ou encore sérotoninergiques des noyaux du Raphé (pour revue : Toni and Schinder, 2016). L'activité des cellules granulaires est aussi régulée localement par un grand nombre d'interneurones GABAergiques présents dans les différentes couches du GD. Comme les cellules en panier de la SGZ qui entourent les corps cellulaires et les segments initiaux des axones des cellules granulaires ou encore les cellules en chandelier de la couche moléculaire qui innervent directement les segments initiaux des axones. L'influence importante des interneurons inhibiteurs semble être responsable d'une activité relativement éparsée du GD avec une proportion de neurones actifs ainsi que des taux de décharge beaucoup plus faibles qu'au sein du cortex entorhinal ou des aires corticales en amont (Barnes et al., 1990; Tashiro et al., 2007; pour revues : Piatti et al., 2013; Cayco-Gajic and Silver, 2019).

Les cellules granulaires projettent leurs axones ou fibres moussues au travers du *hile*, pour atteindre les cellules pyramidales de l'aire CA3. Un neurone granulaire du GD innerve en moyenne une quinzaine de neurones pyramidaux de CA3, et chaque cellule pyramidale de CA3 est en contact avec environ 50 cellules granulaires du GD (Amaral et al., 1990). Les terminaisons des fibres moussues sont très efficaces et peu de contacts suffisent à influencer les cellules pyramidales ciblées (Henze et al., 2002). En plus d'innervier les cellules principales de l'aire CA3, les fibres moussues forment de nombreuses connexions avec les interneurons du hile et de CA3 (Acsády et al., 1998). Dans l'ensemble, cela suggère qu'une seule cellule granulaire cible plusieurs cellules pyramidales de CA3 avec une grande spécificité, tout en exerçant dans le même temps une action inhibitrice importante et étendue dans cette aire (Bragin et al., 1995a, 1995b; Lawrence and McBain, 2003; Neubrandt et al., 2018).

A3. Les fonctions du gyrus denté

En tant que porte d'entrée principale de l'hippocampe, le GD a un rôle dans l'encodage de mémoires spatiales et contextuelles. En effet, sa lésion engendre des déficits dans des tâches spatiales en piscine de Morris et en labyrinthe (Sutherland et al., 1983; Walsh et al., 1986; McLamb et al., 1988; McNaughton et al., 1989; Nanry et al., 1989; Xavier et al., 1999; Jeltsch et al., 2001; Lee and Kesner, 2004) ainsi que dans des conditionnements de peur au contexte (Kheirbek et al., 2013; Bernier et al., 2017). De plus, le GD est constitué des cellules de lieu qui déchargent à des positions spécifiques d'un environnement et contribuent ainsi au codage des informations spatiales (Leutgeb and Leutgeb, 2007; van Dijk and Fenton, 2018). Son implication dans le rappel de la mémoire semble cependant diverger selon les auteurs. Certains travaux montrent qu'une inhibition complète du GD dorsal lors de la consolidation ou du rappel n'a pas d'impact sur la mémoire spatiale (Lassalle et al., 2000) ou contextuelle (Kheirbek et al., 2013). En revanche, d'autres montrent que **(1)** les cellules du GD sont activées de façon similaire lors de l'acquisition et du rappel d'une mémoire (Leutgeb and Leutgeb, 2007; Deng et al., 2013), **(2)** l'activation spécifique des cellules du GD recrutées lors de l'encodage suffit au rappel d'une mémoire de peur au contexte (Denny et al., 2012; Liu et al., 2012; Ryan et al., 2015), **(3)** l'inactivation ou la suppression de ces cellules réduisent les performances de rappel (Denny et al., 2012; Rivera et al., 2019) et enfin **(4)** la stimulation optogénétique de populations cellulaires du GD améliore la mémoire à long terme de peur au contexte dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer (Perusini et al., 2017).

Ces différences de résultats pourraient être expliquées par des mécanismes de compensation mis en place lors de l'inactivation ou l'ablation totale du GD (Bernier et al., 2017).

La plupart des épisodes de notre vie sont constitués de différentes informations qui sont relativement proches les unes des autres. Il est donc essentiel pour le cerveau de les distinguer lors de l'encodage, puis de s'en souvenir sans les confondre. Ce processus fait référence à ce qu'on appelle la **séparation de pattern** car il permet de discriminer des représentations qui ont des traits communs, en favorisant l'activité et le renforcement d'ensembles cellulaires distincts. Ainsi les représentations chevauchantes sont orthogonalisées et transformées en représentations neuronales différentes (Colgin et al., 2008). En raison de son activité éparse et

de sa population de neurones considérablement plus importante que celle du cortex entorhinal ou de l'aire CA3, le GD a un rôle central dans ce processus en orthogonalisant les patterns d'activité proches en provenance du cortex entorhinal, et en transférant au final des patterns restreints à l'aire CA3 pendant l'encodage d'une mémoire (Marr and Brindley, 1971; Treves and Rolls, 1994; de Almeida et al., 2009; Deng et al., 2013). La mise en évidence de processus de séparation de pattern au sein du GD provient de travaux utilisant des enregistrements extracellulaires de l'hippocampe sur des rats en exploration libre. De légères modifications de l'environnement ont pour conséquence l'émergence de patterns d'activité moins corrélés dans le GD de rats en exploration que ceux enregistrés dans le cortex entorhinal (Neunuebel and Knierim, 2012, 2014; Neunuebel et al., 2013) ou dans l'aire CA3 de l'hippocampe (Leutgeb and Leutgeb, 2007; Neunuebel and Knierim, 2014). Au niveau comportemental, les tâches de discrimination sont souvent utilisées comme un substitut de la séparation de pattern dans l'hippocampe. Par exemple, des études manipulant l'activité du GD par lésion, inactivation ou blocage des récepteurs NMDA, montrent que cette aire cérébrale est nécessaire pour la discrimination de lieux ou de contextes similaires (Gilbert et al., 2001; McHugh et al., 2007; Hunsaker et al., 2008b; Eadie et al., 2012; Morris et al., 2012, 2013; van Dijk and Fenton, 2018). Cet ensemble de données laisse penser que le GD pourrait avoir un rôle important dans l'encodage de mémoires complexes et détaillées comme la mémoire épisodique, ce qui n'a jamais été testé.

Comme le reste de l'hippocampe, le GD est hétérogène le long de l'axe septo-temporal (Fanselow and Dong, 2010). Les études citées ci-dessus se sont concentrées sur la partie dorsale du GD. Or la partie ventrale est aussi impliquée dans des processus de séparation de pattern d'informations olfactives ainsi que dans les comportements émotionnels et motivationnels. Par exemple, la lésion du GD ventral perturbe la discrimination entre deux odeurs (Weeden et al., 2014), l'activation des cellules granulaires du GD ventral supprime l'anxiété innée des rats et plus particulièrement les comportements d'inhibition (Kheirbek et al., 2013), alors que leur inactivation induit une augmentation de comportements inappropriés tels que ceux donnant accès à des *stimuli* négatifs ou plus coûteux (Kirk et al., 2017; Yeates et al., 2020). Ceci suggère que la partie ventrale du gyrus pourrait faire partie des circuits de la décision basés sur l'apport d'une action ou d'un choix (balance entre récompense/coût/risque) (Kirk et al., 2017).

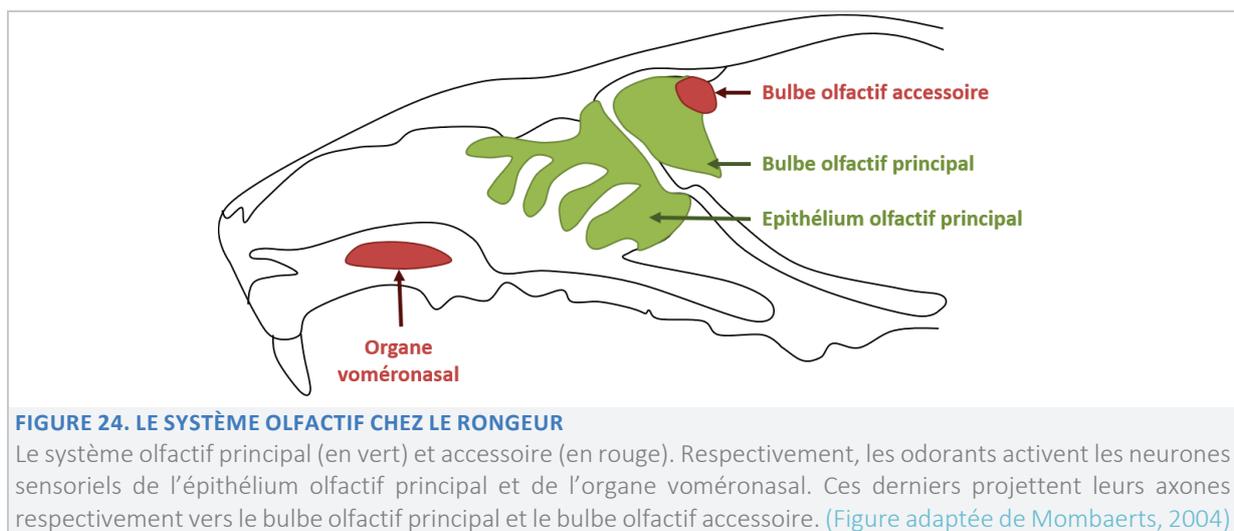
B. Le système olfactif

L'odorat est le sens apparu le plus tôt dans l'évolution. C'est un acteur essentiel de la survie et de l'adaptation comportementale aussi bien chez les animaux que chez l'humain (Sarafoleanu et al., 2009; McGann, 2017). En effet, il permet l'identification et la recherche de nourriture, l'évaluation des dangers (prédateurs, nourriture avariée) ainsi que la recherche de partenaires sexuels et sociaux (Keverne, 2004; Takahashi et al., 2005; Brennan and Kendrick, 2006; Conover, 2007; Arakawa et al., 2008; Hughes et al., 2010; Corona and Lévy, 2015; Julliard et al., 2017). Bien que le système olfactif soit différent chez le rongeur et chez les humains, son

organisation anatomique et fonctionnelle ainsi que les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués sont relativement proches (Ache and Young, 2005; Maresh et al., 2008).

Le système olfactif est composé en réalité de deux systèmes différents (**FIGURE 24**) : le **système olfactif principal** qui détecte majoritairement (mais pas exclusivement) les composés odorants volatiles et le **système olfactif accessoire** qui traite principalement les odorants non volatiles tels que les phéromones (Yeshurun and Sobel, 2009; pour revue : Mombaerts, 2004). Chez les rongeurs, d'autres systèmes olfactifs minoritaires existent aussi, tels que l'organe septal de Masera et le ganglion de Grueneberg (pour revues: Breer et al., 2006; Ma, 2007). Le système olfactif principal étant au cœur de mon travail de thèse, seule son organisation sera décrite dans cette partie.

La détection des différentes molécules odorantes de notre environnement est possible par leur cheminement dans la cavité nasale, *via* la respiration, jusqu'à l'épithélium olfactif, siège des **neurones olfactifs sensoriels**. Ces neurorécepteurs permettent la transduction du signal chimique en signal électrique, qui est ensuite envoyé au **bulbe olfactif principal**, le premier relais du système nerveux central dans le traitement des informations olfactives. L'information traitée à ce premier niveau est ensuite envoyée vers le **cortex olfactif primaire et les centres supérieurs**, aboutissant *in fine* à une réponse comportementale adaptée en lien avec la signification de l'odeur perçue.



B1. Détection des molécules odorantes dans l'épithélium olfactif

L'épithélium olfactif est situé dans la partie postérieure de la cavité nasale (**FIGURE 24.B**). C'est une structure pseudostratifiée contenant des cellules de soutien, des cellules basales et les neurones olfactifs sensoriels (Buck and Axel, 1991; Yu and Wu, 2017). Sur cet épithélium, un *mucus*, produit entre autre par les cellules de soutien, permet de filtrer et d'orienter les molécules odorantes vers des récepteurs transmembranaires présents sur les cils des neurones sensoriels (Buck and Axel, 1991; Buck, 1996). Bien que plusieurs milliers récepteurs aux odorants aient été identifiés chez le rat, chaque neurone sensoriel n'en exprime qu'un seul type (Buck and Axel, 1991; Serizawa et al., 2005; Adipietro et al., 2012). Ainsi, alors que les

neurorécepteurs répondent à une seule molécule odorante, une même molécule odorante peut se fixer sur plusieurs récepteurs différents (Duchamp-Viret et al., 1999; Malnic et al., 1999). Les axones de neurorécepteurs se regroupent pour former le nerf olfactif, qui traverse la lame criblée de l'os ethmoïde et se projette sur le BO. A la suite de la transduction du message olfactif par les neurorécepteurs, des potentiels d'action se propagent le long des axones et le glutamate est libéré au niveau des cellules principales du BO (Pinching and Powell, 1971a).

B2. Le bulbe olfactif : anatomie fonctionnelle et connectivité intrinsèque

Le BO est l'aire cérébrale la plus antérieure du cerveau des rongeurs (FIGURE 25. A). C'est une structure paire, laminaire, organisée en six couches concentriques, chacune étant constituée et définie par une ou plusieurs populations cellulaires (Cajal et al., 1995; Pinching and Powell, 1971b; Price and Powell, 1970a, 1970b) (FIGURE 25. B) : (1) la couche de nerfs olfactifs contenant les axones des neurones sensoriels olfactifs, (2) la couche glomérulaire dans laquelle se trouvent un grand nombre de structures sphériques de grande taille appelées « glomérules » ainsi que des cellules inhibitrices périglomérulaires et à axones courts de différents types (Royet et al., 1988; Parrish-Aungst et al., 2007), (3) la couche plexiforme externe contient les corps cellulaires des cellules à panache, (4) la couche des cellules mitrales contient les cellules du même nom, (5) la couche plexiforme interne et (6) la couche granulaire sont composées majoritairement d'interneurones inhibiteurs appelés cellules granulaires.

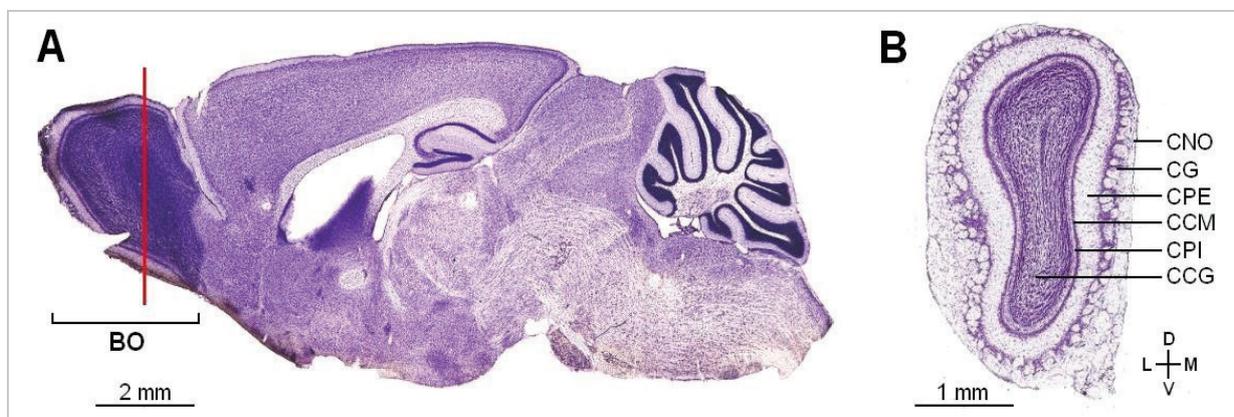


FIGURE 25. ORGANISATION ANATOMIQUE DU BULBE OLFACTIF

Le bulbe olfactif (BO) est le premier relais du système nerveux central dans le traitement de l'information olfactive. (A) Coupe sagittale de cerveau de rongeur. (B) Coupe coronale du bulbe olfactif. C'est une structure laminaire organisée en six couches concentriques, de la plus externe à la plus interne : la couche de nerfs olfactifs (CNO), la couche glomérulaire (CG), la couche plexiforme externe (CPE), la couche des cellules mitrales (CPI), la couche plexiforme interne (CPI) la couche des cellules granulaires (CCG).

Les informations en provenance des neurones sensoriels olfactifs sont transmises aux cellules principales du bulbe au niveau **des glomérules** (FIGURE 26). De manière intéressante, les neurones sensoriels exprimant le même récepteur aux odorants se projettent généralement sur les mêmes glomérules (Vassar et al., 1994; Singer et al., 1995; Mombaerts, 1996; Treloar et al., 2002; Mori and Sakano, 2011), avec un niveau de **convergence glomérulaire** d'environ 1000 récepteurs olfactifs par glomérule (Laurent et al., 2001). Ainsi, chaque molécule odorante

activera une carte glomérulaire précise et spécifique, appelée « carte olfactive » (Mori and Sakano, 2011). Généralement, les odorants ayant des caractéristiques moléculaires similaires activeront des glomérules proches, bien qu'il existe certaines exceptions (Mori et al., 2006). Les glomérules correspondent au premier niveau de traitement de l'information olfactive. La carte spatiale de l'activité glomérulaire permet ainsi de discriminer les différentes odeurs et de permettre leur reconnaissance indépendamment de leur concentration (Cleland et al., 2007; Cavarretta et al., 2016).

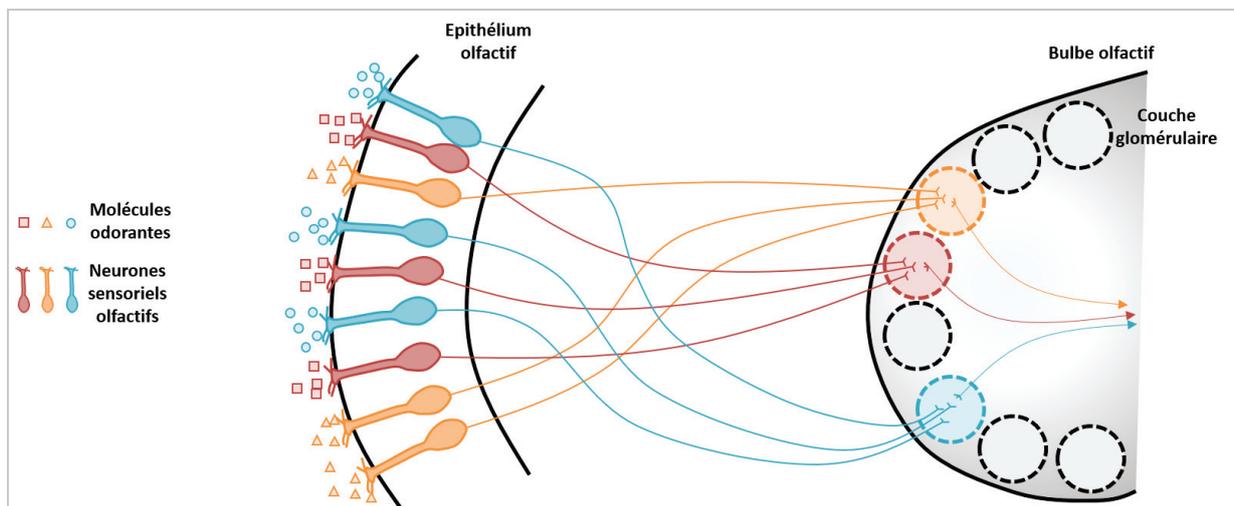


FIGURE 26. CONVERGENCE GLOMÉRULAIRE DES NEURONES SENSORIELS OLFACTIFS EXPRIMANT LE MÊME RÉCEPTEUR OLFACTIF

Au sein de l'épithélium olfactif sont présents des neurones sensoriels olfactifs. Ces derniers expriment chacun un seul type de récepteur olfactif (représenté sur le schéma par différentes couleurs). Les différentes molécules odorantes se fixent sur leurs récepteurs au niveau des cils et activent ainsi les neurones sensoriels olfactifs. Les neurones exprimant le même type de récepteur envoient ensuite leurs axones vers le même glomérule, ce phénomène est appelé « convergence glomérulaire ». Ainsi, un odorant active une carte glomérulaire spécifique dans le bulbe olfactif. (Figure de Mori and Sakano, 2011)

Les cellules principales sont de deux types (**FIGURE 27**), les **cellules mitrales** et les **cellules à panache** qui regroupent elles-mêmes plusieurs populations de cellules en fonction de leur position ou de la projection de leur arbre dendritique (Pinching and Powell, 1971b; Mori, 2014; Nagayama et al., 2014). Elles sont dites principales car elles ont pour rôle de transmettre l'information olfactive aux centres supérieurs. De par leur grand corps cellulaire (environ 20µm), ces cellules sont facilement observables (Nagayama et al., 2014). Elles possèdent **une seule dendrite apicale primaire** qui s'étend radialement jusqu'à un glomérule unique au niveau duquel elle se ramifie abondamment (Price and Powell, 1970a). Ces cellules traitent par conséquent les informations provenant d'un seul type de récepteur olfactif (Mori and Yoshihara, 1995). L'ensemble de ces cellules avec leur glomérule forment une unité fonctionnelle (Chen et al., 2009). Il est d'ailleurs à noter que les activités des cellules principales d'un même glomérule se synchronisent entre elles (Schoppa and Westbrook, 2002; Kosaka and Kosaka, 2004; Christie et al., 2005). Les **dendrites secondaires** des cellules principales s'étendent quant à elles latéralement et sur de longues distances au sein de la couche de cellules mitrales et de la couche plexiforme externe (Price and Powell, 1970a). Dans ces deux couches, elles forment des synapses dendrodendritiques réciproques avec les interneurones de la couche granulaire : les cellules principales activent les interneurones, qui à leur tour les

inhibent (Isaacson and Strowbridge, 1998; Jahr and Nicoll, 1982; Whitman and Greer, 2007). Enfin, les cellules principales présentent de longs axones qui se regroupent sous forme d'un faisceau au niveau du tractus olfactif latéral.

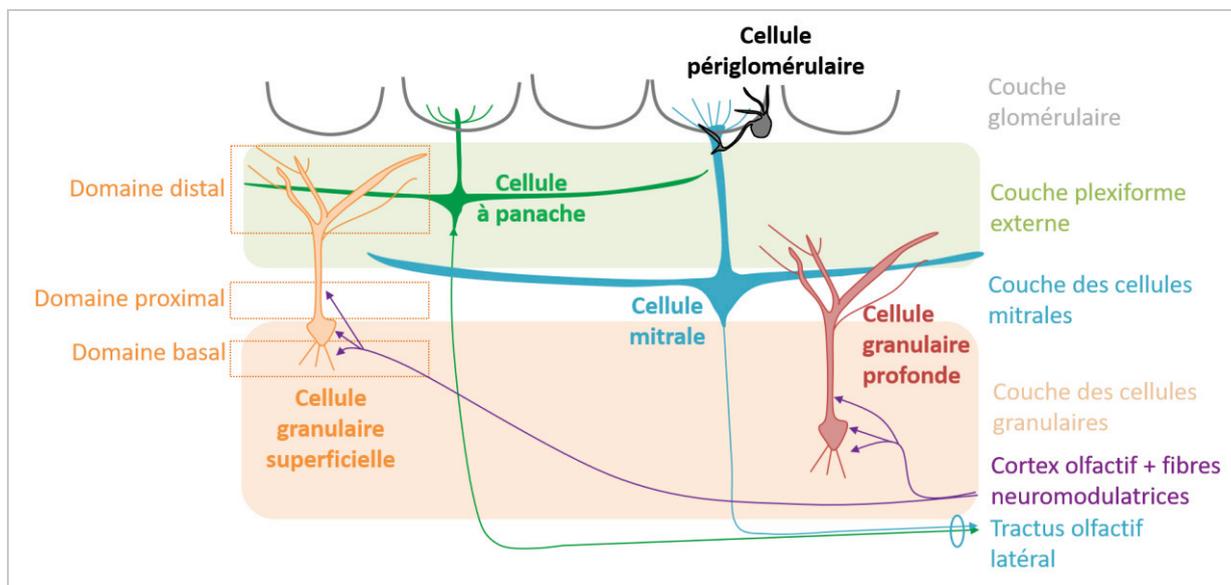


FIGURE 27. ORGANISATION ET CONNECTIVITÉ DU BULBE OLFACTIF PRINCIPAL

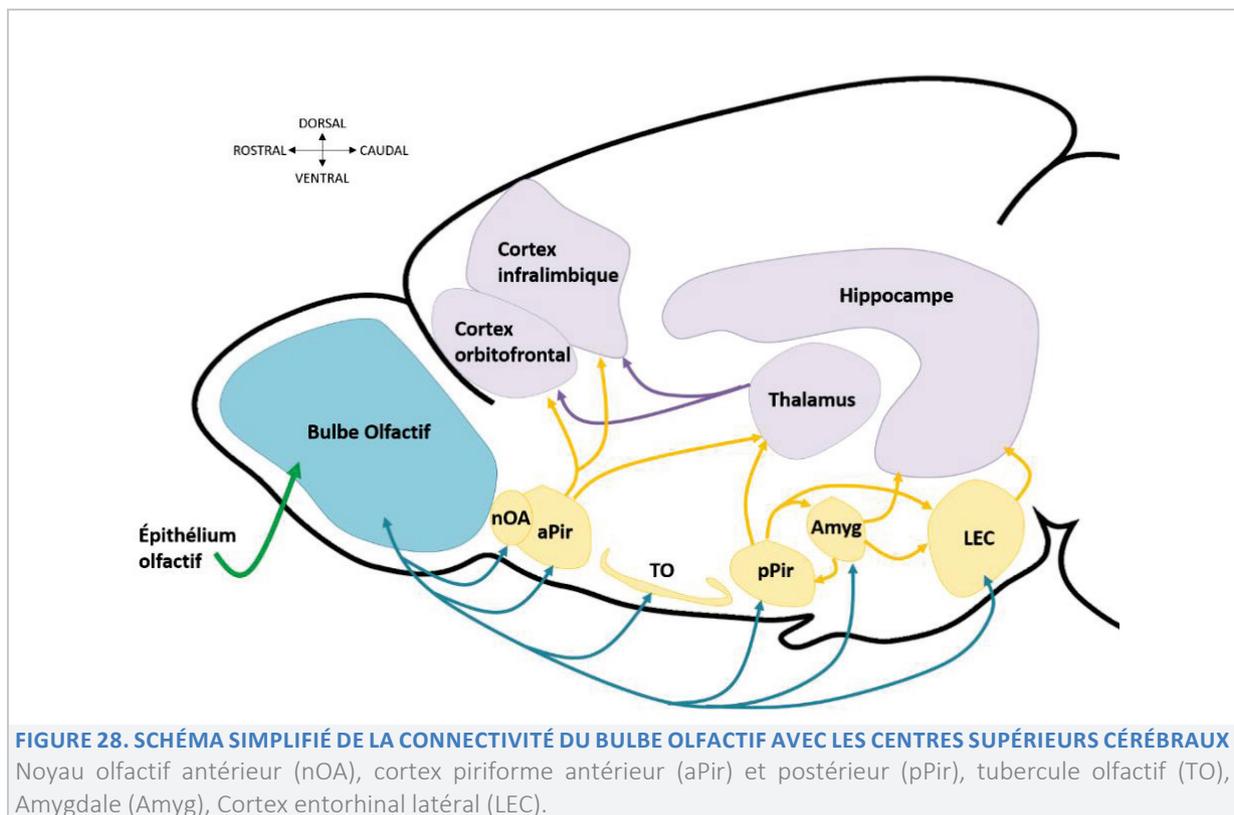
Les cellules mitrales (cellule bleue) et les cellules à panache (cellule verte) ramifient leurs dendrites latérales dans la couche plexiforme externe profonde et superficielle, respectivement. Elles envoient leur unique dendrite apicale vers les glomérules, où elle se ramifie. Leurs axones convergent au niveau du tractus olfactif latéral. Les deux principaux types d'interneurones du BO sont les neurones périglomérulaires (cellule noire) au sein de la couche glomérulaire et les cellules granulaires (cellules rouge et orange) situées dans la couche portant le même nom. Les cellules granulaires dans la partie superficielle de la couche granulaire (cellule orange) innervent généralement les cellules à panache alors que celles situées dans la partie profonde (cellule rouge) sont connectées majoritairement aux cellules mitrales. La partie distale des cellules granulaires se ramifie soit dans la couche plexiforme externe profonde ou superficielle selon le type de cellules. Les domaines proximal et basal des cellules granulaires reçoivent de nombreuses afférences du cortex olfactif et des systèmes centrifuges neuromodulateurs. (Figure adaptée de Ravi et al., 2017)

L'activité des cellules mitrales et à panache, est modulée finement par plusieurs populations d'interneurones, dont les cellules périglomérulaires et les cellules granulaires, qui résident respectivement dans les couches cellulaires glomérulaire et granulaire. D'autres interneurones ont aussi été identifiés, les cellules à axone court, mais leur nombre est limité (Pinching and Powell, 1971b; Kosaka and Kosaka, 2011). Les interneurones dépassent largement en nombre les neurones principaux en étant de 50% à 100% plus nombreux. La proportion de cellules inhibitrices au sein du BO est aussi largement supérieure à celle d'autres régions cérébrales, comme par exemple les aires corticales où les interneurones ne représentent que 20% des cellules (Sahara et al., 2012; pour revue : Bartolini et al., 2013). Les **cellules périglomérulaires** ont un corps cellulaire de petite taille et régulent seulement l'activité d'un, voire de deux glomérules (Kosaka and Kosaka, 2011). Les **cellules granulaires** représentent la population de neurones la plus abondante du BO. Elles ont un soma de très petite taille et ont la particularité d'être polarisées et de présenter uniquement des dendrites apicales et basales (Whitman and Greer, 2007). Leurs dendrites apicales peuvent être divisées en domaines proximal et distal (FIGURE 27). Le **domaine distal des dendrites apicales** fait des ramifications secondaires et tertiaires dans la couche plexiforme externe et forment avec les

cellules principales, les synapses dendrodendritiques déjà mentionnées plus haut (Whitman and Greer, 2007). La dendrite apicale joue quant à elle le rôle d'axone. Une cellule granulaire innerve généralement une centaine de cellules principales et à l'inverse chaque cellule principale seraient connectées à environ 200 cellules granulaires (Lepousez et al., 2013). Les **dendrites basales** s'étendent plus profondément dans la couche granulaire où elles modulent l'activité des cellules voisines. Il existe là encore différents types de cellules granulaires selon leur position au sein de leur couche : les **cellules granulaires profondes** dont l'arborisation dendritique s'étend jusqu'aux cellules mitrales dans la couche plexiforme externe profonde et les **cellules granulaires superficielles** qui se connectent principalement sur les cellules à panache présentes dans la partie superficielle de la couche plexiforme externe. De nouvelles épines se forment, se rétractent et se stabilisent constamment sur les dendrites de ces cellules granulaires (Sailor et al., 2016).

B3. Connectivité fonctionnelle extrinsèque du bulbe olfactif

L'information en provenance de l'épithélium olfactif est traitée dans un premier temps par le BO qui la transmet ensuite à des structures corticales et sous-corticales. Pour résumer (**FIGURE 28**), le BO est connecté réciproquement *via* des projections majoritairement glutamatergiques aux différentes aires du cortex olfactif primaire que sont le noyau olfactif primaire (nOA), le cortex piriforme antérieur (aPir) et postérieur (pPir), le tubercule olfactif mais aussi à des aires non olfactives telles que le LEC et l'amygdale (Haberly and Price, 1977; Luskin and Price, 1983; Carmichael et al., 1994; Shipley and Ennis, 1996; McDonald, 1998; Haberly, 2001; Linster and Cleland, 2002; Witter and Amaral, 2004). Les cellules à panache se projettent principalement sur les aires antérieures citées plus haut, alors que les cellules mitrales innervent en plus les aires postérieures. Toutes ces aires olfactives primaires transmettent l'information ensuite à des aires corticales et sous corticales non olfactives. Ainsi en seulement deux synapses, le signal provenant du BO parvient à l'hippocampe, à l'OFC ou sur la partie ventrale du mPFC (Krettek and Price, 1977; Luskin and Price, 1983; Datiche and Cattarelli, 1996). Ces particularités anatomiques font de l'olfaction une modalité sensorielle ayant une place privilégiée dans le traitement émotionnel de l'information et la mise en mémoire.



En plus de ces afférences, le BO reçoit des fibres centrifuges corticales et des systèmes neuromodulateurs qui innervent principalement les cellules granulaires et périglomérulaires (Luskin and Price, 1983). Ainsi, bien que les retours corticaux et sous-corticaux soient plutôt de nature glutamatergique, les fibres centrifuges ont au final un effet inhibiteur sur l'activité du BO (Boyd et al., 2012). Très récemment, des auteurs aussi ont mis en évidence la présence des retours directs glutamatergiques de l'hippocampe ventral (CA1) sur le BO (Padmanabhan et al., 2019). Les afférences neuromodulatrices correspondent quant à elles aux fibres cholinergiques de la bande diagonale de Broca, aux fibres noradrénergiques du locus coeruleus et aux fibres sérotoninergiques du noyau du Raphé (Mandairon et al., 2006a; Fletcher and Chen, 2010). Ces afférences ont pour rôle de moduler la transmission synaptique au sein du BO avec des fibres noradrénergiques qui innervent plutôt la partie profonde de la couche granulaire (Shiple et al., 1985; McLean et al., 1989; Gómez et al., 2005) et des fibres cholinergiques qui se projettent majoritairement sur la couche glomérulaire (Ichikawa and Hirata, 1986; Rothermel et al., 2014).

B4. Rôle fonctionnel du bulbe olfactif

Chez les rongeurs comme chez l'humain, sans même avoir été rencontrées au préalable, certaines odeurs peuvent déclencher des comportements innés tels qu'une attraction ou un évitement (Li and Liberles, 2015). Par exemple, c'est le cas de l'aversion innée des rongeurs pour le 2,3,5-triméthyl-3-thiazoline (TMT), une molécule odorante présente dans l'urine de renard (Vernet-Maury et al., 1984). Une étude a mis en évidence que la destruction génétique des glomérules dans la partie dorsale du BO induit une perte de réponses innées aux odeurs (Kobayakawa et al., 2007). Les rongeurs sont cependant toujours capables de détecter ces

odeurs et de réussir des apprentissages olfactifs associatifs (Kobayakawa et al., 2007). Ces résultats soutiennent que certains glomérules sont nécessaires aux comportements innés alors que d'autres seraient plutôt impliqués dans les apprentissages olfactifs. En plus du rôle important des glomérules, les cellules granulaires semblent impliquées dans le codage de la valeur hédonique des molécules odorantes par le contrôle qu'elles exercent sur les populations de mitrales avec lesquelles elles sont en contact. En effet, Florence Kermen et collaborateurs montrent que des odeurs plaisantes activent majoritairement les cellules granulaires de la partie antérieure et ventrale du BO alors que les odeurs non appréciées activent plus la partie postérieure et dorsale (Kermen et al., 2016). L'inactivation par optogénétique de ces deux régions du BO (partie antérieure-ventrale et postérieure-dorsale) résulte d'ailleurs en une diminution *versus* une augmentation de la valence hédonique de ces odorants (Kermen et al., 2016).

De manière intéressante, certains couples d'odorants proches ne sont pas spontanément discriminés alors qu'ils le sont à la suite d'apprentissages olfactifs perceptifs ou associatifs (Linster et al., 2001, 2002; Abraham et al., 2004; Moreno et al., 2009). En effet, plusieurs auteurs ont montré que plus les odeurs sont proches, plus les patrons d'activation glomérulaires se chevauchent et moins les animaux arrivent à les discriminer (Linster et al., 2001; Rubin and Katz, 2001; Korsching, 2002). Il semblerait qu'à la suite d'un apprentissage perceptif ou associatif, les pattern d'activation glomérulaires et des cellules principales en lien avec ces odeurs seraient modulés de sorte à les rendre plus facilement distinguables (Salcedo et al., 2005; Jones et al., 2008; Abraham et al., 2014; Gschwend et al., 2015; Chu et al., 2016; Yamada et al., 2017). En perturbant l'activité des interneurons de la couche granulaire, le groupe de Allan Carleton montre que les cellules mitrales déchargent beaucoup plus, qu'elles ne sont plus calées sur le cycle respiratoire et que leur pattern de décharge ne permet plus de séparer les odeurs proches (Gödde et al., 2016). Par conséquent, les animaux ne sont plus capables de discriminer des odeurs ou des mélanges proches. Ces auteurs en concluent que les interneurons granulaires régulent de façon très fine l'activité des cellules mitrales impliquées dans la discrimination et que ce rétrocontrôle fin est nécessaire à la séparation de pattern (Gödde et al., 2016). À l'inverse, leur activation facilite la discrimination entre des odeurs proches (Abraham et al., 2010; Nunes and Kuner, 2015).

La discrimination olfactive repose également sur la synchronisation des populations cellulaires sur les rythmes oscillatoires très présents dans cette structure. Parmi ces rythmes, la respiration joue un rôle majeur. Les travaux de l'équipe ont été les premiers à souligner l'importance fonctionnelle de ce lien avec la respiration pour la discrimination des odeurs (Buonviso et al., 1992; Courtiol et al., 2011; Courtiol and Wilson, 2014). Au fil des années, il est devenu clair que ce rythme respiratoire peut même jouer un rôle dans la régulation des autres activités oscillatoires dont le bulbe est le siège et la formation d'assemblées cellulaires codantes (Cenier et al., 2009; Courtiol et al., 2011; Fourcaud-Trocme et al., 2018).

Au-delà de son rôle dans le traitement du signal olfactif, le BO semble avoir des fonctions dans la consolidation et la rétention de la mémoire. Son ablation chez les rongeurs altère la mémoire spatiale ou de conditionnement de peur (Yamamoto et al., 1994, 1997; Jaako-Movits and Zharkovsky, 2005; Almeida et al., 2017; Vorobyov et al., 2020). Le blocage de l'activité du BO par injection de xylocaïne altère la rétention à long terme d'une mémoire olfactive induite

par des stimulations électriques au sein du bulbe (Mouly et al., 1993). Des auteurs ont montré récemment dans une tâche de TSPA, que l'exposition aux odeurs conditionnées, induit une PLT au niveau des synapses dendrodendritiques (entre les cellules granulaires et mitrales) (Liu et al., 2017). De plus, l'inactivation de la transmission GABAergique, par délétion conditionnelle de la synaptotagmin-10 ou des récepteurs IGF-1, induit en parallèle une altération de la PLT et des performances de mémoire à 14 jours (Liu et al., 2017). D'autres auteurs ont montré aussi que le blocage de l'activité des kinases dans le BO empêche spécifiquement la rétention à 48h d'une mémoire olfactive associative (Tong et al., 2018). Pris ensemble, ces résultats suggèrent que le BO a un rôle dans la formation, la consolidation et le maintien en mémoire d'expériences olfactives, et que la plasticité synaptique soutient ces mécanismes. Les rythmes oscillatoires qu'on peut y enregistrer témoignent eux aussi de cette plasticité. En effet, il a été montré que l'apprentissage d'une discrimination olfactive peut entraîner des modifications des oscillations bêta (15-40 Hz) ou gamma (60-90 Hz) observées en réponse à une odeur selon la difficulté de la tâche et le type de conditionnement utilisé (Martin et al., 2004; Chapuis et al., 2009; Martin and Ravel, 2014). Les variations en puissance des oscillations bêta sont très étroitement corrélées à la performance de l'animal et leur émergence au cours de l'apprentissage prédit un rappel en mémoire correct (Ravel et al., 2003; Martin et al., 2004, 2006; Chapuis et al., 2009; Martin and Ravel, 2014).

Enfin, de nombreux travaux ont montré que les connexions centrifuges arrivant au niveau du bulbe ont, elles aussi, un rôle important dans les différentes tâches olfactives. En effet, le blocage de la transmission cholinergique dans le BO par l'injection de scopolamine altère l'apprentissage perceptif d'odorant très proches (Devore et al., 2014) et induit des déficits de mémoire olfactive à court terme (Ravel et al., 1994). Il en est de même pour les systèmes noradrénergiques (Doucette et al., 2007; Veyrac et al., 2007; Mandairon et al., 2008) et sérotoninergiques (Moriizumi et al., 1994). Pour conclure, le BO est un acteur central à la fois dans le traitement, l'apprentissage, la discrimination et la mémoire des informations olfactives et nécessite pour cela d'engager différents processus de plasticité synaptique ainsi qu'un contrôle descendant d'un ensemble d'aires cérébrales.

III. LA NEUROGENÈSE ADULTE HIPPOCAMPIQUE

A. De la formation à l'intégration fonctionnelle des nouveaux neurones dans le gyrus denté

Qu'elle soit observée dans le cerveau embryonnaire ou adulte, la neurogenèse comprend une cascade d'événements conduisant à la génération et à l'intégration de neurones matures à partir de cellules souches et de cellules progénitrices. Les cellules souches neurales sont capables de proliférer indéfiniment par auto-renouvellement et sont multipotentes, c'est-à-dire qu'elles donnent naissance aussi bien à des neurones que des cellules gliales telles que des astrocytes ou des oligodendrocytes. Les cellules progénitrices quant à elles, ont une capacité

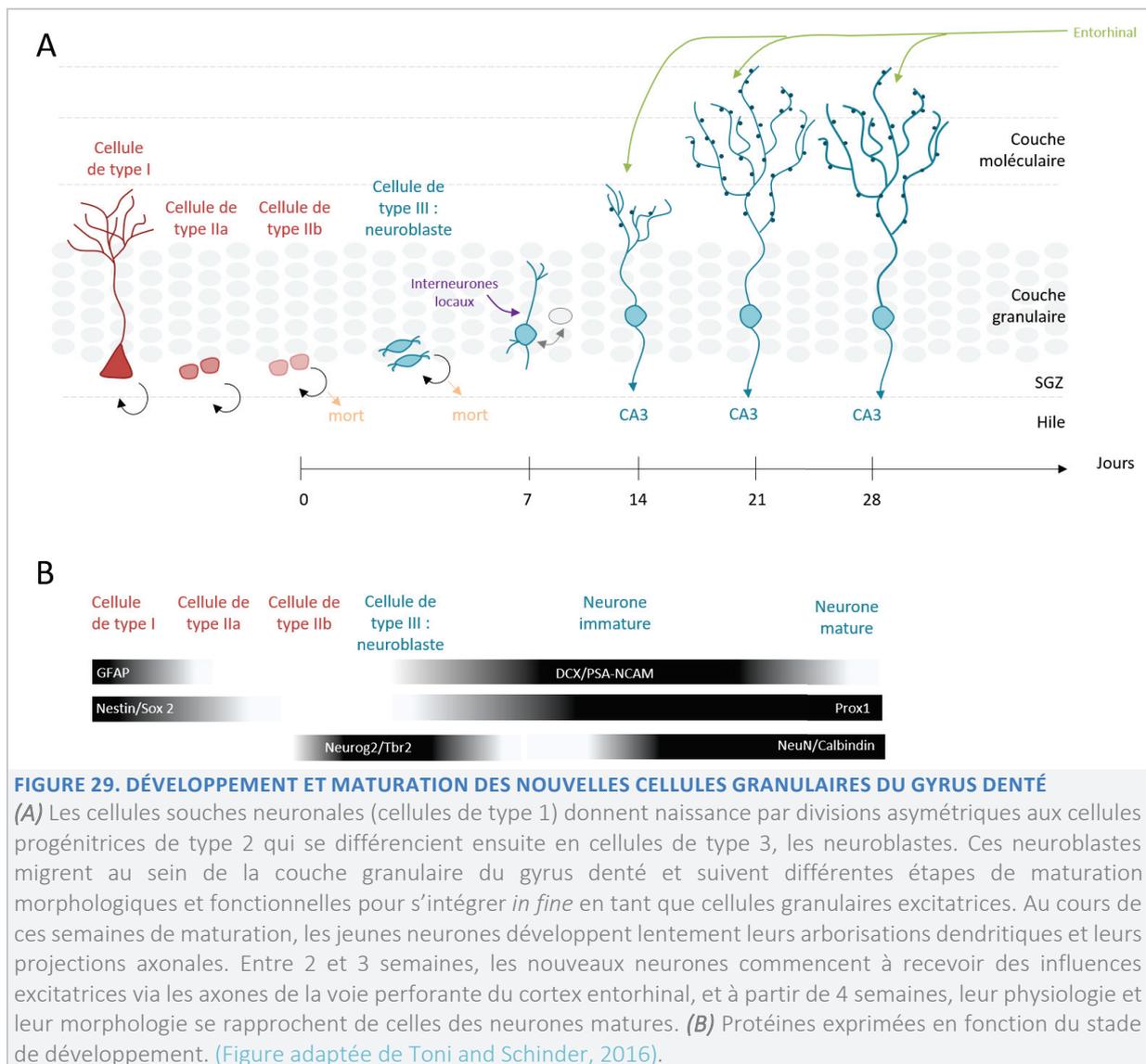
d'auto-renouvellement limitée et ne sont pas obligatoirement multipotentes (Gage, 1998, 2000; Gage et al., 1998). L'identification des cellules souches et progénitrices dans les différentes niches neurogéniques est difficile à réaliser puisque ces cellules sont rares et que leur nature et leur origine fait l'objet de nombreux débats (Bonaguidi et al., 2012). Toutefois, il est aujourd'hui reconnu que pendant la période embryonnaire les cellules neuro-épithéliales du tube neural subissent de nombreuses divisions cellulaires symétriques (Kriegstein and Alvarez-Buylla, 2009; Jin, 2016) dont certaines donnent naissance à des cellules gliales radiales, à l'origine des cellules souches neuronales dans le cerveau adulte (Kriegstein and Alvarez-Buylla, 2009; Song et al., 2012; Gebara et al., 2016).

A1. Formation des nouveaux neurones

La neurogenèse adulte hippocampique concerne majoritairement les cellules granulaires excitatrices et une toute petite minorité de neurones GABAergiques de type cellules en panier (Kempermann et al., 2003; Liu et al., 2003). Chez le rat, environ 9000 nouveaux neurones sont intégrés tous les jours, ce qui correspond à environ 1% de la population du GD (Cameron and McKay, 2001). La neurogenèse hippocampique prend son origine dans la SGZ présente entre la couche granulaire et le hile du GD. Cette niche neurogénique, constituée d'un ensemble de facteurs moléculaires et de différents types cellulaires en étroite relation (endothéliales, astrocytes, oligodendrocytes) (Wurmser et al., 2004; Bonaguidi et al., 2012; Aimone et al., 2014; Lepousez et al., 2015; Abbott and Nigussie, 2020), crée un environnement propice au maintien des cellules souches et de leur capacité à former des nouveaux neurones tout au long de la vie (Bonaguidi et al., 2012).

Les **cellules progénitrices** du GD, appelées **cellules de type 1** (pour revues : Alvarez-Buylla et al., 2001; Kriegstein and Alvarez-Buylla, 2009; Song et al., 2012; Gebara et al., 2016; Abbott and Nigussie, 2020) sont identifiables par leur corps cellulaire triangulaire associé à une longue dendrite apicale ainsi que l'expression de marqueurs typiques des cellules de la glie radiale et des astrocytes, tels que les protéines nestin, Sox 2 (*SRY box-containing gene-2*) et GFAP (*glial fibrillary acidic protein*) (**FIGURE 29. A ET B**) (Filippov et al., 2003; Fukuda et al., 2003; Kronenberg et al., 2003; Llorens-Martín et al., 2015). Après divisions asymétriques, les cellules progénitrices s'auto renouvellent et forment des **cellules progénitrices intermédiaires**, également appelées **cellules de type 2a** (Bonaguidi et al., 2012). Initialement, ces cellules de petite taille présentent une morphologie de cellules gliales, mais elles n'expriment toutefois plus la GFAP et prolifèrent abondamment. Elle évoluent ensuite en **cellules progénitrices de type 2b** qui s'engagent dans la voie de différenciation neuronale par leur expression progressive de Neurog2 (*Neurogenin 2*) et Tbr2 (*T-domain transcription factor*) (Kempermann et al., 2004; Abbott and Nigussie, 2020). Les cellules de type 2b, n'expriment plus la protéine Sox 2, importante pour la maintenance et la prolifération des cellules progénitrices dans la niche neurogénique (pour revue : Mu et al., 2010), et commencent à migrer de façon tangentielle par rapport à la couche granulaire. Elles atteignent ensuite un **stade post-mitotique** en se différenciant en **cellules de type 3, les neuroblastes** (Sun et al., 2015). Bien que toujours capables de proliférer, les neuroblastes expriment tous des marqueurs de neurones immatures

tels que la DCX (doublecortine), la PSA-NCAM (*Polysialylated-Neural Cell Adhesion Molecule*) et Prox1 (*Prospero homeobox protein 1*) (Seki, 2002; Kempermann et al., 2004; Parent, 2007; Lavado et al., 2010; Sánchez-Huerta et al., 2016). Les neurones immatures migrent ensuite radialement sur une courte distance pour atteindre progressivement la moitié interne de la couche granulaire du GD (Yang et al., 2020). Depuis leur migration jusqu'à leur intégration, les neuroblastes se différencient en **neurones matures** qui expriment alors les marqueurs neuronaux calbindin et NeuN (*Neuronal nuclei*).



A2. Maturation, intégration fonctionnelle et survie

Bien qu'ils se produisent à un rythme beaucoup plus lent, les processus de maturation des nouveaux neurones adultes ressemblent beaucoup à ceux des neurones formés pendant le développement (Jones et al. 2003 ; Esposito et al. 2005 ; Overstreet-Wadiche et al. 2006a). En effet, dans les deux cas, les neurones néoformés subissent en parallèle une maturation morphologique et fonctionnelle. En conditions basales, durant ces étapes clé de maturation, près de la moitié des neurones formés à l'âge adulte meurent par apoptose (Biebl et al., 2000;

Sun et al., 2004; Kuhn et al., 2005; Sierra et al., 2010) alors que les autres sont sélectionnées pour survivre (Kempermann et al., 2003; Snyder et al., 2009a).

D'un point de vue morphologique, après leur formation, les neuroblastes âgés de 1 à 4 jours ayant survécu au premier pic d'apoptose, restent dans la SGZ et présentent déjà des neurites bipolaires qui s'étendent parallèlement à la couche granulaire (**FIGURE 29.A**). Ils acquièrent progressivement une orientation verticale propice à leur migration radiaire au sein de la couche granulaire (Yang et al., 2020).

Durant **les deux premières semaines** après leur naissance (1-14 jours), leurs dendrites se projettent dans le premier tiers de la couche moléculaire et les axones traversent le hile pour atteindre l'aire CA3 de l'hippocampe (Danzer et al., 2008) (**FIGURE 29.A**). Dès que l'arborescence dendritique atteint une certaine maturité, les premières épines dendritiques apparaissent (Zhao et al., 2006; Spampanato et al., 2012).

Lors de **la troisième semaine** (14-21 jours), d'importantes modifications structurales se mettent en place au niveau des dendrites qui se ramifient, s'étendent pour atteindre le tiers externe de la couche moléculaire et voient leur croissance d'épines augmenter (Zhao et al., 2006) (**FIGURE 29.A**). La complexité de l'arborescence dendritique est maximale à 21 jours puis elle diminue par la suite (Gonçalves et al., 2016). Ainsi entre 14 et 21 jours, les nouveaux neurones adultes se connectent de manière importante au sein du réseau du GD.

Un mois après leur naissance (28 jours et plus), les cellules granulaires néoformées ont des caractéristiques morphologiques similaires aux neurones préexistants. Cependant la maturation des dendrites et le nombre d'épines continuent d'évoluer et de se complexifier jusqu'à 4 mois, âge où les nouveaux neurones ne seraient plus distinguables des neurones préexistants (Zhao et al., 2006; Piatti et al., 2011).

Certains auteurs ont toutefois montré récemment que les nouveaux neurones adultes de 3 mois gardent une arborescence dendritique différente de celle des neurones du même âge formés pendant le développement (Kerloch et al., 2019; Cole et al., 2020). La formation et la stabilisation des épines dendritiques des nouveaux neurones se feraient par ailleurs en compétition avec celles des neurones matures. En effet, une étude montre que l'élimination des épines dendritiques des neurones préexistants induit une augmentation de celles des nouveaux neurones adultes (McAvoy et al., 2016). Ces données pourraient peut-être expliquer pourquoi le pic de formation d'épines dendritiques (entre la 2^{ème} et 3^{ème} semaine) est au contraire suivi d'une réduction de leur nombre. Le nombre important d'épines pourrait augmenter la probabilité que les nouveaux neurones fassent des synapses avec les fibres de la voie perforante et passé ce délai de plasticité structurale, les épines non fonctionnelles seraient détruites.

Au niveau fonctionnel, dès la première semaine après leur formation, les neuroblastes ont des caractéristiques physiologiques de neurones immatures. Bien que ces nouveaux neurones aient une faible expression des canaux potassiques, ils sont capables d'émettre dès ce stade des potentiels d'action de faible amplitude (Wang et al., 2000, 2005; Espósito et al., 2005; Ge et al., 2006; Mongiat et al., 2009). Ces neuroblastes reçoivent dans un premier temps des influences GABAergiques provenant d'interneurones locaux de l'hippocampe.

Contrairement à ce qui est observé pour des neurones matures, le GABA a un effet dépolarisant sur les neuroblastes **durant les deux premières semaines de maturation** (Espósito

et al., 2005; Overstreet Wadiche et al., 2005; Ge et al., 2006; Markwardt et al., 2011; Deshpande et al., 2013; Song et al., 2013). Ceci est dû à la concentration globalement élevée de chlore dans le compartiment cytoplasmique des neuroblastes ainsi qu'à l'expression majoritaire du co-transporteur NKCC1 ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ isoforme 1), qui favorise la sortie du chlore en présence de GABA (Ge et al., 2006; Tozuka et al., 2005). De manière intéressante, ces influences GABAergiques ont un rôle clé dans le recrutement préférentiel des nouveaux neurones et favorisent leur survie et leur maturation fonctionnelle durant cette période critique (Tozuka et al., 2005; Ge et al., 2006; Chancey et al., 2013; Song et al., 2013). Des travaux récents mettent par ailleurs en évidence l'existence transitoire d'influences monosynaptiques provenant des cellules granulaires matures proches des nouveaux neurones (Vivar et al., 2012; Sah et al., 2017), et inversement (Luna et al., 2019). Ceci permettrait aux nouveaux neurones encore immatures de communiquer jusqu'à leur intégration finale avec des neurones déjà installés dans les réseaux hippocampiques.

Pendant la troisième semaine (14-21 jours), l'action du GABA sur les nouveaux neurones devient progressivement hyperpolarisante, grâce à l'expression du co-transporteur du chlore KCC2 qui augmente graduellement en même temps que celle de NKCC1 diminue, favorisant ainsi une diminution globale de la concentration intracellulaire du chlore. En parallèle, des synapses glutamatergiques se forment avec les cellules moussues du hile, les cellules du cortex entorhinal (majoritairement la partie latérale) et les neurones préexistants (Chancey et al., 2013; Deshpande et al., 2013; Vivar et al., 2012; Woods et al., 2017). Chez le rat, la stimulation de la voie perforante et l'injection de kainate induisent l'expression de gènes immédiats précoces dans les nouveaux neurones à partir de 2 et 3 semaines, reflétant leur intégration fonctionnelle progressive durant cette période (Bruel-Jungerman et al., 2006; Snyder et al., 2009a). De manière générale, il est à noter que les nouveaux neurones sont influencés par les afférences internes à l'hippocampe avant de recevoir celles d'aires cérébrales plus distantes, suggérant ainsi qu'ils « écoutent » d'abord le réseau neuronal local avant d'intégrer des informations provenant du reste du cerveau (Mongiat et al., 2009; Vivar et al., 2012; pour revue : Lepousez et al., 2015). Concernant leurs efférences, les axones des nouveaux neurones sont complètement développés et la densité des boutons synaptiques est maximale autour de 21 jours (Sun et al., 2013). Trois semaines après leur naissance, les nouveaux neurones ayant formé leurs contacts synaptiques afférents et efférents, s'intègrent fonctionnellement dans le réseau hippocampique (Carlén et al., 2002).

À quatre semaines, ils reçoivent encore plus d'afférences glutamatergiques, émettent des potentiels d'action et expriment abondamment des gènes immédiats précoces qui sont dépendants de l'activité et de la plasticité synaptique (Snyder et al., 2009a). Quelques études qui utilisent des enregistrements sur tranches d'hippocampe montrent que par rapport aux neurones préexistants, les nouvelles cellules granulaires âgées de 4 à 6 semaines ont toujours des caractéristiques particulières favorisant la plasticité synaptique, comme un seuil d'induction de la PLT plus bas et une amplitude de réponse plus élevée (Schmidt-Hieber et al., 2004; Ge et al., 2007, 2008; Marín-Burgin et al., 2012).

Il est intéressant de noter que la neurogenèse adulte présente une hétérogénéité au travers de l'axe septo-temporal de l'hippocampe. Par rapport au GD de l'hippocampe ventral, la densité des nouveaux neurones de la partie dorsale est plus importante (Snyder et al., 2009b;

Piatti et al., 2011) et leur maturation morphologique est plus rapide (Piatti et al., 2011; Snyder et al., 2012). L'hippocampe ventral a été identifié comme étant à l'origine développementale des cellules souches neurales adultes de tous le GD (Li et al., 2013), ce qui suggère qu'au départ, les cellules souches adultes du GD dorsal et ventral partagent probablement les mêmes propriétés intrinsèques mais que les différences observées lors de leur maturation pourraient être dues à des régulations environnementales propres à chacune de ces régions. On sait par exemple que l'activité basale est plus forte dans le GD dorsal (pour revue : Piatti et al., 2011).

L'ensemble de ces données montre que les cellules granulaires nouvellement formées dans le GD adulte présentent des propriétés morphologiques, d'excitabilité et de plasticité particulières durant une période critique dont la durée semble comprise entre 2 et 4 semaines. Sachant qu'en conditions basales, une grande partie de ces neurones meurt par apoptose, il était aisé de supposer qu'ils sont spécifiquement sélectionnés dans différentes conditions pour survivre et participer à différentes fonctions hippocampiques. Dans la partie suivante, nous allons décrire les facteurs connus pour réguler la survie et la maturation des nouveaux neurones.

A3. Régulation

De très nombreux facteurs influencent les différentes étapes de la neurogenèse, que ce soit la prolifération des progéniteurs neuraux, la différenciation, la maturation, la survie ou l'intégration fonctionnelle des nouveaux neurones. Certains sont dits **intrinsèques** tels que des facteurs épigénétiques, génétiques ou des facteurs de transcription. D'autres facteurs, présents dans le milieu extracellulaire, sont dits **extrinsèques** comme des hormones, des facteurs de croissance, des neurotransmetteurs ou encore des drogues. Ces différents facteurs largement étudiés ont fait l'objet de nombreuses revues et ne seront pas décrits dans cette partie (pour revues récentes : Aimone et al., 2014; Toda and Gage, 2017; Horgusluoglu et al., 2017; Abbott and Nigussie, 2020). Il est important de noter qu'ils peuvent eux-mêmes être modulés par des **facteurs environnementaux** qui auront alors une influence positive ou négative sur la neurogenèse.

Parmi les facteurs environnementaux notables, l'exposition à **un environnement enrichi** (roue, tunnel, objets nouveaux, labyrinthe, interactions sociales, complexité spatiale, etc.) stimule la neurogenèse adulte hippocampique en influençant majoritairement la survie des nouveaux neurones sans affecter la prolifération des précurseurs neuraux (Kempermann et al., 1997; Kronenberg et al., 2003). Un effet positif de l'enrichissement environnemental est aussi observé sur la formation et la maturation des dendrites et des épines (Zhao et al., 2014), ainsi que sur l'intégration fonctionnelle des nouveaux neurones (Tashiro et al., 2007). L'effet de l'enrichissement sur la neurogenèse serait cependant possible uniquement lors de la période critique de maturation des nouveaux neurones âgés de 1 à 3 semaines (Tashiro et al., 2007). Récemment, des auteurs ont montré que l'enrichissement a une action sur des processus transcriptionnels et épigénétiques qui induisent, entre autre, une augmentation de l'expression de facteurs de transcriptions impliqués dans la maturation des nouveaux neurones (Zhang et al., 2018). **L'exercice physique volontaire**, qui est souvent considéré comme l'effet majeur d'un

enrichissement, a lui aussi un effet positif sur la neurogenèse en induisant une stimulation de la prolifération des cellules progénitrices et une augmentation de la survie et de la maturation dendritique des nouveaux neurones (van Praag et al., 1999; Zhao et al., 2006; Bergami et al., 2015).

Au contraire, certains facteurs régulent négativement la neurogenèse adulte hippocampique. **Au cours du vieillissement**, la production de nouveaux neurones du GD diminue chez la souris (Bondolfi et al., 2004; Ben Abdallah et al., 2013), le rat (Wati et al., 2006; Seki and Arai, 1995) et le singe (Gould et al., 1999a; Leuner et al., 2007). Cette diminution avec l'âge pourrait être expliquée par des modifications locales et environnementales de la SGZ (pour revue : Drapeau and Arous, 2008). Par exemple, une adrénalectomie chez le rat abolit l'effet de l'âge sur la prolifération des cellules progénitrices (Cameron and McKay, 1999; Montaron et al., 2006), suggérant que les corticostéroïdes sont impliqués dans ces processus délétères du vieillissement. Enfin, l'exposition à **un stress aigu ou chronique** a aussi un effet négatif sur la neurogenèse adulte en induisant une diminution de la prolifération des précurseurs neuronaux, une augmentation des processus d'apoptose, une augmentation de la survie et une altération du développement de l'arborisation dendritique des nouveaux neurones au début de leur développement (Gould et al., 1998; Fuchs and Flügge, 1998; Fuchs et al., 2001; Weaver et al., 2002; Bredy et al., 2003; Lu et al., 2003; Dioli et al., 2019; pour revue : Schoenfeld and Gould, 2012).

Les travaux sur le rôle de l'environnement dans la régulation de la neurogenèse hippocampique adulte a rapidement ouvert le champ de nouvelles et nombreuses recherches pour comprendre si cette forme de plasticité pouvait être aussi utilisée par le cerveau dans le contexte d'apprentissages et de mémoires dépendants de l'hippocampe.

B. Son rôle dans les processus d'apprentissage et de mémoire

Les questions sur le lien entre neurogenèse adulte hippocampique et mémoire ont évolué au cours du temps au fur et à mesure du développement d'outils de plus en plus performants pour y répondre. Est-ce que le niveau de neurogenèse adulte est corrélé aux performances de mémoire ? Est-ce que l'apprentissage et la mémoire influencent le niveau de neurogenèse ainsi que l'intégration des nouveaux neurones adultes ? Est-ce que les nouveaux neurones sont recrutés lors de l'apprentissage et/ou lors du rappel d'un souvenir ? Quel est l'impact de manipulations de la neurogenèse adulte sur les processus d'apprentissage et de mémoire ? Quelle serait la fonction des nouveaux neurones dans les processus mnésiques ?

B1. Corrélations entre le niveau de neurogenèse et les performances mnésiques

En analysant l'impact des différents facteurs intrinsèques et extrinsèques sur la neurogenèse adulte, plusieurs travaux ont aussi cherché à comprendre si des modulations du nombre de nouveaux neurones étaient corrélées à des modifications de performances mnésiques.

Par exemple, Gerd Kempermann et Fred H. Gage mettent en évidence que certaines lignées de souris, qui présentent naturellement un niveau de neurogenèse plus élevé que d'autres, ont aussi de meilleures performances d'apprentissage spatial en piscine de Morris (Kempermann and Gage, 2002a, 2002b). En utilisant cette fois la variabilité individuelle dans le même type de tâche, d'autres auteurs montrent des corrélations entre le niveau de performances de rappel chez des rats âgés et le nombre de neurones néoformés dans le GD (Drapeau et al., 2003).

Plusieurs auteurs ont mis en évidence qu'en plus d'augmenter le nombre de cellules BrdU⁺ dans le GD, l'exercice physique et l'enrichissement environnemental améliorent l'apprentissage spatial en piscine de Morris chez le rat (Nilsson et al., 1999) et la souris (Kempermann et al., 1997; van Praag et al., 2005; Rhodes et al., 2003). Des résultats similaires sont retrouvés dans une tâche de mémoire spatiale en labyrinthe, où l'augmentation du nombre de neurones immatures induite par l'exercice volontaire est corrélée aux performances d'acquisition et de mémoire à court terme des souris (Van der Borght et al., 2007). *A contrario*, les facteurs qui influencent négativement la neurogenèse adulte induisent en parallèle une altération des capacités mnésiques chez le rongeur. En effet, des études montrent que l'âge (Montaron et al., 2006; Gil-Mohapel et al., 2013), l'induction d'un stress prénatal (Lemaire et al., 2000), l'augmentation de la production de glucocorticoïdes chez des rats âgés (Montaron et al., 2006) ou l'isolement social (Koo et al., 2003; Lu et al., 2003; Ibi et al., 2008) diminuent significativement la quantité de nouveaux neurones et réduisent les performances d'apprentissage ou de mémoire spatiale en piscine de Morris. De manière intéressante, certaines études ont observé qu'il est même possible de prévenir les déficits mnésiques liés à certains facteurs endogènes ou exogènes en régulant indirectement les niveaux de neurogenèse adulte. C'est le cas de l'enrichissement environnemental qui prévient des altérations mnésiques induites par l'isolement (Koo et al., 2003), le vieillissement (van Praag et al., 2005), les lésions cérébrales ou les pathologies neurodégénératives (Koo et al., 2003; Paban et al., 2005). C'est aussi le cas de l'enrichissement social ou la prise d'antidépresseurs qui compensent les troubles mnésiques causés par un isolement social (Lu et al., 2003; Ibi et al., 2008).

Etant donné que le niveau de neurogenèse est corrélé aux performances mnésiques, que les nouveaux neurones ont des propriétés de plasticité particulières au cours de leur maturation et qu'ils sont sensibles à l'activité du réseau hippocampique, il était important de comprendre si l'apprentissage et la formation d'une mémoire ont un impact direct sur les différentes étapes de formation, de survie et de maturation des nouveaux neurones hippocampiques.

B2. Impacts de l'apprentissage et de la mémoire sur le niveau de la neurogenèse

Cette question a été abordée au travers de différentes tâches comportementales et a fait l'objet de nombreuses publications ces vingt dernières années (pour revues : Gould et al., 1999c; Leuner et al., 2003; Epp et al., 2013). Bien que certains résultats soient contradictoires selon les modèles et les tâches utilisés, quatre arguments majeurs peuvent être extraits de cette littérature.

Premièrement, il semble que seules des tâches hippocampo-dépendantes aient une influence sur la neurogenèse adulte hippocampique. Elisabeth Gould et collaborateurs montrent pour la première fois que chez le rat, l'apprentissage spatial en piscine de Morris augmente la survie des nouveaux neurones sans moduler la prolifération des progéniteurs neuronaux (Gould et al., 1999d). Cet impact positif sur la neurogenèse a été confirmé par d'autres études menées chez la souris (Trouche et al., 2009; Xu et al., 2011) et le rat (Ambrogini et al., 2000; Döbrössy et al., 2003; Dupret et al., 2007; Tronel et al., 2010; Xu et al., 2011) dans la même tâche comportementale, ainsi que dans des conditionnements de trace, connus pour impliquer l'hippocampe (Leuner et al., 2004, 2006; Waddell et al., 2011). En revanche, les tâches indépendantes de l'hippocampe comme c'est le cas des apprentissages indicés ne semblent pas avoir d'influence sur la neurogenèse adulte (Gould et al., 1999d; Leuner et al., 2006; Xu et al., 2011; Waddell et al., 2011).

Deuxièmement, les apprentissages hippocampo-dépendants n'ont pas le même impact sur la neurogenèse selon l'âge des nouveaux neurones. Par exemple, un apprentissage spatial ou un conditionnement de trace de clignement palpébral favorisent la survie des neurones qui ont au moins 1 semaine lors de la tâche (Döbrössy et al., 2003; Dupret et al., 2007; Leuner et al., 2004). Cette augmentation de survie est accompagnée d'une augmentation de mort par apoptose des neurones plus jeunes dans une tâche de mémoire spatiale (Döbrössy et al., 2003), et d'une réduction du nombre de cellules en prolifération en conditionnement de peur au contexte (Pham et al., 2005; Akers et al., 2014). Il est intéressant de noter que le taux de survie et de prolifération des cellules immatures et des cellules prolifératives est inversement corrélé aux performances dans ces différentes tâches (Döbrössy et al., 2003; Pham et al., 2005; Akers et al., 2014), suggérant la présence de processus de compétition entre les nouveaux neurones en pleine période critique de maturation et des neurones néoformés plus jeunes. Dans ce sens, le blocage pharmacologique de la mort cellulaire empêche l'augmentation de survie des nouveaux neurones induite par un apprentissage spatial en piscine de Morris et altère les performances mnésiques (Dupret et al., 2007). Ces résultats ont ensuite été mis en lien avec les différentes cinétiques de l'apprentissage. En effet, s'il est prolongé, un apprentissage spatial peut être divisé en deux phases : une phase d'acquisition durant laquelle les performances des animaux augmentent de façon croissante, et une phase de surentraînement pendant laquelle les performances se stabilisent et atteignent un plateau. Si la phase d'acquisition déclenche une apoptose prononcée des neurones très jeunes, la phase de surentraînement induit quant à elle une augmentation de la prolifération des nouveaux neurones (Döbrössy et al., 2003; Dupret et al., 2007). Même si le niveau de prolifération n'est pas directement corrélé aux performances d'apprentissage des animaux, ces nouvelles cellules se différencient et survivent à long terme (30 jours), et ce peut-être pour participer à un apprentissage ultérieur (Döbrössy et al., 2003). L'apprentissage aurait donc un effet complexe sur la neurogenèse adulte. Alors que la sélection des nouveaux neurones est nécessaire pour la formation d'une mémoire, la balance entre leur niveau de production et leur survie dépend à la fois de l'âge des nouveaux neurones et de la phase de l'apprentissage.

Troisièmement, le niveau de complexité de la tâche a un impact différent sur les neurones néoformés adultes. Par exemple lors d'un conditionnement palpébral de peur, seule la présence ou l'augmentation du délai entre les deux stimuli (qui augmente la difficulté de la

tâche) permet d'influencer positivement la survie des nouveaux neurones âgés de 1 à 2 semaines (Leuner et al., 2006; Waddell et al., 2011). Dans le même sens, une tâche de mémoire spatiale de travail diminue la survie des nouveaux neurones contrairement à une tâche de mémoire spatiale de référence, plus difficile à réaliser, pour laquelle la survie est par contre augmentée (Xu et al., 2011).

Enfin, l'apprentissage a aussi une influence sur la maturation morphologique des neurones immatures. Grâce au marquage des nouveaux neurones *via* l'injection de BrdU et de vecteurs rétroviraux, Sophie Tronel et collaborateurs montrent que l'apprentissage spatial en piscine augmente la complexité de l'arborisation dendritique et le nombre d'épines dendritiques des nouveaux neurones âgés de 1 semaine (Tronel et al., 2010). La complexification de la tâche accélère par ailleurs cette maturation dendritique (Tronel et al., 2010). Avec le même paradigme, Patrizia Ambrogini et collaborateurs montrent que l'apprentissage spatial induit la formation plus précoce de synapses GABAergiques sur des neurones néoformés âgés de 1 semaine (Ambrogini et al., 2010). D'autres études ont par ailleurs montré que durant l'apprentissage, l'expression de la protéine NeuN augmente et la croissance axonale est accélérée (Epp et al., 2007; Ambrogini et al., 2010; Tronel et al., 2010; Lemaire et al., 2012).

Cet ensemble de travaux montre qu'en plus de réguler finement la survie des nouveaux neurones adultes durant une période critique, les tâches hippocampo-dépendantes accélèrent aussi différents aspects de leur maturation. Mais ces neurones néoformés influencés par l'apprentissage sont-ils recrutés fonctionnellement dans les processus de mémoire ?

B3. Recrutement des nouveaux neurones dans l'apprentissage et la mémoire

Le recrutement fonctionnel des nouveaux neurones adultes est souvent étudié à l'aide de méthodes d'imagerie cellulaire, en les marquant à un moment précis d'une tâche comportementale grâce à des injections d'analogues de la thymidine ou de vecteurs rétroviraux. L'analyse consiste ensuite à déterminer si ces neurones expriment des IEG comme *Arc*, *c-Fos* ou *Zif268* qui reflètent leur niveau d'activité ou de plasticité synaptique (pour revues : Veyrac et al., 2014; Gallo et al., 2018) et de la comparer avec le recrutement de neurones préexistants.

Il a été montré que les nouveaux neurones hippocampiques sont activés pendant l'acquisition de tâches spatiales telles que l'exploration d'un environnement (Ramirez-Amaya et al., 2006; Clark et al., 2012) et l'apprentissage spatial en piscine de Morris (Clark et al., 2012; Tronel et al., 2015a, 2015b). Comme décrit précédemment pour la survie et la maturation des nouveaux neurones du GD, l'activation des nouveaux neurones lors de tâches hippocampo-dépendantes est différente selon leur âge au moment de l'apprentissage. Jason S. Snyder et collaborateurs montrent qu'à la suite d'un apprentissage spatial en piscine de Morris chez le rat, les nouveaux neurones âgés de 2, 3 et 4 semaines expriment plus l'IEG *Zif268* par rapport à des nouveaux neurones plus jeunes (7 jours) ou plus âgés (70 jours), suggérant que ce sont des nouveaux neurones en période de plasticité et d'excitabilité accrues qui sont préférentiellement recrutés par l'apprentissage (Snyder et al., 2009a). Il est à noter que chez la

souris, le pic maximum d'expression de *Zif268* concerne des nouveaux neurones plus âgés, de 3 et 4 semaines (Snyder et al., 2009a). Afin de déterminer si le recrutement fonctionnel des neurones lors de l'apprentissage est spécifique de la neurogenèse adulte, Sophie Tronel et collaborateurs ont comparé le niveau d'activation des neurones nés à l'âge adulte avec celui des neurones issus du développement (Tronel et al., 2015b). En utilisant différents analogues de la thymidine (BrdU, IdU, CldU), ces auteurs observent que les nouveaux neurones âgés de 4 mois expriment plus *Zif268* que ceux qui sont nés à 7 jours en période post-natale, ce qui montre que l'apprentissage spatial recrute spécifiquement les nouveaux neurones (Tronel et al., 2015b). Par ailleurs, ces mêmes auteurs montrent que le nombre global de neurones exprimant *Zif268* dans le GD n'est pas modifié par un apprentissage spatial par rapport à des rats contrôle, alors que la proportion des nouveaux neurones activés âgés de 6 semaines et de 3 mois est augmentée (Tronel et al., 2015a). Bien que ces deux dernières études montrent qu'une activation de nouveaux neurones relativement matures soit encore possible pendant l'apprentissage spatial (Tronel et al., 2015a, 2015b), ce recrutement fonctionnel semble être plus important pour des nouveaux neurones en pleine période critique et âgés de 2 à 4 semaines (Snyder et al., 2009a).

L'ensemble de ces données sur le recrutement des nouveaux neurones au moment de l'apprentissage a aussi posé la question de leur implication à plus long terme, lors de la consolidation de la trace mnésique ou de son rappel. Dans ce sens, plusieurs études ont cherché à comprendre si des neurones néoformés relativement jeunes qui sont recrutés au moment de l'apprentissage sont aussi activés lors du rappel. Stéphanie Trouche et collaborateurs observent que le rappel à très long terme (30 jours) d'une tâche spatiale en piscine de Morris induit une expression de *Zif268* significative dans des nouveaux neurones âgés de 9 jours au moment de l'apprentissage, et ce seulement si les animaux sont placés dans une situation de mise à jour de la trace de mémoire (les animaux sont resoumis à quelques essais) (Trouche et al., 2009). Par ailleurs, d'autres auteurs ont montré que contrairement à des neurones néoformés de 9 jours, des neurones plus âgés de 18 jours sont à la fois recrutés par le même type d'apprentissage et activés lors du rappel 25 jours plus tard (Veyrac et al., 2013). Une autre étude en piscine de Morris montre qu'aucun nouveau neurone âgé de 1 à 5 jours pendant l'encodage n'est activé en *c-Fos* lors du rappel à long terme (5 jours) contrairement à ceux âgés de 2 à 3 semaines (Epp et al., 2011a, 2011b). Le pourcentage de nouveaux neurones activés est d'ailleurs corrélé aux performances des rats lors du rappel, suggérant que le recrutement de ces derniers est liée à la qualité du souvenir (Epp et al., 2011a). Concernant les nouveaux neurones plus âgés, certains auteurs montrent chez le rat que des neurones néoformés âgés de 6 semaines qui sont activés préférentiellement lors d'un apprentissage spatial, le sont aussi lors du rappel à long terme 2 semaines plus tard (Tronel et al., 2015a). Des résultats similaires ont été obtenus chez la souris, où des nouveaux neurones de 4, 6 et 8 semaines pendant l'encodage sont activés (*Arc* et *c-Fos*) lors du rappel à court (1 jour) et à très long terme (>2 semaines) (Kee et al., 2007; Stone et al., 2011). Néanmoins, d'autres auteurs montrent aussi que le recrutement fonctionnel des nouveaux neurones de 4 à 6 semaines n'est pas spécifique d'un apprentissage dépendant de l'hippocampe puisqu'ils sont également activés lors de l'exploration d'un nouvel environnement ou lors d'un exercice physique (Sandoval et al., 2011; Clark et al., 2012). Dans ce sens, certains auteurs ne montrent

pas d'activation préférentielle des nouveaux neurones âgés de 6 semaines par rapport aux neurones préexistants suite à une tâche de mémoire spatiale en piscine de Morris (Jessberger and Kempermann, 2003; Tashiro et al., 2007).

Parallèlement à ces approches de suivi des nouveaux neurones lors de la formation et du rappel de mémoires dépendantes de l'hippocampe, d'autres stratégies ont consisté à agir directement soit sur le nombre de nouveaux neurones formés, soit sur leur activité et à analyser l'impact de ces manipulations sur les performances d'apprentissage de mémoire.

B4. Conséquences des manipulations de la neurogenèse sur l'apprentissage et la mémoire

Les méthodes les plus couramment utilisées pour réduire le niveau de la neurogenèse adulte agissent sur la prolifération cellulaire des progéniteurs neuronaux de la SGZ. Certains utilisent des approches pharmacologiques par injections systémiques d'antimitotiques comme le MAM (méthyl-azoxy-méthanol) (Shors et al., 2001, 2002; Bruel-Jungerman et al., 2005; Goodman et al., 2010), l'AraC (cytosine- β -D-arabino-furanoside) (Lemaire et al., 2012) ou le TMZ (temozolomide) (Garthe et al., 2009). D'autres des techniques d'irradiation aux rayons X ou γ (pour revue : Wojtowicz, 2006) sur la totalité du cerveau (Rola et al., 2004; Snyder et al., 2005, 2009a; Meshi et al., 2006; Winocur et al., 2006), ou sur des régions plus ciblées (Madsen et al., 2003; Raber et al., 2004; Iwata et al., 2008; Kitamura et al., 2009). Ou encore des modèles d'animaux transgéniques induisant une inhibition de la neurogenèse adulte (Saxe et al., 2006; Dupret et al., 2008; Deng et al., 2009; Tronel et al., 2012; Adlaf et al., 2017).

L'impact d'une modulation du niveau de neurogenèse a majoritairement été étudié dans des tâches spatiales et de conditionnements associatifs. Tracey J. Shors et collaborateurs montrent pour la première fois qu'un blocage de 80% de la neurogenèse adulte hippocampique, par injection de MAM durant les deux semaines précédant un conditionnement palpébral, induit un déficit d'apprentissage uniquement dans la version de la tâche dépendante de l'hippocampe (Shors et al., 2001). Trois semaines après, la neurogenèse adulte est rétablie en même temps que les capacités mnésiques sont restaurées, ce qui montre que les nouveaux neurones qui sont néoformés durant ces trois semaines sont suffisants pour restaurer les capacités mnésiques des rats (Shors et al., 2001). En revanche, si le traitement au MAM est administré les 6 jours précédant le conditionnement, les performances d'acquisition ne sont pas altérées (Shors et al., 2001). Ces auteurs concluent que les nouveaux neurones âgés de moins d'1 semaine pendant l'encodage ne sont pas nécessaires à l'apprentissage, alors que ceux de 1 à 2 semaines le sont (Shors et al., 2001). En utilisant la même technique de blocage, ces auteurs montrent également que les nouveaux neurones de 1 à 2 semaines sont nécessaires à un conditionnement de peur son-choc dans sa version dépendante de l'hippocampe, mais pas à un conditionnement de peur au contexte (Shors et al., 2002).

En bloquant la même population de nouveaux neurones avec du MAM, d'autres auteurs montrent qu'ils sont nécessaires à la rétention à court (1 jour) et à long terme (30 jours) d'une mémoire spatiale en piscine de Morris et au rappel à 1 jour d'une tâche de reconnaissance d'objets dans sa version spatiale (Goodman et al., 2010). De manière intéressante, le blocage

de la neurogenèse avec le MAM durant un enrichissement environnemental de 2 semaines altère son effet positif sur la rétention mnésique à 24 et 48h dans une tâche de reconnaissance d'objets (Bruel-Jungerman et al., 2005). D'autres auteurs, qui ont bloqué la production de nouveaux neurones plus âgés avec de l'Ara-C ou du TMZ, montrent que des neurones âgés de 2 et 6 semaines sont nécessaires à l'acquisition d'une tâche spatiale en piscine de Morris (Garthe et al., 2009), et qu'il en est de même pour des neurones encore plus âgés de 2 et 4 mois (Lemaire et al., 2012).

Étant donné que l'inhibition pharmacologique de la prolifération cellulaire peut avoir de nombreux effets secondaires sur le comportement global de l'animal, plusieurs groupes ont mis au point des stratégies d'irradiation au départ totale sur tête entière, puis focale pour éviter des dommages collatéraux sur des régions non neurogéniques. L'impact du blocage de la neurogenèse par irradiation a été beaucoup étudiée chez le rat et la souris pour différentes tâches de mémoire mais les résultats sont relativement contrastés. En revanche, il semble, quoiqu'il en soit, que le niveau de neurogenèse soit bien impliqué dans des tâches hippocampo-dépendantes. Par exemple, le blocage de la neurogenèse par irradiation induit des déficits de reconnaissance spatiale en labyrinthe en T (Madsen et al., 2003), de mémoire spatiale en labyrinthe de Barnes (Raber et al., 2004) ou à long terme en piscine de Morris (Rola et al., 2004; Snyder et al., 2005).

Contrairement aux résultats obtenus avec du MAM (Shors et al., 2002), les rats irradiés de manière totale 1 ou 2 mois avant un conditionnement de peur au contexte (Winocur et al., 2006; Snyder et al., 2009a) et les souris irradiées de manière focale 3 mois avant (Saxe et al., 2006), ont une baisse significative de la neurogenèse adulte et présentent d'importants déficits d'acquisition de cette association contextuelle. De manière intéressante, Jason S. Snyder et collaborateurs montrent que le blocage par irradiation des nouveaux neurones qui auraient dû avoir 4 à 28 jours pendant l'apprentissage spatial en piscine de Morris sont nécessaires au rappel à très long terme (2 et 4 semaines), alors que le blocage des neurones 4 jours avant l'acquisition n'altère pas le rappel à long terme (Snyder et al., 2005). Dans le même sens, Madsen et collaborateurs n'observent pas d'effet du blocage de la neurogenèse si l'irradiation est réalisée 10 jours avant la tâche en piscine, suggérant encore une fois que les nouveaux neurones trop immatures pendant l'acquisition ne participent pas à l'encodage (Madsen et al., 2003).

Néanmoins, à l'inverse, d'autres travaux ne montrent pas de déficits mnésiques à la suite du blocage de la neurogenèse adulte par irradiation, comme par exemple en mémoire spatiale en piscine de Morris (Madsen et al., 2003; Raber et al., 2004; Iwata et al., 2008), dans des conditionnements de peur au contexte (Kitamura et al., 2009; Snyder et al., 2009a) ou des tâches de reconnaissance d'objets (Madsen et al., 2003; Rola et al., 2004). Cependant ces résultats négatifs sont à prendre avec précaution car beaucoup de paramètres méthodologiques permettraient d'expliquer cette absence d'altération mnésique, comme les différences de méthodes d'irradiation (doses, intensité, nombre et temps d'irradiation), les différences du niveau de neurogenèse inhérentes au fond génétique (souches, sexe) (Kempermann and Gage, 2002b; Snyder et al., 2009a) ou encore la possibilité de rebonds de neurogenèse post-irradiation (Fan et al., 2007).

Enfin, plus récemment, le développement de souris transgéniques a permis de modifier transitoirement le taux de neurogenèse adulte, et ce de manière plus spécifique. Il existe plusieurs modèles de souris pour lesquels différents gènes impliqués dans la prolifération des progéniteurs et la survie des nouveaux neurones peuvent être inhibés de façon inductible par l'administration d'agents pharmacologiques, ou de façon totale dans le cas des souris *Knock-Out*.

Grâce à ces modèles, plusieurs travaux montrent que la réduction de la neurogenèse adulte altère la mémoire spatiale en labyrinthe de Barnes (Imayoshi et al., 2008a), en labyrinthe radial (Saxe et al., 2006, 2007; Deng et al., 2009), en piscine de Morris (Dupret et al., 2008), ainsi que la mémoire de peur au contexte, sans avoir d'impact sur des mémoires indépendantes de l'hippocampe (Saxe et al., 2006, 2007; Deng et al., 2009). De manière intéressante, lorsque l'agent pharmacologique n'est plus administré aux souris, les performances en labyrinthe radial redeviennent comparables à celles d'animaux contrôles (Saxe et al., 2007; Deng et al., 2009). Wei Deng et collaborateurs montrent que le blocage des nouveaux neurones qui auraient dû avoir 1 à 3 semaines pendant un apprentissage spatial en piscine de Morris induit des déficits de mémoire à long terme (1 semaine) alors que le blocage de neurones plus vieux (4 à 11 semaines) n'a pas d'impact (Deng et al., 2009). Ceci confirme une fois de plus que des nouveaux neurones relativement jeunes sont engagés dans l'encodage d'une mémoire spatiale et cela suggère qu'ils sont impliqués dans le maintien de la trace mnésique à long terme. Allant dans ce sens Maithe Arruda-Carvalho et collaborateurs montrent que la mort induite des nouveaux neurones adultes après un apprentissage spatial en piscine de Morris, altère la mémoire ancienne (1 et 5 semaines) (Arruda-Carvalho et al., 2011). Ces auteurs montrent le même résultat à la suite d'un conditionnement de peur au contexte (Arruda-Carvalho et al., 2011). Bien que ces auteurs aient bloqué des nouveaux neurones plus vieux (7, 12 et 17 semaines) (Arruda-Carvalho et al., 2011), leurs données suggèrent que les nouveaux neurones présents lors d'un apprentissage sont nécessaires au maintien du souvenir et à son rappel à long terme.

Une autre façon de déterminer le rôle des nouveaux neurones d'un âge donné lors de l'apprentissage et à la rétention de la mémoire, consiste à moduler leur activité avec des outils d'optogénétique (pour revue : Fenno et al., 2011). Par exemple, Yan Gu et collaborateurs montrent que l'inhibition spécifique des nouveaux neurones âgés de 4 semaines lors d'un apprentissage spatial en piscine de Morris ou un conditionnement de peur au contexte empêche la récupération de la mémoire, contrairement à ceux âgés de 2 ou 8 semaines qui ne semblent pas avoir de rôle dans ces processus (Gu et al., 2012). Nathan D. Danielson et collaborateurs montrent eux aussi que l'activité des nouveaux neurones au sein du réseau hippocampique est essentielle lors d'un conditionnement de peur au contexte (Danielson et al., 2016). De manière intéressante, l'inhibition en optogénétique, pendant l'apprentissage ou le rappel, des nouveaux neurones du GD dorsal ou ventral âgés de 7 à 10 semaines induit une altération de la mémoire de peur au contexte à 1 jour (Huckleberry et al., 2018). Ainsi, les deux populations de neurones nouvellement formés semblent nécessaires pour un rappel correct de l'expérience dans son contexte (Huckleberry et al., 2018).

B5. Rôle dans les processus de séparation de pattern

Etant donné le rôle du GD dans la séparation de pattern, il a été légitime de penser que les nouveaux neurones adultes de l'hippocampe participent aussi à cette fonction qui est liée à aux processus d'apprentissage et de mémoire spatiale. Comme nous l'avons abordé dans ce chapitre (Partie II-A3, page [106](#)), la séparation de pattern permet de former des représentations distinctes d'expériences proches afin de les distinguer. Les propriétés d'excitabilité et de plasticité importantes des nouveaux neurones durant une période critique, rend plausible leur stimulation préférentielle par les afférences du cortex entorhinal. Ainsi les représentations de différents événements, mêmes proches, pourraient être sous-tendues par différentes populations de nouveaux neurones. Par ailleurs, les études montrant que le blocage de la neurogenèse adulte par irradiation ou par manipulation génétique induit une augmentation de l'activité du GD, suggèrent que la présence des nouveaux neurones pourraient amplifier l'activité éparsée du GD et favoriseraient les processus de séparation de pattern ([Drew et al., 2016](#); [McAvoy et al., 2016](#); [Adlaf et al., 2017](#); [Cayco-Gajic and Silver, 2019](#); [Ikrar et al., 2013](#)). Plusieurs groupes ont donc exploré le rôle des nouveaux neurones dans ces processus.

Dans une tâche spatiale en labyrinthe radial, il est possible de choisir les bras accessibles lors de l'apprentissage. En jouant sur la proximité des bras ouverts, il est possible de modifier le niveau d'interférences des informations spatiales traitées. Il a été montré qu'en condition basale, les rongeurs encodent plus vite une représentation spatiale lorsque le niveau de chevauchement entre les bras est faible. En revanche, à la suite d'un blocage génétique ou par irradiation de la neurogenèse, les souris ont plus de mal à discriminer des localisations proches par rapport à celles qui sont éloignées ([Clelland et al., 2009](#); [Pan et al., 2012a](#); [Zhang et al., 2014](#)). Il en est de même lorsque l'activité des nouveaux neurones âgés de 5 à 10 semaines est inhibée par optogénétique dans une tâche de discrimination spatiale en reconnaissance d'objets ([Zhuo et al., 2016](#)). Il est aussi possible de faire varier le niveau d'interférence entre les contextes utilisés dans des tâches de conditionnement de peur. Dans ce cas, l'ablation totale ou transitoire de la neurogenèse *via* différentes méthodes ([Sahay et al., 2011](#); [Nakashiba et al., 2012](#); [Niibori et al., 2012](#); [Tronel et al., 2012](#); [Danielson et al., 2016](#); [van Dijk et al., 2018](#)) et la perturbation de l'expression de la plasticité synaptique des nouveaux neurones adultes par délétion génétique du récepteur NMDA NR2B altèrent spécifiquement la discrimination entre des contextes similaires ([Kheirbek et al., 2012](#)). A l'inverse, l'augmentation de la survie, de l'intégration des nouveaux neurones ou de leur activité par transgenèse ou optogénétique améliore la discrimination entre deux contextes proches ([Sahay et al., 2011](#); [Nakashiba et al., 2012](#); [McAvoy et al., 2016](#)) ainsi que les performances en piscine de Morris d'apprentissage spatial avec inversement de consignes ([McAvoy et al., 2016](#)). De manière intéressante, des auteurs sont allés jusqu'à inhiber génétiquement une partie des neurones préexistants du GD (et non des nouveaux neurones adultes immatures) et montrent que l'apprentissage de peur entre deux contextes proches n'est pas altéré, suggérant que les nouveaux neurones sont les seuls suffisants pour discriminer des contextes similaires ([Nakashiba et al., 2012](#)).

IV. LA NEUROGENÈSE ADULTE OLFACTIVE

Comme le sens olfactif concerne une plus petite communauté de chercheurs, la neurogenèse adulte olfactive a été beaucoup moins étudiée que la neurogenèse adulte hippocampique (**FIGURE 30**). Même si les processus qui sous-tendent ces deux formes de neurogenèse ont de nombreuses similitudes, elle concerne des neurones avec des caractéristiques et des fonctionnalités cérébrales différentes. Cette partie décrit les mécanismes impliqués dans la formation et la maturation des neurones néoformés à l'âge adulte dans le BO, ainsi que leur rôle connu à ce jour en olfaction.

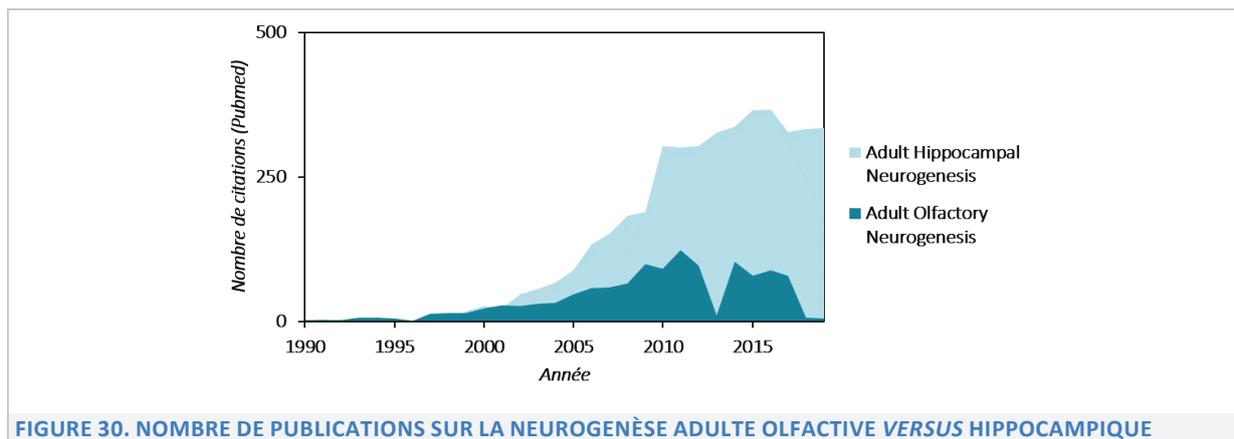


FIGURE 30. NOMBRE DE PUBLICATIONS SUR LA NEUROGENÈSE ADULTE OLFACTIVE VERSUS HIPPOCAMPIQUE

A. De la formation à l'intégration des nouveaux neurones dans le bulbe olfactif

A1. Formation des nouveaux neurones

La niche neurogénique olfactive est située dans la SVZ qui borde les ventricules latéraux. Elle est constituée de trois grandes catégories de cellules en étroite relation, appelées cellules de type A, B et C (Doetsch et al., 1997; Alvarez-Buylla and Lim, 2004).

(1) Les **cellules de type B** correspondent aux **cellules souches neurales** à proprement parler qui dérivent des cellules de la glie radiaire embryonnaire (Merkle et al., 2004, 2007). Elles présentent, comme les cellules souches hippocampiques, un phénotype intermédiaire entre les astrocytes et les cellules de la glie radiaire. En revanche, elles n'ont pas la même origine puisque celles-ci proviennent des éminences ganglionnaires médianes et latérales ainsi que du cortex cérébral (Young et al., 2007). D'ailleurs, en fonction de leur origine, ces cellules souches ne sont pas situées dans les mêmes régions de la SVZ : la paroi dorsale du ventricule est constituée des cellules souches du cortex et les parois latérale et ventrale hébergent les cellules de l'éminence ganglionnaire respectivement latérale et médiane (Alvarez-Buylla et al., 2008). En plus de cette différence d'origine, les cellules souches de la SVZ n'ont pas la même morphologie (cellules en forme d'étoile) et elles sont généralement regroupées en cluster (Doetsch et al., 1999; Liu et al., 2005; Kriegstein and Alvarez-Buylla, 2009; pour revue complète sur les cellules souches : Obernier and Alvarez-Buylla, 2019). Lorsqu'elles sortent de leur état

de quiescence grâce à l'action des astrocytes de la niche, les cellules de type B se divisent de manière asymétrique en formant une nouvelle cellule de type B ainsi qu'une cellule de type C (Ortega et al., 2013; Lim and Alvarez-Buylla, 2014; Codega et al., 2014).

(2) Les **cellules de types C** sont des **progéniteurs neuronaux** qui ont des capacités de prolifération rapides et transitoires (Song et al., 2002; Ming and Song, 2005, 2011). Après divisions, les cellules de type C se différencient en **cellules de type A**, aussi appelées **neuroblastes** (FIGURE 31).

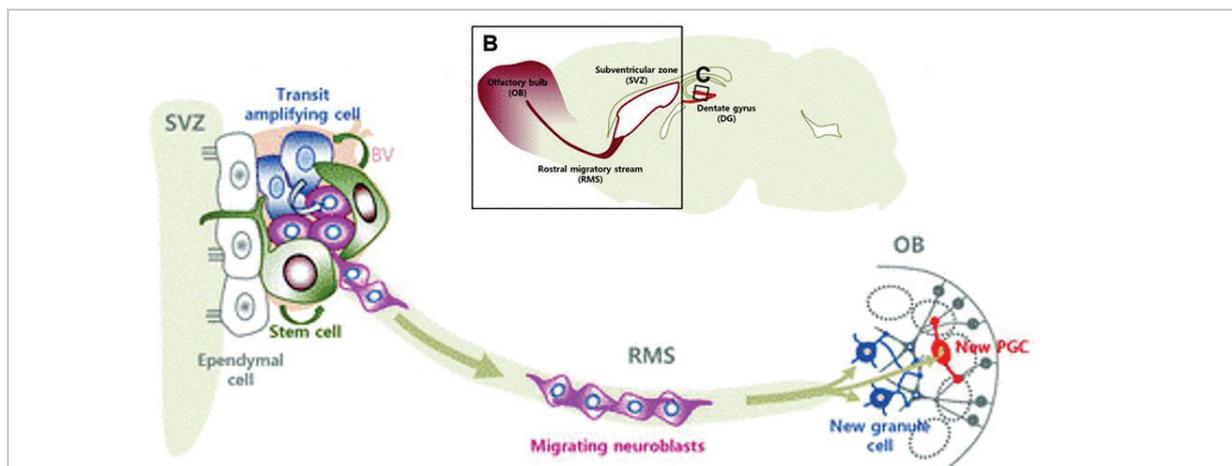


FIGURE 31. REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE SIMPLIFIÉE DE LA NEUROGENÈSE OLFACTIVE

Dans la zone sous-ventriculaire (SVZ), les cellules souches neurales (vert, cellules de type B) donnent naissance à des cellules progénitrices de type C (bleu pâle). À la suite de leur prolifération transitoire, ces dernières se différencient en neuroblastes ou cellules de type A (rose), qui migrent vers le bulbe olfactif (OB) via le flux rostral migratoire (RMS). Au sein du bulbe olfactif, les neuroblastes donnent naissance à deux types d'interneurones : les cellules granulaires et les cellules périglomérulaires (PGC). (Figure de Ma et al., 2009).

(3) Les **neuroblastes** quittent la SVZ en formant de longues chaînes continues et migrent de manière tangentielle sur une longue distance (environ 5 mm) le long du flux rostral migratoire qui s'étend de la SVZ au BO (Lois and Alvarez-Buylla, 1994; Lois et al., 1996). La partie postérieure du flux rostral migratoire est située entre le corps calleux et le striatum, la partie intermédiaire ventrale se trouve entre le néocortex et le noyau *Accumbens* et la partie antérieure traverse le noyau olfactif antérieur (Lois et al., 1996).

Les neuroblastes en cours de migration nécessitent l'expression de plusieurs protéines dont la PSA-NCAM qui leur permet de migrer en chaîne (Bonfanti and Theodosis, 1994; Rousselot et al., 1995; Hu et al., 1996) et la DCX qui leur permet de maintenir une morphologie allongée propice à la migration (Nacher et al., 2001; Brown et al., 2003; Moores et al., 2004; Koizumi et al., 2006; Belvindrah et al., 2007, 2011). Les chaînes de migration de neuroblastes sont entourées de cellules astrocytaires qui forment une structure tubulaire pour les séparer des tissus environnants (Alvarez-Buylla, 1997; Peretto et al., 1999). L'altération de cette gaine d'astrocytes chez des souris transgéniques réduit considérablement la migration des neuroblastes (Chazal et al., 2000; Belvindrah et al., 2007), ce qui montre l'importance de ces cellules gliales dans ce processus. Il faut généralement 2 à 7 jours pour que les neuroblastes rejoignent le BO (Petreanu and Alvarez-Buylla, 2002). Cette vitesse de migration est d'ailleurs modulée par les astrocytes qui régulent la concentration de GABA extracellulaire (Bolteus and Bordey, 2004). Une fois arrivés dans le BO, les neuroblastes se séparent les uns des autres et

débutent une migration radiaire au travers des différentes couches concentriques du BO jusqu'à atteindre leur destination finale (Luskin, 1993; Petreanu and Alvarez-Buylla, 2002). Certains facteurs présents dans la couche granulaire du BO facilitent ce processus : par exemple la Reeline, une protéine impliquée dans le détachement des neuroblastes et l'initiation de la migration radiaire ou encore la Tenascine qui est essentielle à la migration (Hack et al., 2002; Saghatelyan et al., 2004). De plus, des travaux ont mis en évidence que la moitié des neuroblastes migraient le long des vaisseaux sanguins pour atteindre leur destination finale dans le bulbe (Bovetti et al., 2007). A cette étape, les neuroblastes ne sont pas encore totalement différenciés.

Les nouveaux neurones olfactifs adulte se différencient majoritairement en interneurons inhibiteurs GABAergiques granulaires (97%) ou périglomérulaires (3 %) (Winner et al., 2002; Lledo et al., 2006; Malvaut and Saghatelyan, 2016). Certains neuroblastes, en quantité très limitée, donnent aussi d'autres types d'interneurones comme des cellules multipolaires ou des neurones glutamatergiques à axones courts (Yan et al., 2008; Brill et al., 2009). Les nouveaux interneurons s'intègrent principalement dans la partie profonde de la couche granulaire qui serait entièrement renouvelée tout au long de la vie, contrairement à la couche superficielle qui ne le sera qu'à moitié (Lemasson et al., 2005; Mandairon et al., 2006b; Imayoshi et al., 2008b; Sakamoto et al., 2014a). Il est à noter que le devenir des nouveaux neurones du BO est déterminé très précocement par la position des cellules souches de type B dans la SVZ (Merkle et al., 2007, 2014; pour revue : Chaker et al., 2016). En effet, les cellules souches neurales présentes dans la partie antérieure et dorsale de la SVZ donnent naissance principalement à des neurones périglomérulaires et des neurones granulaires logés dans la couche superficielle. En revanche, les cellules souches neurales situées sur les parties latérale, ventrale et postérieure de la SVZ sont principalement à l'origine des interneurons de la couche granulaire profonde (Kelsch et al., 2007; Fiorelli et al., 2015). La SVZ et le flux rostral migratoire représentent donc des microenvironnements moléculaires et cellulaires particuliers et déterminants pour le devenir des cellules souches neurales et des cellules progénitrices. Par exemple, si des progéniteurs hippocampiques sont greffés dans la SVZ ou le flux rostral migratoire, ils donnent naissance à des cellules granulaires du bulbe alors que s'ils sont placés dans des régions non neurogéniques ils meurent par apoptose (Lois and Alvarez-Buylla, 1994; Gage et al., 1995; Herrera et al., 1999; Gage, 2000).

Les interneurons granulaires néoformés du BO étant à la fois les neurones les plus nombreux, les plus étudiés et ceux qui ont concerné mon travail de thèse, seuls les résultats obtenus sur ces derniers seront exposés dans la suite du document.

A2. Différenciation, maturation morphologique et synaptique

Depuis leur formation jusqu'à leur intégration fonctionnelle, les nouveaux neurones du BO connaissent une succession de modifications relativement stéréotypées que l'on peut résumer à cinq grandes étapes (Petreanu and Alvarez-Buylla, 2002) (**FIGURE 32**).

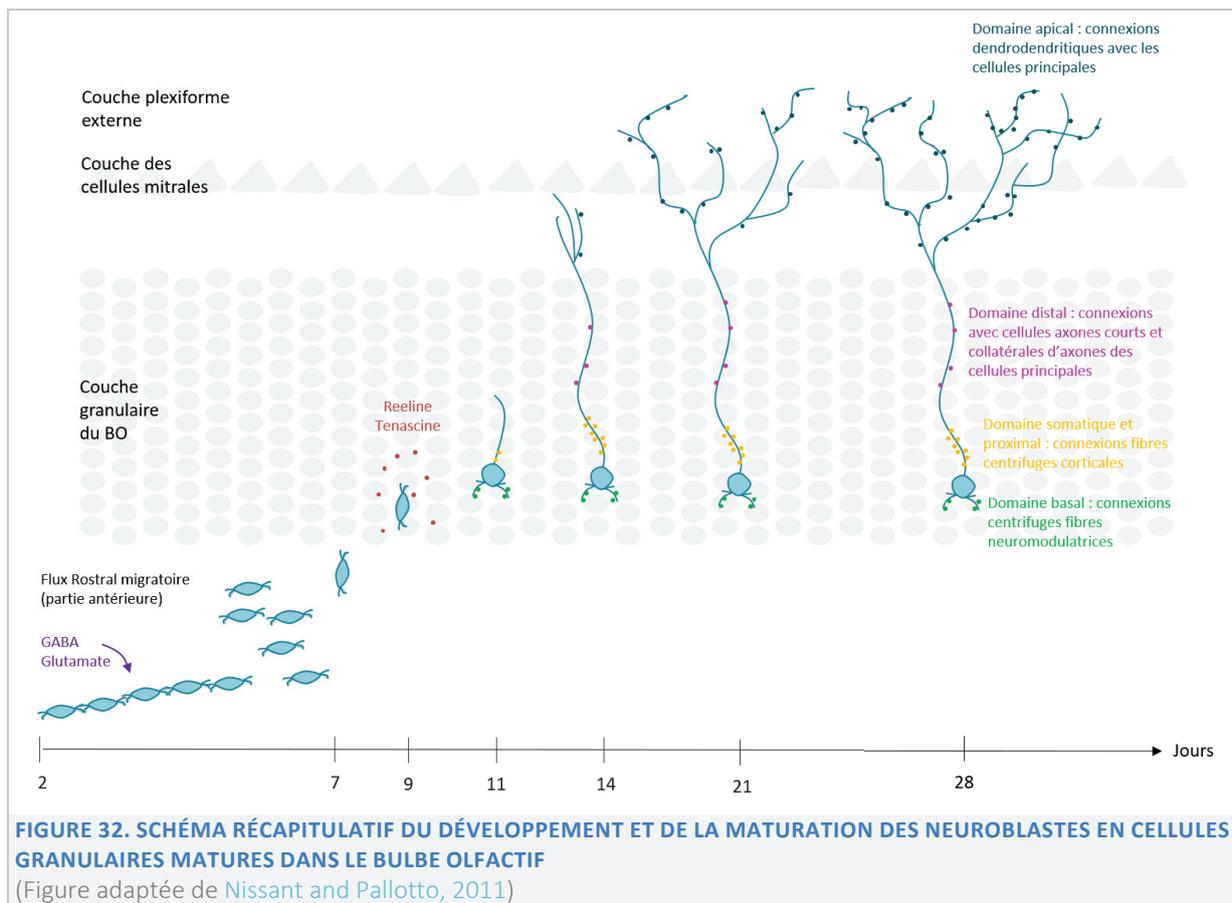


FIGURE 32. SCHÉMA RÉCAPITULATIF DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA MATURATION DES NEUROBLASTES EN CELLULES GRANULAIRES MATURES DANS LE BULBE OLFACTIF
(Figure adaptée de Nissant and Pallotto, 2011)

Stade 1 (semaine 1 : 1-7 jours) : Les neuroblastes âgés de 2 et 7 jours migrent le long du flux rostral migratoire jusqu’au BO. Leur morphologie est allongée et adaptée à la migration. Au cours de ce trajet, ils expriment les différents récepteurs au glutamate et au GABA, les rendant déjà sensibles à des variations extra-synaptiques provenant des structures corticales olfactives environnantes (Carleton et al., 2003; Bolteus and Bordey, 2004; Platel et al., 2010; Young et al., 2011).

Stade 2 et 3 (semaine 2 : 8-14 jours) : Les neuroblastes âgés de 7 à 9 jours débutent leur migration radiaire au sein du BO en même temps qu’ils commencent à développer des neurites. Entre 9 et 11 jours, ils arrêtent leur migration tout en continuant à étendre leur dendrite apicale. Il est à noter que les couches granulaires profondes, au travers desquelles les neuroblastes migrent, reçoivent de nombreuses afférences limbiques, corticales et sous-corticales (Lepousez et al., 2014, 2015). Ainsi, dès leur arrivée au niveau du BO, ces neurones immatures, qui ne sont pas encore intégrés au réseau préexistant, reçoivent déjà au niveau de leur soma et de leurs dendrites proximales des afférences axodendritiques GABAergiques inhibitrices à longues projections (Panzanelli et al., 2009; Pallotto et al., 2012; Deshpande et al., 2013) et des afférences glutamatergiques distales d’aires corticales telles que le cortex piriforme ou le noyau olfactif antérieur (Arenkiel et al., 2011; Katagiri et al., 2011). De manière intéressante, la mise en place des *inputs* sur les nouveaux neurones se fait de manière séquentielle le long de l’arborisation dendritique (**FIGURE 32**).

Stade 4 (semaine 3 : 15-21 jours) : La dendrite principale des jeunes neurones se ramifie et s’étend jusqu’à la couche plexiforme externe. Ceci permet aux nouveaux neurones adultes de mettre en place des synapses dendrodendritiques réciproques avec les neurones locaux de

la couche granulaire (Carleton et al., 2003; Whitman and Greer, 2007; Nissant et al., 2009; Nissant and Pallotto, 2011). Contrairement aux neurones néoformés du GD, les interneurons néoformés olfactifs sont influencés par les informations provenant d'aires cérébrales distantes (stade 3) avant de se connecter aux neurones bulbaires et de participer au traitement local de l'information (stade 4).

Stade 5 (semaines 3 et 4 : 15-28 jours) : Entre 2 et 4 semaines, les épines dendritiques se développent de manière abondante pour atteindre un pic maximal à 1 mois (Whitman and Greer, 2007; Pallotto et al., 2012; Sailor et al., 2016). Comme pour les nouveaux neurones hippocampiques, ce pic sera suivi d'une réduction du nombre d'épines. Contrairement à la neurogenèse hippocampique, les nouveaux neurones du BO acquièrent plus tardivement la capacité de générer des potentiels d'action (Carleton et al., 2003; Kelsch et al., 2008). Ceci peut s'expliquer par l'apparition lente des canaux sodiques voltage-dépendants à la membrane des nouvelles cellules granulaires (Carleton et al., 2003; Kelsch et al., 2008). A ce stade relativement tardif, les nouveaux neurones olfactifs développent leurs contacts synaptiques et commencent à émettre des potentiels d'action. Peu de temps après, les synapses efférentes se mettent en place à leur tour au niveau des dendrites distales (Bardy et al., 2010). Ainsi au niveau fonctionnel, les nouveaux neurones olfactifs « écoutent » le reste du cerveau avant de pouvoir « parler » (Kelsch et al., 2010). Il a été montré que, de 14 à 28 jours après leur naissance, les nouveaux neurones olfactifs ont des propriétés de plasticité synaptique plus importantes que les neurones issus du développement (Nissant et al., 2009), ce qui permettait ainsi leur recrutement fonctionnel préférentiel pendant cette période critique de maturation et de plasticité. Comme nous l'avons vu dans ce chapitre (Partie II – B2, page 107), les interneurons inhibiteurs de la partie profonde de la couche granulaire innervent principalement les cellules mitrales du BO alors que ceux de la partie superficielle contactent plutôt les cellules à panache. Or, les nouveaux neurones olfactifs nés à l'âge adulte remplacent majoritairement les interneurons préexistants dans la partie profonde de la couche granulaire, suggérant qu'ils auront au final un impact plus important que les neurones préexistants sur les cellules mitrales (Imayoshi et al., 2008a; Sakamoto et al., 2014b).

Après 1 mois : Pendant plusieurs mois après cette phase précoce de développement, l'arborisation dendritique des nouveaux neurones continue à se complexifier et les nouveaux neurones conservent un important degré de plasticité structurelle et synaptique (efficacité de libération de GABA), leur conférant une sensibilité accrue à l'activité des circuits par rapport aux neurones préexistants (Livneh and Mizrahi, 2011; Valley et al., 2013; Sailor et al., 2016).

A3. Survie et intégration des nouveaux neurones olfactifs

Chaque jour, plusieurs milliers de nouveaux neurones olfactifs atteignent le BO et participent au remplacement des interneurons préexistants (Sakamoto et al., 2014a). Comme pour les neurones du GD, la formation des nouveaux neurones est suivie d'une phase d'élimination neuronale importante où la moitié d'entre eux meurt par apoptose alors que les autres sont sélectionnés pour survivre et s'intégrer à long terme dans BO (Petreanu and Alvarez-Buylla, 2002; Winner et al., 2002). Au même titre que la neurogenèse adulte hippocampique, la neurogenèse adulte olfactive est modulée par de nombreux facteurs

intrinsèques et extrinsèques qui ont fait l'objet de plusieurs études (pour revues : Lledo et al., 2006; Lim and Alvarez-Buylla, 2016). Ces différents facteurs peuvent eux même être modulés par des changements de l'environnement (enrichissement ou déprivations).

Par exemple, **une privation sensorielle**, induite par une occlusion nasale ou une ablation de l'épithélium olfactif a plusieurs conséquences : **(1)** une réduction de la production de Tenascine dans la couche granulaire et par conséquent une diminution de la migration radiaire des nouveaux neurones au sein du BO (Saghatelyan et al., 2004), **(2)** une diminution du niveau de survie des nouveaux neurones de 15 à 45 jours (Mandairon et al., 2006b), **(3)** une augmentation de la phagocytose des synapses par des cellules microgliales (Denizet et al., 2017), **(4)** une augmentation de la mort neuronale par apoptose (Petreanu and Alvarez-Buylla, 2002; Saghatelyan et al., 2005; Sawada et al., 2011), **(5)** une diminution de la complexité dendritique des nouveaux neurones de 2 semaines (Saghatelyan et al., 2005) et **(6)** une diminution spécifique de la densité de leurs épines dendritiques dans la partie distale, suggérant qu'une privation sensorielle réduit l'influence inhibitrice des nouveaux neurones sur les cellules principales (Saghatelyan et al., 2005; Kelsch et al., 2009). De plus, une étude montre que la privation sensorielle pendant la période critique de maturation des nouveaux neurones (14-28 jours) réduit le niveau de neurogenèse, alors qu'elle n'a que peu d'impact sur les nouveaux neurones plus jeunes ou plus âgés (Yamaguchi and Mori, 2005).

A l'inverse, l'exposition prolongée des rongeurs à un **environnement olfactif enrichi** augmente la survie des nouveaux neurones (Rocheffort et al., 2002; Alonso et al., 2008; Bovetti et al., 2009; Bonzano et al., 2014) ainsi que la formation d'épines au niveau de leur dendrites distales (Kelsch et al., 2009; Livneh et al., 2009; Breton-Provencher et al., 2014), ce qui suggère qu'ils sont recrutés par ces changements d'environnement. En revanche, si l'environnement redevient habituel, le niveau de neurogenèse adulte dans le bulbe est de nouveau comparable aux conditions basales, suggérant que l'enrichissement doit être maintenu pour en garder les bénéfiques (Rocheffort and Lledo, 2005). Il est à noter que Alexandra Veyrac et collaborateurs montrent que la survie des nouveaux neurones nés pendant un enrichissement olfactif, n'est augmentée que si l'enrichissement implique une présentation quotidienne d'odeurs nouvelles, contrairement à la présentation quotidienne d'une même odeur complexe qui n'a aucun effet (Veyrac et al., 2009). Ceci laisse penser que l'action positive de l'enrichissement olfactif sur la neurogenèse adulte est associée à des processus de traitement de la nouveauté. D'ailleurs, à partir de l'âge de 2 à 4 semaines, les nouveaux neurones olfactifs générés à l'âge adulte présentent une activité accrue aux nouvelles odeurs par rapport aux neurones préexistants (Magavi et al., 2005). L'exposition à de simples paires d'odeurs ou l'exposition pendant une période brève n'a aucun impact sur la survie des nouveaux neurones (Alonso et al., 2006). Pourtant, si ces mêmes odeurs font l'objet d'un apprentissage associatif, la survie des nouveaux neurones est significativement augmentée, suggérant que l'association d'une odeur à un renforcement est aussi une condition importante pour le recrutement de la neurogenèse olfactive adulte (Alonso et al., 2006; Sultan et al., 2010, 2011).

Etant donné que les nouveaux neurones olfactifs reçoivent très tôt durant leur développement un grand nombre d'afférences centrifuges, plusieurs études ont évalué l'impact de ces systèmes sur la neurogenèse adulte olfactive. Par exemple, plusieurs auteurs montrent que l'activation ou des lésions du système cholinergique entraînent respectivement

une augmentation et une diminution de la neurogenèse adulte olfactive (Cooper-Kuhn et al., 2004; Kaneko et al., 2006). Il en est de même pour les afférences noradrénergiques qui sont nécessaires aux effets positifs d'un enrichissement olfactif (Veyrac et al., 2005, 2009) ou d'un apprentissage perceptif sur la survie des nouveaux neurones du BO (Moreno et al., 2012). Par ailleurs, les fibres centrifuges corticales ont aussi un rôle important dans la neurogenèse adulte car la baisse du nombre de synapses glutamatergiques chez des souris transgéniques au niveau des dendrites proximales des nouveaux neurones réduit le taux de neurogenèse adulte dans le bulbe (Kelsch et al., 2012).

B. Son rôle dans les fonctions olfactives

Étant donné que les nouveaux neurones ont des propriétés intrinsèques particulières et qu'ils sont sensibles au niveau de stimulations sensorielles, il a été naturellement supposé qu'ils pourraient jouer un rôle dans les fonctions olfactives. Par rapport à la neurogenèse adulte hippocampique, le rôle des neurones néoformés du BO dans le fonctionnement cérébral a été peu exploré. Toutefois, quatre fonctions principales sont aujourd'hui attribuées aux nouveaux neurones du BO.

B1. Rôle dans les réponses innées en lien avec le comportement social

Plusieurs études montrent que les nouveaux neurones olfactifs sont impliqués dans la formation de réponses innées aux odeurs qui sont déterminantes dans le comportement social. Par exemple, un blocage inductible du niveau de neurogenèse chez des souris transgéniques induit une altération de l'aversion pour l'odeur de renard (Sakamoto et al., 2011; Pan et al., 2012b). En effet, bien que les souris contrôle et les souris mutantes montrent une réaction de peur lors de l'exposition à cette odeur, seules les souris mutantes s'en approchent lorsqu'elle est associée à une récompense (Sakamoto et al., 2011). Dans cette même étude, les auteurs montrent aussi qu'à la suite de l'ablation des nouveaux neurones olfactifs, les souris mâles ont un comportement agressifs avec les femelles, alors qu'ils ne le sont habituellement qu'avec des souris du même sexe (Sakamoto et al., 2011). L'irradiation de la SVZ de souris femelles entraîne aussi des modifications de leur comportement social envers les mâles (Feierstein et al., 2010). Enfin, d'autres études chez la brebis montrent que la neurogenèse olfactive adulte a un rôle dans le traitement des odeurs maternelles. En effet les mères, chez qui la neurogenèse olfactive est réduite (injection d'Ara-C 1 mois avant la parturition), ne sont plus capables de distinguer leur propre agneau d'un agneau étranger, suggérant que l'établissement du comportement maternel chez les brebis met en jeu les nouveaux neurones olfactifs (Corona et al., 2018; pour revue sur l'implication des nouveaux neurones et les comportements maternels: Lévy et al., 2017).

B2. Rôle dans les processus de détection, de discrimination et de reconnaissance spontanée des odeurs

Différents travaux montrent que les nouveaux neurones sont impliqués dans les réponses spontanées liées aux odeurs. Par exemple, le blocage pharmacologique de la formation des nouveaux neurones âgés de 1 à 4 semaines avec de l'Ara-C augmente le seuil de détection d'odorants chez la souris (Breton-Provencher et al., 2009). Au contraire, la diminution du niveau de neurogenèse adulte par irradiation focale de la SVZ (Lazarini et al., 2009) ou l'augmentation de la survie des nouveaux neurones du même âge chez des souris transgéniques (Wang et al., 2015) n'ont montré aucun impact sur les capacités de détection des odeurs. Les différences observées pourraient être dues soit aux différents protocoles comportementaux utilisés, soit aux méthodes qui sont plus ou moins spécifiques du blocage de la neurogenèse.

La tâche d'habituation/déshabitude a été utilisée dans ce contexte afin de tester les capacités de discrimination spontanée des rongeurs. Dans une phase d'habituation, les animaux sont exposés plusieurs fois à une même odeur A qui devient de plus en plus familière en même temps que son temps d'exploration diminue au cours des expositions. Lors de la phase de déshabitude, une nouvelle odeur B est présentée. Si les animaux discriminent ces deux odeurs A et B, alors ils explorent plus l'odeur B qu'ils considèrent comme nouvelle. Au contraire, si les animaux ne discriminent pas A et B, ils explorent l'odeur B de la même façon que la première odeur A. Différents auteurs ont montré que des nouveaux neurones âgés de 2 à 8 semaines ne sont pas nécessaires pour la discrimination spontanée des odeurs, puisque le blocage de la neurogenèse adulte avec différentes techniques (irradiation focale, modèles transgéniques de souris, antimitotiques) n'a aucun impact sur les performances (Imayoshi et al., 2008a; Breton-Provencher et al., 2009; Lazarini et al., 2009; Pan et al., 2012b). Toutefois, si les nouveaux neurones ne semblent pas nécessaires, leur augmentation en nombre par l'émission de fréquences électromagnétiques de très faible amplitude (méthode ELFEF : *Exposure to extremely low-frequency electromagnetic fields*) permettrait d'améliorer les capacités de discrimination des souris (Mastrodonato et al., 2018), suggérant qu'ils contribuent tout de même à l'amélioration de la discrimination spontanée des odeurs.

Enfin, des études montrent que la neurogenèse adulte est impliquée dans la mémoire à court terme dans une tâche de reconnaissance d'odeurs. Dans cette tâche, les animaux sont exposés à une odeur qu'ils échantillonnent autant de temps qu'ils le souhaitent. Après un délai variable, généralement de quelques minutes à quelques heures, les animaux sont exposés une nouvelle fois à cette odeur. Comme pour les tâches de reconnaissance d'objets, si les animaux se souviennent de l'odeur, ils l'explorent moins, alors que s'ils ne s'en souviennent plus, le temps d'exploration augmente. Plusieurs auteurs ont montré que le blocage des nouveaux neurones de moins de 28 jours (Ara-C, modèle de souris transgéniques ou administration de cadmium) réduit significativement la rétention de cette mémoire olfactive de reconnaissance (Breton-Provencher et al., 2009; Pan et al., 2012b; Wang et al., 2020). Seule une étude ne retrouve pas ces mêmes effets suite à une irradiation focale de la SVZ (Lazarini et al., 2009). Plusieurs auteurs ont par ailleurs observé que l'augmentation de la survie des nouveaux neurones suite à un enrichissement olfactif, dans un modèle de souris *Knock-In* ou par

l'utilisation de la méthode ELFEF améliore considérablement la durée de rétention d'une mémoire olfactive à court terme (Rocheffort et al., 2002; Wang et al., 2015; Mastrodonato et al., 2018).

B3. Rôle dans l'apprentissage perceptif olfactif

L'apprentissage perceptif consiste en l'expérience répétée de stimulations olfactives sans renforcement. Il a pour conséquence d'améliorer les capacités de discrimination entre des odeurs proches qui sont souvent testées dans la tâche d'habituation/déshabituation.

Les rongeurs de laboratoire, hébergés dans des environnements relativement appauvris en odeurs, ont du mal à discriminer des odeurs proches comme des énantiomères ou des mélanges complexes d'odorants. La première étude dans ce domaine a testé l'impact d'un enrichissement avec des paires d'odeurs plus ou moins proches perceptivement, sur les performances ultérieures de discrimination olfactive. Les auteurs montrent qu'en plus d'augmenter la survie des nouveaux neurones olfactifs de 1 à 2 semaines, cette expérience perceptuelle améliore les capacités de discrimination des souris (Moreno et al., 2009). De plus, le blocage pharmacologique de la formation de ces nouveaux neurones avec l'antimitotique Ara-C empêche l'effet positif de l'enrichissement, suggérant que la neurogenèse est nécessaire à des processus assimilables à la séparation de pattern (Moreno et al., 2009). De manière intéressante, dans le même groupe, Jérémy Forest et collaborateurs montrent que la complexité de l'enrichissement en lui-même (avec 1, 2, 3 ou 6 paires d'odorants proches), influence différemment la neurogenèse adulte (Forest et al., 2020). Plus l'enrichissement est complexe, plus les nouveaux neurones âgés de 1 à 2 semaines présentent des épines dendritiques et expriment *Zif268*. De plus, l'inhibition sélective de l'activité des nouveaux neurones par optogénétique annule l'effet de l'enrichissement perceptif qu'il soit simple (avec 1 paire d'odeurs) ou complexe (avec 6 paires d'odeurs) (Forest et al., 2020). L'amélioration de la discrimination olfactive semble être par ailleurs liée au devenir des nouveaux neurones âgés de 1 à 2 semaines pendant l'apprentissage perceptif (Forest et al., 2019). En effet, les souris sont capables de discriminer deux odeurs proches jusqu'à 24 jours post-apprentissage, tant que le niveau d'activation des nouveaux neurones (expression de *Zif268*) est significativement différent de ceux du groupe de contrôle. Au contraire, les souris ne parviennent plus à discriminer les odeurs d'un premier enrichissement si elles sont soumises à un deuxième enrichissement avec de nouvelles odeurs la semaine suivante et ceci est corrélé à la diminution du nombre et de l'activation des nouveaux neurones de 1 à 2 semaines (Forest et al., 2019). Enfin, l'inhibition spécifique par optogénétique des nouveaux neurones de cet âge altère la mémoire de la première tâche sans affecter celle de la seconde, ce qui suggère que les neurones dans leur période critique d'intégration ne supporteraient qu'une seule trace de mémoire et que leur survie serait sensible aux interférences induites par de nouveaux apprentissages (Forest et al., 2019). D'autres travaux issus de la même équipe ont montré que l'activation spécifique du système cholinergique pendant l'enrichissement est suffisante pour obtenir les effets de l'apprentissage perceptif ainsi que l'augmentation de la survie des neurones néoformés de 4 à 28 jours (Schilit Nitenson et al., 2019).

Les apprentissages perceptifs se déroulent de façon relativement incidente sans que les odeurs n'aient acquis de signification comportementale particulière. Or, dans de nombreuses situations quotidiennes, le traitement ou la reconnaissance des odeurs sont souvent liés à une valeur acquise au travers des expériences vécues. Dans ce sens, différentes études ont testé le rôle des neurones néoformés olfactifs dans les processus d'apprentissage et de mémoire associative.

B4. Rôle dans l'apprentissage et la mémoire associative

Les apprentissages associatifs olfactifs consistent à associer des odeurs avec des renforcements de manière à leur conférer une signification et une valeur de signal. Généralement deux odeurs distinctes sont utilisées : l'une d'entre elles est associée à une récompense (eau, nourriture ou boisson sucrée), alors que l'autre est soit renforcée négativement, soit ne donne accès à aucune récompense. Il est possible dans ce type de tâche d'analyser l'évolution de l'apprentissage des associations odeur-récompense, de tester la capacité de discrimination entre deux odeurs et d'évaluer les performances de rétention de la mémoire. Le rôle de la neurogenèse olfactive dans l'apprentissage associatif a fait l'objet de débats dans la littérature en raison de résultats obtenus contradictoires.

D'un côté, la réduction de la neurogenèse adulte olfactive chez des modèles de souris génétiquement modifiées (Imayoshi et al., 2008a) ou par injection d'un agent antiméiotique (Breton-Provencher et al., 2009) n'a révélé aucun effet sur l'apprentissage ou la mémoire à long terme. Dans le même sens, Aurélie Mouret et collaborateurs montrent que l'augmentation de la survie des nouveaux neurones de 2 semaines par inhibition pharmacologique de la voie des caspases, n'a d'incidence ni sur l'apprentissage, ni sur le test de rappel 1 ou 9 jours après (Mouret et al., 2009).

D'un autre côté, l'utilisation de techniques d'irradiation de la SVZ (Lazarini et al., 2009), d'administration d'antiméiotiques (Sultan et al., 2010) ou de cadmium (Wang et al., 2020) ne montrent aucun impact sur les performances d'apprentissage associatif, mais ont un effet sur la rétention à long et très long terme de la mémoire (de 5 jours à 3 mois selon les études). Une étude montre d'ailleurs que si les nouveaux neurones âgés de 3 semaines pendant l'encodage sont éliminés après l'apprentissage, des déficits de rétention mnésique sont observés après 5 jours (Arruda-Carvalho et al., 2014). Dans le même sens, Sultan et collaborateurs observent que l'injection d'un agoniste des récepteurs NMDA, 30 minutes avant l'apprentissage, améliore les performances lors de l'encodage ainsi que les capacités de rétention jusqu'à 90 jours (Sultan et al., 2010). Il en est de même lorsque les nouveaux neurones du BO âgés de 3 mois sont stimulés par optogénétique (Alonso et al., 2012).

Les différents résultats obtenus pourraient être expliqués par le type de paradigme comportemental utilisé. En effet, les premières études ont utilisé un conditionnement considéré comme non-opérant (Imayoshi et al., 2008a; Breton-Provencher et al., 2009; Mouret et al., 2009), alors que les publications ultérieures ont plutôt utilisé une tâche dite opérante qui implique des processus différents (Lazarini et al., 2009; Sultan et al., 2010; Arruda-Carvalho et al., 2014; Wang et al., 2020). D'ailleurs, une comparaison directe du rôle des nouveaux

neurones dans ces deux types d'apprentissage a confirmé cette hypothèse (Mandairon et al., 2011). L'implication des nouveaux neurones lors d'un apprentissage associatif pourrait aussi varier en fonction de leur âge ou des d'odeurs à discriminer. Laure Belnoue et collaborateurs montrent, en effet, que contrairement aux nouveaux neurones âgés de 2 semaines, ceux de 5 et 9 semaines sont activés préférentiellement par un apprentissage de type Go-No Go (Belnoue et al., 2011). Les nouveaux neurones olfactifs seraient par ailleurs majoritairement recrutés lorsque les odeurs à discriminer sont perceptivement proches (Pan et al., 2012b; Wang et al., 2015; Li et al., 2018).

Enfin, seules deux études ont testé le rôle de la neurogenèse olfactive adulte dans des apprentissages de conditionnement de peur à l'odeur. Dans la première, Matthew T. Valley et collaborateurs montrent que l'irradiation de la SVZ, 3 à 8 mois avant un conditionnement n'a pas d'impact sur l'apprentissage, alors que le délai de rétention de cette mémoire émotionnelle est altérée après 1 et 3 jours (Valley et al., 2009). Dans la seconde, Alexander V. Kedrov et collaborateurs montrent que les nouveaux interneurons âgés de 2, 4 ou 6 semaines ne sont pas activés (expression de c-Fos) durant l'encodage, alors qu'ils sont recrutés lors du rappel à long (3 jours) et à très long terme (14 jours) (Kedrov et al., 2019).

C. Neurogenèse adulte olfactive et hippocampique : des similitudes ou des différences ?

A priori, le GD et le BO sont deux aires dont la fonction est différente au sein du cerveau. Le GD est une aire cérébrale hautement intégrative et associative qui reçoit des informations sensorielles très diverses, tant par leur nature que par les structures qui les transfèrent à l'hippocampe. Le BO, quant à lui, est le premier relais cortical dans le traitement d'une information spécialisée, puisqu'il encode les stimulations olfactives.

Cependant, force est de constater que beaucoup de caractéristiques anatomiques et fonctionnelles les rapprochent. Ces deux aires sont importantes autant pour l'encodage que pour la mémorisation d'informations. Elles sont fortement impliquées dans les processus de séparation de pattern et font partie intégrante, toutes deux, des circuits de la mémoire. Les mécanismes de plasticité qui servent de support à ces processus cognitifs sont aussi relativement similaires. L'intégration de l'information est accomplie par des cellules principales dont l'activité est modulée en retour par des interneurons. Ces derniers sont en plus la cible principale de retours corticaux distants et des systèmes neuromodulateurs : ils ont un rôle clé dans l'affinement des informations traitées. En étant à la fois une porte d'entrée principale et le carrefour de nombreuses aires cérébrales, le BO et le GD ont un statut particulier d'interface dans le traitement de l'information au sein des réseaux dont ils font partie. En effet, alors que le GD reçoit des informations corticales et sous corticales, il permet avec l'aire CA3 un traitement plus précis des informations avant qu'elles atteignent les aires cérébrales en aval. Le BO, quant à lui, est le premier intermédiaire dans le traitement des informations olfactives, mais avant de les transmettre à un large réseau cérébral, il intègre aux messages olfactifs

d'autres caractéristiques importantes qui leurs sont associées (hédonicité, valeur de signal acquise, *etc.*).

La formation de nouveaux neurones à l'âge adulte est une autre caractéristique importante commune à ces deux structures car elle permet d'ajouter un niveau de plasticité supplémentaire aux réseaux neuronaux préexistants. La localisation et l'organisation des niches neurogéniques, la migration (distante *versus* locale), la nature même des neurones néoformés qui s'intègrent (interneurones inhibiteurs *versus* neurones glutamatergiques) et leur maturation fonctionnelle en lien avec le réseau cérébral et local (écouter ce qui vient d'ailleurs avant de parler *versus* traiter l'information locale avant d'écouter les influences extérieures) sont très différentes. Cependant dans les deux cas, les nouveaux neurones sont **(1)** directement ou indirectement la cible privilégiée des informations provenant d'autres aires cérébrales, **(2)** très sensibles à toutes modifications d'activité ou changements environnementaux et **(3)** sont finement et spécifiquement sélectionnés pour mourir ou survivre à long terme et participer à des fonctions similaires de séparation de pattern (discrimination olfactive *versus* spatiale/contextuelle), d'apprentissage (olfactif associatif *versus* spatial et contextuel) et de mémoire à court et à long terme.

LES QUESTIONS QUI SE POSENT SUR LE RÔLE RESPECTIF DE LA NEUROGENÈSE ADULTE OLFACTIVE ET HIPPOCAMPIQUE DANS LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE ?

Le nombre exponentiel d'études publiées ces 20 dernières années sur les mécanismes qui sous-tendent la neurogenèse adulte a fait grandir l'espoir d'utiliser cette nouvelle forme de plasticité comme une stratégie thérapeutique prometteuse pour endiguer certaines pathologies. Cependant, de nombreux défis doivent être relevés pour transférer nos connaissances de l'animal à l'Homme, et d'importantes questions sur le rôle des nouveaux neurones dans des fonctions cognitives complexes doivent être encore élucidées.

Tout d'abord, l'implication des nouveaux neurones dans l'apprentissage, la mémoire et la discrimination d'informations proches, ou séparation de pattern, a été étudiée uniquement pour des formes simples de mémoire et en utilisant chez l'animal des tâches comportementales demandant de l'entraînement et relativement éloignées des situations naturellement rencontrées chez l'animal. Paradoxalement, le rôle de la neurogenèse adulte n'a jamais été exploré pour une mémoire incidente, quotidiennement utilisée, complexe en termes d'intégration et de séparation d'informations proches. Ensuite, la plupart des études ont porté leur attention sur le rôle de la neurogenèse adulte dans l'encodage et les phases précoces de consolidation de la mémoire. Or, l'intégration constante de nouveaux neurones dans les circuits neuronaux préexistants pourrait jouer un rôle clé dans le remodelage de la mémoire, en particulier lors de sa consolidation à très long terme. Enfin, les processus de neurogenèse adulte dans le BO et le GD sont souvent comparés théoriquement en termes de mécanismes de régulation et de fonctions jouées, mais ils n'ont jamais été étudiés au travers du même paradigme expérimental.

Le fait d'étudier ces deux formes de neurogenèse adulte de façon concomitante et comparative devrait fournir des informations cruciales pour comprendre comment et pourquoi ce type particulier de plasticité cérébrale est un support des fonctions de la mémoire. Ceci indépendamment pour chacune de ces formes de la neurogenèse, mais aussi quand elles façonnent ensemble la formation, le stockage et la dynamique de la mémoire.

OBJECTIFS DE LA THÈSE

Comme nous l'avons décrit dans l'introduction de la thèse, la mémoire épisodique nous permet de former une représentation unique d'un évènement vécu en intégrant ce qu'il s'est passé (« Quoi »), à quel endroit (« Où ») et dans quel contexte spatio-temporel (« Quand/Dans quel contexte »). Cette mémoire, complexe en termes d'intégration d'informations multisensorielles, se forme de manière incidente et sans entraînement. Elle nous permet toutefois de singulariser des épisodes de vie mêmes très proches et de s'en rappeler à très long terme. Cet ensemble de caractéristiques n'a jamais été modélisé simultanément chez l'animal, ce qui limite selon nous **la recherche des mécanismes sous-tendant la formation, le stockage et le rappel de ces souvenirs anciens** si particuliers chez l'humain.

La consolidation et le rappel à très long terme des mémoires déclaratives impliquent un réseau cérébral hippocampo-cortical spatialement distribué. La compréhension de l'organisation et du recrutement des différentes aires de ce réseau en fonction du type d'informations susceptibles d'être rappelées ainsi que des processus qui président la transformation du souvenir au cours du temps, restent des enjeux majeurs pour lesquels la mémoire épisodique occupe une place privilégiée.

Parmi les différents mécanismes de plasticité liés à l'apprentissage et à la mémoire, la neurogenèse adulte présente dans le BO et le GD de l'hippocampe a un rôle reconnu dans différentes étapes de la consolidation mnésique. Cependant, **l'implication spécifique des nouveaux neurones** de ces deux régions cérébrales très différentes n'a jamais été ni étudiée, ni comparée dans le cadre d'une mémoire épisodique. Mon travail de thèse s'inscrit dans ce contexte.

Le premier objectif de mon travail a été de caractériser de façon exhaustive le devenir d'une mémoire épisodique ancienne grâce à un nouveau paradigme comportemental récemment développé dans l'équipe qui préserve les principales caractéristiques de la mémoire épisodique humaine. Dans cette tâche, les rats sont exposés de façon ponctuelle à deux épisodes de vie durant lesquels ils forment une mémoire épisodique associant des informations olfactives, spatiales et contextuelles. En faisant varier les conditions de rappel et en utilisant des outils d'analyse approfondie du comportement et de modélisation, j'ai déterminé la capacité des animaux à former durablement la mémoire d'un épisode de vie. J'ai analysé son contenu, sa susceptibilité face à une situation d'interférences lors du rappel, et tenté d'identifier l'origine de sa variabilité individuelle.

Le deuxième objectif a été de déterminer les réseaux cérébraux associés au rappel d'une mémoire épisodique ancienne en fonction de son contenu. Pour cela, j'ai réalisé une analyse exhaustive en imagerie cellulaire de l'expression de gènes immédiats précoces *c-Fos* et *Zif268* dans 23 régions cérébrales de rats ayant différents profils mnésiques lors du rappel. Grâce à des outils de la théorie des graphes, j'ai également comparé la connectivité fonctionnelle au sein de ce réseau en fonction de ce que les animaux ont gardé du souvenir.

Le troisième objectif a consisté à déterminer l'implication de la neurogenèse adulte olfactive et hippocampique dans la formation et le rappel d'une mémoire épisodique ancienne. En utilisant des techniques d'imagerie cellulaire des nouveaux neurones âgés de 2 à 3 semaines

durant l'encodage, j'ai analysé leur survie ainsi que leur recrutement spécifique lors du rappel à très long terme, et ce en fonction du contenu du souvenir.

Le quatrième objectif a consisté à utiliser un nouveau modèle d'irradiation cérébrale focale avec un système SARRP (*Small Animal Radiation Research Platform*), pour déterminer l'impact d'un blocage de la neurogenèse olfactive *versus* hippocampique sur les performances d'encodage et de rappel d'une mémoire épisodique ancienne.

L'étude 1 présente les résultats des objectifs 1 et 2.

L'étude 2 présente les résultats des objectifs 3 et 4.

RÉSULTATS

ETUDE 1. CARACTÉRISTIQUES COMPORTEMENTALES ET RÉSEAUX DE LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE CHEZ LE RAT

Le **premier objectif** de la thèse a été de caractériser la mémoire épisodique ancienne chez le rat en utilisant l'EpisodicTask, la tâche comportementale développée récemment dans notre équipe. Grâce à une étude comportementale approfondie et en utilisant une analyse de modélisation, nous avons déterminé **(1)** si il était possible d'avoir chez le rat une rétention à très long terme d'un souvenir épisodique 30 jours après l'encodage des épisodes, **(2)** si le contenu informationnel du souvenir épisodique était équivalent pour tous les rats, **(3)** si les différents profils du souvenir épisodique observés lors du rappel étaient corrélés à l'expérience individuellement vécue lors de l'encodage des épisodes et **(4)** si cette mémoire épisodique ancienne était suffisamment robuste pour faire face aux interférences potentiellement rencontrées lors du rappel.

Le **second objectif** de la thèse a été de déterminer les réseaux cérébraux qui sous-tendent le rappel d'une mémoire épisodique ancienne en fonction de son contenu. Au travers d'une analyse en imagerie cellulaire des gènes précoces *c-Fos* et *Zif268*, nous avons caractérisé les régions cérébrales impliquées lors du rappel épisodique en fonction des profils de mémoire observés. En appliquant une méthode de mesure de la connectivité fonctionnelle, nous avons enfin déterminé quel était la coopération des régions cérébrales impliquées dans le rappel des différents types de souvenir.

I. OBJECTIF 1 : LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE CHEZ LE RAT

A. Matériels et Méthodes

A1. Animaux

Toutes les expériences sont réalisées conformément à la directive européenne 2010/63/UE relative aux soins et à l'utilisation des animaux de laboratoire et ont reçu l'autorisation du Ministère Français de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (n°APAFIS #7201-2016101213348550). L'étude a été réalisée sur 34 rats mâles Long Evans (*Charles River Laboratories*, 8 semaines, 296 ± 22 g au début du protocole comportemental), élevés en groupes de deux, trois ou quatre dans un environnement contrôlé en température (20-24°C), pression (10-20Pa), hygrométrie ($55 \pm 10\%$) et lumière (cycle nyctéméral : lumière 7h-19h). Les expériences se déroulent pendant la période de lumière entre 8h et 18h. Les animaux ont accès *ad libitum* à la nourriture mais leur accès à la boisson est contrôlé. Ce contrôle est installé progressivement en réduisant pendant sept jours le temps

d'accès quotidien à l'eau à deux sessions de 40 minutes (à 9h et 18h) (Allerborn, 2016). Pendant les jours d'expérimentation, les rats s'hydratent entre 20 et 40 minutes dans l'enceinte expérimentale et 40 minutes supplémentaires dans leur cage d'hébergement. La masse hebdomadaire des animaux ainsi que la quantité d'eau bue quotidiennement sont contrôlées afin de s'assurer du bien-être des animaux tout au long de l'expérience. Enfin, pour limiter l'impact du stress lors de la tâche de mémoire épisodique (Gagnon and Wagner, 2016), les rats sont manipulés deux fois dans l'animalerie puis dans la salle d'expérimentation les deux semaines précédant l'expérience.

A2. Dispositif expérimental : l'EpisodiCage

Le dispositif expérimental et son fonctionnement ont été décrits précédemment dans deux papiers publiés par l'équipe (Veyrac et al., 2015; Allerborn et al., 2016).

➤ *Fonctionnement de l'EpisodiCage*

Conçue par l'équipe CMO en collaboration avec Belkacem Messaoudi (CRNL), l'**EpisodiCage** est une arène expérimentale rectangulaire en polychlorure de vinyle (60 x 35 x 40 cm) équipée de **quatre ports à odeur** de 5 cm de diamètre (**FIGURE 33.A**). Chacun d'eux est associé à une **pipette rétractable**, placée 1 cm en dessous et qui permet de délivrer différentes boissons (**FIGURE 33.B**). Deux olfactomètres conçus par l'équipe permettent la circulation continue d'air pur dans les quatre ports ainsi que la diffusion ponctuelle contrôlée en concentration et en durée d'un odorant. Cette stimulation olfactive reste confinée au sein du port grâce à un système de ré-aspiration continu de l'air. Le plancher de l'arène est amovible et permet d'introduire des sols d'apparences et les textures différentes (**FIGURE 33.C**). La présence d'un vidéoprojecteur au-dessus de l'enceinte et de deux haut-parleurs permettent de modifier l'aspect visuel de la cage ainsi que le contexte sonore. Toutes ces options ajoutées à la possibilité d'introduire ou non des objets dans l'enceinte permettent de placer les animaux dans des contextes environnementaux multisensoriels variés et riches, plus ou moins proches en fonction des besoins de l'expérience.

L'exploration libre de l'environnement par l'animal se décompose en une succession de visites des ports. Lorsqu'un rat fait une **visite** ou **nosepoke** (**FIGURE 33.D**), un changement de capacitance électrique induit la détection de sa présence. S'en suit immédiatement la diffusion ou non d'une odeur et, après un délai prédéfini (ici 3 secondes), l'entrée de la pipette dans l'enceinte pour une durée limitée de 10 secondes. Dès le premier **coup de langue** ou **lick** du rat sur la pipette, un autre système capacitif déclenche la mise en route d'une pompe qui délivre un volume calibré de solution (0.006ml). Une fois la pipette sortie de l'EpisodiCage, l'odeur cesse d'être diffusée, la pipette est rincée et le rat peut, quand il le souhaite, activer de nouveau un des quatre ports à odeur pour une nouvelle visite.

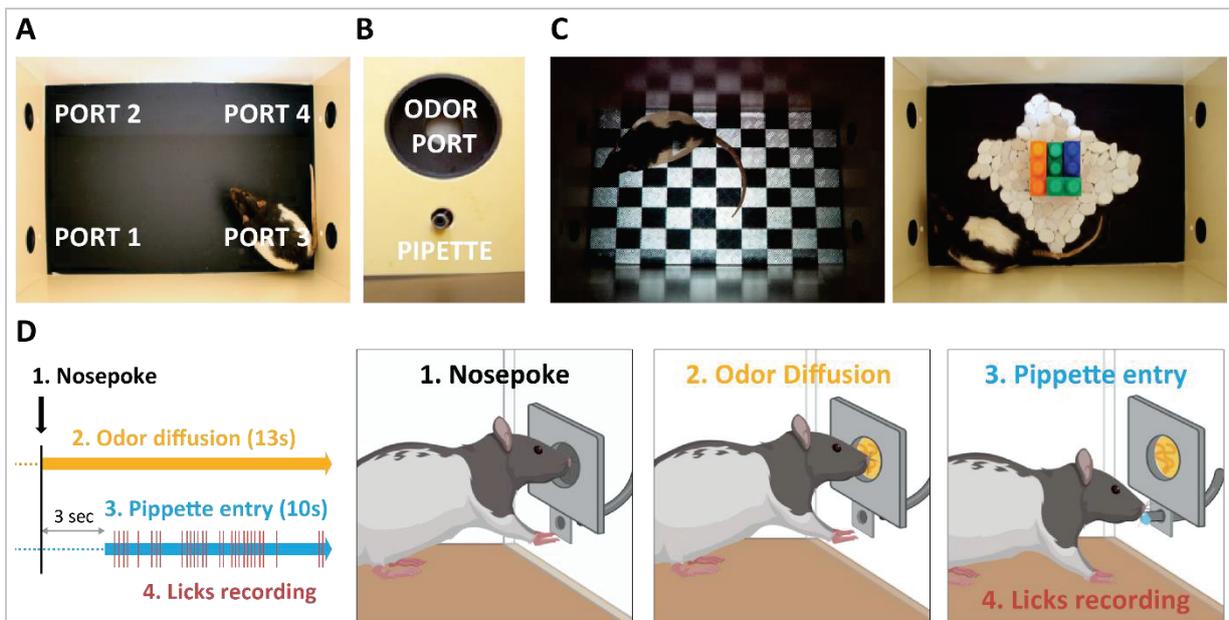


FIGURE 33. PRÉSENTATION DE L'ÉPISCAGE

(A, B, C) Photographies de l'Épiscage. (A) Vue du dessus de l'Épiscage. Cette enceinte rectangulaire est constituée de quatre ports à odeurs (ronds noirs) dans lesquels de l'air pur est diffusé en permanence. Des olfactomètres permettent la diffusion contrôlée dans le temps et confinée d'odorants dans ces ports. (B) Chaque port à odeurs est associé à une pipette motorisée qui est accessible ou non dans l'Épiscage. (C) Le contexte de l'expérience peut être modifié grâce au changement d'apparence du sol (vidéo-projection de motifs visuels, utilisation de différents matériaux), à la diffusion de sons, à la variation de l'éclairage de la pièce et à l'introduction d'objets (à gauche : contexte de l'épisode E1 et à droite contexte de l'épisode E2). (D) Déroulement d'une visite. Lorsqu'un rat visite un port (1. Nosepoke), la détection de son museau induit immédiatement la diffusion d'une odeur dans le port (2. Odor Diffusion). Trois secondes après le début de l'odeur, la pipette associée au port est rendue accessible dans l'Épiscage (3. Pipette entry). Le rat peut boire pendant 10 secondes et chaque coup de langue est enregistré (4. Licks recording). La pipette sort ensuite de l'enceinte expérimentale en même temps que l'odeur cesse d'être diffusée dans le port. Après un intervalle de quelques secondes, nécessaire au rinçage de la pipette, l'animal peut quand il veut réactiver un des 4 ports à odeurs, ce qui constituera une nouvelle visite.

➤ *Contrôle des paramètres et données recueillies*

Le comportement de l'animal est filmé par cinq caméras présentes au-dessus de l'Épiscage, puis analysé avec le logiciel *Volcan* (Marc Thévenet, CRNL). Le logiciel informatique *Box* (Belkacem Messaoudi, CRNL) permet de contrôler tous les paramètres de fonctionnement de l'olfactomètre, des ports à odeurs et des pipettes. Ainsi, il est possible de choisir (1) les ports qui seront actifs ou non dans une session, (2) l'odorant qui sera diffusé ou non dans un port à odeur à la suite d'une visite, (3) la durée de diffusion et la concentration de cet odorant, (4) le délai entre le *nosepoke* et l'entrée de la pipette dans l'enceinte ainsi que (5) la durée totale d'accessibilité de la pipette et donc la fin d'une visite. Toutes les visites des ports (entrée/sortie du museau) et les coups de langue effectués sur les pipettes sont enregistrés et permettent de reconstruire très précisément ce qu'il s'est passé au cours du temps (fréquences des échantillonnages de l'odeur, distribution temporelle des coups de langue) (FIGURE 33.D). L'activité des différents capteurs est ensuite synchronisée avec les données vidéo grâce au logiciel *Neurolabscope* (Samuel Gracia, CRNL).

➤ *Odorants et boissons*

Les odorants (Sigma-Aldrich, France) qui sont diffusés par les olfactomètres, sont stockés dans des tubes Pyrex® (VS Technologies, France) contenant des granules microporeux capables d'absorber les odorants et d'assurer leur diffusion à une pression de vapeur saturante constante. Le réglage des olfactomètres permet d'ajuster pour chaque odorant le pourcentage de vapeur saturante introduit dans l'air vecteur. Pour chaque phase du protocole, différents odorants sont utilisés : le géraniol (#163333) et l'eugénol (#E51791) pour la phase d'habituation et le D-carvone (#435759), l'isoamylacétate (#W205508), le trans-anéthole (#117870) et le citral (#W230308) pour les épisodes. Selon les phases de la tâche, les boissons accessibles sur les pipettes sont de l'eau, de l'eau sucrée (saccharose 6%, Sigma-Aldrich, France) ou de l'eau amère (quinine 0,06%, Sigma-Aldrich, France).

A3. Procédure comportementale : l'EpisodicTask

Après différentes phases d'habituation durant lesquelles les rats comprennent le fonctionnement de l'EpisodiCage, ils sont soumis à trois sessions routinières qui se déroulent dans version neutre de l'EpisodiCage. Ils sont ensuite exposés de manière limitée à deux épisodes de vie multisensoriels (FIGURE 34). La qualité et le contenu de la mémoire épisodique des rats est testée à très long terme dans différentes situations de rappel, soit 30 jours après l'encodage.

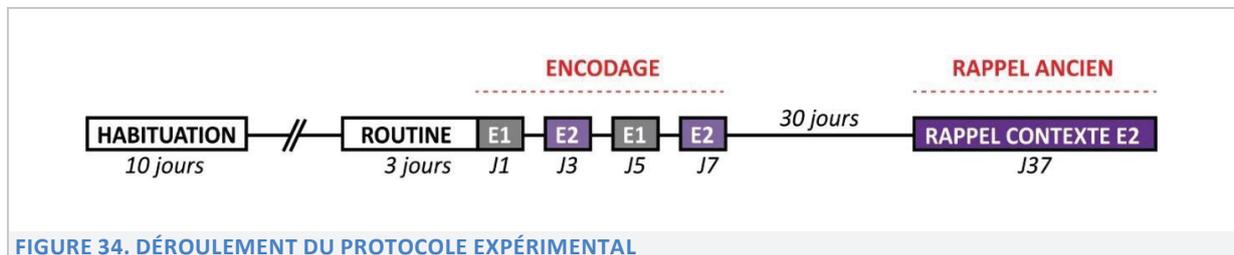
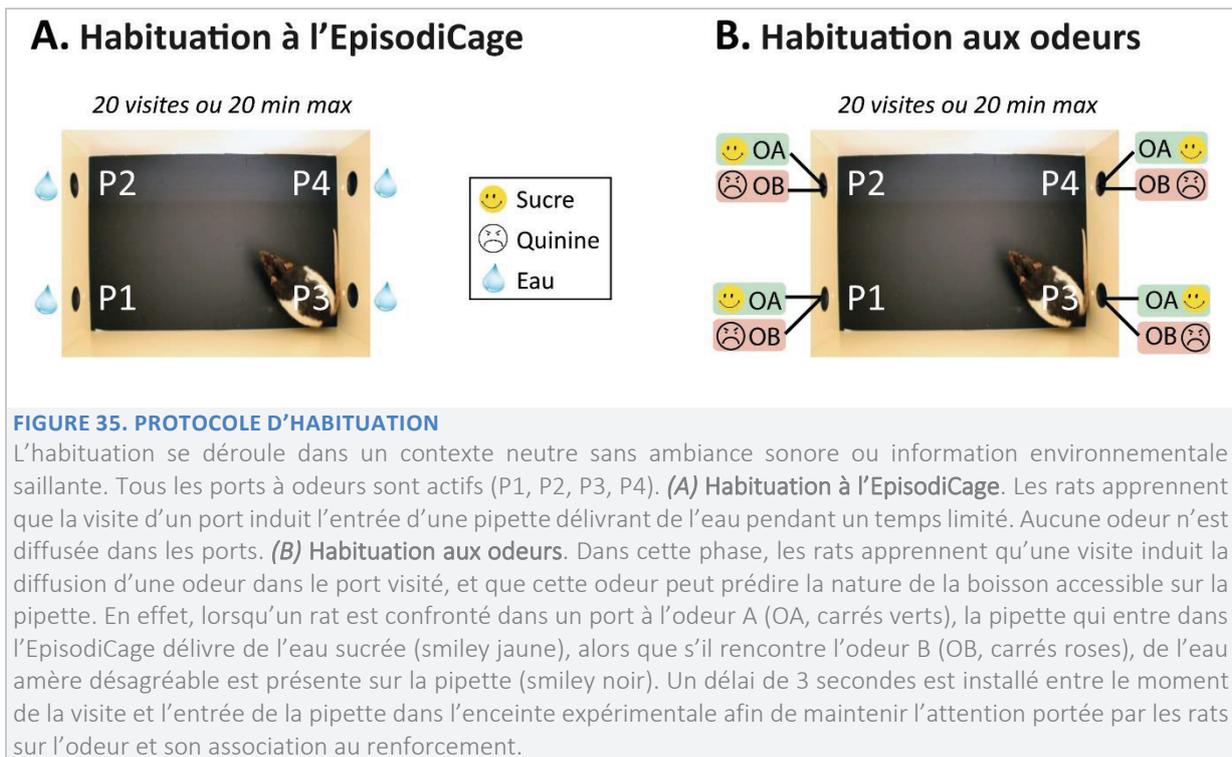


FIGURE 34. DÉROULEMENT DU PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

➤ *Habituation à l'EpisodiCage et aux odeurs*

L'habituation est divisée en deux phases (FIGURE 35) : une **habituation à l'EpisodiCage** (6 sessions sur 6 jours) et une **habituation aux odeurs** (4 sessions sur 4 jours). Pour ces deux phases, le contexte environnemental de l'enceinte est neutre : le sol est noir et lisse, aucun objet n'est présent dans l'arène, aucune musique n'est émise par les haut-parleurs et les quatre ports à odeur sont actifs.



L'habituation à l'EpisodiCage (**FIGURE 35.A**) permet aux rats d'apprendre que la visite d'un port active l'entrée d'une pipette sur laquelle ils peuvent boire de l'eau pendant une durée limitée. Durant cette phase, aucune odeur n'est diffusée dans les ports. Le premier jour, les rats explorent l'enceinte par groupe de deux et peuvent s'hydrater pendant 15 minutes comme ils le souhaitent sur les quatre pipettes qui restent accessibles en permanence. Le deuxième jour, les rats sont seuls dans l'enceinte et déclenchent l'entrée des pipettes *via* les visites qu'ils font sur les différents ports. Les quatre jours suivants, des sessions d'une durée similaire permettent aux rats d'apprendre à attendre l'arrivée de la pipette associée à la visite du port avant de faire une nouvelle visite. Pour cela, la durée d'accès de la pipette est diminuée de 20 à 10 secondes et un délai de 1 et de 2 secondes entre le *nosepoke* et l'arrivée de la pipette est installé les deux derniers jours. C'est aussi le moment où lorsqu'un rat a activé un port à odeur, les autres sont inactivés temporairement.

L'habituation aux odeurs (**FIGURE 35.B**) permet ensuite aux rats de comprendre que la diffusion d'un odorant dans un port peut être un indice du type de boisson accessible sur la pipette associée (eau sucrée ou amère). Pendant quatre sessions identiques, les rats peuvent faire jusqu'à 20 visites sur les ports de leur choix en 20 minutes maximum. Deux odorants, le géraniole et l'eugénol sont utilisés dans cette phase et sont associés respectivement à de l'eau sucrée et de l'eau amère (quinine). A chaque essai, l'une des deux odeurs est délivrée de manière pseudo-aléatoire sur un des quatre ports. Un délai de 3 secondes est installé entre le *nosepoke* et l'entrée de la pipette afin que les rats maintiennent leur attention sur les odorants associés aux renforcements.

➤ *Sessions de Routine (R)*

Une fois cette phase d'habituation terminée, les rats sont placés durant 3 jours dans une situation dite de « routine » dans laquelle l'environnement est neutre et parfaitement maîtrisé par l'animal (**FIGURE 35.A**). Dans ce contexte, les quatre ports à odeurs sont actifs mais ne diffusent aucun odorant et les pipettes qui entrent dans l'enceinte 3 secondes après un *nosepoke* délivrent de l'eau pour une durée de 10 secondes. Les rats restent dans cette situation pour une durée maximale de 20 minutes ou de 24 visites réalisées.

➤ *Exposition limitée à deux épisodes de vie distincts (E1 et E2)*

Le protocole de mémoire épisodique à proprement parler consiste en l'expérience de deux épisodes de vie distincts (notés E1 et E2, 12-24 visites, 40 minutes maximum) donnant aux animaux l'opportunité de former une mémoire de type « *What - Where - Which Context* » (**FIGURE 36.A**). Afin d'augmenter le nombre de rats qui mémorisent les informations épisodiques à long terme (Veyrac et al., 2015), les rats sont exposés deux fois à chaque épisode avec une journée de repos entre chaque présentation. Chaque épisode de vie est caractérisé par une association unique de ports actifs, d'odeurs et d'informations contextuelles différentes (**FIGURE 36.B**). Les deux versions de l'enceinte expérimentale utilisées se distinguent clairement par plusieurs éléments : revêtement et texture du sol (gris métallique ou noir, lisse ou rugueux), motifs visuels et présence d'objets sur le sol spécifiques (projection de damiers noirs et blancs ou présence d'une maison et de galets) et ambiances sonores et lumineuses distinctes (chant de grillons et faible luminosité ou musique de piano et luminosité importante). De plus, contrairement aux sessions de routine, seuls deux des quatre ports de la cage peuvent être activés par le rat pendant cette phase (**FIGURE 36.B**) : les ports P2 et P3 pour E1, et les ports P1 et P4 pour E2. Une fois activé, un port diffuse un des deux odorants spécifiques de chaque épisode : le D-carvone (O1) ou l'isoamylacétate (O2) pour E1 et l'anéthol (O3) ou le citral (O4) pour E2. Bien que la séquence d'odorant diffusé sur chaque port soit prédéfinie, il est important de noter que le rat choisi lui-même les ports qu'il visite. Par conséquent, l'expérience acquise durant chaque épisode est propre à chaque animal.

Au travers de leur exploration spontanée et non dirigée, les rats découvrent que dans chaque environnement (*Which Context*), une récompense d'eau sucrée est accessible exclusivement lorsqu'une odeur précise (*What*) est diffusée à un emplacement unique (*Where*) (**FIGURE 36.B**). En effet, lorsqu'un rat active le **bon port** (P+) d'un contexte précis, une odeur est renforcée positivement (O+ ; eau sucrée) alors que l'autre odeur est associée négativement à l'eau amère (O- ; quinine). En revanche, sur le **mauvais port** de ce contexte (P-), quelle que soit l'odeur présentée (O+ ou O-), seule de la quinine est délivrée. Ainsi, il existe pour chaque épisode (*Which Context*) quatre configurations place-odeur (*What-Where*). Parmi ces configurations, une seule permet d'accéder à l'eau sucrée (configuration P+O+), alors que les trois autres (P+O-, P-O+, P-O-) donnent accès à la quinine. L'expérience agréable de la boisson sucrée est donc basée sur la construction d'une représentation combinant les trois informations épisodiques.

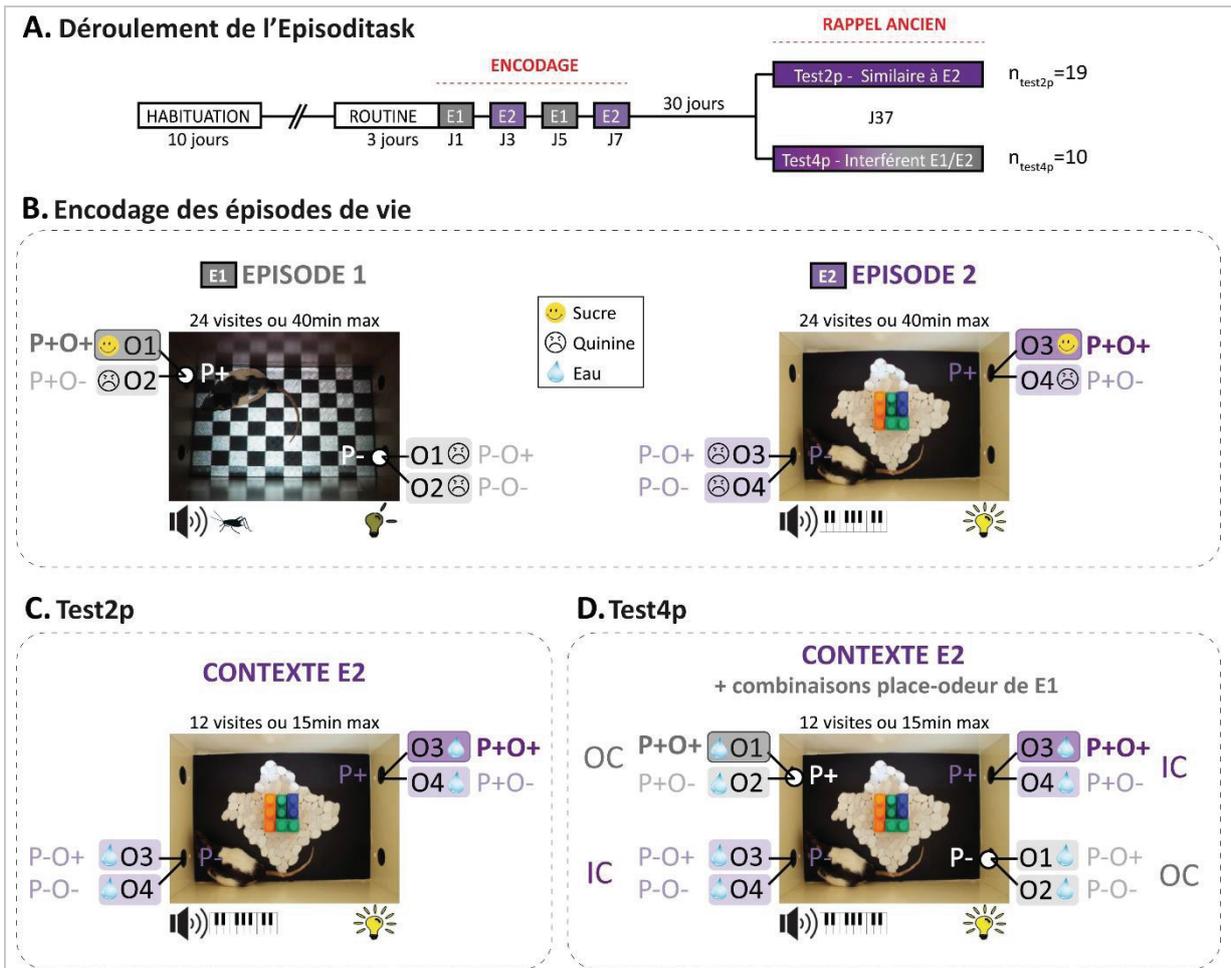


FIGURE 36. PROTOCOLE DE L'ÉPISODICTASK

(A) Déroulement du protocole. Après une phase d'habituation au fonctionnement de l'enceinte expérimentale, les rats sont exposés deux fois à deux épisodes de vie distincts : l'épisode E1 (gris) et E2 (violet). Pour tester le contenu de leur souvenir à très long terme, les rats sont soumis après 30 jours à une session de rappel de E2. Un premier groupe est placé dans une situation rigoureusement similaire à celle de l'épisode E2 alors que le second est placé dans une situation de rappel plus complexe et interférente. (B) Déroulement des épisodes de vie. Les épisodes (exploration maximale de 24 visites ou 40 minutes) sont dissociables par leur contexte environnemental (*Which Context*), la localisation des ports actifs (*Where*) et les odeurs qui y sont diffusées (*What*). **Episode E1** : faible luminosité, projection contrastée (damier) sur le sol gris et rugueux, chant de grillons, et seuls les ports 2 (P2) et 3 (P3) diffusent soit le D-Carvone (O1), soit l'isoamylacétate (O2). **Episode E2** : sol noir lisse, présence d'objets (maison + galets), forte luminosité, musique de piano, seuls les ports 1 (P1) et 4 (P4) sont actifs et délivrent soit de l'anéthol (O3), soit du citral (O4). Pendant l'exploration qu'ils font de chaque épisode, les rats rencontrent au total quatre configurations place-odeur différentes. La récompense d'eau sucrée (smiley jaune) n'est accessible que sur la configuration P+O+ (O1 sur le port 2 pour E1 ; O3 sur le port 4 pour E2) alors que les trois autres délivrent de la quinine (smiley noir ; P+O- : place correcte, odeur incorrecte ; P-O+ : place incorrecte, odeur correcte ; P-O- : place et odeur incorrectes). Pour chaque épisode, les rats encodent une combinaison unique d'informations de type *What-Where-Which Context*. (C, D) Tests de rappel épisodique à très long terme. Pour évaluer les informations que les rats ont mémorisées à très long terme, deux tests différents sont réalisés sur deux groupes de rats. Dans les deux cas, le sucre et la quinine sont remplacés par de l'eau. (C) Le premier groupe ($n_{\text{Test2p}}=19$) est replacé dans une situation strictement similaire à E2. Ce test est appelé test de rappel à deux ports (Test2p). (D) Le second groupe ($n_{\text{Test4p}}=10$) est soumis à un test dit à quatre ports plus interférent (Test4p), puisqu'il présente tous les éléments de E2 appartenant au bon contexte (contexte, odeurs et ports ; IC : *In Context*) ainsi que les quatre combinaisons place-odeur de E1 (OC : *Out of Context*).

➤ *Test de rappel à très long terme de l'épisode E2 (Test2p et Lt4p)*

Afin d'évaluer la mémoire épisodique des rats à très long terme, un test de rappel de l'épisode E2 (12 essais - 15 min) est proposé 30 jours après la phase d'encodage épisodique (**FIGURE 36.C**). Le contexte sensoriel testé correspond à celui de l'épisode E2, mais cette fois les solutions sucrée et amère sont remplacées par de l'eau. Cette procédure de type *probe-test* nous permet ainsi de déterminer ce que l'animal a mémorisé et évite le réapprentissage. Nous faisons l'hypothèse que plus un animal donne de coups de langue sur une configuration donnée, plus il est convaincu que l'odeur présentée à cette place était associée au sucre pendant l'encodage. A l'inverse, s'il évite de boire sur une pipette malgré la présence d'eau, il se souvient que la configuration rencontrée était précédemment associée à la quinine. **Pour un premier groupe de rats** (groupe épisodique Test2p, $n_{\text{Test2p}}=19$) nous avons utilisé un test de rappel à deux ports (Test2p) durant lequel les animaux sont replacés dans une situation strictement identique à celle rencontrée durant l'épisode E2 (**FIGURE 36.C**) : seuls les ports P1 (P-) et P4 (P+) sont actifs et délivrent soit de l'anéthol (O+), soit du citral (O-). **Pour le second groupe de rats** (groupe épisodique Test4p, $n_{\text{Test4p}}=10$), en plus de toutes les informations odeurs/places/contexte de l'épisode E2, les configurations place-odeur de l'épisode E1 sont aussi accessibles (P2/P3, D-carvone/isoamylacétate) (**FIGURE 36.D**). Cette situation de rappel est nouvelle et interférente pour les rats car elle combine les configurations place-odeur de E2 (dites *In Context* ou IC) et les configurations de E1 non congruentes avec le contexte dans lequel les rats sont placés (dites *Out of Context* ou OC). Cette situation demande aux animaux de trier les souvenirs qu'ils ont des épisodes E1 et E2 pour retrouver les éléments (ports et odeurs) qui étaient associés au bon contexte. Ce qui est une autre caractéristique importante de la mémoire épisodique humaine. De par sa difficulté, ce test à 4 ports permet de mesurer la robustesse et le degré de résolution de la mémoire en plus d'engager des processus de séparation de pattern plus importants que pour le test de rappel à 2 ports.

A4. Variables comportementales et analyses statistiques

➤ *Mesure du nombre et de l'index des visites et des licks pour chaque configuration*

Les données comportementales recueillies correspondent au nombre de visites et de licks effectués par un rat sur chaque configuration et ce pour chaque session du protocole. Ces données sont ensuite normalisées en calculant pour chaque session la proportion de visites et de licks réalisés sur chaque configuration, appelé respectivement index visites et index licks (**TABLEAU 2.A**). L'**index visites** d'un rat est calculé en rapportant le nombre de visites pour une configuration place-odeur spécifique (par exemple P+O+) sur le nombre total de visites effectuées sur toute la session. L'**index licks** représente quant à lui le nombre de licks pour une configuration donnée, divisé par le nombre total de licks de la session. Les index visites et licks des animaux d'un même groupe de rats sont présentés en moyenne \pm erreur standard à la moyenne (SEM).

A. Nombre et index des visites et licks Exemple du rat n°1 pendant E1(1)					B. Nombre de licks et type de réponse Exemple fictif d'un rat pendant le test2p						
	P+O+	P+O-	P-O+	P-O-	TOTAL	Visites n°	P+O+	P+O-	P-O+	P-O-	
NB VISITES	7	8	5	4	24	1	50 HIT				
NB LICKS	307	17	12	0	336	2		5 CR			
INDEX VISITES	0,29	0,33	0,21	0,17	1	3	54 HIT				
INDEX LICKS	0,91	0,05	0,04	0,00	1	4			1 CR		
						5		30 FA			
						6	0 MISS				
						7	60 HIT				
						8		0 CR			
						9	45 HIT				
						10			25 FA		
						11				0 CR	
						12	63 HIT				
							HIT	MISS	CR	FA	
						Nombre	5	1	4	2	
						Index	42%	8%	33%	17%	
							Index bonnes réponses (HIT+CR)				75%
							Index mauvaises réponses (MISS+FA)				25%

TABLEAU 2. EXEMPLES DE DONNÉES OBTENUES AU COURS D'UNE SESSION DE COMPORTEMENT

(A) Nombre et index de visites et de coups de langue réalisés pour chaque configuration au cours du premier épisode de vie (E1) pour un rat donné. (B) Nombre de licks et type de réponse pour chaque visite lors du test de rappel. Si un rat se souvient des informations épisodiques, alors il fera des bonnes réponses sur les quatre configurations (HIT : le rat boit sur la configuration précédemment associée au sucre pendant l'encodage ; CR : le rat évite de boire sur les autres configurations distribuant de la quinine). Si un rat n'a pas de souvenir, ou s'il ne se souvient que partiellement de l'épisode testé, alors il fera des erreurs (MISS : le rat ne boit pas sur la bonne configuration P+O+ ; FA : il boit sur une des 3 autres).

➤ *Détermination du type de réponse pour chaque configuration*

En plus du calcul des index licks, pour chaque visite faite, le nombre de licks (variable continue) est aussi utilisé pour déterminer une réponse de type : « je bois » ou « j'évite la pipette ». Pour cela, un seuil de 10 licks a été appliqué, en dessous duquel, il est considéré que le rat ne boit pas. Ce seuil minimum a été fixé sur la base du nombre moyen de licks réalisés durant les épisodes sur les configurations associées à la quinine. Ces réponses binaires permettent ensuite de déterminer la proportion des différents types de réponses comportementales couramment utilisées (**TABLEAU 2. B**). Nous considérons que lorsqu'un rat boit sur la configuration P+O+, associée à l'eau sucrée pendant les épisodes, il fait une bonne réponse (HIT), alors que s'il évite la pipette il fait une erreur d'omission (MISS). Pour les trois autres configurations (P+O-, P-O+, P-O-), toutes associées à la quinine lors des épisodes, une bonne réponse correspond à un évitement (CR : *Rejet correct*), alors que si un rat boit sur ces configurations il s'agit d'une mauvaise réponse (FA : *False Alarm*).

Pour chaque rat, le nombre total des différents types de réponse par configuration est calculé lors de l'encodage et lors du rappel. Ces données sont ensuite normalisées en calculant leur proportion pour chaque session et moyennées pour chaque groupe de rats (moyenne \pm SEM). Lors du test de rappel, nous avons calculé aussi le nombre total de bonnes réponses en faisant la somme des HIT et des CR sur toute la session. A l'inverse, la somme des MISS et FA représente le nombre total de mauvaises réponses. Ces valeurs ont ensuite été normalisées en pourcentage puis moyennées pour les différents groupes expérimentaux.

➤ Performances individuelles et profils mnésiques

Étant donné l’hétérogénéité des performances de rappel observée dans cette tâche dans l’étude *princeps* (Veyrac et al., 2015), l’analyse des données s’organise en grande partie autour des profils mnésiques individuels des animaux. Leur détermination se fait en comparant les données expérimentales obtenues (index visites, licks et type de réponse) avec des variables théoriques de rats dits « archétypes » (TABLEAU 3). Ce classement est fait en aveugle par trois expérimentateurs différents puis synthétisé.

Pendant le Test2p par exemple (TABLEAU 3.A), les archétypes sont ainsi définis : un animal classé *What-Where* boira majoritairement sur la configuration P+O+ (résultats proches de P+O+=1 ; P+O-=0 ; P-O+=0 ; P-O-=0). Un rat n’ayant mémorisé que les informations spatiales classé *Where*, boira majoritairement sur le bon port et ce de façon équivalente sur les deux odeurs (résultats proches de P+O+=0.5 ; P+O-=0.5 ; P-O+=0 ; P-O-=0). Un rat classé *What* boira majoritairement sur l’odeur O+, quel que soit le port (résultats proches de P+O+=0.5 ; P+O-=0 ; P-O+=0.5 ; P-O-=0). Enfin, si un rat boit de façon équivalente sur toutes les configurations, nous lui attribuons le profil *Indéterminé* (résultats proches de P+O+=0.25 ; P+O-=0.25 ; P-O+=0.25 ; P-O-=0.25).

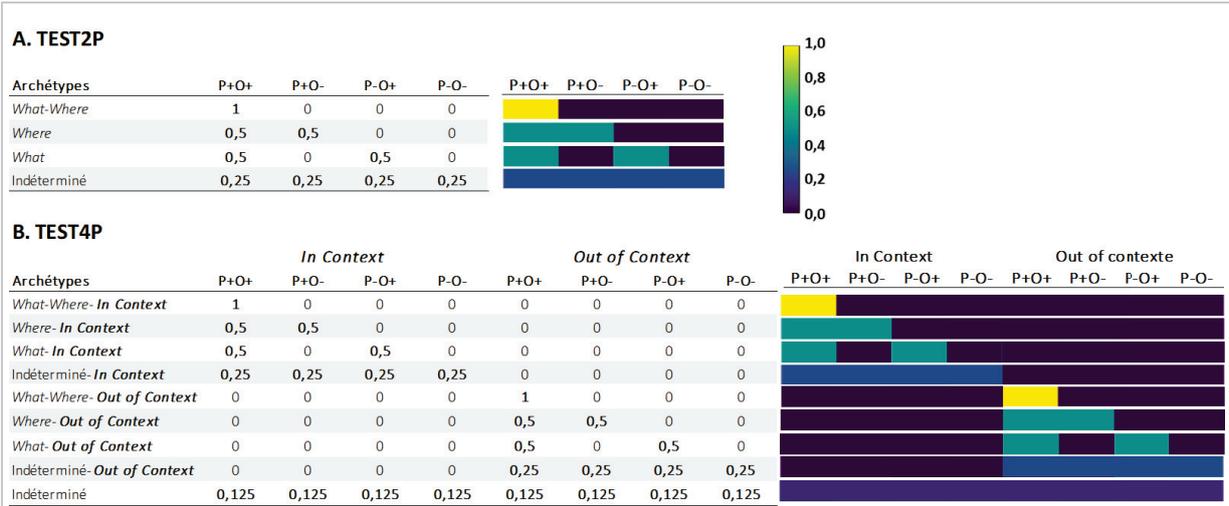


TABLEAU 3. TABLEAU ET MATRICES COULEUR DES INDEX LICKS SUR CHAQUE CONFIGURATION LORS DU RAPPEL

(A) Dans le Test2p, 4 profils de rats « archétypes » sont possibles. Un rat qui se rappelle toutes les informations épisodiques ne boit que sur la configuration P+O+ (profil archétype *What-Where*). Un rat qui ne se souvient que de la place associée fait des coups de langue sur le bon port uniquement, quelle que soit l’odeur délivrée (Profil archétype *Where*). Un rat a un profil archétype *What* quand il boit sur les deux ports seulement quand l’odeur O+ est présente. Et si un rat boit de manière équivalente sur les quatre configurations, le profil « Indéterminé » lui est attribué. (B) Dans le Test4p, au moins 9 profils sont possibles si l’on tient compte des ports et odeurs des deux contextes. Échelle de la matrice couleur : Jaune = 100% de licks sur une seule configuration ; Bleu = 0% de licks sur une configuration.

Lors du Test4p, ces mêmes profils archétypes sont déterminés en fonction des licks effectués sur le contexte E2 (*In Context* : P+O+, P+O-, P-O+, P-O-) ou sur les éléments du contexte E1 (*Out of Context* : P+O+, P+O-, P-O+, P-O-) (TABLEAU 3.B).

➤ *Analyses statistiques du comportement*

Les index de visites et licks obtenus pour les différentes configurations sont comparés statistiquement par des tests non paramétriques de Friedman suivis d'un test de rang de Wilcoxon. Les données des différents groupes de rats sont comparées par un test non paramétrique de Kruskal-Wallis suivi d'un test post-hoc U de Mann-Whitney. Le seuil de significativité est fixé à $p \leq 0,05$. Les probabilités statistiques obtenues sont sous la forme suivante : « p_F » pour les tests de Friedman, « p_W », pour les tests de rang signé de Wilcoxon, « p_K » pour les tests de Kruskal-Wallis et « p_{MW} » pour les tests de Mann-Whitney. Toutes les analyses statistiques sont réalisées à l'aide du logiciel Systat®.

A5. Régressions linéaires multiples et modélisation

Afin de mieux comprendre l'origine des différents profils mnésiques obtenus lors du rappel, nous avons cherché à savoir si le comportement individuel durant l'encodage peut être un élément qui détermine et prédit le contenu du souvenir épisodique. Pour cela, nous avons développé avec Nicolas Fourcaud-Trocmé (équipe CMO, CRNL) deux modèles de régression linéaire multiple. Ces modèles visent à expliquer les performances des rats pendant le rappel avec les différentes variables comportementales mesurées durant chaque session d'encodage.

Les régressions linéaires multiples et les statistiques sont faites avec le module Python Statsmodels 0.12.0 (<https://WWW.statsmodels.org>). La normalité (*Omnibus test et Jarque-Bera test*), l'hétéroscédasticité (*Breush-Pagan test*) et la linéarité (*Harvey-Collier multiplier test*) des données ont été vérifiées.

➤ *Sélection des données comportementales de l'encodage.*

Le groupe de rats utilisé pour cette étude est constitué des 19 rats de l'étude 1 et de 5 rats de l'étude 2 qui ont tous été soumis au même protocole comportemental (Test2p). Dans un premier temps, nous avons sélectionné 420 variables d'encodage incluant : la durée d'exploration, la quantité de boisson consommée, le nombre et les index de licks et de visites ainsi que le pourcentage de types de réponses (HIT, MISS, CR, FA), et ce pour toutes les configurations possibles de chaque session des épisodes E1 et E2. Chaque variable de l'encodage est corrélée individuellement avec l'index de bonnes réponses (HIT + CR) obtenu à la suite du rappel à très long terme.

Dans un premier temps, nous avons exclu de l'analyse les variables redondantes ou non pertinentes selon trois critères : **(1)** les variables constantes à travers les rats, c'est-à-dire les données qui ne varient pas au sein du groupe expérimental et qui ne peuvent donc pas rendre compte de la variabilité interindividuelle, **(2)** les variables absentes chez certains rats comme celles correspondant aux configurations non-explorées lors des épisodes, et **(3)** les variables d'encodage très fortement corrélées entre elles, généralement des variables dépendantes l'une de l'autre et qui sont donc redondantes. Dans ce cas, lorsque le coefficient de corrélation de Pearson entre deux mesures d'encodage est supérieur à 0.95, seule la variable la plus corrélée au score des rats pendant le rappel est conservé.

Nous avons ensuite développé des modèles de régressions linéaires multiples avec les 215 paramètres d'encodage restants. Cependant, une régression linéaire multiple avec un nombre plus important de variables que l'effectif conduit à un problème d'*overfitting* ou de « sur-ajustement ». En statistique, l'*overfitting* se produit lorsqu'un modèle développé, généralement à l'aide d'un trop grand nombre de paramètres, devient trop spécifique des données utilisées pour la régression et devient donc plus sensible au bruit inhérent aux mesures expérimentales. En pratique, cela rend la généralisation du modèle à d'autres données indépendantes impossible et les résultats obtenus n'ont plus beaucoup de sens. Dans notre cas, l'index de bonnes réponses lors du test (des 24 rats) peut être parfaitement décrit par n'importe quel ensemble de 24 variables de l'encodage à condition qu'elles ne soient pas interdépendantes. Pour éviter ce problème dans notre analyse, nous avons sélectionné dans nos modèles de régression les ensembles à la fois les plus petits et les plus pertinents afin de construire des modèles permettant d'expliquer les performances mnésiques des rats. Pour tenter de voir une régularité dans les variables d'encodage sélectionnées, nous avons utilisé plusieurs approches distinctes de modélisation : une approche descriptive et une approche généralisatrice. Dans les deux cas, les variables les plus fortes ont été sélectionnées de manière itérative ou non itérative.

➤ *Modélisation par une approche descriptive*

L'approche descriptive a pour but de déterminer un ensemble de variables de l'encodage permettant d'expliquer au mieux les performances de rappel de tous les rats. Dans un premier temps, nous avons employé une **méthode itérative** dans laquelle les variables de l'encodage sont ajoutées une par une au modèle de régression linéaire. Pour cela, la variable d'encodage la plus corrélée à l'index de bonnes réponses des rats lors du rappel est ajoutée, et l'efficacité de ce premier modèle est mesurée avec le critère d'information Bayésienne (BIC, *Bayesian information criterion*). Ensuite, la deuxième variable la plus corrélée est ajoutée au premier modèle sur lequel une nouvelle valeur du BIC est calculée. Si cette valeur est diminuée par rapport à la première, cela signifie que l'ajout de cette deuxième variable dans le modèle améliore l'approximation des performances. Une ANOVA est ensuite réalisée entre les deux modèles de régressions obtenus pour déterminer s'ils sont statistiquement différents ($p < 0.05$). Si tel est le cas, l'opération est répétée pour sélectionner une troisième variable et ainsi de suite. L'ajout de nouvelles variables à la régression linéaire est arrêté dès que la valeur BIC est supérieure ou identique à celle du modèle précédent ou lorsqu'il n'y a plus de différence statistique entre les modèles.

Une autre méthode possible est de sélectionner les variables d'encodage de **manière non itérative** dans le modèle de régression linéaire, en testant cette fois systématiquement toutes les paires ou triplets possibles de variables d'encodage. La valeur BIC est calculée pour chaque régression possible et les doublets ou triplets de paramètres expliquant le mieux l'index de bonnes réponses du test sont extraits de cette analyse.

➤ *Modélisation par une approche généralisatrice*

Cette approche, permet de sélectionner les variables qui permettent de généraliser le modèle à un nouveau jeu de données. Cette approche est moins utilisée pour décrire les données que pour faire des prédictions de résultats pour des expériences futures. Pour chaque variable d'encodage, une régression linéaire est réalisée sur l'ensemble des rats sauf un rat (méthode *leave-one-out*). Le modèle obtenu est ensuite testé sur le rat non inclus et l'erreur de prédiction du modèle est calculée. L'opération est répétée autant de fois que le nombre de rats (24 fois) et l'efficacité de chaque variable incluse est estimée en faisant la moyenne des 24 erreurs de prédiction calculées. Nous avons, comme précédemment, utilisé une **version itérative** de cette approche en ajoutant au modèle de régression linéaire la variable qui a la meilleure efficacité, c'est-à-dire l'erreur moyenne la plus faible. Les variables les plus fiables sont ajoutées une à une au modèle tant que l'erreur de prédiction calculée est plus faible dans le nouveau modèle. Pour l'approche **non itérative**, ce sont les paires ou triplets de variables qui permettent de généraliser le mieux les performances de mémoire lors du rappel qui sont sélectionnés.

B. Résultats

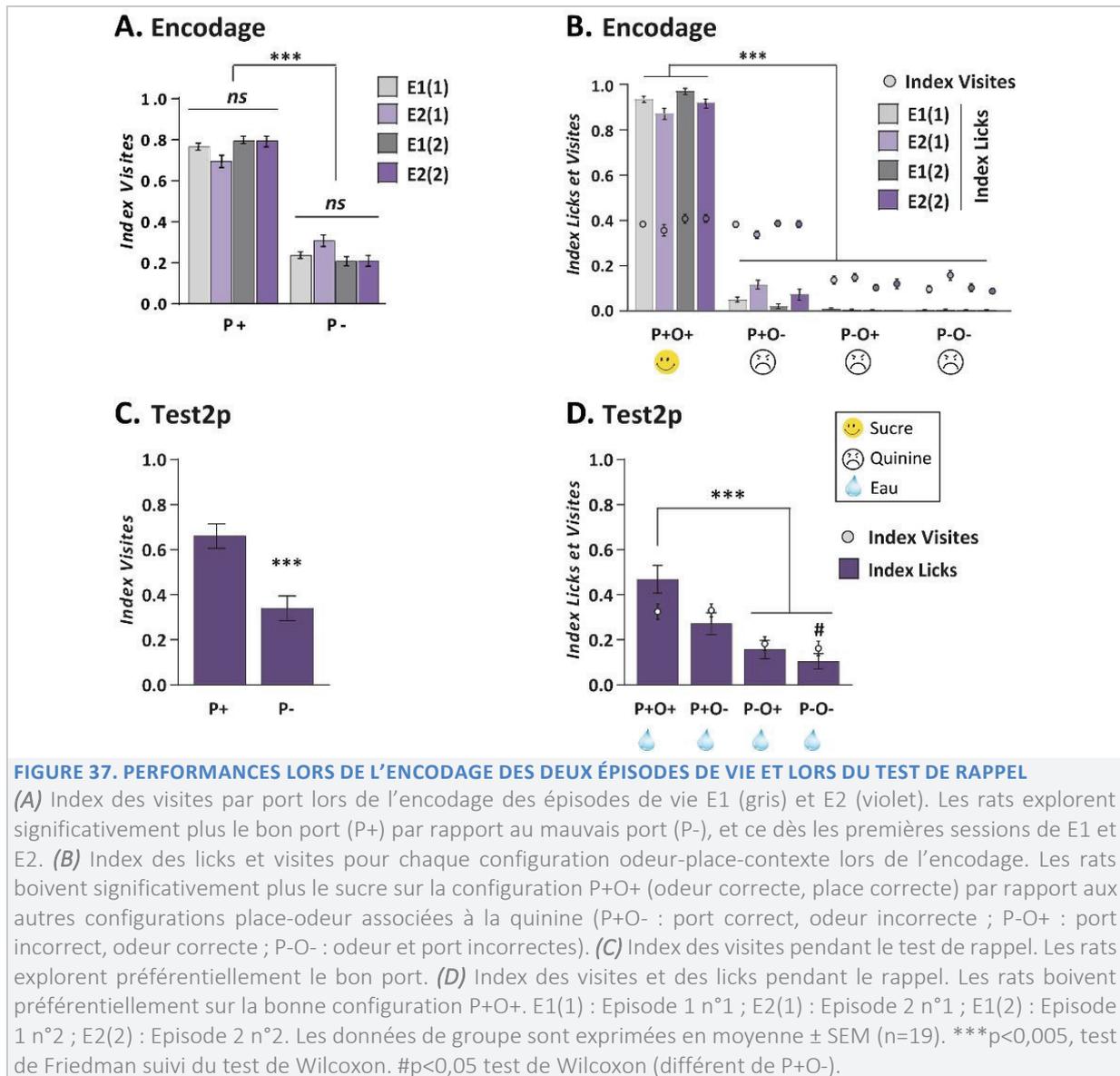
B1. Les rats sont-ils capables de se rappeler d'épisodes de vie à très long terme ?

Durant les épisodes, les rats ont accès à la boisson sucrée lorsqu'ils sont exposés à la configuration P+O+, alors que les trois autres configurations (P+O-, P-O+, P-O-) sont associées à la quinine. Les données enregistrées durant cette phase nous permettent donc d'analyser les performances d'encodage de l'association odeur-place-contexte. Les résultats montrent que les rats visitent significativement plus le bon port P+ par rapport au port P-, et ce dès le premier épisode E1 (visites P+ *versus* P- pour chaque épisode E1 et E2 : $p_W < 0.001$) (**FIGURE 37.A**). L'analyse de l'index licks sur les quatre configurations possibles montre que lors de chaque épisode, les rats boivent majoritairement sur la configuration P+O+ et qu'ils évitent les pipettes des trois autres configurations dès le premier épisode E1 (licks P+O+ *versus* les 3 autres configurations pour chaque session E1 et E2 : $p_F < 0.005$) (**FIGURE 37.B**). Ces données montrent donc que les rats encodent rapidement et efficacement que le sucre est associé uniquement à une odeur (O+) rencontrée sur un port particulier (P+) dans le contexte d'un épisode donné.

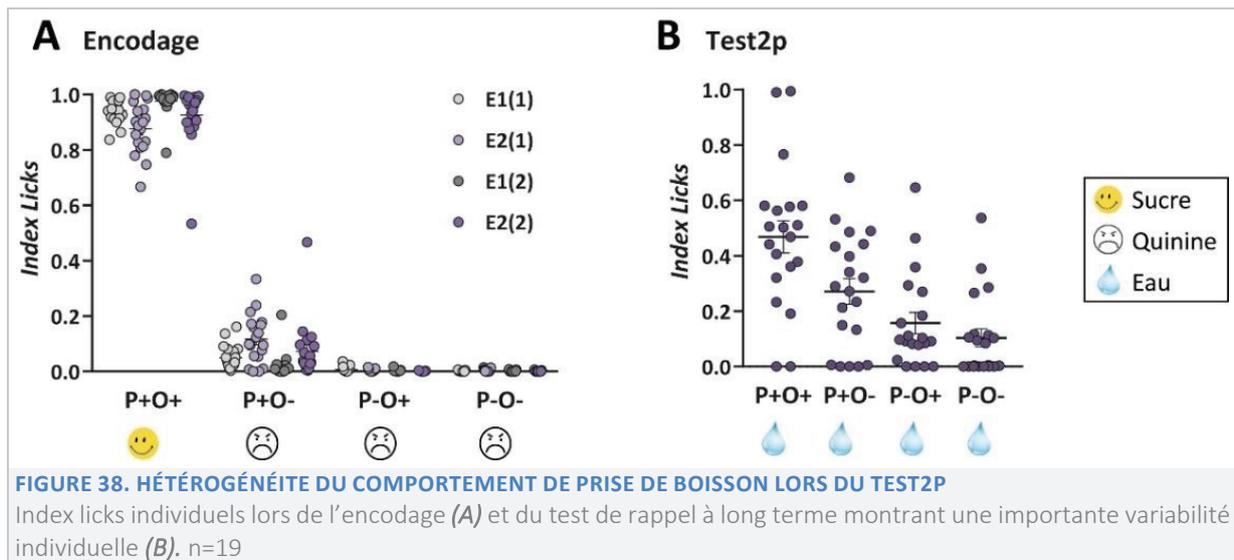
Afin de tester leur mémoire épisodique à très long terme, les rats sont replacés 30 jours après les épisodes dans une situation de rappel similaire à celle de l'épisode E2 (**FIGURE 36.C, PAGE 155**). Cependant, afin d'analyser ce à quoi l'animal s'attend et donc ce dont il se souvient, seule de l'eau est présente sur les pipettes associées aux quatre configurations.

Les données comportementales de groupe montrent tout d'abord que les rats visitent de manière plus importante le port P+ lors du rappel à long terme (visites P+ *versus* P- : $p_W < 0.001$), suggérant qu'ils ont mémorisé l'information spatiale de l'association épisodique (**FIGURE 37.C**). En outre, les rats boivent significativement plus sur la configuration P+O+ que sur celles du mauvais port (licks P+O+ *versus* P-O+ et P-O- : $p_F = 0.005$; $p_W < 0.01$). Bien qu'il existe une forte

tendance, il n’y a pas de différence statistique entre les index licks des deux configurations rencontrées sur le P+ (licks P+O+ versus P+O- : $p_w=0.056$), suggérant que ce groupe de rats, pris dans son ensemble, n’a pas gardé en mémoire à très long terme le bon élément olfactif de l’association épisodique.



Comme décrit précédemment (Veyrac et al., 2015), alors que les performances d’encodage lors des épisodes sont relativement homogènes (FIGURE 38.A), celles observées durant le test rappel sont hétérogènes (FIGURE 38.B) et indiquent clairement que tous les animaux n’ont pas le même souvenir de l’épisode vécu.

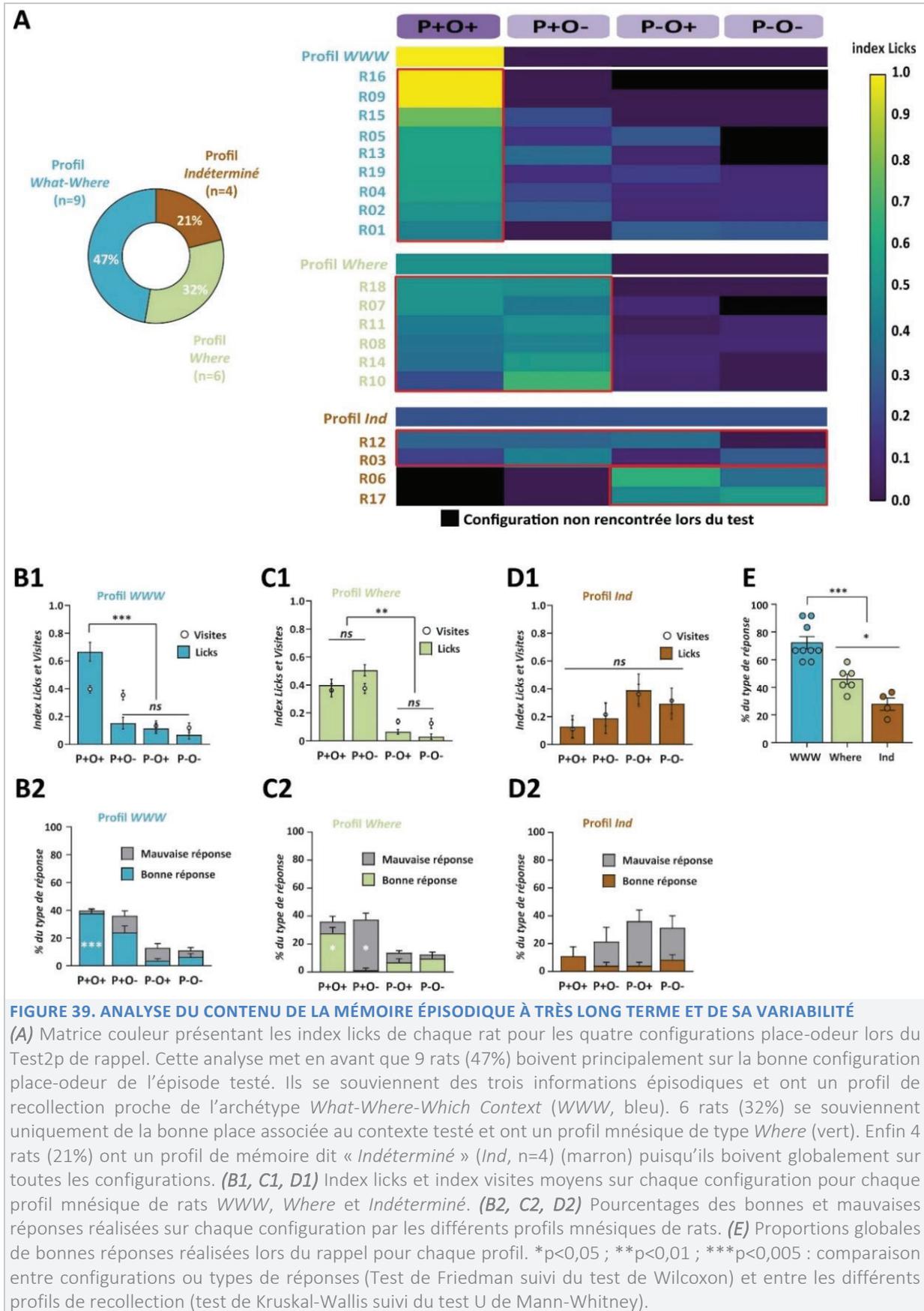


B2. Les rats ont-ils tous gardé le même souvenir de l'épisode vécu ?

L'analyse individuelle des performances révèle l'existence de trois profils de recollection lors du rappel à très long terme (**FIGURE 39.A**). Grâce à un effectif suffisant de rats pour chaque type de profil mnésique, nous montrons pour la première fois que ces derniers sont soutenus par des différences significatives de leur comportement lors du rappel.

Près de la moitié des rats (47%, n=9) ont un profil de mémoire complet à très long terme, proche de l'archétype *What-Where-Which Context* (WWW) (**FIGURE 39.A**). Ces rats qui se rappellent des trois informations épisodiques, boivent significativement plus sur la bonne configuration P+O+ par rapport aux trois autres (licks P+O+ *versus* les trois autres configurations, $p_F < 0.001$ et $p_W = 0.008$) (**FIGURE 39.B1**) et font plus de bonnes (HIT=38%) que de mauvaises réponses (MISS=2%) sur cette configuration (bonnes *versus* mauvaises réponses sur P+O+, $p_W < 0.001$; sur les trois autres configurations, $p_W > 0.05$) (**FIGURE 39.B2**). Finalement, ils ont un taux de bonnes réponses de 72% au cours du test de rappel (**FIGURE 39.E**).

Environ un tiers (32%, n=6) des animaux ont un profil de mémoire incomplet de type *Where* (**FIGURE 39.A**). Ces rats boivent significativement plus sur le bon port, sans tenir compte de l'odeur diffusée (licks sur les quatre configurations, $p_F = 0.002$; licks P+O+ et P+O- *versus* P-O+ et P-O-, $p_W = 0.028$; licks P+O+ *versus* P+O- et licks P-O+ *versus* P-O-, $p > 0.05$) (**FIGURE 39.C1**). Les rats *Where* se distinguent donc des rats WWW par leur proportion de mauvaises réponses (FA=37% ; CR=1%) sur la configuration P+O- (bonnes *versus* mauvaises réponses : P+O+ $p_W = 0.046$; P+O- $p_W = 0.027$) (**FIGURE 39.C2**), et plus globalement sur toute la session de rappel (HIT+CR=46%) (*WWW versus Where*, $p_{MW} = 0.002$) (**FIGURE 39.E**).



Enfin, quatre rats (21%) ont un profil mnésique *Indéterminé* (**FIGURE 39.A**). Deux d'entre eux boivent de manière équivalente sur toutes les configurations (rats R12 et R03), suggérant qu'ils n'ont retenu aucune information de l'épisode testé. Deux autres rats (rats R06 et R17) visitent et boivent sur le mauvais port P-, indiquant qu'ils confondent le bon et le mauvais port associé à cet environnement (**FIGURE 39.A**). Pris ensemble, aucune différence n'est observée entre les index licks des quatre configurations (licks sur les quatre configurations, $p_F=0.601$) (**FIGURE 39.D1**). Et bien que l'on puisse observer une augmentation du nombre de mauvaises réponses sur les trois configurations précédemment associées à la quinine (**FIGURE 39.D2**), l'effectif au sein de ce groupe ne permet pas de confirmer statistiquement ce résultat (bonnes *versus* mauvaises réponses, $p_F=0.121$). En revanche, le taux de bonnes réponses global, qui est de 28%, est significativement inférieur au sein de ce profil de mémoire par rapport aux deux autres (les trois profils, $p_{KW}=0.001$; *WWW versus Ind*, $p_{KW}=0.005$; *Where versus Ind*, $p_{MW}=0.024$) (**FIGURE 39.E**). Il est à noter qu'à très long terme, lorsque le souvenir épisodique est incomplet, seule la mémoire de la place reste intacte, et qu'il n'y a aucun rat qui ne se souvient que de l'odeur (profil classé *What*).

Nous avons ensuite cherché à savoir si ces profils de mémoire restaient robustes et stables tout au long du test de rappel durant lequel l'eau est la seule solution obtenue par les rats. Cette analyse dynamique du comportement de licks au cours des 12 visites réalisées au fur et à mesure du test nous permet de déduire le degré de certitude des rats par rapport au souvenir qu'ils ont de l'épisode (**FIGURE 40**). A l'exception de 2 rats (rats R01 et R19) qui semblent changer de stratégie lors des dernières visites du test, nous montrons que quel que soit le profil mnésique des rats (*WWW*, *Where* ou *Indéterminé*), leur réponse comportementale est maintenue tout au long du rappel.

L'ensemble de ces données renforce l'idée selon laquelle il n'y a pas UNE mais DES mémoires épisodiques et que le contenu du souvenir varie en fonction des individus chez le rat, comme chez l'Homme.

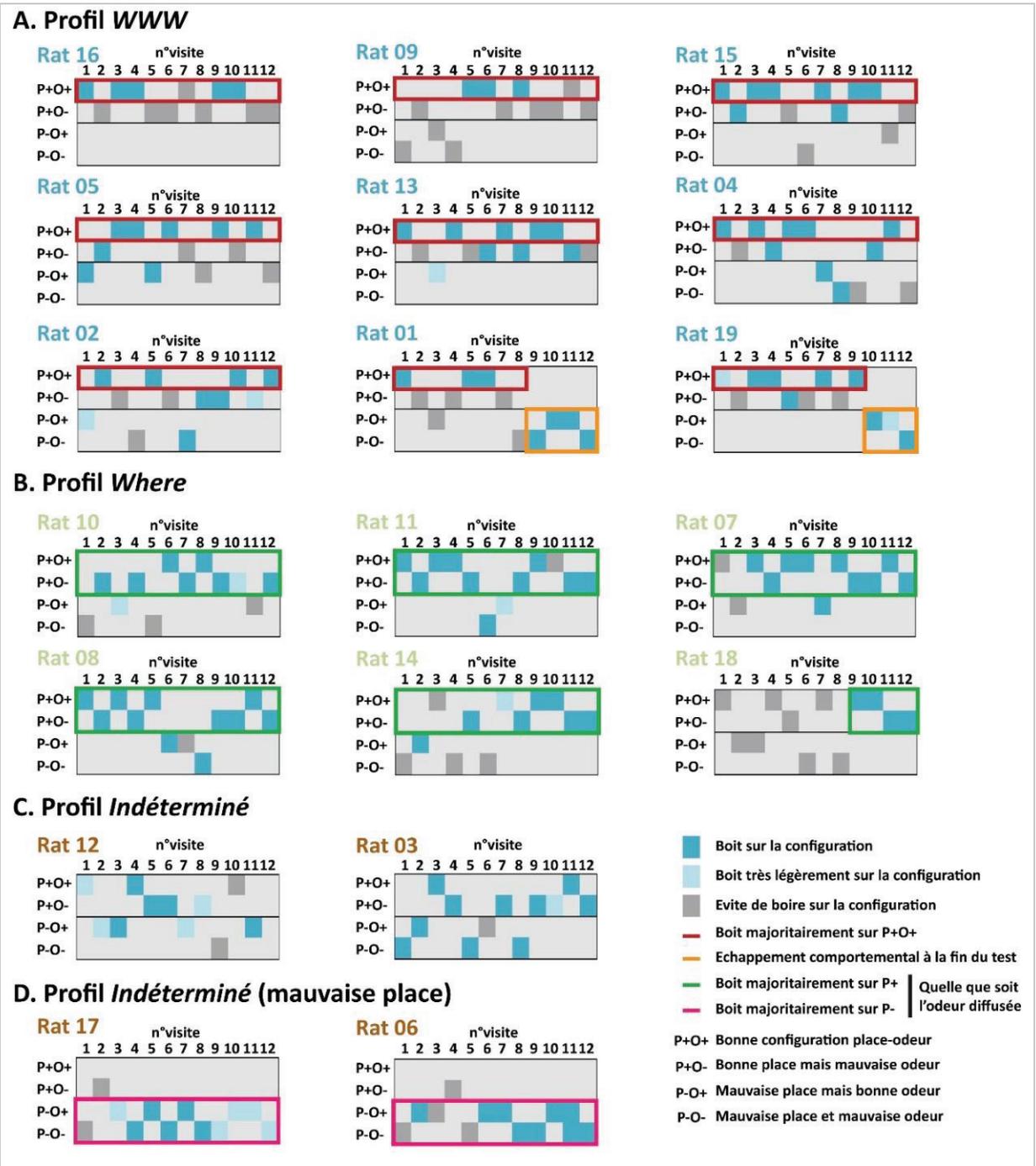


FIGURE 40. ANALYSE DYNAMIQUE ET INDIVIDUELLE DU COMPORTEMENT DES RATS AU COURS DU TEST2P

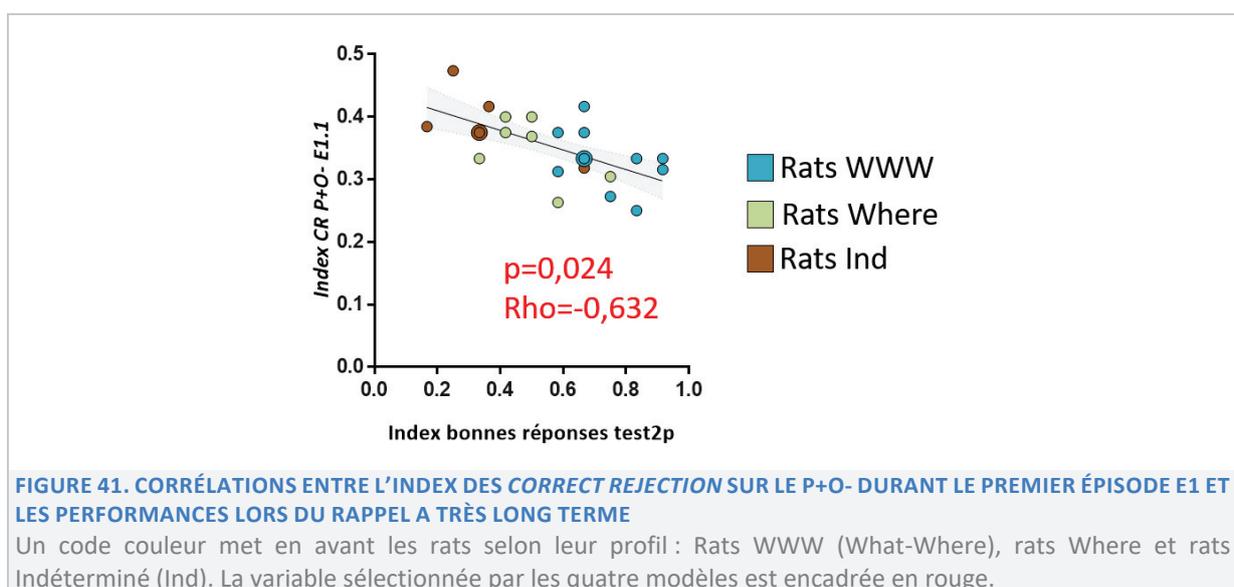
Le test de rappel est constitué de 12 visites effectuées par les rats sur les ports de leur choix. (A) Comportement de prise de boisson sur les quatre configurations place-odeur des rats *What-Where-Which context*. Les **cadres rouges** mettent en évidence que les rats boivent majoritairement sur le P+O+ (carrés bleus) et évitent les pipettes des autres configurations (carrés gris) tout au long de la session de rappel. Seuls les rats R01 et R19 changent leur comportement lors des dernières visites du test en faisant des erreurs sur les configurations du mauvais port (**cadres orange**). (B) Comportement des rats *Where* qui visitent et boivent majoritairement sur les configurations du bon port (P+O+ et P+O-) tout au long du rappel. (C, D) Analyse des rats *Indéterminé* qui comprennent à la fois les rats R12 et R03 qui boivent globalement sur toutes les configurations. Dans ce groupe, les R17 et R06 visitent et boivent sur le mauvais port (**cadres roses**) tout au long du test de rappel. Dans l'ensemble, l'analyse montre une stabilité de l'expression de leur souvenir tout au long du test de rappel.

B3. Quelle est l'origine des différents profils mnésiques obtenus ?

Au cours des trois expériences différentes que nous avons réalisées durant la thèse, nous avons observé que quels que soient les groupes expérimentaux engagés dans cette tâche, les mêmes types de profils mnésiques étaient systématiquement obtenus dans des proportions similaires. Cette grande reproductibilité nous a amené à faire l'hypothèse que ces différents profils pouvaient être liés soit à une expérience individuelle différente lors de l'encodage libre, soit à une consolidation mnésique différente durant les 30 jours qui séparent l'encodage du rappel, soit à une capacité différente à récupérer le souvenir lors du rappel. Dans les conditions expérimentales choisies ici, il nous est difficile d'accéder aux processus individuels de consolidation post-épisodes, ou à ceux liés à la récupération du souvenir. Nous avons donc cherché dans un premier temps leur origine dans l'histoire individuelle de l'encodage épisodique.

Nous avons exploré cette question en utilisant quatre approches différentes de modélisation incluant les différentes variables mesurées lors de l'encodage (nombre et index de visites, de licks, de types de réponses sur les différentes configurations des différents épisodes, etc.) et les performances des animaux lors du rappel à très long terme (TABLEAU 4).

Les variables les plus pertinentes sélectionnées par l'analyse de modélisation par chacune de ces quatre approches ne sont pas identiques (TABLEAU 4). En revanche, une variable récurrente est obtenue dans toutes les approches utilisées : l'index de *correct rejection* (CR) sur P+O- durant le premier épisode de vie E1(1) (TABLEAU 4 ET FIGURE 41). Ce résultat signifie que lors de la première exposition à un épisode, plus les rats expérimentent la solution amère sur le bon port P+ pour faire la différence entre les deux odeurs présentées, meilleure sera leur mémoire à très long terme. Ce résultat tend à montrer : (1) que malgré l'exposition à plusieurs épisodes de vie, l'expérience du tout premier a une valeur particulière ; (2) que la valeur hédonique négative a une importance centrale dans l'association épisodique ; (3) que la valeur liée à l'odeur tient une place privilégiée dans la construction de cette association composite odeur-place-contexte et dans sa préservation à très long terme.



A. Méthode descriptive itérative

Variables de l'encodage expliquant le rappel		Coefficients de régression	Score BIC	ANOVA
n°1	Nombre de visites_P+O+_E1	0.061	-13.31	
n°2	Index CR_P+O-_E1(1)	-2.37	-17.70	<0,05
n°3	Nombre de licks_P-_E1(2)	-0.069	-22.68	<0,05
n°4	Nombre de visites_P+O+_E1(2)	-0.056	-26.84	<0,05
n°5	Index HIT_E1(1)	1.04	-35.32	<0,05
n°6	Licks moyen_P-_E1(1)	-0.09	-38.53	<0,05
n°7	Nombre de visites_P-_E1(2)	-	-40.33	>0,05

B. Méthode descriptive non itérative

	Variable n°1	Variable n°2	score BIC
Doublet n°1	Index CR_P+O-_E2(2)	Index CR_P+O-_E1(1)	-22,06723450465597
Doublet n°2	Nombre de visites_P+O-_E2(2)	Index CR_P+O-_E1(1)	-22,01055641812134

	Variable n°1	Variable n°2	Variable n°3	score BIC
Triplet n°1	Nombre de visites_P+O-_E2(2)	Nombre de FA_P+O-_E1_2	Index CR_P+O-_E1(1)	-24,22752359463427
Triplet n°2	Nombre de licks_P+O-_E1(2)	Nombre de visites_P+O-_E2(2)	Index CR_P+O-_E1(1)	-22,922410787005965
Triplet n°3	Nombre de visites_P+O+_E1	Nombre de licks_P-_E1(2)	Index CR_P+O-_E1(1)	-22,684761508130173

C. Méthode généralisatrice itérative

Variables de l'encodage généralisables		Coefficients de régression	Erreur médiane
n°1	Index CR_P+O-_E1(1)	-2.9257	0,083
n°2	Nombre de visites_P+O-_E	0.0096	0,049
n°3	Licks moyens_P-O-_E	-0.0603	0,036
n°4	Index Licks_P-O-_E2	2.8752	0,032
n°5	Nombre de visites_P+O-_E1(1)	-	0.033

D. Méthode généralisatrice non itérative

	Variable n°1	Variable n°2	Erreur médiane
Doublet n°1	Nombre de visites_P+O-_E	Index CR_P+O-_E1(1)	0.048772668202781894
Doublet n°2	Visites moyennes_E	Index CR_P+O-_E1(1)	0.0562176463910401

	Variable n°1	Variable n°2	Variable n°3	Erreur médiane
Triplet n°1	Nombre de visites moyen_P-O-_E	Nombre de visites_P+O-_E	Index CR_P+O-_E1(1)	0.0362864345486997
Triplet n°2	Nombre de visites_P-O+_E1	Nombre de visites_P-O-_E1(1)	Licks moyen_P-_E1	0.038037235767679145
Triplet n°3	Durée inter-visites_E	Nombre de MISS_P+O+_E1(1)	Index CR_P+O-_E1(1)	0.03835399868695283

TABLEAU 4. RÉSULTATS DES RÉGRESSIONS LINÉAIRES MULTIPLES ENTRE LES VARIABLES DE L'ENCODAGE ET LES PERFORMANCES DE RAPPEL ÉPISODIQUE

Liste des variables sélectionnées par les méthodes itératives descriptive (A) et généralisatrice (C). Liste des deux doublets et trois triplets de variables, sélectionnés par la méthode non itérative descriptive (B) et généralisatrice (D). Pour les méthodes itératives (A, C), les valeurs à partir desquelles l'ajout de variable est arrêté sont représentées en rouge.

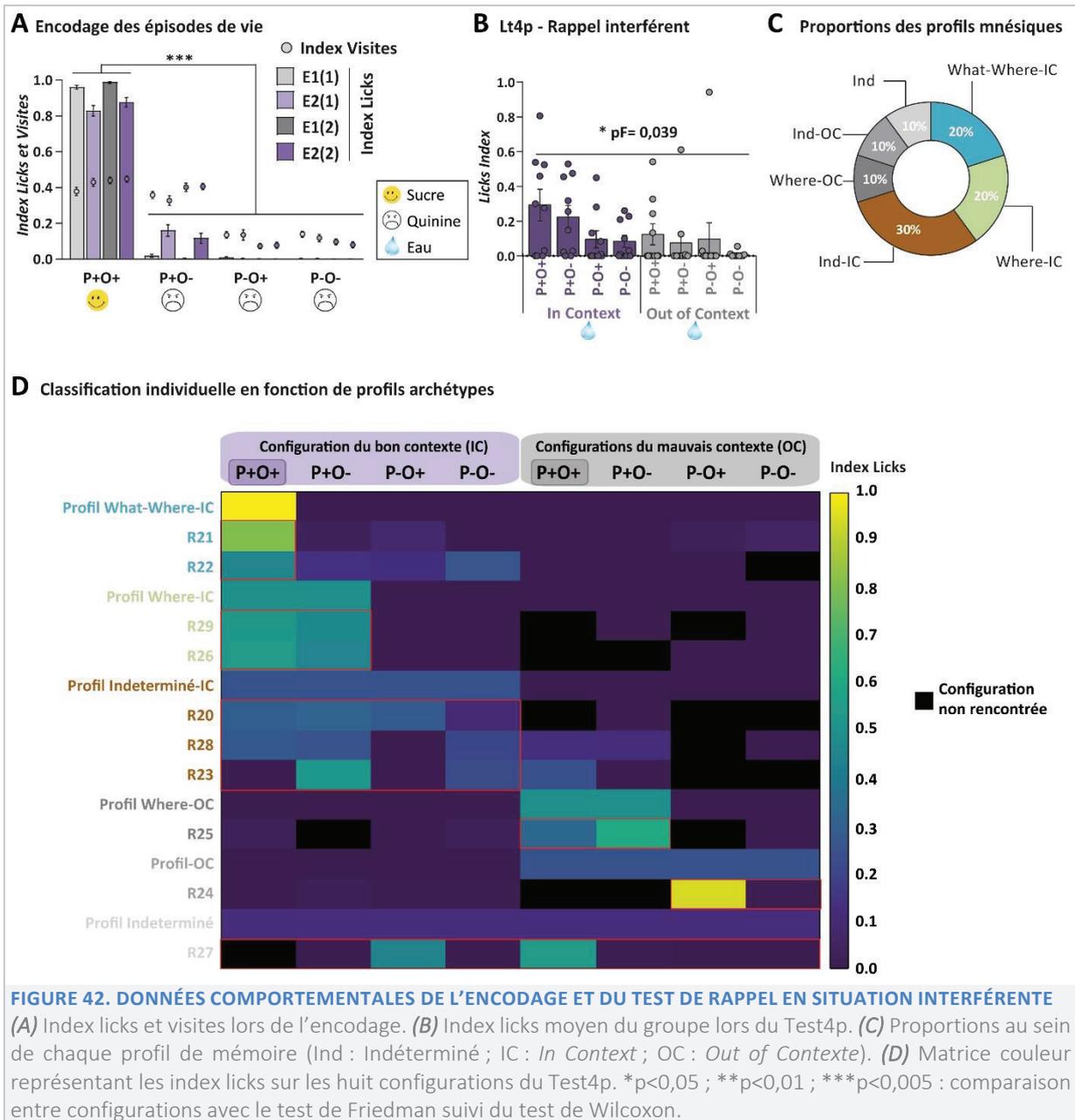
B4. Le mémoire épisodique ancienne est-elle suffisamment robuste pour faire face à des interférences lors du rappel ?

Dans la vie quotidienne, le rappel des épisodes de vie passés se produit généralement dans des contextes qui ne sont pas identiques à la situation dans laquelle ils ont été encodés initialement. Par conséquent, leur recollection a souvent pour conséquence de comparer et de distinguer plusieurs événements qui sont parfois très proches. Ceci arrive quand on retourne par exemple dans un même endroit, avec des personnes différentes et pour une autre occasion. Pour tester cette propriété et évaluer aussi la force et la résolution des souvenirs épisodiques anciens, nous avons testé un nouveau groupe de rats (Test4p, $n_{\text{Test4p}}=10$) dans une situation de fortes interférences au moment du rappel. Les rats sont placés dans le contexte de l'épisode E2 avec les ports et odeurs qui lui sont associés (configurations *In Context*, IC). Toutefois, les deux autres ports sont eux aussi activables et offrent l'opportunité de tester le comportement des animaux face aux configurations place-odeur associées à l'épisode E1 qui sont cette fois présentées hors de leur contexte initial (configurations *Out of Context*, OC) (**FIGURE 36.D**, Test4p).

Lors de l'encodage des épisodes, ces rats boivent préférentiellement sur la configuration P+O+ associée à l'eau sucrée et évitent les trois autres configurations liées à la quinine (index licks P+O+ *versus* les trois autres configurations pour chaque session : $p_F < 0,001$, $p_W = 0.005$) (**FIGURE 42.A**). Ces résultats sont similaires à ceux obtenus pour l'encodage du groupe de rats testés en Test2p (données non montrées : Test2p *versus* Test4p, $p_{\text{MW}} > 0.05$; sauf pour les configurations P+O- et P-O- du premier épisode E1, $p_{\text{MW}} = 0.031$ et $p_{\text{MW}} = 0.019$).

Comme attendu, lors du rappel à 30 jours, les performances obtenues sur le groupe sont hétérogènes et montrent que les rats réagissent de manière relativement différente face aux huit configurations testées (**FIGURE 42.B**). L'analyse des profils individuels de mémoire (**FIGURE 42. C ET D**), révèle que 20% des rats se trompent de contexte (*Where-OC et Ind-OC*) alors que 70% des rats se souviennent bien des informations qui sont associées au contexte testé (*What-Where-IC, Where-IC et Ind-IC*). Cependant, parmi ces rats qui font face à ces interférences de rappel en tenant compte du contexte E2 testé, seuls 20% des animaux ont gardé un souvenir épisodique complet à 30 jours (profil *What-Where-In Context*) *versus* 47% en Test2p sans interférences, 20% ne se souviennent que de la bonne place associée à l'épisode E2 (profil *Where-IC*, 20%), et 30% ne se souviennent que du contexte (profil *Indéterminé-IC*, 30%).

Ces résultats montrent que malgré la robustesse de la mémoire épisodique ancienne, cette dernière est mise à mal lors d'une situation de rappel avec plus d'interférences (50% de rats *WWW* sans interférence *versus* 20% de rats *WWW* avec interférences). Parmi les éléments de l'association épisodique, le souvenir du contexte est bien préservé puisque 70% des rats s'en souviennent 30 jours après l'encodage *versus* 80% 24 heures après (Veyrac et al., 2015). La mémoire de la place et de l'odeur liées au contexte semble par contre être plus difficile à maintenir à très long terme.



II. OBJECTIF 2 : LES RÉSEAUX DE LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE

Le **second objectif** de ce travail a été de déterminer les réseaux cérébraux qui sous-tendent le rappel d'une mémoire épisodique ancienne en fonction de son contenu. Afin d'identifier les régions cérébrales impliquées dans ces réseaux, nous avons utilisé des techniques d'imagerie cellulaire de gènes immédiats précoces (IEGs), couramment utilisés pour cartographier des ensembles neuronaux activés par l'expérience (Wheeler et al., 2013; Veyrac et al., 2015; Babayan et al., 2017; Vetere et al., 2017; Rosier et al., 2018; Tanimizu et al., 2018). En codant des facteurs de transcription qui modulent l'expression de gènes cibles ou effecteurs tardifs, ces IEG ont un rôle dans la restructuration anatomique et fonctionnelle à long terme de la synapse et dans la formation d'une trace mnésique (Jones et al., 2001; Fleischmann et al., 2003; Veyrac et al., 2013, 2014; Silva et al., 2019; Gallo et al., 2018). Généralement, les travaux qui s'intéressent aux réseaux recrutés dans la mémoire, n'étudient l'expression que d'un seul IEG. En revanche, comme la cinétique de leur expression est variable et qu'elle ne traduit pas exactement les mêmes processus (Barry et al., 2016), nous avons donc choisi d'analyser en parallèle le pattern d'expression des IEGs *c-Fos* et *Zif268*.

A. Matériels et méthodes

A1. Groupes expérimentaux

Afin d'évaluer l'expression des IEGs *c-Fos* et de *Zif268* dans les aires cérébrales recrutées spécifiquement par le rappel d'un souvenir épisodique ancien, nous avons ajouté à cette analyse un groupe de rats contrôles (rats *Routine*, $n_R=6$). Ces rats ont été soumis aux mêmes phases comportementales que les rats soumis à l'Episodictask (rats *Épisodique*), mais au lieu d'être exposés à des épisodes de vie, ils ont vécu des sessions de routine (FIGURE 43). Étant donné la variabilité des profils de mémoire obtenus dans la situation de rappel interférent Test4p (FIGURE 42), seuls les rats *Épisodique* soumis au Test2p ont été inclus dans l'analyse en imagerie cellulaire ($n_E=19$). Par ailleurs, les rats ayant un profil de rappel mnésique *Indéterminé* ont aussi été exclus de l'analyse à cause de leur effectif insuffisant ($n=4$) et de l'hétérogénéité comportementale de ce groupe (2 rats qui semblent ne se souvenir d'aucun élément et 2 rats qui ont un faux souvenir de la place) (FIGURE 39 ET 8, PAGE 164 ET 166).

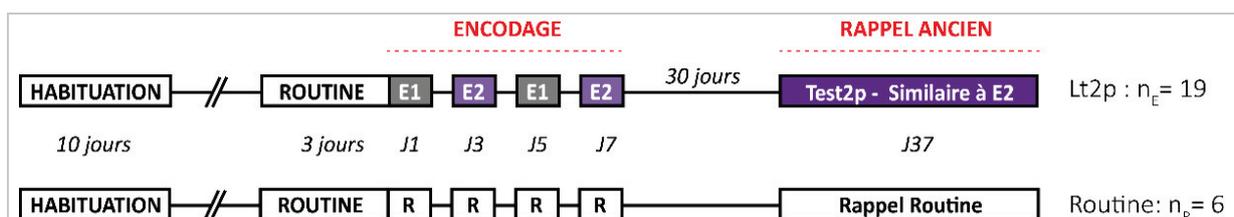


FIGURE 43. DÉROULEMENT DU PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

En parallèle du groupe de rats *Épisodique* soumis au Test2p, un groupe contrôle est soumis à des sessions de routine à la place des épisodes et du Test2p.

A2. Prélèvement et préparation des tissus cérébraux

Puisque le niveau d'expression de *Zif268* et de *c-Fos* est sensible aux modifications environnementales et à la nouveauté, les manipulations le jour du test sont très contrôlées et l'ordre de passage des animaux est le même que celui de l'encodage. Quatre-vingt-dix minutes après la fin du rappel, les rats sont profondément anesthésiés avec du pentobarbital sodique (200mg/kg en intrapéritonéale) avant d'être perfusés en transcardiaque avec une solution de paraformaldéhyde 4% dans un tampon phosphate 0,1M (Sigma Aldrich). Les cerveaux sont prélevés et post-fixés une nuit à 4°C dans la même solution, cryoprotégés pendant 6 jours dans une solution de sucrose 30% dans un tampon phosphate 0.1M et congelés (-30°C). Les cerveaux ont été coupés à l'aide d'un cryostat (LEICA CM1950, Leica Biosystems) en sections sériées de 14µm d'épaisseur et espacées de 84µm depuis le bulbe olfactif (Bregma 7.56mm) jusqu'à l'arrière de l'hippocampe (Bregma -6.66mm).

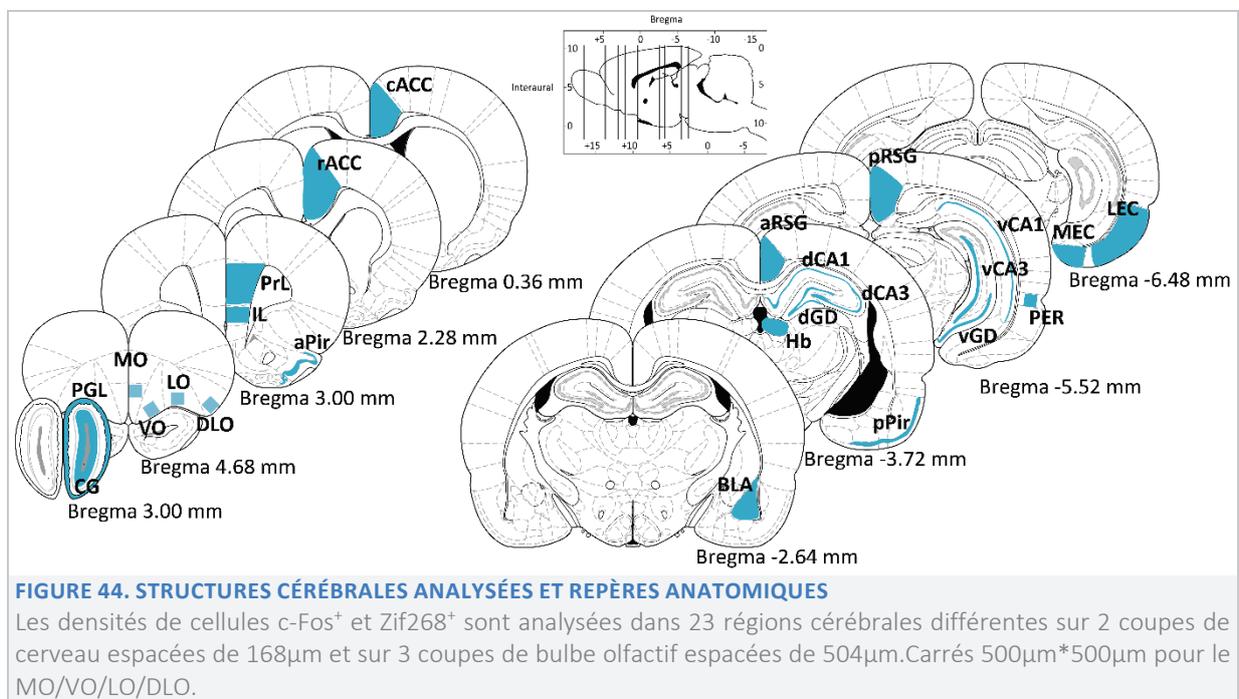
A3. Immunohistochimie de c-Fos et Zif268

Afin de diminuer les biais de marquage inhérents aux révélations d'immunohistochimie, les différentes expériences ont été réalisées en mélangeant systématiquement des tissus de rats *Routine* et *Episodique*. Après décongélation, les sections sont mises à incuber dans une solution de démasquage de cibles antigéniques (*DAKO Target Retrieval Solution*, Aligent) pendant 20 minutes à 95°C. Après perméabilisation des membranes cellulaires pendant 20 minutes dans du Triton 0,5 % (Sigma-Aldrich), blocage des peroxydases endogènes pendant 20 minutes dans une solution de H₂O₂ 3% (*Hydrogen peroxide 30%*, CarlRoth), les sites de liaisons non spécifiques sont bloqués 90 minutes dans une solution de NGS 7,5% (*Normal Goat Serum*, Jackson Immunoresearch), BSA 2% (*Bovin Serum Albumin*, Sigma-Aldrich) et de Triton 0,1%. Les sections sont mises à incuber une nuit à 25°C en présence d'un anticorps primaire de lapin, spécifique soit de *c-Fos* (1:3000), soit de *Zif268* (1:1000 ; Santa Cruz Biotechnology). Après une incubation de 2 heures à 25°C avec des anticorps secondaires de chèvre biotinylés anti-lapin (1:200 ; Eurobio), les sections sont traitées pendant 30 minutes avec le complexe avidine-biotine-peroxydase (1:200 ; Vectastain Elite ABC-HRP Kit, Eurobio). La révélation est réalisée dans une solution de 3,3-diaminobenzidine-tetrahydrochloride (DAB, Sigma-Aldrich), NiCl₂ 0,03% et de H₂O₂ 0,06%. La concentration de DAB utilisée est respectivement de 0,066% pour *c-Fos* (pendant 15 minutes) et de 0,05% pour *Zif268* (pendant 4 minutes). Les sections sont enfin déshydratées dans des solutions croissantes d'éthanol et montées entre lame et lamelle (DPX, *Mountant for histology*, Sigma-Aldrich).

A4. Quantification et cartographie des cellules c-Fos ou Zif268 positives

Les analyses quantitatives des cellules *c-Fos* ou *Zif268* positives (*c-Fos*⁺ et *Zif268*⁺) sont réalisées à l'aide d'une station de stéréologie (Mercator Pro, Exploranova) couplée à un microscope optique (Axio Scope.A1, ZEISS). Les comptages sont réalisés à l'aveugle, sur des lames codées pour masquer l'identité de l'animal analysé, à un grossissement x20 en mode semi-automatique. Les cellules positives sont comptées sur deux sections espacées de 168µm uniquement dans l'hémisphère droit des cerveaux analysés.

Les noyaux c-Fos⁺ ou Zif268⁺ sont comptés dans 23 aires cérébrales susceptibles d'être impliquées dans les processus de mémoire épisodique et repérées sur un atlas Paxinos et Watson (Paxinos and Watson, 1998) (FIGURE 44). Les aires cérébrales retenues sont : (1) des régions olfactives comme la couche granulaire et périglomérulaire du bulbe olfactif (CG, PGL) et le cortex piriforme antérieur et postérieur (aPir, pPir), (2) le cortex orbitofrontal (MO, VO, LO, DLO), prélimbique (PrL), infralimbique (IL), cingulaire antérieur rostral et caudal (rACC, cACC), rétrosplénial antérieur et postérieur (aRSG, pRSG), (3) des aires du lobe temporal médian incluant l'hippocampe dorsal (dCA1, dCA3) et ventral (vCA1, vCA3), le gyrus denté dorsal et ventral (dGD, vGD), le cortex périrhinal (PER) et le cortex entorhinal médian et latéral (MEC, LEC), (4) des aires sous-corticales dont l'amygdale basolatérale (BLA) et l'habenula (partie médiane : MHb, latérale-médiane : LHbM ; et latérale-latérale LHbL). Les zones analysées sont sélectionnées selon des critères anatomiques standardisés pour toutes les sections.



La densité de noyaux c-Fos⁺ et Zif268⁺ est calculée par mm² pour chaque aire cérébrale et moyennée sur les deux coupes analysées. Les valeurs sont ensuite moyennées pour chaque groupe expérimental (*WWW versus Where*) puis normalisées par rapport au groupe *Routine*. Les résultats sont exprimés sous forme de pourcentage ± SEM. Les comparaisons statistiques entre les différents groupes sont réalisées avec un test U non paramétrique de Mann-Whitney.

Afin de faire un lien entre le niveau de performances mnésiques et le niveau de recrutement des différentes aires cérébrales, des corrélations non paramétriques de Spearman ont été réalisées entre les performances individuelles lors du Test2p (% de bonnes réponses) et les densités de cellules c-Fos⁺ ou Zif268⁺ obtenues.

Enfin, d'autres analyses de corrélation ont été réalisées entre l'expression de c-Fos et de Zif268 pour déterminer la présence ou non d'une co-activation cérébrale de ces deux IEGs.

A5. Analyse de connectivité fonctionnelle à partir de l'expression de c-Fos et Zif268

Les données d'imagerie cellulaire ont aussi été utilisées pour analyser la connectivité fonctionnelle du cerveau lors du rappel d'une mémoire épisodique ancienne. La connectivité fonctionnelle reflète l'activation coordonnée de différentes régions cérébrales, même éloignées. Elle est fréquemment utilisée chez l'Homme (en IRMf, EEG ou MEG) à partir de l'analyse des covariances d'activité recueillies dans différentes régions cérébrales, qui sont synonyme des relations fonctionnelles entre les aires concernées. Cette méthode est aussi utilisée chez l'animal à partir de données électrophysiologiques obtenues *in vivo* ou d'imagerie cellulaire des gènes immédiats précoces *post-mortem* (Poirier et al., 2008; Wheeler et al., 2013; Babayan et al., 2017; Rosier et al., 2018).

Notre analyse a consisté, pour chaque profil mnésique de rappel (*WWW* ou *Where*), à associer toutes les paires de corrélations possibles entre l'expression de c-Fos ou Zif268 des 23 régions cérébrales étudiées et à en calculer les coefficients de corrélations Rho de Spearman (253 corrélations pour chaque IEG). Les matrices de connectivité, ou connectomes, générées sont ensuite construites à partir des valeurs des coefficients Rho représentés par un code couleur. Les corrélations négatives sont prises en compte au même titre que les corrélations positives car elles permettent aussi de séparer les sous-systèmes et elles ont aussi un rôle dans l'interprétation des processus cognitifs (Rubinov and Sporns, 2011). La visualisation des données de connectivité fonctionnelle et des analyses complémentaires de réseaux sont ensuite réalisées sous forme de graphes qui représentent de façon simplifiée les interactions entre les aires cérébrales (Bullmore and Sporns, 2009; Rubinov and Sporns, 2010). Pour chaque graphe, les aires cérébrales sont représentées sous forme de nœuds et les corrélations d'expression de c-Fos ou Zif268 entre deux aires cérébrales sont représentées sous forme de liens entre les nœuds.

Les matrices de corrélation, les réseaux et l'analyse statistique sont réalisés en python à l'aide du package *graphpype* (<https://github.com/neuropycon/graphpype>) et de la boîte à outil open-source NeuroPycon (Meunier et al., 2020). Les réseaux cérébraux sont construits en utilisant les corrélations de Spearman significatives dans chaque groupe expérimental, affichés à l'aide du logiciel Pajek (<http://mrvar.fdv.uni-lj.si/pajek/>) et caractérisés quantitativement avec des mesures de la théorie des graphes obtenues avec le logiciel Radatools (<http://deim.urv.cat/~sergio.gomez/radatools.php>).

Plusieurs mesures issues de la théorie des graphes permettent de déterminer les propriétés de chaque nœud et de chaque connexion afin d'identifier les aires importantes du réseau et de comparer leurs propriétés (Rubinov and Sporns, 2010).

- **Le degré d'un nœud** (*degree*) correspond au nombre de connexions qui relie ce nœud à d'autres aires cérébrales. Cette valeur traduit dans quelle mesure une structure interagit avec d'autres nœuds du réseau. On utilise cette valeur pour déterminer si une aire cérébrale est un **hub statique**, c'est-à-dire une région anatomique centrale dans le réseau.
- **La force d'un lien** (*strength*) correspond à la puissance d'une corrélation. Plus l'expression de c-Fos ou Zif268 co-varie entre deux aires cérébrales, plus cette valeur est élevée. En calculant la force moyenne (ou totale) de tous les liens d'un même nœud, on peut aussi déterminer l'importance d'un nœud dans le réseau.

- **La longueur du chemin le plus court** (*shortest path length*) correspond au nombre minimum de nœuds qui existent pour aller d'un nœud à un autre. Une fois moyennée ou sommée au sein d'un réseau, cette valeur reflète l'efficacité de communication de tout le réseau. Elle permet ainsi de comparer des réseaux entre eux : plus cette valeur est faible, plus les aires communiquent rapidement entre elles dans un réseau.
- Pour déterminer si un nœud est fonctionnellement central dans un réseau, on peut déterminer la **centralité intermédiaire de ce nœud** (*betweenness centrality*). Cette valeur est définie comme la proportion des chemins les plus courts qui passent par un nœud donné parmi tous les chemins les plus courts du réseau. En d'autres termes la *betweenness centrality* correspond au nombre de voies de communication courtes auxquelles une structure participe et révèle donc la place qu'elle occupe au sein du réseau. Les nœuds sont dits des **hubs dynamiques** lorsque cette valeur est élevée.
- Le **coefficient de clusterisation** (*clustering coefficient*) est obtenu après normalisation du nombre de connexions présentes entre les voisins directs d'un nœud et comparé au nombre de connexions totales possibles. Ce coefficient permet de déterminer si les nœuds auxquels une aire est connectée, sont aussi connectés entre eux. Un réseau où le coefficient de clustering est élevé montre un grand niveau de transitivité (« les amis de mes amis sont mes amis »). Par exemple, comparé à un réseau aléatoire, le coefficient de clustering est très élevé dans les réseaux sociaux et biologiques (Watts and Strogatz, 1998).

Les comparaisons statistiques des matrices de corrélations sont réalisées en utilisant une analyse *bootstrap* qui ré-échantillonne aléatoirement les données 100 fois. Cette analyse permet de déterminer si les graphes de chaque groupe expérimental sont bien différents d'un réseau aléatoire et s'ils sont différents entre eux.

B. Résultats

B1. Aires cérébrales recrutées à très long terme en fonction du contenu du souvenir

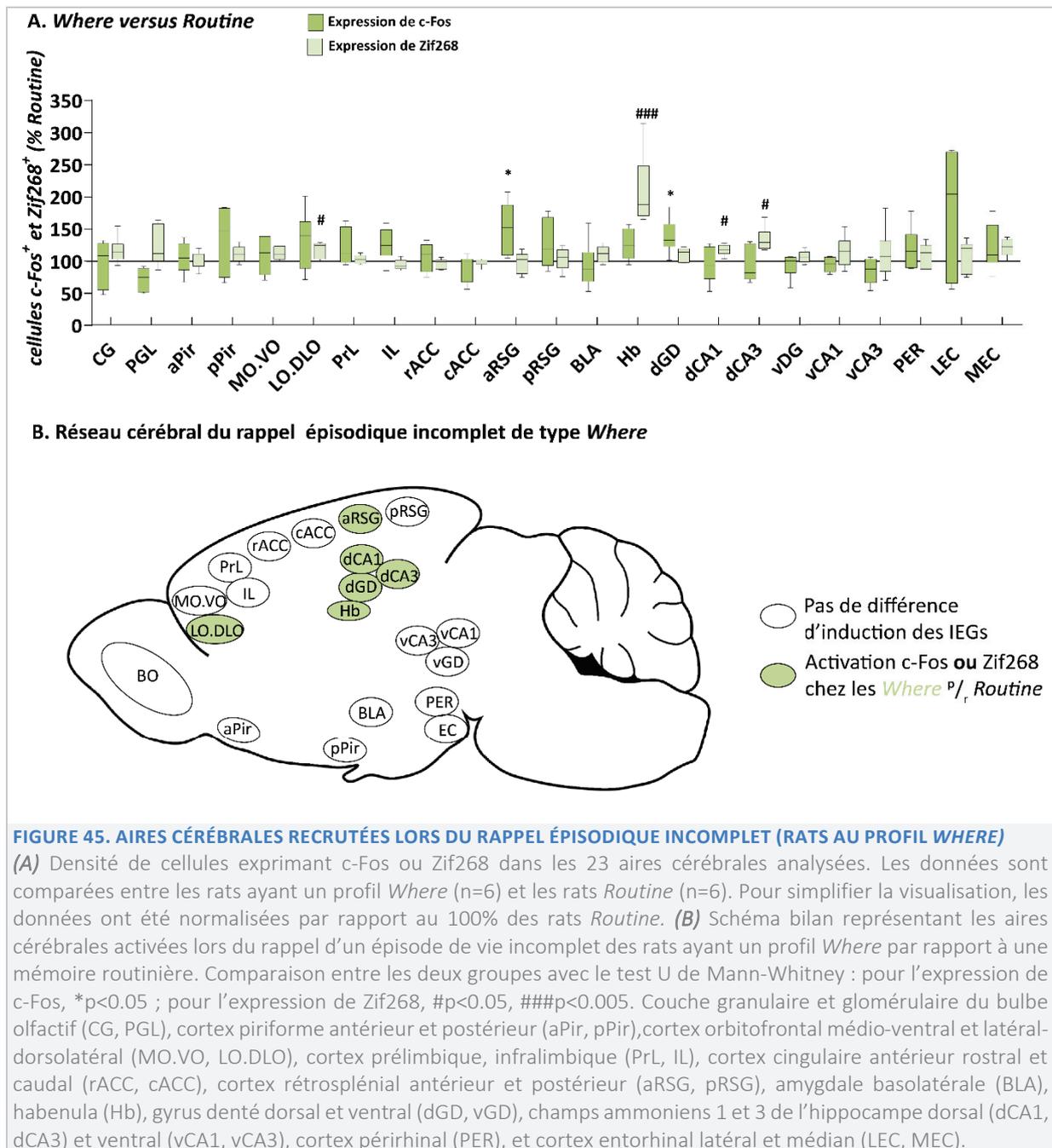
En tirant bénéfice des différents profils individuels de mémoire obtenus, nous avons tout d'abord analysé les aires cérébrales recrutées lors du rappel en fonction du contenu du souvenir. Pour cela nous avons comparé l'activation des régions cérébrales des rats ayant un souvenir complet (rats *WWW*, $n_{WWW}=9$) ou des rats ayant un souvenir incomplet (rats *Where*, $n_{Where}=7$) au groupe *Routine*. Ces 3 groupes se différencient par la situation dans laquelle ils sont placés et ce qu'ils en font. Les groupes *WWW* et *Where* ont un contenu de leur mémoire différent, mais les deux ont vécu de façon limitée des épisodes de vie multisensoriel et complexes. Dans ces contextes, les choix que les rats faisaient lors de l'encodage conditionnaient leur accès à la boisson plaisante ou déplaisante. Les rats *Routine* en revanche ont vécu et sont replacés dans un environnement très familier et assez pauvre en stimulation, où leurs choix n'ont que très peu de conséquence sur ce qui se passe durant ces sessions.

➤ Réseau cérébral de rats ayant un souvenir épisodique ancien incomplet de type *Where*

Parmi les 23 aires cérébrales analysées (**FIGURE 45.A**), nous montrons tout d'abord que les densités de cellules c-Fos⁺ et Zif268⁺ sont similaires entre les rats *Where* et *Routine* dans les aires olfactives, notamment au sein du bulbe olfactif (c-Fos : CG $p_{MW}=0.631$, PGL $p_{MW}=0.104$; Zif268 : CG $p_{MW}=0.1495$, PGL $p_{MW}=0.4233$) et du cortex piriforme (c-Fos : aPir $p_{MW}=0.5218$, pPir $p_{MW}=0.3367$; Zif268 : aPir $p_{MW}=0.8728$, pPir $p_{MW}=0.2623$). Il en est de même dans la majorité des aires corticales comme dans la partie médio-ventrale du cortex orbitofrontal (c-Fos : MO.VO $p_{MW}=0.631$; Zif268 : MO.VO $p_{MW}=0.1093$), dans le cortex prélimbique et infralimbique (c-Fos : PrL $p_{MW}=0.1093$, IL $p_{MW}=0.1093$; Zif268 : PrL $p_{MW}=0.631$, IL $p_{MW}=0.5218$), dans les parties rostrale et caudale du cortex cingulaire antérieur (c-Fos : rACC $p_{MW}=0.631$, cACC $p_{MW}=0.8728$; Zif268 : rACC $p_{MW}=0.7488$, cACC $p_{MW}=0.8726$) et dans la partie postérieure du cortex rétrosplénial (c-Fos : pRSG $p_{MW}=0.1495$; Zif268 : pRSG $p_{MW}=0.999$). Il n'y a pas non plus de différence d'expression des deux IEGs dans l'amygdale basolatérale (c-Fos : BLA $p_{MW}=0.2002$; Zif268 : BLA $p_{MW}=0.1488$), dans l'hippocampe ventral (c-Fos : vGD $p_{MW}=0.5218$, vCA1 $p_{MW}=0.7488$, vCA3 $p_{MW}=0.4233$; Zif268 : vGD $p_{MW}=0.2002$, vCA1 $p_{MW}=0.4233$, vCA3 $p_{MW}=0.631$), ou encore dans les aires parahippocampiques telles que les cortex périrhinal et entorhinal (c-Fos : PER $p_{MW}=0.2002$, LEC $p_{MW}=0.3613$, MEC $p_{MW}=0.5224$; Zif268 : PER $p_{MW}=0.3358$, LEC $p_{MW}=0.2002$, MEC $p_{MW}=0.2012$).

Nous montrons ensuite que les densités de cellules Zif268⁺ augmentent de façon significative chez les rats *Where* dans la partie latérale et dorsolatérale du cortex orbitofrontal (Zif268 : LO.DLO $p_{MW}=0.025$), dans l'habenula (Zif268 : Hb $p_{MW}=0.0039$) et dans l'hippocampe dorsal, notamment dans les aires CA1 et CA3 (Zif268 : dCA1 $p_{MW}=0.0374$, dCA3 $p_{MW}=0.025$), ce qui n'est pas le cas en c-Fos (c-Fos, LO.DLO $p_{MW}=0.2623$, Hb $p_{MW}=0.0547$, dCA1 $p_{MW}=0.7488$, dCA3 $p_{MW}=0.631$). À l'inverse, nous montrons que seule la densité de cellules c-Fos⁺ augmentent de façon significative chez les rats *Where* dans le cortex rétrosplénial antérieur (c-Fos : aRSG $p_{MW}=0.0253$), ainsi que dans GD dorsal (c-Fos : dGD $p_{MW}=0.0163$), ce qui n'est pas le cas en Zif268 (Zif268 : aRSG $p_{MW}=0.8815$, dGD $p_{MW}=0.3367$).

Pour conclure, chez ces animaux qui ne se rappellent que des informations spatiales dans le contexte de l'épisode, on observe le recrutement d'un réseau relativement restreint, comprenant 6 aires cérébrales sur les 23 aires analysées (**FIGURE 45.B**). Ce réseau inclut l'intégralité de l'hippocampe dorsal, l'habenula, le cortex rétrosplénial ainsi que la partie latérale et dorsolatérale du cortex orbitofrontal. En revanche, aucune aire du cortex préfrontal médian n'est recrutée chez les rats *Where* par rapport aux rats *Routine*.



➤ Réseau cérébral recruté de rats ayant un souvenir ancien complet de type *WWW*

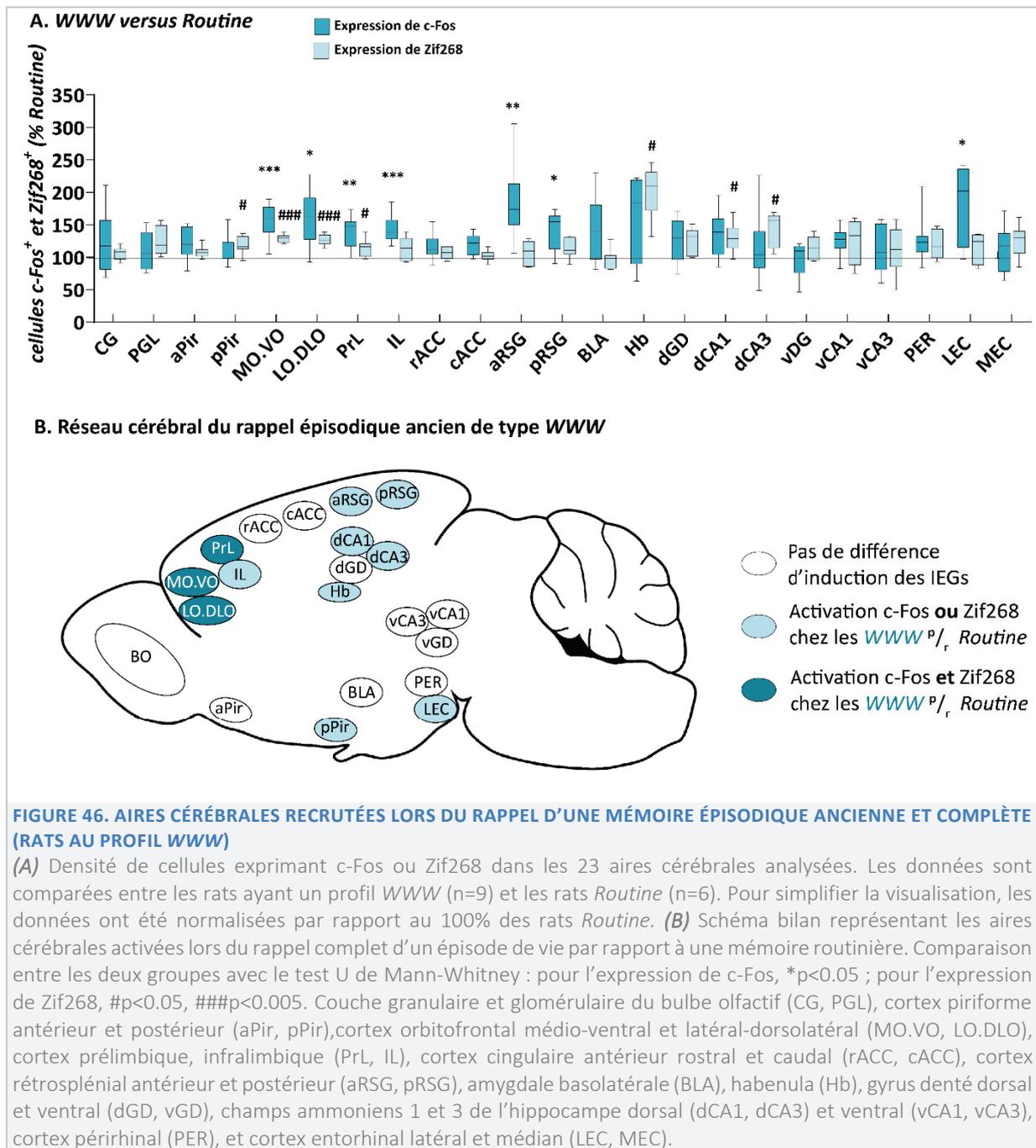
Nous avons ensuite déterminé les aires recrutées lorsque les rats se souviennent intégralement de l'épisode de vie à très long terme (FIGURE 46.A). Nous montrons d'abord que les densités de cellules c-Fos⁺ et Zif268⁺ sont similaires entre les rats *WWW* et *Routine* dans les aires olfactives, notamment au sein du bulbe olfactif (c-Fos : CG $p_{MW}=0.3458$, PGL $p_{MW}=0.7237$; Zif268 : CG $p_{MW}=0.2888$, PGL $p_{MW}=0.0771$) et du cortex piriforme antérieur (c-Fos : aPir $p_{MW}=0.099$; Zif268 : aPir $p_{MW}=0.6374$). Il en est de même dans les parties rostrale et caudale du cortex cingulaire antérieur (c-Fos : rACC $p_{MW}=0.1573$, cACC $p_{MW}=0.2386$; Zif268 : rACC $p_{MW}=0.1573$, cACC $p_{MW}=0.5553$), dans l'amygdale basolatérale (c-Fos : BLA $p_{MW}=0.1573$; Zif268 : BLA $p_{MW}=0.5553$), dans le GD de l'hippocampe ainsi que dans les aires CA1 et CA3 de l'hippocampe ventral (c-Fos : dGD $p_{MW}=0.099$, vGD $p_{MW}=0.8596$, vCA1 $p_{MW}=0.1113$, vCA3

$p_{MW}=0.5956$; Zif268 : dGD $p_{MW}=0.0771$, vGD $p_{MW}=0.5557$, vCA1 $p_{MW}=0.4094$, vCA3 $p_{MW}=0.4795$), ou encore dans les aires parahippocampiques telles que les cortex périrhinal et entorhinal médian (c-Fos : PER $p_{MW}=0.2888$, MEC $p_{MW}=0.4404$; Zif268 : PER $p_{MW}=0.449$, MEC $p_{MW}=0.079$).

Nous montrons ensuite que les densités de cellules Zif268⁺ augmentent de façon significative chez les rats *WWW* dans le cortex piriforme postérieur (Zif268 : pPir $p_{MW}=0.0184$), dans l'habenula (Zif268 : Hb $p_{MW}=0.0014$) et dans l'hippocampe dorsal, notamment dans les aires CA1 et CA3 (Zif268 : dCA1 $p_{MW}=0.0133$, dCA3 $p_{MW}=0.0133$), ce qui n'est pas le cas en c-Fos (c-Fos, pPir $p_{MW}=0.1573$, Hb $p_{MW}=0.099$, dCA1 $p_{MW}=0.4795$, dCA3 $p_{MW}=0.593$). À l'inverse, nous montrons que seule la densité de cellules c-Fos⁺ augmente de façon significative chez les rats *WWW* dans le cortex infralimbique (c-Fos : IL $p_{MW}=0.0032$), ainsi que dans le cortex rétrosplénial antérieur et postérieur (c-Fos : aRSG $p_{MW}=0.0143$, pRSG $p_{MW}=0.0451$) et dans le cortex entorhinal latéral (c-Fos : LEC $p_{MW}=0.0136$), ce qui n'est pas le cas en Zif268 (Zif268 : IL $p_{MW}=0.2386$, aRSG $p_{MW}=0.2207$, pRSG $p_{MW}=0.1255$, LEC $p_{MW}=0.2409$).

Au sein du réseau activé par le rappel épisodique complet, il semble exister un « noyau dur » d'aires préfrontales dans lesquelles l'expression de c-Fos et de Zif268 augmente de façon concomitante et significative. Parmi ces aires, nous comptons l'intégralité du cortex orbitofrontal (c-Fos : MO.VO $p_{MW}=0.0047$, LO.DLO $p_{MW}=0.0339$; Zif268 : MO.VO $p_{MW}=0.0014$, LO.DLO $p_{MW}=0.0022$), ainsi que le cortex prélimbique (c-Fos : PrL $p_{MW}=0.0067$; Zif268 : PrL $p_{MW}=0.0251$).

En résumé, par rapport à une mémoire ancienne routinière, le rappel intégral d'un épisode de vie constitué d'informations olfactives, spatiales et contextuelles recrute 11 régions cérébrales sur les 23 aires analysées (**FIGURE 46.B**). Ce réseau inclut **(1)** des régions impliquées dans le traitement de l'information olfactive telles que le cortex piriforme et le cortex entorhinal latéral, **(2)** un motif cortical relativement large comprenant l'orbitofrontal, le préfrontal et le rétrosplénial, **(3)** les aires CA1 et CA3 de l'hippocampe dorsal et **(4)** l'habenula. Sur la base de l'induction conjointe et significative de l'expression des deux gènes précoces c-Fos et Zif268, nous montrons que les parties médiane et latérale du cortex orbitofrontal et le cortex prélimbique occupent une place particulière au sein de ce réseau.

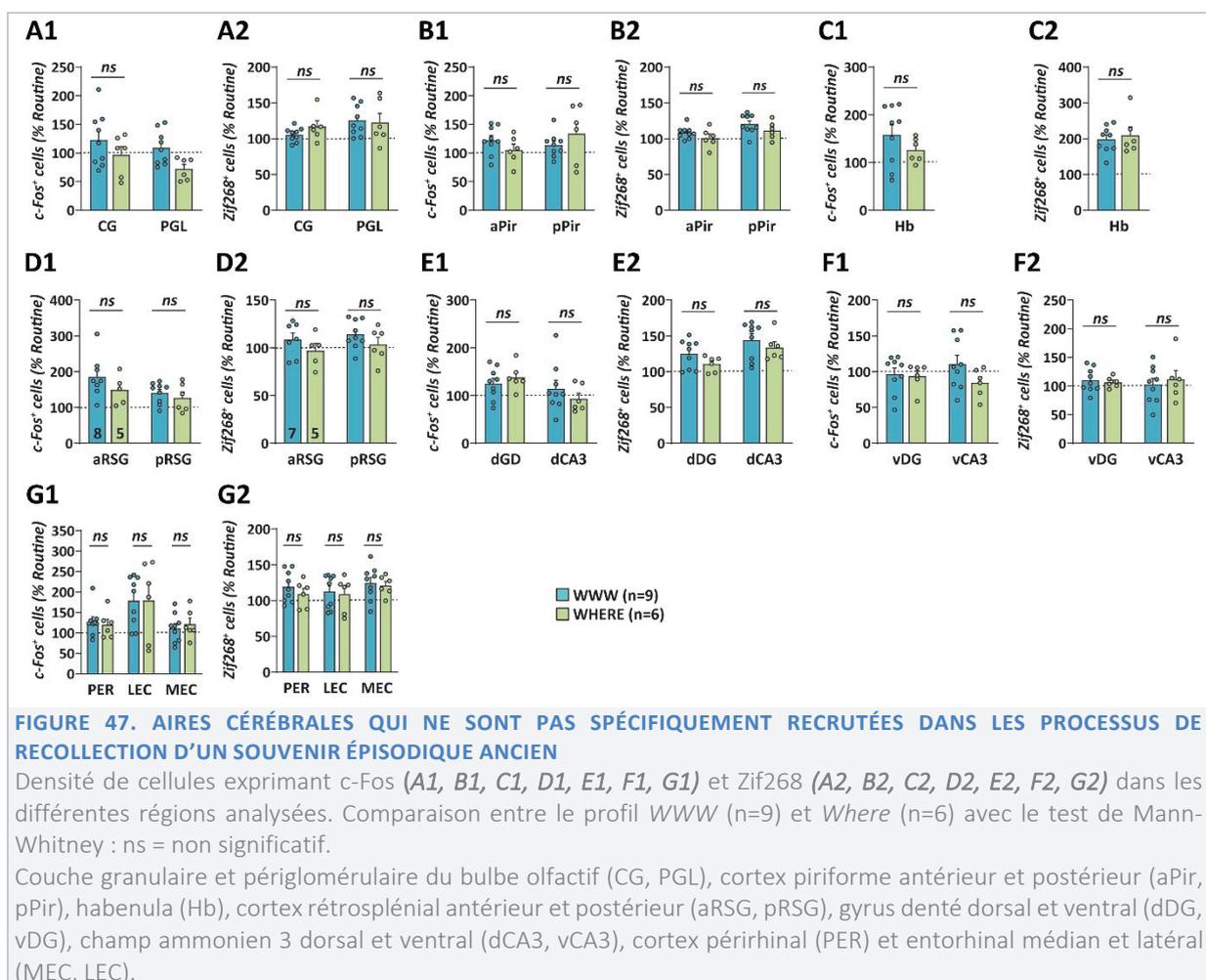


➤ Réseau cérébral qui sous-tend les processus de recollection épisodique à très long terme

Nous avons cherché à déterminer dans un second temps, les aires cérébrales qui sont spécifiquement recrutées lors des processus qui mènent à la récupération complète d'un souvenir épisodique ancien, ou recollection épisodique. Pour cela nous avons cette fois directement comparé l'activation des régions cérébrales des rats *WWW* (n_{WWW}=9) à celui des rats *Where* (n_{Where}=6). Afin de tenir compte uniquement des différences significatives entre ces deux profils, les densités de cellules c-Fos⁺ et Zif268⁺ ont été normalisées par rapport au groupe de rats *Routine* avant d'être comparées entre elles.

Tout d'abord, plusieurs aires sont recrutées de la même manière entre les rats *WWW* et *Where*. En effet, aucune différence d'expression des IEGs n'est observée dans les aires

olfactives que ce soit dans le bulbe olfactif ou le cortex piriforme (c-Fos : CG $p_{MW}=0.2888$, PGL $p_{MW}=0.0451$, aPir $p_{MW}=0.1949$, pPir $p_{MW}=0.4386$; Zif268 : CG $p_{MW}=0.2386$, PCL $p_{MW}=0.81371$, aPir $p_{MW}=0.1949$, pPir $p_{MW}=0.1573$) (**FIGURE 47. A1, A2, B1 ET B2**). De même, aucune différence d'expression n'est observée dans l'habenula (c-Fos : Hb $p_{MW}=0.2888$; Zif268 : Hb $p_{MW}=0.9062$) (**FIGURE 47. C1 ET C2**), le cortex rétrosplénial antérieur et postérieur (c-Fos : aRSG $p_{MW}=0.2416$, pRSG $p_{MW}=0.4795$; Zif268 : aRSG $p_{MW}=0.1432$, pRSG $p_{MW}=0.2888$) (**FIGURE 47. D1 ET D2**), ou dans différentes aires du lobe temporal médian telles que le gyrus denté (c-Fos : dGD $p_{MW}=0.4094$, vGD $p_{MW}=0.4094$; Zif268 : dGD $p_{MW}=0.099$; vDG $p_{MW}=0.5557$), l'aire CA3 (c-Fos : dCA3 $p_{MW}=0.4094$; Zif268 : dCA3 $p_{MW}=0.1573$; Zif268 : vCA3 $p_{MW}=0.4795$; vCA3 $p_{MW}=0.6374$) et les cortex périrhinal et entorhinal (c-Fos : PER $p_{MW}=0.7237$, LEC $p_{MW}=0.9062$, MEC $p_{MW}=0.7237$; Zif268 : PER $p_{MW}=0.4094$, LEC $p_{MW}=0.3662$, MEC $p_{MW}=0.3662$) (**FIGURE 47. E1, E2, F1, F2, G1, G2**).



Nous montrons ensuite que par rapport aux rats *Where*, les rats qui recollectent les trois informations épisodiques ont un niveau d'expression de Zif268 plus important dans le cortex infralimbique (Zif268 : PrL $p_{MW}=0.0593$, IL $p_{MW}=0.0251$) (**FIGURE 48. A2**), alors qu'aucune différence n'est observée en c-Fos (c-Fos : PrL $p_{MW}=0.1949$, IL $p_{MW}=0.1949$) (**FIGURE 48. A1**). A l'inverse, nous montrons une augmentation de l'expression de c-Fos dans la partie caudale du cortex cingulaire antérieur (c-Fos : rACC $p_{MW}=0.4795$, cACC $p_{MW}=0.0133$) (**FIGURE 48. B1**), dans l'amygdale basolatérale (c-Fos : BLA $p_{MW}=0.0451$) (**FIGURE 48. C1**) et de l'aire CA1 de

l'hippocampe dorsal et ventral (c-Fos : dCA1 $p_{MW}=0.0451$, vCA1 $p_{MW}=0.0095$) (**FIGURE 48. D1**) alors que ce n'est pas le cas en Zif268 (Zif268 : rACC $p_{MW}=0.0541$, cACC $p_{MW}=0.3458$, BLA $p_{MW}=0.099$, dCA1 $p_{MW}=0.5557$, vCA1 $p_{MW}=0.8137$) (**FIGURE 48. B2, C2, D2**). Seule la partie médio-ventrale du cortex orbitofrontal a une augmentation concomitante de c-Fos et de Zif268 (c-Fos : MO.VO $p_{MW}=0.0133$, LO.DLO $p_{MW}=0.1949$; Zif268 : MO.VO $p_{MW}=0.0067$, LO.DLO $p_{MW}=0.3458$) (**FIGURE 48. E1 ET E2**).

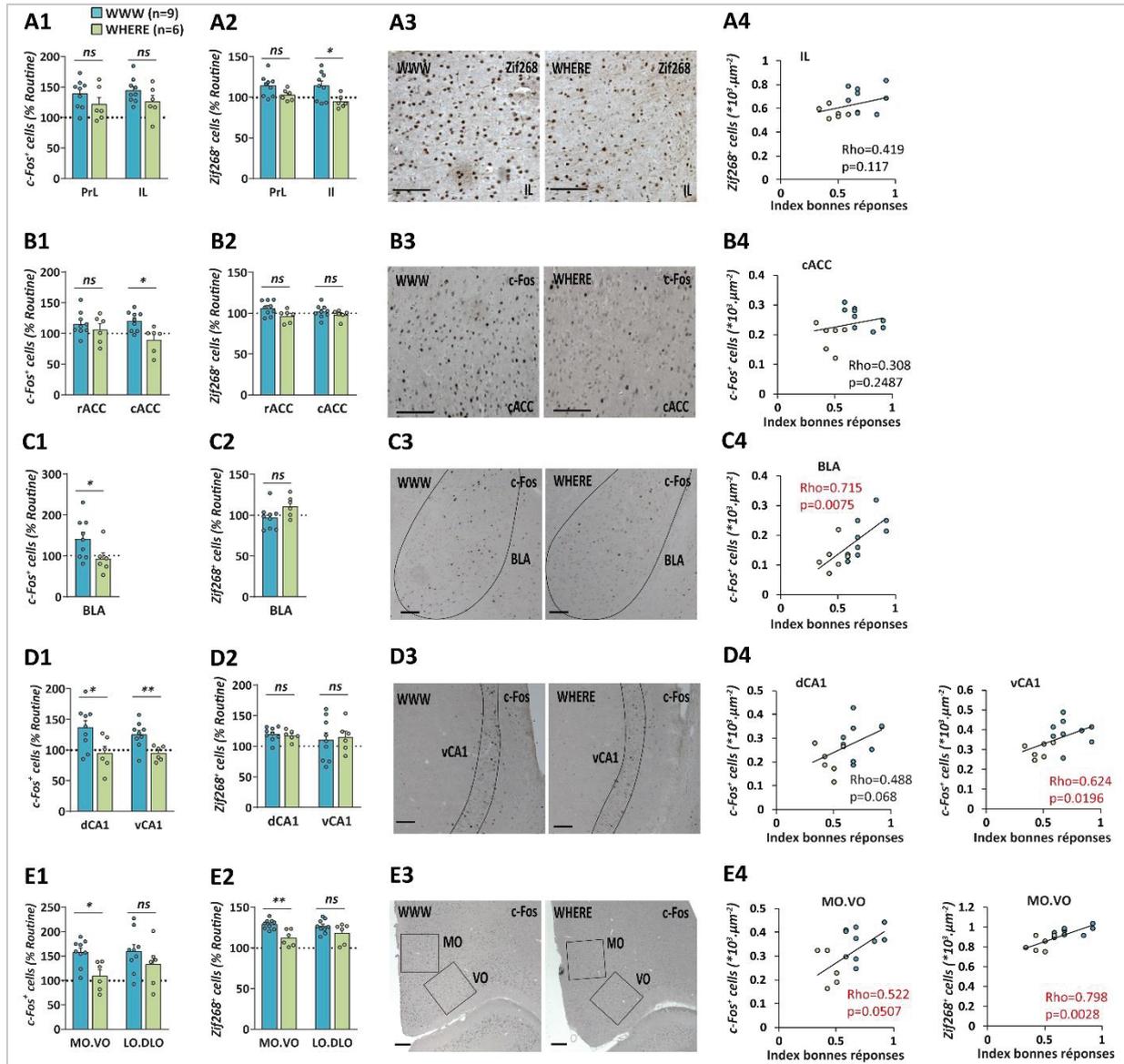


FIGURE 48. AIRES CÉRÉBRALES SPÉCIFIQUEMENT RECRUTÉES DANS LES PROCESSUS DE RECOLLECTION D'UN SOUVENIR ÉPISODIQUE ANCIEN

Densité de cellules exprimant c-Fos (**A1, B1, C1, D1, E1**) et Zif268 (**A2, B2, C2, D2, E2**). (**A1, A2**) Cortex prélimbique et infralimbique (PrL, IL), (**B1, B2**) cingulaire antérieur rostral et caudal (rACC, cACC), (**C1, C2**) l'amygdale basolatérale (BLA), (**D1, D2**) la partie dorsale et ventrale de CA1 (dCA1, vCA1) et le cortex orbitofrontal (**E1, E2**). Comparaison entre le profil WWW (n=9) et Where (n=6) avec le test de Mann-Whitney * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.005$. (**A3, B3, C3, D3, E3**) Images des marquages correspondants. Échelle = 100 μ m. (**A4, B4, C4, D4, E4**) Corrélations de Spearman entre les densités des IEGs dans les régions cérébrales activées avec les index de bonnes réponses lors du rappel épisodique.

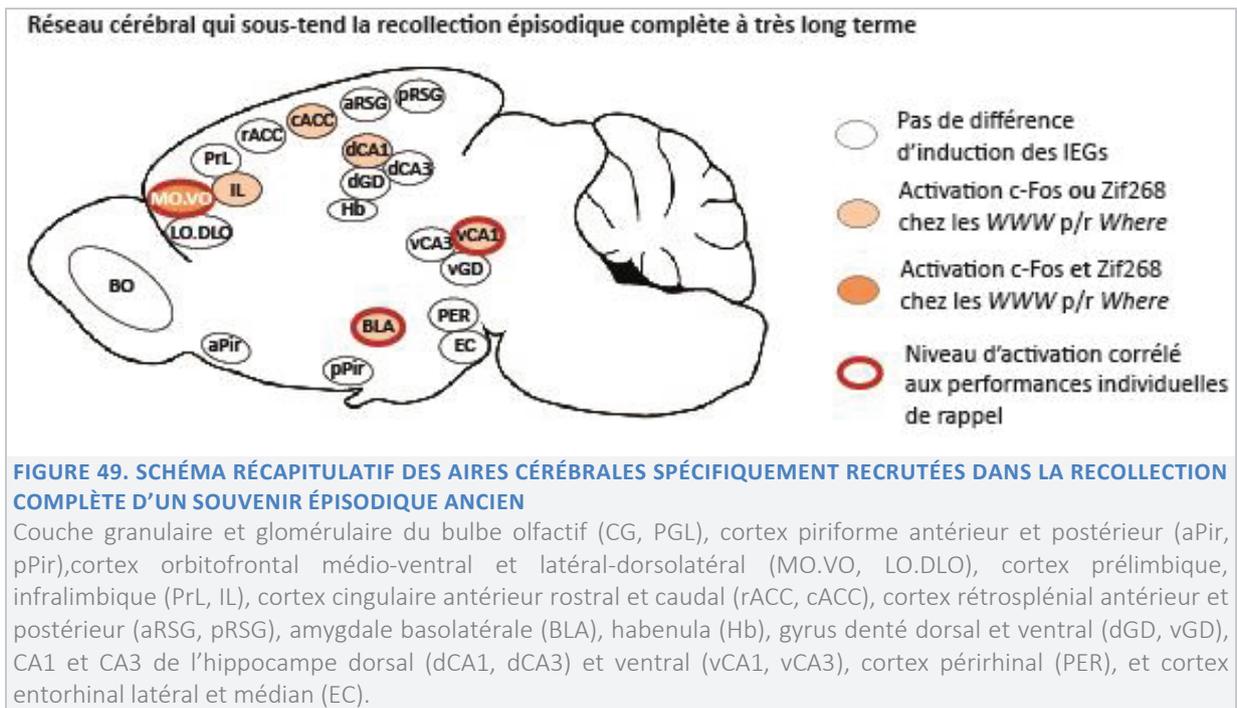
Étant donné ce résultat original montrant que certaines aires cérébrales sont spécifiquement recrutées en lien avec le contenu même du souvenir, nous avons ensuite

analysé si leur niveau d'activation était directement corrélé aux performances de recollection épisodique. Pour cela nous avons cherché la présence de corrélations linéaires entre l'expression des IEGs dans les aires cérébrales activées et l'index de bonnes réponses lors du rappel qui reflète le mieux le niveau de précision du souvenir (**FIGURE 48. A4, B4, C4, D4 ET E4**).

Cette analyse montre que parmi les six régions cérébrales spécifiquement activées lors de la recollection complète d'un souvenir épisodique, le niveau de recrutement est directement corrélé aux performances de mémoire lors du rappel dans trois régions. Ces régions sont la partie médiane du cortex orbitofrontal (c-Fos : $Rho=0.552$, $p_{SPEAR}=0.0507$; Zif268 : $Rho=0.798$, $p_{SPEAR}=0.0028$) (**FIGURE 48. E4**), l'amygdale basolatérale (c-Fos : $Rho=0.715$, $p_{SPEAR}=0.0075$) (**FIGURE 48. C4**) et l'aire CA1 de l'hippocampe ventral (c-Fos : $Rho=0.624$, $p_{SPEAR}=0.0196$) (**FIGURE 48. D4**). Ces types de corrélations en lien avec la précision du souvenir épisodique n'ont par contre pas été observés dans les autres aires cérébrales comme le cortex infralimbique (Zif268 : $Rho=0.419$, $p_{SPEAR}=0.117$) (**FIGURE 48. A4**), le cortex cingulaire antérieur caudal (c-Fos : $Rho=0.308$, $p_{SPEAR}=0.2487$) (**FIGURE 48. B4**) ou encore l'aire CA1 dorsale (c-Fos : $Rho=0.488$, $p_{SPEAR}=0.068$) (**FIGURE 48. D4**).

Nous avons vérifié que ces corrélations n'étaient pas liées au niveau de renforcement obtenu lors du test de rappel en corrélant l'expression des IEGs avec cette fois le nombre total de licks réalisés, c'est-à-dire la quantité d'eau bue lors du test de rappel. Aucune corrélation n'a été observée lors de cette analyse (données non présentées : MOVO c-Fos : $Rho=-0.25$, $p_{SPEAR}=0.3496$; MOVO Zif268 : $Rho=0.043$, $p_{SPEAR}=0.8726$; IL c-Fos : $Rho=0.408$, $p_{SPEAR}=0.1268$; cACC c-Fo : $Rho=-0.143$, $p_{SPEAR}=0.593$; BLA c-Fos : $Rho=-0.075$, $p_{SPEAR}=0.779$, dCA1 c-Fos, $Rho=-0.289$, $p_{SPEAR}=0.2791$; vCA1 c-Fos : $Rho=-0.279$, $p_{SPEAR}=0.2973$).

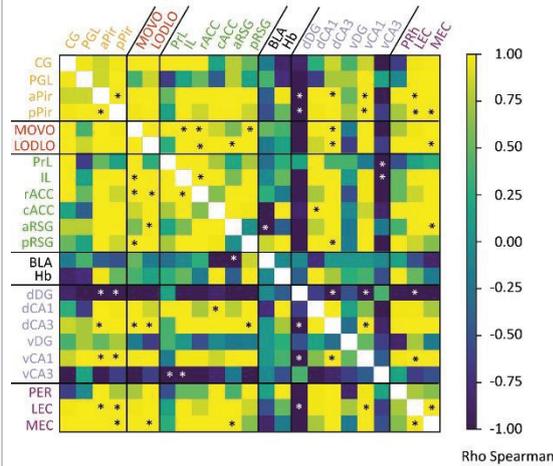
Pour conclure, nous montrons que la recollection d'un souvenir épisodique complet est sous-tendue par le recrutement spécifique d'un réseau cérébral restreint constitué **(1)** de différentes parties du cortex préfrontal telles que le cortex orbitofrontal médian et ventral, le cortex infralimbique et la partie caudale du cortex cingulaire antérieure, **(2)** de toute l'aire CA1 de l'hippocampe (dorsal et ventral) et **(3)** de l'amygdale basolatérale (**FIGURE 49**). On note dans ce réseau la présence d'un « noyau dur » comprenant le MO.VO, la BLA et le vCA1. En effet, le recrutement de ces aires cérébrales, connues pour être impliquées dans la valence et le traitement émotionnel des informations, est directement corrélé avec le niveau de précision de la recollection épisodique. Il est intéressant de remarquer que ce résultat est en accord avec les données de comportement et de modélisation obtenues précédemment (Etude 1, Objectif 1 - B3, page **167**) qui montrent le rôle clé de la valeur hédonique liée à l'association épisodique lors de sa recollection fidèle.



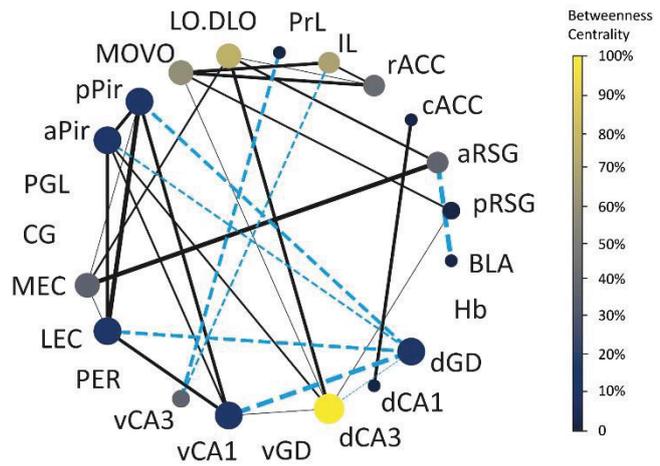
B2. Connectivité fonctionnelle associée au rappel d'un souvenir épisodique ancien

L'étude des aires cérébrales recrutées dans le rappel mnésique a aussi été réalisée en utilisant une analyse plus dynamique de l'expression des IEGs qui tient compte cette fois du lien fonctionnel existant entre les différentes aires de ce réseau (Wheeler et al., 2013; Babayan et al., 2017; Rosier et al., 2018). Pour cela, nous avons analysé, pour les deux groupes expérimentaux (*WWW*, $n_{WWW}=9$ et *Where*, $n_{Where}=6$), les corrélations d'expression de c-Fos (**FIGURE 50. A1 ET B1**) et de Zif268 (**FIGURE 51. A1 ET B1**) pour l'ensemble des 23 aires cérébrales, ainsi que le réseau de connectivité fonctionnelle à l'aide de la théorie des graphes (c-Fos (**FIGURE 50. A2 ET B2**) et Zif268 (**FIGURE 51. A2 ET B2**)).

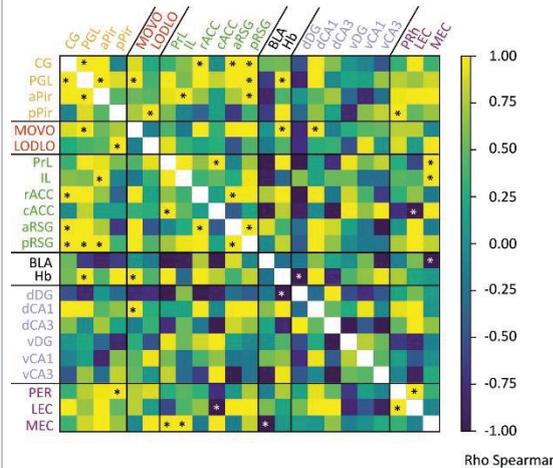
A1. Matrice c-Fos, profil Where



A2. Réseau c-Fos, profil Where



B1. Matrice c-Fos, profil WWW



B2. Réseau c-Fos, profil WWW

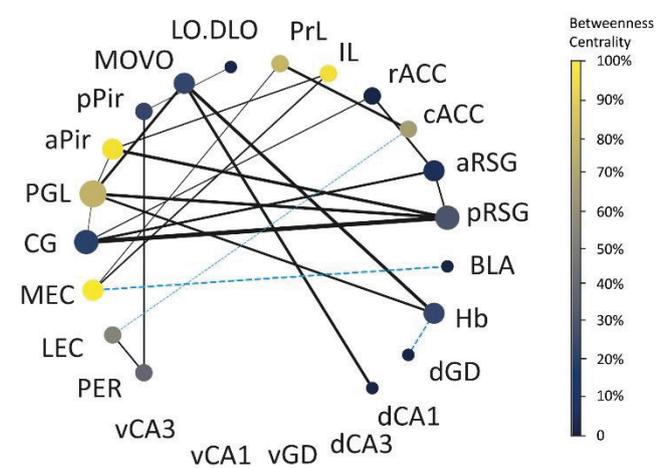


FIGURE 50. RÉSEAUX DE CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE C-FOS EN FONCTION DU CONTENU DU SOUVENIR ÉPISODIQUE ANCIEN

(A1, B1) Matrices de corrélations inter régions pour chaque groupe expérimental (profil *Where* et *WWW*). Les axes correspondent aux différentes aires cérébrales. La force de chaque corrélation (Rho de Spearman) est représentée par un code couleur sur l'échelle à droite des matrices. Les corrélations positives et négatives significatives sont représentées respectivement avec une étoile noire ou blanche (* $p_{\text{Spear}} < 0.05$). (A2, B2) Les graphes sont construits à partir des valeurs significatives pour chaque groupe. Chaque nœud représente une région du cerveau et chaque ligne une corrélation. La taille du nœud est proportionnelle à la valeur *degree* qui correspond au nombre d'aires cérébrales auxquelles un nœud est connecté fonctionnellement. La couleur des nœuds est liée à la *betweenness centrality* qui correspond au nombre total de chemins les plus courts passant par ce nœud. C'est un indicateur de la centralité fonctionnelle de cette aire dans le réseau. L'épaisseur des lignes est proportionnelle à la force de la corrélation. Les corrélations négatives sont représentées avec un trait pointillé bleu. CG : couche granulaire du bulbe olfactif ; PGL : couche périglomérulaire du bulbe olfactif ; aPir/pPir : cortex piriforme antérieur et postérieur ; MO-VO/LO-DLO : cortex orbitofrontal médio-ventral et latéral-dorsolatéral ; PrL : cortex prélimbique ; IL : cortex infralimbique ; rACC/cACC : cortex cingulaire antérieur rostral et caudal ; aRSG/pRSG : cortex rétrosplénial antérieur et postérieur ; BLA : noyau basolatéral de l'amygdale ; Hb : Habenula ; dCA1/dCA3 : champs 1 et 3 de la corne d'Ammon dorsale ; dGD/vGD : gyrus denté dorsal et ventral ; vCA1/vCA3 : champs 1 et 3 de la corne d'Ammon ventrale ; PER : cortex périrhinal ; LEC : cortex entorhinal latéral ; MEC : cortex entorhinal médian.

L'analyse des matrices de corrélations d'expression de *c-Fos* des groupes *Where* et *WWW* montre respectivement 30 et 23 corrélations significatives (sur 253 corrélations totales), avec des patterns de co-activation relativement différents (FIGURE 50. A1 ET B1).

En effet, chez les rats *Where*, le réseau de connectivité fonctionnelle en *c-Fos* est dense et est réparti de façon homogène sur l'ensemble des aires cérébrales (**FIGURE 50. A2**). En revanche, la particularité ici, est qu'il existe deux fois plus de corrélations négatives d'expression de *c-Fos* pour ce profil mnésique (8 corrélations négatives sur 30 pour les *Where*, soit 27% *versus* 3 sur 23, soit 13% pour les *WWW*) (**FIGURE 50. A2 ET B2**). Ces corrélations négatives de co-activation sont observées au sein et entre les aires du lobe temporal médian (dDG, vCA1, vCA3, LEC), du cortex piriforme et du cortex préfrontal (prélimbique et infralimbique). Enfin, les triades et les *hubs* de ce réseau ne sont pas les mêmes que pour le profil *WWW*, on note ici que : **(1)** le CA1 ventral, le cortex piriforme et l'entorhinal latéral sont interconnectés positivement entre eux, **(2)** le CA3 dorsal est aussi fonctionnellement lié au cortex orbitofrontal, **(3)** le cortex orbitofrontal est fortement connecté au cortex préfrontal (infralimbique et cingulaire antérieur) et **(4)** le cortex rétrosplénial antérieur est fortement connecté au cortex entorhinal médian.

Chez les rats *WWW*, alors que la majorité des corrélations se trouvent dans les aires olfactives (30.4%), les aires orbitofrontales (8.7%), néocorticales (32.6%) et parahippocampiques (15.2%), très peu de liens sont présents dans l'hippocampe (4.3%) (**FIGURE 50. B2**). On observe aussi une triade de régions fortement interconnectées entre elles (épaisseur des liens plus forte) : entre le cortex rétrosplénial postérieur et les aires olfactives telles que le cortex piriforme antérieur et les couches granulaire et périglomérulaire du bulbe olfactif. Ces aires ont par ailleurs une place importante dans ce réseau car elles ont un grand nombre de connexions avec les autres aires (*degree*, illustré par la taille des nœuds dans les graphes). Il est à noter que le cortex orbitofrontal médio-ventral (MO.VO) est la seule région corticale qui est fonctionnellement liée à l'hippocampe (dCA1) et à l'habenula (Hb). L'analyse du nombre de courts chemins de communication auxquels chaque structure participe (*betweenness centrality*, illustrée par la couleur des nœuds dans les graphes), montre que la recollection complète d'un souvenir met en jeu plusieurs *hubs* dynamiques, telles que les aires olfactives, les cortex prélimbique et infralimbique ainsi que le cortex entorhinal médian.

Cette même analyse a aussi été faite avec le gène immédiat précoce *Zif268* dont le pattern d'expression reflèterait plus les processus de plasticité en lien avec la consolidation mnésique (Jones et al., 2001; Veyrac et al., 2014) (**FIGURE 51**). Les matrices de corrélations d'activité du réseau montrent que le connectome est beaucoup plus important chez les rats *WWW* que les rats *Where* puisqu'ils ont 2,7 fois plus de corrélations significatives (34 *versus* 13) (**FIGURE 51. A1 ET B1**). Ceci est aussi observé avec les réseaux obtenus en théorie des graphes, avec un nombre de liens et de *hubs* plus importants pour le profil mnésique *WWW* que pour le profil *Where* (**FIGURE 51. A2 ET B2**). Nous observons par ailleurs une organisation diamétralement opposée entre les deux groupes expérimentaux. En effet, chez les rats *WWW* (**FIGURE 51. B2**), de fortes interconnexions sont visibles entre les aires du lobe temporal médian (cortex périrhinal et tout l'hippocampe), le cortex cingulaire antérieur et le cortex rétrosplénial. Les quatre *hubs* identifiés dans ce réseau sont d'ailleurs le cortex rétrosplénial antérieur et postérieur, l'aire CA1 ventrale et le cortex entorhinal médian. A l'inverse, chez les rats *Where* (**FIGURE 51. B1**), il y a très peu d'interconnexions significatives et les seules obtenues sont présentes entre le cortex piriforme et le cortex périrhinal ou entre le CA3 dorsal

et orbitofrontal médio-ventral. De même que pour *c-Fos*, le CA3 dorsal, le cortex piriforme antérieur et le cortex orbitofrontal ventro-médian sont des *hubs* de ce réseau.

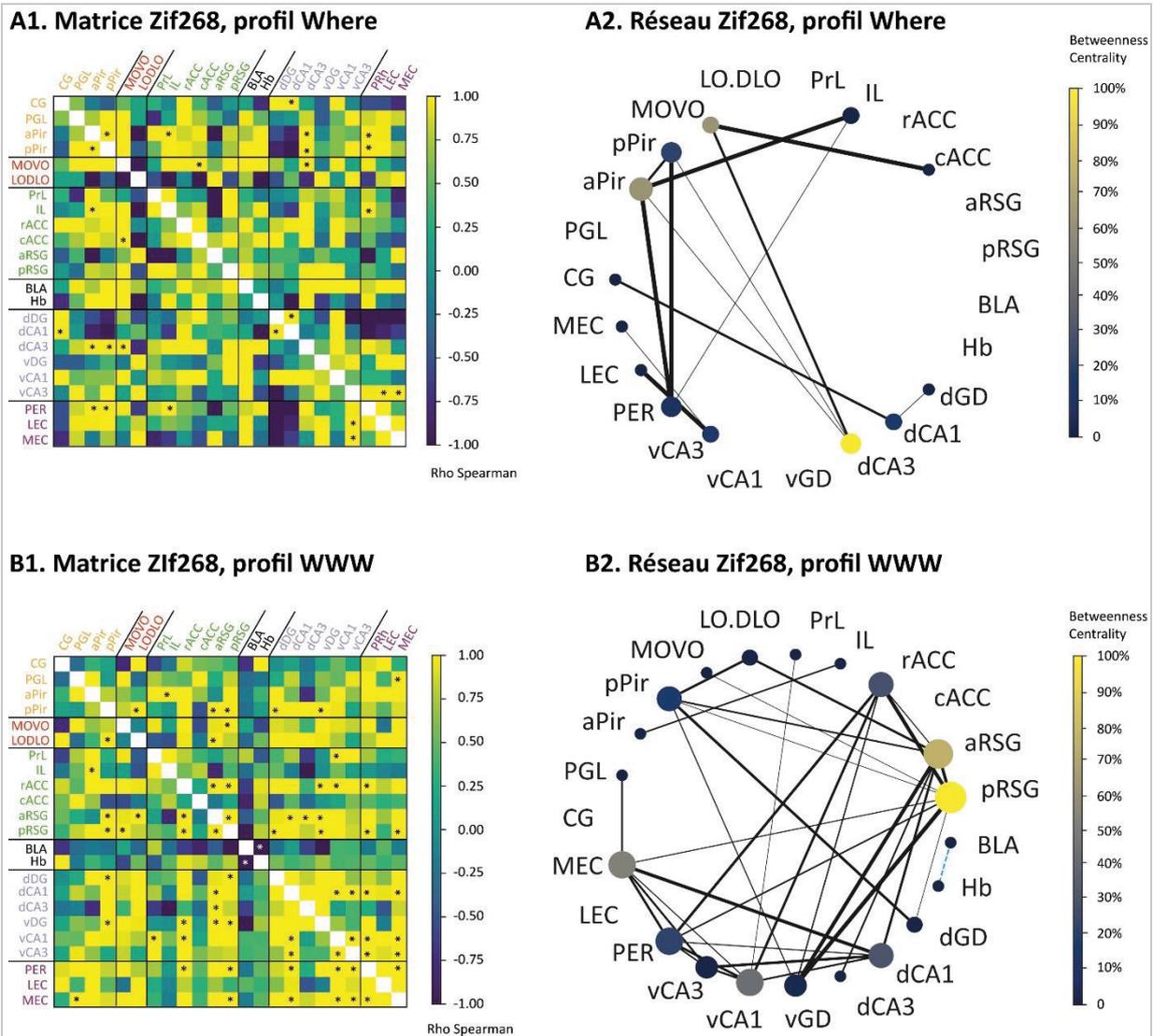


FIGURE 51. RÉSEAUX DE CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE ZIF268 EN FONCTION DU CONTENU DU SOUVENIR ÉPISODIQUE ANCIEN

(A1, B1) Matrices de corrélations inter régions pour le profil *WWW* et *Where*. Les axes correspondent aux différentes aires cérébrales. La force de chaque corrélation (Rho de Spearman) est représentée par un code couleur sur l'échelle à droite des matrices. Les corrélations positives et négatives significatives sont représentées respectivement avec une étoile noire ou blanche (* $p_{\text{Spear}} < 0.05$). (A2, B2) Les graphes sont construits à partir des valeurs significatives pour chaque groupe. Chaque nœud représente une région du cerveau et chaque ligne une corrélation. La taille du nœud est proportionnelle à la valeur *degree* qui correspond au nombre d'aires cérébrales auxquelles un nœud est connecté fonctionnellement. La couleur des nœuds est liée à la *betweenness centrality* qui correspond au nombre total de chemins les plus courts passant par ce nœud. C'est un indicateur de la centralité fonctionnelle de cette aire dans le réseau (les aires dont la valeur est dans les 20% les plus hautes sont nommées en rouge sur les graphes). L'épaisseur des lignes est proportionnelle à la force de la corrélation. Les corrélations négatives sont représentées avec un trait pointillé bleu. CG : couche granulaire du bulbe olfactif ; PGL : couche périglomérulaire du bulbe olfactif ; aPir/pPir : cortex piriforme antérieur et postérieur ; MO-VO/LO-DLO : cortex orbitofrontal médio-ventral et latéral-dorsolatéral ; PrL : cortex prélimbique ; IL : cortex infralimbique ; rACC/cACC : cortex cingulaire antérieur rostral et caudal ; aRSG/pRSG : cortex rétrosplénial antérieur et postérieur ; BLA : noyau basolatéral de l'amygdale ; Hb : Habenula ; dCA1/dCA3 : champs 1 et 3 de la corne d'Ammon dorsale ; dGD/vGD : gyrus denté dorsal et ventral ; vCA1/vCA3 : champs 1 et 3 de la corne d'Ammon ventrale ; PER : cortex périrhinal ; LEC : cortex entorhinal latéral ; MEC : cortex entorhinal médian.

Bien qu'il nous reste encore à comparer statistiquement les graphes des deux groupes expérimentaux, ces résultats montrent que les acteurs des réseaux cérébraux du rappel épisodique communiquent différemment selon le contenu du souvenir. De plus, les connexions fonctionnelles sont aussi différentes lorsque l'on considère les réseaux activés lors du rappel qui reflètent l'état du souvenir (*c-Fos*) versus les réseaux induisant de la plasticité synaptique (*Zif268*), qui reflèteraient plus le devenir du souvenir post-rappel. Le réseau de connectivité fonctionnelle lors du rappel est relativement large pour les rats ayant un profil *Where*. En revanche, chez les rats *WWW*, le réseau est plus restreint mais il semble plus spécifique avec des liens de connectivité importants entre les aires olfactives et les aires corticales (orbitofrontales, préfrontales et rétrospléniales). De même, alors que les processus de plasticité synaptique semblent restreints aux aires olfactives et parahippocampiques pour les rats *Where*, à qui il ne reste plus que le souvenir de la place, une induction de plasticité conjointe est observée entre l'hippocampe et les cortex cingulaire et rétrosplénial pour les rats *WWW* qui ont maintenu en mémoire l'intégralité du souvenir épisodique.

CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE 1

Nous avons dans un premier temps caractérisé la mémoire épisodique ancienne chez le rat en utilisant un nouveau modèle de cette mémoire, récemment développé par notre équipe pour se rapprocher au plus près des conditions dans lesquelles cette mémoire est formée chez l'Homme. Nous montrons pour la première fois qu'après une exposition limitée à différents épisodes de vie, les rats sont capables de former et de se rappeler des représentations uniques et complexes de ce qu'il s'est passé, à quel endroit et dans quel contexte (mémoire *What-Where-Which Context*) même après un délai de 30 jours. L'analyse individuelle des performances comportementales révèle l'existence de trois profils de mémoire : la moitié des rats ont un souvenir complet (47% pour le profil *What-Where-Which Context* ou *WWW*), un tiers des rats se souviennent seulement de la place (profil *Where* 32%) et 21% ont un souvenir faux ou indéterminé. Malgré la robustesse des souvenirs épisodiques anciens, leur rappel est moins bon dans une situation interférente qui nécessite de séparer des informations issues de différents épisodes de vie. Dans ce cas, seulement 20% des rats parviennent à recollecter un souvenir épisodique complet. Alors que le contexte est un élément robuste du souvenir, la mémoire de la place et de l'odeur liées au contexte semble plus difficile à maintenir à très long terme. Nous montrons aussi pour la première fois que les profils mnésiques obtenus lors du rappel sont sous-tendus par des réponses comportementales significativement différentes et stables tout au long de la session de rappel. La recherche de l'origine de ces profils au travers de modèles de régressions linéaires multiples, a dévoilé que l'expérience individuelle que les rats acquièrent de la valeur hédonique négative liée à l'odeur lors de la première exposition à un épisode, est déterminante pour le rappel de l'association épisodique complète à très long terme. Cet ensemble de résultats renforce l'idée, que chez l'Homme comme chez l'animal, il n'y a pas UNE mais DES mémoires épisodiques et que l'existence de ces différents profils mnésiques est une opportunité unique d'étudier les mécanismes cérébraux impliqués dans le rappel d'un souvenir ancien en fonction de son contenu.

Dans un deuxième temps, nous avons donc déterminé les différents réseaux cérébraux impliqués dans le rappel d'une mémoire épisodique ancienne par rapport à une mémoire routinière et pauvre en termes d'intégration d'information. L'analyse du niveau d'expression des gènes immédiats précoces *c-Fos* et *Zif268* révèle que le rappel épisodique incomplet de type *Where* recrute à très long terme un réseau cérébral restreint constitué du cortex orbitofrontal latéral et rétrosplénial antérieur, de l'habenula et l'intégralité de l'hippocampe dorsal. Le rappel complet d'un épisode de vie pour des rats ayant un profil *WWW* implique un réseau cérébral plus large incluant des régions impliquées dans le traitement de l'information olfactive, un motif cortical étendu comprenant l'orbitofrontal, le préfrontal et le rétrosplénial, une grande partie de l'hippocampe dorsal, le cortex entorhinal latéral et l'habenula. Sur la base d'une observation de l'induction conjointe de *c-Fos* et *Zif268*, il semble que les parties médiane et ventrale du cortex orbitofrontal ainsi que le cortex préfrontal soient des noyaux durs de ce réseau. L'analyse des aires qui sont spécifiquement recrutées chez des rats *WWW* versus *Where* lors du rappel à très long terme a permis de révéler le réseau cérébral qui sous-tend les

processus de recollection épisodique menant à la récupération de l'association épisodique dans son ensemble. Ce réseau de la recollection est à la fois restreint et spécifique. En effet, il est constitué du cortex orbitofrontal ventral et médian, infralimbique, cingulaire antérieur, du CA1 dorsal et ventral et de l'amygdale basolatérale. Parmi ces aires cérébrales, le recrutement de la partie ventro-médiane du cortex orbitofrontal, de la partie ventrale du CA1 et de l'amygdale basolatérale, connues pour être impliquées dans la valence et le traitement émotionnel des informations, sont activées de manière corrélée aux performances de mémoire épisodique.

Une analyse de connectivité fonctionnelle de graphes, basée sur l'expression des IEGs, montre des réseaux de communication cérébrale complètement différents selon si le souvenir est complet ou non. De plus, des différences nettes sont observées si l'on considère les réseaux activés lors du rappel reflétant l'activité liée au rappel du souvenir (*c-Fos*) versus l'activité en lien avec la plasticité synaptique qui reflèteraient plus le devenir du souvenir post-rappel (Zif268). Alors que le réseau de connectivité fonctionnelle *c-Fos* lors du rappel est relativement large pour les rats ayant un profil *Where*, chez les rats *WWW* ayant un souvenir complet, ce réseau est ici aussi plus restreint, plus spécifique, avec des liens de connectivité importants entre les aires olfactives et les aires corticales. Enfin, les processus de plasticité synaptique engagés lors du rappel en Zif268 semblent renforcer le dialogue entre les aires olfactives et parahippocampiques pour les rats *Where* et entre l'hippocampe et les cortex cingulaire et rétrospécial pour les rats *WWW* qui ont un souvenir complet épisodique.

Nos résultats et ceux obtenus précédemment dans l'équipe pour une mémoire épisodique récente, sont en faveur d'un engramme de la mémoire épisodique impliquant dès le début un réseau large d'aires corticales et hippocampiques. Cet engramme évolue au cours du temps en devenant plus spécifique du contenu même du souvenir, et en plaçant la dimension émotionnelle au cœur de la consolidation de systèmes depuis son encodage initial jusqu'à son rappel à très long terme.

ETUDE 2. RÔLE RESPECTIF DE LA NEUROGENÈSE ADULTE OLFACTIVE ET HIPPOCAMPIQUE DANS LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE

Le troisième objectif de la thèse a été de déterminer si des nouveaux neurones du BO et du GD, en pleine période critique de maturation fonctionnelle lors de l'encodage des épisodes, sont préférentiellement recrutés lors du rappel d'une mémoire épisodique ancienne. A l'aide de l'EpisodicTask et d'analyses en imagerie cellulaire, nous avons déterminé si les nouveaux neurones du BO *versus* ceux du GD sont sélectionnés pour survivre à très long terme suite à l'encodage d'épisodes de vie complexes, et si cette sélection est liée au contenu du souvenir stocké. Nous avons par ailleurs déterminé si les nouveaux neurones du BO et du GD sont préférentiellement activés lors du rappel d'un souvenir épisodique ancien et si ce recrutement dépend aussi du contenu du souvenir épisodique rappelé.

Le quatrième objectif de la thèse a consisté à déterminer si la neurogenèse adulte olfactive *versus* hippocampique était nécessaire à la formation et au rappel d'un souvenir épisodique ancien de type odeur-place-contexte. Pour cela, nous avons mis au point et validé une nouvelle technique de blocage spécifique de la neurogenèse adulte par irradiation cérébrale focale avec un SARRP (*Small Animal Radiation Research Platform*). Grâce à ce modèle nous avons évalué les conséquences d'une altération de la neurogenèse du BO et du GD sur les performances d'encodage des épisodes et de leur rappel à très long terme.

I. OBJECTIF 3 : RECRUTEMENT DES NOUVEAUX NEURONES DANS LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE

A. Matériels et Méthodes

A1. Procédures et analyses comportementales

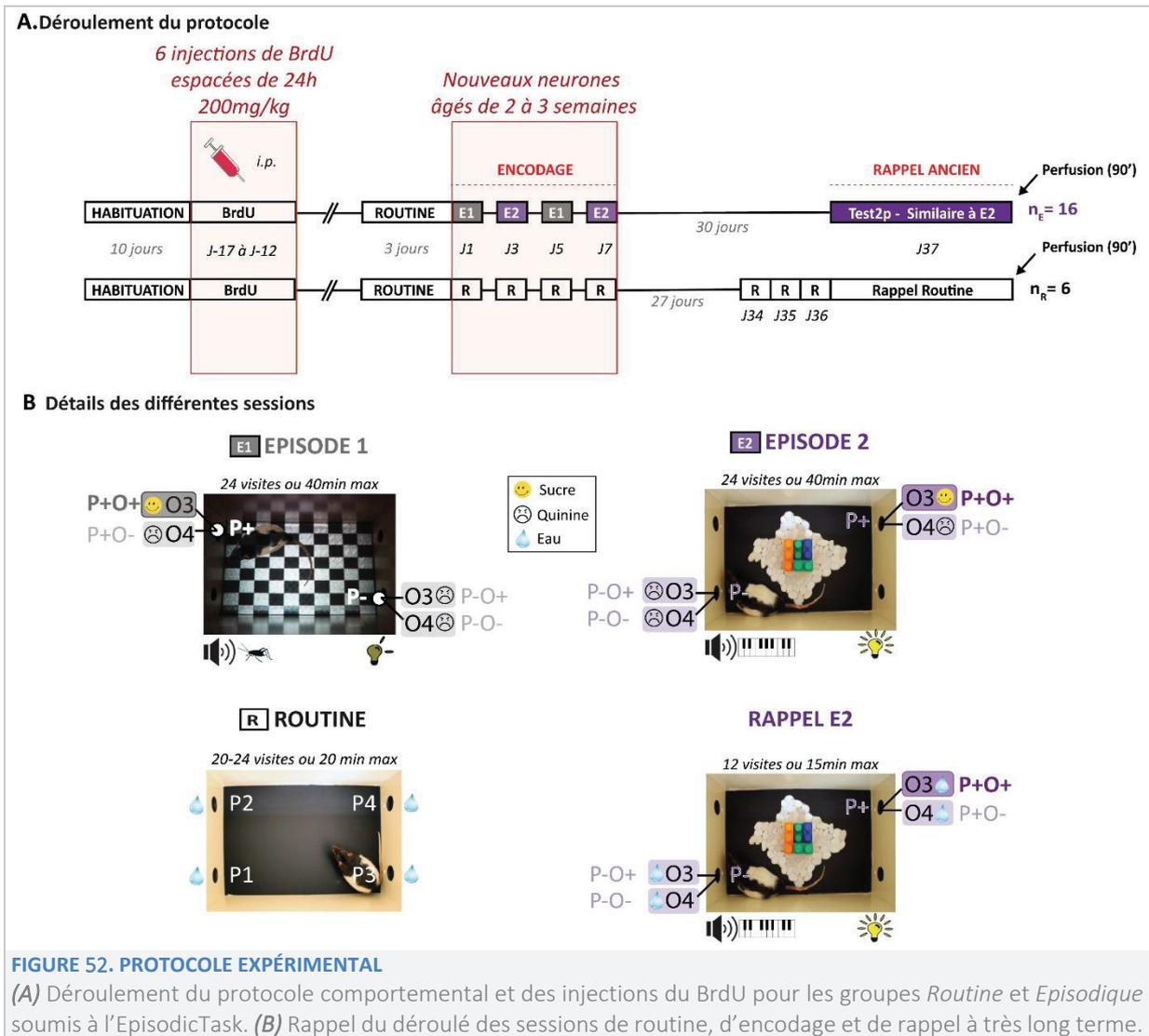
➤ Animaux

L'étude a été réalisée sur 22 rats mâles Long Evans (*Charles River Laboratories*, 8 semaines, 290 ± 5.2 g au début du protocole comportemental), élevés par groupes de deux ou trois rats comme pour l'étude 1.

➤ Procédures et analyses comportementales

L'enceinte expérimentale et le paradigme comportemental utilisés sont les mêmes que pour l'étude 1 (**FIGURE 52**) (pour revenir sur les détails, page **152**). Comme dans l'étude 1, un groupe de rats contrôles a été soumis à des sessions de Routine à la place des épisodes et du test de rappel (groupe *Routine*, $n_R=6$) (**FIGURE 52**). Les 3 jours précédant la session de rappel, ce groupe contrôle a été soumis à trois sessions de routine supplémentaires (1 session/jour). Comme nous l'avons vu dans l'introduction de la thèse, les nouveaux neurones du BO et du GD sont particulièrement sensibles aux conditions de rappel, notamment aux éléments nouveaux *versus* familiers (Magavi et al., 2005; Kee et al., 2007; Trouche et al., 2009). Étant donné que le niveau d'activation des nouveaux neurones est comparé entre des rats ayant vécu une expérience épisodique multisensorielle odeur-place-contexte *versus* une expérience familière relativement limitée en termes de contenu informationnel, il était important qu'au moment du test de rappel chacun de ces groupes soit remis dans une situation similaire à celle vécue lors de l'encodage. Pour cette raison, nous avons réintroduit une routine expérimentale chez le groupe contrôle. Nous avons vérifié par ailleurs que ce groupe *Routine* avait un comportement strictement similaire au groupe *Routine* de l'étude 1 (nombre de visites et de licks sur les différents ports et nombre total de licks identiques lors du rappel ; données non montrées).

Les mêmes analyses comportementales et statistiques que pour l'étude 1 ont été réalisées. Brièvement, les variables comportementales ont été calculées pour chaque session (routine, épisodes, Test2p) et moyennées au sein de chaque groupe expérimental. Le test de Friedman suivi du test de Wilcoxon ont permis de comparer les variables comportementales issues d'un même groupe, alors que les comparaisons statistiques avec les tests de Kruskal-Wallis suivi du test de Mann-Whitney sont faites entre les différents groupes expérimentaux.



➤ Marquage des nouveaux neurones

Les cellules nouvellement formées à l'âge adulte sont marquées grâce à des injections de 5-Bromo-2'-déoxyuridine (BrdU, Sigma-Aldrich) qui s'incorpore dans l'ADN pendant la phase S du cycle cellulaire. Le BrdU est révélé par la suite sur les tissus *post mortem* avec des techniques d'immunohistochimie. Afin de marquer le maximum de nouveaux neurones formés dans le BO et le GD et de pouvoir suivre leur survie à très long terme, les rats Routine et Episodique ont reçu 6 injections intrapéritonéales de BrdU (200mg/kg dissout dans TRIS 0.1N), chacune espacée de 24h (FIGURE 52.A). Afin, d'étudier le recrutement des nouveaux neurones en pleine période critique de maturation pendant la phase d'encodage, ces injections sont réalisées 2 à 3 semaines avant. Ainsi, les nouveaux neurones ciblés sont âgés de 12 à 17 jours lors du premier épisode de vie, de 18 à 23 jours lors du dernier épisode et de 48 à 53 jours lors du rappel à très long terme.

➤ *Prélèvement et préparation des tissus cérébraux*

Comme pour l'étude 1 (Objectif 2 : voir page [172](#)), 90 minutes après la fin du test de rappel, les rats des deux groupes expérimentaux sont profondément anesthésiés (pentobarbital sodique 200mg/kg) puis perfusés avec du paraformaldéhyde 4% dans du PBS 0.1M. Les cerveaux prélevés sont post-fixés 1 nuit et cryoprotégés 6 jours dans du saccharose 30% avant d'être congelés (-20°C). Les cerveaux sont coupés en sections sériées de 14µm d'épaisseur et espacées de 84µm depuis le BO (Bregma 7.56mm) jusqu'à l'arrière de l'hippocampe (Bregma -6.66mm).

A2. Marquage des nouveaux neurones adultes

➤ *Immunohistochimie des cellules BrdU*

Afin de déterminer l'identité des cellules BrdU marquées dans le BO et le GD de l'hippocampe ainsi que leur activation potentielle lors du test de rappel, les sections sont traitées par immunohistochimie pour réaliser des triples marquages BrdU/NeuN/IEGs. NeuN est un marqueur neuronal et *c-Fos* et *Zif268* sont des marqueurs d'activité et de plasticité neuronale. Pour diminuer les variations de marquages inhérents aux révélations d'immunohistochimie, les différentes expériences ont été réalisées en mélangeant systématiquement des tissus de rats *Routine* et *Épisodique*.

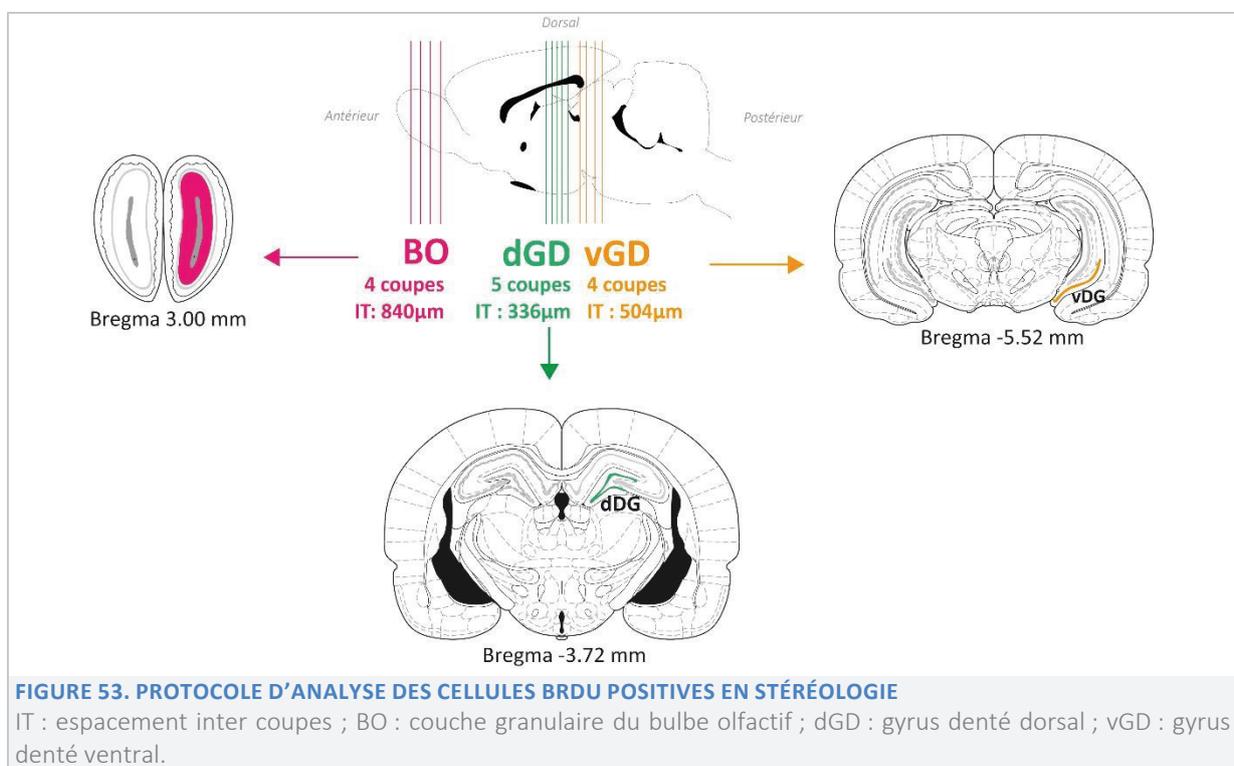
Les sections sont décongelées puis mises à incuber dans une solution de démasquage de cibles antigéniques (*DAKO Target Retrieval Solution*, Aligent) pendant 20 minutes à 95°C. Après perméabilisation des membranes cellulaires durant 30 minutes dans du Triton à 0,5 % (Sigma-Aldrich), puis dans une solution de pepsine 0.0125% (Sigma-Aldrich), les sites de liaisons non spécifiques sont bloqués 90 minutes supplémentaires dans une solution de NGS 5% (*Normal Goat Serum*, Jackson Immunoresearch), BSA 1% (*Bovin Serum Albumin*, Sigma-Aldrich) et de Triton 0,1%. Les coupes sont ensuite mises à incuber une nuit à 25°C en présence d'anticorps primaires **(1)** de souris, anti NeuN (1:2000 ; Chemicon), **(2)** de rat, anti BrdU (1:200 ; Abcam) et **(3)** de lapin, anti *c-Fos* (1:3000, Santa Cruz Biotechnology), ou anti *Zif268* (1:1000 ; Santa Cruz Biotechnology) (**TABLEAU 5**). Le lendemain, après une incubation de 2 heures à 25°C avec des anticorps secondaires **(1)** de chèvre anti-souris 647 pour NeuN (1:200 ; ThermoScientific), **(2)** de chèvre anti-rat 546 pour le BrdU (1:200 ; ThermoScientific), et **(3)** de chèvre biotinylé anti lapin pour *c-Fos* ou *Zif268* (1:200 ; Eurobio) (**TABLEAU 5**), les sections sont traitées 30 minutes avec un complexe de streptavidine-Alexa 488 dirigé contre l'anticorps secondaire biotinylé pour le *c-Fos* ou le *Zif268* (1:1000 ; Invitrogen). Les sections sont montées entre lames et lamelles dans un milieu de montage associé à du 4',6-Diamidino-2'-phénylindole dihydrochloride (*VECTASHIELD Antifade Mounting Medium with DAPI*, Vector Laboratories) puis conservées à 4°C jusqu'à leur analyse (**TABLEAU 5**).

Protéines cibles	Anticorps Primaires	Anticorps Secondaires	Anticorps tertiaires	Pour mettre en évidence
Régions AT de l'ADN	DAPI	-	-	Les noyaux cellulaires
NeuN	mouse anti-NeuN (1:3000 ; Santa Cruz)	goat anti-mouse 647 (1:200 ; ThermoScientific)	-	Les neurones
BrdU	rat anti-BrdU (1:200 ; Abcam)	goat anti-rat 546 (1:200 ; ThermoScientific)	-	Les nouvelles cellules
c-Fos	rabbit anti-c-Fos (1:3000 ; Santa Cruz Biotechnology)	goat anti-rabbit biotinylé (1:200 ; Invitrogen)	Streptavidin-Alexa 488	Les cellules recrutées
Zif268	rabbit anti-Zif268 (1:1000 ; Santa Cruz Biotechnology)	goat anti-rabbit biotinylé (1:200 ; Invitrogen)	Streptavidin-Alexa 488	

TABLEAU 5. LISTE DES ANTICORPS UTILISÉS POUR CHAQUE CIBLE CELLULAIRE

➤ *Quantification en stéréologie des cellules BrdU positives*

Les comptages des cellules BrdU positives (BrdU⁺) sont réalisés sur une station de stéréologie (Mercator Pro, Exploranova, La Rochelle) couplée à un microscope optique (Axio Scope.A1, ZEISS). L'analyse est faite uniquement dans l'hémisphère cérébral droit, au grossissement x20 sur des lames codées pour masquer l'identité des animaux analysés. Toutes les cellules BrdU⁺ sont comptées le long de l'axe antéro-postérieur dans toute la couche granulaire du BO (BO, 4 coupes espacées de 840µm), dans tout le GD de l'hippocampe dorsal (dGD, 5 coupes espacées de 336µm) et dans tout le GD ventral (vGD, 4 coupes espacées de 504µm) (**FIGURE 53**). Le choix de distinguer la neurogenèse dans le GD dorsal *versus* ventral est justifié par une littérature récente de plus en plus fournie qui suggère des différences de processus de maturation que d'implication fonctionnelle pour les nouveaux neurones générés dans ces deux parties de l'hippocampe (Snyder et al., 2009b, 2012).

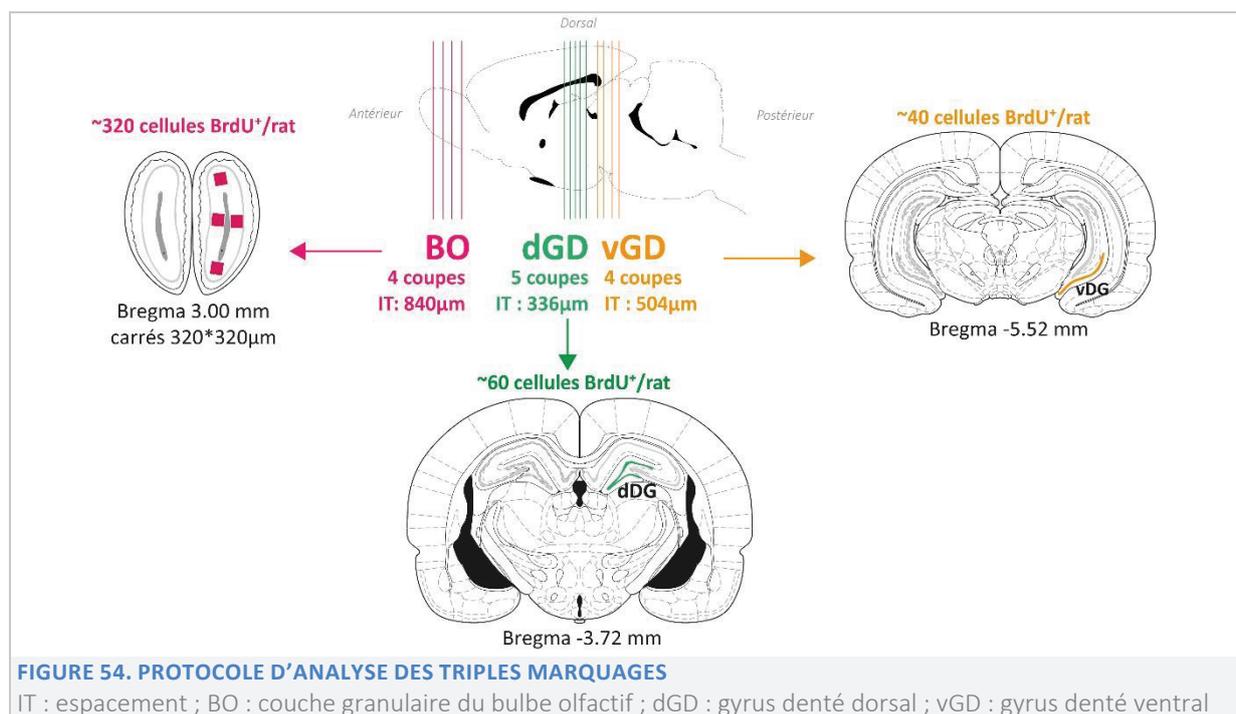


La densité de cellules BrdU⁺ est obtenue en divisant le nombre de cellules marquées par la surface de la région d'intérêt. Le volume de la région est calculé selon la formule

conventionnelle de stéréologie (Howard and Reed, 2004) et le nombre total de cellules BrdU dans toute la région analysé est estimé en utilisant la formule : $T_{BrdU} = (\text{Densité de cellules} * \text{Volume de la région}) / \text{épaisseur des sections}$.

➤ *Analyse en microscopie confocale des triples marquages*

L'activation des nouveaux neurones adultes du BO et du GD lors du test de rappel est évaluée en microscopie confocale (LSM 800, Carl Zeiss, Allemagne) à l'objectif x20 avec un zoom digital supplémentaire de x2. L'analyse des triples marquages est réalisée tout au long de l'axe antéro-postérieur de l'hémisphère cérébral droit en analysant toutes les cellules BrdU⁺ observées, sur 5 coupes de dGD et sur 4 coupes de vGD espacées respectivement de 336 et 504µm (FIGURE 54). Dans le BO, les cellules BrdU⁺ sont analysées dans quatre quadrants (320*320 µm) disposées de façon régulière dans la couche granulaire, et ce sur 4 coupes antéro-postérieures espacées chacune de 840µm. Finalement, une moyenne de 320 cellules BrdU/rat ont été analysées pour le BO, 60 cellules/rat pour le dGD et 40 cellules/rat pour le vGD. Pour chaque groupe expérimental, nous avons calculé les proportions de cellules néoformées qui sont des neurones (% de cellules BrdU⁺/NeuN⁺) et les proportions des nouveaux neurones activés lors du test de rappel (cellules BrdU⁺/NeuN⁺/c-Fos⁺ et cellules BrdU⁺/NeuN⁺/Zif268⁺).



➤ *Analyses statistiques*

Les valeurs obtenues dans les différentes régions (nombre total de cellules BrdU⁺, pourcentages de cellules BrdU⁺/NeuN⁺ et des cellules triples marquées BrdU⁺/NeuN⁺/c-Fos ou Zif268⁺) sont comparées entre les groupes expérimentaux avec un test non paramétrique de Kruskal-Wallis suivi d'un test U de Mann-Whitney.

B. Résultats

B1. Performances d'encodage et de rappel d'une mémoire épisodique ancienne

L'analyse des données comportementales de cette étude confirme que les rats *Épisodique* sont capables de former une association odeur-place-contexte lors de l'encodage.

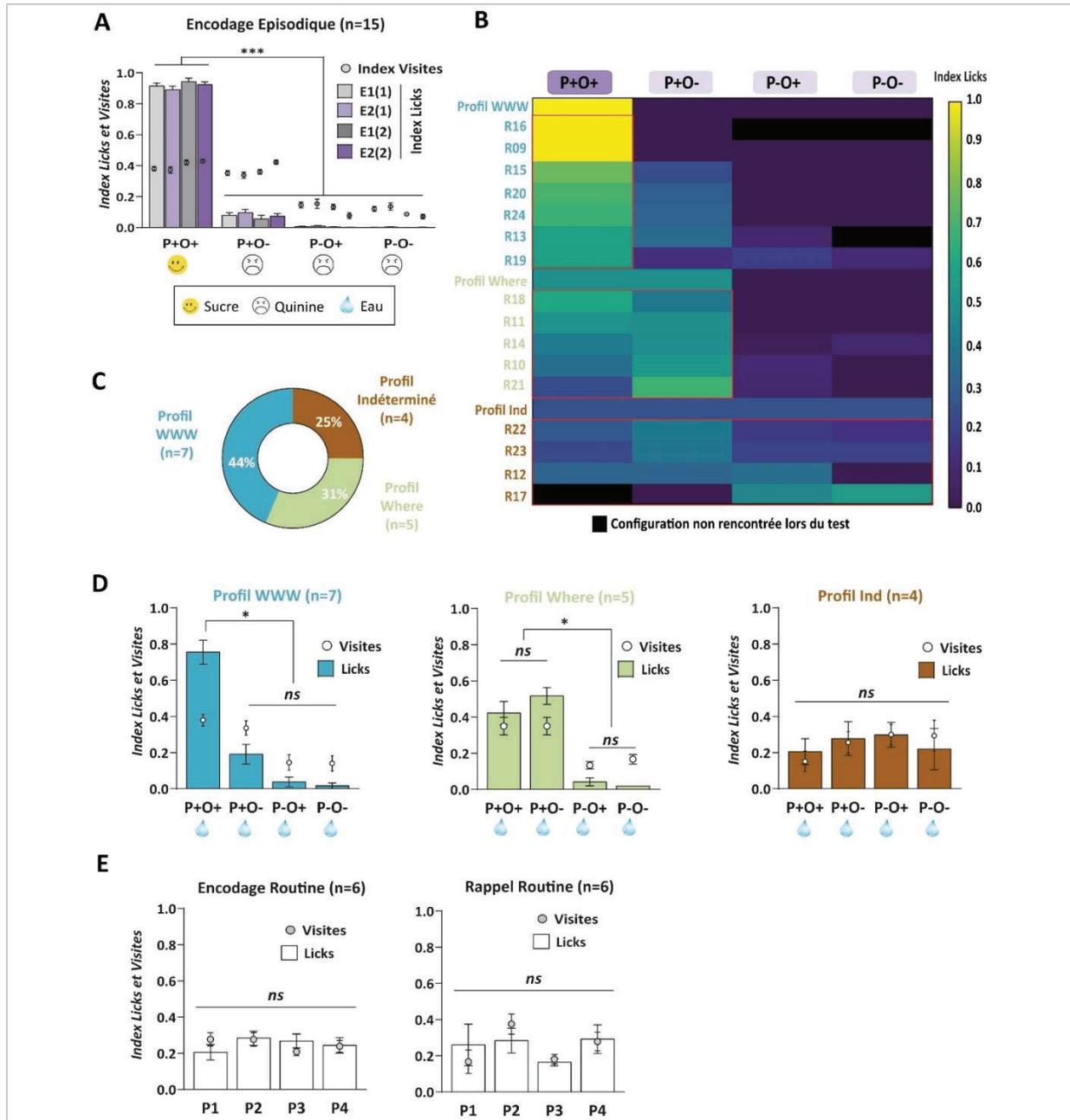


FIGURE 55. PERFORMANCES D'ENCODAGE ET DE RAPPEL D'UNE MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE

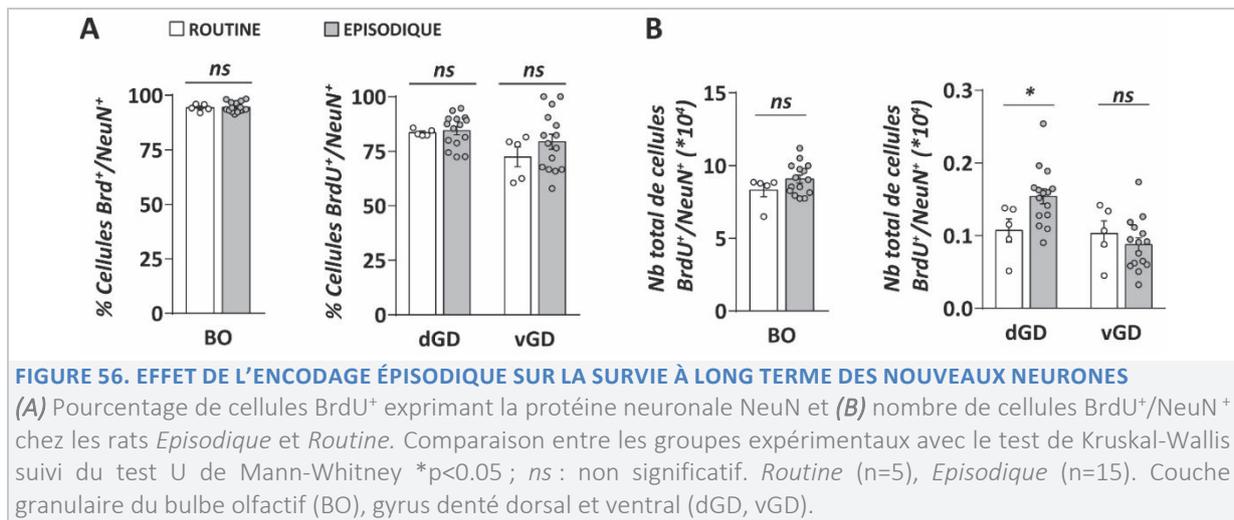
(A) Index des licks et des visites sur les quatre configurations lors de l'encodage des rats *Épisodique*. (B) Matrice couleur présentant les index licks individuels des rats *Épisodique* pour les quatre configurations lors du Test2p. (C) Proportions des profils mnésiques. (D) Index moyen des licks et des visites sur chaque configuration pour chaque profil mnésique de rats. (E) Comportement des rats *Routine* lors des sessions d'encodage et du test de rappel à 30 jours. Test de Friedmann suivi du test de Wilcoxon entre les différentes configurations * $p < 0.05$, *** $p < 0.005$, ns : non significatif. Rats *Épisodique* (n=15), rats *WWW* (n=7), rats *Where* (n=5), rats *Routine* (n=6).

En effet, ils boivent préférentiellement sur la bonne configuration P+O+ qui délivre l'eau sucrée et évitent les pipettes des trois autres configurations (P+O-, P-O+, P-O-) qui donnent accès à la quinine (index licks P+O+ *versus* les trois autres configurations, $p_F < 0.001$ et $p_W < 0.001$) (**FIGURE 55. A**). Lorsque les rats sont replacés 30 jours plus tard dans une situation de rappel similaire à celle de l'épisode E2, ils montrent des performances variables mais similaires à celles obtenues dans l'étude 1 (pour comparaison : Objectif 2, page **161**) (**FIGURE 55. B ET C**). En effet, 44% des rats se souviennent de l'ensemble de l'association épisodique et ont un profil *What-Where-Which Context (WWW)*, 31% ont un profil *Where* et se souviennent seulement de la place et 25% ont un profil indéterminé. Les Index Licks effectués sur les différentes configurations pour chaque profil de mémoire montrent les mêmes résultats que ceux obtenus dans l'étude 1 (Profil WWW : $p_F = 0.0006$, index licks P+O+ *versus* les trois autres configurations, $p_W = 0.018$; Profil Where : $p_F = 0.0055$, index licks P+O+ et P+O- *versus* P-O+ et P-O-, $p_W = 0.0431$; licks P+O+ *versus* P+O- et licks P-O+ *versus* P-O-, $p > 0.05$; Profil Ind : $p_F = 0.5299$) (**FIGURE 55. D**).

Les rats *Routine* boivent de manière équivalente sur les quatre ports actifs de l'EpisodiCage, et ce lors de l'encodage comme lors du rappel (index licks moyen pour les 4 sessions de routine pendant l'encodage : $p_F = 0.8013$; index licks de la routine pendant le rappel : $p_F = 0.4575$) (**FIGURE 55.E**).

B2. Les neurones néoformés sont-ils sélectionnés pour survivre lors de la formation d'une mémoire épisodique

Afin de répondre à cette question, la survie des nouveaux neurones présents dans la couche granulaire du BO, du dGD et du vGD a été analysée en comparant les proportions et le nombre total de cellules BrdU⁺/NeuN⁺ chez les rats *Routine* et *Episodique* (**FIGURE 57**). Les résultats montrent que la proportion de cellules BrdU⁺/NeuN⁺ est similaire pour les deux groupes expérimentaux dans les trois zones de neurogenèse analysées (*Episodique versus Routine* : BO $p_{MW} = 0.5979$; dGD $p_{MW} = 0.3428$; vGD $p_{MW} = 0.0915$) (**FIGURE 56.A**). Ce résultat renforce l'idée que le devenir phénotypique des neurones déjà âgés de 2 à 3 semaines n'est pas influencé par l'encodage des épisodes. Une augmentation significative du niveau de la neurogenèse, attestée par le nombre total de cellules BrdU⁺/NeuN⁺, est observée chez les rats *Episodique* en comparaison du groupe *Routine* dans le dGD (*Episodique versus Routine* : dGD, $p_{MW} = 0.0325$; BO, $p_{MW} = 0.3594$; vGD, $p_{MW} = 0.2386$) (**FIGURE 56.B**). Ce résultat montre que l'encodage d'associations épisodiques complexes a sélectionné plus de nouveaux neurones dans l'hippocampe dorsal et qu'ils ont survécu jusqu'au rappel de cette mémoire ancienne, où ils sont âgés de 7 semaines.



Nous nous sommes ensuite demandé si la survie des nouveaux neurones sélectionnés lors de l'expérience épisodique pouvait être influencée par le type d'informations consolidées à très long terme. Pour répondre à cette question, nous avons comparé la proportion et le nombre de nouveaux neurones obtenus pour les différents profils mnésiques des rats *Épisodique* (*WWW* versus *Where* versus *Indéterminé*) (**FIGURE 57. A ET B**). Cette fois, quelle que soit la zone de neurogenèse analysée, aucune différence n'est observée entre les profils que ce soit pour le pourcentage de cellules BrdU⁺/NeuN⁺ (comparaison entre les profils : CG, $p_{KW}=0.3519$; dDG, $p_{KW}=0.7023$; vDG, $p_{KW}=0.1108$) (**FIGURE 57.A**) ou le nombre total de neurones néoformés BrdU⁺/NeuN⁺ (comparaison entre les profils : CG, $p_{KW}=0.5979$; dDG, $p_{KW}=0.3428$; vDG, $p_{KW}=0.0915$) (**FIGURE 57. B**). Il est à noter cependant que l'augmentation de la survie des nouveaux neurones du dGD pour les rats *Épisodique* (**FIGURE 56. B**) est retrouvée uniquement pour les rats ayant un profil *WWW* et *Where* (comparaison avec les rats *Routine* : dGD, profil *WWW* $p_{MW}=0.0424$ et profil *Where* $p_{MW}=0.0283$), alors qu'elle n'est pas présente chez des animaux ayant un profil *Indéterminé* qui n'ont rien mémorisé (comparaison avec les rats *Routine* : dGD $p_{MW}=0.8815$) (**FIGURE 57. B**). Le seul élément qui est préservé chez des rats *WWW* et *Where*, mais qui est perdu pour des rats *Indéterminé*, est la bonne place. Nous pouvons faire donc l'hypothèse que l'augmentation de neurogenèse observée dans le dGD chez ces profils de rats est plutôt liée au stockage de la dimension spatiale.

Nous avons ensuite cherché à comprendre si la survie des nouveaux neurones était directement liée au niveau de précision du rappel épisodique. Nous avons donc analysé si le nombre de nouveaux neurones ayant survécu était corrélé au pourcentage de bonnes réponses effectuées lors du test (HIT+CR) (**FIGURE 57.C**). Nous montrons que la précision du souvenir épisodique rappelé est corrélée positivement au nombre de neurones néoformés qui ont survécu dans le vDG ($Rho=0.592$, $p_{SPEAR}=0.0268$) alors qu'il ne l'est pas dans le BO ou le dGD (BO : $Rho=-0.128$, $p_{SPEAR}=0.8985$; dGD : $Rho=0.296$, $p_{SPEAR}=0.2681$). Cet ensemble de résultats suggère que la neurogenèse adulte dans l'hippocampe dorsal *versus* ventral a un rôle différent dans la formation et le maintien d'un souvenir multidimensionnel. Alors que la neurogenèse dans le dGD semble être préférentiellement liée au contenu spatial de l'association épisodique, celle présente dans le vGD est recrutée dans la précision du souvenir et dans l'intégration des différents éléments de l'épisode.

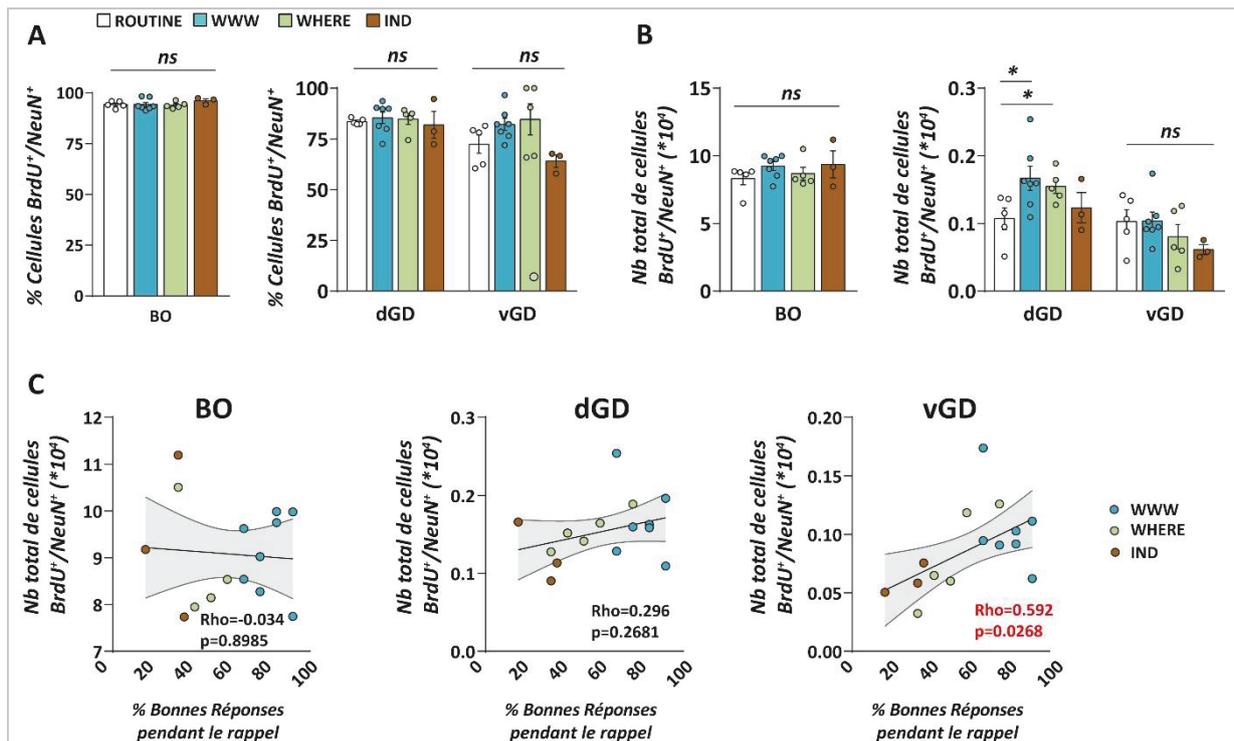


FIGURE 57. EFFET DU TYPE D'INFORMATION ÉPISODIQUES CONSOLIDÉES SUR LA SURVIE À LONG TERME DES NOUVEAUX NEURONES

(A) Pourcentage et (B) nombre de cellules BrdU⁺ exprimant la protéine neuronale NeuN en fonction des différents profils de recollection à très long terme : WWW (*What-Where-Which Context*), Where et Indéterminé (IND). (C) Corrélations entre le nombre de cellules BrdU⁺/NeuN⁺ et les performances de rappel dans les trois régions de neurogenèse adulte.

Comparaison entre les groupes expérimentaux avec le test de Kruskal-Wallis suivi du test U de Mann-Whitney *p<0.05 ; ns : non significatif. Routine (n=5), WWW (n=7), Where (n=5), Indéterminé (n=3). Couche granulaire du bulbe olfactif (BO), gyrus denté dorsal et ventral (dGD, vGD).

B3. Les nouveaux neurones adultes qui ont participé à l'encodage des épisodes sont-ils activés lors du rappel à très long terme ?

L'intégration fonctionnelle des nouveaux neurones dans les circuits préexistants, notamment dans ceux impliqués dans les processus d'apprentissage et de mémoire, peut être évaluée en analysant la proportion des neurones néoformés qui sont activés lors du rappel d'une mémoire. L'hypothèse étant que des neurones néoformés ayant participé à l'encodage des épisodes pourraient être recrutés lors du rappel car ils font partie de l'engramme du souvenir. Afin, d'approcher cette question, nous avons déterminé en microscopie confocale le pourcentage de neurones néoformés BrdU⁺/NeuN⁺ qui expriment aussi c-Fos (FIGURE 58.A) ou Zif268 (FIGURE 58. B) pour tous les groupes expérimentaux.

Nos résultats montrent que seuls les nouveaux neurones du BO des rats *Episodique* ont une induction d'expression de c-Fos significativement supérieure à celle des rats *Routine* (10% versus 4 %) (FIGURE 58.C) (% de cellules BrdU⁺/NeuN⁺/c-Fos⁺ Routine versus Episodique : BO, p_{MW}=0.0084 ; dGD, p_{MW}=0.1213 ; vGD, p_{MW}=0.9999). Ceci suggère qu'ils sont recrutés lors du rappel d'un souvenir épisodique ancien. Il est à noter cependant, que parmi les 2000 cellules BrdU⁺ analysées dans le dGD et vGD de l'hippocampe, une seule cellule exprimait à la fois NeuN

et c-Fos, rendant impossible l'évaluation du recrutement des nouveaux neurones avec cet IEG dans nos conditions de rappel à très long terme (**FIGURE 58.C**). Les rats *Épisodique* comme les *Routine*, ont en moyenne 50% de nouveaux neurones qui expriment Zif268 dans le BO et autour de 10 % dans le dGD et le vGD (**FIGURE 58.D**), sans qu'aucune différence d'expression ne soit retrouvée entre ces deux groupes (triples Zif268 *Épisodiques versus Routine* : BO, $p_{MW}=0.76$; dGD, $p_{MW}=0.2369$; vGD, $p_{MW}=0.3289$). La différence de résultat obtenu sur l'induction de c-Fos et de Zif268 dans les nouveaux neurones du BO des rats *Épisodique*, pourrait donc être le reflet du rôle différent de ces deux IEGs dans l'activité *versus* la plasticité neuronale liée au test de rappel, comme vu prudemment dans l'étude 1.

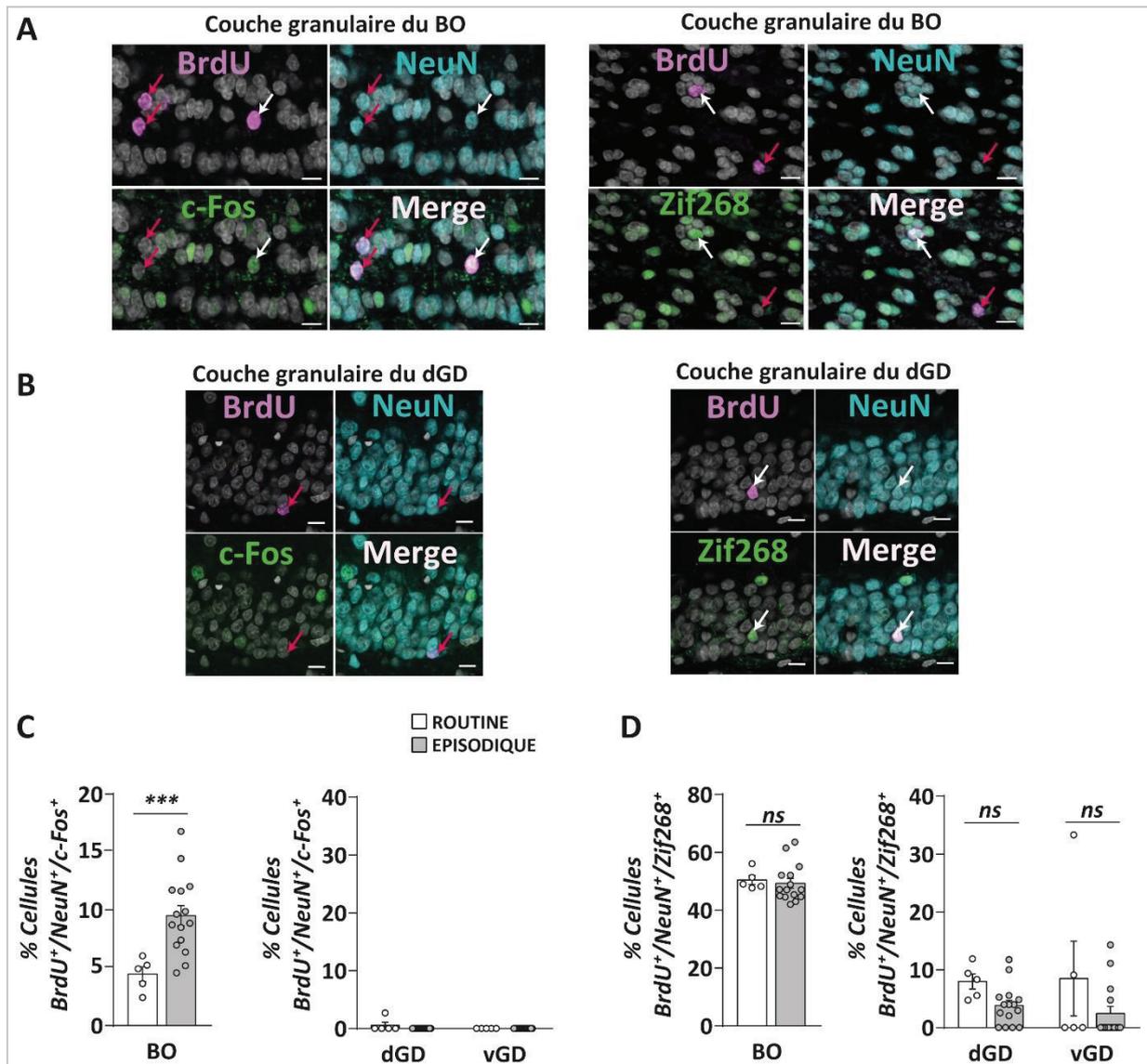


FIGURE 58. RECRUTEMENT DES NOUVEAUX NEURONES LORS DU RAPPEL D'UNE MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE (A, B) Images obtenues lors de l'analyse en microscopie confocale des triples marquages : les flèches blanches pointent des cellules $BrdU^+/NeuN^+/c-Fos^+$ ou $BrdU^+/NeuN^+/Zif268^+$ et les flèches rouges mettent en avant les cellules $BrdU^+/NeuN^+$. Échelle : 10 μ m.

Pourcentages de nouveaux neurones exprimant c-Fos (C) ou Zif268 (D) lors du rappel d'une mémoire épisodique ancienne. BO : couche granulaire du bulbe olfactif ; dGD/vGD : gyrus denté dorsal/ventral. Test U de Mann-Whitney *** $p < 0.005$, ns : non significatif. Routine (n=5), Episodique (n=15).

Nous avons enfin comparé les niveaux d'activation des nouveaux neurones du BO, du dGD et vGD pour les rats ayant différents profils mnésiques de rappel, et comparé ces niveaux à celui des rats *Routine* (FIGURE 59). Aucune différence significative n'a été trouvée entre les différents profils, que ce soit pour c-Fos (triples c-Fos Episodiques *versus* Routine : BO, $p_{KW}=0.5942$) (FIGURE 59.A) ou Zif268 (triples Zif268 : BO, $p_{KW}=0.8954$; dGD, $p_{KW}=0.3669$; vGD, $p_{KW}=0.7799$) (FIGURE 59.B). Ceci montre que le recrutement des nouveaux neurones du BO chez les rats *Épisodique* n'est pas lié au contenu du souvenir épisodique rappelé.

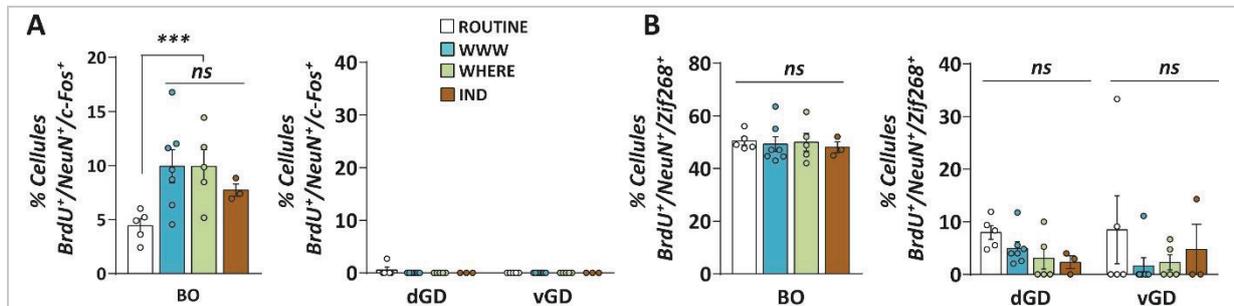


FIGURE 59. ACTIVATION DES NOUVEAUX NEURONES EN FONCTION DU CONTENU DES SOUVENIRS ÉPISODIQUES ANCIENS

Pourcentage de nouveaux neurones exprimant c-Fos (A) ou Zif268 (B) lors du test de rappel à très long terme. BO : couche granulaire du bulbe olfactif ; dGD/vGD : gyrus denté dorsal/ventral. Comparaison entre les groupes expérimentaux avec le test de Kruskal-Wallis suivi du test U de Mann-Whitney *** $p<0.005$; ns : non significatif. Routine (n=5), WWW (n=7), Where (n=5), Indéterminé (n=3). Couche granulaire du bulbe olfactif (BO), gyrus denté dorsal et ventral (dGD, vGD).

B4. Synthèse des résultats

L'ensemble des résultats de cette partie sont synthétisés dans la figure ci-dessous (TABLEAU 6). Tout d'abord, alors que le nombre et la survie des nouveaux neurones du BO ne sont pas influencés par l'encodage des épisodes, une partie d'entre eux est spécifiquement recrutée pendant le rappel épisodique, et ce quel que soit le contenu du souvenir.

Ensuite, dans le dGD, l'encodage des épisodes de vie recrute plus de nouveaux neurones qui survivent à très long terme en lien avec le stockage de la dimension spatiale du souvenir. Cependant, lors du rappel du souvenir épisodique ancien ces nouveaux neurones ne sont pas préférentiellement activés par rapport aux neurones préexistants du dGD.

Enfin, la survie des nouveaux neurones du vGD est directement corrélée au niveau de précision du souvenir épisodique rappelé et à l'intégration des différents éléments de l'épisode.

		BO	dGD	vGD	
Nouveaux neurones adultes	Niveau de neurogenèse => Survie	-	↗ en lien avec la dimension spatiale	↗ en lien avec la précision du souvenir	=> Processus durant l'encodage
	Activation => Recrutement lors du rappel	↗ quel que soit le contenu	-	-	=> Processus durant le rappel
Tous les neurones (Étude 1)		-	↗ en lien avec la dimension spatiale	-	

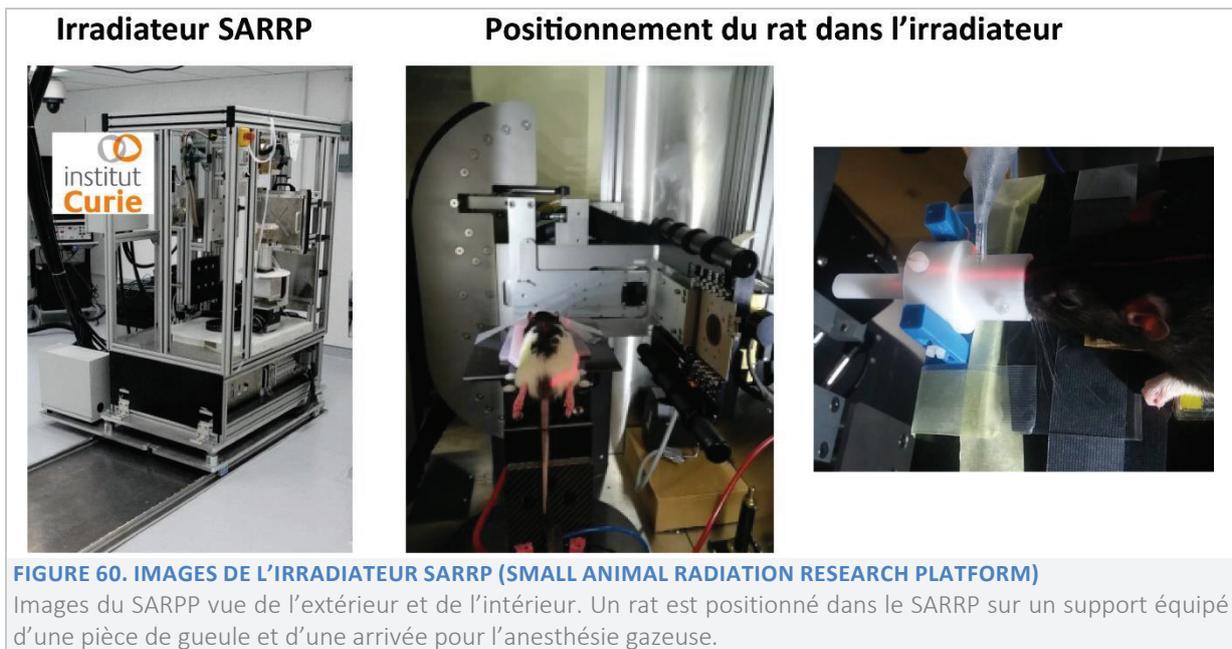
TABLEAU 6. BILAN DES DONNÉES SUR LE RECRUTEMENT DES NOUVEAUX NEURONES ADULTES DANS LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE

II. OBJECTIF 4 : IMPACT DU BLOCAGE DE LA NEUROGENÈSE ADULTE DANS LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE

A. Méthodes

A1. Développement et validation d'un nouveau modèle d'irradiation en SARRP

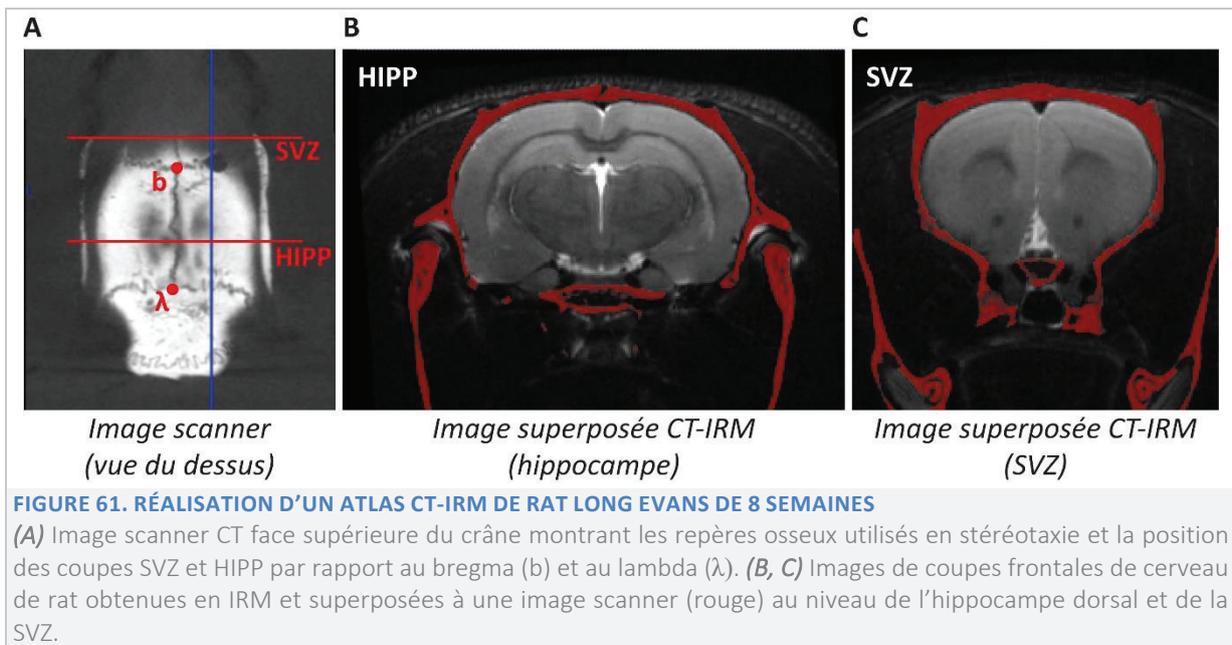
En collaboration avec les plateformes de radiothérapie expérimentale RadeXp de l'Institut Curie (Orsay), d'imagerie du vivant du CERMEP (Bron) et de Philippe Litaudon (chercheur dans l'équipe CMO), nous avons développé une nouvelle méthode d'irradiation cérébrale focale utilisant un irradiateur SARRP (*Small Animal Radiation Research Platform*, modèle Xstrahl, 225 Kv) (**FIGURE 60**). Le SARRP est un système innovant de micro-irradiation guidée par l'image, délivrant des rayons X de basse énergie, dédié au petit animal. Equipé d'un bras isocentrique qui tourne à plus ou moins 180° et d'un Scanner de type « *Cone Beam Computed Tomography* » il possède plusieurs avantages : Tout d'abord, il permet de réaliser des images scanner de haute résolution (200µm) et de cibler une structure anatomique particulière avec une précision de 0.2mm. De plus, le SARRP délivre un faisceau d'irradiation à un endroit précis avec des tailles de champ allant de 0.5mm de diamètre jusqu'à 10x10 mm² grâce à un collimateur variable à champ carré. Enfin, il permet de planifier et contrôler le traitement de façon individuelle pour chaque animal à l'aide d'un système Muriplan qui calcule la distribution de la dose souhaitée dans le volume cible et les organes adjacents.



Sachant que le SARRP n'a jamais été utilisé en Neurosciences pour le blocage de la neurogenèse adulte, il a été nécessaire de mettre au point et de valider un certain nombre de paramètres avant d'utiliser ce modèle sur des animaux engagés dans la tâche de mémoire épisodique. Ces différents points sont développés ci-dessous.

A2. Réalisation d'un atlas d'images scanner CT-IRM

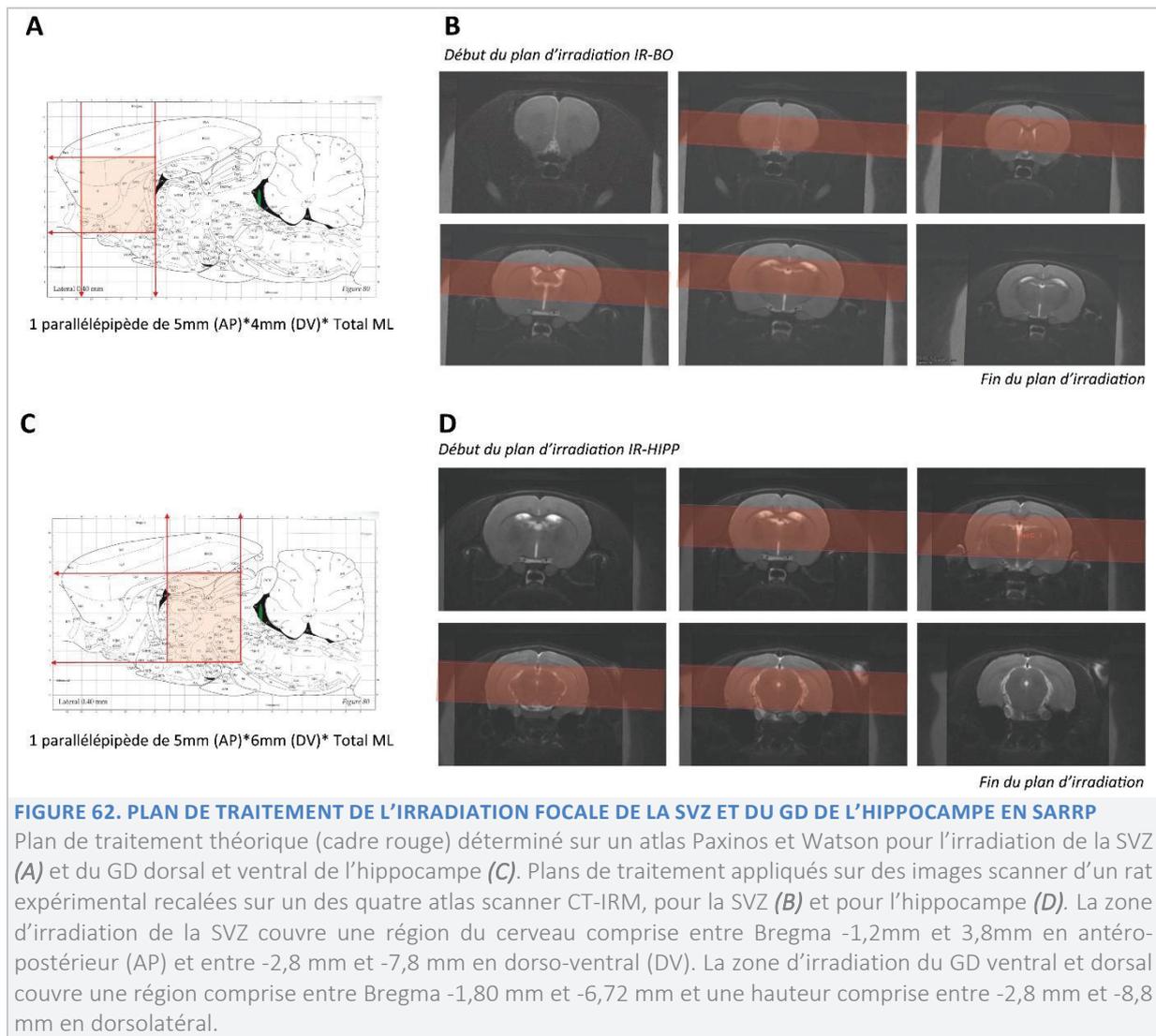
Un des avantages du SARPP est de permettre une irradiation focale non invasive et très précise, sans avoir à placer l'animal dans un cadre stéréotaxique pour obtenir les coordonnées des zones à irradier. Comme indiqué dans le paragraphe précédent, le repérage des plans d'irradiation est réalisé grâce aux images de la boîte crânienne fournie par le scanner CT couplé à l'irradiateur. Afin de prévoir un plan de traitement le plus précis possible, il a donc été nécessaire d'établir la relation spatiale entre les repères crâniens et les structures cérébrales d'intérêt. Grâce à une nouvelle méthode développée au CERMEP, nous avons réalisé un atlas à partir de la fusion d'images scanner CT (qui ne montrent que les structures osseuses) avec celles obtenues en IRM (sur lesquelles il est possible d'avoir des repères relativement clairs de l'anatomie cérébrale) (**FIGURE 61**). Pour cela, 4 rats mâles Long Evans (*Charles River Laboratories*) âgés de 8 semaines ont été soumis à des sessions d'imagerie au CERMEP. Ces sessions ont été répétées 2 semaines et 4 semaines plus tard pour suivre l'évolution de ces repères en fonction du poids des animaux. Ainsi, nous avons disposé d'un ensemble d'atlas qui ont ensuite été utilisés comme référence par le RadeXp pour appliquer le plan de traitement d'irradiation le plus adapté à l'anatomie de chaque rat.



A2. Plan de traitement en SARRP

Le plan de traitement théorique a été déterminé sur l'atlas Paxinos et Watson (Paxinos and Watson, 1998) en tenant compte d'une contrainte principale : irradier l'ensemble des deux zones de neurogenèse en minimisant l'irradiation des tissus adjacents. Les techniques d'irradiation classiquement employées pour bloquer la neurogenèse adulte utilisent l'axe dorso-ventral pour envoyer les rayons au niveau de la SVZ ou du GD de l'hippocampe. Par conséquent, l'irradiation avec ce plan de traitement n'épargne pas les aires corticales critiques pour la formation ou le rappel des différentes mémoires étudiées (Santarelli et al., 2003; Lazarini et al., 2009). Grâce à la tête pivotante du SARRP nous avons pu adopter un plan d'irradiation médio-latéral pour éviter au maximum ces aires cérébrales (FIGURE 62).

Le protocole d'irradiation choisi pour bloquer la neurogenèse adulte du BO et de l'hippocampe est celui qui a été mis au point par le Laboratoire de Radiopathologie du CEA de Fontenay-aux-roses (Lazarini et al., 2009; Pineda et al., 2013) avec lequel nous avons collaboré précédemment. Les rats anesthésiés à l'isoflurane sont soumis à 3 séances de 5 Gy, chacune espacée de 72 heures pour toucher le maximum de cellules souches et progénitrices en prolifération.

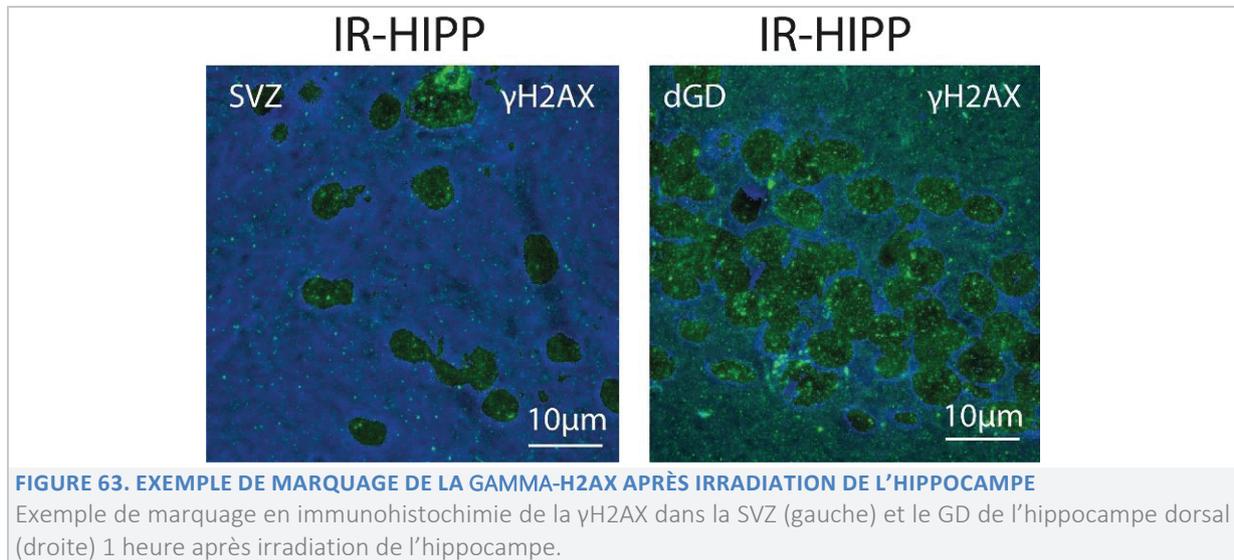


L'irradiation focale de la SVZ pour le blocage de la neurogenèse du BO est réalisée sur une zone de 5 mm comprise entre Bregma -1,2mm et 3,8mm en antéro-postérieur et une hauteur de 5 mm entre -2,8 mm et -7,8 mm en dorso-ventral (FIGURE 62. A ET B). Le blocage de la neurogenèse dans le dGD et vGD de l'hippocampe est réalisée par l'irradiation d'une zone de 5 mm comprise entre Bregma -1,80 mm et -6,72 mm en antéro-postérieur et d'une hauteur de 6 mm entre -2,8 mm et -8,8 mm en dorso-ventral (FIGURE 62. C ET D). Les repères théoriques et les limites du plan de traitement ont été appliqués et vérifiés sur les 4 atlas d'images CT-IRM réalisés précédemment.

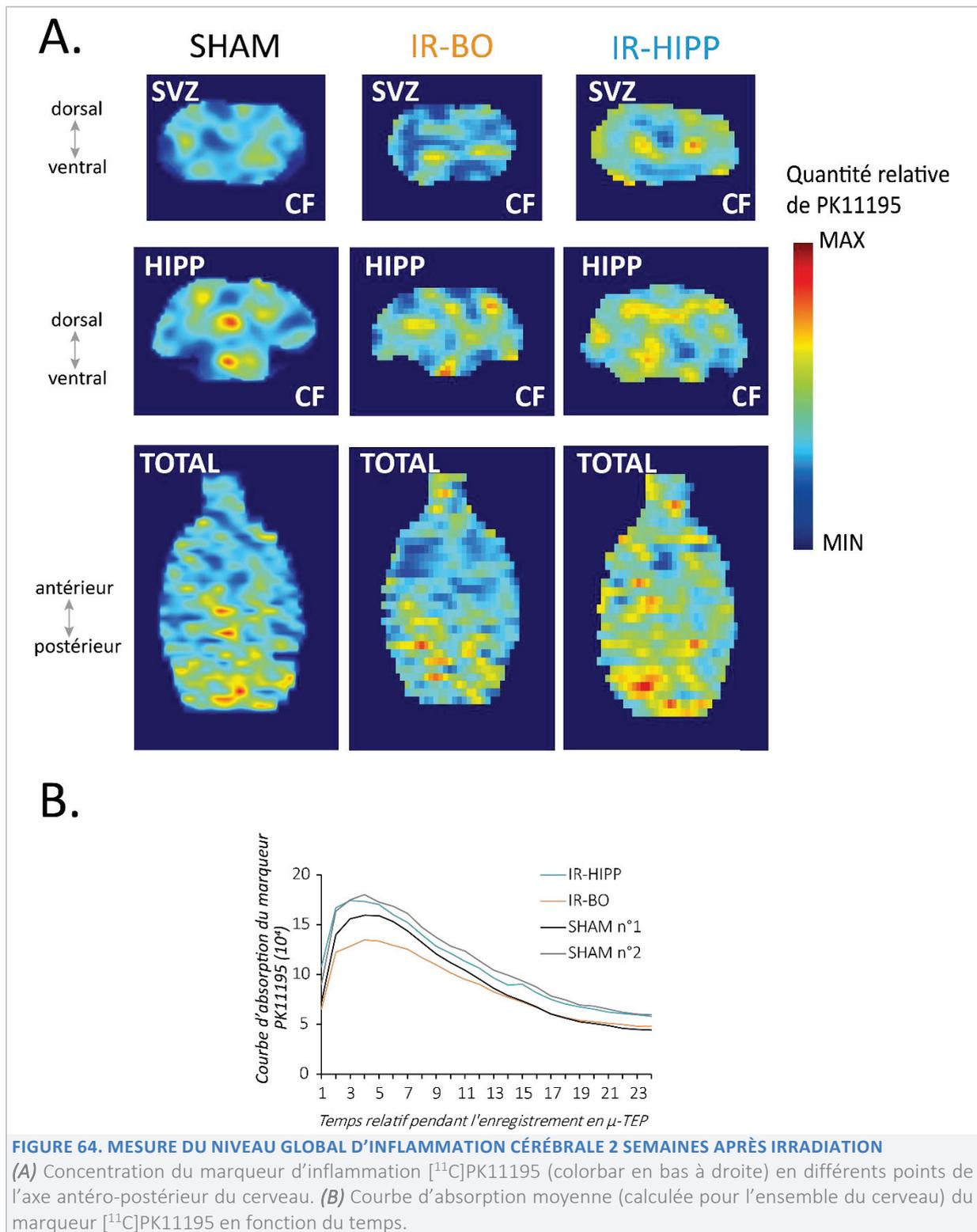
A3. Validation du modèle d'irradiation SARRP

Tout d'abord, nous avons vérifié l'efficacité et les limites du plan de traitement par l'analyse après irradiation en mesurant le niveau d'expression de la protéine γ H2AX (*H2A histone family member X*) qui reflète les dommages de l'ADN (Nowak et al., 2006; Kuo and Yang, 2008). En effet, la cassure de l'ADN double-brin après une irradiation est toujours suivie de la phosphorylation de l'histone H2AX composant le nucléosome. Ceci est la première étape dans le recrutement des protéines de réparation de l'ADN. Cette analyse a été réalisée 1 heure après

une irradiation de 10 Gy ou de 3*10 Gy sur 1 rat contrôle (SHAM), 3 rats irradiés dans la SVZ (IR-BO) et 3 rats irradiés dans l'hippocampe (IR-HIPP). Des marquages en immunohistochimie ont montré une augmentation de l'expression de la γ H2AX uniquement dans la zone ciblée par l'irradiation alors que les zones adjacentes ne montrent aucun marquage (**FIGURE 63**). Des analyses complémentaires sont prévues pour quantifier plus précisément chez ces animaux le niveau d'expression de la γ H2AX dans les zones irradiées *versus* non irradiés.

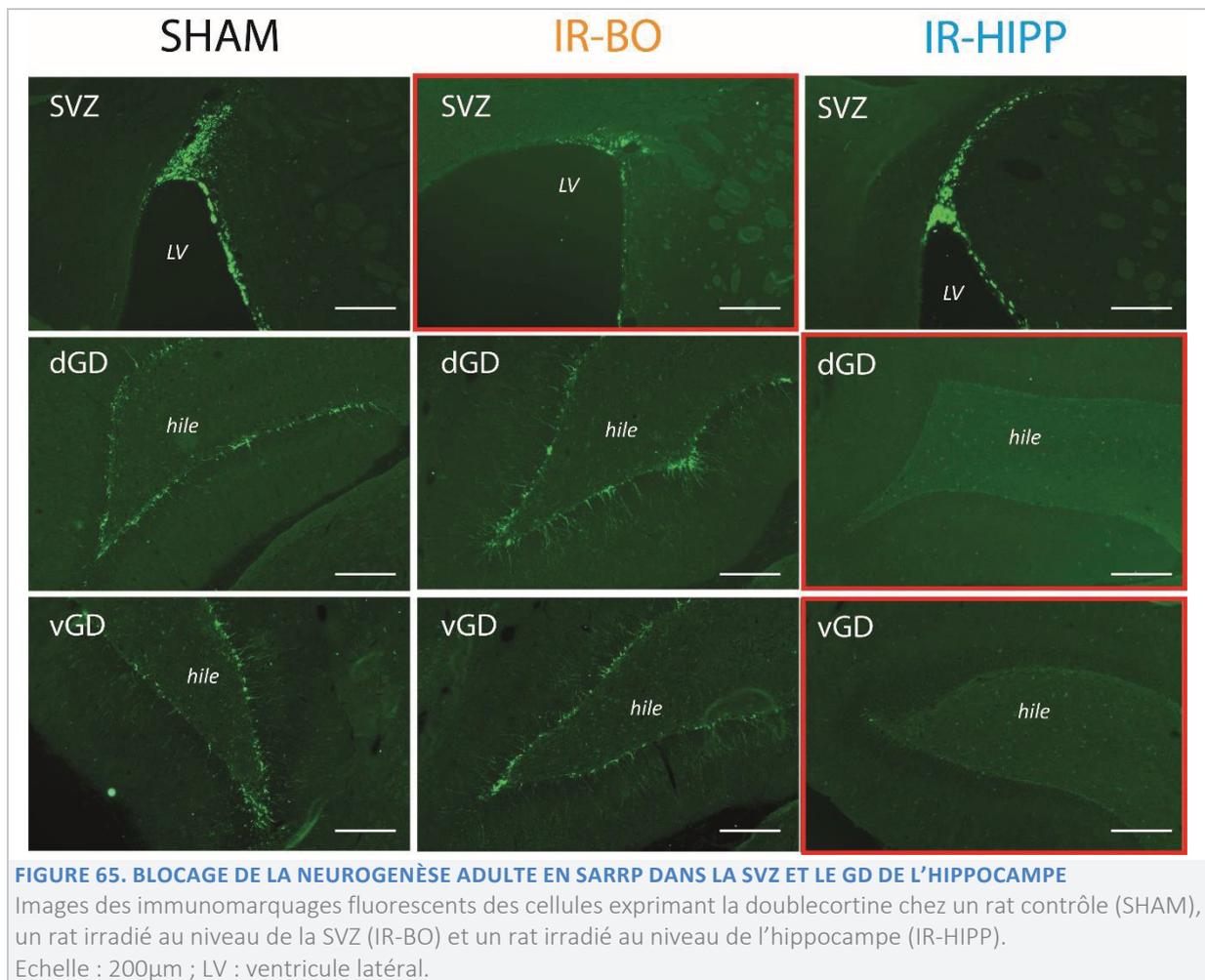


Ensuite, nous avons vérifié sur 4 rats (2 rats SHAM, 1 rat IR-BO et 1 rat IR-HIPP) le niveau global d'inflammation cérébrale 2 semaines après irradiation (3*5 Gy, 72 heures d'intervalle) (autorisation N°APAFIS #716301-2018072613523444 v4). Pour cela, les rats ont été soumis à une séance de micro-TEP (Tomographie par Emission de Positons) afin de mesurer la concentration du biomarqueur d'inflammation [11 C]PK11195 (1-[2-chlorophenyl]-N-[1-méthyl-propyl]-3-iso-quinoline-carboxamide) (Rojas et al., 2007; Bogdanović et al., 2014). Les données obtenues montrent que le niveau d'inflammation (**FIGURE 64.A**) et que les courbes d'absorption du [11 C]PK11195 sont similaires pour les différents rats (**FIGURE 64.B**). Même si ces résultats attestent de l'absence d'une inflammation cérébrale dès 2 semaines post-irradiation, ils ont été établis sur un petit nombre d'animaux. Nous avons donc maintenu le délai initialement choisi de 2 mois entre la fin de l'irradiation et le début de l'expérience de mémoire épisodique pour minimiser d'autres effets non spécifiques dus à l'irradiation.



Enfin, le blocage de la neurogenèse deux mois après irradiation (3*5 Gy, 72 heures d'intervalle) a été contrôlé sur 9 rats (3 rats SHAM, 3 rats IR-SVZ et 3 rats IR-HIPP) par l'analyse de l'expression de la doublecortine (DCX), un marqueur des neurones néoformés adultes de la SVZ et du GD. Pour cela, des marquages de la DCX ont été réalisés en immunohistochimie à fluorescence (Veyrac et al., 2013) sur plusieurs sections de SVZ de dGD et de vGD. En comparaison des rats SHAM, des résultats préliminaires ont montré une diminution nette et

spécifique des cellules DCX positives dans la SVZ des rats irradiés dans cette zone et uniquement dans le dGD et vGD des rats irradiés au niveau de l'hippocampe (**FIGURE 65**).



En vue de la publication de nos résultats, des analyses supplémentaires seront réalisées chez ces animaux. Nous évaluerons 2 mois post-irradiation le niveau d'expression de la DCX dans les trois aires cérébrales ainsi que le niveau d'inflammation cellulaire avec un marqueur des astrocytes GFAP (*glial fibrillary acidic protein*), un marqueur de macrophages Iba1 (*allograft inflammatory factor 1*) et CD68 (*Cluster of Differentiation 68*) qui est exprimée par les macrophages et les monocytes impliqués dans l'inflammation.

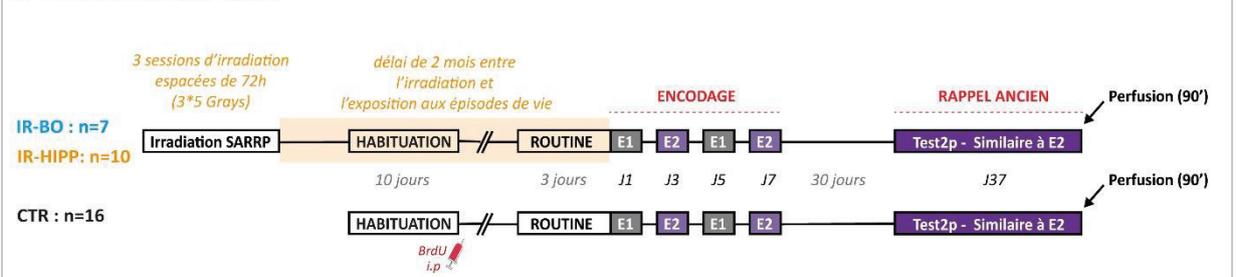
A4. Déroulement de la tâche de mémoire épisodique sur les rats irradiés

Afin d'analyser l'impact du blocage de la neurogenèse adulte dans le BO ou le GD sur la formation et le rappel d'une mémoire épisodique ancienne, des rats mâles Long Evans âgés de 8 semaines ont été soumis au protocole d'irradiation décrit précédemment (3*5 Gy, 72 heures d'intervalle). Un groupe a été irradié au niveau de la SVZ (IR-BO, n=10) et un autre au niveau de l'hippocampe (IR-HIPP, n=10) (autorisation n°APAFIS #7201-2016101213348550) (**FIGURE 66**). Deux mois post-irradiation, les rats IR-BO et IR-HIPP sont exposés aux épisodes de vie et 30 jours plus tard leur mémoire épisodique ancienne est évaluée dans un test de rappel Test2p

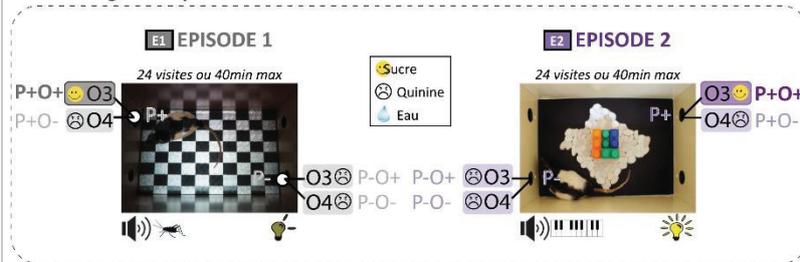
(même protocole que celui décrit pour l'étude 1, page 152). Il est à noter que nous avons exclu 3 rats du groupe IR-BO de la suite des analyses car ils sont restés relativement inactifs tout au long de la phase d'habituation à l'EpisodicTask. Afin que nos expériences soient en conformité avec la directive Européenne 2010/63/UE et les recommandations de la règle des 3R, nous n'avons pas trouvé indispensable d'ajouter à cette expérience un groupe de rats SHAM (seulement anesthésiés 3*30 min à l'isoflurane). Par ailleurs, étant donné la stabilité et la reproductibilité des performances de mémoire épisodique ancienne observées dans l'EpisodicTask (étude 1 : page 161 ; étude 2 : page 197), les résultats des rats IR- BO et IR-HIPP ont été comparés aux rats de l'étude sur le recrutement des nouveaux neurones qui ont seulement reçu des injections de BrdU (notés ici : rats CTR, n=16).

La prise de poids et le comportement de prise de boisson ont été contrôlés pour les 3 groupes de rats durant toute la durée du protocole comportemental. De même que pour les études précédentes, les rats IR-BO et IR-HIPP sont anesthésiés (pentobarbital sodique 200mg/kg) 90 minutes après la fin du test de rappel, puis perfusés avec du paraformaldéhyde 4%-PBS 0.1M. Les cerveaux prélevés sont post-fixés 1 nuit et cryoprotégés durant 6 jours dans du saccharose 30% avant d'être congelés pour des analyses ultérieures.

A. Déroulement du protocole



B. Encodage des épisodes de vie



C. Test2p

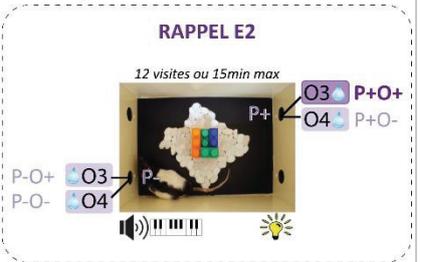


FIGURE 66. PROCÉDURE COMPORTEMENTALE DES RATS IRRADIÉS

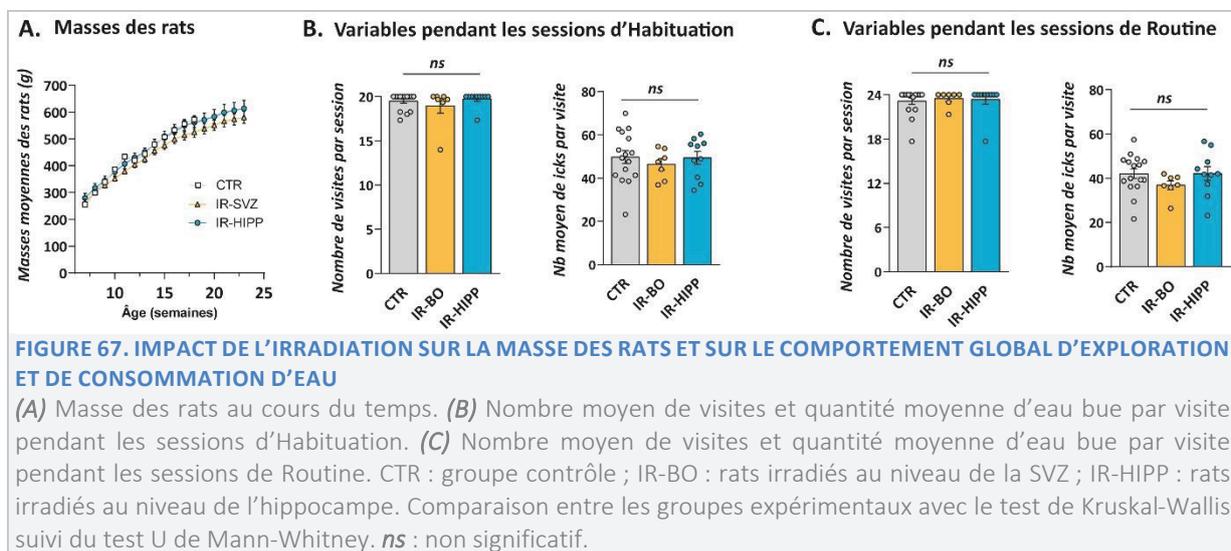
(A) Deux mois après la dernière session d'irradiation, les rats IR-BO et IR-HIPP sont exposés aux épisodes de vie. Les données comportementales de ces rats sont comparées au groupe de rats Episodique (CTR) sur le recrutement des nouveaux neurones. Rappel des procédures de l'encodage des épisodes de vie (B) et du test de rappel à très long terme (C).

B. Résultats

B1. Quel est l'impact de l'irradiation sur le comportement global des rats ?

Dans un premier temps, nous avons analysé un certain nombre de variables comportementales afin de vérifier que les rats irradiés SVZ et HIPP n'étaient pas différents des rats CTR.

Tout d'abord, nous montrons qu'à âge égal, la masse des rats est similaire entre les groupes expérimentaux (**FIGURE 67.A**). De plus, l'irradiation n'a pas d'impact sur le comportement global d'exploration et de consommation d'eau dans l'EpisodiCage, que ce soit pendant la phase d'habituation (nombre de visites $p_{KW}=0.457$; nombre moyen de licks par visite $p_{KW}=0.5391$) (**FIGURE 67.B**) ou lors des trois jours de Routine précédant l'encodage (visites $p_{KW}=0.5538$; licks par visite, $p_{KW}=0.2644$) (**FIGURE 67.C**).



Ensuite, nous avons vérifié que le blocage de la neurogenèse adulte dans le BO et le GD de l'hippocampe n'a pas d'impact sur la mise en place d'une association stable entre une odeur à une récompense durant la phase d'habituation aux odeurs (**FIGURE 68**). Pour rappel, lors de cette phase, les rats sont placés durant 4 jours dans un contexte neutre, les 4 ports à odeurs sont actifs et délivrent tous, soit une odeur O+ associée à l'eau sucrée, soit une odeur O- associée à la quinine (**FIGURE 68.A**). Nous montrons que les rats des trois groupes expérimentaux explorent tous de la même façon cette situation (nombre de visites par session CTR *versus* IR-BO *versus* IR-HIPP : $p_{KW}=3553$) (**FIGURE 68.B**) et parviennent à faire progressivement une association odeur-récompense (index de bonnes réponses sur les 4 jours : CTR $p_F=0.0001$; IR-BO $p_F=0.0051$; IR-HIPP $p_F=0.0001$) (**FIGURE 68.C**), sans qu'aucune différence ne soit observée entre les groupes (index de bonnes réponses entre CTR *versus* IR-BO *versus* IR-HIPP : J1 $p_{MW}=0.7266$; J2 $p_{MW}=0.2004$; J3 $p_{MW}=0.3827$; J4 $p_{MW}=0.359$) (**FIGURE 68.C**).

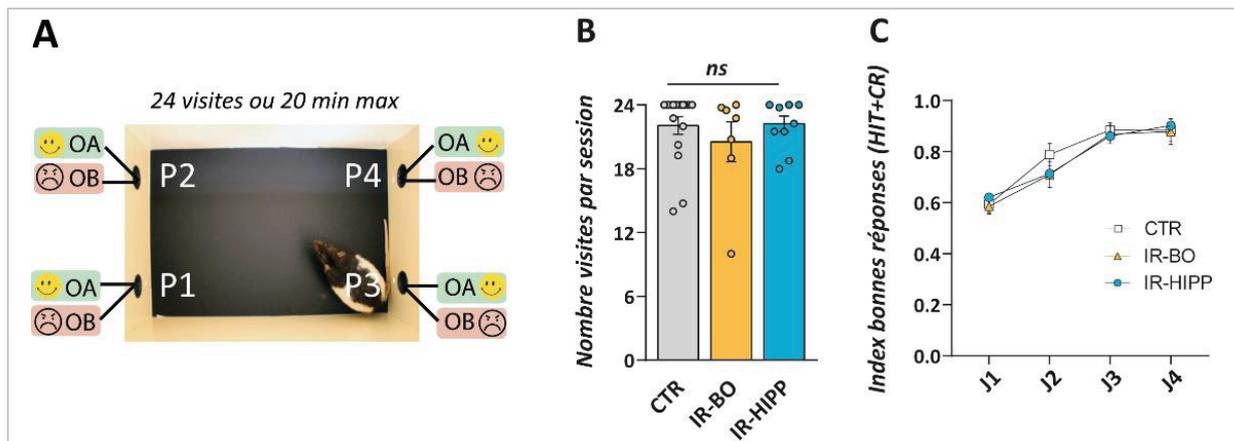


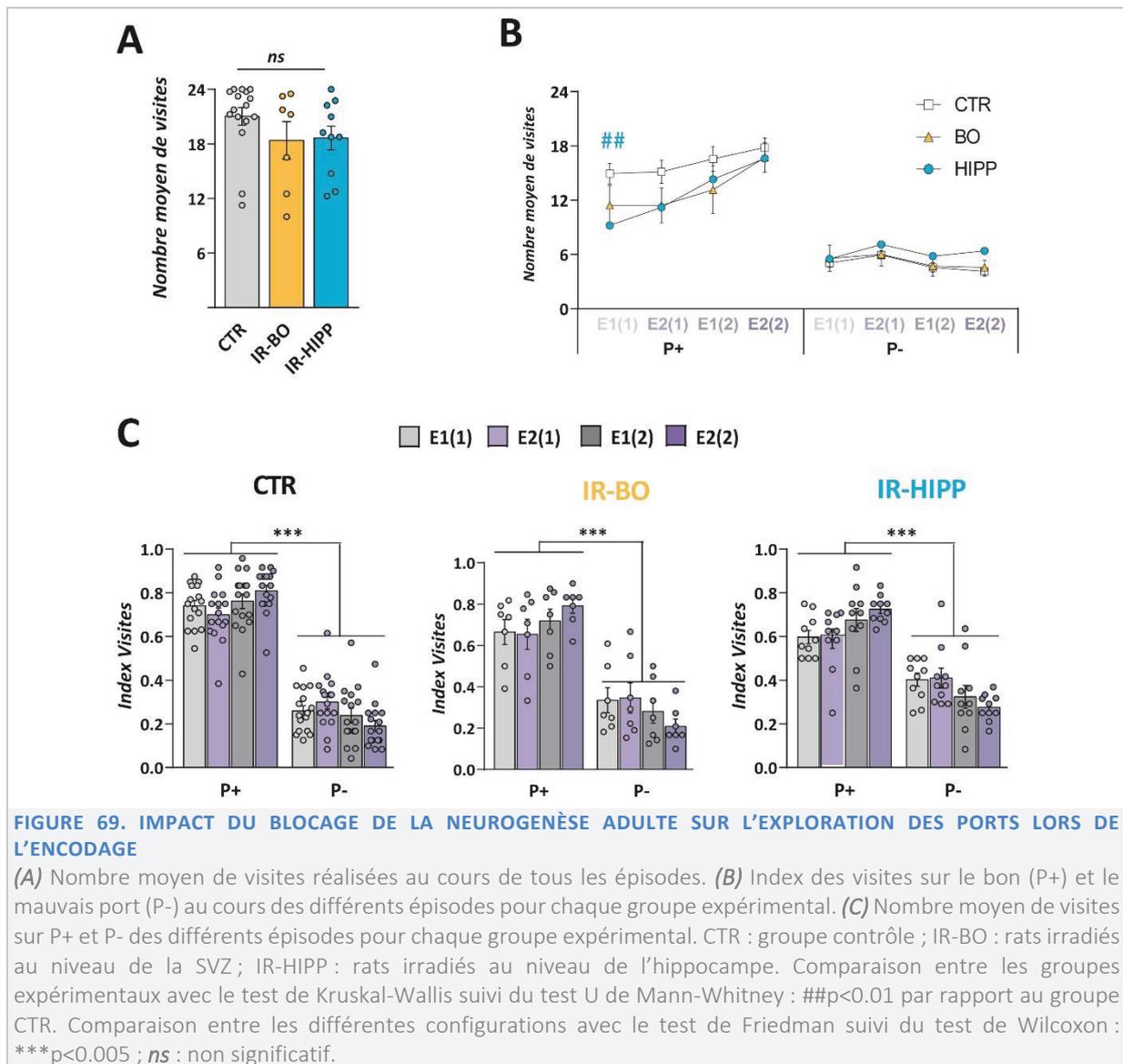
FIGURE 68. IMPACT DE L'IRRADIATION SUR LE COMPORTEMENT DES RATS LORS DE L'HABITUATION AUX ODEURS

(A) Durant cette phase, les rats explorent librement les 4 ports à odeurs et associent l'odeur A (OA) à l'eau sucrée (smiley jaune) et l'odeur B (OB) à de l'eau amère (smiley noir). (B) Nombre de visites réalisées par session. (C) Courbe de bonnes réponses (HIT + Correct Rejection). CTR : groupe contrôle ; IR-BO : rats irradiés au niveau de la SVZ ; IR-HIPP : rats irradiés au niveau de l'hippocampe. Comparaison entre les groupes expérimentaux avec le test de Kruskal-Wallis suivi du test U de Mann-Whitney. *ns* : non significatif.

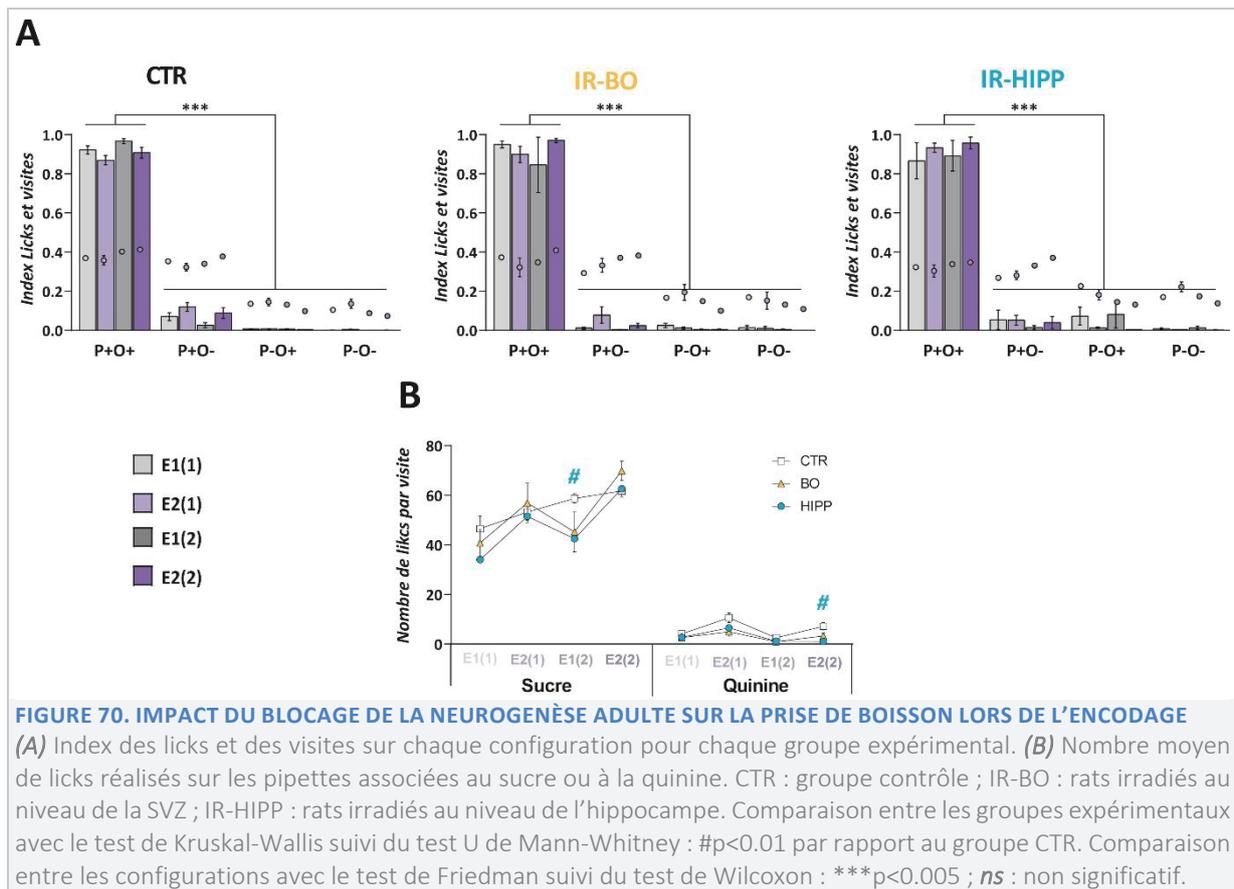
B2. Quel est l'effet du blocage de la neurogenèse adulte sur l'encodage épisodique ?

Nous avons ensuite analysé le comportement des rats irradiés lors de l'encodage des épisodes de vie.

Tout d'abord, l'irradiation n'a pas eu d'impact sur le comportement global d'exploration des trois groupes de rats comme en atteste le nombre moyen similaire de visites réalisées pendant les épisodes (nombre de visites CTR *versus* IR-BO *versus* IR-HIPP : $p_{KW}=0.2118$) (**FIGURE 69.A**). Si l'on analyse cette fois le nombre moyen de visites au cours des différents épisodes, on observe que lors du premier E1, les rats IR-HIPP explorent moins le port P+ par rapport aux rats CTR durant le temps qui leur est imparti (visites P+ entre les trois groupes : $p_{KW}=0.0305$; IR-HIPP *versus* CTR $p_{MW}=0.0094$; IR-HIPP *versus* BO $p_{MW}=0.4022$; IR-BO *versus* CTR $p_{MW}=0.18$). Ceci suggère la présence d'un léger déficit des rats IR-HIPP dans l'encodage initial de l'association de l'information spatiale avec le renforcement positif (**FIGURE 69.B**). Cet effet n'est cependant pas observé si l'on analyse les proportions de visites sur le bon port (P+) par rapport au mauvais port P- (index de visites P+ *versus* P- pour chaque épisode, $p_W<0.001$) (**FIGURE 69.C**), ce qui montre que si l'on considère l'information spatiale dans son ensemble, les rats des trois groupes expérimentaux l'encodent correctement.



Nous avons enfin analysé les performances d'association des différents éléments du souvenir lors de l'encodage des épisodes. Quel que soit le groupe expérimental, les rats boivent significativement plus sur la bonne configuration P+O+ associée à l'eau sucrée et évitent les trois autres configurations (index licks P+O+ *versus* les trois autres configurations pour chaque épisode de chaque groupe expérimental, $p_F < 0.001$ et $p_W < 0.001$) (FIGURE 70.A). L'analyse du nombre moyen de licks pour le sucre et la quinine durant toutes les sessions des épisodes ne montre aucune différence notable du comportement des rats IR-BO et IR-HIPP face au renforcement, qu'il soit positif ou négatif (FIGURE 70.B). Cet ensemble de résultats montre que l'encodage des épisodes de vie n'est pas impacté par un blocage de la neurogenèse adulte dans le BO ou le GD de l'hippocampe.



B3. Quel est l'effet du blocage de la neurogenèse adulte dans le BO versus le GD sur le rappel d'une mémoire épisodique ancienne ?

Un mois après l'exposition aux épisodes, les rats sont soumis au test de rappel dans une situation similaire de celle vécue durant l'épisode de vie E2.

L'analyse des performances individuelles lors du rappel sur chaque configuration révèle que le blocage de la neurogenèse adulte du BO comme du GD altère le rappel d'un souvenir épisodique ancien (**FIGURE 71. A**). Si l'on compare la répartition des profils du groupe CTR aux groupes de rats irradiés, on peut préciser ce qui a été respectivement modifié pour chacun de ces groupes (**FIGURE 71. B**). Alors que **44%** de rats CTR ont un profil WWW, seulement **20%** des rats se souviennent intégralement de l'épisode chez les rats IR-HIPP et seulement **14%** pour les rats IR-BO (**FIGURE 71. B**). Ce résultat montre que le blocage de la neurogenèse olfactive et hippocampique altère le rappel d'une mémoire épisodique complète. Parallèlement, la proportion de rats ayant un profil mnésique indéterminé augmente légèrement chez les rats IR-HIPP par rapport aux rats contrôlés (**40%** chez les rats IR-HIPP *versus* **25%** chez les rats CTR) et de façon relativement importante chez les rats IR-BO (**57%** chez les rats IR-BO *versus* **25%** chez les rats CTR). Ces résultats sont renforcés par l'analyse des index des bonnes et des mauvaises réponses sur chaque configuration place-odeur, qui diffèrent pour les trois groupes expérimentaux (**FIGURE 71. C**). En effet, alors que les rats CTR sont plus de bonnes que de mauvaises réponses sur la la bonne configuration place-odeur (bonnes *versus* mauvaises réponses sur le P+O+ : CTR $p_w = 0.0007$), les rats IR-BO et IR-HIPP font autant de bonnes et de mauvaises réponses sur la configuration P+O+ (bonnes *versus* mauvaises réponses sur le P+O+ :

IR-BO $p_w = 0.4164$; IR-HIPP $p_w = 0.6771$). De plus, les rats sans neurogenèse olfactive font aussi beaucoup plus d'erreurs sur le mauvais port P- (bonnes *versus* mauvaises réponses : P-O+ $p_w = 0.059$, P-O- $p_w = 0.0.066$) que les rats CTR (bonnes *versus* mauvaises réponses : P-O+ $p_w = 0.8084$, P-O- $p_w = 0.0.0389$) ou que les rats sans neurogenèse hippocampique (bonnes *versus* mauvaises réponses : P-O+ $p_w = 0.0112$, P-O- $p_w = 0.0207$) (FIGURE 71. C).

On peut donc conclure de ces résultats, qu'un blocage de la neurogenèse hippocampique adulte altère la capacité des rats à se rappeler d'un souvenir épisodique liant l'odeur à sa localisation spatiale. Les rats sans neurogenèse olfactive adulte semblent quant à eux perdre la signification même de la représentation épisodique comme en atteste la perte plus globale de tous les éléments du souvenir.

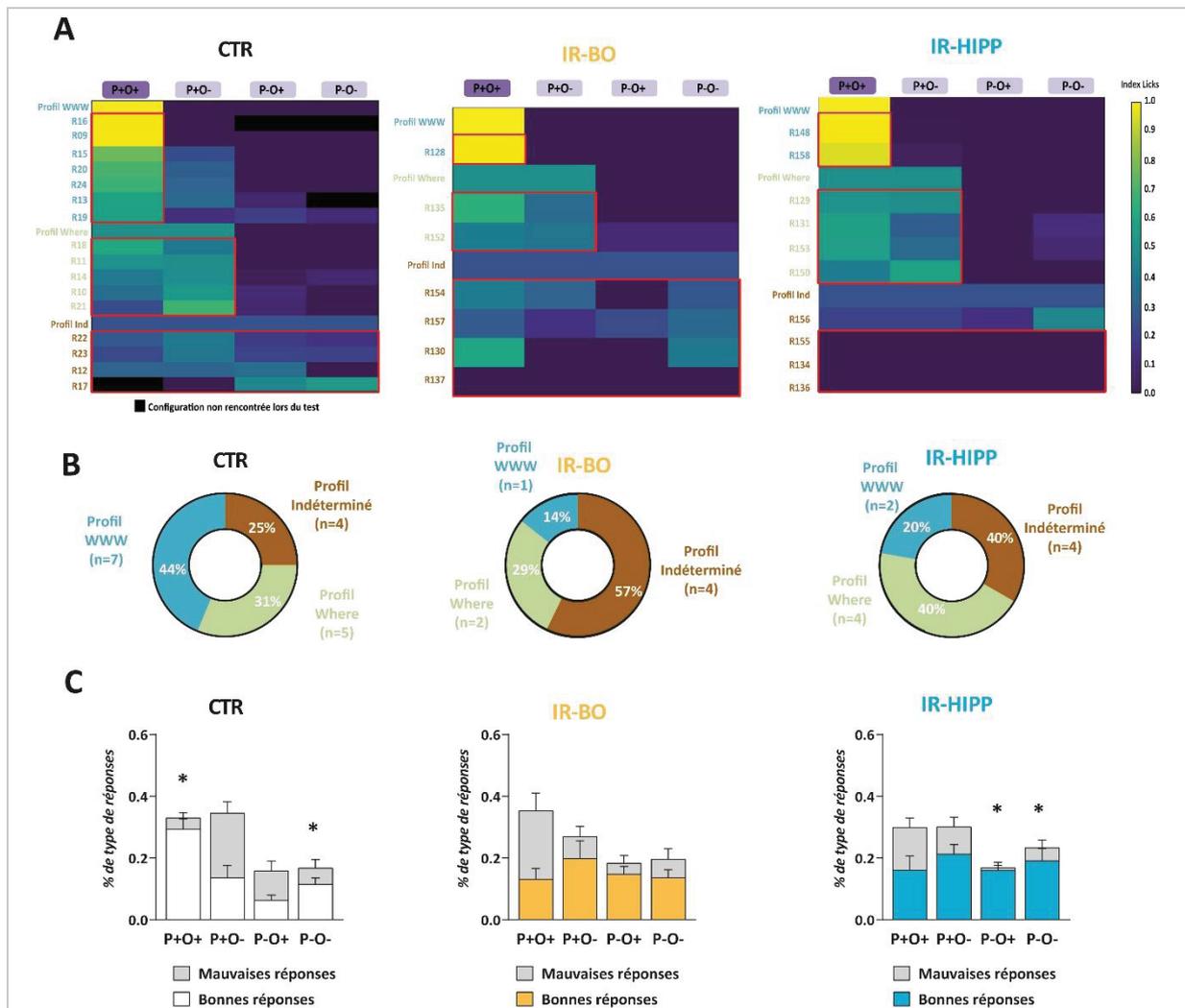


FIGURE 71. IMPACT DU BLOCAGE DE LA NEUROGENÈSE ADULTE SUR LE RAPPEL DU SOUVENIR ÉPISODIQUE ANCIEN

(A) Matrice couleur représentant les index licks individuels sur les 4 configurations lors du test de rappel. Les rats sont classés selon les différents profils mnésiques observés. (B) Graphiques représentant les proportions de rats au sein de chaque profil mnésique. (C) Index de bonnes et de mauvaises réponses pour chaque configuration (bonnes réponses : boire sur la bonne configuration P+O+ et éviter les trois autres ; mauvaises réponses : éviter de boire sur la bonne configuration et boire sur les autres). CTR : groupe contrôle ; IR-BO : rats irradiés au niveau de la SVZ ; IR-HIPP : rats irradiés au niveau de l'hippocampe. Comparaison entre les groupes expérimentaux avec le test de Kruskal-Wallis suivi du test U de Mann-Whitney : # $p < 0.01$ par rapport au groupe CTR. Comparaison entre les configurations avec le test de Friedman suivi du test de Wilcoxon : *** $p < 0.005$; ns : non significatif.

CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE 2

En suivant des nouveaux neurones en pleine période critique d'intégration fonctionnelle dans le BO et le GD au moment de l'encodage des épisodes, nous montrons que les neurones néoformés dans ces aires cérébrales, ne sont pas recrutés de la même manière durant la formation *versus* le rappel d'une mémoire épisodique ancienne. Alors que seuls les neurones néoformés du GD dorsal de l'hippocampe sont sélectionnés au moment de l'encodage pour survivre à long terme, la survie des nouveaux neurones du GD ventral semble être, quant à elle, corrélée avec la précision du souvenir épisodique maintenu en mémoire. Alors que le rappel du souvenir épisodique ancien nécessite le recrutement de l'ensemble du GD dorsal, les nouveaux neurones des parties dorsale et ventrale du GD ne sont pas préférentiellement activés par ce processus. A *contrario*, la survie des nouveaux neurones du BO n'est pas influencée par l'encodage des épisodes, mais ils occupent une place clé parmi la population neuronale de cette aire cérébrale lors du rappel durant lequel ils sont spécifiquement recrutés, et ce quel que soit le contenu informationnel du souvenir.

Afin de mesurer le rôle fonctionnel et respectif de ces deux niches neurogéniques, nous avons déterminé l'impact de l'absence des nouveaux neurones dans le BO et le GD de l'hippocampe lors de l'encodage et du rappel de souvenirs épisodiques anciens. Grâce à la validation d'un nouveau modèle d'irradiation en SARRP plus reproductible et plus spécifique, nous montrons que la diminution de la neurogenèse adulte olfactive et hippocampique ne perturbe ni le comportement global, ni l'expérience d'encodage épisodique des rats. En revanche, la neurogenèse adulte dans le GD et dans le BO sont toutes les deux nécessaires à la recollection complète d'un épisode de vie ancien. Bien que devant être consolidés, ces résultats associés à ceux sur le recrutement des nouveaux neurones suggèrent que la neurogenèse olfactive adulte a un rôle plus critique que la neurogenèse hippocampique pour le rappel d'une mémoire épisodique ancienne. Alors que la neurogenèse dans le GD adulte est importante pour se rappeler d'un souvenir épisodique intégrant les dimensions spatiale et olfactive, la neurogenèse dans le BO adulte a un rôle clé dans la signification même de la représentation épisodique et son altération met à mal le rappel de la totalité des éléments qui constituent le souvenir.

Nos résultats mettent en évidence pour la première fois que les neurones néoformés adultes, dans une aire d'intégration telle que l'hippocampe et ceux formés dans une aire primaire sensorielle comme le BO, participent de façon cruciale mais spécifique à la formation, au maintien et à la réactivation de l'engramme d'une mémoire incidente, complexe et ancienne telle que la mémoire épisodique.

DISCUSSION GÉNÉRALE

Cette thèse a consisté à caractériser la mémoire épisodique ancienne chez le rat, les réseaux cérébraux qui sous-tendent son rappel et le rôle joué par la neurogenèse adulte dans le BO *versus* le GD de l'hippocampe. Tout le travail expérimental en comportement s'est appuyé sur un modèle animal récemment développé par l'équipe qui utilise des caractéristiques importantes de la mémoire épisodique humaine (Veyrac et al., 2015; Allerborn et al., 2016).

Dans la première partie de cette discussion, je reviendrai sur les avantages et les limites de ce modèle pour étudier la mémoire épisodique ancienne. Je discuterai ensuite des résultats obtenus sur les principales caractéristiques de cette mémoire.

Dans la deuxième partie, je discuterai des réseaux cérébraux recrutés lors du rappel épisodique à très long terme, en fonction de son contenu et de l'âge de la mémoire.

Enfin, dans la dernière partie je mettrai en avant le rôle et l'implication de la neurogenèse adulte olfactive et hippocampique dans cette mémoire si particulière.

I. LE DEVENIR DE LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE À TRÈS LONG TERME

Pour comprendre les mécanismes impliqués dans la formation, la consolidation et la récupération des souvenirs, il est primordial d'utiliser une tâche comportementale chez l'animal qui se rapproche le plus possible de la mémoire épisodique humaine. Comme nous l'avons exposé dans le chapitre 1 de l'introduction, Tulving définissait à l'origine la mémoire épisodique comme la capacité à encoder et rappeler des épisodes de vie en lien avec leur contexte spatio-temporel (*What-Where-When*) (Tulving, 1972). Cette définition était donc basée sur des critères objectifs qu'il était possible de vérifier chez l'Homme comme chez l'animal. Au fur et à mesure, les critères pour définir cette mémoire se sont durcis dans le sens où ils se sont basés sur une caractérisation typiquement humaine et parfois subjective (Tulving, 2002). La définition moderne de la mémoire épisodique repose en effet largement sur des concepts issus de la neuropsychologie tels que la conscience autoéotique ou encore la notion du *self* (Tulving, 2001, 2002). La conséquence est que la caractérisation de cette mémoire, plus que pour toutes les autres mémoires déclaratives, devient dépendante du langage et de ce que le sujet peut rapporter de ses souvenirs et de sa capacité à les revivre mentalement. Cet aspect, en plus d'être un obstacle qui semble incontournable pour proposer l'étude de modèles animaux, rend aussi cette mémoire difficile à étudier de manière rigoureuse et objective chez l'Homme. Par conséquent, la plupart des paradigmes utilisés classiquement pour différencier la mémoire épisodique de la mémoire sémantique utilise la tâche « *Remember/Know* » basée sur l'expression verbale du souvenir et du voyage mental qui lui est associé (Tulving, 1985). Il en résulte aujourd'hui que la mémoire épisodique est souvent définie comme étant propre à l'espèce humaine.

Toutefois, en se limitant à certaines des caractéristiques « opérationnelles » de cette mémoire, certains auteurs ont montré que les animaux, et notamment les rongeurs, sont eux aussi capables de former et de rappeler à court terme une représentation intégrée et unifiée de type « *What-Where-When* » ou « *What-Where-Which Context* » dans des paradigmes basés sur de longs apprentissages (Babb and Crystal, 2005; Roberts et al., 2008; Zhou and Crystal,

2009; Crystal and Smith, 2014) ou dans des tâches de reconnaissance spontanée d'objets (Eacott and Norman, 2004; Dere et al., 2005a, 2005b; Kart-Teke et al., 2006; Zlomuzica et al., 2008; DeVito and Eichenbaum, 2010b). Bien qu'elles aient permis une meilleure compréhension de certains mécanismes impliqués dans la mémoire épisodique, ces différentes tâches se sont focalisées seulement sur une ou deux caractéristiques de la mémoire épisodique humaine. La première est la capacité des animaux à ancrer ce qui s'est passé dans le temps, et la deuxième est leur capacité à classer les événements les uns par rapports aux autres. Quoiqu'il en soit, aucun modèle n'a permis de tester la durabilité des souvenirs sans utiliser un apprentissage extensif, ce qui nous semble très loin de la façon dont nos souvenirs se forment naturellement.

A. L'EpisodicTask, un paradigme au plus proche de la mémoire épisodique humaine ?

Dans la tâche développée par notre équipe, on utilise le fait que les rats vivent dans l'ennui et la routine quotidienne. Cette routine est renforcée par le fait que les rats viennent boire chaque jour dans une enceinte relativement neutre dont le fonctionnement et l'apparence leur sont devenus très familiers (cf., conditions des rats *Routine*). On utilise aussi leur capacité de mémoire sémantique quand ils découvrent, lors de la phase d'habituation aux odeurs, que dans cet environnement familier une odeur peut avoir une valeur fixe de signal permettant de repérer une boisson plaisante ou au contraire d'en éviter une désagréable. Une fois cette acquisition faite, le paradigme de mémoire épisodique proprement dit est proposé aux rats. Les animaux sont alors exposés de façon limitée à deux épisodes de vie très différents de ce qu'ils ont vécu jusque-là. Pour chacun des épisodes, ils sont libres de découvrir l'enceinte qui est complètement et spécifiquement transformée (lumière, sol, ambiance sonore et décor visuel, présence d'objets-*Which Context*). Ils expérimentent de nouvelles odeurs (*What*), délivrées en certains points de l'espace (*Where*) et associées ou non à des boissons agréables ou désagréables. Cette situation comportementale a plusieurs avantages pour étudier la formation d'une mémoire épisodique.

Tout d'abord, elle permet aux rats de vivre des épisodes de vie de manière non dirigée et d'en former une mémoire incidente. En effet, chaque épisode est composé d'un environnement riche en informations contextuelles que les rats peuvent explorer comme ils le souhaitent. L'exploration de chaque contexte est rythmée par les visites que les rats font librement sur les ports de leur choix. De plus, les rats peuvent sentir ou non l'odeur qui y est diffusée et peuvent boire ou non sur la pipette associée. Entre chaque visite réalisée, les rats peuvent même choisir de prendre du temps pour explorer plus largement l'environnement. Par conséquent, l'encodage des épisodes de vie est propre à chaque animal, comme c'est le cas chez l'Homme. Cette expérience se forme au travers de l'exposition limitée des rats aux épisodes de vie, dans lesquels certaines caractéristiques sont communes (forme de l'enceinte ou la conformation des ports à odeurs). Cette possibilité d'expérience individuelle et l'analyse que nous pouvons en faire en regard des performances mnésiques de chaque animal, sont des points innovants par rapport à ce qui a été proposé dans les paradigmes d'étude de la mémoire

épisodique. Le but ici n'est pas d'imposer aux animaux la même situation comme c'est souvent le cas dans les tâches utilisant un labyrinthe radial (Babb and Crystal, 2005, 2006a; Zhou and Crystal, 2009, 2011), ou des séquences uniques d'odeurs (Ergorul and Eichenbaum, 2004; Fortin et al., 2004). Bien au contraire, cette variabilité de l'expérience d'encodage nous semble particulièrement importante pour mimer la mémoire épisodique humaine, où des individus qui ont vécu le même événement ne prêtent pas forcément attention aux mêmes détails selon leur histoire propre ou leur état interne (centre d'intérêt, motivation, stress, émotion, etc.). Cette tâche nous permet donc facilement de revenir sur l'expérience de chaque animal et de déterminer, par exemple, si l'histoire individuelle est à l'origine des différents profils mnésiques que nous observons au moment du rappel. C'est ce que nous avons fait en utilisant le modèle de régressions linéaires entre les différentes variables mesurées lors de l'encodage et le niveau de performances des rats lors du rappel. Nous y reviendrons un peu plus loin dans cette partie.

Ensuite, ce paradigme nous permet de caractériser précisément le contenu du souvenir de manière individuelle. Au moment du test à très long terme, les animaux sont replacés dans le contexte de l'épisode que l'on veut tester. Là encore, ils sont libres de choisir vers quel port s'orienter et de boire ou non sur la pipette en fonction de l'odeur diffusée à cet endroit. Sachant que seule de l'eau est accessible dans cette situation de rappel, la décision finale de chaque rat (boire ou non sur une configuration donnée), nous permet de déterminer avec précision quels sont les éléments du souvenir que l'animal a associé et utilise. Par exemple, si le rat se rappelle l'intégralité de l'association épisodique (rats *WWW*), il choisira de visiter le bon port et de boire préférentiellement en présence de la bonne odeur. En revanche, si un rat se souvient uniquement de la place associée au contexte (rats *Where*), il ira sur le bon port mais boira quelle que soit l'odeur qui y est diffusée. L'analyse des performances nous permet ainsi de déterminer finement et sans ambiguïté le contenu des souvenirs épisodiques et de trier les rats selon leur profil de rappel. Ceci est innovant par rapport à la littérature sur deux points. Tout d'abord, dans les tâches de reconnaissance d'objets ou de séquences d'odeurs, les composantes *What-Where* d'un épisode de vie sont souvent dépendantes l'une de l'autre (Ergorul and Eichenbaum, 2004; Dere et al., 2005a, 2005b; Kart-Teke et al., 2006). Ceci a pour conséquence l'émergence de souvenirs composites relativement ambigus en termes de contenu, qui oblige les auteurs à réaliser plusieurs phases de test de rappel pour les dissocier (Ergorul and Eichenbaum, 2004; Dere et al., 2005a, 2005b; Kart-Teke et al., 2006). Ensuite, la plupart des études en mémoire épisodique s'intéressent plutôt aux performances de groupe, ce qui lisse la variabilité interindividuelle. A ma connaissance, seules quelques études en mémoire épisodique à court terme chez l'Homme, dont certaines réalisées dans notre équipe (Saive et al., 2013, 2014b), permettent réellement de préciser les différences interindividuelles.

Enfin, notre tâche est l'une des premières à étudier l'évolution du contenu des souvenirs épisodiques au cours du temps et sur une durée comparable chez l'animal à des années de vie chez l'Homme. La première étude menée avec ce protocole au sein de l'équipe a montré que les rats étaient tous capables de se souvenir de l'intégralité des informations contenues dans les épisodes de vie lorsque le rappel est effectué 24 heures après le dernier épisode (Veyrac et al., 2015). Lors de ma thèse, j'ai étudié le contenu de cette mémoire après un délai de rétention de 30 jours, ce qui n'avait jamais été fait auparavant dans les tâches classiques de mémoire épisodique chez le rongeur. En effet, dans les tâches de reconnaissance d'objets dans

lesquelles l'encodage est également limité et non dirigé, le souvenir n'est que rarement maintenu au-delà de quelques heures (Eacott and Norman, 2004; Dere et al., 2005a, 2005b; Kart-Teke et al., 2006; Zlomuzica et al., 2008; DeVito and Eichenbaum, 2010b). Même si d'importantes répétitions des phases d'encodage et de rappel sont réalisées en séquences uniques d'odeurs ou en labyrinthe radial, les souvenirs des animaux ne sont pas testés au-delà de 24 heures (Babb and Crystal, 2005, 2006a, 2006b; Naqshbandi et al., 2007; Roberts et al., 2008; Zhou and Crystal, 2009, 2011; Fellini and Morellini, 2013), voir même le plus souvent au-delà de quelques heures ou de quelques minutes (Fortin et al., 2002, 2004; Ergorul and Eichenbaum, 2004; Roberts, 2016; Panoz-Brown et al., 2016, 2018). Quelques rares études utilisant des conditionnements de peur (Frankland et al., 2004; Sekeres et al., 2018b), ou un paradigme de transmission sociale de préférence alimentaire (Lesburguères et al., 2011; Bessières et al., 2017), ont questionné le devenir de souvenirs à très long terme après une exposition limitée à un épisode. En revanche, selon nous, ces tâches modélisent des types de souvenirs très particuliers dans la vie d'un individu ou d'un animal. Dans les premières par exemple, l'importante charge émotionnelle engagée modélise plutôt la formation de représentations traumatiques, qui bien heureusement sont des souvenirs épisodiques relativement rares dans la vie. Dans les secondes, les animaux forment plutôt une mémoire sémantique formée à partir d'une connaissance transmise lors d'un épisode de vie. Ces deux types de paradigmes, très éloignés l'un de l'autre ne permettent pas non plus de décortiquer facilement le contenu du souvenir comme dans notre tâche.

Pour toutes ces raisons, l'EpisodicTask nous paraît être un paradigme particulièrement adapté pour étudier la formation de la mémoire d'un épisode vécu et d'évaluer ce qu'il advient de ce souvenir à très long terme chez l'animal.

B. La robustesse et la sensibilité de la mémoire épisodique au cours du temps

Comme nous l'avons vu, l'analyse comportementale individuelle des phases d'encodage et de rappel, nous permet de déterminer le profil individuel de recollection épisodique. Nous avons mis en évidence dans l'étude 1 que la mémoire épisodique chez le rat est robuste à très long terme puisque près de la moitié des animaux se souviennent intégralement de l'épisode vécu après 30 jours de rétention (47% ayant un profil *WWW*) (**FIGURE 72.B**). Comme cela a été décrit chez l'Homme, il existe d'autres profils de recollection. Ainsi, 32% des animaux ne se souviennent que de la bonne place associée au contexte testé (profils *Where*), et 21% ont un profil *Indéterminé*, soit parce qu'ils ont un faux souvenir de la localisation spatiale, soit parce qu'ils semblent n'avoir rien retenu des épisodes (**FIGURE 72.B**). De manière intéressante, nous avons montré pour la première fois que ces profils mnésiques sont tous sous-tendus par des réponses comportementales différentes (proportions de types de réponses : licks, visites, HIT, MISS, CR, FA). De plus, ces réponses sont stables tout au long du test de rappel, ce qui atteste de la certitude que les rats ont de leur souvenir. Cette caractérisation comportementale renforce l'existence même de ces profils et de leur utilisation plus générale pour guider

l'analyse des données en imagerie cellulaire ou en électrophysiologie des réseaux cérébraux associés à ces profils.

Bien que robuste à très long terme, la mémoire épisodique chez le rat semble être plus fragile avec le temps qui passe. En effet, contrairement à ce que nous avons observé à très long terme pendant cette thèse, après 1 jour de rétention, tous les rats présentent un souvenir complet de l'épisode testé (100% de rats WWW) (Veyrac et al., 2015) (FIGURE 72.A).

Dans les deux cas, les résultats ont été obtenus en plaçant les rats dans une situation de rappel similaire à celle de l'encodage de l'épisode testé (Test2p). En revanche, lors de ce test, comme seules les configurations place-odeur de l'épisode E2 sont présentes, il n'est pas possible de déterminer avec certitude que les rats ont mémorisé le contexte environnemental de l'épisode testé.

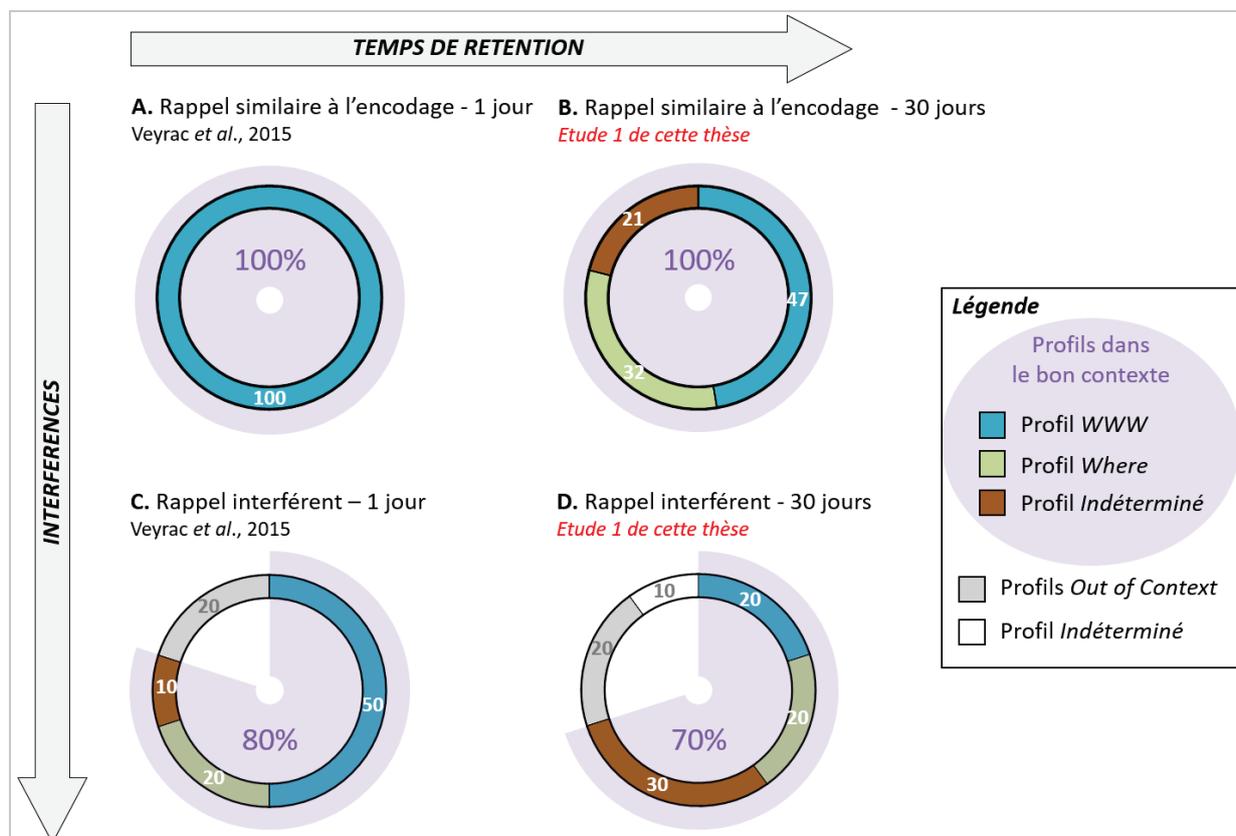


FIGURE 72. PROPORTIONS DE CHAQUE PROFIL DE RECOLLECTION 1 JOUR ET 30 JOURS APRÈS L'ENCODAGE DES ÉPISODES

Rappel à court terme (1 jour) dans une situation de rappel similaire à l'encodage (A) ou interférente (C). Rappel à très long terme (30 jours) dans une situation de rappel similaire à l'encodage (B) ou interférente (D). Profil WWW (What-What-Which Context), Profil Where, Profil Indéterminé, Profils Out of context.

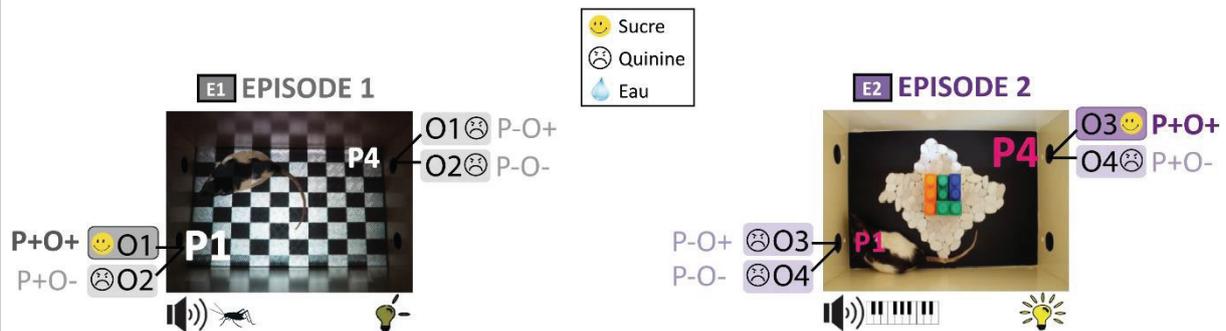
Afin d'évaluer l'importance de l'information contextuelle, il nous est possible d'utiliser un autre type de test de rappel (Test4p) qui donne accès à cette information mais qui représente en contrepartie une situation nouvelle et relativement interférente pour l'animal (Veyrac et al., 2015). En effet, les rats sont replacés dans le contexte de l'environnement testé mais tous les ports et odeurs des épisodes E1 et E2 sont présentés simultanément. Ceci nous permet de savoir si dans le contexte présenté, les rats retrouvent spécifiquement la bonne association odeur-place. Dans l'étude 1, nous avons donc soumis un groupe de rats à cette situation de rappel pour confirmer que les informations propres au contexte étaient préservées à très long

terme. Cette situation nous permet aussi de déterminer si la mémoire épisodique est suffisamment robuste pour faire face à des interférences rencontrées lors du rappel. Ce genre de situation arrive dans la vie quotidienne lorsque le rappel des épisodes de vie se produit dans des contextes sensiblement différents de la situation initiale. La recollection de ces épisodes implique donc de comparer plusieurs éléments épisodiques et de faire un tri parmi nos souvenirs.

Nos résultats ont montré tout d'abord que, bien que robuste, la mémoire épisodique ancienne est sensible aux interférences puisque dans cette situation de rappel, seulement 20% des rats ont un souvenir complet de type *WWW* (**FIGURE 72.D, BLEU**). Ce résultat est largement inférieur aux performances de rappel observées à très long terme dans une situation similaire à celle de l'épisode E2 (47%) (**FIGURE 72.B, BLEU**) et aux données obtenues 1 jour après les épisodes dans la situation interférente (50%) (Veyrac et al., 2015) (**FIGURE 72.C, BLEU**). Cependant, nos résultats montrent aussi qu'après 30 jours de rétention, 70% des rats se souviennent au moins d'un élément du contexte composant l'épisode testé (**FIGURE 72.D, CAMEMBERT VIOLET**), ce qui est relativement proche des données obtenues à 1 jour (80%) (Veyrac et al., 2015) (**FIGURE 72.C, CAMEMBERT VIOLET**). Ce résultat nous conforte dans l'idée que même si les rats n'ont pas la capacité de le montrer dans le test à deux ports, une très grande majorité d'entre eux ont associé les informations contextuelles aux ports et aux odeurs spécifiques de l'épisode.

Bien que cette situation de rappel interférente permette de montrer que la majorité des rats discriminent les deux épisodes de vie à très long terme, cette situation de rappel n'en reste pas moins nouvelle pour les rats. En effet, en plus de l'accessibilité des quatre ports à odeurs, c'est aussi la première fois que dans le contexte testé toutes les configurations place-odeur des deux épisodes sont présentes simultanément. Les rats aiment explorer et une mise à jour du souvenir s'enclenche rapidement surtout si des éléments nouveaux s'ajoutent à la situation initiale. Il est donc plus difficile d'interpréter le comportement des rats qui s'orientent et boivent sur les configurations qui ne sont pas associées au contexte de l'épisode testé. En effet, soit ces rats n'arrivent plus à dissocier les deux épisodes sur la base des informations contextuelles, soit ils encodent une nouvelle représentation épisodique mélangeant toutes les configurations présentées. Il serait donc intéressant de prévoir un test de rappel qui permette de tester la capacité des rats à dissocier les deux épisodes de vie en y ajoutant le moins possible de nouveauté (**FIGURE 73**). Pendant l'encodage, on pourrait utiliser les deux mêmes ports pour les deux épisodes (P1 et P4 par exemple). Pendant l'épisode E1, le port P1 serait renforcé positivement à l'eau sucrée en présence de l'odeur O1 uniquement. En revanche, pour l'épisode E2, seul le port P4 serait renforcé positivement en présence de l'odeur O3. Lors du rappel, il suffirait de présenter toutes les configurations des deux épisodes (avec les 4 odeurs présentées lors des deux épisodes). Ainsi, lorsqu'un rat entre dans le contexte de l'épisode E2, s'il a un souvenir complet, il devrait aller vers le port P4 et ne devrait boire qu'en présence de l'odeur O3. Il est à noter en revanche, que ce nouveau paradigme augmenterait le niveau d'interférences lors de l'encodage (mêmes ports utilisés avec différentes odeurs) que lors du test. En effet lors du rappel, les 4 odeurs seraient présentées lors de la même session, obligeant les rats à comparer et à trier encore plus les souvenirs qu'ils ont des différentes configurations.

Encodage des épisodes de vie chevauchants



Situation de rappel complexe sans nouveauté

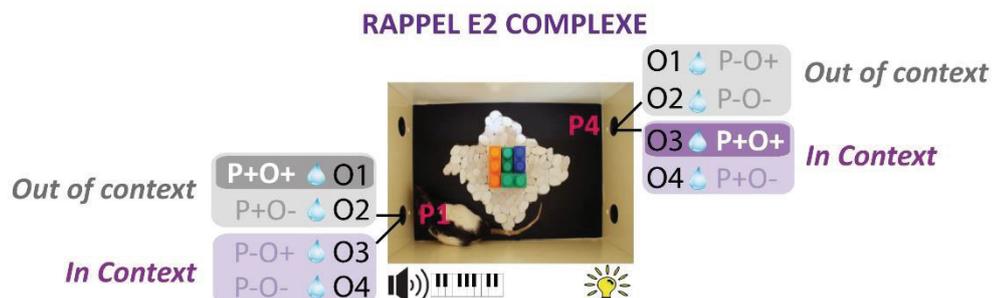


FIGURE 73. AUTRE PROTOCOLE POSSIBLE DE TEST DE RAPPEL

Ce test de rappel permet d'analyser si les rats se souviennent du contexte associé aux épisodes en créant moins de nouveauté que dans le test à 4 ports que nous avons utilisé.

(A) Encodage des épisodes de vie. (B) Test de rappel complexe de E2. Par exemple, un rat qui se souviendrait de tout l'épisode E2 irait sur le port 4 et ne boirait qu'en présence de l'odeur O3 (encadrement violet foncé) alors qu'un rat qui se tromperait de contexte devrait aller sur le port 1 et ne boirait qu'en présence de l'odeur O1 (encadrement gris foncé). P+O+ : bon port et bonne odeur ; P+O- : bon port et mauvaise odeur ; P-O+ : mauvais port et bonne odeur ; P-O- : mauvais port et mauvaise odeur. Les odeurs de l'épisode E1 (O1, O2) et E2 (O3, O4) seraient bien différentes.

C. Comment évolue le souvenir de l'épisode au cours du temps ?

Dans la situation de rappel interférent, on note que le pourcentage de rats capables de se rappeler du contexte de l'épisode testé ne varie pas beaucoup de 1 à 30 jours (80% à 1 jour *versus* 70% à 30 jours). Il semblerait donc que les informations contextuelles d'un épisode de vie soient bien maintenues en mémoire à très long terme. Lorsque les rats sont replacés dans une situation de rappel similaire après 1 jour, ils se souviennent intégralement de l'épisode testé. En revanche après 30 jours, 79% des rats se souviennent de la localisation spatiale correcte associée au contexte (rats *WWW* plus rats *Where*), et 47% seulement ont gardé en mémoire l'association complète odeur-place-contexte (rats *WWW*). Ceci montre que l'information spatiale est elle aussi relativement bien préservée par rapport à l'information olfactive. En effet, cette dernière semble être l'élément le plus difficile à maintenir associée à au souvenir épisodique.

Ces résultats pourraient s'expliquer en partie par la manière dont le rat est conduit à construire la représentation de l'épisode vécu. Tout d'abord, dans notre paradigme, l'animal découvre l'environnement dans lequel les informations contextuelles sont très saillantes par rapport à l'environnement de leur salle d'hébergement. Les contextes des deux épisodes sont

facilement distinguables (ambiances musicales et lumineuses différentes, présence ou non d'objets et de décors visuels supplémentaires, textures du sol différentes) et les rats les explorent en moyenne entre 15 et 40 minutes. Tout ceci peut expliquer pourquoi les informations contextuelles seraient facilement encodées et durablement retenues. Ensuite, les informations spatiales que nous utilisons sont relativement simples dans le sens où elles ne sont pas chevauchantes entre les épisodes et qu'il existe seulement quatre ports à odeurs dans une enceinte petite et rectangulaire. La place correcte qui offre la plus grande probabilité d'obtenir une boisson agréable est rapidement repérée et plus explorée que la mauvaise. En effet, pendant les épisodes, les rats la visitent en moyenne 16 fois sur les 24 opportunités possibles. Enfin, l'odeur est l'élément le plus critique de la représentation. C'est le dernier élément perçu puisque ce n'est qu'après avoir choisi la place dans le contexte que l'animal a accès à une odeur. En plus, selon la place choisie par l'animal, l'odeur O+ n'a pas la même valeur. Le rat ne peut donc pas faire d'association stable entre la bonne odeur et la récompense, ce qui implique que le rappel complet passe forcément par le souvenir de la place. Par ailleurs, les rats sont exposés à la bonne odeur pour un temps très court : sur les 16 visites que les rats font en moyenne sur le bon port, la bonne odeur ne sera diffusée à cet endroit que 8 fois pour une durée totale de 104 secondes (8 visites*13 secondes d'odeur). Cette fragilité d'encodage des odeurs pourrait donc expliquer pourquoi cet élément est le plus sensible au passage du temps.

Cela étant dit, on pourrait aussi considérer que malgré cet encodage limité de l'odeur, le fait que la moitié des rats l'aient toujours gardée associée à leur souvenir épisodique ancien, témoigne au contraire de la force de cet élément dans la mémoire. Quoiqu'il en soit, on peut se demander pourquoi certains n'accrochent plus cet élément final à leur souvenir ? Ne l'ont-ils pas du tout encodé ? Ou est-ce que l'encodage de cet élément était trop fragile pour qu'il soit consolidé à très long terme ? Les premiers travaux de l'équipe montrent que tous les rats ont un souvenir intégré à 1 jour, ce qui suggère que l'encodage des odeurs s'est bien déroulé (Veyrac et al., 2015). Dans l'étude 1 de cette thèse, l'analyse en modélisation montre qu'une expérience importante de la boisson désagréable sur le bon port lors du premier épisode (configuration P+O-), est déterminante pour qu'un animal garde en mémoire l'association épisodique complète. Ce résultat pourrait tout d'abord signifier que les rats qui ont le plus expérimenté cette situation négative sur le bon port, ont associé de façon plus forte l'odeur à la récompense. Cependant, s'il s'agissait de processus comparables à un apprentissage de type Go/No-Go sur le bon port, les rats devraient faire de plus en plus d'évitements de cette configuration P+O- au cours des différentes sessions d'épisodes. Or, ce n'est pas le cas et cette corrélation n'est retrouvée que lors de la première exposition au premier épisode. Mais alors que signifie ce résultat ? Pourquoi la consolidation du souvenir dans son ensemble serait dépendante de la première expérience de la valence ? Nous faisons l'hypothèse que la charge émotionnelle liée à l'odeur lors du tout premier épisode a une valeur particulière et qu'elle permet de renforcer de façon spécifique la consolidation d'une expérience sur le long terme. Dans ce sens, une étude chez l'Homme a montré que la charge émotionnelle liée à une image améliorerait sa rétention à très long terme (Steidl et al., 2006). De plus, chez l'Homme, les souvenirs épisodiques évoqués par des odeurs sont liés à des émotions plus fortes par rapport à d'autres modalités, et sont plus facilement rappelés (Laudien et al., 2008; Adolph and Pause,

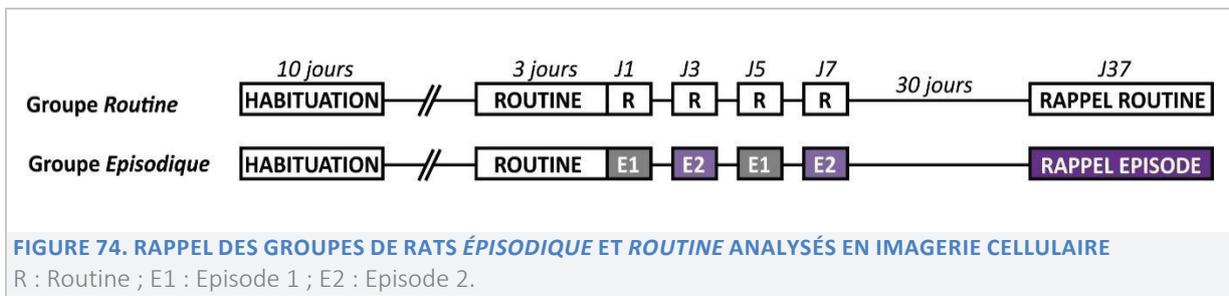
2012; Masaoka et al., 2012; Arshamian et al., 2013; Pause et al., 2013; Saive et al., 2014b). Cet ensemble de données sur le rôle de l'odeur et de sa charge émotionnelle ouvrent de nombreuses perspectives pour renforcer un souvenir épisodique ancien. Allant dans ce sens, des expériences récentes de notre équipe ont montré qu'une réactivation très rapide et décontextualisée de certains éléments des épisodes durant la consolidation de systèmes est suffisante pour améliorer nettement les performances de recollection épisodique à très long terme (EBBS 2019 : Gros et al., 2019). Parmi les éléments réactivés, l'odeur associée au renforcement négatif semble avoir un poids important dans ces processus (EBBS 2019 Gros et al., 2019).

II. LES ENGRAMMES DE LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE

Les différentes théories de la consolidation de systèmes, s'accordent sur le fait que la formation et le rappel à court terme des mémoires déclaratives sont sous-tendus par un large réseau cérébral hippocampo-cortical et que le maintien de la trace mnésique au cours du temps implique une réorganisation progressive au sein de ce réseau. La théorie standard de la consolidation suggère que l'hippocampe se désengage progressivement avec l'âge de la mémoire (Marr, 1970; Alvarez and Squire, 1994; Squire and Alvarez, 1995). Cependant, il existe aujourd'hui un consensus sur le fait que les souvenirs épisodiques, qui sont par nature ancrés dans leur contexte spatio-temporel, nécessiteraient l'engagement de l'hippocampe pour être reconstruits intégralement, et ce quel que soit l'âge du souvenir (Nadel and Moscovitch, 1997; Moscovitch and Nadel, 1998). Comme nous l'avons vu dans le chapitre 2 de l'introduction, notre étude est la première à s'intéresser au devenir de la trace à très long terme dans une tâche de mémoire incidente, qui ne nécessite pas d'entraînement et qui permet la formation d'une représentation épisodique intégrée. Ainsi, en combinant une tâche comportementale originale (l'EpisodicTask) et des techniques d'imagerie cellulaire en immunohistochimie des IEGs *c-Fos* et *Zif268*, nous fournissons pour la première fois des données sur l'engagement d'aires corticales, sous-corticales, sensorielles et hippocampiques dans le rappel d'une mémoire épisodique ancienne chez le rat.

A. Regard critique sur le groupe contrôle Routine

Afin d'identifier l'activité neuronale spécifique du rappel épisodique dans l'étude 1, nous avons comparé le niveau d'expression des IEGs *c-Fos* et *Zif268* de rats soumis à l'EpisodicTask et de rats témoins soumis à des sessions de Routine (FIGURE 74).



Les groupes contrôles ont pour vocation de fournir un niveau d'expression basale des IEGs qui inclut des processus physiologiques engagés dans tous les groupes expérimentaux, mais que l'on ne souhaite pas étudier en tant que tels (exploration, motivation, prise de boisson, nouveauté, *etc.*). Le but est donc de soustraire les activités neuronales liées à ces processus de base, à celles qui sont spécifiques des processus comportementaux d'intérêt. De ce point de vue-là, les rats *Routine*, comme les rats *Episodique*, sont placés dans des sessions d'exploration et d'activité physique relativement proches (nombre moyen de visites par session similaire). De plus, dans les deux cas, les animaux cherchent un renforcement hydrique dans l'enceinte expérimentale, et le nombre de sessions et les modalités du rappel à très long terme sont respectivement équivalentes pour les deux groupes par rapport aux situations vécues lors de l'encodage.

La différence principale entre ces deux groupes réside dans le type de mémoire formée. Le groupe *Episodique* forme une mémoire intégrée odeur-place-contexte liée à des renforcements positif et négatif. Les rats *Routine* vivent, quant à eux, un événement contextuellement pauvre, sans image ni son, dans lequel seule de l'eau est disponible. De plus, dans cette situation, les 4 ports sont actifs et ne délivrent jamais d'odeur. Lorsque les rats *Routine* sont replacés dans cette situation qu'ils ont vécu au total 7 fois, ils se souviennent probablement de cette représentation intégrée « contexte neutre-4 ports-eau ». Cependant cette situation de rappel, s'apparenterait plutôt à une mémoire sémantique ancienne. En effet, d'après les différentes théories de la consolidation de systèmes, la répétition et la réactivation fréquente d'un événement conduirait progressivement à sa sémantisation (Winocur and Moscovitch, 2011). Ce processus est donc bien différent de la recollection épisodique qui consiste en la reconstruction d'un événement complexe vécu de façon unique. Une autre caractéristique du groupe *Routine* est que, dans ce contexte, quel que soit le port activé la conséquence de l'action déclenchée par le rat est la même. A l'inverse, les rats *Episodique* ont des décisions à prendre sur la base de l'analyse qu'ils font de la situation à laquelle ils sont confrontés, donc en fonction de ce qu'ils en ont retenu. Cette différence pourrait recruter différemment des aires cérébrales liées aux processus exécutifs et de prise de décision pour les rats des groupes *Routine* et *Episodique*. Le choix d'un groupe contrôle est important et nous pensons que le groupe *Routine* est un bon compromis. Dans l'avenir, il serait intéressant d'utiliser comme contrôle certains rats directement issus du groupe *Episodique*, notamment les rats *Indéterminé* qui ne semblent avoir rien mémorisé des épisodes. Ceci permettrait de comparer directement les réseaux cérébraux associés aux différents rappels épisodiques (profils *Where* et *WWW*) avec ceux liés à une mémoire épisodique altérée, mais dont la formation s'est faite dans des conditions similaires. Cette analyse n'a pu être réalisée dans nos

études, et ce pour deux raisons. Premièrement, ce profil de mémoire était constitué d'un nombre insuffisant de rats ($n=4$ rats), rendant discutables et fragiles les comparaisons statistiques entre les groupes. Deuxièmement, comme nous l'avons vu dans l'objectif 1 de l'étude 1, ce groupe de rats *Indéterminé* est relativement hétérogène puisque 2 rats semblent n'avoir rien retenu, alors que les 2 autres ont un faux souvenir de la place. L'hétérogénéité du souvenir dans ce groupe qui est relativement reproductible d'une expérience à l'autre, pose tout de même la question de son utilisation. En effet, bien que représentant un groupe contrôle théoriquement idéal, il pourrait aussi présenter un biais pour l'analyse des réseaux car engageant des processus liés à l'oubli et aux faux souvenirs.

B. Les acteurs privilégiés de l'engramme de la mémoire épisodique ancienne

Dans l'étude 1, nous montrons pour la première fois, qu'il n'y a pas UNE mais DES mémoires épisodiques anciennes car tous les rats n'ont pas le même souvenir après 30 jours de rétention. La comparaison du niveau d'expression des IEGs dans les 23 régions cérébrales des rats ayant différents profils mnésiques avec celui des rats *Routine* nous a permis de révéler que la récupération des souvenirs à très long terme ne recrute pas UN mais DES réseaux du rappel épisodique.

B1. Un réseau cérébral restreint pour un rappel épisodique incomplet

Le rappel épisodique incomplet (rats au profil *Where*) **recrute un réseau cérébral restreint comprenant majoritairement les différentes aires de l'hippocampe dorsal**. Sachant que les rats *Where* ont associé la bonne information spatiale aux informations contextuelles de l'épisode testé, ceci suggère que l'hippocampe est toujours impliqué à très long terme pour le rappel de souvenirs ancrés dans leur contexte. Nos données sont en accord avec d'autres travaux dans lesquels une augmentation d'expression des IEGs est observée lors du rappel d'une mémoire spatiale ancienne (Bonaccorsi et al., 2013b), ou de la récupération d'une mémoire de peur conditionnée au contexte, après quelques semaines et jusqu'à un an post-conditionnement (Goshen et al., 2011; Lux et al., 2016).

En plus de l'hippocampe, le rappel épisodique incomplet recrute une partie du cortex rétrospécial (RSG). Cette région est connectée de façon réciproque à l'aire CA1 de l'hippocampe dorsal, au cortex préfrontal ainsi qu'aux cortex visuels et auditifs (Groen and Wyss, 1990, 1992; Wyss and Groen, 1992; Van Groen and Wyss, 2003; Todd et al., 2016). Sa position dans les réseaux cérébraux lui confère ainsi un rôle particulier d'interface entre les régions sensorielles et cognitives. En tant que structure efférente de l'hippocampe, le RSG joue un rôle dans l'intégration des informations contextuelles et leur consolidation (pour revues : Miller et al., 2014; Smith et al., 2018; Todd et al., 2019). En effet, la lésion, l'inactivation pharmacologique, le blocage de la synthèse protéique et l'inhibition fonctionnelle des

récepteurs NMDA du RSG au moment de l'encodage entravent considérablement la récupération de la mémoire spatiale ou de peur au contexte à court et à long terme (Corcoran et al., 2011; Katche et al., 2013a, 2013b; Kwapis et al., 2015; Katche and Medina, 2017). Une étude a aussi montré que, dans cette aire, la stimulation optogénétique des cellules de l'engramme qui sont activées au moment d'un conditionnement de peur au contexte, était suffisante pour induire un rappel de la mémoire, même lorsque l'hippocampe était inactivé (Cowansage et al., 2014). De plus, sachant que des cellules de « direction de la tête » ont été décrites dans le RSG (Cho and Sharp, 2001), il est possible que cette aire cérébrale ait aussi un rôle dans l'orientation spatiale des animaux dans un contexte donné. Ainsi dans notre étude, le recrutement du RSG lors du rappel d'un souvenir épisodique de rats *Where* orientés sur la dimension spatiale est en accord avec le rôle qui lui est classiquement attribué dans la littérature pour d'autres types de mémoires.

L'habenula est aussi activée dans notre tâche lors du rappel épisodique incomplet de type *Where*. Cette structure qui fait partie de l'épithalamus est étroitement connectée au cortex préfrontal, au bulbe olfactif et à plusieurs systèmes monoaminergiques qui ont, entre autres, une action dans les processus motivationnels (aire tegmentale ventrale, locus coeruleus) (pour revues : Namboodiri et al., 2016; Mathis and Lecourtier, 2017). Une étude a montré que l'habenula et l'hippocampe ont une activité thêta cohérente et que cette cohérence est corrélée avec les performances des animaux dans une tâche de reconnaissance de la place (Goutagny et al., 2013). Ceci suggère que ces deux aires sont capables de communiquer ensemble dans cette bande de fréquence (Goutagny et al., 2013). Plusieurs travaux chez le primate et le rongeur ont aussi montré que l'habenula était fortement activée lorsque la prédiction d'une récompense est erronée ou que l'animal est exposé à un renforcement négatif, suggérant qu'elle code et compare la finalité d'une action par rapport à ce qui est attendu (Matsumoto and Hikosaka, 2007, 2009; Stephenson-Jones et al., 2016). Elle aurait par ailleurs un rôle dans le traitement « online » des informations dans une tâche de mémoire spatiale (Mathis et al., 2015). En effet, son inactivation pharmacologique altère la rétention de la mémoire lorsqu'elle est réalisée avant l'encodage ou avant le rappel, ce qui n'est pas le cas lorsqu'elle est inactivée post-encodage (Mathis et al., 2015). Ainsi cette structure cérébrale semble intervenir dans le traitement et l'association des informations nécessaires à la réalisation d'un but. Dans notre tâche, son recrutement lors du rappel d'informations spatiales et contextuelles en lien avec une récompense est donc compatible avec les données issues de travaux précédents.

B2. Un réseau cérébral large pour un rappel épisodique complet

Le rappel complet d'un épisode de vie (rats au profil *WWW*) recrute, quant à lui, un réseau cérébral plus large, incluant des régions impliquées dans le traitement de l'information olfactive (cortex piriforme postérieur et entorhinal latéral), un motif cortical étendu comprenant les cortex orbitofrontal, préfrontal et rétrosplénial, une grande partie de l'hippocampe dorsal et l'habenula.

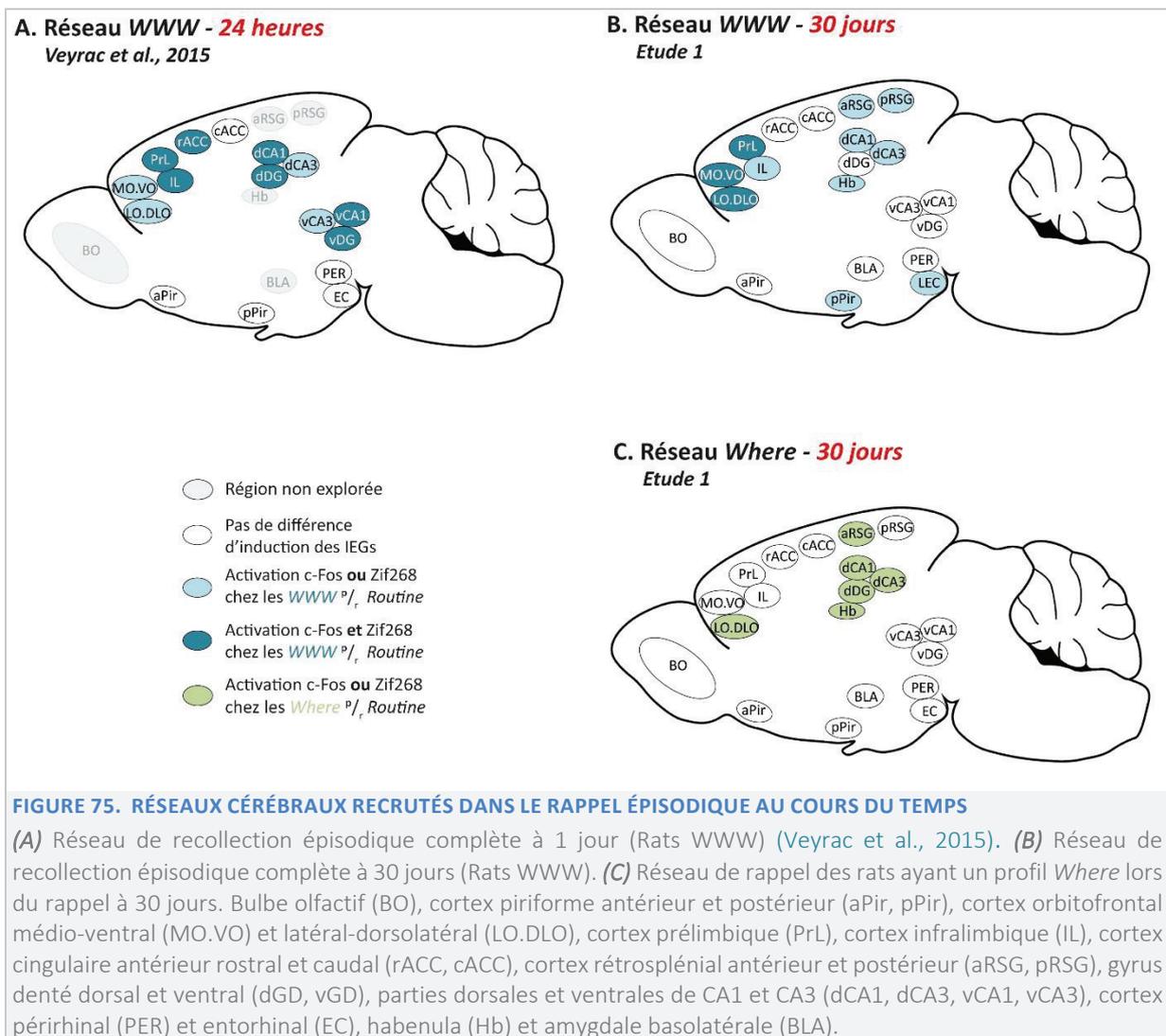
Ces résultats montrent tout d'abord que quel que soit le contenu du souvenir (complet ou non), l'hippocampe dorsal, l'habenula et le cortex rétrosplénial sont recrutés dans le rappel à très long terme d'un épisode de vie. Par ailleurs, nos résultats, qui ne montrent pas de recrutement du cortex périrhinal, suggèrent que les performances des animaux lors du rappel épisodique reposent, non pas sur des processus de familiarité, mais bien sur des processus de recollection (Fortin et al., 2004; Eichenbaum et al., 2007; Ranganath, 2010; Diana et al., 2007, 2012). En plus de cet engagement de l'hippocampe, plusieurs aires du cortex préfrontal sont aussi recrutées lors du rappel complet à 30 jours, telles que l'OFC et les cortex PrL et IL. Cependant, l'absence de l'ACC dans ce réseau est quelque peu surprenante car de nombreuses données de la littérature montrent qu'il est recruté dans la rétention de mémoires anciennes, qu'elles soient spatiales (Bontempi et al., 1999; Maviel et al., 2004; Teixeira et al., 2006; Lopez et al., 2012) ou de peur au contexte (Frankland et al., 2004; Wheeler et al., 2013). Et la lésion ou l'inactivation de cette région cérébrale induit une altération de la mémoire spatiale ancienne (Maviel et al., 2004; Teixeira et al., 2006). Par ailleurs, Veyrac et collaborateurs ont mis en évidence avec l'EpisodicTask que le rappel à 1 jour recrute la partie rostrale de l'ACC et que son niveau d'activation est corrélé à la fois avec le recrutement du GD dorsal et les performances des animaux (Veyrac et al., 2015). On pourrait faire l'hypothèse que l'ACC soit impliqué lorsque les dimensions spatiale et contextuelle sont importantes et nécessitent des mécanismes de séparation de pattern. Dans notre tâche, puisque le rappel à 1 jour se fait après l'alternance des épisodes de vie E1 et E2, l'ACC serait alors recruté parce que les rats ont besoin de séparer les informations spatiales et contextuelles des deux épisodes. Cependant, une fois leur mémoire consolidée, ces informations qui sont relativement simples dans notre tâche, seraient assez robustes pour ne plus impliquer cette aire cérébrale.

B3. Devenir et transformation de la trace mnésique au cours du temps

En accord avec la théorie des traces multiples et de la transformation de la trace (Nadel and Moscovitch, 1997; Moscovitch and Nadel, 1998), ce travail de thèse montre que quel que soit l'âge de la mémoire, la récupération complète d'un souvenir épisodique recrute un large réseau hippocampo-préfrontal. En effet, le réseau cérébral engagé lors du rappel épisodique à 30 jours est relativement similaire à celui obtenu à 1 jour (Veyrac et al., 2015) (**FIGURE 75. A ET B**).

Cependant, bien que proches, la comparaison de ces réseaux renforce l'idée d'une réorganisation progressive de la trace au cours du temps (**FIGURE 75. A ET B**). Alors que le rappel complet à 1 jour recrute l'intégralité de l'hippocampe (Veyrac et al., 2015), seule la partie dorsale reste engagée à très long terme dans notre étude. Par ailleurs, l'absence d'une expression conjointe de *c-Fos* et *Zif268* dans l'hippocampe lors du rappel à très long terme, montre un engagement plus restreint et spécifique de cette aire cérébrale par rapport à un souvenir récent. En parallèle, la trace mnésique corticale semble elle aussi se réorganiser au cours du temps puisque l'ACC ne fait plus partie du réseau de la mémoire ancienne, et que l'OFC semble tenir une place clé (expression concomitante de *c-Fos* et *Zif268*). L'OFC est d'ailleurs connu pour jouer un rôle dans l'intégration des stimuli sensoriels nécessaires à la production de réponses comportementales adaptées (Heilbronner et al., 2016), ce qui a du

sens dans notre étude. Enfin, il semblerait que l'information olfactive intégrée au souvenir ait une place plus importante dans le réseau comme le suggère le recrutement du cortex piriforme à 30 jours. Dans l'ensemble, nos données montrent qu'avec le temps, l'engramme de la mémoire, devient plus spécifique du contenu du souvenir et qu'il engage des aires cérébrales impliquées dans le traitement et le maintien des différents éléments qui le composent. Ces données vont dans le sens d'un rôle important de l'hippocampe pour coordonner et récupérer les informations stockées dans les différents cortex, comme le suggère la théorie de l'index hippocampique (Teyler and DiScenna, 1986b; Teyler and Rudy, 2007a).



Les théories de la consolidation de systèmes se basent généralement sur des études qui n'évaluent pas les réseaux cérébraux sollicités à long terme en fonction du contenu du souvenir. Ceci est dû au fait que peu de tâches comportementales permettent une analyse précise du contenu informationnel du souvenir, et ce qu'il soit simple ou complexe. Bien que nos données soient en accord avec la théorie des traces multiples et de la transformation de la trace (Nadel and Moscovitch, 1997; Moscovitch and Nadel, 1998), nous apportons ici la première preuve d'une transformation de l'engramme épisodique au cours du temps en lien avec le devenir du souvenir (FIGURE 75. B ET C). A ma connaissance, une seule étude a cherché

à comprendre quel était le devenir à long terme d'une trace mnésique, non pas en fonction du contenu du souvenir, mais en fonction de sa précision (Lopez et al., 2012). Pour cela, Joëlle Lopez et collaborateurs ont développé un nouveau paradigme utilisant une tâche de mémoire spatiale de référence en piscine de Morris (Lopez et al., 2008, 2012). Dans ce paradigme, l'utilisation d'indices visuels saillants pendant l'encodage permet aux animaux d'avoir un meilleur souvenir à long terme que des animaux qui ont été exposés à un environnement pauvre en indices (Lopez et al., 2008, 2012). Les auteurs ont comparé les réseaux cérébraux recrutés en *c-Fos* à 5 et 25 jours en fonction de la qualité de la mémoire (une mémoire résistante à l'oubli encodée dans un environnement saillant *versus* une mémoire sensible à l'oubli encodée dans un environnement pauvre en détails). Leurs résultats montrent tout d'abord que le recrutement de l'hippocampe dorsal et du cortex préfrontal est plus important pour une mémoire ancienne lorsque le souvenir est précis (Lopez et al., 2012). De plus, leurs données montrent que le rappel d'un souvenir de moins bonne qualité recrute un réseau plus restreint à très long terme (Lopez et al., 2012). Ces auteurs proposent donc pour la première fois que le devenir de la trace dépend de la qualité du souvenir. Bien qu'à mon sens originale et nouvelle, cette étude a eu très peu de retombées. Certainement parce que les deux groupes expérimentaux n'avaient pas été exposés aux mêmes éléments lors de l'encodage (indices saillants *versus* pauvres). En conséquence, les différences observées dans les réseaux cérébraux recrutés ne pouvaient pas être attribuées à des processus de transformation du souvenir lors de la consolidation à très long terme. Dans notre cas, tous les animaux ont été exposés aux mêmes éléments environnementaux lors de l'encodage, et pourtant lorsque le souvenir des rats n'est pas complet (rats *Where*), le réseau cérébral engagé lors du rappel à très long terme est beaucoup plus restreint par rapport à un souvenir complet (FIGURE 75. B ET C).

C. Les coopérations cérébrales au sein des réseaux de la mémoire épisodique ancienne

Les marquages analysés en imagerie cellulaire des IEGs résultent de la somme des activités neuronales induites par la totalité de la séance de rappel. Contrairement à d'autres approches tel que l'électrophysiologie, ce type d'analyse fournit une image à *posteriori* et relativement figée des aires qui ont été préférentiellement recrutées lors du rappel. Afin d'obtenir une image plus dynamique des réseaux cérébraux recrutés, nous avons réalisé en plus une analyse de connectivité fonctionnelle. Ceci consiste en l'étude des corrélations d'expression des IEGs entre les différentes aires du cerveau. Alors que les réseaux recrutés pourraient donner un état des lieux des principaux acteurs de l'engramme qui ont été sollicités lors du rappel pour l'expression du souvenir, les réseaux de connectivité fonctionnelle pourraient refléter les interactions qu'il y a eu entre ces acteurs

Ce type d'analyse a déjà été utilisée à plusieurs reprises. Pour ne citer que deux exemples, elle a permis d'évaluer les dynamiques de réseaux cérébraux impliqués dans la consolidation d'une mémoire de peur au contexte (Wheeler et al., 2013), ou l'impact d'une privation de sommeil sur la rétention du même type de mémoire à long terme (Rosier et al., 2018). Dans notre cas, elle a permis de déterminer si le dialogue au sein des réseaux cérébraux étudiés était

différent en fonction du contenu du souvenir épisodique ancien. Contrairement aux autres études, nous avons choisi de conserver les corrélations négatives afin de traduire le plus fidèlement possible la connectivité entre les différentes aires cérébrales. En étant la traduction d'implications contrastées des différentes aires cérébrales, ces corrélations négatives pourraient peut-être refléter la mise en place de phénomènes d'inhibition au sein du réseau cérébral concerné.

Même s'il manque encore une analyse statistique qui teste les différences significatives entre les graphes et par rapport à une condition randomisée, nos résultats montrent des connectomes et des graphes différents selon l'IEG considéré. Concernant *c-Fos*, bien qu'il n'y ait eu aucune étude sur son rôle fonctionnel dans les processus d'apprentissage et de mémoire, il est couramment décrit comme ayant une expression qui reflète le niveau d'activation des neurones en lien avec l'expression d'un comportement (pour revue : Gallo et al., 2018). L'expression de *c-Fos* pourrait donc être le reflet de l'état du souvenir au moment du rappel. *Zif268* est reconnu comme intervenant dans les processus de potentialisation, de consolidation et de reconsolidation à long terme dans différentes tâches de mémoire (Jones et al., 2001; Bozon et al., 2003b; Besnard et al., 2013; Veyrac et al., 2014). En étant le reflet des processus de plasticité synaptique induits par le rappel, l'expression de *Zif268* pourrait plus traduire le devenir de la trace mnésique post-rappel. Des outils permettant d'inactiver de façon sélective et contrôlée l'expression de *Zif268* au moment du rappel et d'analyser les conséquences sur le rappel ultérieur du souvenir permettrait de valider cette hypothèse.

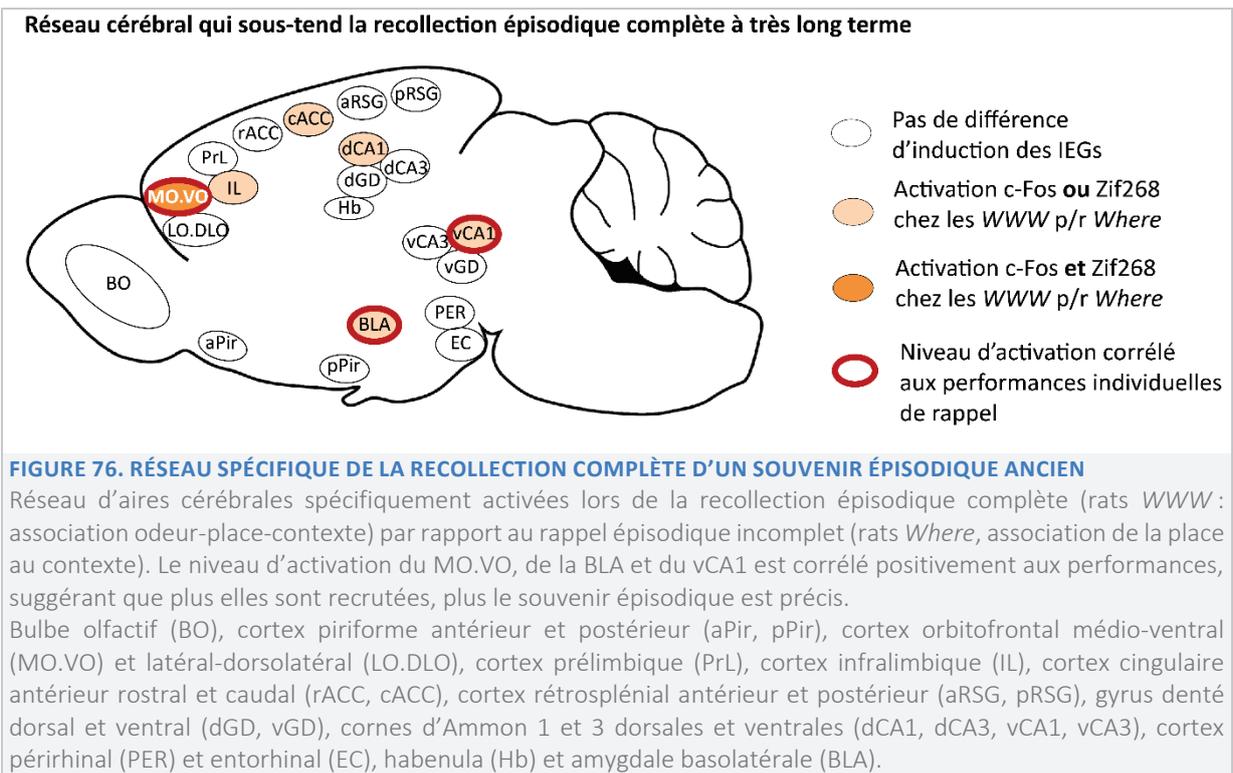
Quel que soit l'IEG considéré, nos résultats montrent des réseaux de connectivité fonctionnelle complètement différents selon si le souvenir est complet ou non. **(1)** Alors que le réseau cérébral recruté lors du rappel incomplet de type *Where* est restreint, la connectivité fonctionnelle révélée par l'expression de *c-Fos* est large, relativement hétérogène et contrastée (seul graphe montrant de nombreuses corrélations négatives). De manière intéressante, alors que le GD de l'hippocampe dorsal est fortement activé en *c-Fos* lors du rappel par rapport au groupe contrôle, l'activité de cette aire est corrélée négativement, avec celle du cortex entorhinal latéral et des parties antérieure et postérieure du cortex piriforme. Ceci pourrait laisser penser que chez ces rats l'hippocampe n'est plus fonctionnellement lié avec les aires olfactives, ce qui semble cohérent avec le profil comportemental *Where*. En effet, ces rats ne parviennent plus à se souvenir de la bonne odeur dans l'association épisodique. De manière intéressante, l'analyse de la connectivité en *Zif268* chez ces mêmes animaux montre en parallèle un dialogue important entre les aires olfactives et le lobe temporal médian. Ceci suggère que lors du rappel, les rats *Where* ayant perdu l'élément olfactif pourraient mettre à jour et/ou reconsolider cet élément manquant du souvenir. **(2)** Concernant la connectivité fonctionnelle au sein du réseau cérébral des rats *WWW* ayant un souvenir épisodique ancien complet, nous montrons que la plupart des corrélations inter structures sont présentes entre les aires corticales et olfactives. Il est à noter l'absence presque totale d'interaction engageant l'hippocampe dans ce réseau, que ce soit au niveau de la partie ventrale ou dorsale. Cependant, les co-activations observées entre le CA1 dorsal, l'OFC et l'habenula pourraient être le signe d'une importante communication entre les principales aires activées de ce réseau. Enfin, les processus de plasticité synaptique engagés lors du rappel, dont *Zif268* pourrait être la signature, montrent au contraire un dialogue renforcé entre tout le lobe temporal médian et

les cortex cingulaire et rétrosplénial chez les rats *WWW*. Pris dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que le rappel complet d'un épisode de vie, en plus de recruter un large réseau cérébral, se traduit par la mise en place d'activations cohérentes entre les différentes aires de ce réseau. Nos données montrent qu'il soit complet ou non lors du rappel, le souvenir épisodique ancien continue de se transformer, et à chaque réactivation mnésique, des processus de mise à jour et de renforcement sont engagés pour le compléter, le mettre à jour et/ou le préserver à plus long terme.

Dans l'étude de Wheeler et collaborateurs, bien que les aires hippocampiques ne soient pas spécifiquement recrutées lors du rappel à très long terme d'une mémoire de peur, les données obtenues avec ce type d'analyse ont montré qu'elles étaient fonctionnellement liées avec les aires corticales, et ce de manière plus importante lorsque le temps passe (Wheeler et al., 2013). Comme évoqué plus haut, ces analyses révèlent que des aires cérébrales ont été activées de façon simultanée et nécessaire sans être pour autant actives sur l'ensemble de la session concernée. Ceci renforce l'intérêt des analyses de connectivité fonctionnelle en IEGs car, bien que limitées sur l'aspect temporel des interactions cérébrales, elles fournissent par contre des informations plus globales sur la dynamique des réseaux que l'on peut facilement utiliser pour mieux comprendre le souvenir et tenter d'intervenir sur son contenu. Dans ce sens, des travaux de la même équipe ont par exemple montré que l'inhibition sélective avec des DREADDs de différentes régions centrales de ce réseau altère la récupération du souvenir de peur, confirmant leur importance respective dans la consolidation de la mémoire (Vetere et al., 2017). L'utilisation d'outils d'activation et/ou d'inhibition sélective de différentes aires cérébrales couplée à l'enregistrement dynamique de leur impact fonctionnel sur le réseau et sur l'expression comportementale de la mémoire représente une perspective particulièrement intéressante. Ces études permettraient de mieux comprendre le rôle joué par les aires cérébrales clé de l'engramme de la mémoire épisodique lors des différentes étapes de la formation, de la consolidation et du rappel du souvenir épisodique. Ceci permettrait peut-être plus facilement d'intervenir dans ces différents processus afin de préserver au maximum le contenu du souvenir.

D. Le rôle des aspects émotionnels dans la recollection épisodique complète

L'analyse comparative et statistique des aires qui sont spécifiquement recrutées chez des rats *WWW* par rapport aux rats *Where* lors du rappel à très long terme nous a également permis de révéler les aires cérébrales qui pourraient faire la différence entre un souvenir épisodique incomplet et complet. Ce réseau est à la fois restreint et spécifique (FIGURE 76). En effet, il est constitué du **cortex orbitofrontal ventral et médian, des cortex infralimbique et cingulaire antérieur, du CA1 dorsal et ventral et de l'amygdale basolatérale**. De manière intéressante, parmi ces aires cérébrales, le recrutement de la partie médiane et ventrale du cortex orbitofrontal, de la partie ventrale du CA1 et de l'amygdale basolatérale est corrélé avec le niveau de précision de la recollection épisodique.



En plus d'être interconnectées entre elles, ces trois aires cérébrales sont chacune impliquée dans l'attribution d'une valence émotionnelle aux différents éléments liés à une expérience.

Tout d'abord, la BLA, qui regroupe plusieurs noyaux de l'amygdale, a été largement étudiée dans des tâches de peur conditionnée (Brodal, 1947; LeDoux, 2000; Phelps and LeDoux, 2005). Elle est impliquée à la fois dans l'encodage, la consolidation, le rappel et la reconsolidation de mémoires émotionnelles (Helmstetter and Bellgowan, 1994; Sacchetti et al., 1999; Schafe et al., 2000; Goosens and Maren, 2001; Nader et al., 2001). Le blocage pharmacologique des récepteurs NMDA au sein de la BLA altère l'association de différents stimuli à la punition (Miserendino et al., 1990; Campeau et al., 1992; Fanselow and Kim, 1994). Ceci suggère qu'elle permet d'intégrer la valence des différents éléments d'une expérience vécue. Chez l'homme, des études en TEP et en IRMf ont montré que l'activité de l'amygdale pendant l'encodage est fortement corrélée avec la quantité d'éléments émotionnels explicites qui sont rappelés à long terme (Cahill et al., 1996; Canli et al., 2000; Dolcos et al., 2004; Desmedt et al., 2015).

Ensuite, l'activité des neurones de l'aire CA1 de l'hippocampe ventral est essentielle à l'encodage et à la consolidation des informations contextuelles dans un conditionnement de peur, notamment grâce à leur projection vers la BLA (Jimenez et al., 2020). En effet, l'activation optogénétique des neurones de l'hippocampe ventral induit une réponse monosynaptique dans l'amygdale. Une hypothèse de leur implication dans la transmission des informations contextuelles vers l'amygdale a été avancée par certains auteurs (Kim and Cho, 2017). En plus de ce rôle dans le traitement des informations contextuelles, l'aire CA1 de l'hippocampe ventral a aussi un rôle dans le rappel de l'organisation temporelle d'une séquence d'odeurs, suggérant que cette région pourrait aussi être impliquée dans une représentation intégrant des informations olfactives (Hunsaker et al., 2008a). Chez l'Homme, plusieurs études suggèrent

qu'une interaction entre l'amygdale et le lobe temporal médian favoriserait le souvenir conscient d'expériences passées (Kilpatrick and Cahill, 2003; Packard and Cahill, 2001; Packard et al., 1994).

Enfin, l'OFC est impliqué dans le traitement des émotions, notamment dans l'attribution d'une valence à différents stimuli et dans la prise de décision liée à une récompense (Izquierdo et al., 2005; Izquierdo, 2017). Cette fonction serait d'ailleurs plus spécifique des parties médiane et ventrale de l'OFC que des parties latérale et dorsolatérale (Hoover and Vertes, 2007, 2011b; Heilbronner et al., 2016). Nos résultats sont en accord avec l'ensemble de ces données puisque les parties médiane et ventrale font spécifiquement partie du réseau clé de la recollection épisodique.

Généralement, l'implication des aires émotionnelles dans la consolidation de la mémoire est étudiée chez l'animal dans le cas de modèles de mémoires traumatiques telles que les conditionnements de peur. Or, de plus en plus de données chez l'Homme suggèrent que les émotions n'ont pas qu'un effet négatif sur la mémoire, mais qu'elles ont aussi un rôle adaptatif et qu'elles contribuent à la rétention de la mémoire à long terme (pour revue : Tyng et al., 2017). Nos résultats montrent pour la première fois chez l'animal, que même à la suite d'épisodes de vie non traumatiques, le circuit émotionnel cérébral a une place privilégiée dans la formation et le maintien d'un souvenir complet et fidèle. Nos données offrent donc de nouvelles perspectives d'études pour comprendre le rôle joué par ce circuit émotionnel dans la mémoire épisodique. Est-il lié à un élément particulier du souvenir ? De par les résultats comportementaux obtenus et ceux sur la modélisation, nous avons fait l'hypothèse que l'odeur aurait une place privilégiée dans la valence émotionnelle. Il serait donc intéressant de décortiquer cette triade potentiellement formée entre le système olfactif, le circuit émotionnel et la mémoire épisodique. Il serait aussi intéressant de comprendre quelle est la dynamique d'implication du circuit émotionnel dans la mémoire épisodique. Est-il impliqué dès l'encodage des épisodes ou bien son rôle est-il renforcé au cours de la consolidation du souvenir au fur et à mesure du temps ? Est-il donc spécifique d'une mémoire ancienne ? Une intervention ciblant ce circuit émotionnel a-t-elle une conséquence directe sur le devenir du souvenir ? Autant de belles questions qui restent à explorer à la suite de ce travail.

III. LES NOUVEAUX NEURONES ADULTES, DES ACTEURS PRIVILÉGIÉS DE L'ENGRAMME DE LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE ANCIENNE

La découverte de la neurogenèse dans le cerveau adulte a fait naître l'idée d'une nouvelle forme de plasticité importante pour le fonctionnement cérébral. De nombreuses données expérimentales ont montré que la formation et l'intégration des nouveaux neurones dans les réseaux du GD de l'hippocampe et du BO sont impliquées dans des processus de séparation de pattern, d'apprentissage associatif et la mémorisation à court et à long terme des informations. Cependant, le rôle des nouveaux neurones adultes olfactifs et hippocampiques dans ces fonctions n'a été que trop rarement étudié au travers du même protocole et encore moins

dans la mémoire épisodique. Or, ce type de mémoire, constituée de plusieurs informations, sollicite pourtant plus que tout autre les processus auxquels les nouveaux neurones semblent participer. En effet la mémoire épisodique nous permet de garder de façon précise le souvenir d'épisodes de vie parfois très proches en termes d'information. En outre, cette mémoire étant durable dans le temps, elle nous a offert la possibilité d'explorer le rôle de la neurogenèse sur le maintien à très long terme de représentations complexes. En combinant l'EpisodicTask avec différentes techniques (imagerie cellulaire des nouveaux neurones ou manipulation sélective des niches neurogéniques), nous avons étudié et comparé pour la première fois l'implication respective des nouveaux neurones olfactifs et hippocampiques dans la mémoire épisodique ancienne. Nos résultats montrent que les nouveaux neurones de ces deux aires cérébrales sont des acteurs clé de l'engramme de la mémoire épisodique, mais qu'ils jouent des rôles différents et complémentaires.

A. Retour sur les aspects méthodologiques utilisés

A1. Méthodes d'évaluation du recrutement des nouveaux neurones adultes

Pour étudier l'implication de la neurogenèse adulte, nous avons suivi le devenir d'une population de nouveaux neurones identifiés au moment de l'encodage des épisodes de vie. Ceci nous a permis de déterminer leur recrutement fonctionnel dans notre tâche. Nous avons choisi de cibler des nouveaux neurones en pleine période critique de maturation fonctionnelle pendant l'encodage. En considérant leurs caractéristiques fonctionnelles et leurs propriétés particulières de plasticité pendant cette période, nous avons fait l'hypothèse que des neurones âgés de 2 à 3 semaines seraient de bons candidats pour participer à l'encodage des épisodes de vie (Lepousez et al., 2015). Nous avons également postulé que si les nouveaux neurones sont recrutés lors de l'encodage, ils feraient partie intégrante de l'engramme de la mémoire et seraient recrutés lors du rappel de la mémoire épisodique ancienne. L'avantage et l'inconvénient de cette méthode est de se focaliser sur une seule population de nouveaux neurones adultes en laissant de côté des nouveaux neurones plus jeunes ou plus âgés. Notre protocole d'injection de BrdU a cependant permis de marquer et de suivre une population relativement large de nouveaux neurones (une semaine de différence d'âge), couvrant ainsi une bonne partie de la période critique de maturation fonctionnelle. Cependant, il serait intéressant à l'avenir de tester l'impact d'une autre population de nouveaux neurones dans ces processus. Grâce à l'injection de plusieurs analogues de la thymidine à différents délais sur les mêmes animaux, il serait par exemple possible de suivre une population de nouveaux neurones en pleine période critique *versus* des neurones néoformés plus âgés et pleinement intégrés à leur réseau cérébral respectif (Tronel et al., 2015a, 2015b). Il serait aussi possible de comparer l'implication des neurones préexistants, issus du développement, afin de déterminer si le recrutement des nouveaux neurones que l'on a ciblés est bien spécifique de la neurogenèse adulte. Pour cela, il serait possible d'injecter différents vecteurs rétroviraux durant la période post-natale et deux semaines avant notre tâche, pour marquer respectivement les nouveaux

neurones issus du développement et ceux issus de la neurogenèse adulte. Ceci permettrait, non seulement de les marquer et de les suivre, mais aussi de pouvoir les manipuler plus spécifiquement lors de la tâche.

A2. Méthode de blocage de la neurogenèse adulte

Pour mesurer le rôle fonctionnel des nouveaux neurones adultes du GD de l'hippocampe et du BO, nous avons aussi étudié l'impact de leur absence respective dans notre tâche : sur l'encodage des épisodes de vie ainsi que sur le rappel du souvenir à très long terme. Comme dit plus haut, une modulation de l'activité des nouveaux neurones *via* des outils optogénétiques et/ou pharmacogénétiques, permettrait de préciser de façon plus spécifique leur rôle à différents âges. Cependant, l'utilisation de ces outils permet de décortiquer des aspects mécanistiques de la neurogenèse sans reproduire ce qui se passe, par exemple, au cours du vieillissement ou dans différents modèles de pathologies où le niveau global de neurogenèse adulte est altéré (pour revues : [Klempin and Kempermann, 2007](#); [Hamilton et al., 2013](#); [Winner and Winkler, 2015](#)).

Tenant compte des données précédentes obtenues avec différents modèles d'inhibition de la neurogenèse et de leur limite, nous avons choisi de développer un nouveau modèle d'irradiation focale en SARRP, plus spécifique et plus reproductible que les modèles utilisés jusqu'à présent. Grâce à sa tête pivotante et à sa précision de champ, le SARRP permet d'adopter et contrôler un plan de traitement individuel d'irradiation médio-latéral de haute résolution. Contrairement à l'ensemble des travaux qui ont utilisé un champ d'irradiation dorso-ventral ([Santarelli et al., 2003](#); [Lazarini et al., 2009](#)), l'irradiation en SARRP a donc épargné une grande majorité des aires corticales recrutées dans le rappel d'une mémoire épisodique ancienne (étude 1 de cette thèse).

Afin de réduire considérablement le niveau de neurogenèse adulte du GD ou du BO, nous avons choisi d'administrer une dose de 15Gy répartie sur trois jours, chacun espacé de 72 heures ([Lazarini et al., 2009](#); [Pineda et al., 2013](#)). Contrairement à des doses plus faibles qui induisent une altération transitoire de la production de nouveaux neurones, la dose de 15Gy permet un blocage irréversible de la neurogenèse dans les zones ciblées ([Parent et al., 1999](#); [Tada et al., 2000](#)). De plus, cette dose limite les phénomènes de rebonds de neurogenèse souvent observés post-irradiation ([Parent et al., 1999](#); [Tada et al., 2000](#)). Contrairement à l'étude du recrutement des nouveaux neurones, cette méthode permet d'analyser l'impact fonctionnel d'une grande majorité de nouveaux neurones. En effet, notre protocole permet de cibler des nouveaux neurones âgés de moins de 2 mois au moment de l'encodage et de moins de 3 mois au moment du rappel épisodique.

Afin de valider notre modèle d'irradiation, nous avons vérifié de façon qualitative, 1 heure post-irradiation, l'efficacité et les limites du plan de traitement dans les différentes aires cérébrales ciblées et non ciblées. Pour cela, nous avons réalisé des immunohistochimies de la protéine γ H2AX, un marqueur de dommage de l'ADN. Sur un groupe de rats qui n'a pas été soumis à la tâche de mémoire épisodique, nous avons aussi vérifié, 2 mois post-irradiation, qu'une réduction nette du nombre de cellules exprimant la doublecortine était présente

spécifiquement dans les aires de neurogenèse ciblées par l'irradiation (uniquement dans l'hippocampe *versus* uniquement dans le BO). Le marquage de cette protéine met en évidence une population de nouveaux neurones relativement jeunes (âgés de 3 à 21 jours chez le rat Long Evans), reflétant le niveau global de neurogenèse présent au moment de l'encodage. Il nous reste à quantifier le niveau de neurogenèse sur les rats expérimentaux qui ont été sacrifiés à la fin du test de rappel à très long terme (soit 3 mois post-irradiation). Cette analyse permettra de valider la diminution de la neurogenèse pour tous les rats soumis à l'EpisodicTask et de corrélérer les niveaux de neurogenèse résiduelle avec les performances d'encodage et de rappel du souvenir épisodique.

Il est admis aujourd'hui que l'hippocampe, dont le GD, présente des différences anatomiques et fonctionnelles le long de l'axe septo-temporal (Fanselow and Dong, 2010; Kheirbek et al., 2013). Certains auteurs montrent aussi que le développement, la survie et la maturation des nouveaux neurones sont également hétérogènes dans le GD dorsal et ventral (Snyder et al., 2009a, 2009b, 2012; Piatti et al., 2011), et que leur rôle respectif dans les processus cognitifs pourrait être différent (pour revue : Anacker and Hen, 2017). Afin d'avoir une première idée du rôle de la neurogenèse adulte hippocampique dans la mémoire épisodique, nous avons choisi de bloquer la production de nouveaux neurones dans tout l'hippocampe. Cependant, il sera intéressant de préciser à l'avenir l'implication spécifique des neurones néoformés dans la partie dorsale *versus* ventrale du GD, dans la formation et la consolidation d'une mémoire épisodique. Notre but premier a été de développer une méthode précise, fiable et reproductible pour réduire significativement le niveau de neurogenèse adulte soit dans le BO, soit dans le GD de l'hippocampe, et ce tout en réduisant le plus possible les dommages collatéraux observés avec d'autres approches. Ainsi, l'irradiation en tête entière a des effets délétères sur l'ensemble du cerveau et l'injection d'antimitotiques par voie systémique ou intracérébrale induit généralement des effets non spécifiques sur le comportement, même s'ils sont plus limités dans le cas des administrations intracérébrales (Breton-Provencher et al., 2009; Moreno et al., 2009; Gheusi et al., 2013). Bien sûr, l'irradiation peut aussi avoir des effets non spécifiques de l'effet recherché en touchant les cellules progénitrices des oligodendrocytes, des cellules gliales, le système vasculaire (Coderre et al., 2006; Panagiotakos et al., 2007) ou encore en induisant des processus d'inflammation cérébrale (Hua et al., 2012). Concernant ce dernier point, nous avons contrôlé, dès 2 semaines post-irradiation, que le niveau d'inflammation en micro-TEP était similaire entre des rats contrôles et irradiés grâce au traçage du biomarqueur [11C]PK11195 (Rojas et al., 2007; Bogdanović et al., 2014). Il nous reste à vérifier l'absence d'inflammation cellulaire 2 mois après irradiation, au moment même de l'encodage épisodique, avec un marqueur des astrocytes GFAP, un marqueur de macrophages Iba1 (*allograft inflammatory factor 1*) et CD68 (*Cluster of Differentiation 68*) exprimée par les macrophages et les monocytes impliqués dans l'inflammation.

B. Rôle des nouveaux neurones hippocampiques dans la mémoire épisodique ancienne

Dans l'étude 2 de cette thèse, nous montrons que les nouveaux neurones du GD dorsal et ventral sont différemment recrutés dans la formation et le rappel d'un épisode de vie ancien, et que le blocage global de la neurogenèse hippocampique altère la capacité des rats à se rappeler de l'association complète odeur-place-contexte à très long terme.

B1. Les conditions du recrutement des nouveaux neurones du GD dorsal

La quantité de nouveaux neurones du GD dorsal est augmentée de 20 à 30 % à très long terme chez les rats du groupe *Episodique* par rapport aux rats du groupe *Routine*. Ceci suggère que l'encodage des épisodes de vie a sélectionné des nouveaux neurones âgés de 2 à 3 semaines pour survivre à très long terme. Cette augmentation de la survie est-elle spécifique de la formation d'une mémoire épisodique ? D'après la littérature, la survie des nouveaux neurones en pleine période critique de maturation peut aussi être augmentée par une activité physique volontaire (van Praag et al., 1999; Zhao et al., 2006; Bergami et al., 2015) ou un enrichissement environnemental (Kempermann et al., 1997; van Praag et al., 1999; Kronenberg et al., 2003). En ce qui concerne l'exercice physique, ces effets positifs sont majoritairement observés sur la prolifération des progéniteurs neuraux (van Praag et al., 1999; Zhao et al., 2006; Bergami et al., 2015). Cette population n'a pas été ciblée avec notre protocole d'injections de BrdU qui a marqué uniquement des neurones âgés de 2 à 3 semaines au moment de l'encodage. Sachant que le groupe contrôle explore autant l'enceinte expérimentale que les rats du groupe *Episodique* (même nombre de visites pendant l'encodage, 4 ports actifs au lieu de 2 chez le groupe *Routine*), l'hypothèse d'un effet de l'exercice physique sur la survie lors des épisodes est peu probable. La deuxième possibilité est que la survie des nouveaux neurones du GD ait été améliorée par l'exposition à l'environnement relativement enrichi durant les épisodes par rapport aux conditions du groupe *Routine* (Kempermann et al., 1997; van Praag et al., 1999; Kronenberg et al., 2003). Ces différentes études ont montré que l'effet positif d'un enrichissement sur la neurogenèse est possible seulement si les animaux y sont exposés durant une période relativement longue et quotidienne, et s'il favorise à la fois l'exploration de la nouveauté et augmente l'exercice physique. Or dans notre cas, les rats du groupe *Episodique* ne sont exposés que 4 fois 40 minutes maximum à seulement deux environnements multisensoriels dans lesquels l'exercice physique n'est pas particulièrement favorisé. Cette seconde hypothèse est donc elle aussi peu probable.

De manière intéressante, nous montrons que la survie à long terme des nouveaux neurones est augmentée de 20% à 30% seulement pour des rats qui ont un profil *Where* et *WWW* lors du rappel. Ce résultat n'est pas observé pour les rats *Indéterminé* qui ne semblent plus avoir de souvenir. Premièrement, ce résultat exclu définitivement que l'effet observé soit la conséquence d'un enrichissement car ce dernier est identique pour tous les rats du groupe *Episodique*. Deuxièmement, ce résultat original suggère qu'une sélection des nouveaux neurones âgés de 2 à 3 semaines durant les épisodes est directement liée au maintien à très

long terme d'un souvenir épisodique associant la bonne information spatiale au contexte testé. Une littérature abondante a montré que la neurogenèse adulte hippocampique est impliquée dans l'acquisition de différentes tâches de mémoire spatiale (Introduction – Chapitre 3 – Partie III-B, page [121](#)). De la même façon, un apprentissage spatial de référence en piscine de Morris induit une augmentation de la survie des nouveaux neurones du GD ([Gould et al., 1999d](#); [Xu et al., 2011](#); [Dupret et al., 2007](#); [Tronel et al., 2010](#)).

Nos résultats montrent que les nouveaux neurones du GD dorsal qui survivent à très long terme ne sont pas recrutés préférentiellement lors du rappel de la mémoire, et qu'aucune différence n'est observée en fonction du contenu du souvenir. Cependant, même si la proportion de nouveaux neurones activés par le rappel est identique pour les différents profils mnésiques, il n'en reste pas moins que leur nombre absolu est supérieur chez les rats ayant un profil *WWW* et *Where*. Ceci suggère que lors de la récupération du souvenir épisodique à très long terme, le GD dorsal de l'hippocampe des rats qui se souviennent des dimensions spatiale et contextuelle ont finalement plus de nouveaux neurones activés. Une des questions restant en suspens est de mieux comprendre quel est leur impact dans les processus d'encodage *versus* de consolidation de la mémoire. Comme les effets sont observés sur la survie de cellules marquées au BrdU chez des rats qui n'ont ensuite vécu que les épisodes, notre interprétation s'oriente plus sur un rôle clé de ces neurones dans les processus sollicités durant l'encodage, notamment ceux liés à la séparation de pattern. En effet, lors des épisodes, les rats font successivement l'expérience de deux contextes avec 8 configurations différentes odeur-port à dissocier les unes des autres. Ce type de situation pourrait engager de façon primordiale le GD, et plus particulièrement les nouveaux neurones en pleine période critique de maturation fonctionnelle. Cette hypothèse est renforcée à la fois par le rôle connu du GD dans les processus de séparation de pattern et par la place des nouveaux neurones dans ces processus ([pour revues : Rolls, 1996, 2013](#)). De plus, il a été montré précédemment que le GD est fortement impliqué dans les phases précoces de la formation et de la consolidation de cette mémoire épisodique ([Veyrac et al., 2015](#)). Cette hypothèse pourrait être validée expérimentalement en tuant ou en manipulant spécifiquement l'activité de ces nouveaux neurones pendant l'encodage et en analysant les conséquences sur la rétention à très long terme du souvenir épisodique. C'est en partie ce que [Arruda-Carvalho et collaborateurs](#) ont fait en induisant la mort sélective des nouveaux neurones suite à l'encodage d'une mémoire spatiale ou de peur conditionnée au contexte ([Arruda-Carvalho et al., 2011](#)). Les auteurs ont montré leur rôle dans les processus de consolidation à très long terme de la mémoire ([Arruda-Carvalho et al., 2011](#)).

B2. Les conditions du recrutement des nouveaux neurones du GD ventral

Contrairement à ce que nous avons observé pour le GD dorsal, la survie des nouveaux neurones de l'hippocampe ventral n'est pas influencée par l'encodage des épisodes par rapport aux rats *Routine*. Cependant, alors qu'aucune différence significative de survie n'est obtenue entre les différents profils mnésiques, le nombre de nouveaux neurones qui survivent à très long terme est corrélé positivement avec la précision de la mémoire épisodique ancienne

rappelée. En effet, les rats *WWW* ont 20% de plus de nouveaux neurones dans le GD ventral à très long terme que les rats *Where* qui, eux-mêmes, en ont 10% de plus que les rats *Indéterminé*. Bien que les nouveaux neurones du GD ventral ne soient pas spécifiquement activés lors du rappel du souvenir, qu'il soit complet ou non, nos résultats montrent un lien entre leur survie et le maintien d'un souvenir épisodique complet à très long terme. Nos données sont en accord avec le résultat de Kylie Huckleberry et collaborateurs (Huckleberry et al., 2018). Ces derniers montrent que l'inhibition des nouveaux neurones de l'hippocampe ventral par optogénétique induit une altération de l'acquisition et du rappel d'une mémoire de peur conditionnée au contexte (Huckleberry et al., 2018). En plus de la fonction que l'on attribue couramment à la neurogenèse adulte hippocampique ventrale dans les réponses au stress ou à l'anxiété (pour revue : O'Leary and Cryan, 2014), ces résultats associés aux nôtres révèlent que les neurones néoformés pourraient aussi avoir un rôle dans la formation et le maintien des souvenirs épisodiques. Ce dernier résultat entre aussi en résonance avec ceux de l'étude 1 montrant une implication plus globale du CA1 ventral lors du rappel en lien avec la précision du souvenir épisodique ancien. Pour finir l'hippocampe ventral, et les nouveaux neurones de cette aire pourraient jouer un rôle important dans la rétention de souvenirs anciens teintés d'une valeur émotionnelle importante.

Ce dernier résultat entre aussi en résonance avec ceux de l'étude 1 montrant une implication particulière du CA1 ventral lors du rappel en lien avec la précision du souvenir épisodique ancien.

B3. Les conséquences de l'absence des nouveaux neurones hippocampiques

Les résultats comportementaux obtenus à la suite de l'irradiation de l'ensemble du GD montrent que la recollection complète d'un souvenir épisodique dépend de la neurogenèse adulte hippocampique.

Nous montrons que les rats irradiés au niveau de l'hippocampe ont une altération légère de l'encodage initial de l'information spatiale, et qu'une petite proportion de rats IR-HIPP ont perdu cet élément dans leur souvenir épisodique à très long terme (25% de rats *Indéterminé* pour le groupe IR-HIPP *versus* 40% chez les rats CTR). Ce déficit lors du rappel pourrait être dû en partie à l'absence de nouveaux neurones d'un âge critique que nous avons suivis dans l'étude sur le recrutement. En effet, nous avons vu que les neurones de 2 à 3 semaines sont sélectionnés pour survivre en lien avec l'information spatiale (augmentation de la survie iniquement chez les rats *WWW* et *Where*). Il est à noter que la dimension spatiale dans notre tâche est relativement facile à encoder et à discriminer (4 ports dans une enceinte rectangulaire relativement petite) et qu'elle est intimement liée au contexte de chaque épisode, eux-mêmes relativement différents. La carte spatiale que les rats forment dans l'EpisodicTask est donc peu comparable à celle formée en labyrinthe radial ou aquatique ou dans des tâches de séparation de pattern de type « touch screen » (Clelland et al., 2009). Nous faisons donc l'hypothèse qu'une fois les informations spatiales et contextuelles encodées, la neurogenèse hippocampique ne serait pas fondamentale pour se souvenir de l'association place-contexte à très long terme.

En revanche, nous montrons que le blocage de la neurogenèse adulte hippocampique altère la capacité des rats à se rappeler de l'association épisodique complète odeur-place-contexte. En effet la proportion de rats ayant un profil mnésique complet de type WWW est réduite lors du rappel à très long terme (20% au lieu de 44% dans le groupe non irradié). Ce résultat tend à montrer que les nouveaux neurones de l'hippocampe jouent préférentiellement un rôle dans la construction de l'association composite formée durant les épisodes et/ou dans son maintien à très long terme. Etant donné que l'irradiation a altéré globalement la neurogenèse adulte de tout l'hippocampe, il est impossible de savoir dans cette étude quel est l'impact de l'absence de la neurogenèse du GD dorsal *versus* ventral dans ces processus. Cependant, sachant que la survie des neurones néoformés de l'hippocampe ventral est directement corrélée à la précision du souvenir épisodique, on pourrait faire l'hypothèse que la formation et le maintien du souvenir complet sont aussi conditionnés par leur présence. A ma connaissance, aucune étude n'a analysé le rôle de la neurogenèse adulte du GD ventral dans une mémoire complexe, incidente et non traumatique comme la mémoire épisodique. Il serait donc intéressant de décortiquer le rôle des nouveaux neurones adultes le long de l'axe septo-temporal de l'hippocampe dans les différentes étapes qui conduisent à la formation et à la consolidation d'un souvenir épisodique ancien. Des expériences globales utilisant des irradiations ciblées des deux parties du GD et des manipulations plus spécifiques (optogénétiques ou pharmacogénétiques) du fonctionnement de ces aires durant l'encodage des épisodes et/ou lors du rappel fourniraient des informations précieuses sur cette question.

C. Rôle des nouveaux neurones olfactifs dans la mémoire épisodique ancienne

Les résultats de l'étude 2 montrent pour la première fois que contrairement aux neurones néoformés du GD, les nouveaux neurones du BO sont spécifiquement recrutés lors du rappel à très long terme d'un souvenir épisodique. De plus, nos résultats montrent que l'altération de la neurogenèse adulte olfactive met à mal le rappel de la totalité des éléments qui constituent un souvenir épisodique ancien. Alors que la neurogenèse adulte hippocampique semble nécessaire pour intégrer l'élément olfactif final dans un souvenir, la neurogenèse adulte olfactive pourrait jouer un rôle clé dans la signification donnée à la représentation épisodique.

C1. Les conditions du recrutement fonctionnel des nouveaux neurones olfactifs

Notre étude montre que la survie à très long terme des nouveaux neurones olfactifs n'est pas modifiée par l'encodage des épisodes. Une augmentation de la survie des nouveaux neurones du BO peut être induite par une exposition à un environnement olfactif enrichi (Rocheffort et al., 2002; Alonso et al., 2008; Bovetti et al., 2009; Bonzano et al., 2014). Dans

notre tâche, le niveau de survie des rats du groupe *Episodique* a été comparé avec celui des rats *Routine* qui n'ont pas eu d'odeurs durant ces sessions. Il serait possible que cette différence d'exposition aux odeurs entre les deux groupes soit suffisante pour augmenter la survie des nouveaux neurones chez les rats *Episodique*. Or, les rats passent très peu de temps en contact avec les odeurs pendant les épisodes. En effet, même s'ils exploraient les odeurs pendant toute la durée des 24 visites qu'ils font, ils seraient exposés à des odeurs durant 5 minutes maximum par épisode (24 visites * 13 secondes d'odeur). Plusieurs études ont mis en évidence que la survie des nouveaux neurones n'était augmentée que lorsque les animaux sont soumis quotidiennement et de manière relativement prolongée à de nouvelles et/ou de nombreuses odeurs (Veyrac et al., 2009; Forest et al., 2020), ce qui n'est pas le cas dans notre protocole. Enfin, l'autre versant de la littérature montrant des modifications de la survie des neurones néoformés du BO concerne des tâches d'apprentissage de discrimination olfactive (Introduction – Chapitre 3 – Partie B4, page 139). Dans ces tâches, les animaux associent de manière stable des odeurs à des renforcements différents. La différence de résultats obtenus dans notre tâche par rapport à ces différentes études peut s'expliquer selon nous de deux façons. Premièrement, bien que les rats soient aussi confrontés à deux renforcements différents (sucre et quinine), l'association de l'odeur positive au renforcement dépend d'autres informations. En effet, elle est liée à une combinaison spécifique de l'odeur avec une place dans un contexte donné. Deuxièmement, dans l'*EpisodicTask* les rats sont confrontés seulement à 4 sessions d'épisodes avec des configurations relativement différentes au cours des visites successives. Cette situation n'est donc pas comparable aux tâches d'apprentissage associatif olfactif couramment utilisées. En effet, ces tâches comprennent de nombreux essais et plusieurs jours d'apprentissage qui se déroulent dans des situations strictement identiques. Ce résultat sur l'absence de modification de la survie des nouveaux neurones renforce l'idée que l'encodage des informations olfactives durant les épisodes se déroule de manière relativement incidente et qu'elle ne repose pas sur un apprentissage extensif. Alors que la neurogenèse adulte de l'hippocampe dorsal pourrait participer à des processus de séparation de pattern durant les épisodes, la neurogenèse dans le BO ne serait pas impliquée dans ces processus où les différentes odeurs sont perceptivement éloignées. Cette situation est aussi bien différente de toutes les données obtenues sur le rôle des nouveaux neurones olfactifs dans les apprentissages perceptifs de discrimination d'énantiomères (Moreno et al., 2009; Forest et al., 2020).

Bien que les nouveaux neurones olfactifs ne soient pas sélectionnés lors de l'encodage pour survivre, ils sont préférentiellement recrutés lors du rappel épisodique à très long terme. En effet, alors que seulement 4,4% des nouveaux neurones adultes expriment la protéine *c-Fos* chez les rats contrôle, 9,7% sont activés lors du rappel de l'épisode de vie, et ce chez tous les rats du groupe *Episodique* (rats *WWW*, *Where*, et *Indéterminé*). Sachant que les rats *Routine* n'ont pas eu d'odeurs lors de cette session de rappel, on pourrait penser que cette différence est simplement due à la présence d'une stimulation olfactive lors du rappel. Ceci est peu probable puisque le niveau d'activation globale de la couche granulaire du BO et du cortex piriforme antérieur qui traitent directement les informations olfactives, ne sont pas différents chez ces deux groupes expérimentaux (pas d'induction de *c-Fos* ou de *Zif268* dans ces deux aires dans l'étude 1). D'après Magavi et collaborateurs, les nouveaux neurones du BO ne sont

réactivés que lorsque les animaux sont exposés à des odeurs familières, ce qui montre que leur recrutement est plus lié à la formation d'une mémoire olfactive qu'à la simple présence d'odeurs (Magavi et al., 2005). En revanche, le fait que l'activation des nouveaux neurones du BO ne soit pas liée au profil mnésique des rats (pas de différence entre *WWW*, *Where* et *Indéterminé*), suggère que leur recrutement lors du rappel se fait indépendamment de la précision du souvenir qu'ils ont gardé des odeurs rencontrées. Quel serait alors le rôle précis des nouveaux neurones du BO dans la formation et le rappel des épisodes de vie incluant des odeurs ? De manière très intéressante, nos données obtenues à la suite de l'irradiation de la niche neurogénique olfactive permettent de répondre en partie à cette question.

C2. Les conséquences de l'absence des nouveaux neurones du BO

Nos données obtenues à la suite du blocage de la neurogenèse olfactive adulte montrent qu'elle a un impact plus important sur le rappel du souvenir épisodique que le blocage de la neurogenèse hippocampique. En effet, sans altérer l'encodage des différents épisodes de vie, l'absence d'une majorité de nouveaux neurones dans le BO altère l'intégralité du souvenir.

L'irradiation de la SVZ montre que sans neurogenèse olfactive moins de rats ont gardé en mémoire un souvenir épisodique complet puisque seulement 14% des rats IR-BO sont *WWW* versus 44% chez les rats non irradiés. Cette perte de l'association épisodique complète ne semble pas être uniquement liée à la perte de l'association de l'odeur avec les éléments place-contexte, comme c'est le cas pour le groupe IR-HIPP. En effet, 57% des rats du groupe IR-BO sont *Indéterminé* versus 25% pour le groupe contrôle. Ce résultat original montre qu'une plus grande proportion de rats IR-BO ont oublié à la fois les informations spatiales et olfactives correctes liées au souvenir épisodique. Mais comment expliquer ce résultat ?

Anne Grelat et collaborateurs ont démontré que les nouveaux neurones âgés de 2 mois lors d'un apprentissage associatif de type Go/No-Go, sont spécifiquement activés en *c-Fos* en réponse à une odeur liée à un renforcement positif (Grelat et al., 2018). Ces auteurs ont montré que cette réponse était spécifique des nouveaux neurones adultes puisque les neurones préexistants ne répondent pas à cette configuration (Grelat et al., 2018). Par ailleurs, une activation spécifique des nouveaux neurones par optogénétique, uniquement pendant la présentation de l'odeur renforcée positivement, améliore les performances d'apprentissage associatif (Grelat et al., 2018). Enfin, un autre résultat marquant de cet article montre qu'il suffit d'activer les nouveaux neurones au moment de la présentation du renforcement positif pour mimer l'apprentissage, et ce même sans présentation d'odeur. Ces travaux importants sont les premiers à montrer que les nouveaux neurones du BO sont nécessaires à l'attribution de la valence positive à une odeur mémorisée. Mais quel est le lien entre la valence attribuée à une odeur et l'altération de l'information spatiale à la suite du blocage de la neurogenèse olfactive dans notre tâche ?

Les cellules granulaires du BO constituent le point de convergence, à la fois des entrées olfactives médiées par les cellules principales et des retours corticaux et neuromodulateurs du reste du cerveau qui sont importants pour attribuer la signification globale de l'odeur (Boyd et al., 2012; Markopoulos et al., 2012; Lepousez et al., 2014). Au sein de la population de cellules

granulaires du BO, les nouveaux neurones olfactifs néoformés ont des propriétés fonctionnelles et de plasticité synaptique plus importantes que celles des cellules granulaires préexistantes (Nissant et al., 2009; Lepousez et al., 2014). Ceci leur permettrait d'occuper une place privilégiée pour prendre en charge notamment le traitement et l'étiquetage de l'association odeur-récompense. En intégrant pendant les épisodes l'ensemble des informations provenant des aires clé de la mémoire épisodique (hippocampe, OFC, cortex olfactif, cortex préfrontal, BLA, etc.) et celles issues des systèmes neuromodulateurs, les nouveaux neurones du BO permettraient d'attribuer le sens et la valeur des odeurs rencontrées. Dans notre tâche, les informations olfactives sont liées d'un côté aux informations spatiales et contextuelles et de l'autre aux renforcements positif et négatif. Par conséquent, lors du blocage de la neurogenèse adulte olfactive, les odeurs seraient dissociées de leur valence, ce qui aurait pour conséquence d'altérer aussi la valence des autres éléments de l'association épisodique. Ceci pourrait ainsi expliquer pourquoi une grande majorité des rats sans neurogenèse olfactive n'ont gardé aucun souvenir épisodique de type odeur-place-contexte à très long terme. Ces résultats entrent une fois de plus en résonance avec nos résultats obtenus sur l'importance de la valeur émotionnelle et des circuits associés lors de la formation et/ou du rappel de la mémoire épisodique ancienne que nous avons étudiée. De nombreuses perspectives sont possibles à la suite de ce travail. A court terme, il sera possible d'analyser en imagerie cellulaire sur les rats sans neurogenèse olfactive, si l'altération globale de la mémoire épisodique ancienne est liée à un dysfonctionnement spécifique des circuits émotionnels lors du rappel. A plus long terme, il serait aussi intéressant de préciser avec des outils modulant l'activité neuronale, à quel moment l'action des nouveaux neurones olfactifs est importante pour intégrer la valence émotionnelle à la mémoire épisodique (encodage *versus* rappel du souvenir). Enfin, il serait intéressant de savoir si une manipulation de la neurogenèse olfactive en lien ou non avec cette dimension émotionnelle permettrait de préserver ou de renforcer des souvenirs épisodiques qui s'altèrent avec le temps.

BIBLIOGRAPHIE

- A**bbott, L.C., and Nigussie, F. (2020). Adult neurogenesis in the mammalian dentate gyrus. *Anat. Histol. Embryol.* *49*, 3–16.
- Abraham, W.C., and Williams, J.M. (2003). Properties and mechanisms of LTP maintenance. *Neurosci. Rev. J. Bringing Neurobiol. Neurol. Psychiatry* *9*, 463–474.
- Abraham, N.M., Spors, H., Carleton, A., Margrie, T.W., Kuner, T., and Schaefer, A.T. (2004). Maintaining accuracy at the expense of speed: stimulus similarity defines odor discrimination time in mice. *Neuron* *44*, 865–876.
- Abraham, N.M., Egger, V., Shimshek, D.R., Renden, R., Fukunaga, I., Sprengel, R., Seeburg, P.H., Klugmann, M., Margrie, T.W., Schaefer, A.T., et al. (2010). Synaptic inhibition in the olfactory bulb accelerates odor discrimination in mice. *Neuron* *65*, 399–411.
- Abraham, N.M., Vincis, R., Lagier, S., Rodriguez, I., and Carleton, A. (2014). Long term functional plasticity of sensory inputs mediated by olfactory learning. *ELife* *3*, e02109.
- Aceti, M., Vetere, G., Novembre, G., Restivo, L., and Ammassari-Teule, M. (2015). Progression of activity and structural changes in the anterior cingulate cortex during remote memory formation. *Neurobiol. Learn. Mem.* *123*, 67–71.
- Ache, B.W., and Young, J.M. (2005). Olfaction: Diverse Species, Conserved Principles. *Neuron* *48*, 417–430.
- Acsády, L., Kamondi, A., Sík, A., Freund, T., and Buzsáki, G. (1998). GABAergic cells are the major postsynaptic targets of mossy fibers in the rat hippocampus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *18*, 3386–3403.
- Adey, W.R. (1959). Recent Studies of the Rhinencephalon in Relation to Temporal Lobe Epilepsy and Behavior Disorders. In *International Review of Neurobiology*, C.C. Pfeiffer, and J.R. Smythies, eds. (Academic Press), pp. 1–46.
- Adipietro, K.A., Mainland, J.D., and Matsunami, H. (2012). Functional Evolution of Mammalian Odorant Receptors. *PLOS Genet.* *8*, e1002821.
- Adlaf, E.W., Vaden, R.J., Niver, A.J., Manuel, A.F., Onyilo, V.C., Araujo, M.T., Dieni, C.V., Vo, H.T., King, G.D., Wadiche, J.I., et al. (2017). Adult-born neurons modify excitatory synaptic transmission to existing neurons. *ELife* *6*, e19886.
- Adolph, D., and Pause, B.M. (2012). Different time course of emotion regulation towards odors and pictures: Are odors more potent than pictures? *Biol. Psychol.* *91*, 65–73.
- Aimone, J.B., Li, Y., Lee, S.W., Clemenson, G.D., Deng, W., and Gage, F.H. (2014). Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition. *Physiol. Rev.* *94*, 991–1026.
- Akers, K.G., Martinez-Canabal, A., Restivo, L., Yiu, A.P., De Cristofaro, A., Hsiang, H.-L.L., Wheeler, A.L., Guskjolen, A., Niibori, Y., Shoji, H., et al. (2014). Hippocampal neurogenesis regulates forgetting during adulthood and infancy. *Science* *344*, 598–602.
- Allen, E. (1912). *The cessation of mitosis in the central nervous system of the Albino rat* (Waverley Press)].
- Allen, T.A., and Fortin, N.J. (2013). The evolution of episodic memory. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *110*, 10379–10386.
- Allerborn, M. (2016). Recent and remote episodic-like memory: characteristics and circuits (approach via multi-site recordings of oscillatory activity in rat hippocampal and cortical brain regions).
- Allerborn, M., Gros, A., Messaoudi, B., Gervasoni, D., Garcia, S., Thevenet, M., Laroche, S., Veyrac, A., and Ravel, N. (2016). A Novel Task for Studying Memory of Occasional Events in Rats. *BIO-Protoc.* *6*.
- Almeida, R.F. de, Ganzella, M., Machado, D.G., Loureiro, S.O., Leffa, D., Quincozes-Santos, A., Pettenuzzo, L.F., Duarte, M.M.M.F., Duarte, T., and Souza, D.O. (2017). Olfactory bulbectomy in mice triggers transient and long-lasting behavioral impairments and biochemical hippocampal disturbances. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* *76*, 1–11.
- 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. Off. J. Soc. Neurosci.* *29*, 7504–7512.
- Alonso, M., Viollet, C., Gabellec, M.-M., Meas-Yedid, V., Olivo-Marin, J.-C., and Lledo, P.-M. (2006). Olfactory Discrimination Learning Increases the Survival of Adult-Born Neurons in the Olfactory Bulb. *J. Neurosci.* *26*, 10508–10513.
- Alonso, M., Ortega-Pérez, I., Grubb, M.S., Bourgeois, J.-P., Charneau, P., and Lledo, P.-M. (2008). Turning Astrocytes from the Rostral Migratory Stream into Neurons: A Role for the Olfactory Sensory Organ. *J. Neurosci.* *28*, 11089–11102.

- Alonso, M., Lepousez, G., Wagner, S., Bardy, C., Gabellec, M.-M., Torquet, N., and Lledo, P.-M. (2012). Activation of adult-born neurons facilitates learning and memory. *Nat. Neurosci.* *15*, 897–904.
- Altman, J. (1962). Are New Neurons Formed in the Brains of Adult Mammals? *Science* *135*, 1127–1128.
- Altman, J. (1963). Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats. *Anat. Rec.* *145*, 573–591.
- Altman, J. (1966). Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. II. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in infant rats, with special reference to postnatal neurogenesis in some brain regions. *J. Comp. Neurol.* *128*, 431–473.
- Altman, J. (1969). Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *J. Comp. Neurol.* *137*, 433–457.
- Altman, J., and Das, G.D. (1965a). Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J. Comp. Neurol.* *124*, 319–335.
- Altman, J., and Das, G.D. (1965b). Post-Natal Origin of Microneurons in the Rat Brain. *Nature* *207*, 953–956.
- Altman, J., and Das, G.D. (1966). Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. I. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in neonate rats, with special reference to postnatal neurogenesis in some brain regions. *J. Comp. Neurol.* *126*, 337–389.
- Altman, J., and Das, G.D. (1967). Postnatal Neurogenesis in the Guinea-pig. *Nature* *214*, 1098–1101.
- Alvarez, P., and Eichenbaum, H. (2002). Representations of odors in the rat orbitofrontal cortex change during and after learning. *Behav. Neurosci.* *116*, 421–433.
- Alvarez, P., and Squire, L.R. (1994). Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *91*, 7041–7045.
- Alvarez, P., Zola-Morgan, S., and Squire, L.R. (1994). The animal model of human amnesia: long-term memory impaired and short-term memory intact. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *91*, 5637–5641.
- Alvarez-Buylla, A. (1997). Mechanism of migration of olfactory bulb interneurons. *Semin. Cell Dev. Biol.* *8*, 207–213.
- Alvarez-Buylla, A., and Lim, D.A. (2004). For the long run: maintaining germinal niches in the adult brain. *Neuron* *41*, 683–686.
- Alvarez-Buylla, A., Theelen, M., and Nottebohm, F. (1988). Birth of projection neurons in the higher vocal center of the canary forebrain before, during, and after song learning. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *85*, 8722–8726.
- Alvarez-Buylla, A., García-Verdugo, J.M., and Tramontin, A.D. (2001). A unified hypothesis on the lineage of neural stem cells. *Nat. Rev. Neurosci.* *2*, 287–293.
- Alvarez-Buylla, A., Kohwi, M., Nguyen, T.M., and Merkle, F.T. (2008). The Heterogeneity of Adult Neural Stem Cells and the Emerging Complexity of Their Niche. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* *73*, 357–365.
- Amaral, D.G. (1978). A golgi study of cell types in the hilar region of the hippocampus in the rat. *J. Comp. Neurol.* *182*, 851–914.
- Amaral, D.G., and Kurz, J. (1985). An analysis of the origins of the cholinergic and noncholinergic septal projections to the hippocampal formation of the rat. *J. Comp. Neurol.* *240*, 37–59.
- Amaral, D.G., and Witter, M.P. (1989). The three-dimensional organization of the hippocampal formation: A review of anatomical data. *Neuroscience* *31*, 571–591.
- Amaral, D.G., Ishizuka, N., and Claiborne, B. (1990). Chapter 1 Chapter Neurons, numbers and the hippocampal network. In *Progress in Brain Research*, J. Storm-Mathisen, J. Zimmer, and O.P. Ottersen, eds. (Elsevier), pp. 1–11.
- 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.
- Amaral, D.G., Kondo, H., and Lavenex, P. (2014). An Analysis of Entorhinal Cortex Projections to the Dentate Gyrus, Hippocampus, and Subiculum of the Neonatal Macaque Monkey. *J. Comp. Neurol.* *522*, 1485–1505.
- Ambrogini, P., Cuppini, R., Cuppini, C., Ciaroni, S., Cecchini, T., Ferri, P., Sartini, S., and Del Grande, P. (2000). Spatial learning affects immature granule cell survival in adult rat dentate gyrus. *Neurosci. Lett.* *286*, 21–24.

- Ambrogini, P., Cuppini, R., Lattanzi, D., Ciuffoli, S., Frontini, A., and Fanelli, M. (2010). Synaptogenesis in adult-generated hippocampal granule cells is affected by behavioral experiences. *Hippocampus* *20*, 799–810.
- Anacker, C., and Hen, R. (2017). Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility — linking memory and mood. *Nat. Rev. Neurosci.* *18*, 335–346.
- Anagnostaras, S.G., Maren, S., and Fanselow, M.S. (1999). Temporally Graded Retrograde Amnesia of Contextual Fear after Hippocampal Damage in Rats: Within-Subjects Examination. *J. Neurosci.* *19*, 1106–1114.
- Andersen, P. (1975). Organization of Hippocampal Neurons and Their Interconnections. In *The Hippocampus: Volume 1: Structure and Development*, R.L. Isaacson, and K.H. Pribram, eds. (Boston, MA: Springer US), pp. 155–175.
- Andersen, P., Morris, R.G., Amaral, D.G., Bliss, T., and O'Keefe, J. (2007). *The hippocampus book* (New York, NY, US: Oxford University Press).
- Annese, J., Schenker-Ahmed, N.M., Bartsch, H., Maechler, P., Sheh, C., Thomas, N., Kayano, J., Ghatan, A., Bresler, N., Frosch, M.P., et al. (2014). Postmortem examination of patient H.M.'s brain based on histological sectioning and digital 3D reconstruction. *Nat. Commun.* *5*, 3122.
- Arakawa, H., Blanchard, D.C., Arakawa, K., Dunlap, C., and Blanchard, R.J. (2008). Scent marking behavior as an odorant communication in mice. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *32*, 1236–1248.
- Araki, Y., Zeng, M., Zhang, M., and Huganir, R.L. (2015). Rapid Dispersion of SynGAP from Synaptic Spines Triggers AMPA Receptor Insertion and Spine Enlargement during LTP. *Neuron* *85*, 173–189.
- Arenkiel, B.R., Hasegawa, H., Yi, J.J., Larsen, R.S., Wallace, M.L., Philpot, B.D., Wang, F., and Ehlers, M.D. (2011). Activity-induced remodeling of olfactory bulb microcircuits revealed by monosynaptic tracing. *PLoS One* *6*, e29423.
- Arruda-Carvalho, M., Sakaguchi, M., Akers, K.G., Josselyn, S.A., and Frankland, P.W. (2011). Posttraining Ablation of Adult-Generated Neurons Degrades Previously Acquired Memories. *J. Neurosci.* *31*, 15113–15127.
- Arruda-Carvalho, M., Akers, K.G., Guskjolen, A., Sakaguchi, M., Josselyn, S.A., and Frankland, P.W. (2014). Posttraining Ablation of Adult-Generated Olfactory Granule Cells Degrades Odor–Reward Memories. *J. Neurosci.* *34*, 15793–15803.
- Arshamian, A., Iannilli, E., Gerber, J.C., Willander, J., Persson, J., Seo, H.-S., Hummel, T., and Larsson, M. (2013). The functional neuroanatomy of odor evoked autobiographical memories cued by odors and words. *Neuropsychologia* *51*, 123–131.
- Ascoli, G.A., Alonso-Nanclares, L., Anderson, S.A., Barrionuevo, G., Benavides-Piccione, R., Burkhalter, A., Buzsáki, G., Cauli, B., DeFelipe, J., Fairén, A., et al. (2008). Petilla terminology: nomenclature of features of GABAergic interneurons of the cerebral cortex. *Nat. Rev. Neurosci.* *9*, 557–568.
- Assini, F.L., Duzioni, M., and Takahashi, R.N. (2009). Object location memory in mice: pharmacological validation and further evidence of hippocampal CA1 participation. *Behav. Brain Res.* *204*, 206–211.
- Atkins, C.M., Selcher, J.C., Petraitis, J.J., Trzaskos, J.M., and Sweatt, J.D. (1998). The MAPK cascade is required for mammalian associative learning. *Nat. Neurosci.* *1*, 602–609.
- Atkinson, R.C., and Shiffrin, R.M. (1968). Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. *2*, 89–195.
- Atkinson, R.C., and Shiffrin, R.M. (1971). The control of short-term memory. *Sci. Am.* *225*, 82–90.
- B**abayan, B.M., Watilliaux, A., Viejo, G., Paradis, A.-L., Girard, B., and Rondi-Reig, L. (2017). A hippocampo-cerebellar centred network for the learning and execution of sequence-based navigation. *Sci. Rep.* *7*, 17812.
- Babb, S.J., and Crystal, J.D. (2005). Discrimination of what, when, and where: Implications for episodic-like memory in rats. *Learn. Motiv.* *36*, 177–189.
- Babb, S.J., and Crystal, J.D. (2006a). Discrimination of what, when, and where is not based on time of day. *Learn. Behav.* *34*, 124–130.
- Babb, S.J., and Crystal, J.D. (2006b). Episodic-like memory in the rat. *Curr. Biol. CB* *16*, 1317–1321.
- Baddeley, A. (2012). Working memory: theories, models, and controversies. *Annu. Rev. Psychol.* *63*, 1–29.
- Baddeley, A.D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn. Sci.* *4*, 417–423.

- Baddeley, A., and Della Sala, S. (1996). Working memory and executive control. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* *351*, 1397–1403; discussion 1403–1404.
- Baddeley, A., and Hitch, G. (1974). Working Memory. *8*, 47–89.
- Baddeley, A., Papagno, C., and Vallar, G. (1988). When long-term learning depends on short-term storage. *J. Mem. Lang.* *27*, 586–595.
- Baddeley, A., Chincotta, D., and Adlam, A. (2001). Working memory and the control of action: evidence from task switching. *J. Exp. Psychol. Gen.* *130*, 641–657.
- Baddeley, A.D., Hitch, G.J., and Allen, R.J. (2019). From short-term store to multicomponent working memory: The role of the modal model. *Mem. Cognit.* *47*, 575–588.
- Bannerman, D.M., Good, M.A., Butcher, S.P., Ramsay, M., and Morris, R.G.M. (1995). Distinct components of spatial learning revealed by prior training and NMDA receptor blockade. *Nature* *378*, 182–186.
- Bardy, C., Alonso, M., Bouthour, W., and Lledo, P.-M. (2010). How, When, and Where New Inhibitory Neurons Release Neurotransmitters in the Adult Olfactory Bulb. *J. Neurosci.* *30*, 17023–17034.
- Barlett, F.C. (1932). A Theory of Remembering. *11*.
- Barnes, C.A., and McNaughton, B.L. (1985). An age comparison of the rates of acquisition and forgetting of spatial information in relation to long-term enhancement of hippocampal synapses. *Behav. Neurosci.* *99*, 1040–1048.
- Barnes, C.A., McNaughton, B.L., Mizumori, S.J.Y., Leonard, B.W., and Lin, L.-H. (1990). Chapter 21 Chapter Comparison of spatial and temporal characteristics of neuronal activity in sequential stages of hippocampal processing. In *Progress in Brain Research*, J. Storm-Mathisen, J. Zimmer, and O.P. Ottersen, eds. (Elsevier), pp. 287–300.
- Barry, D.N., Coogan, A.N., and Commins, S. (2016). The time course of systems consolidation of spatial memory from recent to remote retention: A comparison of the Immediate Early Genes *Zif268*, *c-Fos* and *Arc*. *Neurobiol. Learn. Mem.* *128*, 46–55.
- Bartolini, G., Ciceri, G., and Marín, O. (2013). Integration of GABAergic interneurons into cortical cell assemblies: lessons from embryos and adults. *Neuron* *79*, 849–864.
- Battaglia, F.P., Sutherland, G.R., and McNaughton, B.L. (2004). Hippocampal sharp wave bursts coincide with neocortical “up-state” transitions. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* *11*, 697–704.
- Bauer, S., and Patterson, P.H. (2005). The cell cycle-apoptosis connection revisited in the adult brain. *J. Cell Biol.* *171*, 641–650.
- Bauer, P.J., Doydum, A.O., Pathman, T., Larkina, M., Güler, O.E., and Burch, M. (2012). It’s all about location, location, location: Children’s memory for the “where” of personally experienced events. *J. Exp. Child Psychol.* *113*, 510–522.
- Bayer, S.A. (1982). Changes in the total number of dentate granule cells in juvenile and adult rats: A correlated volumetric and 3H-thymidine autoradiographic study. *Exp. Brain Res.* *46*, 315–323.
- Bayer, S.A. (2016). Joseph Altman (1925–2016): A life in neurodevelopment. *J. Comp. Neurol.* *524*, 2933–2943.
- Bayer, S.A., Yackel, J.W., and Puri, P.S. (1982). Neurons in the rat dentate gyrus granular layer substantially increase during juvenile and adult life. *Science* *216*, 890–892.
- Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., and Anderson, S.W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* *50*, 7–15.
- Beck, H., Goussakov, I.V., Lie, A., Helmstaedter, C., and Elger, C.E. (2000). Synaptic Plasticity in the Human Dentate Gyrus. *J. Neurosci.* *20*, 7080–7086.
- Bédard, A., and Parent, A. (2004). Evidence of newly generated neurons in the human olfactory bulb. *Dev. Brain Res.* *151*, 159–168.
- Bédard, A., Cossette, M., Lévesque, M., and Parent, A. (2002a). Proliferating cells can differentiate into neurons in the striatum of normal adult monkey. *Neurosci. Lett.* *328*, 213–216.
- Bédard, A., Lévesque, M., Bernier, P.J., and Parent, A. (2002b). The rostral migratory stream in adult squirrel monkeys: contribution of new neurons to the olfactory tubercle and involvement of the antiapoptotic protein *Bcl-2*. *Eur. J. Neurosci.* *16*, 1917–1924.
- Bédard, A., Gravel, C., and Parent, A. (2006). Chemical characterization of newly generated neurons in the striatum of adult primates. *Exp. Brain Res.* *170*, 501–512.

- Belluzzi, O., Benedusi, M., Ackman, J., and LoTurco, J.J. (2003). Electrophysiological differentiation of new neurons in the olfactory bulb. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *23*, 10411–10418.
- Belnoue, L., Grosjean, N., Abrous, D.N., and Koehl, M. (2011). A Critical Time Window for the Recruitment of Bulbar Newborn Neurons by Olfactory Discrimination Learning. *J. Neurosci.* *31*, 1010–1016.
- Belvindrah, R., Hankel, S., Walker, J., Patton, B.L., and Müller, U. (2007). $\beta 1$ Integrins Control the Formation of Cell Chains in the Adult Rostral Migratory Stream. *J. Neurosci.* *27*, 2704–2717.
- Belvindrah, R., Nissant, A., and Lledo, P.-M. (2011). Abnormal Neuronal Migration Changes the Fate of Developing Neurons in the Postnatal Olfactory Bulb. *J. Neurosci.* *31*, 7551–7562.
- Ben Abdallah, N.M.-B., Filipkowski, R.K., Pruschy, M., Jaholkowski, P., Winkler, J., Kaczmarek, L., and Lipp, H.-P. (2013). Impaired long-term memory retention: Common denominator for acutely or genetically reduced hippocampal neurogenesis in adult mice. *Behav. Brain Res.* *252*, 275–286.
- Benke, T.A., Lüthi, A., Isaac, J.T.R., and Collingridge, G.L. (1998). Modulation of AMPA receptor unitary conductance by synaptic activity. *Nature* *393*, 793–797.
- Bennett, M.R. (2000). The concept of long term potentiation of transmission at synapses. *Prog. Neurobiol.* *60*, 109–137.
- Beran, M.J., Menzel, C.R., Parrish, A.E., Perdue, B.M., Sayers, K., Smith, J.D., and Washburn, D.A. (2016). Primate Cognition: Attention, Episodic Memory, Prospective Memory, Self-Control, and Metacognition as Examples of Cognitive Control in Nonhuman Primates. *Wiley Interdiscip. Rev. Cogn. Sci.* *7*, 294–316.
- Bergami, M., Masserdotti, G., Temprana, S.G., Motori, E., Eriksson, T.M., Göbel, J., Yang, S.M., Conzelmann, K.-K., Schinder, A.F., Götz, M., et al. (2015). A Critical Period for Experience-Dependent Remodeling of Adult-Born Neuron Connectivity. *Neuron* *85*, 710–717.
- Bergmann, O., Liebl, J., Bernard, S., Alkass, K., Yeung, M.S.Y., Steier, P., Kutschera, W., Johnson, L., Landén, M., Druid, H., et al. (2012). The Age of Olfactory Bulb Neurons in Humans. *Neuron* *74*, 634–639.
- Bernier, B.E., Lacagnina, A.F., Ayoub, A., Shue, F., Zelman, 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.
- Bernier, P.J., Bedard, A., Vinet, J., Levesque, M., and Parent, A. (2002). Newly generated neurons in the amygdala and adjoining cortex of adult primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *99*, 11464–11469.
- Besnard, A., Caboche, J., and Laroche, S. (2013). Recall and Reconsolidation of Contextual Fear Memory: Differential Control by ERK and Zif268 Expression Dosage. *PLOS ONE* *8*, e72006.
- Besnard, A., Laroche, S., and Caboche, C. (2014). Comparative dynamics of MAPK/ERK signalling components and immediate early genes in the hippocampus and amygdala following contextual fear conditioning and retrieval. *Brain Struct. Funct.* *219*, 415–430.
- Bessières, B., Nicole, O., and Bontempi, B. (2017). Assessing recent and remote associative olfactory memory in rats using the social transmission of food preference paradigm. *Nat. Protoc.* *12*, 1415–1436.
- Bhardwaj, R.D., Curtis, M.A., Spalding, K.L., Buchholz, B.A., Fink, D., Björk-Eriksson, T., Nordborg, C., Gage, F.H., Druid, H., Eriksson, P.S., et al. (2006). Neocortical neurogenesis in humans is restricted to development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *103*, 12564–12568.
- Biebl, M., Cooper, C.M., Winkler, J., and Kuhn, H.G. (2000). Analysis of neurogenesis and programmed cell death reveals a self-renewing capacity in the adult rat brain. *Neurosci. Lett.* *291*, 17–20.
- Binder, J.R., and Desai, R.H. (2011). The neurobiology of semantic memory. *Trends Cogn. Sci.* *15*, 527–536.
- Binder, S., Dere, E., and Zlomuzica, A. (2015). A critical appraisal of the what-where-when episodic-like memory test in rodents: Achievements, caveats and future directions. *Prog. Neurobiol.* *130*, 71–85.
- Blair, J.A., Wang, C., Hernandez, D., Siedlak, S.L., Rodgers, M.S., Achar, R.K., Fahmy, L.M., Torres, S.L., Petersen, R.B., Zhu, X., et al. (2016). Individual Case Analysis of Postmortem Interval Time on Brain Tissue Preservation. *PLOS ONE* *11*, e0151615.
- Bliss, T.V., and Gardner-Medwin, A.R. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.* *232*, 357–374.
- Bliss, T.V., and Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.* *232*, 331–356.

- Bliss, T.V.P., and Collingridge, G.L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* *361*, 31–39.
- Bliss, T.V.P., Collingridge, G.L., Morris, R.G.M., and Reymann, K.G. (2018). Long-term potentiation in the hippocampus: discovery, mechanisms and function. *Neuroforum* *24*, A103–A120.
- Bloch, V., and Laroche, S. (1985). Enhancement of long-term potentiation in the rat dentate gyrus by post-trial stimulation of the reticular formation. *J. Physiol.* *360*, 215–231.
- Blum, S., Moore, A.N., Adams, F., and Dash, P.K. (1999). A Mitogen-Activated Protein Kinase Cascade in the CA1/CA2 Subfield of the Dorsal Hippocampus Is Essential for Long-Term Spatial Memory. *J. Neurosci.* *19*, 3535–3544.
- Blum, S., Hebert, A.E., and Dash, P.K. (2006). A role for the prefrontal cortex in recall of recent and remote memories. *NeuroReport* *17*, 341–344.
- Bogdanović, R.M., Syvänen, S., Michler, C., Russmann, V., Eriksson, J., Windhorst, A.D., Lammertsma, A.A., de Lange, E.C., Voskuyl, R.A., and Potschka, H. (2014). (R)-[11C]PK11195 brain uptake as a biomarker of inflammation and antiepileptic drug resistance: Evaluation in a rat epilepsy model. *Neuropharmacology* *85*, 104–112.
- Boldrini, M., Fulmore, C.A., Tartt, A.N., Simeon, L.R., Pavlova, I., Poposka, V., Rosoklija, G.B., Stankov, A., Arango, V., Dwork, A.J., et al. (2018). Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell* *22*, 589–599.e5.
- Bolteus, A.J., and Bordey, A. (2004). GABA Release and Uptake Regulate Neuronal Precursor Migration in the Postnatal Subventricular Zone. *J. Neurosci.* *24*, 7623–7631.
- Bonaccorsi, J., Cintoli, S., Mastrogiacomo, R., Baldanzi, S., Braschi, C., Pizzorusso, T., Cenni, M.C., and Berardi, N. (2013a). System Consolidation of Spatial Memories in Mice: Effects of Enriched Environment (Hindawi).
- Bonaccorsi, J., Cintoli, S., Mastrogiacomo, R., Baldanzi, S., Braschi, C., Pizzorusso, T., Cenni, M.C., and Berardi, N. (2013b). System consolidation of spatial memories in mice: effects of enriched environment. *Neural Plast.* *2013*, 956312.
- Bonaguidi, M.A., Song, J., Ming, G., and Song, H. (2012). A unifying hypothesis on mammalian neural stem cell properties in the adult hippocampus. *Curr. Opin. Neurobiol.* *22*, 754–761.
- Bondolfi, L., Ermini, F., Long, J.M., Ingram, D.K., and Jucker, M. (2004). Impact of age and caloric restriction on neurogenesis in the dentate gyrus of C57BL/6 mice. *Neurobiol. Aging* *25*, 333–340.
- Bonfanti, L., and Theodosis, D.T. (1994). Expression of polysialylated neural cell adhesion molecule by proliferating cells in the subependymal layer of the adult rat, in its rostral extension and in the olfactory bulb. *Neuroscience* *62*, 291–305.
- Bontempi, B., Laurent-Demir, C., Destrade, C., and Jaffard, R. (1999). Time-dependent reorganization of brain circuitry underlying long-term memory storage. *Nature* *400*, 671–675.
- Bonzano, S., Bovetti, S., Fasolo, A., Peretto, P., and Marchis, S.D. (2014). Odour enrichment increases adult-born dopaminergic neurons in the mouse olfactory bulb. *Eur. J. Neurosci.* *40*, 3450–3457.
- Boss, B.D., Peterson, G.M., and Maxwell Cowan, W. (1985). On the number of neurons in the dentate gyrus of the rat. *Brain Res.* *338*, 144–150.
- Bostock, E., Muller, R.U., and Kubie, J.L. (1991). Experience-dependent modifications of hippocampal place cell firing. *Hippocampus* *1*, 193–205.
- Bovetti, S., Hsieh, Y.-C., Bovolin, P., Perroteau, I., Kazunori, T., and Puche, A.C. (2007). Blood Vessels Form a Scaffold for Neuroblast Migration in the Adult Olfactory Bulb. *J. Neurosci.* *27*, 5976–5980.
- Bovetti, S., Veyrac, A., Peretto, P., Fasolo, A., and De Marchis, S. (2009). Olfactory enrichment influences adult neurogenesis modulating GAD67 and plasticity-related molecules expression in newborn cells of the olfactory bulb. *PLoS One* *4*, e6359.
- Boyd, A.M., Sturgill, J.F., Poo, C., and Isaacson, J.S. (2012). Cortical feedback control of olfactory bulb circuits. *Neuron* *76*, 1161–1174.
- Bozon, B., Kelly, A., Josselyn, S.A., Silva, A.J., Davis, S., and Laroche, S. (2003a). MAPK, CREB and zif268 are all required for the consolidation of recognition memory. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* *358*, 805–814.
- Bozon, B., Davis, S., and Laroche, S. (2003b). A Requirement for the Immediate Early Gene zif268 in Reconsolidation of Recognition Memory after Retrieval. *Neuron* *40*, 695–701.

- Braak, H., Braak, E., Yilmazer, D., and Bohl, J. (1996). Topical Review: Functional Anatomy of Human Hippocampal Formation and Related Structures: *J. Child Neurol.*
- Bragin, A., Jando, G., Nádasdy, Z., van Landeghem, M., and Buzsáki, G. (1995a). Dentate EEG spikes and associated interneuronal population bursts in the hippocampal hilar region of the rat. *J. Neurophysiol.* *73*, 1691–1705.
- Bragin, A., Jandó, G., Nádasdy, Z., Hetke, J., Wise, K., and Buzsáki, G. (1995b). Gamma (40–100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *15*, 47–60.
- Bredy, T.W., Grant, R.J., Champagne, D.L., and Meaney, M.J. (2003). Maternal care influences neuronal survival in the hippocampus of the rat. *Eur. J. Neurosci.* *18*, 2903–2909.
- Breer, H., Fleischer, J., and Strotmann, J. (2006). The sense of smell: multiple olfactory subsystems. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS.*
- Brennan, P.A., and Kendrick, K.M. (2006). Mammalian social odours: attraction and individual recognition. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* *361*, 2061–2078.
- Breton-Provencher, V., Lemasson, M., Peralta, M.R., and Saghatelian, A. (2009). Interneurons Produced in Adulthood Are Required for the Normal Functioning of the Olfactory Bulb Network and for the Execution of Selected Olfactory Behaviors. *J. Neurosci.* *29*, 15245–15257.
- Breton-Provencher, V., Coté, D., and Saghatelian, A. (2014). Activity of the Principal Cells of the Olfactory Bulb Promotes a Structural Dynamic on the Distal Dendrites of Immature Adult-Born Granule Cells via Activation of NMDA Receptors. *J. Neurosci.* *34*, 1748–1759.
- Brill, M.S., Ninkovic, J., Winpenny, E., Hodge, R.D., Ozen, I., Yang, R., Lepier, A., Gascón, S., Erdelyi, F., Szabo, G., et al. (2009). Adult generation of glutamatergic olfactory bulb interneurons. *Nat. Neurosci.* *12*, 1524–1533.
- Broadbent, N.J., and Clark, R.E. (2013). Remote context fear conditioning remains hippocampus-dependent irrespective of training protocol, training–surgery interval, lesion size, and lesion method. *Neurobiol. Learn. Mem.* *106*, 300–308.
- Broadbent, N.J., Squire, L.R., and Clark, R.E. (2006). Reversible hippocampal lesions disrupt water maze performance during both recent and remote memory tests. *Learn. Mem.* *13*, 187–191.
- Brodal, A. (1947). The amygdaloid nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.* *87*, 1–16.
- Brown, J., Cooper-Kuhn, C.M., Kempermann, G., Praag, H.V., Winkler, J., Gage, F.H., and Kuhn, H.G. (2003). Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis. *Eur. J. Neurosci.* *17*, 2042–2046.
- Bruel-Jungerman, E., Laroche, S., and Rampon, C. (2005). New neurons in the dentate gyrus are involved in the expression of enhanced long-term memory following environmental enrichment. *Eur. J. Neurosci.* *21*, 513–521.
- Bruel-Jungerman, E., Davis, S., Rampon, C., and Laroche, S. (2006). Long-Term Potentiation Enhances Neurogenesis in the Adult Dentate Gyrus. *J. Neurosci.* *26*, 5888–5893.
- Bruel-Jungerman, E., Davis, S., and Laroche, S. (2007). Brain Plasticity Mechanisms and Memory: A Party of Four. *The Neuroscientist* *13*, 492–505.
- Brun, V.H., Otnæss, M.K., Molden, S., Steffenach, H.-A., Witter, M.P., Moser, M.-B., and Moser, E.I. (2002). Place Cells and Place Recognition Maintained by Direct Entorhinal-Hippocampal Circuitry. *Science* *296*, 2243–2246.
- Brun, V.H., Solstad, T., Kjelstrup, K.B., Fyhn, M., Witter, M.P., Moser, E.I., and Moser, M.-B. (2008). Progressive increase in grid scale from dorsal to ventral medial entorhinal cortex. *Hippocampus* *18*, 1200–1212.
- Bryans, W.A. (1959). Mitotic activity in the brain of the adult rat. *Anat. Rec.* *133*, 65–73.
- Buck, L.B. (1996). Information Coding in the Vertebrate Olfactory System. *Annu. Rev. Neurosci.* *19*, 517–544.
- Buck, L., and Axel, R. (1991). A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell* *65*, 175–187.
- Buckmaster, P.S., Strowbridge, B.W., Kunkel, D.D., Schmiede, D.L., and Schwartzkroin, P.A. (1992). Mossy cell axonal projections to the dentate gyrus molecular layer in the rat hippocampal slice. *Hippocampus* *2*, 349–362.
- Bullmore, E., and Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.* *10*, 186–198.
- Buonviso, N., Chaput, M.A., and Berthommier, F. (1992). Temporal pattern analyses in pairs of neighboring mitral cells. *J. Neurophysiol.* *68*, 417–424.

- Burgess, N., Maguire, E.A., Spiers, H.J., and O'Keefe, J. (2001). A Temporoparietal and Prefrontal Network for Retrieving the Spatial Context of Lifelike Events. *NeuroImage* 14, 439–453.
- Burwell, R.D., and Amaral, D.G. (1998). Cortical afferents of the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortices of the rat. *J. Comp. Neurol.* 398, 179–205.
- Buzsáki, G., and Tingley, D. (2018). Space and Time: The Hippocampus as a Sequence Generator. *Trends Cogn. Sci.* 22, 853–869.
- C**ahill, L., Haier, R.J., Fallon, J., Alkire, M.T., Tang, C., Keator, D., Wu, J., and McGaugh, J.L. (1996). Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93, 8016–8021.
- Cajal, S.R. y Swanson, N., and Swanson, L.W. (1995). *Cajal's Histology of the Nervous System of Man and Vertebrates* (Oxford, New York: Oxford University Press).
- Cameron, H.A., and Dayer, A.G. (2008). New interneurons in the adult neocortex: small, sparse, but significant? *Biol. Psychiatry* 63, 650–655.
- Cameron, H.A., and McKay, R.D.G. (1999). Restoring production of hippocampal neurons in old age. *Nat. Neurosci.* 2, 894–897.
- Cameron, H.A., and McKay, R.D.G. (2001). Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *J. Comp. Neurol.* 435, 406–417.
- Campbell, C.B., and Hodos, W. (1970). The concept of homology and the evolution of the nervous system. *Brain. Behav. Evol.* 3, 353–367.
- Campeau, S., Miserendino, M.J., and Davis, M. (1992). Intra-amygdala infusion of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist AP5 blocks acquisition but not expression of fear-potentiated startle to an auditory conditioned stimulus. *Behav. Neurosci.* 106, 569–574.
- Canli, T., Zhao, Z., Brewer, J., Gabrieli, J.D.E., and Cahill, L. (2000). Event-Related Activation in the Human Amygdala Associates with Later Memory for Individual Emotional Experience. *J. Neurosci.* 20, RC99–RC99.
- Canto, C.B., Wouterlood, F.G., and Witter, M.P. (2008). What does the anatomical organization of the entorhinal cortex tell us? *Neural Plast.* 2008, 381243.
- Carlén, M., Cassidy, R.M., Brismar, H., Smith, G.A., Enquist, L.W., and Frisén, J. (2002). Functional Integration of Adult-Born Neurons. *Curr. Biol.* 12, 606–608.
- Carleton, A., Petreanu, L.T., Lansford, R., Alvarez-Buylla, A., and Lledo, P.-M. (2003). Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb. *Nat. Neurosci.* 6, 507–518.
- Carmichael, S.T., Clugnet, M.C., and Price, J.L. (1994). Central olfactory connections in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 346, 403–434.
- Cato, M.A., Delis, D.C., Abildskov, T.J., and Bigler, E. (2004). Assessing the elusive cognitive deficits associated with ventromedial prefrontal damage: A case of a modern-day Phineas Gage. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 10, 453–465.
- Cavarretta, F., Marasco, A., Hines, M.L., Shepherd, G.M., and Migliore, M. (2016). Glomerular and Mitral-Granule Cell Microcircuits Coordinate Temporal and Spatial Information Processing in the Olfactory Bulb. *Front. Comput. Neurosci.* 10.
- Cave, C.B., and Squire, L.R. (1991). Equivalent impairment of spatial and nonspatial memory following damage to the human hippocampus. *Hippocampus* 1, 329–340.
- Cayco-Gajic, N.A., and Silver, R.A. (2019). Re-evaluating Circuit Mechanisms Underlying Pattern Separation. *Neuron* 101, 584–602.
- Cenier, T., David, F., Litaudon, P., Garcia, S., Amat, C., and Buonviso, N. (2009). Respiration-gated formation of gamma and beta neural assemblies in the mammalian olfactory bulb. *Eur. J. Neurosci.* 29, 921–930.
- Cenquizca, L.A., and Swanson, L.W. (2007). Spatial organization of direct hippocampal field CA1 axonal projections to the rest of the cerebral cortex. *Brain Res. Rev.* 56, 1–26.
- Cermak, L.S. (1984). The episodic-semantic distinction in amnesia. *Neuropsychol. Mem.* 55–62.

- Chaker, Z., Codega, P., and Doetsch, F. (2016). A mosaic world: puzzles revealed by adult neural stem cell heterogeneity. *WIREs Dev. Biol.* *5*, 640–658.
- Chancey, J.H., Adlaf, E.W., Sapp, M.C., Pugh, P.C., Wadiche, J.I., and Overstreet-Wadiche, L.S. (2013). GABA Depolarization Is Required for Experience-Dependent Synapse Unsilencing in Adult-Born Neurons. *J. Neurosci.* *33*, 6614–6622.
- Chao, O.Y., Huston, J.P., Li, J.-S., Wang, A.-L., and de Souza Silva, M.A. (2016). The medial prefrontal cortex-lateral entorhinal cortex circuit is essential for episodic-like memory and associative object-recognition. *Hippocampus* *26*, 633–645.
- Chao, O.Y., Nikolaus, S., Lira Brandão, M., Huston, J.P., and de Souza Silva, M.A. (2017). Interaction between the medial prefrontal cortex and hippocampal CA1 area is essential for episodic-like memory in rats. *Neurobiol. Learn. Mem.* *141*, 72–77.
- Chao, O.Y., de Souza Silva, M.A., Yang, Y.-M., and Huston, J.P. (2020). The medial prefrontal cortex - hippocampus circuit that integrates information of object, place and time to construct episodic memory in rodents: Behavioral, anatomical and neurochemical properties. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *113*, 373–407.
- Chapuis, J., Garcia, S., Messaoudi, B., Thevenet, M., Ferreira, G., Gervais, R., and Ravel, N. (2009). The Way an Odor Is Experienced during Aversive Conditioning Determines the Extent of the Network Recruited during Retrieval: A Multisite Electrophysiological Study in Rats. *J. Neurosci.* *29*, 10287–10298.
- Chazal, G., Durbec, P., Jankovski, A., Rougon, G., and Cremer, H. (2000). Consequences of Neural Cell Adhesion Molecule Deficiency on Cell Migration in the Rostral Migratory Stream of the Mouse. *J. Neurosci.* *20*, 1446–1457.
- Chen, T.-W., Lin, B.-J., and Schild, D. (2009). Odor coding by modules of coherent mitral/tufted cells in the vertebrate olfactory bulb. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *106*, 2401–2406.
- Cho, J., and Sharp, P.E. (2001). Head direction, place, and movement correlates for cells in the rat retrosplenial cortex. *Behav. Neurosci.* *115*, 3–25.
- Cho, Y.H., Kesner, R.P., and Brodale, S. (1995). Retrograde and anterograde amnesia for spatial discrimination in rats: Role of hippocampus, entorhinal cortex, and parietal cortex. *Psychobiology* *23*, 185–194.
- Christie, J.M., Bark, C., Hormuzdi, S.G., Helbig, I., Monyer, H., and Westbrook, G.L. (2005). Connexin36 mediates spike synchrony in olfactory bulb glomeruli. *Neuron* *46*, 761–772.
- Chu, M.W., Li, W.L., and Komiyama, T. (2016). Balancing the Robustness and Efficiency of Odor Representations during Learning. *Neuron* *92*, 174–186.
- Chwang, W.B., Arthur, J.S., Schumacher, A., and Sweatt, J.D. (2007). The nuclear kinase mitogen- and stress-activated protein kinase 1 regulates hippocampal chromatin remodeling in memory formation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *27*, 12732–12742.
- Cinelli, A.R., Ferreyra-Moyano, H., and Barragan, E. (1987). Reciprocal functional connections of the olfactory bulbs and other olfactory related areas with the prefrontal cortex. *Brain Res. Bull.* *19*, 651–661.
- Cipriani, S., Ferrer, I., Aronica, E., Kovacs, G.G., Verney, C., Nardelli, J., Khung, S., Delezoide, A.-L., Milenkovic, I., Rasika, S., et al. (2018). Hippocampal Radial Glial Subtypes and Their Neurogenic Potential in Human Fetuses and Healthy and Alzheimer’s Disease Adults. *Cereb. Cortex* *28*, 2458–2478.
- Claiborne, B.J., Amaral, D.G., and Cowan, W.M. (1990). Quantitative, three-dimensional analysis of granule cell dendrites in the rat dentate gyrus. *J. Comp. Neurol.* *302*, 206–219.
- Clark, P.J., Bhattacharya, T.K., Miller, D.S., Kohman, R.A., DeYoung, E.K., and Rhodes, J.S. (2012). New neurons generated from running are broadly recruited into neuronal activation associated with three different hippocampus-involved tasks. *Hippocampus* *22*, 1860–1867.
- Clark, R.E., Broadbent, N.J., and Squire, L.R. (2005a). Hippocampus and remote spatial memory in rats. *Hippocampus* *15*, 260–272.
- Clark, R.E., Broadbent, N.J., and Squire, L.R. (2005b). Impaired remote spatial memory after hippocampal lesions despite extensive training beginning early in life. *Hippocampus* *15*, 340–346.
- Clarke, J.R., Cammarota, M., Gruart, A., Izquierdo, I., and Delgado-García, J.M. (2010). Plastic modifications induced by object recognition memory processing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *107*, 2652–2657.
- Clayton, N.S., and Dickinson, A. (1998). Episodic-like memory during cache recovery by scrub jays. *Nature* *395*, 272–274.

- Clayton, N.S., Griffiths, D.P., Emery, N.J., and Dickinson, A. (2001). Elements of episodic-like memory in animals. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B* 356, 1483–1491.
- Clayton, N.S., Yu, K.S., and Dickinson, A. (2003). Interacting Cache memories: evidence for flexible memory use by Western Scrub-Jays (*Aphelocoma californica*). *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process.* 29, 14–22.
- Cleland, T.A., Johnson, B.A., Leon, M., and Linster, C. (2007). Relational representation in the olfactory system. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104, 1953–1958.
- Clelland, C., Choi, M., Romberg, C., Clemenson, G., Fragniere, A., Tyers, P., Jessberger, S., Saksida, L., Barker, R., Gage, F., et al. (2009). A Functional Role for Adult Hippocampal Neurogenesis in Spatial Pattern Separation. *Science* 325, 210–213.
- Codega, P., Silva-Vargas, V., Paul, A., Maldonado-Soto, A.R., Deleo, A.M., Pastrana, E., and Doetsch, F. (2014). Prospective identification and purification of quiescent adult neural stem cells from their in vivo niche. *Neuron* 82, 545–559.
- Coderre, J.A., Morris, G.M., Micca, P.L., Hopewell, J.W., Verhagen, I., Kleiboer, B.J., and van der Kogel, A.J. (2006). Late Effects of Radiation on the Central Nervous System: Role of Vascular Endothelial Damage and Glial Stem Cell Survival. *Radiat. Res.* 166, 495–503.
- Cohen, N.J., and Squire, L.R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science* 210, 207–210.
- Cole, J.D., Espinueva, D.F., Seib, D.R., Ash, A.M., Cooke, M.B., Cahill, S.P., O’Leary, T.P., Kwan, S.S., and Snyder, J.S. (2020). Adult-Born Hippocampal Neurons Undergo Extended Development and Are Morphologically Distinct from Neonatally-Born Neurons. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 40, 5740–5756.
- Colgin, L.L., Moser, E.I., and Moser, M.-B. (2008). Understanding memory through hippocampal remapping. *Trends Neurosci.* 31, 469–477.
- Collin, S.H.P., Milivojevic, B., and Doeller, C.F. (2015). Memory hierarchies map onto the hippocampal long axis in humans. *Nat. Neurosci.* 18, 1562–1564.
- Collingridge, G.L., Kehl, S.J., and McLennan, H. (1983). Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J. Physiol.* 334, 33–46.
- Collingridge, G.L., Isaac, J.T.R., and Wang, Y.T. (2004). Receptor trafficking and synaptic plasticity. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 952–962.
- Conover, M.R. (2007). *Predator-Prey Dynamics : The Role of Olfaction* (CRC Press).
- Conover, J.C., and Todd, K.L. (2017). Development and aging of a brain neural stem cell niche. *Exp. Gerontol.* 94, 9–13.
- Cooper-Kuhn, C.M., Winkler, J., and Kuhn, H.G. (2004). Decreased neurogenesis after cholinergic forebrain lesion in the adult rat. *J. Neurosci. Res.* 77, 155–165.
- Corcoran, K.A., Donnan, M.D., Tronson, N.C., Guzmán, Y.F., Gao, C., Jovasevic, V., Guedea, A.L., and Radulovic, J. (2011). NMDA Receptors in Retrosplenial Cortex Are Necessary for Retrieval of Recent and Remote Context Fear Memory. *J. Neurosci.* 31, 11655–11659.
- Corkin, S. (2002). What’s new with the amnesic patient H.M.? *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 153–160.
- Corkin, S. (2013). *Permanent present tense: The unforgettable life of the amnesic patient, H. M.* (New York, NY, US: Basic Books).
- Corona, R., and Lévy, F. (2015). Chemical olfactory signals and parenthood in mammals. *Horm. Behav.* 68, 77–90.
- Corona, R., Meurisse, M., Cornilleau, F., Moussu, C., Keller, M., and Lévy, F. (2018). Disruption of adult olfactory neurogenesis induces deficits in maternal behavior in sheep. *Behav. Brain Res.* 347, 124–131.
- Couillard-Despres, S., Finkl, R., Winner, B., Ploetz, S., Wiedermann, D., Aigner, R., Bogdahn, U., Winkler, J., Hoehn, M., and Aigner, L. (2008). In Vivo Optical Imaging of Neurogenesis: Watching New Neurons in the Intact Brain. *Mol. Imaging* 7, 7290.2008.0004.
- Courellis, H.S., Nummela, S.U., Metke, M., Diehl, G.W., Bussell, R., Cauwenberghs, G., and Miller, C.T. (2019). Spatial encoding in primate hippocampus during free navigation. *PLOS Biol.* 17, e3000546.
- Courtial, E., and Wilson, D.A. (2014). Thalamic olfaction: characterizing odor processing in the mediodorsal thalamus of the rat. *J. Neurophysiol.* 111, 1274–1285.

- Courtjol, E., Hegoburu, C., Litaudon, P., Garcia, S., Fourcaud-Trocmé, N., and Buonviso, N. (2011). Individual and synergistic effects of sniffing frequency and flow rate on olfactory bulb activity. *J. Neurophysiol.* *106*, 2813–2824.
- Cowan, N. (2001). The magical number 4 in short-term memory: A reconsideration of mental storage capacity. *Behav. Brain Sci.* *24*, 87–114.
- Cowansage, K.K., Shuman, T., Dillingham, B.C., Chang, A., Golshani, P., and Mayford, M. (2014). Direct reactivation of a coherent neocortical memory of context. *Neuron* *84*, 432–441.
- Craik, F.I., and Watkins, M.J. (1973). The role of rehearsal in short-term memory. *J. Verbal Learn. Verbal Behav.* *12*, 599–607.
- Cruikshank, S.J., Ahmed, O.J., Stevens, T.R., Patrick, S.L., Gonzalez, A.N., Elmaleh, M., and Connors, B.W. (2012). Thalamic control of layer 1 circuits in prefrontal cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *32*, 17813–17823.
- Crystal, J.D., and Smith, A.E. (2014). Binding of Episodic Memories in the Rat. *Curr. Biol.* *24*, 2957–2961.
- Curtis, D.R., and Watkins, J.C. (1963). Acidic amino acids with strong excitatory actions on mammalian neurones. *J. Physiol.* *166*, 1–14.
- Curtis, M.A., Kam, M., Nannmark, U., Anderson, M.F., Axell, M.Z., Wikkelse, C., Holtås, S., van Roon-Mom, W.M.C., Björk-Eriksson, T., Nordborg, C., et al. (2007). Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science* *315*, 1243–1249.
- D**alley, J.W., Cardinal, R.N., and Robbins, T.W. (2004). Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *28*, 771–784.
- Damasio, A.R., Tranel, D., and Damasio, H. (1990). Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. *Behav. Brain Res.* *41*, 81–94.
- Danielson, N.B., Kaifosh, P., Zaremba, J.D., Lovett-Barron, M., Tsai, J., Denny, C.A., Balough, E.M., Goldberg, A.R., Drew, L.J., Hen, R., et al. (2016). Distinct Contribution of Adult-Born Hippocampal Granule Cells to Context Encoding. *Neuron* *90*, 101–112.
- Danysz, W., Zajaczkowski, W., and Parsons, C.G. (1995). Modulation of learning processes by ionotropic glutamate receptor ligands. *Behav. Pharmacol.* *6*, 455–474.
- Daselaar, S.M., Veltman, D.J., Rombouts, S. a. R.B., Raaijmakers, J.G.W., and Jonker, C. (2003). Neuroanatomical correlates of episodic encoding and retrieval in young and elderly subjects. *Brain J. Neurol.* *126*, 43–56.
- Datiche, F., and Cattarelli, M. (1996). Reciprocal and topographic connections between the piriform and prefrontal cortices in the rat: a tracing study using the B subunit of the cholera toxin. *Brain Res. Bull.* *41*, 391–398.
- Davachi, L. (2006). Item, context and relational episodic encoding in humans. *Curr. Opin. Neurobiol.* *16*, 693–700.
- Davachi, L., Mitchell, J.P., and Wagner, A.D. (2003). Multiple routes to memory: Distinct medial temporal lobe processes build item and source memories. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *100*, 2157–2162.
- Davis, H.P., and Squire, L.R. (1984). Protein synthesis and memory: a review. *Psychol. Bull.* *96*, 518–559.
- Davis, S., Butcher, S., and Morris, R. (1992). The NMDA receptor antagonist D-2-amino-5-phosphonopentanoate (D-AP5) impairs spatial learning and LTP in vivo at intracerebral concentrations comparable to those that block LTP in vitro. *J. Neurosci.* *12*, 21–34.
- Davis, S., Vanhoutte, P., Pagès, C., Caboche, J., and Laroche, S. (2000). The MAPK/ERK Cascade Targets Both Elk-1 and cAMP Response Element-Binding Protein to Control Long-Term Potentiation-Dependent Gene Expression in the Dentate Gyrus In Vivo. *J. Neurosci.* *20*, 4563–4572.
- Davis, S., Bozon, B., and Laroche, S. (2003). How necessary is the activation of the immediate early gene zif268 in synaptic plasticity and learning? *Behav. Brain Res.* *142*, 17–30.
- De Roo, M., Klausner, P., and Muller, D. (2008). LTP Promotes a Selective Long-Term Stabilization and Clustering of Dendritic Spines. *PLoS Biol.* *6*.
- DeFelipe, J., López-Cruz, P.L., Benavides-Piccione, R., Bielza, C., Larrañaga, P., Anderson, S., Burkhalter, A., Cauli, B., Fairén, A., Feldmeyer, D., et al. (2013). New insights into the classification and nomenclature of cortical GABAergic interneurons. *Nat. Rev. Neurosci.* *14*, 202–216.

- Deng, W., Saxe, M.D., Gallina, I.S., and Gage, F.H. (2009). Adult-born hippocampal dentate granule cells undergoing maturation modulate learning and memory in the brain. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *29*, 13532–13542.
- Deng, W., Mayford, M., and Gage, F.H. (2013). Selection of distinct populations of dentate granule cells in response to inputs as a mechanism for pattern separation in mice. *eLife* *2*, e00312.
- Denizet, M., Cotter, L., Lledo, P.-M., and Lazarini, F. (2017). Sensory deprivation increases phagocytosis of adult-born neurons by activated microglia in the olfactory bulb. *Brain. Behav. Immun.* *60*, 38–43.
- Dennis, C.V., Suh, L.S., Rodriguez, M.L., Kril, J.J., and Sutherland, G.T. (2016). Human adult neurogenesis across the ages: An immunohistochemical study. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* *42*, 621–638.
- Denny, C.A., Burghardt, N.S., Schachter, D.M., Hen, R., and Drew, M.R. (2012). 4- to 6-week-old adult-born hippocampal neurons influence novelty-evoked exploration and contextual fear conditioning. *Hippocampus* *22*, 1188–1201.
- Dere, E., Huston, J.P., and De Souza Silva, M.A. (2005a). Episodic-like memory in mice: simultaneous assessment of object, place and temporal order memory. *Brain Res. Brain Res. Protoc.* *16*, 10–19.
- Dere, E., Huston, J.P., and De Souza Silva, M.A. (2005b). Integrated memory for objects, places, and temporal order: Evidence for episodic-like memory in mice. *Neurobiol. Learn. Mem.* *84*, 214–221.
- Deshpande, A., Bergami, M., Ghanem, A., Conzelmann, K.-K., Lepier, A., Götz, M., and Berninger, B. (2013). Retrograde monosynaptic tracing reveals the temporal evolution of inputs onto new neurons in the adult dentate gyrus and olfactory bulb. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *110*, E1152–1161.
- Desmedt, A., Marighetto, A., Richter-Levin, G., and Calandreau, L. (2015). Adaptive emotional memory: the key hippocampal–amygdalar interaction. *Stress* *18*, 297–308.
- Desmond, N.L., and Levy, W.B. (1985). Granule cell dendritic spine density in the rat hippocampus varies with spine shape and location. *Neurosci. Lett.* *54*, 219–224.
- DeVito, L.M., and Eichenbaum, H. (2010a). Distinct contributions of the hippocampus and medial prefrontal cortex to the “what-where-when” components of episodic-like memory in mice. *Behav. Brain Res.* *215*, 318–325.
- DeVito, L.M., and Eichenbaum, H. (2010b). Distinct contributions of the hippocampus and medial prefrontal cortex to the “what-where-when” components of episodic-like memory in mice. *Behav. Brain Res.* *215*, 318–325.
- Devore, S., Almeida, L. de, and Linster, C. (2014). Distinct Roles of Bulbar Muscarinic and Nicotinic Receptors in Olfactory Discrimination Learning. *J. Neurosci.* *34*, 11244–11260.
- Diana, R.A., and Wang, F. (2018). Episodic Memory. In *Stevens’ Handbook of Experimental Psychology and Cognitive Neuroscience*, (American Cancer Society), pp. 1–33.
- Diana, R.A., Yonelinas, A.P., and Ranganath, C. (2007). Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends Cogn. Sci.* *11*, 379–386.
- Diana, R.A., Yonelinas, A.P., and Ranganath, C. (2012). Adaptation to cognitive context and item information in the medial temporal lobes. *Neuropsychologia* *50*, 3062–3069.
- van Dijk, M.T., and Fenton, A.A. (2018). On How the Dentate Gyrus Contributes to Memory Discrimination. *Neuron* *98*, 832–845.e5.
- van Dijk, M.T., Yu, Z.A., Lim, Y., Hen, R., and Fenton, A.A. (2018). Optogenetic silencing of immature and mature neurons in dentate gyrus to assess their roles in memory discriminations (Neuroscience).
- Dioli, C., Patrício, P., Sousa, N., Kokras, N., Dalla, C., Guerreiro, S., Santos-Silva, M.A., Rego, A.C., Pinto, L., Ferreira, E., et al. (2019). Chronic stress triggers divergent dendritic alterations in immature neurons of the adult hippocampus, depending on their ultimate terminal fields. *Transl. Psychiatry* *9*, 1–13.
- Dobbins, I.G., Foley, H., Schacter, D.L., and Wagner, A.D. (2002). Executive control during episodic retrieval: multiple prefrontal processes subservise source memory. *Neuron* *35*, 989–996.
- Döbrössy, M.D., Drapeau, E., Aurousseau, C., Le Moal, M., Piazza, P.V., and Abrous, D.N. (2003). Differential effects of learning on neurogenesis: learning increases or decreases the number of newly born cells depending on their birth date. *Mol. Psychiatry* *8*, 974–982.
- Doetsch, F., García-Verdugo, J.M., and Alvarez-Buylla, A. (1997). Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *17*, 5046–5061.

- Doetsch, F., Caillé, I., Lim, D.A., García-Verdugo, J.M., and Alvarez-Buylla, A. (1999). Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell* 97, 703–716.
- Dolcos, F., LaBar, K.S., and Cabeza, R. (2004). Interaction between the Amygdala and the Medial Temporal Lobe Memory System Predicts Better Memory for Emotional Events. *Neuron* 42, 855–863.
- Dolorfo, C.L., and Amaral, D.G. (1998). Entorhinal cortex of the rat: organization of intrinsic connections. *J. Comp. Neurol.* 398, 49–82.
- Dombeck, D.A., Harvey, C.D., Tian, L., Looger, L.L., and Tank, D.W. (2010). Functional imaging of hippocampal place cells at cellular resolution during virtual navigation. *Nat. Neurosci.* 13, 1433–1440.
- Doucette, W., Milder, J., and Restrepo, D. (2007). Adrenergic modulation of olfactory bulb circuitry affects odor discrimination. *Learn. Mem.* 14, 539–547.
- Drapeau, E., and Abrous, N.D. (2008). Stem Cell Review Series: Role of neurogenesis in age-related memory disorders. *Aging Cell* 7, 569–589.
- Drapeau, E., Mayo, W., Arousseau, C., Le Moal, M., Piazza, P.-V., and Abrous, D.N. (2003). Spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 14385–14390.
- Drew, L.J., Kheirbek, M.A., Luna, V.M., Denny, C.A., Clodt, M.A., Wu, M.V., Jain, S., Scharfman, H.E., and Hen, R. (2016). Activation of local inhibitory circuits in the dentate gyrus by adult-born neurons. *Hippocampus* 26, 763–778.
- Duchamp-Viret, P., Chaput, M.A., and Duchamp, A. (1999). Odor Response Properties of Rat Olfactory Receptor Neurons. *Science* 284, 2171–2174.
- Dudai, Y. (2012). The restless engram: consolidations never end. *Annu. Rev. Neurosci.* 35, 227–247.
- Dudai, Y., and Morris, R.G.M. (2000). *To consolidate or not to consolidate: what are the questions?* (Oxford University Press).
- Dudai, Y., Karni, A., and Born, J. (2015). The Consolidation and Transformation of Memory. *Neuron* 88, 20–32.
- Duncan, C.P. (1945). The effect of electroshock convulsions on the maze habit in the white rat. *J. Exp. Psychol.* 35, 267–278.
- Duncan, C.P. (1949). The retroactive effect of electroshock on learning. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 42, 32–44.
- Dunn, J.C. (2004). Remember-Know: A Matter of Confidence. *Psychol. Rev.* 111, 524–542.
- Dupret, D., Fabre, A., Döbrössy, M.D., Panatier, A., Rodríguez, J.J., Lamarque, S., Lemaire, V., Olier, S.H.R., Piazza, P.-V., and Abrous, D.N. (2007). Spatial learning depends on both the addition and removal of new hippocampal neurons. *PLoS Biol.* 5, e214.
- Dupret, D., Revest, J.-M., Koehl, M., Ichas, F., Giorgi, F.D., Costet, P., Abrous, D.N., and Piazza, P.V. (2008). Spatial Relational Memory Requires Hippocampal Adult Neurogenesis. *PLOS ONE* 3, e1959.
- E**acott, M.J., and Easton, A. (2010). Episodic memory in animals: Remembering which occasion. *Neuropsychologia* 48, 2273–2280.
- Eacott, M.J., and Gaffan, E.A. (2005). The roles of perirhinal cortex, postrhinal cortex, and the fornix in memory for objects, contexts, and events in the rat. *Q. J. Exp. Psychol. B* 58, 202–217.
- Eacott, M.J., and Norman, G. (2004). Integrated Memory for Object, Place, and Context in Rats: A Possible Model of Episodic-Like Memory? *J. Neurosci.* 24, 1948–1953.
- Eadie, B.D., Cushman, J., Kannangara, T.S., Fanselow, M.S., and Christie, B.R. (2012). NMDA receptor hypofunction in the dentate gyrus and impaired context discrimination in adult *Fmr1* knockout mice. *Hippocampus* 22, 241–254.
- Easton, A., and Eacott, M.J. (2008). Chapter 2.3 A new working definition of episodic memory: replacing “when” with “which.” In *Handbook of Behavioral Neuroscience*, A.E. Ekrem Dere Lynn Nadel and Joseph P. Huston, ed. (Elsevier), pp. 185–196.
- Ebbinghaus, H. (1885). *Über das Gedächtnis* (Leipzig: Duncker & Humblot).

- Eckenhoff, M.F., and Rakic, P. (1988). Nature and fate of proliferative cells in the hippocampal dentate gyrus during the life span of the rhesus monkey. *J. Neurosci.* *8*, 2729–2747.
- Ego-Stengel, V., and Wilson, M.A. (2010). Disruption of ripple-associated hippocampal activity during rest impairs spatial learning in the rat. *Hippocampus* *20*, 1–10.
- Ehlers, M.D. (2000). Reinsertion or Degradation of AMPA Receptors Determined by Activity-Dependent Endocytic Sorting. *Neuron* *28*, 511–525.
- Eichenbaum, H. (2006). Remembering: functional organization of the declarative memory system. *Curr. Biol.* *CB 16*, R643–645.
- Eichenbaum, H. (2013). Memory on time. *Trends Cogn. Sci.* *17*, 81–88.
- Eichenbaum, H., and Cohen, N.J. (2014). Can we reconcile the declarative memory and spatial navigation views on hippocampal function? *Neuron* *83*, 764–770.
- Eichenbaum, H., and Fortin, N.J. (2005). Bridging the Gap between Brain and Behavior: Cognitive and Neural Mechanisms of Episodic Memory. *J. Exp. Anal. Behav.* *84*, 619–629.
- Eichenbaum, H., Yonelinas, A.P., and Ranganath, C. (2007). The Medial Temporal Lobe and Recognition Memory. *Annu. Rev. Neurosci.* *30*, 123–152.
- Ekstrom, A.D., Kahana, M.J., Caplan, J.B., Fields, T.A., Isham, E.A., Newman, E.L., and Fried, I. (2003). Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature* *425*, 184–188.
- English, J.D., and Sweatt, J.D. (1997). A Requirement for the Mitogen-activated Protein Kinase Cascade in Hippocampal Long Term Potentiation. *J. Biol. Chem.* *272*, 19103–19106.
- Ennaceur, A., and Delacour, J. (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav. Brain Res.* *31*, 47–59.
- Epp, J.R., Spritzer, M.D., and Galea, L.A.M. (2007). Hippocampus-dependent learning promotes survival of new neurons in the dentate gyrus at a specific time during cell maturation. *Neuroscience* *149*, 273–285.
- Epp, J.R., Haack, A.K., and Galea, L.A.M. (2011a). Activation and survival of immature neurons in the dentate gyrus with spatial memory is dependent on time of exposure to spatial learning and age of cells at examination. *Neurobiol. Learn. Mem.* *95*, 316–325.
- Epp, J.R., Scott, N.A., and Galea, L. a. M. (2011b). Strain differences in neurogenesis and activation of new neurons in the dentate gyrus in response to spatial learning. *Neuroscience* *172*, 342–354.
- Epp, J.R., Chow, C., and Galea, L.A.M. (2013). Hippocampus-dependent learning influences hippocampal neurogenesis. *Front. Neurosci.* *7*, 57.
- Ergorul, C., and Eichenbaum, H. (2004). The Hippocampus and Memory for “What,” “Where,” and “When.” *Learn. Mem.* *11*, 397–405.
- Eriksson, P.S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A.-M., Nordborg, C., Peterson, D.A., and Gage, F.H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat. Med.* *4*, 1313–1317.
- Ernst, A., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Perl, S., Tisdale, J., Possnert, G., Druid, H., and Frisén, J. (2014). Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell* *156*, 1072–1083.
- Errington, M.L., Lynch, M.A., and Bliss, T.V.P. (1987). Long-term potentiation in the dentate gyrus: induction and increased glutamate release are blocked by d(-)aminophosphonovalerate. *Neuroscience* *20*, 279–284.
- Espósito, M.S., Piatti, V.C., Laplagne, D.A., Morgenstern, N.A., Ferrari, C.C., Pitossi, F.J., and Schinder, A.F. (2005). Neuronal differentiation in the adult hippocampus recapitulates embryonic development. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *25*, 10074–10086.
- Eustache, F., and Desgranges, B. (2008). MNESIS: towards the integration of current multisystem models of memory. *Neuropsychol. Rev.* *18*, 53–69.
- Eustache, F., Viard, A., and Desgranges, B. (2016). The MNESIS model: Memory systems and processes, identity and future thinking. *Neuropsychologia* *87*, 96–109.
- Euston, D.R., Gruber, A.J., and McNaughton, B.L. (2012). The Role of Medial Prefrontal Cortex in Memory and Decision Making. *Neuron* *76*, 1057–1070.

- Fan, Y., Liu, Z., Weinstein, P.R., Fike, J.R., and Liu, J. (2007). Environmental enrichment enhances neurogenesis and improves functional outcome after cranial irradiation. *Eur. J. Neurosci.* *25*, 38–46.
- Fanselow, M.S., and Dong, H.-W. (2010). Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron* *65*, 7–19.
- Fanselow, M.S., and Kim, J.J. (1994). Acquisition of contextual Pavlovian fear conditioning is blocked by application of an NMDA receptor antagonist D,L-2-amino-5-phosphonovaleric acid to the basolateral amygdala. *Behav. Neurosci.* *108*, 210–212.
- Farina, F.R., and Commins, S. (2020). Hippocampal and prefrontal contributions to spatial and non-spatial memory retrieval: Examination of Immediate Early Gene (IEG), NMDA receptor and environmental interactions. *Eur. J. Neurosci.* *n/a*.
- Farovik, A., Dupont, L.M., Arce, M., and Eichenbaum, H. (2008). Medial prefrontal cortex supports recollection, but not familiarity, in the rat. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *28*, 13428–13434.
- Feierstein, C.E., Lazarini, F., Wagner, S., Gabellec, M.-M., de Chaumont, F., Olivo-Marin, J.-C., Boussin, F.D., Lledo, P.-M., and Gheusi, G. (2010). Disruption of Adult Neurogenesis in the Olfactory Bulb Affects Social Interaction but not Maternal Behavior. *Front. Behav. Neurosci.* *4*, 176.
- Feliciano, D.M., Bordey, A., and Bonfanti, L. (2015). Noncanonical Sites of Adult Neurogenesis in the Mammalian Brain. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* *7*.
- Fellini, L., and Morellini, F. (2013). Mice Create What–Where–When Hippocampus-Dependent Memories of Unique Experiences. *J. Neurosci.* *33*, 1038–1043.
- Fenko, L., Yizhar, O., and Deisseroth, K. (2011). The Development and Application of Optogenetics. *Annu. Rev. Neurosci.* *34*, 389–412.
- Ferkin, M.H., Combs, A., delBarco-Trillo, J., Pierce, A.A., and Franklin, S. (2008). Meadow voles, *Microtus pennsylvanicus*, have the capacity to recall the “what”, “where”, and “when” of a single past event. *Anim. Cogn.* *11*, 147–159.
- Fernández, G., and Tendolkar, I. (2006). The rhinal cortex: “gatekeeper” of the declarative memory system. *Trends Cogn. Sci.* *10*, 358–362.
- Filippov, V., Kronenberg, G., Pivneva, T., Reuter, K., Steiner, B., Wang, L.-P., Yamaguchi, M., Kettenmann, H., and Kempermann, G. (2003). Subpopulation of nestin-expressing progenitor cells in the adult murine hippocampus shows electrophysiological and morphological characteristics of astrocytes. *Mol. Cell. Neurosci.* *23*, 373–382.
- Fiorelli, R., Azim, K., Fischer, B., and Raineteau, O. (2015). Adding a spatial dimension to postnatal ventricular-subventricular zone neurogenesis. *Development* *142*, 2109–2120.
- Fleischmann, A., Hvalby, O., Jensen, V., Strelakova, T., Zacher, C., Layer, L.E., Kvellø, A., Reschke, M., Spanagel, R., Sprengel, R., et al. (2003). Impaired Long-Term Memory and NR2A-Type NMDA Receptor-Dependent Synaptic Plasticity in Mice Lacking c-Fos in the CNS. *J. Neurosci.* *23*, 9116–9122.
- Fletcher, M.L., and Chen, W.R. (2010). Neural correlates of olfactory learning: Critical role of centrifugal neuromodulation. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* *17*, 561–570.
- Flexner, L.B., Flexner, J.B., and Stellar, E. (1965). Memory and cerebral protein synthesis in mice as affected by graded amounts of puromycin. *Exp. Neurol.* *13*, 264–272.
- Flor-García, M., Terreros-Roncal, J., Moreno-Jiménez, E.P., Ávila, J., Rábano, A., and Llorens-Martín, M. (2020). Unraveling human adult hippocampal neurogenesis. *Nat. Protoc.* *15*, 668–693.
- Fonnum, F. (1984). Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain. *J. Neurochem.* *42*, 1–11.
- Forest, J., Moreno, M., Cavellius, M., Chalençon, L., Ziessel, A., Sacquet, J., Richard, M., Didier, A., and Mandairon, N. (2019). Short-term availability of adult-born neurons for memory encoding. *Nat. Commun.* *10*, 5609.
- Forest, J., Chalençon, L., Midroit, M., Terrier, C., Caillé, I., Sacquet, J., Benetollo, C., Martin, K., Richard, M., Didier, A., et al. (2020). Role of Adult-Born Versus Preexisting Neurons Born at P0 in Olfactory Perception in a Complex Olfactory Environment in Mice. *Cereb. Cortex* *30*, 534–549.
- Fortin, N.J., Agster, K.L., and Eichenbaum, H.B. (2002). Critical role of the hippocampus in memory for sequences of events. *Nat. Neurosci.* *5*, 458–462.

- Fortin, N.J., Wright, S.P., and Eichenbaum, H. (2004). Recollection-like memory retrieval in rats is dependent on the hippocampus. *Nature* 431, 188–191.
- Foudil, S.-A., Kwok, S.C., and Macaluso, E. (2020). Context-Dependent Coding of Temporal Distance Between Cinematic Events in the Human Precuneus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 40, 2129–2138.
- Fourcaud-Trocmé, N., Briffaud, V., Thévenet, M., Buonviso, N., and Amat, C. (2018). In vivo beta and gamma subthreshold oscillations in rat mitral cells: origin and gating by respiratory dynamics. *J. Neurophysiol.* 119, 274–289.
- Frankland, P.W., and Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 119–130.
- Frankland, P.W., Bontempi, B., Talton, L.E., Kaczmarek, L., and Silva, A.J. (2004). The involvement of the anterior cingulate cortex in remote contextual fear memory. *Science* 304, 881–883.
- Freund, T.F. (2003). Interneuron Diversity series: Rhythm and mood in perisomatic inhibition. *Trends Neurosci.* 26, 489–495.
- Freund, T.F., and Buzsáki, G. (1996). Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus* 6, 347–470.
- Frey, U., and Morris, R.G.M. (1997). Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature* 385, 533–536.
- Friedman, W.J. (1993). Memory for the time of past events. *Psychol. Bull.* 113, 44–66.
- Friedman, W.J. (2004). Time in autobiographical memory. *Soc. Cogn.* 22, 591–605.
- Friedman, W.J. (2007). The meaning of “time” in episodic memory and mental time travel. *Behav. Brain Sci.* 30, 323–323.
- Frotscher, M., Seress, L., Schwerdtfeger, W.K., and Buhl, E. (1991). The mossy cells of the fascia dentata: A comparative study of their fine structure and synaptic connections in rodents and primates. *J. Comp. Neurol.* 312, 145–163.
- Fuchs, E., and Flügge, G. (1998). Stress, glucocorticoids and structural plasticity of the hippocampus. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 23, 295–300.
- Fuchs, E., Flügge, G., Ohl, F., Lucassen, P., Vollmann-Honsdorf, G.K., and Michaelis, T. (2001). Psychosocial stress, glucocorticoids, and structural alterations in the tree shrew hippocampus. *Physiol. Behav.* 73, 285–291.
- Fukuda, S., Kato, F., Tozuka, Y., Yamaguchi, M., Miyamoto, Y., and Hisatsune, T. (2003). Two distinct subpopulations of nestin-positive cells in adult mouse dentate gyrus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 23, 9357–9366.
- Fyhn, M., Molden, S., Witter, M.P., Moser, E.I., and Moser, M.-B. (2004). Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science* 305, 1258–1264.
- Fyhn, M., Hafting, T., Treves, A., Moser, M.-B., and Moser, E.I. (2007). Hippocampal remapping and grid realignment in entorhinal cortex. *Nature* 446, 190–194.

- G**abbott, P.L.A., Warner, T.A., Jays, P.R.L., Salway, P., and Busby, S.J. (2005). Prefrontal cortex in the rat: projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers. *J. Comp. Neurol.* 492, 145–177.
- Gage, F.H. (1998). Discussion point Stem cells of the central nervous system. *Curr. Opin. Neurobiol.* 8, 671–676.
- Gage, F.H. (2000). Mammalian Neural Stem Cells. *Science* 287, 1433–1438.
- Gage, F.H., Coates, P.W., Palmer, T.D., Kuhn, H.G., Fisher, L.J., Suhonen, J.O., Peterson, D.A., Suhr, S.T., and Ray, J. (1995). Survival and differentiation of adult neuronal progenitor cells transplanted to the adult brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 92, 11879–11883.
- Gage, F.H., Kempermann, G., Palmer, T.D., Peterson, D.A., and Ray, J. (1998). Multipotent progenitor cells in the adult dentate gyrus. *J. Neurobiol.* 36, 249–266.
- Gagnon, S.A., and Wagner, A.D. (2016). Acute stress and episodic memory retrieval: neurobiological mechanisms and behavioral consequences. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1369, 55–75.
- Gallitano, A.L., Satvat, E., Gil, M., and Marrone, D.F. (2016). Distinct dendritic morphology across the blades of the rodent dentate gyrus. *Synapse* 70, 277–282.
- Gallo, F.T., Katche, C., Morici, J.F., Medina, J.H., and Weisstaub, N.V. (2018). Immediate Early Genes, Memory and Psychiatric Disorders: Focus on c-Fos, Egr1 and Arc. *Front. Behav. Neurosci.* 12.

- García-Cabezas, M.Á., and Barbas, H. (2017). Anterior Cingulate Pathways May Affect Emotions Through Orbitofrontal Cortex. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 27, 4891–4910.
- Garthe, A., Behr, J., and Kempermann, G. (2009). Adult-Generated Hippocampal Neurons Allow the Flexible Use of Spatially Precise Learning Strategies. *PLOS ONE* 4, e5464.
- Gaskin, S., Tardif, M., and Mumby, D.G. (2009). Patterns of retrograde amnesia for recent and remote incidental spatial learning in rats. *Hippocampus* 19, 1212–1221.
- Gathercole, S.E. (1995). Is nonword repetition a test of phonological memory or long-term knowledge? It all depends on the nonwords. *Mem. Cognit.* 23, 83–94.
- Ge, S., Goh, E.L.K., Sailor, K.A., Kitabatake, Y., Ming, G., and Song, H. (2006). GABA regulates synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain. *Nature* 439, 589–593.
- Ge, S., Yang, C., Hsu, K., Ming, G., and Song, H. (2007). A Critical Period for Enhanced Synaptic Plasticity in Newly Generated Neurons of the Adult Brain. *Neuron* 54, 559–566.
- Ge, S., Sailor, K.A., Ming, G., and Song, H. (2008). Synaptic integration and plasticity of new neurons in the adult hippocampus. *J. Physiol.* 586, 3759–3765.
- Gebara, E., Bonaguidi, M.A., Beckervordersandforth, R., Sultan, S., Udry, F., Gijss, P.-J., Lie, D.C., Ming, G.-L., Song, H., and Toni, N. (2016). Heterogeneity of Radial Glia-Like Cells in the Adult Hippocampus. *STEM CELLS* 34, 997–1010.
- Geinisman, Y. (2000). Structural Synaptic Modifications Associated with Hippocampal LTP and Behavioral Learning. *Cereb. Cortex* 10, 952–962.
- Geinisman, Y., deToledo-Morrell, L., and Morrell, F. (1991). Induction of long-term potentiation is associated with an increase in the number of axospinous synapses with segmented postsynaptic densities. *Brain Res.* 566, 77–88.
- Geinisman, Y., deToledo-Morrell, L., Morrell, F., Persina, I.S., and Rossi, M. (1992). Structural synaptic plasticity associated with the induction of long-term potentiation is preserved in the dentate gyrus of aged rats. *Hippocampus* 2, 445–456.
- Geinisman, Y., Berry, R.W., Disterhoft, J.F., Power, J.M., and Van der Zee, E.A. (2001). Associative learning elicits the formation of multiple-synapse boutons. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 21, 5568–5573.
- Genoux, D., Haditsch, U., Knobloch, M., Michalon, A., Storm, D., and Mansuy, I.M. (2002). Protein phosphatase 1 is a molecular constraint on learning and memory. *Nature* 418, 970–975.
- Gheusi, G., Lepousez, G., and Lledo, P.-M. (2013). Adult-born neurons in the olfactory bulb: integration and functional consequences. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 15, 49–72.
- Ghods-Sharifi, S., Haluk, D.M., and Floresco, S.B. (2008). Differential effects of inactivation of the orbitofrontal cortex on strategy set-shifting and reversal learning. *Neurobiol. Learn. Mem.* 89, 567–573.
- Gibson, E.J. (1963). Perceptual learning. *Annu. Rev. Psychol.* 14, 29–56.
- Giese, K.P., Fedorov, N.B., Filipkowski, R.K., and Silva, A.J. (1998). Autophosphorylation at Thr286 of the α Calcium-Calmodulin Kinase II in LTP and Learning. *Science* 279, 870–873.
- Gilbert, P.E., Kesner, R.P., and Lee, I. (2001). Dissociating hippocampal subregions: A double dissociation between dentate gyrus and CA1. *Hippocampus* 11, 626–636.
- Gil-Mohapel, J., Brocardo, P.S., Choquette, W., Gothard, R., Simpson, J.M., and Christie, B.R. (2013). Hippocampal neurogenesis levels predict WATERMAZE search strategies in the aging brain. *PLoS One* 8, e75125.
- 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.
- Glickstein, M. (1991). Cajal on the cerebral cortex: an annotated translation of the complete writings. *Med. Hist.* 35, 267–268.
- Gobet, F. (1998). Expert memory: a comparison of four theories. *Cognition* 66, 115–152.
- Gödde, K., Gschwend, O., Puchkov, D., Pfeffer, C.K., Carleton, A., and Jentsch, T.J. (2016). Disruption of Kcc2-dependent inhibition of olfactory bulb output neurons suggests its importance in odour discrimination. *Nat. Commun.* 7, 12043.
- Goh, J.J., and Manahan-Vaughan, D. (2013). Spatial object recognition enables endogenous LTD that curtails LTP in the mouse hippocampus. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 23, 1118–1125.

- Goldman, S.A., and Nottebohm, F. (1983). Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *80*, 2390–2394.
- Gómez, C., Briñón, J.G., Barbado, M.V., Weruaga, E., Valero, J., and Alonso, J.R. (2005). Heterogeneous targeting of centrifugal inputs to the glomerular layer of the main olfactory bulb. *J. Chem. Neuroanat.* *29*, 238–254.
- Gonçalves, J.T., Schafer, S.T., and Gage, F.H. (2016). Adult Neurogenesis in the Hippocampus: From Stem Cells to Behavior. *Cell* *167*, 897–914.
- Gonda, X. (2012). Basic pharmacology of NMDA receptors. *Curr. Pharm. Des.* *18*, 1558–1567.
- Goodman, T., Trouche, S., Massou, I., Verret, L., Zerwas, M., Roulet, P., and Rampon, C. (2010). Young hippocampal neurons are critical for recent and remote spatial memory in adult mice. *Neuroscience* *171*, 769–778.
- Goosens, K.A., and 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.
- Goshen, I., Brodsky, M., Prakash, R., Wallace, J., Gradinaru, V., Ramakrishnan, C., and Deisseroth, K. (2011). Dynamics of Retrieval Strategies for Remote Memories. *Cell* *147*, 678–689.
- Gottfried, J.A., Winston, J.S., and Dolan, R.J. (2006). Dissociable codes of odor quality and odorant structure in human piriform cortex. *Neuron* *49*, 467–479.
- Gould, E. (2007). How widespread is adult neurogenesis in mammals? *Nat. Rev. Neurosci.* *8*, 481–488.
- Gould, E., Tanapat, P., McEwen, B.S., Flügge, G., and Fuchs, E. (1998). Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *95*, 3168–3171.
- Gould, E., Reeves, A.J., Fallah, M., Tanapat, P., Gross, C.G., and Fuchs, E. (1999a). Hippocampal neurogenesis in adult Old World primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *96*, 5263–5267.
- Gould, E., Reeves, A.J., Graziano, M.S., and Gross, C.G. (1999b). Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* *286*, 548–552.
- Gould, E., Tanapat, P., Hastings, N.B., Shors, T.J., Gould, E., Tanapat, P., Hastings, N.B., Shors, T.J., Gould, E., Tanapat, P., et al. (1999c). Neurogenesis in adulthood: a possible role in learning. *Trends Cogn. Sci.* *3*, 186–192.
- Gould, E., Beylin, A., Tanapat, P., Reeves, A., and Shors, T.J. (1999d). Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat. Neurosci.* *2*, 260–265.
- Gould, E., Vail, N., Wagers, M., and Gross, C.G. (2001). Adult-generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *98*, 10910–10917.
- Goutagny, R., Loureiro, M., Jackson, J., Chaumont, J., Williams, S., Isope, P., Kelche, C., Cassel, J.-C., and Lecourtier, L. (2013). Interactions between the Lateral Habenula and the Hippocampus: Implication for Spatial Memory Processes. *Neuropsychopharmacology* *38*, 2418–2426.
- Gratzner, H.G. (1982). Monoclonal antibody to 5-bromo- and 5-iododeoxyuridine: A new reagent for detection of DNA replication. *Science* *218*, 474–475.
- Grelat, A., Benoit, L., Wagner, S., Moigneu, C., Lledo, P.-M., and Alonso, M. (2018). Adult-born neurons boost odor–reward association. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *115*, 2514–2519.
- Grieves, R.M., and Jeffery, K.J. (2017). The representation of space in the brain. *Behav. Processes* *135*, 113–131.
- Griffiths, D.P., and Clayton, N.S. (2001). Testing episodic memory in animals: A new approach. *Physiol. Behav.* *73*, 755–762.
- Gritti, A., Bonfanti, L., Doetsch, F., Caille, I., Alvarez-Buylla, A., Lim, D.A., Galli, R., Verdugo, J.M.G., Herrera, D.G., and Vescovi, A.L. (2002). Multipotent neural stem cells reside into the rostral extension and olfactory bulb of adult rodents. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *22*, 437–445.
- Groen, T. van, and Wyss, J.M. (1992). Connections of the retrosplenial dysgranular cortex in the rat. *J. Comp. Neurol.* *315*, 200–216.
- Groen, T.V., and Wyss, J.M. (1990). Extrinsic projections from area CA1 of the rat hippocampus: Olfactory, cortical, subcortical, and bilateral hippocampal formation projections. *J. Comp. Neurol.* *302*, 515–528.
- Gros, A., Auguste, A., Messaoudi, B., Garcia, S., Ravel, N., and Veyrac, A. (2019). Boosting remote episodic memory in rodents: Memory reactivation versus memory-modulating event. (Prague, République Tchèque), p.

- Gruart, A., Muñoz, M.D., and Delgado-García, J.M. (2006). Involvement of the CA3-CA1 synapse in the acquisition of associative learning in behaving mice. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 1077–1087.
- Gschwend, O., Abraham, N.M., Lagier, S., Begnaud, F., Rodriguez, I., and Carleton, A. (2015). Neuronal pattern separation in the olfactory bulb improves odor discrimination learning. *Nat. Neurosci.* 18, 1474–1482.
- Gu, Y., Arruda-Carvalho, M., Wang, J., Janoschka, S.R., Josselyn, S.A., Frankland, P.W., and Ge, S. (2012). Optical controlling reveals time-dependent roles for adult-born dentate granule cells. *Nat. Neurosci.* 15, 1700–1706.
- Guillery, B., Piolino, P., Desgranges, B., and Eustache, F. (2000). [The assessment of episodic memory: theory and practice]. *Therapie* 55, 445–453.
- Guzowski, J.F., Setlow, B., Wagner, E.K., and McGaugh, J.L. (2001). Experience-Dependent Gene Expression in the Rat Hippocampus after Spatial Learning: A Comparison of the Immediate-Early Genes Arc, c-fos, and zif268. *J. Neurosci.* 21, 5089–5098.
- H**, W., K., K., C., Q., T., K., and S., K. (2006). A decreased survival of proliferated cells in the hippocampus is associated with a decline in spatial memory in aged rats. *Neurosci. Lett.* 399, 171–174.
- Haberly, L.B. (2001). Parallel-distributed processing in olfactory cortex: new insights from morphological and physiological analysis of neuronal circuitry. *Chem. Senses* 26, 551–576.
- Haberly, L.B., and Price, J.L. (1977). The axonal projection patterns of the mitral and tufted cells of the olfactory bulb in the rat. *Brain Res.* 129, 152–157.
- Hack, I., Bancila, M., Loulier, K., Carroll, P., and Cremer, H. (2002). Reelin is a detachment signal in tangential chain-migration during postnatal neurogenesis. *Nat. Neurosci.* 5, 939–945.
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M.-B., and Moser, E.I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 436, 801–806.
- Halasy, K., and Somogyi, P. (1993). Subdivisions in the multiple GABAergic innervation of granule cells in the dentate gyrus of the rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* 5, 411–429.
- Hamilton, A. (1901). The division of differentiated cells in the central nervous system of the white rat. *J. Comp. Neurol.* 11, 297–320.
- Hamilton, L.K., Joppé, S.E., M Cochard, L., and Fernandes, K.J.L. (2013). Aging and neurogenesis in the adult forebrain: what we have learned and where we should go from here. *Eur. J. Neurosci.* 37, 1978–1986.
- Hamilton, T.J., Myggland, A., Duperreault, E., May, Z., Gallup, J., Powell, R.A., Schalomon, M., and Digweed, S.M. (2016). Episodic-like memory in zebrafish. *Anim. Cogn.* 19, 1071–1079.
- Hardt, O., and Nadel, L. (2018). Systems consolidation revisited, but not revised: The promise and limits of optogenetics in the study of memory. *Neurosci. Lett.* 680, 54–59.
- Hargreaves, E.L., Rao, G., Lee, I., and Knierim, J.J. (2005). Major Dissociation Between Medial and Lateral Entorhinal Input to Dorsal Hippocampus. *Science* 308, 1792–1794.
- Harlow, J.M. (1848). Passage of an Iron Rod through the Head. *Boston Med. Surg. J.* 39, 389–393.
- Harvey, C.D., and Svoboda, K. (2007). Locally dynamic synaptic learning rules in pyramidal neuron dendrites. *Nature* 450, 1195–1200.
- Haubrich, J., and Nader, K. (2018). Memory Reconsolidation. In *Behavioral Neuroscience of Learning and Memory*, R.E. Clark, and S.J. Martin, eds. (Cham: Springer International Publishing), pp. 151–176.
- Hebb, D.O. (1949). *The organization of behavior a neuropsychological theory.* (New York: Wiley).
- Heidbreder, C.A., and 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.
- Heilbronner, S.R., Rodriguez-Romaguera, J., Quirk, G.J., Groenewegen, H.J., and Haber, S.N. (2016). Circuit-Based Corticostriatal Homologies Between Rat and Primate. *Biol. Psychiatry* 80, 509–521.
- Helmstetter, F.J., and Bellgowan, P.S. (1994). Effects of muscimol applied to the basolateral amygdala on acquisition and expression of contextual fear conditioning in rats. *Behav. Neurosci.* 108, 1005–1009.

- Henke, K. (2010). A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. *Nat. Rev. Neurosci.* *11*, 523–532.
- Henri, V. (1900). Muller et Pilzecker Nouvelles recherches expérimentales sur la mémoire. *Année Psychol.* *7*, 573–598.
- Henze, D.A., Wittner, L., and Buzsáki, G. (2002). Single granule cells reliably discharge targets in the hippocampal CA3 network in vivo. *Nat. Neurosci.* *5*, 790–795.
- Herrera, D.G., Garcia-Verdugo, J.M., and Alvarez-Buylla, A. (1999). Adult-derived neural precursors transplanted into multiple regions in the adult brain. *Ann. Neurol.* *46*, 867–877.
- Hill, T.C., and Zito, K. (2013). LTP-Induced Long-Term Stabilization of Individual Nascent Dendritic Spines. *J. Neurosci.* *33*, 678–686.
- Holtmaat, A., and Svoboda, K. (2009). Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nat. Rev. Neurosci.* *10*, 647–658.
- Hoover, W.B., and Vertes, R.P. (2007). Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat. *Brain Struct. Funct.* *212*, 149–179.
- Hoover, W.B., and Vertes, R.P. (2011a). Projections of the medial orbital and ventral orbital cortex in the rat. *J. Comp. Neurol.* *519*, 3766–3801.
- Hoover, W.B., and Vertes, R.P. (2011b). Projections of the medial orbital and ventral orbital cortex in the rat. *J. Comp. Neurol.* *519*, 3766–3801.
- Horgusluoglu, E., Nudelman, K., Nho, K., and Saykin, A.J. (2017). Adult Neurogenesis and Neurodegenerative Diseases: A Systems Biology Perspective. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet.* *174*, 93–112.
- Howard, V., and Reed, M. (2004). *Unbiased Stereology: Three-Dimensional Measurement in Microscopy* (Garland Science).
- Hu, H., Tomasiewicz, H., Magnuson, T., and Rutishauser, U. (1996). The role of polysialic acid in migration of olfactory bulb interneuron precursors in the subventricular zone. *Neuron* *16*, 735–743.
- Hu, X., Huang, Q., Yang, X., and Xia, H. (2007). Differential regulation of AMPA receptor trafficking by neurabin-targeted synaptic protein phosphatase-1 in synaptic transmission and long-term depression in hippocampus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *27*, 4674–4686.
- Hua, K., Schindler, M.K., McQuail, J.A., Forbes, M.E., and Riddle, D.R. (2012). Regionally Distinct Responses of Microglia and Glial Progenitor Cells to Whole Brain Irradiation in Adult and Aging Rats. *PLOS ONE* *7*, e52728.
- Huart, C., Rombaux, P., and Hummel, T. (2019). Neural plasticity in developing and adult olfactory pathways – focus on the human olfactory bulb. *J. Bioenerg. Biomembr.* *51*, 77–87.
- Huckleberry, K.A., Shue, F., Copeland, T., Chitwood, R.A., Yin, W., and Drew, M.R. (2018). Dorsal and ventral hippocampal adult-born neurons contribute to context fear memory. *Neuropsychopharmacology* *43*, 2487–2496.
- Hughes, N.K., Price, C.J., and Banks, P.B. (2010). Predators Are Attracted to the Olfactory Signals of Prey. *PLOS ONE* *5*, e13114.
- Hunsaker, M.R., Fieldsted, P.M., Rosenberg, J.S., and Kesner, R.P. (2008a). Dissociating the roles of dorsal and ventral CA1 for the temporal processing of spatial locations, visual objects, and odors. *Behav. Neurosci.* *122*, 643–650.
- Hunsaker, M.R., Rosenberg, J.S., and Kesner, R.P. (2008b). The role of the dentate gyrus, CA3a,b, and CA3c for detecting spatial and environmental novelty. *Hippocampus* *18*, 1064–1073.
- Ibi, D., Takuma, K., Koike, H., Mizoguchi, H., Tsuritani, K., Kuwahara, Y., Kamei, H., Nagai, T., Yoneda, Y., Nabeshima, T., et al. (2008). Social isolation rearing-induced impairment of the hippocampal neurogenesis is associated with deficits in spatial memory and emotion-related behaviors in juvenile mice. *J. Neurochem.* *105*, 921–932.
- Ichikawa, T., and Hirata, Y. (1986). Organization of choline acetyltransferase-containing structures in the forebrain of the rat. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *6*, 281–292.
- Ikrar, T., Guo, N., He, K., Besnard, A., Levinson, S., Hill, A., Lee, H.-K., Hen, R., Xu, X., and Sahay, A. (2013). Adult neurogenesis modifies excitability of the dentate gyrus. *Front. Neural Circuits* *7*, 204.

- Illig, K.R. (2005). Projections from Orbitofrontal Cortex to Anterior Piriform Cortex in the Rat Suggest a Role in Olfactory Information Processing. *J. Comp. Neurol.* *488*, 224–231.
- Imayoshi, I., Sakamoto, M., Ohtsuka, T., Takao, K., Miyakawa, T., Yamaguchi, M., Mori, K., Ikeda, T., Itohara, S., and Kageyama, R. (2008a). Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain. *Nat. Neurosci.* *11*, 1153–1161.
- Imayoshi, I., Sakamoto, M., Ohtsuka, T., Takao, K., Miyakawa, T., Yamaguchi, M., Mori, K., Ikeda, T., Itohara, S., and Kageyama, R. (2008b). Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain. *Nat. Neurosci.* *11*, 1153–1161.
- Inostroza, M., Binder, S., and Born, J. (2013). Sleep-dependency of episodic-like memory consolidation in rats. *Behav. Brain Res.* *237*, 15–22.
- Isaac, J.T.R. (2003). Postsynaptic silent synapses: evidence and mechanisms. *Neuropharmacology* *45*, 450–460.
- Isaacson, J.S., and Strowbridge, B.W. (1998). Olfactory reciprocal synapses: dendritic signaling in the CNS. *Neuron* *20*, 749–761.
- Ito, M. (2009). Long-Term Depression: Cerebellum. In *Encyclopedia of Neuroscience*, L.R. Squire, ed. (Oxford: Academic Press), pp. 533–539.
- Ito, M., and Kano, M. (1982). Long-lasting depression of parallel fiber-Purkinje cell transmission induced by conjunctive stimulation of parallel fibers and climbing fibers in the cerebellar cortex. *Neurosci. Lett.* *33*, 253–258.
- Iwata, Y., Suzuki, K., Wakuda, T., Seki, N., Thanseem, I., Matsuzaki, H., Mamiya, T., Ueki, T., Mikawa, S., Sasaki, T., et al. (2008). Irradiation in Adulthood as a New Model of Schizophrenia. *PLOS ONE* *3*, e2283.
- Izquierdo, A. (2017). Functional Heterogeneity within Rat Orbitofrontal Cortex in Reward Learning and Decision Making. *J. Neurosci.* *37*, 10529–10540.
- Izquierdo, A., Suda, R.K., and Murray, E.A. (2005). Comparison of the Effects of Bilateral Orbital Prefrontal Cortex Lesions and Amygdala Lesions on Emotional Responses in Rhesus Monkeys. *J. Neurosci.* *25*, 8534–8542.
- Izquierdo, I., Quillfeldt, J.A., Zanatta, M.S., Quevedo, J., Schaeffer, E., Schmitz, P.K., and Medina, J.H. (1997). Sequential Role of Hippocampus and Amygdala, Entorhinal Cortex and Parietal Cortex in Formation and Retrieval of Memory for Inhibitory Avoidance in Rats. *Eur. J. Neurosci.* *9*, 786–793.
- J**aako-Movits, K., and Zharkovsky, A. (2005). Impaired fear memory and decreased hippocampal neurogenesis following olfactory bulbectomy in rats. *Eur. J. Neurosci.* *22*, 2871–2878.
- Jahr, C.E., and Nicoll, R.A. (1982). An intracellular analysis of dendrodendritic inhibition in the turtle in vitro olfactory bulb. *J. Physiol.* *326*, 213–234.
- James, W. (1890). *The Principles of Psychology* (Cosimo, Inc.).
- Jankowski, M.M., Islam, M.N., Wright, N.F., Vann, S.D., Erichsen, J.T., Aggleton, J.P., and O’Mara, S.M. (2014). Nucleus reuniens of the thalamus contains head direction cells. *ELife* *3*.
- Jeffery, K.J., and Hayman, R. (2004). Plasticity of the hippocampal place cell representation. *Rev. Neurosci.* *15*, 309–331.
- Jeltsch, H., Bertrand, F., Lazarus, C., and Cassel, J.-C. (2001). Cognitive Performances and Locomotor Activity Following Dentate Granule Cell Damage in Rats: Role of Lesion Extent and Type of Memory Tested. *Neurobiol. Learn. Mem.* *76*, 81–105.
- Jessberger, S., and Kempermann, G. (2003). Adult-born hippocampal neurons mature into activity-dependent responsiveness. *Eur. J. Neurosci.* *18*, 2707–2712.
- Ji, G., and Neugebauer, V. (2012). Modulation of medial prefrontal cortical activity using in vivo recordings and optogenetics. *Mol. Brain* *5*, 36.
- Jimenez, J.C., Berry, J.E., Lim, S.C., Ong, S.K., Kheirbek, M.A., and Hen, R. (2020). Contextual fear memory retrieval by correlated ensembles of ventral CA1 neurons. *Nat. Commun.* *11*, 3492.
- Jin, X. (2016). The role of neurogenesis during development and in the adult brain. *Eur. J. Neurosci.* *44*, 2291–2299.

- Jones, M.W., Errington, M.L., French, P.J., Fine, A., Bliss, T.V.P., Garel, S., Charnay, P., Bozon, B., Laroche, S., and Davis, S. (2001). A requirement for the immediate early gene Zif268 in the expression of late LTP and long-term memories. *Nat. Neurosci.* *4*, 289–296.
- Jones, S.V., Choi, D.C., Davis, M., and Ressler, K.J. (2008). Learning-Dependent Structural Plasticity in the Adult Olfactory Pathway. *J. Neurosci.* *28*, 13106–13111.
- Josselyn, S.A., and Tonegawa, S. (2020). Memory engrams: Recalling the past and imagining the future. *Science* *367*.
- Josselyn, S.A., Köhler, S., and Frankland, P.W. (2015). Finding the engram. *Nat. Rev. Neurosci.* *16*, 521–534.
- Jozet-Alves, C., Bertin, M., and Clayton, N.S. (2013). Evidence of episodic-like memory in cuttlefish. *Curr. Biol.* *23*, R1033–R1035.
- Julliard, A.-K., Al Koborssy, D., Fadool, D.A., and Palouzier-Paulignan, B. (2017). Nutrient Sensing: Another Chemosensitivity of the Olfactory System. *Front. Physiol.* *8*.
- Jung, M., Wiener, S., and McNaughton, B. (1994). Comparison of spatial firing characteristics of units in dorsal and ventral hippocampus of the rat. *J. Neurosci.* *14*, 7347–7356.
- K**am, M., Curtis, M.A., McGlashan, S.R., Connor, B., Nannmark, U., and Faull, R.L.M. (2009). The cellular composition and morphological organization of the rostral migratory stream in the adult human brain. *J. Chem. Neuroanat.* *37*, 196–205.
- Kaneko, N., Okano, H., and Sawamoto, K. (2006). Role of the cholinergic system in regulating survival of newborn neurons in the adult mouse dentate gyrus and olfactory bulb. *Genes Cells Devoted Mol. Cell. Mech.* *11*, 1145–1159.
- Kaneko, N., Sawada, M., and Sawamoto, K. (2017). Mechanisms of neuronal migration in the adult brain. *J. Neurochem.* *141*, 835–847.
- Kaplan, M.S. (1981). Neurogenesis in the 3-month-old rat visual cortex. *J. Comp. Neurol.* *195*, 323–338.
- Kaplan, M.S., and Bell, D.H. (1984). Mitotic neuroblasts in the 9-day-old and 11-month-old rodent hippocampus. *J. Neurosci.* *4*, 1429–1441.
- Kaplan, M.S., and Hinds, J.W. (1977). Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science* *197*, 1092–1094.
- Kaplan, M.S., McNelly, N.A., and Hinds, J.W. (1985). Population dynamics of adult-formed granule neurons of the rat olfactory bulb. *J. Comp. Neurol.* *239*, 117–125.
- Kart-Teke, E., De Souza Silva, M.A., Huston, J.P., and Dere, E. (2006). Wistar rats show episodic-like memory for unique experiences. *Neurobiol. Learn. Mem.* *85*, 173–182.
- Katagiri, H., Pallotto, M., Nissant, A., Murray, K., Sassoè-Pognetto, M., and Lledo, P.-M. (2011). Dynamic development of the first synapse impinging on adult-born neurons in the olfactory bulb circuit. *Neural Syst. Circuits* *1*, 6.
- Katche, C., and Medina, J.H. (2017). Requirement of an Early Activation of BDNF/c-Fos Cascade in the Retrosplenial Cortex for the Persistence of a Long-Lasting Aversive Memory. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* *27*, 1060–1067.
- Katche, C., Dorman, G., Slipczuk, L., Cammarota, M., and Medina, J.H. (2013a). Functional integrity of the retrosplenial cortex is essential for rapid consolidation and recall of fear memory. *Learn. Mem.* *20*, 170–173.
- Katche, C., Dorman, G., Gonzalez, C., Kramar, C.P., Slipczuk, L., Rossato, J.I., Cammarota, M., and Medina, J.H. (2013b). On the role of retrosplenial cortex in long-lasting memory storage. *Hippocampus* *23*, 295–302.
- Kedrov, A.V., Mineyeva, O.A., Enikolopov, G.N., and Anokhin, K.V. (2019). Involvement of Adult-born and Preexisting Olfactory Bulb and Dentate Gyrus Neurons in Single-trial Olfactory Memory Acquisition and Retrieval. *Neuroscience* *422*, 75–87.
- Kee, N., Teixeira, C.M., Wang, A.H., and Frankland, P.W. (2007). Preferential incorporation of adult-generated granule cells into spatial memory networks in the dentate gyrus. *Nat. Neurosci.* *10*, 355–362.
- Kelly, Á., Laroche, S., and Davis, S. (2003). Activation of Mitogen-Activated Protein Kinase/Extracellular Signal-Regulated Kinase in Hippocampal Circuitry Is Required for Consolidation and Reconsolidation of Recognition Memory. *J. Neurosci.* *23*, 5354–5360.

- Kelsch, W., Mosley, C.P., Lin, C.-W., and Lois, C. (2007). Distinct Mammalian Precursors Are Committed to Generate Neurons with Defined Dendritic Projection Patterns. *PLOS Biol.* *5*, e300.
- Kelsch, W., Lin, C.-W., and Lois, C. (2008). Sequential development of synapses in dendritic domains during adult neurogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *105*, 16803–16808.
- Kelsch, W., Lin, C.-W., Mosley, C.P., and Lois, C. (2009). A critical period for activity-dependent synaptic development during olfactory bulb adult neurogenesis. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *29*, 11852–11858.
- Kelsch, W., Sim, S., and Lois, C. (2010). Watching Synaptogenesis in the Adult Brain. *Annu. Rev. Neurosci.* *33*, 131–149.
- Kelsch, W., Li, Z., Eliava, M., Goengrich, C., and Monyer, H. (2012). GluN2B-Containing NMDA Receptors Promote Wiring of Adult-Born Neurons into Olfactory Bulb Circuits. *J. Neurosci.* *32*, 12603–12611.
- Kemp, A., and Manahan-Vaughan, D. (2007). Hippocampal long-term depression: master or minion in declarative memory processes? *Trends Neurosci.* *30*, 111–118.
- Kemp, A., Tischmeyer, W., and Manahan-Vaughan, D. (2013). Learning-facilitated long-term depression requires activation of the immediate early gene, c-fos, and is transcription dependent. *Behav. Brain Res.* *254*, 83–91.
- Kempermann, G., and Gage, F.H. (1998). Closer to neurogenesis in adult humans. *Nat. Med.* *4*, 555–557.
- Kempermann, G., and Gage, F.H. (2002a). Genetic influence on phenotypic differentiation in adult hippocampal neurogenesis. *Dev. Brain Res.* *134*, 1–12.
- Kempermann, G., and Gage, F.H. (2002b). Genetic determinants of adult hippocampal neurogenesis correlate with acquisition, but not probe trial performance, in the water maze task. *Eur. J. Neurosci.* *16*, 129–136.
- Kempermann, G., Kuhn, H.G., and Gage, F.H. (1997). More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* *386*, 493–495.
- Kempermann, G., Gast, D., Kronenberg, G., Yamaguchi, M., and Gage, F.H. (2003). Early determination and long-term persistence of adult-generated new neurons in the hippocampus of mice. *Dev. Camb. Engl.* *130*, 391–399.
- Kempermann, G., Jessberger, S., Steiner, B., and Kronenberg, G. (2004). Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends Neurosci.* *27*, 447–452.
- Kempermann, G., Gage, F.H., Aigner, L., Song, H., Curtis, M.A., Thuret, S., Kuhn, H.G., Jessberger, S., Frankland, P.W., Cameron, H.A., et al. (2018). Human Adult Neurogenesis: Evidence and Remaining Questions. *Cell Stem Cell* *23*, 25–30.
- Kentros, C. (2006). Hippocampal place cells: The “where” of episodic memory? *Hippocampus* *16*, 743–754.
- Kerloch, T., Clavreul, S., Goron, A., Arous, D.N., and Pacary, E. (2019). Dentate Granule Neurons Generated During Perinatal Life Display Distinct Morphological Features Compared With Later-Born Neurons in the Mouse Hippocampus. *Cereb. Cortex* *29*, 3527–3539.
- Kermen, F., Midroit, M., Kuczewski, N., Forest, J., Thévenet, M., Sacquet, J., Benetollo, C., Richard, M., Didier, A., and Mandairon, N. (2016). Topographical representation of odor hedonics in the olfactory bulb. *Nat. Neurosci.* *19*, 876–878.
- Kersten, M., Rabbe, T., Blome, R., Porath, K., Sellmann, T., Bien, C.G., Köhling, R., and Kirschstein, T. (2019). Novel Object Recognition in Rats With NMDAR Dysfunction in CA1 After Stereotactic Injection of Anti-NMDAR Encephalitis Cerebrospinal Fluid. *Front. Neurol.* *10*.
- Keverne, E.B. (2004). Importance of olfactory and vomeronasal systems for male sexual function. *Physiol. Behav.* *83*, 177–187.
- Kheirbek, M.A., Tannenholz, L., and Hen, R. (2012). NR2B-dependent plasticity of adult-born granule cells is necessary for context discrimination. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *32*, 8696–8702.
- Kheirbek, M.A., Drew, L.J., Burghardt, N.S., Costantini, D.O., Tannenholz, L., Ahmari, S.E., Zeng, H., Fenton, A.A., and Hen, R. (2013). Differential control of learning and anxiety along the dorso-ventral axis of the dentate gyrus. *Neuron* *77*, 955–968.
- Kilpatrick, L., and Cahill, L. (2003). Amygdala modulation of parahippocampal and frontal regions during emotionally influenced memory storage. *NeuroImage* *20*, 2091–2099.
- Kim, J.J., and Fanselow, M.S. (1992). Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science* *256*, 675–677.

- Kim, W.B., and Cho, J.-H. (2017). Synaptic Targeting of Double-Projecting Ventral CA1 Hippocampal Neurons to the Medial Prefrontal Cortex and Basal Amygdala. *J. Neurosci.* *37*, 4868–4882.
- Kim, J.J., Clark, R.E., and Thompson, R.F. (1995). Hippocampectomy impairs the memory of recently, but not remotely, acquired trace eyeblink conditioned responses. *Behav. Neurosci.* *109*, 195–203.
- Kirk, R.A., Redmon, S.N., and Kesner, R.P. (2017). The ventral dentate gyrus mediates pattern separation for reward value. *Behav. Neurosci.* *131*, 42–45.
- Kitamura, T., Saitoh, Y., Takashima, N., Murayama, A., Niibori, Y., Ageta, H., Sekiguchi, M., Sugiyama, H., and Inokuchi, K. (2009). Adult Neurogenesis Modulates the Hippocampus-Dependent Period of Associative Fear Memory. *Cell* *139*, 814–827.
- Kitamura, T., Ogawa, S.K., Roy, D.S., Okuyama, T., Morrissey, M.D., Smith, L.M., Redondo, R.L., and Tonegawa, S. (2017). Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science* *356*, 73–78.
- Kjelstrup, K.B., Solstad, T., Brun, V.H., Hafting, T., Leutgeb, S., Witter, M.P., Moser, E.I., and Moser, M.-B. (2008). Finite Scale of Spatial Representation in the Hippocampus. *Science* *321*, 140–143.
- Klempin, F., and Kempermann, G. (2007). Adult hippocampal neurogenesis and aging. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* *257*, 271–280.
- Knierim, J.J. (2015). The hippocampus. *Curr. Biol.* *25*, R1116–R1121.
- Knoth, R., Singec, I., Ditter, M., Pantazis, G., Capetian, P., Meyer, R.P., Horvat, V., Volk, B., and Kempermann, G. (2010). Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0 to 100 years. *PLoS One* *5*, e8809.
- Kobayakawa, K., Kobayakawa, R., Matsumoto, H., Oka, Y., Imai, T., Ikawa, M., Okabe, M., Ikeda, T., Itohara, S., Kikusui, T., et al. (2007). Innate versus learned odour processing in the mouse olfactory bulb. *Nature* *450*, 503–508.
- Kohler, S.J., Williams, N.I., Stanton, G.B., Cameron, J.L., and Greenough, W.T. (2011). Maturation time of new granule cells in the dentate gyrus of adult macaque monkeys exceeds six months. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *108*, 10326–10331.
- Koizumi, H., Higginbotham, H., Poon, T., Tanaka, T., Brinkman, B.C., and Gleeson, J.G. (2006). Doublecortin maintains bipolar shape and nuclear translocation during migration in the adult forebrain. *Nat. Neurosci.* *9*, 779–786.
- Kokoeva, M.V., Yin, H., and Flier, J.S. (2005). Neurogenesis in the Hypothalamus of Adult Mice: Potential Role in Energy Balance. *Science* *310*, 679–683.
- Kokoeva, M.V., Yin, H., and Flier, J.S. (2007). Evidence for constitutive neural cell proliferation in the adult murine hypothalamus. *J. Comp. Neurol.* *505*, 209–220.
- Komorowski, R.W., Garcia, C.G., Wilson, A., Hattori, S., Howard, M.W., and Eichenbaum, H. (2013). Ventral Hippocampal Neurons Are Shaped by Experience to Represent Behaviorally Relevant Contexts. *J. Neurosci.* *33*, 8079–8087.
- Koo, J.W., Park, C.H., Choi, S.H., Kim, N.J., Kim, H.-S., Choe, J.C., and Suh, Y.-H. (2003). Postnatal environment can counteract prenatal effects on cognitive ability, cell proliferation, and synaptic protein expression. *FASEB J.* *17*, 1–27.
- Kornack, D.R., and Rakic, P. (1999). Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *96*, 5768–5773.
- Kornack, D.R., and Rakic, P. (2001a). Cell Proliferation Without Neurogenesis in Adult Primate Neocortex. *Science* *294*, 2127–2130.
- Kornack, D.R., and Rakic, P. (2001b). The generation, migration, and differentiation of olfactory neurons in the adult primate brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *98*, 4752–4757.
- Korsching, S. (2002). Olfactory maps and odor images. *Curr. Opin. Neurobiol.* *12*, 387–392.
- Kosaka, T., and Kosaka, K. (2004). Neuronal gap junctions between intraglomerular mitral/tufted cell dendrites in the mouse main olfactory bulb. *Neurosci. Res.* *49*, 373–378.
- Kosaka, T., and Kosaka, K. (2011). “Interneurons” in the olfactory bulb revisited. *Neurosci. Res.* *69*, 93–99.
- Krettek, J.E., and Price, J.L. (1977). Projections from the amygdaloid complex and adjacent olfactory structures to the entorhinal cortex and to the subiculum in the rat and cat. *J. Comp. Neurol.* *172*, 723–752.
- Kriegstein, A., and Alvarez-Buylla, A. (2009). The Glial Nature of Embryonic and Adult Neural Stem Cells. *Annu. Rev. Neurosci.* *32*, 149–184.

- Kronenberg, G., Reuter, K., Steiner, B., Brandt, M.D., Jessberger, S., Yamaguchi, M., and Kempermann, G. (2003). Subpopulations of proliferating cells of the adult hippocampus respond differently to physiologic neurogenic stimuli. *J. Comp. Neurol.* *467*, 455–463.
- Kuhl, B.A., and Wagner, A.D. (2009). Strategic Control of Memory. *Encycl. Neurosci.* 437–444.
- Kuhn, H.G., Dickinson-Anson, H., and Gage, F.H. (1996). Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *16*, 2027–2033.
- Kuhn, H.G., Biebl, M., Wilhelm, D., Li, M., Friedlander, R.M., and Winkler, J. (2005). Increased generation of granule cells in adult Bcl-2-overexpressing mice: a role for cell death during continued hippocampal neurogenesis. *Eur. J. Neurosci.* *22*, 1907–1915.
- Kullmann, D.M. (2003). Silent synapses: what are they telling us about long-term potentiation? *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* *358*, 727–733.
- Kuo, L.J., and Yang, L.-X. (2008). Gamma-H2AX - a novel biomarker for DNA double-strand breaks. *Vivo Athens Greece* *22*, 305–309.
- Kvitsiani, D., Ranade, S., Hangya, B., Taniguchi, H., Huang, J.Z., and Kepecs, A. (2013). Distinct behavioural and network correlates of two interneuron types in prefrontal cortex. *Nature* *498*, 363–366.
- Kwapis, J.L., Jarome, T.J., Lee, J.L., and Helmstetter, F.J. (2015). The retrosplenial cortex is involved in the formation of memory for context and trace fear conditioning. *Neurobiol. Learn. Mem.* *123*, 110–116.
- L**aLumiere, R.T., McGaugh, J.L., and McIntyre, C.K. (2017). Emotional Modulation of Learning and Memory: Pharmacological Implications. *Pharmacol. Rev.* *69*, 236–255.
- Lamprecht, R., and LeDoux, J. (2004). Structural plasticity and memory. *Nat. Rev. Neurosci.* *5*, 45–54.
- Laroche, S. (2010). Mécanismes cellulaires et moléculaires de la mémoire. *Biol. Aujourd'hui* *204*, 93–102.
- Laroche, S., Errington, M.L., Lynch, M.A., and Bliss, T.V.P. (1987). Increase in [3H]glutamate release from slices of dentate gyrus and hippocampus following classical conditioning in the rat. *Behav. Brain Res.* *25*, 23–29.
- Laroche, S., Doyere, V., and Bloch, V. (1989). Linear relation between the magnitude of long-term potentiation in the dentate gyrus and associative learning in the rat. A demonstration using commissural inhibition and local infusion of an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist. *Neuroscience* *28*, 375–386.
- 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.
- Laudien, J.H., Wencker, S., Ferstl, R., and Pause, B.M. (2008). Context effects on odor processing: an event-related potential study. *NeuroImage* *41*, 1426–1436.
- Laurent, G., Stopfer, M., Friedrich, R.W., Rabinovich, M.I., Volkovskii, A., and Abarbanel, H.D. (2001). Odor encoding as an active, dynamical process: experiments, computation, and theory. *Annu. Rev. Neurosci.* *24*, 263–297.
- Lavado, A., Lagutin, O.V., Chow, L.M.L., Baker, S.J., and Oliver, G. (2010). Prox1 Is required for granule cell maturation and intermediate progenitor maintenance during brain neurogenesis. *PLoS Biol.* *8*, 43–44.
- Lavenex, P., and Amaral, D.G. (2000). Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity. *Hippocampus* *10*, 420–430.
- Lawrence, J.J., and McBain, C.J. (2003). Interneuron Diversity series: Containing the detonation – feedforward inhibition in the CA3 hippocampus. *Trends Neurosci.* *26*, 631–640.
- Lazarini, F., Mouthon, M.-A., Gheusi, G., Chaumont, F. de, Olivo-Marin, J.-C., Lamarque, S., Abrous, D.N., Boussin, F.D., and Lledo, P.-M. (2009). Cellular and Behavioral Effects of Cranial Irradiation of the Subventricular Zone in Adult Mice. *PLOS ONE* *4*, e7017.
- Lechner, H.A., Squire, L.R., and Byrne, J.H. (1999). 100 Years of Consolidation— Remembering Müller and Pilzecker. *Learn. Mem.* *6*, 77–87.
- LeDoux, J.E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annu. Rev. Neurosci.* *23*, 155–184.

- Lee, A.K., and Wilson, M.A. (2002). Memory of Sequential Experience in the Hippocampus during Slow Wave Sleep. *Neuron* 36, 1183–1194.
- Lee, H., and Thuret, S. (2018). Adult Human Hippocampal Neurogenesis: Controversy and Evidence. *Trends Mol. Med.* 24, 521–522.
- Lee, I., and Kesner, R.P. (2004). Encoding versus retrieval of spatial memory: double dissociation between the dentate gyrus and the perforant path inputs into CA3 in the dorsal hippocampus. *Hippocampus* 14, 66–76.
- Lehmann, H., Lacanilao, S., and Sutherland, R.J. (2007). Complete or partial hippocampal damage produces equivalent retrograde amnesia for remote contextual fear memories. *Eur. J. Neurosci.* 25, 1278–1286.
- Lemaire, V., Koehl, M., Le Moal, M., and Abrous, D.N. (2000). Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 11032–11037.
- Lemaire, V., Tronel, S., Montaron, M.-F., Fabre, A., Dugast, E., and Abrous, D.N. (2012). Long-Lasting Plasticity of Hippocampal Adult-Born Neurons. *J. Neurosci.* 32, 3101–3108.
- Lemasson, M., Saghatelian, A., Olivo-Marin, J.-C., and Lledo, P.-M. (2005). Neonatal and adult neurogenesis provide two distinct populations of newborn neurons to the mouse olfactory bulb. *J. Neurosci.* 25, 6816–6825.
- Lepousez, G., Valley, M.T., and Lledo, P.-M. (2013). The impact of adult neurogenesis on olfactory bulb circuits and computations. *Annu. Rev. Physiol.* 75, 339–363.
- Lepousez, G., Nissant, A., Bryant, A.K., Gheusi, G., Greer, C.A., and Lledo, P.-M. (2014). Olfactory learning promotes input-specific synaptic plasticity in adult-born neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111, 13984–13989.
- Lepousez, G., Nissant, A., and Lledo, P.-M. (2015). Adult neurogenesis and the future of the rejuvenating brain circuits. *Neuron* 86, 387–401.
- Lerma, J., and Marques, J.M. (2013). Kainate receptors in health and disease. *Neuron* 80, 292–311.
- Lesburguères, E., Gobbo, O.L., Alaux-Cantin, S., Hambucken, A., Trifilieff, P., and Bontempi, B. (2011). Early Tagging of Cortical Networks Is Required for the Formation of Enduring Associative Memory. *Science* 331, 924–928.
- Leuner, B., Falduto, J., and Shors, T.J. (2003). Associative Memory Formation Increases the Observation of Dendritic Spines in the Hippocampus. *J. Neurosci.* 23, 659–665.
- Leuner, B., Mendolia-Loffredo, S., Kozorovitskiy, Y., Samburg, D., Gould, E., and Shors, T.J. (2004). Learning enhances the survival of new neurons beyond the time when the hippocampus is required for memory. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 24, 7477–7481.
- Leuner, B., Waddell, J., Gould, E., and Shors, T.J. (2006). Temporal discontinuity is neither necessary nor sufficient for learning-induced effects on adult neurogenesis. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 13437–13442.
- Leuner, B., Kozorovitskiy, Y., Gross, C.G., and Gould, E. (2007). Diminished adult neurogenesis in the marmoset brain precedes old age. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 17169–17173.
- Leutgeb, S., and Leutgeb, J.K. (2007). Pattern separation, pattern completion, and new neuronal codes within a continuous CA3 map. *Learn. Mem.* 14, 745–757.
- Levine, B., Turner, G.R., Tisserand, D., Hevenor, S.J., Graham, S.J., and McIntosh, A.R. (2004). The functional neuroanatomy of episodic and semantic autobiographical remembering: a prospective functional MRI study. *J. Cogn. Neurosci.* 16, 1633–1646.
- Lévy, F., Batailler, M., Meurisse, M., and Migaud, M. (2017). Adult Neurogenesis in Sheep: Characterization and Contribution to Reproduction and Behavior. *Front. Neurosci.* 11.
- Li, Q., and Liberles, S.D. (2015). Aversion and attraction through olfaction. *Curr. Biol. CB* 25, R120–R129.
- Li, G., Fang, L., Fernández, G., and Pleasure, S.J. (2013). The Ventral Hippocampus Is the Embryonic Origin for Adult Neural Stem Cells in the Dentate Gyrus. *Neuron* 78, 658–672.
- Li, W.L., Chu, M.W., Wu, A., Suzuki, Y., Imayoshi, I., and Komiyama, T. (2018). Adult-born neurons facilitate olfactory bulb pattern separation during task engagement. *ELife* 7, e33006.
- Lim, D.A., and Alvarez-Buylla, A. (2014). Adult neural stem cells stake their ground. *Trends Neurosci.* 37, 563–571.
- Lim, D.A., and Alvarez-Buylla, A. (2016). The Adult Ventricular–Subventricular Zone (V-SVZ) and Olfactory Bulb (OB) Neurogenesis. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 8, a018820.

- Linster, C., and Cleland, T.A. (2002). Cholinergic modulation of sensory representations in the olfactory bulb. *Neural Netw. Off. J. Int. Neural Netw. Soc.* *15*, 709–717.
- Linster, C., Johnson, B.A., Yue, E., Morse, A., Xu, Z., Hingco, E.E., Choi, Y., Choi, M., Messiha, A., and Leon, M. (2001). Perceptual Correlates of Neural Representations Evoked by Odorant Enantiomers. *J. Neurosci.* *21*, 9837–9843.
- Linster, C., Johnson, B.A., Morse, A., Yue, E., and Leon, M. (2002). Spontaneous versus Reinforced Olfactory Discriminations. *J. Neurosci.* *22*, 6842–6845.
- Lisman, J. (2017). Glutamatergic synapses are structurally and biochemically complex because of multiple plasticity processes: long-term potentiation, long-term depression, short-term potentiation and scaling. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* *372*.
- Little, J.P., and Carter, A.G. (2012). Subcellular synaptic connectivity of layer 2 pyramidal neurons in the medial prefrontal cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *32*, 12808–12819.
- Little, J.P., and Carter, A.G. (2013). Synaptic Mechanisms Underlying Strong Reciprocal Connectivity between the Medial Prefrontal Cortex and Basolateral Amygdala. *J. Neurosci.* *33*, 15333–15342.
- Liu, S., Wang, J., Zhu, D., Fu, Y., Lukowiak, K., and Lu, Y.M. (2003). Generation of functional inhibitory neurons in the adult rat hippocampus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *23*, 732–736.
- Liu, X., Wang, Q., Haydar, T.F., and Bordey, A. (2005). Nonsynaptic GABA signaling in postnatal subventricular zone controls proliferation of GFAP-expressing progenitors. *Nat. Neurosci.* *8*, 1179–1187.
- Liu, X., Ramirez, S., Pang, P.T., Puryear, C.B., Govindarajan, A., Deisseroth, K., and Tonegawa, S. (2012). Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall. *Nature* *484*, 381–385.
- Liu, Z., Chen, Z., Shang, C., Yan, F., Shi, Y., Zhang, J., Qu, B., Han, H., Wang, Y., Li, D., et al. (2017). IGF1-Dependent Synaptic Plasticity of Mitral Cells in Olfactory Memory during Social Learning. *Neuron* *95*, 106–122.e5.
- Livneh, Y., and Mizrahi, A. (2011). Long-term changes in the morphology and synaptic distributions of adult-born neurons. *J. Comp. Neurol.* *519*, 2212–2224.
- Livneh, Y., Feinstein, N., Klein, M., and Mizrahi, A. (2009). Sensory input enhances synaptogenesis of adult-born neurons. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *29*, 86–97.
- Lledo, P.-M., Alonso, M., and Grubb, M.S. (2006). Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat. Rev. Neurosci.* *7*, 179–193.
- Llorens-Martín, M., Rábano, A., and Ávila, J. (2015). The Ever-Changing Morphology of Hippocampal Granule Neurons in Physiology and Pathology. *Front. Neurosci.* *9*, 526.
- Lloyd, D.P.C. (1949). Post-tetanic potentiation of response in monosynaptic reflex pathways of the spinal cord. *J. Gen. Physiol.* *33*, 147–170.
- Lois, C., and Alvarez-Buylla, A. (1994). Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science* *264*, 1145–1148.
- Lois, C., García-Verdugo, J.-M., and Alvarez-Buylla, A. (1996). Chain Migration of Neuronal Precursors. *Science* *271*, 978–981.
- Lopez, J., de Vasconcelos, A.P., and Cassel, J.-C. (2008). Environmental cue saliency influences the vividness of a remote spatial memory in rats. *Neurobiol. Learn. Mem.* *90*, 285–289.
- Lopez, J., Herbeaux, K., Cosquer, B., Engeln, M., Muller, C., Lazarus, C., Kelche, C., Bontempi, B., Cassel, J.-C., and Vasconcelos, A.P. de (2012). Context-dependent modulation of hippocampal and cortical recruitment during remote spatial memory retrieval. *Hippocampus* *22*, 827–841.
- Lötsch, J., Schaeffeler, E., Mittelbronn, M., Winter, S., Gudziol, V., Schwarzacher, S.W., Hummel, T., Doehring, A., Schwab, M., and Ultsch, A. (2014). Functional genomics suggest neurogenesis in the adult human olfactory bulb. *Brain Struct. Funct.* *219*, 1991–2000.
- Loureiro, M., Achargui, R., Flakowski, J., Zessen, R.V., Stefanelli, T., Pascoli, V., and Lüscher, C. (2019). Social transmission of food safety depends on synaptic plasticity in the prefrontal cortex. *Science* *364*, 991–995.
- Lu, L., Bao, G., Chen, H., Xia, P., Fan, X., Zhang, J., Pei, G., and Ma, L. (2003). Modification of hippocampal neurogenesis and neuroplasticity by social environments. *Exp. Neurol.* *183*, 600–609.

- Lucassen, P.J., Toni, N., Kempermann, G., Frisen, J., Gage, F.H., and Swaab, D.F. (2019). Limits to human neurogenesis—really? *Mol. Psychiatry* 1–3.
- Lucassen, P.J., Fitzsimons, C.P., Salta, E., and Maletic-Savatic, M. (2020). Adult neurogenesis, human after all (again): Classic, optimized, and future approaches. *Behav. Brain Res.* 381, 112458.
- Luna, V.M., Anacker, C., Burghardt, N.S., Khandaker, H., Andreu, V., Millette, A., Leary, P., Ravenelle, R., Jimenez, J.C., Mastrodonato, A., et al. (2019). Adult-born hippocampal neurons bidirectionally modulate entorhinal inputs into the dentate gyrus. *Science* 364, 578–583.
- Luskin, M.B. (1993). Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron* 11, 173–189.
- Luskin, M.B., and Price, J.L. (1983). The topographic organization of associational fibers of the olfactory system in the rat, including centrifugal fibers to the olfactory bulb. *J. Comp. Neurol.* 216, 264–291.
- Lux, V., Atucha, E., Kitsukawa, T., and Sauvage, M.M. (2016). Imaging a memory trace over half a life-time in the medial temporal lobe reveals a time-limited role of CA3 neurons in retrieval. *ELife* 5, e11862.
- Luzzati, F., Marchis, S.D., Fasolo, A., and Peretto, P. (2006). Neurogenesis in the Caudate Nucleus of the Adult Rabbit. *J. Neurosci.* 26, 609–621.
- Lyons, D.M., Buckmaster, P.S., Lee, A.G., Wu, C., Mitra, R., Duffey, L.M., Buckmaster, C.L., Her, S., Patel, P.D., and Schatzberg, A.F. (2010). Stress coping stimulates hippocampal neurogenesis in adult monkeys. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 14823–14827.
- Lyttle, D., Gereke, B., Lin, K.K., and Fellous, J.-M. (2013). Spatial scale and place field stability in a grid-to-place cell model of the dorsoventral axis of the hippocampus. *Hippocampus* 23, 729–744.

Ma, M. (2007). Encoding Olfactory Signals via Multiple Chemosensory Systems. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 42, 463–480.

- Ma, D.K., Kim, W.R., Ming, G., and Song, H. (2009). Activity-dependent Extrinsic Regulation of Adult Olfactory Bulb and Hippocampal Neurogenesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1170, 664–673.
- Macklis, J.D. (2012). Human Adult Olfactory Bulb Neurogenesis? Novelty Is the Best Policy. *Neuron* 74, 595–596.
- Madsen, T.M., Kristjansen, P.E.G., Bolwig, T.G., and Wörtwein, G. (2003). Arrested neuronal proliferation and impaired hippocampal function following fractionated brain irradiation in the adult rat. *Neuroscience* 119, 635–642.
- Magavi, S.S.P., Mitchell, B.D., Szentirmai, O., Carter, B.S., and Macklis, J.D. (2005). Adult-Born and Preexisting Olfactory Granule Neurons Undergo Distinct Experience-Dependent Modifications of their Olfactory Responses In Vivo. *J. Neurosci.* 25, 10729–10739.
- Maharjan, D.M., Dai, Y.Y., Glantz, E.H., and Jadhav, S.P. (2018). Disruption of dorsal hippocampal - prefrontal interactions using chemogenetic inactivation impairs spatial learning. *Neurobiol. Learn. Mem.* 155, 351–360.
- Maingret, N., Girardeau, G., Todorova, R., Goutier, M., and Zugaro, M. (2016). Hippocampo-cortical coupling mediates memory consolidation during sleep. *Nat. Neurosci.* 19, 959–964.
- Makino, H., and Malinow, R. (2009). AMPA receptor incorporation into synapses during LTP: the role of lateral movement and exocytosis. *Neuron* 64, 381–390.
- Malinow, R. (2003). AMPA receptor trafficking and long-term potentiation. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 358, 707–714.
- Malinow, R., Mainen, Z.F., and Hayashi, Y. (2000). LTP mechanisms: from silence to four-lane traffic. *Curr. Opin. Neurobiol.* 10, 352–357.
- Malnic, B., Hirono, J., Sato, T., and Buck, L.B. (1999). Combinatorial Receptor Codes for Odors. *Cell* 96, 713–723.
- Malvaut, S., and Saghatelian, A. (2016). The Role of Adult-Born Neurons in the Constantly Changing Olfactory Bulb Network. *Neural Plast.* 2016, 1614329.
- Mandairon, N., Ferretti, C.J., Stack, C.M., Rubin, D.B., Cleland, T.A., and Linster, C. (2006a). Cholinergic modulation in the olfactory bulb influences spontaneous olfactory discrimination in adult rats. *Eur. J. Neurosci.* 24, 3234–3244.

- Mandaïron, N., Sacquet, J., Jourdan, F., and Didier, A. (2006b). Long-term fate and distribution of newborn cells in the adult mouse olfactory bulb: Influences of olfactory deprivation. *Neuroscience* *141*, 443–451.
- Mandaïron, N., Peace, S., Karnow, A., Kim, J., Ennis, M., and Linster, C. (2008). Noradrenergic modulation in the olfactory bulb influences spontaneous and reward-motivated discrimination, but not the formation of habituation memory. *Eur. J. Neurosci.* *27*, 1210–1219.
- Mandaïron, N., Sultan, S., Nouvian, M., Sacquet, J., and Didier, A. (2011). Involvement of Newborn Neurons in Olfactory Associative Learning? The Operant or Non-operant Component of the Task Makes All the Difference. *J. Neurosci.*
- Manganas, L.N., Zhang, X., Li, Y., Hazel, R.D., Smith, S.D., Wagshul, M.E., Henn, F., Benveniste, H., Djuric, P.M., Enikolopov, G., et al. (2007). Magnetic resonance spectroscopy identifies neural progenitor cells in the live human brain. *Science* *318*, 980–985.
- Marei, H.E., Althani, A., Rezk, S., Farag, A., Lashen, S., Afifi, N., Abd-Elmaksoud, A., Pallini, R., Casalbore, P., Cenciarelli, C., et al. (2016). Therapeutic potential of human olfactory bulb neural stem cells for spinal cord injury in rats. *Spinal Cord* *54*, 785–797.
- Marei, H.E.S., Ahmed, A.-E., Michetti, F., Pescatori, M., Pallini, R., Casalbore, P., Cenciarelli, C., and Elhadidy, M. (2012). Gene Expression Profile of Adult Human Olfactory Bulb and Embryonic Neural Stem Cell Suggests Distinct Signaling Pathways and Epigenetic Control. *PLOS ONE* *7*, e33542.
- Maresh, A., Gil, D.R., Whitman, M.C., and Greer, C.A. (2008). Principles of Glomerular Organization in the Human Olfactory Bulb – Implications for Odor Processing. *PLOS ONE* *3*, e2640.
- Marín-Burgin, A., Mongiat, L.A., Pardi, M.B., and Schinder, A.F. (2012). Unique Processing During a Period of High Excitation/Inhibition Balance in Adult-Born Neurons. *Science* *335*, 1238–1242.
- Markopoulos, F., Rokni, D., Gire, D.H., and Murthy, V.N. (2012). Functional properties of cortical feedback projections to the olfactory bulb. *Neuron* *76*, 1175–1188.
- Markwardt, S.J., Dieni, C.V., Wadiche, J.I., and Overstreet-Wadiche, L. (2011). Ivy/neurogliaform interneurons coordinate activity in the neurogenic niche. *Nat. Neurosci.* *14*, 1407–1409.
- Marlatt, M.W., Philippens, I., Manders, E., Czéh, B., Joels, M., Krugers, H., and Lucassen, P.J. (2011). Distinct structural plasticity in the hippocampus and amygdala of the middle-aged common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Exp. Neurol.* *230*, 291–301.
- Marr, D. (1970). A theory for cerebral neocortex. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* *176*, 161–234.
- Marr, D., and Brindley, G.S. (1971). Simple memory: a theory for archicortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* *262*, 23–81.
- Marr, D., Willshaw, D., and McNaughton, B. (1991). Simple Memory: A Theory for Archicortex. In *From the Retina to the Neocortex: Selected Papers of David Marr*, L. Vaina, ed. (Boston, MA: Birkhäuser), pp. 59–128.
- Martin, C., and Ravel, N. (2014). Beta and gamma oscillatory activities associated with olfactory memory tasks: different rhythms for different functional networks? *Front. Behav. Neurosci.* *8*.
- Martin, S.J., and Morris, R.G.M. (2002). New life in an old idea: The synaptic plasticity and memory hypothesis revisited. *Hippocampus* *12*, 609–636.
- Martin, C., Gervais, R., Hugues, E., Messaoudi, B., and Ravel, N. (2004). Learning modulation of odor-induced oscillatory responses in the rat olfactory bulb: a correlate of odor recognition? *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *24*, 389–397.
- Martin, C., Gervais, R., Messaoudi, B., and Ravel, N. (2006). Learning-induced oscillatory activities correlated to odour recognition: a network activity. *Eur. J. Neurosci.* *23*, 1801–1810.
- Martin, S.J., Grimwood, P.D., and Morris, R.G. (2000). Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu. Rev. Neurosci.* *23*, 649–711.
- Martin-Ordas, G., Haun, D., Colmenares, F., and Call, J. (2010). Keeping track of time: evidence for episodic-like memory in great apes. *Anim. Cogn.* *13*, 331–340.
- Masaoka, Y., Sugiyama, H., Katayama, A., Kashiwagi, M., and Homma, I. (2012). Slow Breathing and Emotions Associated with Odor-Induced Autobiographical Memories. *Chem. Senses* *37*, 379–388.
- Mastrodonato, A., Barbati, S.A., Leone, L., Colussi, C., Gironi, K., Rinaudo, M., Piacentini, R., Denny, C.A., and Grassi, C. (2018). Olfactory memory is enhanced in mice exposed to extremely low-frequency electromagnetic fields via Wnt/ β -catenin dependent modulation of subventricular zone neurogenesis. *Sci. Rep.* *8*, 262.

- Mastrogiuseppe, M., Bertelsen, N., Bedeschi, M.F., and Lee, S.A. (2019). The spatiotemporal organization of episodic memory and its disruption in a neurodevelopmental disorder. *Sci. Rep.* *9*, 1–12.
- Mathews, K.J., Allen, K.M., Boerrigter, D., Ball, H., Shannon Weickert, C., and Double, K.L. (2017). Evidence for reduced neurogenesis in the aging human hippocampus despite stable stem cell markers. *Aging Cell* *16*, 1195–1199.
- Mathis, V., and Lecourtier, L. (2017). Role of the lateral habenula in memory through online processing of information. *Pharmacol. Biochem. Behav.* *162*, 69–78.
- Mathis, V., Cosquer, B., Avallone, M., Cassel, J.-C., and Lecourtier, L. (2015). Excitatory Transmission to the Lateral Habenula Is Critical for Encoding and Retrieval of Spatial Memory. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* *40*, 2843–2851.
- Matsumoto, M., and Hikosaka, O. (2007). Lateral habenula as a source of negative reward signals in dopamine neurons. *Nature* *447*, 1111–1115.
- Matsumoto, M., and Hikosaka, O. (2009). Representation of negative motivational value in the primate lateral habenula. *Nat. Neurosci.* *12*, 77–84.
- Matsuzaki, M., Honkura, N., Ellis-Davies, G.C.R., and Kasai, H. (2004). Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* *429*, 761–766.
- Maviel, T., Durkin, T.P., Menzaghi, F., and Bontempi, B. (2004). Sites of Neocortical Reorganization Critical for Remote Spatial Memory. *Science* *305*, 96–99.
- Mayford, M., Wang, J., Kandel, E.R., and O’Dell, T.J. (1995). CaMKII regulates the frequency-response function of hippocampal synapses for the production of both LTD and LTP. *Cell* *81*, 891–904.
- McAvoy, K.M., Scobie, K.N., Berger, S., Russo, C., Guo, N., Decharatanachart, P., Ramirez, H.-V., Miake-Lye, S., Whalen, M., Nelson, M., et al. (2016). Modulating neuronal competition dynamics in the dentate gyrus to rejuvenate aging memory circuits. *Neuron* *91*, 1356–1373.
- McClelland, J.L., McNaughton, B.L., and 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.
- McDonald, A.J. (1998). Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Prog. Neurobiol.* *55*, 257–332.
- McGann, J.P. (2017). Poor human olfaction is a 19th-century myth. *Science* *356*.
- McGaugh, J.L., and Krivanek, J.A. (1970). Strychnine effects on discrimination learning in mice: Effects of dose and time of administration. *Physiol. Behav.* *5*, 1437–1442.
- McHugh, T.J., Jones, M.W., Quinn, J.J., Balthasar, N., Coppari, R., Elmquist, J.K., Lowell, B.B., Fanselow, M.S., Wilson, M.A., and Tonegawa, S. (2007). Dentate Gyrus NMDA Receptors Mediate Rapid Pattern Separation in the Hippocampal Network. *Science* *317*, 94–99.
- McLamb, R.L., Mundy, W.R., and Tilson, H.A. (1988). Intradentate colchicine disrupts the acquisition and performance of a working memory task in the radial arm maze. *Neurotoxicology* *9*, 521–528.
- McLean, J.H., Shipley, M.T., Nickell, W.T., Aston-Jones, G., and Reyher, C.K.H. (1989). Chemoanatomical organization of the noradrenergic input from locus coeruleus to the olfactory bulb of the adult rat. *J. Comp. Neurol.* *285*, 339–349.
- McNaughton, B.L., Barnes, C.A., and O’Keefe, J. (1984). The contributions of position, direction, and velocity to single unit activity in the hippocampus of freely-moving rats. *Exp. Brain Res.* *54*, 195–195.
- McNaughton, B.L., Barnes, C.A., Meltzer, J., and Sutherland, R.J. (1989). Hippocampal granule cells are necessary for normal spatial learning but not for spatially-selective pyramidal cell discharge. *Exp. Brain Res.* *76*, 485–496.
- Merkle, F.T., Tramontin, A.D., García-Verdugo, J.M., and Alvarez-Buylla, A. (2004). Radial glia give rise to adult neural stem cells in the subventricular zone. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *101*, 17528–17532.
- Merkle, F.T., Mirzadeh, Z., and Alvarez-Buylla, A. (2007). Mosaic Organization of Neural Stem Cells in the Adult Brain. *Science* *317*, 381–384.
- Merkle, F.T., Fuentealba, L.C., Sanders, T.A., Magno, L., Kessar, N., and Alvarez-Buylla, A. (2014). Adult neural stem cells in distinct microdomains generate previously unknown interneuron types. *Nat. Neurosci.* *17*, 207–214.

- Meshi, D., Drew, M.R., Saxe, M., Ansorge, M.S., David, D., Santarelli, L., Malapani, C., Moore, H., and Hen, R. (2006). Hippocampal neurogenesis is not required for behavioral effects of environmental enrichment. *Nat. Neurosci.* *9*, 729–731.
- Meunier, M., and Destrade, C. (1988). Electrolytic but not ibotenic acid lesions of the posterior cingulate cortex produce transitory facilitation of learning in mice. *Behav. Brain Res.* *27*, 161–172.
- Meunier, D., Pascarella, A., Altukhov, D., Jas, M., Combrisson, E., Lajnef, T., Bertrand-Dubois, D., Hadid, V., Alamian, G., Alves, J., et al. (2020). NeuroPycon: An open-source python toolbox for fast multi-modal and reproducible brain connectivity pipelines. *NeuroImage* *219*, 117020.
- Miller, G.A. (1956). The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol. Rev.* *63*, 81–97.
- Miller, M.W., and Nowakowski, R.S. (1988). Use of bromodeoxyuridine-immunohistochemistry to examine the proliferation, migration and time of origin of cells in the central nervous system. *Brain Res.* *457*, 44–52.
- Miller, A.M.P., Vedder, L.C., Law, L.M., and Smith, D.M. (2014). Cues, context, and long-term memory: the role of the retrosplenial cortex in spatial cognition. *Front. Hum. Neurosci.* *8*.
- Ming, G., and Song, H. (2005). Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu. Rev. Neurosci.* *28*, 223–250.
- Ming, G., and Song, H. (2011). Adult Neurogenesis in the Mammalian Brain: Significant Answers and Significant Questions. *Neuron* *70*, 687–702.
- Misanin, J.R., Miller, R.R., and Lewis, D.J. (1968). Retrograde Amnesia Produced by Electroconvulsive Shock after Reactivation of a Consolidated Memory Trace. *Science* *160*, 554–555.
- Miserendino, M.J.D., Sananes, C.B., Melia, K.R., and Davis, M. (1990). Blocking of acquisition but not expression of conditioned fear-potentiated startle by NMDA antagonists in the amygdala. *Nature* *345*, 716–718.
- Mombaerts, P. (1996). Targeting olfaction. *Curr. Opin. Neurobiol.* *6*, 481–486.
- Mombaerts, P. (2004). Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. *Nat. Rev. Neurosci.* *5*, 263–278.
- Mongiat, L.A., Espósito, M.S., Lombardi, G., and Schinder, A.F. (2009). Reliable Activation of Immature Neurons in the Adult Hippocampus. *PLOS ONE* *4*, e5320.
- Montaron, M.F., Drapeau, E., Dupret, D., Kitchener, P., Aourousseau, C., Le Moal, M., Piazza, P.V., and Abrous, D.N. (2006). Lifelong corticosterone level determines age-related decline in neurogenesis and memory. *Neurobiol. Aging* *27*, 645–654.
- Moores, C.A., Perderiset, M., Francis, F., Chelly, J., Houdusse, A., and Milligan, R.A. (2004). Mechanism of microtubule stabilization by doublecortin. *Mol. Cell* *14*, 833–839.
- Moreno, M.M., Linster, C., Escanilla, O., Sacquet, J., Didier, A., and Mandairon, N. (2009). Olfactory perceptual learning requires adult neurogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *106*, 17980–17985.
- Moreno, M.M., Bath, K., Kuczewski, N., Sacquet, J., Didier, A., and Mandairon, N. (2012). Action of the noradrenergic system on adult-born cells is required for olfactory learning in mice. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *32*, 3748–3758.
- Moreno-Jiménez, E.P., Flor-García, M., Terreros-Roncal, J., Rábano, A., Cafini, F., Pallas-Bazarra, N., Ávila, J., and Llorens-Martín, M. (2019). Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer’s disease. *Nat. Med.* *25*, 554–560.
- Mori, K. (2014). Odor Maps in the Olfactory Bulb. In *The Olfactory System: From Odor Molecules to Motivational Behaviors*, K. Mori, ed. (Tokyo: Springer Japan), pp. 59–69.
- Mori, K., and Sakano, H. (2011). How Is the Olfactory Map Formed and Interpreted in the Mammalian Brain? *Annu. Rev. Neurosci.* *34*, 467–499.
- Mori, K., and Yoshihara, Y. (1995). Molecular recognition and olfactory processing in the mammalian olfactory system. *Prog. Neurobiol.* *45*, 585–619.
- Mori, K., Takahashi, Y.K., Igarashi, K.M., and Yamaguchi, M. (2006). Maps of odorant molecular features in the Mammalian olfactory bulb. *Physiol. Rev.* *86*, 409–433.

- Moriizumi, T., Tsukatani, T., Sakashita, H., and Miwa, T. (1994). Olfactory disturbance induced by deafferentation of serotonergic fibers in the olfactory bulb. *Neuroscience* *61*, 733–738.
- Morris, R. (1989). Synaptic plasticity and learning: selective impairment of learning rats and blockade of long-term potentiation in vivo by the N-methyl-D- aspartate receptor antagonist AP5. *J. Neurosci.* *9*, 3040–3057.
- Morris, R.G.M. (2006). Elements of a neurobiological theory of hippocampal function: the role of synaptic plasticity, synaptic tagging and schemas. *Eur. J. Neurosci.* *23*, 2829–2846.
- Morris, A.M., Churchwell, J.C., Kesner, R.P., and Gilbert, P.E. (2012). Selective lesions of the dentate gyrus produce disruptions in place learning for adjacent spatial locations. *Neurobiol. Learn. Mem.* *97*, 326–331.
- Morris, A.M., Weeden, C.S., Churchwell, J.C., and Kesner, R.P. (2013). The role of the dentate gyrus in the formation of contextual representations. *Hippocampus* *23*, 162–168.
- Morris, R.G.M., Anderson, E., Lynch, G.S., and Baudry, M. (1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N -methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* *319*, 774–776.
- Morrison, S.J., and Spradling, A.C. (2008). Stem Cells and Niches: Mechanisms That Promote Stem Cell Maintenance throughout Life. *Cell* *132*, 598–611.
- Moscovitch, M., and Nadel, L. (1998). Consolidation and the hippocampal complex revisited: In defense of the multiple-trace model. *Curr. Opin. Neurobiol.* *8*, 297–300.
- Moser, E.I., Moser, M.-B., and McNaughton, B.L. (2017). Spatial representation in the hippocampal formation: a history. *Nat. Neurosci.* *20*, 1448–1464.
- Moser, M.B., Trommald, M., and Andersen, P. (1994). An increase in dendritic spine density on hippocampal CA1 pyramidal cells following spatial learning in adult rats suggests the formation of new synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *91*, 12673–12675.
- Mou, X., Cheng, J., Yu, Y.S.W., Kee, S.E., and Ji, D. (2018). Comparing Mouse and Rat Hippocampal Place Cell Activities and Firing Sequences in the Same Environments. *Front. Cell. Neurosci.* *12*.
- Mouly, A.-M., Kindermann, U., Gervais, R., and Holley, A. (1993). Involvement of the olfactory bulb in consolidation processes associated with long-term memory in rats. *Behav. Neurosci.* *107*, 451–457.
- Mouret, A., Lepousez, G., Gras, J., Gabellec, M.-M., and Lledo, P.-M. (2009). Turnover of Newborn Olfactory Bulb Neurons Optimizes Olfaction. *J. Neurosci.* *29*, 12302–12314.
- Mu, Y., Lee, S.W., and Gage, F.H. (2010). Signaling in adult neurogenesis. *Curr. Opin. Neurobiol.* *20*, 416–423.
- Mulkey, R.M., Herron, C.E., and Malenka, R.C. (1993). An essential role for protein phosphatases in hippocampal long-term depression. *Science* *261*, 1051–1055.
- Müller, G.E., and Pilzecker, A. (1900). Experimentelle beiträge zur lehre vom gedächtniss. (Leipzig: J.A. Barth).
- Muller, R.U., and Kubie, J.L. (1987). The effects of changes in the environment on the spatial firing of hippocampal complex-spike cells. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *7*, 1951–1968.
- Muller, R.U., Kubie, J.L., and Ranck, J.B. (1987). Spatial firing patterns of hippocampal complex-spike cells in a fixed environment. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *7*, 1935–1950.
- Mumby, D.G., Astur, R.S., Weisend, M.P., and Sutherland, R.J. (1999). Retrograde amnesia and selective damage to the hippocampal formation: memory for places and object discriminations. *Behav. Brain Res.* *106*, 97–107.
- N**abavi, S., Fox, R., Proulx, C.D., Lin, J.Y., Tsien, R.Y., and Malinow, R. (2014). Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature* *511*, 348–352.
- Nacher, J., Crespo, C., and McEwen, B.S. (2001). Doublecortin expression in the adult rat telencephalon. *Eur. J. Neurosci.* *14*, 629–644.
- Nadel, L., and Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr. Opin. Neurobiol.* *7*, 217–227.
- Nadel, L., Campbell, J., and Ryan, L. (2007). Autobiographical memory retrieval and hippocampal activation as a function of repetition and the passage of time. *Neural Plast.* *2007*, 90472.

- Nadel, L., Hupbach, A., Gomez, R., and Newman-Smith, K. (2012). Memory formation, consolidation and transformation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36, 1640–1645.
- Nader, K., Majidishad, P., Amorapanth, P., and LeDoux, J.E. (2001). Damage to the Lateral and Central, but Not Other, Amygdaloid Nuclei Prevents the Acquisition of Auditory Fear Conditioning. *Learn. Mem.* 8, 156–163.
- Nagayama, S., Homma, R., and Imamura, F. (2014). Neuronal organization of olfactory bulb circuits. *Front. Neural Circuits* 8.
- Nakashiba, T., Buhl, D.L., McHugh, T.J., and Tonegawa, S. (2009). Hippocampal CA3 output is crucial for ripple-associated reactivation and consolidation of memory. *Neuron* 62, 781–787.
- Nakashiba, T., Cushman, J.D., Pelkey, K.A., Renaudineau, S., Buhl, D.L., McHugh, T.J., Rodriguez Barrera, V., Chittajallu, R., Iwamoto, K.S., McBain, C.J., et al. (2012). Young dentate granule cells mediate pattern separation, whereas old granule cells facilitate pattern completion. *Cell* 149, 188–201.
- Nakazawa, K., Quirk, M.C., Chitwood, R.A., Watanabe, M., Yeckel, M.F., Sun, L.D., Kato, A., Carr, C.A., Johnston, D., Wilson, M.A., et al. (2002). Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall. *Science* 297, 211–218.
- Nambodiri, V.M.K., Rodriguez-Romaguera, J., and Stuber, G.D. (2016). The habenula. *Curr. Biol.* 26, R873–R877.
- Nanry, K.P., Mundy, W.R., and Tilson, H.A. (1989). Colchicine-induced alterations of reference memory in rats: Role of spatial versus non-spatial task components. *Behav. Brain Res.* 35, 45–53.
- Naqshbandi, M., Feeney, M.C., McKenzie, T.L.B., and Roberts, W.A. (2007). Testing for episodic-like memory in rats in the absence of time of day cues: Replication of Babb and Crystal. *Behav. Processes* 74, 217–225.
- Nestor, P.J., Fryer, T.D., and Hodges, J.R. (2006). Declarative memory impairments in Alzheimer’s disease and semantic dementia. *NeuroImage* 30, 1010–1020.
- Neubrandt, M., Oláh, V.J., Brunner, J., Marosi, E.L., Soltesz, I., and Szabadics, J. (2018). Single Bursts of Individual Granule Cells Functionally Rearrange Feedforward Inhibition. *J. Neurosci.* 38, 1711–1724.
- Neunuebel, J.P., and Knierim, J.J. (2012). Spatial firing correlates of physiologically distinct cell types of the rat dentate gyrus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 32, 3848–3858.
- Neunuebel, J.P., and Knierim, J.J. (2014). CA3 Retrieves Coherent Representations from Degraded Input: Direct Evidence for CA3 Pattern Completion and Dentate Gyrus Pattern Separation. *Neuron* 81, 416–427.
- Neunuebel, J.P., Yoganarasimha, D., Rao, G., and Knierim, J.J. (2013). Conflicts between Local and Global Spatial Frameworks Dissociate Neural Representations of the Lateral and Medial Entorhinal Cortex. *J. Neurosci.* 33, 9246–9258.
- Neves, G., Cooke, S.F., and Bliss, T.V.P. (2008). Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 65–75.
- Nevian, T., and Sakmann, B. (2006). Spine Ca²⁺ signaling in spike-timing-dependent plasticity. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 11001–11013.
- Nguyen, P.V., Abel, T., and Kandel, E.R. (1994). Requirement of a critical period of transcription for induction of a late phase of LTP. *Science* 265, 1104–1107.
- Nicoletti, F., Bockaert, J., Collingridge, G.L., Conn, P.J., Ferraguti, F., Schoepp, D.D., Wroblewski, J.T., and Pin, J.P. (2011). Metabotropic glutamate receptors: from the workbench to the bedside. *Neuropharmacology* 60, 1017–1041.
- Nicoll, R.A. (2017). A Brief History of Long-Term Potentiation. *Neuron* 93, 281–290.
- Niewoehner, B., Single, F.N., Hvalby, Ø., Jensen, V., Meyer zum Alten Borgloh, S., Seeburg, P.H., Rawlins, J.N.P., Sprengel, R., and Bannerman, D.M. (2007). Impaired spatial working memory but spared spatial reference memory following functional loss of NMDA receptors in the dentate gyrus. *Eur. J. Neurosci.* 25, 837–846.
- Niibori, Y., Yu, T.-S., Epp, J.R., Akers, K.G., Josselyn, S.A., and Frankland, P.W. (2012). Suppression of adult neurogenesis impairs population coding of similar contexts in hippocampal CA3 region. *Nat. Commun.* 3, 1253.
- Nilges, R.G. (1944). The arteries of the mammalian cornu ammonis. *J. Comp. Neurol.*
- Nilsson, M., Perfilieva, E., Johansson, U., Orwar, O., and Eriksson, P.S. (1999). Enriched environment increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial memory. *J. Neurobiol.* 39, 569–578.

- Nissant, A., and Pallotto, M. (2011). Integration and maturation of newborn neurons in the adult olfactory bulb – from synapses to function. *Eur. J. Neurosci.* *33*, 1069–1077.
- Nissant, A., Bardy, C., Katagiri, H., Murray, K., and Lledo, P.-M. (2009). Adult neurogenesis promotes synaptic plasticity in the olfactory bulb. *Nat. Neurosci.* *12*, 728–730.
- Nottebohm, F. (1989). From bird song to neurogenesis. *Sci. Am.* *260*, 74–79.
- Nowak, E., Etienne, O., Millet, P., Lages, C.S., Mathieu, C., Mouthon, M.-A., and Boussin, F.D. (2006). Radiation-induced H2AX phosphorylation and neural precursor apoptosis in the developing brain of mice. *Radiat. Res.* *165*, 155–164.
- Nowak, L., Bregestovski, P., Ascher, P., Herbet, A., and Prochiantz, A. (1984). Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature* *307*, 462–465.
- Nowakowski, R.S., Lewin, S.B., and Miller, M.W. (1989). Bromodeoxyuridine immunohistochemical determination of the lengths of the cell cycle and the DNA-synthetic phase for an anatomically defined population. *J. Neurocytol.* *18*, 311–318.
- Nunes, D., and Kuner, T. (2015). Disinhibition of olfactory bulb granule cells accelerates odour discrimination in mice. *Nat. Commun.* *6*, 8950.
- O**bernier, K., and Alvarez-Buylla, A. (2019). Neural stem cells: origin, heterogeneity and regulation in the adult mammalian brain. *Development* *146*.
- O'Keefe, J. (1976). Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp. Neurol.* *51*, 78–109.
- O'Keefe, J., and Conway, D.H. (1978). Hippocampal place units in the freely moving rat: why they fire where they fire. *Exp. Brain Res.* *31*, 573–590.
- O'Keefe, J., and Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res.* *34*, 171–175.
- O'Keefe, J., and Nadel, L. (1978). *The Hippocampus as a Cognitive Map* (Oxford: Clarendon Press).
- O'Keefe, J., and Speakman, A. (1987). Single unit activity in the rat hippocampus during a spatial memory task. *Exp. Brain Res.* *68*, 1–27.
- O'Leary, O.F., and Cryan, J.F. (2014). A ventral view on antidepressant action: roles for adult hippocampal neurogenesis along the dorsoventral axis. *Trends Pharmacol. Sci.* *35*, 675–687.
- Oliet, S.H.R., Malenka, R.C., and Nicoll, R.A. (1997). Two Distinct Forms of Long-Term Depression Coexist in CA1 Hippocampal Pyramidal Cells. *Neuron* *18*, 969–982.
- O'Mara, S.M., and Aggleton, J.P. (2019). Space and Memory (Far) Beyond the Hippocampus: Many Subcortical Structures Also Support Cognitive Mapping and Mnemonic Processing. *Front. Neural Circuits* *13*.
- Oomen, C.A., Mayer, J.L., Kloet, E.R.D., Joëls, M., and Lucassen, P.J. (2007). Brief treatment with the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone normalizes the reduction in neurogenesis after chronic stress. *Eur. J. Neurosci.* *26*, 3395–3401.
- Opazo, P., Labrecque, S., Tigaret, C.M., Frouin, A., Wiseman, P.W., De Koninck, P., and Choquet, D. (2010). CaMKII Triggers the Diffusional Trapping of Surface AMPARs through Phosphorylation of Stargazin. *Neuron* *67*, 239–252.
- O'Reilly, R.C., and Norman, K.A. (2002). Hippocampal and neocortical contributions to memory: advances in the complementary learning systems framework. *Trends Cogn. Sci.* *6*, 505–510.
- Ortega, F., Gascón, S., Masserdotti, G., Deshpande, A., Simon, C., Fischer, J., Dimou, L., Chichung Lie, D., Schroeder, T., and Berninger, B. (2013). Oligodendroglial and neurogenic adult subependymal zone neural stem cells constitute distinct lineages and exhibit differential responsiveness to Wnt signalling. *Nat. Cell Biol.* *15*, 602–613.
- Overstreet Wadiche, L.O., Bromberg, D.A., Bensen, A.L., and Westbrook, G.L. (2005). GABAergic Signaling to Newborn Neurons in Dentate Gyrus. *J. Neurophysiol.* *94*, 4528–4532.

- P**aban, V., Jaffard, M., Chambon, C., Malafosse, M., and Alescio-Lautier, B. (2005). Time course of behavioral changes following basal forebrain cholinergic damage in rats: Environmental enrichment as a therapeutic intervention. *Neuroscience* *132*, 13–32.
- Packard, M.G., and Cahill, L. (2001). Affective modulation of multiple memory systems. *Curr. Opin. Neurobiol.* *11*, 752–756.
- Packard, M.G., Cahill, L., and 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.
- Padmanabhan, K., Osakada, F., Tarabrina, A., Kizer, E., Callaway, E.M., Gage, F.H., and Sejnowski, T.J. (2019). Centrifugal Inputs to the Main Olfactory Bulb Revealed Through Whole Brain Circuit-Mapping. *Front. Neuroanat.* *12*.
- Pagano, S.F., Impagnatiello, F., Girelli, M., Cova, L., Grioni, E., Onofri, M., Cavallaro, M., Etteri, S., Vitello, F., Giombini, S., et al. (2000). Isolation and characterization of neural stem cells from the adult human olfactory bulb. *Stem Cells Dayt. Ohio* *18*, 295–300.
- Pallotto, M., Nissant, A., Fritschy, J.-M., Rudolph, U., Sassoè-Pognetto, M., Panzanelli, P., and Lledo, P.-M. (2012). Early formation of GABAergic synapses governs the development of adult-born neurons in the olfactory bulb. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *32*, 9103–9115.
- Palombo, D.J., Williams, L.J., Abdi, H., and Levine, B. (2013). The survey of autobiographical memory (SAM): a novel measure of trait mnemonics in everyday life. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* *49*, 1526–1540.
- Palombo, D.J., Di Lascio, J.M., Howard, M.W., and Verfaellie, M. (2019). Medial Temporal Lobe Amnesia Is Associated with a Deficit in Recovering Temporal Context. *J. Cogn. Neurosci.* *31*, 236–248.
- Pan, Y.-W., Chan, G.C.K., Kuo, C.T., Storm, D.R., and Xia, Z. (2012a). Inhibition of Adult Neurogenesis by Inducible and Targeted Deletion of ERK5 Mitogen-Activated Protein Kinase Specifically in Adult Neurogenic Regions Impairs Contextual Fear Extinction and Remote Fear Memory. *J. Neurosci.* *32*, 6444–6455.
- Pan, Y.-W., Kuo, C.T., Storm, D.R., and Xia, Z. (2012b). Inducible and targeted deletion of the ERK5 MAP kinase in adult neurogenic regions impairs adult neurogenesis in the olfactory bulb and several forms of olfactory behavior. *PLoS One* *7*, e49622.
- Panagiotakos, G., Alshamy, G., Chan, B., Abrams, R., Greenberg, E., Saxena, A., Bradbury, M., Edgar, M., Gutin, P., and Tabar, V. (2007). Long-term impact of radiation on the stem cell and oligodendrocyte precursors in the brain. *PLoS One* *2*, e588.
- Panoz-Brown, D., Corbin, H.E., Dalecki, S.J., Gentry, M., Brotheridge, S., Sluka, C.M., Wu, J.-E., and Crystal, J.D. (2016). Rats remember items in context using episodic memory. *Curr. Biol. CB* *26*, 2821–2826.
- Panoz-Brown, D., Iyer, V., Carey, L.M., Sluka, C.M., Rajic, G., Kestenman, J., Gentry, M., Brotheridge, S., Somekh, I., Corbin, H.E., et al. (2018). Replay of Episodic Memories in the Rat. *Curr. Biol.* *28*, 1628–1634.e7.
- Panzanelli, P., Bardy, C., Nissant, A., Pallotto, M., Sassoè-Pognetto, M., Lledo, P.-M., and Fritschy, J.-M. (2009). Early synapse formation in developing interneurons of the adult olfactory bulb. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *29*, 15039–15052.
- Papatheodoropoulos, C. (2018). Electrophysiological evidence for long-axis intrinsic diversification of the hippocampus. *Front. Biosci. Landmark Ed.* *23*, 109–145.
- Paredes, M.F., Sorrells, S.F., Cebrian-Silla, A., Sandoval, K., Qi, D., Kelley, K.W., James, D., Mayer, S., Chang, J., Auguste, K.I., et al. (2018). Does Adult Neurogenesis Persist in the Human Hippocampus? *Cell Stem Cell* *23*, 780–781.
- Parent, J.M. (2007). Adult neurogenesis in the intact and epileptic dentate gyrus. In *Progress in Brain Research*, H.E. Scharfman, ed. (Elsevier), pp. 529–817.
- Parent, J.M., Tada, E., Fike, J.R., and Lowenstein, D.H. (1999). Inhibition of dentate granule cell neurogenesis with brain irradiation does not prevent seizure-induced mossy fiber synaptic reorganization in the rat. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *19*, 4508–4519.
- Park, E., Dvorak, D., and Fenton, A.A. (2011). Ensemble Place Codes in Hippocampus: CA1, CA3, and Dentate Gyrus Place Cells Have Multiple Place Fields in Large Environments. *PLoS ONE* *6*.

- Parrish-Aungst, S., Shipley, M.T., Erdelyi, F., Szabo, G., and Puche, A.C. (2007). Quantitative analysis of neuronal diversity in the mouse olfactory bulb. *J. Comp. Neurol.* *501*, 825–836.
- Pastalkova, E., Serrano, P., Pinkhasova, D., Wallace, E., Fenton, A.A., and Sacktor, T.C. (2006). Storage of spatial information by the maintenance mechanism of LTP. *Science* *313*, 1141–1144.
- Patten, A.R., Yau, S.Y., Fontaine, C.J., Meconi, A., Wortman, R.C., and Christie, B.R. (2015). The Benefits of Exercise on Structural and Functional Plasticity in the Rodent Hippocampus of Different Disease Models. *Brain Plast.* *1*, 97–127.
- Pause, B.M., Zlomuzica, A., Kinugawa, K., Mariani, J., Pietrowsky, R., and Dere, E. (2013). Perspectives on Episodic-Like and Episodic Memory. *Front. Behav. Neurosci.* *7*.
- Pavlidis, C., and Winson, J. (1989). Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *9*, 2907–2918.
- Pavlov, I.P. (1927). *Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex* (Oxford, England: Oxford Univ. Press).
- Paxinos, G., and Watson, C. (1998). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* (Academic Press).
- Pekcec, A., Löscher, W., and Potschka, H. (2006). Neurogenesis in the adult rat piriform cortex. *Neuroreport* *17*, 571–574.
- Pencea, V., Bingaman, K.D., Freedman, L.J., and Luskin, M.B. (2001). Neurogenesis in the Subventricular Zone and Rostral Migratory Stream of the Neonatal and Adult Primate Forebrain. *Exp. Neurol.* *172*, 1–16.
- Penke, Z., Morice, E., Veyrac, A., Gros, A., Chagneau, C., LeBlanc, P., Samson, N., Baumgärtel, K., Mansuy, I.M., Davis, S., et al. (2014). Zif268/Egr1 gain of function facilitates hippocampal synaptic plasticity and long-term spatial recognition memory. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* *369*.
- Penn, A.C., Zhang, C.L., Georges, F., Royer, L., Breillat, C., Hosy, E., Petersen, J.D., Humeau, Y., and Choquet, D. (2017). Hippocampal LTP and contextual learning require surface diffusion of AMPA receptors. *Nature* *549*, 384–388.
- Peretto, P., Merighi, A., Fasolo, A., and Bonfanti, L. (1999). The subependymal layer in rodents: a site of structural plasticity and cell migration in the adult mammalian brain. *Brain Res. Bull.* *49*, 221–243.
- Perusini, J.N., Cajigas, S.A., Cohensedgh, O., Lim, S.C., Pavlova, I.P., Donaldson, Z.R., and Denny, C.A. (2017). Optogenetic stimulation of dentate gyrus engrams restores memory in Alzheimer’s disease mice. *Hippocampus* *27*, 1110–1122.
- Petreanu, L., and Alvarez-Buylla, A. (2002). Maturation and death of adult-born olfactory bulb granule neurons: role of olfaction. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *22*, 6106–6113.
- Petrovich, G.D., Canteras, N.S., and Swanson, L.W. (2001). Combinatorial amygdalar inputs to hippocampal domains and hypothalamic behavior systems. *Brain Res. Rev.* *38*, 247–289.
- Pezze, M.A., Marshall, H.J., Fone, K.C., and Cassaday, H.J. (2017). Role of the anterior cingulate cortex in the retrieval of novel object recognition memory after a long delay. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* *24*, 310–317.
- Pham, K., McEwen, B.S., Ledoux, J.E., and Nader, K. (2005). Fear learning transiently impairs hippocampal cell proliferation. *Neuroscience* *130*, 17–24.
- Phelps, E.A., and LeDoux, J.E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* *48*, 175–187.
- Piatti, V.C., Davies-Sala, M.G., Espósito, M.S., Mongiat, L.A., Trincherro, M.F., and Schinder, A.F. (2011). The timing for neuronal maturation in the adult hippocampus is modulated by local network activity. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *31*, 7715–7728.
- Piatti, V.C., Ewell, L.A., and Leutgeb, J.K. (2013). Neurogenesis in the dentate gyrus: carrying the message or dictating the tone. *Front. Neurosci.* *7*, 50.
- Pierce, A.A., and Xu, A.W. (2010). De novo neurogenesis in adult hypothalamus as a compensatory mechanism to regulate energy balance. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *30*, 723–730.
- Pikkarainen, M., Rönkkö, S., Savander, V., Insausti, R., and Pitkänen, A. (1999). Projections from the lateral, basal, and accessory basal nuclei of the amygdala to the hippocampal formation in rat. *J. Comp. Neurol.* *403*, 229–260.
- Pilz, G.-A., Bottes, S., Betizeau, M., Jörg, D.J., Carta, S., Simons, B.D., Helmchen, F., and Jessberger, S. (2018). Live imaging of neurogenesis in the adult mouse hippocampus. *Science* *359*, 658–662.

- Pinching, A.J., and Powell, T.P. (1971a). The neuropil of the periglomerular region of the olfactory bulb. *J. Cell Sci.* 9, 379–409.
- Pinching, A.J., and Powell, T.P. (1971b). The neuron types of the glomerular layer of the olfactory bulb. *J. Cell Sci.* 9, 305–345.
- Pineda, J.R., Daynac, M., Chicheportiche, A., Cebrian-Silla, A., Sii Felice, K., Garcia-Verdugo, J.M., Boussin, F.D., and Mouthon, M.-A. (2013). Vascular-derived TGF- β increases in the stem cell niche and perturbs neurogenesis during aging and following irradiation in the adult mouse brain. *EMBO Mol. Med.* 5, 548–562.
- Piolino, P., Giffard-Quillon, G., Desgranges, B., Chételat, G., Baron, J.-C., and Eustache, F. (2004). Re-experiencing old memories via hippocampus: a PET study of autobiographical memory. *NeuroImage* 22, 1371–1383.
- Piolino, P., Desgranges, B., and Eustache, F. (2009). Episodic autobiographical memories over the course of time: Cognitive, neuropsychological and neuroimaging findings. *Neuropsychologia* 47, 2314–2329.
- Pitkänen, A., Pikkarainen, M., Nurminen, N., and Ylinen, A. (2000). 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.
- Plancher, G., Nicolas, S., and Piolino, P. (2008a). Apport de la réalité virtuelle en neuropsychologie de la mémoire : étude dans le vieillissement. *Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* 6, 7–22.
- Plancher, G., Nicolas, S., and Piolino, P. (2008b). Virtual reality as a tool for assessing episodic memory. In *Proceedings of the 2008 ACM Symposium on Virtual Reality Software and Technology*, (Bordeaux, France: Association for Computing Machinery), pp. 179–182.
- Plancher, G., Tirard, A., Gyselinck, V., Nicolas, S., and Piolino, P. (2012). Using virtual reality to characterize episodic memory profiles in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: influence of active and passive encoding. *Neuropsychologia* 50, 592–602.
- Platel, J.-C., Dave, K.A., Gordon, V., Lacar, B., Rubio, M.E., and Bordey, A. (2010). NMDA receptors activated by subventricular zone astrocytic glutamate are critical for neuroblast survival prior to entering a synaptic network. *Neuron* 65, 859–872.
- Poirier, G.L., Amin, E., and Aggleton, J.P. (2008). Qualitatively different hippocampal subfield engagement emerges with mastery of a spatial memory task by rats. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 28, 1034–1045.
- van Praag, H., Kempermann, G., and Gage, F.H. (1999). Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat. Neurosci.* 2, 266–270.
- van Praag, H., Schinder, A.F., Christie, B.R., Toni, N., Palmer, T.D., and Gage, F.H. (2002). Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 415, 1030–1034.
- van Praag, H., van Shubert, T., Zhao, C., and Gage, F.H. (2005). Exercise Enhances Learning and Hippocampal Neurogenesis in Aged Mice. *J. Neurosci.* 25, 8680–8685.
- Preston, A.R., and Eichenbaum, H. (2013). Interplay of Hippocampus and Prefrontal Cortex in Memory. *Curr. Biol.* 23, R764–R773.
- Price, J.L. (2007). Definition of the Orbital Cortex in Relation to Specific Connections with Limbic and Visceral Structures and Other Cortical Regions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1121, 54–71.
- Price, J.L., and Powell, T.P. (1970a). The mitral and short axon cells of the olfactory bulb. *J. Cell Sci.* 7, 631–651.
- Price, J.L., and Powell, T.P. (1970b). The morphology of the granule cells of the olfactory bulb. *J. Cell Sci.* 7, 91–123.
- Q**uillfeldt, J.A., Zanatta, M.S., Schmitz, P.K., Quevedo, J., Schaeffer, E., Lima, J.B.D., Medina, J.H., and Izquierdo, I. (1996). Different Brain Areas Are Involved in Memory Expression at Different Times from Training. *Neurobiol. Learn. Mem.* 66, 97–101.
- Quinn, J.J., Ma, Q.D., Tinsley, M.R., Koch, C., and Fanselow, M.S. (2008). Inverse temporal contributions of the dorsal hippocampus and medial prefrontal cortex to the expression of long-term fear memories. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 15, 368–372.
- Quiñones-Hinojosa, A., Sanai, N., Soriano-Navarro, M., Gonzalez-Perez, O., Mirzadeh, Z., Gil-Perotin, S., Romero-Rodriguez, R., Berger, M.S., Garcia-Verdugo, J.M., and Alvarez-Buylla, A. (2006). Cellular composition and

cytoarchitecture of the adult human subventricular zone: A niche of neural stem cells. *J. Comp. Neurol.* 494, 415–434.

- R**aber, J., Rola, R., LeFevour, A., Morhardt, D., Curley, J., Mizumatsu, S., VandenBerg, S.R., and Fike, J.R. (2004). Radiation-Induced Cognitive Impairments are Associated with Changes in Indicators of Hippocampal Neurogenesis. *Radiat. Res.* 162, 39–47.
- Rajasethupathy, P., Sankaran, S., Marshel, J.H., Kim, C.K., Ferenczi, E., Lee, S.Y., Berndt, A., Ramakrishnan, C., Jaffe, A., Lo, M., et al. (2015). Projections from neocortex mediate top-down control of memory retrieval. *Nature* 526, 653–659.
- Rakic, P. (1985). Limits of neurogenesis in primates. *Science* 227, 1054–1056.
- Ramirez-Amaya, V., Marrone, D.F., Gage, F.H., Worley, P.F., and Barnes, C.A. (2006). Integration of New Neurons into Functional Neural Networks. *J. Neurosci.* 26, 12237–12241.
- Ramón y Cajal, S. (1894). The Croonian lecture.—La fine structure des centres nerveux. *Proc. R. Soc. Lond.* 55, 444–468.
- Ramón y Cajal, S. (1909). *Histologie du système nerveux de l’homme & des vertébrés* (Paris : Maloine).
- Ramón y Cajal, S. (1913). *Cajal’s Degeneration and Regeneration of the Nervous System* (Oxford University Press).
- Ramon y Cajal, S. (1928). *Degeneration and regeneration of the nervous system* (Oxford, England: Clarendon Press).
- Rampon, C., Tang, Y.-P., Goodhouse, J., Shimizu, E., Kyin, M., and Tsien, J.Z. (2000). Enrichment induces structural changes and recovery from nonspatial memory deficits in CA1 NMDAR1-knockout mice. *Nat. Neurosci.* 3, 238–244.
- Ranganath, C. (2010). Binding Items and Contexts: The Cognitive Neuroscience of Episodic Memory. *Curr. Dir. Psychol. Sci.*
- Ranganath, C., Yonelinas, A.P., Cohen, M.X., Dy, C.J., Tom, S.M., and D’Esposito, M. (2004). Dissociable correlates of recollection and familiarity within the medial temporal lobes. *Neuropsychologia* 42, 2–13.
- Rao-Ruiz, P., Couey, J.J., Marcelo, I.M., Bouwkamp, C.G., Slump, D.E., Matos, M.R., van der Loo, R.J., Martins, G.J., van den Hout, M., van Ijcken, W.F., et al. (2019). Engram-specific transcriptome profiling of contextual memory consolidation. *Nat. Commun.* 10, 2232.
- Rasch, B., and Born, J. (2013). About sleep’s role in memory. *Physiol. Rev.* 93, 681–766.
- Ravel, N., Elaagouby, A., and Gervais, R. (1994). Scopolamine injection into the olfactory bulb impairs short-term olfactory memory in rats. *Behav. Neurosci.* 108, 317–324.
- Ravel, N., Chabaud, P., Martin, C., Gaveau, V., Hugues, E., Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., and Gervais, R. (2003). Olfactory learning modifies the expression of odour-induced oscillatory responses in the gamma (60–90 Hz) and beta (15–40 Hz) bands in the rat olfactory bulb. *Eur. J. Neurosci.* 17, 350–358.
- Ravi, N., Sanchez-Guardado, L., Lois, C., and Kelsch, W. (2017). Determination of the connectivity of newborn neurons in mammalian olfactory circuits. *Cell. Mol. Life Sci.* 74, 849–867.
- Reagh, Z.M., and Yassa, M.A. (2014). Object and spatial mnemonic interference differentially engage lateral and medial entorhinal cortex in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111, E4264–4273.
- Rebola, N., Carta, M., and Mulle, C. (2017). Operation and plasticity of hippocampal CA3 circuits: implications for memory encoding. *Nat. Rev. Neurosci.* 18, 208–220.
- Renaudineau, S., Poucet, B., Laroche, S., Davis, S., and Save, E. (2009). Impaired long-term stability of CA1 place cell representation in mice lacking the transcription factor *zif268/egr1*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106, 11771–11775.
- Restivo, L., Vetere, G., Bontempi, B., and 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.
- Reymann, K.G., and Frey, J.U. (2007). The late maintenance of hippocampal LTP: Requirements, phases, ‘synaptic tagging’, ‘late-associativity’ and implications. *Neuropharmacology* 52, 24–40.
- Reynolds, B.A., and Weiss, S. (1992). Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 255, 1707–1710.

- Rhodes, J.S., van Praag, H., Jeffrey, S., Girard, I., Mitchell, G.S., Garland, T., and Gage, F.H. (2003). Exercise increases hippocampal neurogenesis to high levels but does not improve spatial learning in mice bred for increased voluntary wheel running. *Behav. Neurosci.* *117*, 1006–1016.
- Ribak, C.E., and Shapiro, L.A. (2007). Ultrastructure and synaptic connectivity of cell types in the adult rat dentate gyrus. In *Progress in Brain Research*, H.E. Scharfman, ed. (Elsevier), pp. 155–166.
- Ribot, T. (1881). *Les maladies de la mémoire: 1881* (L'Harmattan).
- Richards, L.J., Kilpatrick, T.J., and Bartlett, P.F. (1992). De novo generation of neuronal cells from the adult mouse brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *89*, 8591–8595.
- Riedel, G., Platt, B., and Micheau, J. (2003). Glutamate receptor function in learning and memory. *Behav. Brain Res.* *140*, 1–47.
- Riga, D., Matos, M.R., Glas, A., Smit, A.B., Spijker, S., and Van den Oever, M.C. (2014). Optogenetic dissection of medial prefrontal cortex circuitry. *Front. Syst. Neurosci.* *8*, 230.
- Rissman, J., Chow, T.E., Reggente, N., and Wagner, A.D. (2016). Decoding fMRI Signatures of Real-world Autobiographical Memory Retrieval. *J. Cogn. Neurosci.* *28*, 604–620.
- Rivera, P.D., Simmons, S.J., Reynolds, R.P., Just, A.L., Birnbaum, S.G., and Eisch, A.J. (2019). Image-guided cranial irradiation-induced ablation of dentate gyrus neurogenesis impairs extinction of recent morphine reward memories. *Hippocampus* *29*, 726–735.
- Rizzo, V., Touzani, K., Raveendra, B.L., Swarnkar, S., Lora, J., Kadakkuzha, B.M., Liu, X.-A., Zhang, C., Betel, D., Stackman, R.W., et al. (2017). Encoding of contextual fear memory requires de novo proteins in the prelimbic cortex. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging* *2*, 158–169.
- Roberts, W.A. (2002). Are animals stuck in time? *Psychol. Bull.* *128*, 473–489.
- Roberts, W.A. (2016). Episodic Memory: Rats Master Multiple Memories. *Curr. Biol.* *26*, R920–R922.
- Roberts, W.A., Feeney, M.C., MacPherson, K., Petter, M., McMillan, N., and Musolino, E. (2008). Episodic-Like Memory in Rats: Is It Based on When or How Long Ago? *Science* *320*, 113–115.
- Rocheffort, C., and Lledo, P.-M. (2005). Short-term survival of newborn neurons in the adult olfactory bulb after exposure to a complex odor environment. *Eur. J. Neurosci.* *22*, 2863–2870.
- Rocheffort, C., Gheusi, G., Vincent, J.-D., and Lledo, P.-M. (2002). Enriched Odor Exposure Increases the Number of Newborn Neurons in the Adult Olfactory Bulb and Improves Odor Memory. *J. Neurosci.* *22*, 2679–2689.
- Rogan, M.T., Stäubli, U.V., and LeDoux, J.E. (1997). Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. *Nature* *390*, 604–607.
- Rogawski, M.A. (2013). AMPA receptors as a molecular target in epilepsy therapy. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* *9–18*.
- Rojas, S., Martín, A., Arranz, M.J., Pareto, D., Purroy, J., Verdaguer, E., Llop, J., Gómez, V., Gispert, J.D., Milián, O., et al. (2007). Imaging Brain Inflammation with [¹¹C]PK11195 by PET and Induction of the Peripheral-Type Benzodiazepine Receptor after Transient Focal Ischemia in Rats: *J. Cereb. Blood Flow Metab.*
- Rola, R., Raber, J., Rizk, A., Otsuka, S., VandenBerg, S.R., Morhardt, D.R., and Fike, J.R. (2004). Radiation-induced impairment of hippocampal neurogenesis is associated with cognitive deficits in young mice. *Exp. Neurol.* *188*, 316–330.
- Rolls, E.T. (1996). A theory of hippocampal function in memory. *Hippocampus* *6*, 601–620.
- Rolls, E.T. (2000). The Orbitofrontal Cortex and Reward. *Cereb. Cortex* *10*, 284–294.
- Rolls, E.T. (2009). Functional neuroimaging of umami taste: what makes umami pleasant? *Am. J. Clin. Nutr.* *90*, 804S–813S.
- Rolls, E.T. (2013). The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus. *Front. Syst. Neurosci.* *7*.
- Rolls, E.T. (2018). The storage and recall of memories in the hippocampo-cortical system. *Cell Tissue Res.* *373*, 577–604.
- Rolls, E.T., and Kesner, R.P. (2006). A computational theory of hippocampal function, and empirical tests of the theory. *Prog. Neurobiol.* *79*, 1–48.

- Rose, J.E., and Woolsey, C.N. (1948). The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat. *Res. Publ. - Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* 27 (1 vol.), 210–232.
- Rosenbaum, R.S., Priselac, S., Köhler, S., Black, S.E., Gao, F., Nadel, L., and Moscovitch, M. (2000). Remote spatial memory in an amnesic person with extensive bilateral hippocampal lesions. *Nat. Neurosci.* 3, 1044–1048.
- Rosenbaum, R.S., Köhler, S., Schacter, D.L., Moscovitch, M., Westmacott, R., Black, S.E., Gao, F., and Tulving, E. (2005). The case of K.C.: contributions of a memory-impaired person to memory theory. *Neuropsychologia* 43, 989–1021.
- Rosier, M., Le Barillier, L., Meunier, D., El Yacoubi, M., Malleret, G., and Salin, P.-A. (2018). Post-learning paradoxical sleep deprivation impairs reorganization of limbic and cortical networks associated with consolidation of remote contextual fear memory in mice. *Sleep* 41.
- Ross, R.S., and Eichenbaum, H. (2006). Dynamics of hippocampal and cortical activation during consolidation of a nonspatial memory. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 4852–4859.
- Rothermel, M., Carey, R.M., Puche, A., Shipley, M.T., and Wachowiak, M. (2014). Cholinergic Inputs from Basal Forebrain Add an Excitatory Bias to Odor Coding in the Olfactory Bulb. *J. Neurosci.* 34, 4654–4664.
- Rousselot, P., Lois, C., and Alvarez-Buylla, A. (1995). Embryonic (PSA) N-CAM reveals chains of migrating neuroblasts between the lateral ventricle and the olfactory bulb of adult mice. *J. Comp. Neurol.* 351, 51–61.
- Royet, J.P., Souchier, C., Jourdan, F., and Ploye, H. (1988). Morphometric study of the glomerular population in the mouse olfactory bulb: Numerical density and size distribution along the rostrocaudal axis. *J. Comp. Neurol.* 270, 559–568.
- Rubin, B.D., and Katz, L.C. (2001). Spatial coding of enantiomers in the rat olfactory bulb. *Nat. Neurosci.* 4, 355–356.
- Rubinov, M., and Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage* 52, 1059–1069.
- Rubinov, M., and Sporns, O. (2011). Weight-conserving characterization of complex functional brain networks. *NeuroImage* 56, 2068–2079.
- Rueger, M.A., Backes, H., Walberer, M., Neumaier, B., Ullrich, R., Simard, M.-L., Emig, B., Fink, G.R., Hoehn, M., Graf, R., et al. (2010). Noninvasive imaging of endogenous neural stem cell mobilization in vivo using positron emission tomography. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 30, 6454–6460.
- Rumpel, S., LeDoux, J., Zador, A., and Malinow, R. (2005). Postsynaptic Receptor Trafficking Underlying a Form of Associative Learning. *Science* 308, 83–88.
- Runyan, J.D., Moore, A.N., and Dash, P.K. (2004). A Role for Prefrontal Cortex in Memory Storage for Trace Fear Conditioning. *J. Neurosci.* 24, 1288–1295.
- Russell, R.W. (1949). Effects of electroshock convulsions on learning and retention in rats as a function of difficulty of the task. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 42, 137–142.
- Russell, W.R., and Nathan, P.W. (1946). Traumatic amnesia. *Brain J. Neurol.* 69, 280–300.
- Ryan, T.J., Roy, D.S., Pignatelli, M., Arons, A., and Tonegawa, S. (2015). Engram cells retain memory under retrograde amnesia. *Science* 348, 1007–1013.
- S**acchetti, B., Lorenzini, C.A., Baldi, E., Tassoni, G., and Bucherelli, C. (1999). Auditory Thalamus, Dorsal Hippocampus, Basolateral Amygdala, and Perirhinal Cortex Role in the Consolidation of Conditioned Freezing to Context and to Acoustic Conditioned Stimulus in the Rat. *J. Neurosci.* 19, 9570–9578.
- Sagar, H.J., Cohen, N.J., Corkin, S., and Growdon, J.H. (1985). Dissociations Among Processes in Remote Memory. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 444, 533–535.
- Saghatelian, A., de Chevigny, A., Schachner, M., and Lledo, P.-M. (2004). Tenascin-R mediates activity-dependent recruitment of neuroblasts in the adult mouse forebrain. *Nat. Neurosci.* 7, 347–356.
- Saghatelian, A., Roux, P., Migliore, M., Rochefort, C., Desmaisons, D., Charneau, P., Shepherd, G.M., and Lledo, P.-M. (2005). Activity-dependent adjustments of the inhibitory network in the olfactory bulb following early postnatal deprivation. *Neuron* 46, 103–116.
- Sah, N., Peterson, B.D., Lubejko, S.T., Vivar, C., and van Praag, H. (2017). Running reorganizes the circuitry of one-week-old adult-born hippocampal neurons. *Sci. Rep.* 7, 10903.

- Sahara, S., Yanagawa, Y., O'Leary, D.D.M., and Stevens, C.F. (2012). The Fraction of Cortical GABAergic Neurons Is Constant from Near the Start of Cortical Neurogenesis to Adulthood. *J. Neurosci.* *32*, 4755–4761.
- Sahay, A., Scobie, K.N., Hill, A.S., O'Carroll, C.M., Kheirbek, M.A., Burghardt, N.S., Fenton, A.A., Dranovsky, A., and Hen, R. (2011). Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature* *472*, 466–470.
- Sailor, K.A., Valley, M.T., Wiechert, M.T., Riecke, H., Sun, G.J., Adams, W., Dennis, J.C., Sharafi, S., Ming, G., Song, H., et al. (2016). Persistent Structural Plasticity Optimizes Sensory Information Processing in the Olfactory Bulb. *Neuron* *91*, 384–396.
- Saive, A.-L., Ravel, N., Thévenet, M., Royet, J.-P., and Plailly, J. (2013). A novel experimental approach to episodic memory in humans based on the privileged access of odors to memories. *J. Neurosci. Methods* *213*, 22–31.
- Saive, A.-L., Royet, J.-P., and Plailly, J. (2014a). A review on the neural bases of episodic odor memory: from laboratory-based to autobiographical approaches. *Front. Behav. Neurosci.* *8*, 240.
- Saive, A.-L., Royet, J.-P., Ravel, N., Thévenet, M., Garcia, S., and Plailly, J. (2014b). A unique memory process modulated by emotion underpins successful odor recognition and episodic retrieval in humans. *Front. Behav. Neurosci.* *8*, 203.
- Sakamoto, M., Imayoshi, I., Ohtsuka, T., Yamaguchi, M., Mori, K., and Kageyama, R. (2011). Continuous neurogenesis in the adult forebrain is required for innate olfactory responses. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *108*, 8479–8484.
- Sakamoto, M., Kageyama, R., and Imayoshi, I. (2014a). The functional significance of newly born neurons integrated into olfactory bulb circuits. *Front. Neurosci.* *8*.
- Sakamoto, M., Ieki, N., Miyoshi, G., Mochimaru, D., Miyachi, H., Imura, T., Yamaguchi, M., Fishell, G., Mori, K., Kageyama, R., et al. (2014b). Continuous Postnatal Neurogenesis Contributes to Formation of the Olfactory Bulb Neural Circuits and Flexible Olfactory Associative Learning. *J. Neurosci.* *34*, 5788–5799.
- Salcedo, E., Zhang, C., Kronberg, E., and Restrepo, D. (2005). Analysis of Training-Induced Changes in Ethyl Acetate Odor Maps Using a New Computational Tool to Map the Glomerular Layer of the Olfactory Bulb. *Chem. Senses* *30*, 615–626.
- Salwiczek, L.H., Watanabe, A., and Clayton, N.S. (2010). Ten years of research into avian models of episodic-like memory and its implications for developmental and comparative cognition. *Behav. Brain Res.* *215*, 221–234.
- Sanai, N., Tramontin, A.D., Quiñones-Hinojosa, A., Barbaro, N.M., Gupta, N., Kunwar, S., Lawton, M.T., McDermott, M.W., Parsa, A.T., Manuel-García Verdugo, J., et al. (2004). Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. *Nature* *427*, 740–744.
- Sanai, N., Nguyen, T., Ihrie, R.A., Mirzadeh, Z., Tsai, H.-H., Wong, M., Gupta, N., Berger, M.S., Huang, E., Garcia-Verdugo, J.-M., et al. (2011). Corridors of Migrating Neurons in Human Brain and Their Decline during Infancy. *Nature* *478*, 382–386.
- Sánchez-Huerta, K., García-Martínez, Y., Vergara, P., Segovia, J., and Pacheco-Rosado, J. (2016). Thyroid hormones are essential to preserve non-proliferative cells of adult neurogenesis of the dentate gyrus. *Mol. Cell. Neurosci.* *76*, 1–10.
- Sandoval, C.J., Martínez-Claros, M., Bello-Medina, P.C., Pérez, O., and Ramírez-Amaya, V. (2011). When are new hippocampal neurons, born in the adult brain, integrated into the network that processes spatial information? *PLoS One* *6*, e17689.
- Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., Arancio, O., et al. (2003). Requirement of Hippocampal Neurogenesis for the Behavioral Effects of Antidepressants. *Science* *301*, 805–809.
- Sarafoleanu, C., Mella, C., Georgescu, M., and Perederco, C. (2009). The importance of the olfactory sense in the human behavior and evolution. *J. Med. Life* *2*, 196–198.
- Sargolini, F., Fyhn, M., Hafting, T., McNaughton, B.L., Witter, M.P., Moser, M.-B., and Moser, E.I. (2006). Conjunctive Representation of Position, Direction, and Velocity in Entorhinal Cortex. *Science* *312*, 758–762.
- Sauvage, M.M., Fortin, N.J., Owens, C.B., Yonelinas, A.P., and Eichenbaum, H. (2008). Recognition memory: opposite effects of hippocampal damage on recollection and familiarity. *Nat. Neurosci.* *11*, 16–18.
- Savelli, F., Yoganarasimha, D., and Knierim, J.J. (2008). Influence of boundary removal on the spatial representations of the medial entorhinal cortex. *Hippocampus* *18*, 1270–1282.

- Sawada, M., Kaneko, N., Inada, H., Wake, H., Kato, Y., Yanagawa, Y., Kobayashi, K., Nemoto, T., Nabekura, J., and Sawamoto, K. (2011). Sensory Input Regulates Spatial and Subtype-Specific Patterns of Neuronal Turnover in the Adult Olfactory Bulb. *J. Neurosci.* *31*, 11587–11596.
- Saxe, M.D., Battaglia, F., Wang, J.-W., Malleret, G., David, D.J., Monckton, J.E., Garcia, A.D.R., Sofroniew, M.V., Kandel, E.R., Santarelli, L., et al. (2006). Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *103*, 17501–17506.
- Saxe, M.D., Malleret, G., Vronskaya, S., Mendez, I., Garcia, A.D., Sofroniew, M.V., Kandel, E.R., and Hen, R. (2007). Paradoxical influence of hippocampal neurogenesis on working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *104*, 4642–4646.
- Scarf, D., Gross, J., Colombo, M., and Hayne, H. (2013). To have and to hold: episodic memory in 3- and 4-year-old children. *Dev. Psychobiol.* *55*, 125–132.
- Schacter, D.L., and Addis, D.R. (2007). On the constructive episodic simulation of past and future events. *Behav. Brain Sci.* *30*, 331–332.
- Schacter, D.L., Addis, D.R., Hassabis, D., Martin, V.C., Spreng, R.N., and Szpunar, K.K. (2012). The Future of Memory: Remembering, Imagining, and the Brain. *Neuron* *76*.
- Schafe, G.E., Atkins, C.M., Swank, M.W., Bauer, E.P., Sweatt, J.D., and LeDoux, J.E. (2000). Activation of ERK/MAP Kinase in the Amygdala Is Required for Memory Consolidation of Pavlovian Fear Conditioning. *J. Neurosci.* *20*, 8177–8187.
- Schilit Nitenson, A., Manzano Nieves, G., Poeta, D.L., Bahar, R., Rachofsky, C., Mandairon, N., and Bath, K.G. (2019). Acetylcholine Regulates Olfactory Perceptual Learning through Effects on Adult Neurogenesis. *IScience* *22*, 544–556.
- Schmidt-Hieber, C., Jonas, P., and Bischofberger, J. (2004). Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature* *429*, 184–187.
- Schoenbaum, G., and Eichenbaum, H. (1995). Information coding in the rodent prefrontal cortex. I. Single-neuron activity in orbitofrontal cortex compared with that in pyriform cortex. *J. Neurophysiol.* *74*, 733–750.
- Schoenfeld, T.J., and Gould, E. (2012). Stress, stress hormones, and adult neurogenesis. *Exp. Neurol.* *233*, 12–21.
- Schoppa, N.E., and Westbrook, G.L. (2002). AMPA autoreceptors drive correlated spiking in olfactory bulb glomeruli. *Nat. Neurosci.* *5*, 1194–1202.
- Schuetz, S.R.M., Fernández-Fernández, D., Lamla, T., Rosenbrock, H., and Hobson, S. (2016). Overexpression of Protein Kinase M ζ in the Hippocampus Enhances Long-Term Potentiation and Long-Term Contextual But Not Cued Fear Memory in Rats. *J. Neurosci.* *36*, 4313–4324.
- Schwartz, B.L., Hoffman, M.L., and Evans, S. (2005). Episodic-like memory in a gorilla: A review and new findings. *Learn. Motiv.* *36*, 226–244.
- Scoville, W.B., and Milner, B. (1957). LOSS OF RECENT MEMORY AFTER BILATERAL HIPPOCAMPAL LESIONS. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *20*, 11–21.
- Sekeres, M.J., Moscovitch, M., and Winocur, G. (2017). Mechanisms of Memory Consolidation and Transformation. In *Cognitive Neuroscience of Memory Consolidation*, N. Axmacher, and B. Rasch, eds. (Cham: Springer International Publishing), pp. 17–44.
- Sekeres, M.J., Winocur, G., Moscovitch, M., Anderson, J.A.E., Pishdadian, S., Martin Wojtowicz, J., St-Laurent, M., McAndrews, M.P., and Grady, C.L. (2018a). Changes in patterns of neural activity underlie a time-dependent transformation of memory in rats and humans. *Hippocampus* *28*, 745–764.
- Sekeres, M.J., Winocur, G., Moscovitch, M., Anderson, J.A.E., Pishdadian, S., Wojtowicz, J.M., St-Laurent, M., McAndrews, M.P., and Grady, C. (2018b). Changes in patterns of neural activity underlie a time-dependent transformation of memory in rats and humans. *BioRxiv* 303248.
- Seki, T. (2002). Expression patterns of immature neuronal markers PSA-NCAM, CRMP-4 and NeuroD in the hippocampus of young adult and aged rodents. *J. Neurosci. Res.* *70*, 327–334.
- Seki, T., and Arai, Y. (1995). Age-related production of new granule cells in the adult dentate gyrus. *NeuroReport* *6*, 2479–2482.

- Sellami, A., Al Abed, A.S., Brayda-Bruno, L., Etchamendy, N., Valério, S., Oulé, M., Pantaléon, L., Lamothe, V., Potier, M., Bernard, K., et al. (2017). Temporal binding function of dorsal CA1 is critical for declarative memory formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *114*, 10262–10267.
- Semon, R. (1904). *Die Mneme als erhaltendes Prinzip im Wechsel des organischen Geschehens* (Engelmann).
- Semon, R.W. (1921). *The mneme* (London, New York: G. Allen & Unwin Ltd.).
- Serizawa, S., Miyamichi, K., and Sakano, H. (2005). Negative Feedback Regulation Ensures the One Neuron–One Receptor Rule in the Mouse Olfactory System. *Chem. Senses* *30*, i99–i100.
- Sesack, S.R., Deutch, A.Y., Roth, R.H., and Bunney, B.S. (1989). Topographical organization of the efferent projections of the medial prefrontal cortex in the rat: an anterograde tract-tracing study with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *J. Comp. Neurol.* *290*, 213–242.
- Shallice, T., and Warrington, E.K. (1970). Independent functioning of verbal memory stores: a neuropsychological study. *Q. J. Exp. Psychol.* *22*, 261–273.
- Shapiro, L.A., Ng, K.L., Kinyamu, R., Whitaker-Azmitia, P., Geisert, E.E., Blurton-Jones, M., Zhou, Q.-Y., and Ribak, C.E. (2007). Origin, migration and fate of newly generated neurons in the adult rodent piriform cortex. *Brain Struct. Funct.* *212*, 133–148.
- Shapiro, L.A., Ng, K., Zhou, Q.-Y., and Ribak, C.E. (2009). Subventricular zone-derived, newly generated neurons populate several olfactory and limbic forebrain regions. *Epilepsy Behav.* *EB 14 Suppl 1*, 74–80.
- Sherrington, C.S. (1897). *A textbook of physiology*. With C.S. Sherrington. Part 3. The central nervous system [electronic resource] (London : Macmillan).
- Shimamura, A.P. (1986). Priming effects of amnesia: evidence for a dissociable memory function. *Q. J. Exp. Psychol. A* *38*, 619–644.
- Shimamura, A.P., Jurica, P.J., Mangels, J.A., Gershberg, F.B., and Knight, R.T. (1995). Susceptibility to Memory Interference Effects following Frontal Lobe Damage: Findings from Tests of Paired-Associate Learning. *J. Cogn. Neurosci.* *7*, 144–152.
- Shimizu, E., Tang, Y.-P., Rampon, C., and Tsien, J.Z. (2000). NMDA Receptor-Dependent Synaptic Reinforcement as a Crucial Process for Memory Consolidation. *Science* *290*, 1170–1174.
- Shipley, M.T., and Ennis, M. (1996). Functional organization of olfactory system. *J. Neurobiol.* *30*, 123–176.
- Shipley, M.T., Halloran, F.J., and de la Torre, J. (1985). Surprisingly rich projection from locus coeruleus to the olfactory bulb in the rat. *Brain Res.* *329*, 294–299.
- Shors, T.J., Miesegaes, G., Beylin, A., Zhao, M., Rydel, T., and Gould, E. (2001). Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature* *410*, 372–376.
- Shors, T.J., Townsend, D.A., Zhao, M., Kozorovitskiy, Y., and Gould, E. (2002). Neurogenesis may relate to some but not all types of hippocampal-dependent learning. *Hippocampus* *12*, 578–584.
- Sierra, A., Encinas, J.M., Deudero, J.J.P., Chancey, J.H., Enikolopov, G., Overstreet-Wadiche, L.S., Tsirka, S.E., and Maletic-Savatic, M. (2010). Microglia Shape Adult Hippocampal Neurogenesis through Apoptosis-Coupled Phagocytosis. *Cell Stem Cell* *7*, 483–495.
- Sierra, R.O., Pedraza, L.K., Zanona, Q.K., Santana, F., Boos, F.Z., Crestani, A.P., Haubrich, J., de Oliveira Alvares, L., Calcagnotto, M.E., and Quillfeldt, J.A. (2017). Reconsolidation-induced rescue of a remote fear memory blocked by an early cortical inhibition: Involvement of the anterior cingulate cortex and the mediation by the thalamic nucleus reuniens: ACC AND RE MEDIATE RESCUE OF REMOTE MEMORY BY RECONSOLIDATION. *Hippocampus* *27*, 596–607.
- Sif, J., Meunier, M., Messier, C., Calas, A., and Destrade, C. (1989). Quantitative [¹⁴C]2-deoxyglucose study of a functional dissociation between anterior and posterior cingulate cortices in mice. *Neurosci. Lett.* *101*, 223–228.
- Silva, A.J., Stevens, C.F., Tonegawa, S., and Wang, Y. (1992a). Deficient hippocampal long-term potentiation in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science* *257*, 201–206.
- Silva, A.J., Paylor, R., Wehner, J.M., and Tonegawa, S. (1992b). Impaired spatial learning in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science* *257*, 206–211.
- Silva, B.A., Burns, A.M., and Gräff, J. (2019). A cFos activation map of remote fear memory attenuation. *Psychopharmacology (Berl.)* *236*, 369–381.

- Singer, M.S., Shepherd, G.M., and Greer, C.A. (1995). Olfactory receptors guide axons. *Nature* 377, 19–20.
- Sirota, A., and Buzsáki, G. (2005). Interaction between neocortical and hippocampal networks via slow oscillations. *Thalamus Relat. Syst.* 3, 245–259.
- Sirota, A., Csicsvari, J., Buhl, D., and Buzsáki, G. (2003). Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 2065–2069.
- Skaggs, W.E., and McNaughton, B.L. (1996). Replay of Neuronal Firing Sequences in Rat Hippocampus During Sleep Following Spatial Experience. *Science* 271, 1870–1873.
- Skov-Rackette, S.I., Miller, N.Y., and Shettleworth, S.J. (2006). What-where-when memory in pigeons. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process.* 32, 345–358.
- Smith, S.A. (2019). Virtual reality in episodic memory research: A review. *Psychon. Bull. Rev.* 26, 1213–1237.
- Smith, D.M., Miller, A.M.P., and Vedder, L.C. (2018). The Retrosplenial Cortical Role in Encoding Behaviorally Significant Cues. *Behav. Neurosci.* 132, 356–365.
- Snyder, J.S., Hong, N.S., McDonald, R.J., and Wojtowicz, J.M. (2005). A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory. *Neuroscience* 130, 843–852.
- Snyder, J.S., Choe, J.S., Clifford, M.A., Jeurling, S.I., Hurley, P., Brown, A., Kamhi, J.F., and Cameron, H.A. (2009a). Adult-born hippocampal neurons are more numerous, faster maturing, and more involved in behavior in rats than in mice. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 29, 14484–14495.
- Snyder, J.S., Radik, R., Wojtowicz, J.M., and Cameron, H.A. (2009b). Anatomical gradients of adult neurogenesis and activity: Young neurons in the ventral dentate gyrus are activated by water maze training. *Hippocampus* 19, 360–370.
- Snyder, J.S., Ferrante, S.C., and Cameron, H.A. (2012). Late maturation of adult-born neurons in the temporal dentate gyrus. *PLoS One* 7, e48757.
- Soderling, T.R., and Derkach, V.A. (2000). Postsynaptic protein phosphorylation and LTP. *Trends Neurosci.* 23, 75–80.
- Solstad, T., Boccarda, C.N., Kropff, E., Moser, M.-B., and Moser, E.I. (2008). Representation of Geometric Borders in the Entorhinal Cortex. *Science* 322, 1865–1868.
- Somogyi, P., and Klausberger, T. (2005). Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus. *J. Physiol.* 562, 9–26.
- Song, H., Stevens, C.F., and Gage, F.H. (2002). Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature* 417, 39–44.
- Song, J., Zhong, C., Bonaguidi, M.A., Sun, G.J., Hsu, D., Gu, Y., Meletis, K., Huang, Z.J., Ge, S., Enikolopov, G., et al. (2012). Neuronal circuitry mechanism regulating adult quiescent neural stem-cell fate decision. *Nature* 489, 150–154.
- Song, J., Sun, J., Moss, J., Wen, Z., Sun, G.J., Hsu, D., Zhong, C., Davoudi, H., Christian, K.M., Toni, N., et al. (2013). Parvalbumin interneurons mediate neuronal circuitry–neurogenesis coupling in the adult hippocampus. *Nat. Neurosci.* 16, 1728–1730.
- Sorrells, S.F., Paredes, M.F., Cebrian-Silla, A., Sandoval, K., Qi, D., Kelley, K.W., James, D., Mayer, S., Chang, J., Auguste, K.I., et al. (2018). Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature* 555, 377–381.
- Soulé, J., Penke, Z., Kanhema, T., Alme, M.N., Laroche, S., and Bramham, C.R. (2008). Object-place recognition learning triggers rapid induction of plasticity-related immediate early genes and synaptic proteins in the rat dentate gyrus. *Neural Plast.* 2008, 269097.
- Spalding, K.L., Bhardwaj, R.D., Buchholz, B.A., Druid, H., and Frisén, J. (2005). Retrospective Birth Dating of Cells in Humans. *Cell* 122, 133–143.
- Spalding, K.L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H.B., Boström, E., Westerlund, I., Vial, C., Buchholz, B.A., et al. (2013). Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 153, 1219–1227.
- Spampanato, J., Sullivan, R.K., Turpin, F.R., Bartlett, P.F., and Sah, P. (2012). Properties of Doublecortin Expressing Neurons in the Adult Mouse Dentate Gyrus. *PLOS ONE* 7, e41029.
- Sparks, F.T., Lehmann, H., Hernandez, K., and Sutherland, R.J. (2011). Suppression of neurotoxic lesion-induced seizure activity: evidence for a permanent role for the hippocampus in contextual memory. *PLoS One* 6, e27426.

- Sparta, D.R., Hovelsø, N., Mason, A.O., Kantak, P.A., Ung, R.L., Decot, H.K., and Stuber, G.D. (2014). Activation of Prefrontal Cortical Parvalbumin Interneurons Facilitates Extinction of Reward-Seeking Behavior. *J. Neurosci.* *34*, 3699–3705.
- Squire, L.R. (1986). Mechanisms of memory. *Science* *232*, 1612–1619.
- Squire, L.R. (1992). Declarative and Nondeclarative Memory: Multiple Brain Systems Supporting Learning and Memory. *J. Cogn. Neurosci.* *4*, 232–243.
- Squire, L.R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiol. Learn. Mem.* *82*, 171–177.
- Squire, L.R., and Alvarez, P. (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Curr. Opin. Neurobiol.* *5*, 169–177.
- Squire, L.R., and Cave, C.B. (1991). The hippocampus, memory, and space. *Hippocampus* *1*, 269–271.
- Squire, L.R., and Dede, A.J.O. (2015). Conscious and unconscious memory systems. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* *7*, a021667.
- Squire, L.R., and Zola, S.M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *93*, 13515–13522.
- Squire, L.R., and Zola-Morgan, S. (1988). Memory: brain systems and behavior. *Trends Neurosci.* *11*, 170–175.
- Squire, L.R., and Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science* *253*, 1380–1386.
- Squire, L.R., Knowlton, B., and Musen, G. (1993). The structure and organization of memory. *Annu. Rev. Psychol.* *44*, 453–495.
- Squire, L.R., Stark, C.E.L., and Clark, R.E. (2004). The medial temporal lobe. *Annu. Rev. Neurosci.* *27*, 279–306.
- Steidl, S., Mohi-uddin, S., and Anderson, A.K. (2006). Effects of emotional arousal on multiple memory systems: Evidence from declarative and procedural learning. *Learn. Mem.* *13*, 650–658.
- Steiner, E., Tata, M., and Frisé, J. (2019). A fresh look at adult neurogenesis. *Nat. Med.* *25*, 542–543.
- Stephenson-Jones, M., Yu, K., Ahrens, S., Tucciarone, J.M., van Huijstee, A.N., Mejia, L.A., Penzo, M.A., Tai, L.-H., Wilbrecht, L., and Li, B. (2016). A basal ganglia circuit for evaluating action outcomes. *Nature* *539*, 289–293.
- Stern, C.A.J., Gazarini, L., Vanvossen, A.C., Hames, M.S., and Bertoglio, L.J. (2013). Activity in prelimbic cortex subserves fear memory reconsolidation over time. *Learn. Mem.*
- Stone, S.S.D., Teixeira, C.M., Zaslavsky, K., Wheeler, A.L., Martinez-Canabal, A., Wang, A.H., Sakaguchi, M., Lozano, A.M., and Frankland, P.W. (2011). Functional convergence of developmentally and adult-generated granule cells in dentate gyrus circuits supporting hippocampus-dependent memory. *Hippocampus* *21*, 1348–1362.
- Strange, B.A., Witter, M.P., Lein, E.S., and Moser, E.I. (2014). Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nat. Rev. Neurosci.* *15*, 655–669.
- van Strien, N.M., Cappaert, N.L.M., and Witter, M.P. (2009). The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal–hippocampal network. *Nature Publishing Group*.
- Suddendorf, T., and Busby, J. (2003). Mental time travel in animals? *Trends Cogn. Sci.* *7*, 391–396.
- Suddendorf, T., and Corballis, M.C. (2007). The evolution of foresight: What is mental time travel, and is it unique to humans? *Behav. Brain Sci.* *30*, 299–313; discussion 313–351.
- Sultan, F.A., and Day, J.J. (2011). Epigenetic mechanisms in memory and synaptic function. *Epigenomics* *3*, 157–181.
- Sultan, S., Mandairon, N., Kermen, F., Garcia, S., Sacquet, J., and Didier, A. (2010). Learning-dependent neurogenesis in the olfactory bulb determines long-term olfactory memory. *FASEB J.* *24*, 2355–2363.
- Sultan, S., Lefort, J.M., Sacquet, J., Mandairon, N., and Didier, A. (2011). Acquisition of an Olfactory Associative Task Triggers a Regionalized Down-Regulation of Adult Born Neuron Cell Death. *Front. Neurosci.* *5*.
- Sun, G.J., Sailor, K.A., Mahmood, Q.A., Chavali, N., Christian, K.M., Song, H., and Ming, G. (2013). Seamless reconstruction of intact adult-born neurons by serial end-block imaging reveals complex axonal guidance and development in the adult hippocampus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *33*, 11400–11411.
- Sun, G.J., Zhou, Y., Stadel, R.P., Moss, J., Yong, J.H.A., Ito, S., Kawasaki, N.K., Phan, A.T., Oh, J.H., Modak, N., et al. (2015). Tangential migration of neuronal precursors of glutamatergic neurons in the adult mammalian brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *112*, 9484–9489.

- Sun, W., Winseck, A., Vinsant, S., Park, O., Kim, H., and Oppenheim, R.W. (2004). Programmed cell death of adult-generated hippocampal neurons is mediated by the proapoptotic gene Bax. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *24*, 11205–11213.
- Sutherland, R.J., Whishaw, I.Q., and Kolb, B. (1983). A behavioural analysis of spatial localization following electrolytic, kainate- or colchicine-induced damage to the hippocampal formation in the rat. *Behav. Brain Res.* *7*, 133–153.
- Sutherland, R.J., Weisend, M.P., Mumby, D., Astur, R.S., Hanlon, F.M., Koerner, A., Thomas, M.J., Wu, Y., Moses, S.N., Cole, C., et al. (2001). Retrograde amnesia after hippocampal damage: recent vs. remote memories in two tasks. *Hippocampus* *11*, 27–42.
- Sutherland, R.J., O'Brien, J., and Lehmann, H. (2008). Absence of systems consolidation of fear memories after dorsal, ventral, or complete hippocampal damage. *Hippocampus* *18*, 710–718.
- Suzuki, W.A., and Amaral, D.G. (2004). Functional Neuroanatomy of the Medial Temporal Lobe Memory System. *Cortex* *40*, 220–222.
- T**ada, E., Parent, J.M., Lowenstein, D.H., and Fike, J.R. (2000). X-irradiation causes a prolonged reduction in cell proliferation in the dentate gyrus of adult rats. *Neuroscience* *99*, 33–41.
- Takahashi, L.K., Nakashima, B.R., Hong, H., and Watanabe, K. (2005). The smell of danger: A behavioral and neural analysis of predator odor-induced fear. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *29*, 1157–1167.
- Takehara, K., Kawahara, S., and Kirino, Y. (2003). Time-Dependent Reorganization of the Brain Components Underlying Memory Retention in Trace Eyeblink Conditioning. *J. Neurosci.* *23*, 9897–9905.
- Takehara-Nishiuchi, K., Nakao, K., Kawahara, S., Matsuki, N., and Kirino, Y. (2006). Systems consolidation requires postlearning activation of NMDA receptors in the medial prefrontal cortex in trace eyeblink conditioning. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *26*, 5049–5058.
- Takeuchi, T., Duzsikiewicz, A.J., and Morris, R.G.M. (2014). The synaptic plasticity and memory hypothesis: encoding, storage and persistence. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* *369*, 20130288.
- Tamura, Y., and Kataoka, Y. (2017). PET imaging of neurogenic activity in the adult brain: Toward in vivo imaging of human neurogenesis. *Neurogenesis* *4*.
- Tanaka, K.Z., and McHugh, T.J. (2018). The Hippocampal Engram as a Memory Index. *J. Exp. Neurosci.* *12*.
- Tanaka, K.Z., Pevzner, A., Hamidi, A.B., Nakazawa, Y., Graham, J., and Wiltgen, B.J. (2014). Cortical Representations Are Reinstated by the Hippocampus during Memory Retrieval. *Neuron* *84*, 347–354.
- Tanaka, K.Z., He, H., Tomar, A., Niisato, K., Huang, A.J.Y., and McHugh, T.J. (2018). The hippocampal engram maps experience but not place. *Science* *361*, 392–397.
- Tang, Y.-P., Shimizu, E., Dube, G.R., Rampon, C., Kerchner, G.A., Zhuo, M., Liu, G., and Tsien, J.Z. (1999). Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature* *401*, 63–69.
- Tanila, H., Shapiro, M.L., and Eichenbaum, H. (1997). Discordance of spatial representation in ensembles of hippocampal place cells. *Hippocampus* *7*, 613–623.
- Tanimizu, T., Kono, K., and Kida, S. (2018). Brain networks activated to form object recognition memory. *Brain Res. Bull.* *141*, 27–34.
- Tartt, A.N., Fulmore, C.A., Liu, Y., Rosoklija, G.B., Dwork, A.J., Arango, V., Hen, R., Mann, J.J., and Boldrini, M. (2018). Considerations for Assessing the Extent of Hippocampal Neurogenesis in the Adult and Aging Human Brain. *Cell Stem Cell* *23*, 782–783.
- Tashiro, A., Makino, H., and Gage, F.H. (2007). Experience-specific functional modification of the dentate gyrus through adult neurogenesis: a critical period during an immature stage. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *27*, 3252–3259.
- Taube, J.S., Muller, R.U., and Ranck, J.B. (1990). Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *10*, 420–435.
- Taupin, P. (2007). BrdU immunohistochemistry for studying adult neurogenesis: Paradigms, pitfalls, limitations, and validation. *Brain Res. Rev.* *53*, 198–214.

- Taylor, K.K., Tanaka, K.Z., Reijmers, L.G., and Wiltgen, B.J. (2013). Reactivation of neural ensembles during the retrieval of recent and remote memory. *Curr. Biol. CB* 23, 99–106.
- Teixeira, C.M., Pomedli, S.R., Maei, H.R., Kee, N., and Frankland, P.W. (2006). Involvement of the anterior cingulate cortex in the expression of remote spatial memory. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 7555–7564.
- Teyler, T.J., and DiScenna, P. (1984). The topological anatomy of the hippocampus: A clue to its function. *Brain Res. Bull.* 12, 711–719.
- Teyler, T.J., and DiScenna, P. (1986a). The Hippocampal Memory Indexing Theory. *Behav. Neurosci.* 100, 147–154.
- Teyler, T.J., and DiScenna, P. (1986b). The hippocampal memory indexing theory. *Behav. Neurosci.* 100, 147–154.
- Teyler, T.J., and Rudy, J.W. (2007a). The hippocampal indexing theory and episodic memory: updating the index. *Hippocampus* 17, 1158–1169.
- Teyler, T.J., and Rudy, J.W. (2007b). The hippocampal indexing theory and episodic memory: updating the index. *Hippocampus* 17, 1158–1169.
- Thiebaut de Schotten, M., Dell’Acqua, F., Ratiu, P., Leslie, A., Howells, H., Cabanis, E., Iba-Zizen, M.T., Plaisant, O., Simmons, A., Dronkers, N.F., et al. (2015). From Phineas Gage and Monsieur Leborgne to H.M.: Revisiting Disconnection Syndromes. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 25, 4812–4827.
- Thomas, P., Chandès, G., and Hazif-Thomas, C. (2016). Mémoire et sens. *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie* 16, 183–193.
- Thompson, L.T., and Best, P.J. (1990). Long-term stability of the place-field activity of single units recorded from the dorsal hippocampus of freely behaving rats. *Brain Res.* 509, 299–308.
- Tobin, M.K., Musaraca, K., Disouky, A., Shetti, A., Bheri, A., Honer, W.G., Kim, N., Dawe, R.J., Bennett, D.A., Arfanakis, K., et al. (2019). Human Hippocampal Neurogenesis Persists in Aged Adults and Alzheimer’s Disease Patients. *Cell Stem Cell* 24, 974–982.e3.
- Toda, T., and Gage, F.H. (2017). Review: adult neurogenesis contributes to hippocampal plasticity. *Cell Tissue Res.*
- Todd, T.P., Mehlman, M.L., Keene, C.S., DeAngeli, N.E., and Bucci, D.J. (2016). Retrosplenial cortex is required for the retrieval of remote memory for auditory cues. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 23, 278–288.
- Todd, T.P., Fournier, D.I., and Bucci, D.J. (2019). Retrosplenial cortex and its role in cue-specific learning and memory. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 107, 713–728.
- Tonegawa, S., Pignatelli, M., Roy, D.S., and Ryan, T.J. (2015). Memory engram storage and retrieval. *Curr. Opin. Neurobiol.* 35, 101–109.
- Tonegawa, S., Morrissey, M.D., and Kitamura, T. (2018). The role of engram cells in the systems consolidation of memory. *Nat. Rev. Neurosci.* 19, 485–498.
- Tong, M.T., Kim, T.-Y.P., and Cleland, T.A. (2018). Kinase activity in the olfactory bulb is required for odor memory consolidation. *Learn. Mem.* 25, 198–205.
- Toni, N., and Schinder, A.F. (2016). Maturation and Functional Integration of New Granule Cells into the Adult Hippocampus. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 8, a018903.
- Toni, N., Buchs, P.-A., Nikonenko, I., Bron, C.R., and Muller, D. (1999). LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite. *Nature* 402, 421–425.
- Tozuka, Y., Fukuda, S., Namba, T., Seki, T., and Hisatsune, T. (2005). GABAergic Excitation Promotes Neuronal Differentiation in Adult Hippocampal Progenitor Cells. *Neuron* 47, 803–815.
- Traynelis, S.F., Wollmuth, L.P., McBain, C.J., Menniti, F.S., Vance, K.M., Ogden, K.K., Hansen, K.B., Yuan, H., Myers, S.J., and Dingledine, R. (2010). Glutamate Receptor Ion Channels: Structure, Regulation, and Function. *Pharmacol. Rev.* 62, 405–496.
- Treloar, H.B., Feinstein, P., Mombaerts, P., and Greer, C.A. (2002). Specificity of Glomerular Targeting by Olfactory Sensory Axons. *J. Neurosci.* 22, 2469–2477.
- Treves, A., and Rolls, E.T. (1994). Computational analysis of the role of the hippocampus in memory. *Hippocampus* 4, 374–391.
- Tromp, D., Dufour, A., Lithfous, S., Pebayle, T., and Després, O. (2015). Episodic memory in normal aging and Alzheimer disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Res. Rev.* 24, 232–262.

- Tronel, S., Fabre, A., Charrier, V., Olier, S.H.R., Gage, F.H., and Abrous, D.N. (2010). Spatial learning sculpts the dendritic arbor of adult-born hippocampal neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *107*, 7963–7968.
- Tronel, S., Belhoue, L., Grosjean, N., Revest, J.-M., Piazza, P.-V., Koehl, M., and Abrous, D.N. (2012). Adult-born neurons are necessary for extended contextual discrimination. *Hippocampus* *22*, 292–298.
- Tronel, S., Charrier, V., Sage, C., Maitre, M., Leste-Lasserre, T., and Abrous, D.N. (2015a). Adult-born dentate neurons are recruited in both spatial memory encoding and retrieval. *Hippocampus* *25*, 1472–1479.
- Tronel, S., Lemaire, V., Charrier, V., Montaron, M.-F., and Abrous, D.N. (2015b). Influence of ontogenetic age on the role of dentate granule neurons. *Brain Struct. Funct.* *220*, 645–661.
- Trouche, S., Bontempi, B., Roullet, P., and Rampon, C. (2009). Recruitment of adult-generated neurons into functional hippocampal networks contributes to updating and strengthening of spatial memory. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *106*, 5919–5924.
- Tse, D., Langston, R.F., Kakeyama, M., Bethus, I., Spooner, P.A., Wood, E.R., Witter, M.P., and Morris, R.G.M. (2007). Schemas and Memory Consolidation. *Science* *316*, 76–82.
- Tse, D., Takeuchi, T., Kakeyama, M., Kajii, Y., Okuno, H., Tohyama, C., Bito, H., and Morris, R.G.M. (2011). Schema-Dependent Gene Activation and Memory Encoding in Neocortex. *Science* *333*, 891–895.
- Tsien, J.Z., Huerta, P.T., and Tonegawa, S. (1996). The Essential Role of Hippocampal CA1 NMDA Receptor-Dependent Synaptic Plasticity in Spatial Memory. *Cell* *87*, 1327–1338.
- Tulving (1972). Episodic and semantic memory. In *Organization of Memory*, pp. 381–403.
- Tulving, E. (1984). Précis of Elements of episodic memory. *Behav. Brain Sci.* *7*, 223–238.
- Tulving, E. (1985). Memory and consciousness.
- Tulving, E. (1995). Organization of memory: Quo vadis? In *The Cognitive Neurosciences*, (Cambridge, MA, US: The MIT Press), pp. 839–853.
- Tulving, E. (2001). Episodic memory and common sense: how far apart? *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* *356*, 1505–1515.
- Tulving, E. (2002). Episodic Memory: From Mind to Brain. *Annu. Rev. Psychol.* *53*, 1–25.
- Tulving, E. (2005). Episodic Memory and Autonoesis: Uniquely Human? In *The Missing Link in Cognition: Origins of Self-Reflective Consciousness*, (New York, NY, US: Oxford University Press), pp. 3–56.
- Tulving, Schacter, D.L., and Stark, H.A. (1982). Priming effects in word-fragment completion are independent of recognition memory. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Amp Cogn.* *8*, 336–342.
- Tulving, Schacter, D.L., McLachlan, D.R., and Moscovitch, M. (1988). Priming of semantic autobiographical knowledge: a case study of retrograde amnesia. *Brain Cogn.* *8*, 3–20.
- Turner, M.S., Cipolotti, L., Yousry, T.A., and Shallice, T. (2008). Confabulation: damage to a specific inferior medial prefrontal system. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* *44*, 637–648.
- Tyng, C.M., Amin, H.U., Saad, M.N.M., and Malik, A.S. (2017). The Influences of Emotion on Learning and Memory. *Front. Psychol.* *8*.

Uylings, H.B.M., and van Eden, C.G. (1991). Chapter 3 Qualitative and quantitative comparison of the prefrontal cortex in rat and in primates, including humans. In *Progress in Brain Research*, H.B.M. Uylings, C.G. Van Eden, J.P.C. De Bruin, M.A. Corner, and M.G.P. Feenstra, eds. (Elsevier), pp. 31–62.

Uylings, H.B.M., Groenewegen, H.J., and Kolb, B. (2003). Do rats have a prefrontal cortex? *Behav. Brain Res.* *146*, 3–17.

Vallar, G., and Baddeley, A.D. (1984). Fractionation of working memory: Neuropsychological evidence for a phonological short-term store. *J. Verbal Learn. Verbal Behav.* *23*, 151–161.

Valley, M.T., Mullen, T.R., Schultz, L.C., Sagdullaev, B.T., and Firestein, S. (2009). Ablation of Mouse Adult Neurogenesis Alters Olfactory Bulb Structure and Olfactory Fear Conditioning. *Front. Neurosci.* *3*.

- Valley, M.T., Henderson, L.G., Inverso, S.A., and Lledo, P.-M. (2013). Adult neurogenesis produces neurons with unique GABAergic synapses in the olfactory bulb. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *33*, 14660–14665.
- Van De Werd, H.J.J.M., and Uylings, H.B.M. (2008). The rat orbital and agranular insular prefrontal cortical areas: a cytoarchitectonic and chemoarchitectonic study. *Brain Struct. Funct.* *212*, 387–401.
- Van der Borght, K., Havekes, R., Bos, T., Eggen, B.J.L., and Van der Zee, E.A. (2007). Exercise improves memory acquisition and retrieval in the Y-maze task: relationship with hippocampal neurogenesis. *Behav. Neurosci.* *121*, 324–334.
- Van Groen, T., and Wyss, J.M. (2003). Connections of the retrosplenial granular b cortex in the rat. *J. Comp. Neurol.* *463*, 249–263.
- Vann, S.D., Tsivilis, D., Denby, C.E., Quamme, J.R., Yonelinas, A.P., Aggleton, J.P., Montaldi, D., and Mayes, A.R. (2009). Impaired recollection but spared familiarity in patients with extended hippocampal system damage revealed by 3 convergent methods. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *106*, 5442–5447.
- Varela, C., Kumar, S., Yang, J.Y., and Wilson, M.A. (2014). Anatomical substrates for direct interactions between hippocampus, medial prefrontal cortex, and the thalamic nucleus reuniens. *Brain Struct. Funct.* *219*, 911–929.
- Vassar, R., Chao, S.K., Sitcheran, R., Nuñez, J.M., Vosshall, L.B., and Axel, R. (1994). Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb. *Cell* *79*, 981–991.
- Vernet-Maury, E., Polak, E.H., and Demael, A. (1984). Structure-activity relationship of stress-inducing odorants in the rat. *J. Chem. Ecol.* *10*, 1007–1018.
- Vertes, R.P. (1992). PHA-L analysis of projections from the supramammillary nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.* *326*, 595–622.
- 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.
- Vetere, G., Restivo, L., Cole, C.J., Ross, P.J., Ammassari-Teule, M., Josselyn, S.A., and Frankland, P.W. (2011). Spine growth in the anterior cingulate cortex is necessary for the consolidation of contextual fear memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *108*, 8456–8460.
- Vetere, G., Kenney, J.W., Tran, L.M., Xia, F., Steadman, P.E., Parkinson, J., Josselyn, S.A., and Frankland, P.W. (2017). Chemogenetic Interrogation of a Brain-wide Fear Memory Network in Mice. *Neuron* *94*, 363-374.e4.
- Veyrac, A., Didier, A., Colpaert, F., Jourdan, F., and Marien, M. (2005). Activation of noradrenergic transmission by α 2-adrenoceptor antagonists counteracts deafferentation-induced neuronal death and cell proliferation in the adult mouse olfactory bulb. *Exp. Neurol.* *194*, 444–456.
- Veyrac, A., Nguyen, V., Marien, M., Didier, A., and Jourdan, F. (2007). Noradrenergic control of odor recognition in a nonassociative olfactory learning task in the mouse. *Learn. Mem.* *14*, 847–854.
- Veyrac, A., Sacquet, J., Nguyen, V., Marien, M., Jourdan, F., and Didier, A. (2009). Novelty Determines the Effects of Olfactory Enrichment on Memory and Neurogenesis Through Noradrenergic Mechanisms. *Neuropsychopharmacology* *34*, 786–795.
- Veyrac, A., Gros, A., Bruel-Jungerman, E., Rochefort, C., Borgmann, F.B.K., Jessberger, S., and Laroche, S. (2013). Zif268/egr1 gene controls the selection, maturation and functional integration of adult hippocampal newborn neurons by learning. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *110*, 7062–7067.
- Veyrac, A., Besnard, A., Caboche, J., Davis, S., and Laroche, S. (2014). Chapter Four - The Transcription Factor Zif268/Egr1, Brain Plasticity, and Memory. In *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Z.U. Khan, and E.C. Muly, eds. (Academic Press), pp. 89–129.
- Veyrac, A., Allerborn, M., Gros, A., Michon, F., Raguét, L., Kenney, J., Godinot, F., Thevenet, M., Garcia, S., Messaoudi, B., et al. (2015). Memory of occasional events in rats: individual episodic memory profiles, flexibility, and neural substrate. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *35*, 7575–7586.
- Vivar, C., Potter, M.C., Choi, J., Lee, J., Stringer, T.P., Callaway, E.M., Gage, F.H., Suh, H., and van Praag, H. (2012). Monosynaptic inputs to new neurons in the dentate gyrus. *Nat. Commun.* *3*, 1107.
- Vogt, B.A., and Paxinos, G. (2014). Cytoarchitecture of mouse and rat cingulate cortex with human homologies. *Brain Struct. Funct.* *219*, 185–192.

Vorobyov, V., Medvinskaya, N., Deev, A., Sengpiel, F., Bobkova, N., and Lunin, S. (2020). Spatial memory deficits initiated by agroclavine injection or olfactory bulbectomy in rats are characterized by different levels of long-term potentiation expression in the hippocampus. *Int. J. Neurosci.* *0*, 1–5.

- W**addell, J., Anderson, M.L., and Shors, T.J. (2011). Changing the rate and hippocampal dependence of trace eyeblink conditioning: slow learning enhances survival of new neurons. *Neurobiol. Learn. Mem.* *95*, 159–165.
- Wallis, J.D. (2007). Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annu. Rev. Neurosci.* *30*, 31–56.
- Walsh, T.J., Schulz, D.W., Tilson, H.A., and Schmechel, D.E. (1986). Cocaine-induced granule cell loss in rat hippocampus: Selective behavioral and histological alterations. *Brain Res.* *398*, 23–36.
- Wang, C., Liu, F., Liu, Y.Y., Zhao, C.H., You, Y., Wang, L., Zhang, J., Wei, B., Ma, T., Zhang, Q., et al. (2011). Identification and characterization of neuroblasts in the subventricular zone and rostral migratory stream of the adult human brain. *Cell Res.* *21*, 1534–1550.
- Wang, H., Matsushita, M.T., Abel, G.M., Storm, D.R., and Xia, Z. (2020). Inducible and conditional activation of ERK5 MAP Kinase rescues mice from cadmium-induced olfactory memory deficits. *Neurotoxicology*.
- Wang, L.-P., Kempermann, G., and Kettenmann, H. (2005). A subpopulation of precursor cells in the mouse dentate gyrus receives synaptic GABAergic input. *Mol. Cell. Neurosci.* *29*, 181–189.
- Wang, S., Scott, B.W., and Wojtowicz, J.M. (2000). Heterogenous properties of dentate granule neurons in the adult rat. *J. Neurobiol.* *42*, 248–257.
- Wang, S.-H., Tse, D., and Morris, R.G.M. (2012). Anterior cingulate cortex in schema assimilation and expression. *Learn. Mem.* *19*, 315–318.
- Wang, W., Lu, S., Li, T., Pan, Y.-W., Zou, J., Abel, G.M., Xu, L., Storm, D.R., and Xia, Z. (2015). Inducible activation of ERK5 MAP kinase enhances adult neurogenesis in the olfactory bulb and improves olfactory function. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *35*, 7833–7849.
- Watts, D.J., and Strogatz, S.H. (1998). Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *Nature* *393*, 440–442.
- Weaver, I.C.G., Grant, R.J., and Meaney, M.J. (2002). Maternal behavior regulates long-term hippocampal expression of BAX and apoptosis in the offspring. *J. Neurochem.* *82*, 998–1002.
- Weeden, C.S.S., Hu, N.J., Ho, L.U.N., and Kesner, R.P. (2014). The role of the ventral dentate gyrus in olfactory pattern separation. *Hippocampus* *24*, 553–559.
- Wheeler, A.L., Teixeira, C.M., Wang, A.H., Xiong, X., Kovacevic, N., Lerch, J.P., McIntosh, A.R., Parkinson, J., and Frankland, P.W. (2013). Identification of a Functional Connectome for Long-Term Fear Memory in Mice. *PLoS Comput. Biol.* *9*.
- Wheeler, M.A., Stuss, D.T., and Tulving, E. (1997). Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and autonoetic consciousness. *Psychol. Bull.* *121*, 331–354.
- Whitlock, J.R., Heynen, A.J., Shuler, M.G., and Bear, M.F. (2006). Learning Induces Long-Term Potentiation in the Hippocampus. *Science* *313*, 1093–1097.
- Whitman, M.C., and Greer, C.A. (2007). Synaptic integration of adult-generated olfactory bulb granule cells: basal axodendritic centrifugal input precedes apical dendrodendritic local circuits. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *27*, 9951–9961.
- Wikenheiser, A.M., and Schoenbaum, G. (2016). Over the river, through the woods: cognitive maps in the hippocampus and orbitofrontal cortex. *Nat. Rev. Neurosci.* *17*, 513–523.
- Wilkins, C., and Clayton, N. (2019). Reflections on the spoon test. *Neuropsychologia* *134*, 107221.
- Wiltgen, B.J., and Silva, A.J. (2007). Memory for context becomes less specific with time. *Learn. Mem.* *14*, 313–317.
- Wiltgen, B.J., Zhou, M., Cai, Y., Balaji, J.J., Karlsson, M.G., Parivash, S.N., Li, W., and Silva, A.J. (2010). The Hippocampus Plays a Selective Role in the Retrieval of Detailed Contextual Memories. *Curr. Biol.*
- Winner, B., and Winkler, J. (2015). Adult Neurogenesis in Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* *7*, a021287.
- Winner, B., Cooper-Kuhn, C.M., Aigner, R., Winkler, J., and Kuhn, H.G. (2002). Long-term survival and cell death of newly generated neurons in the adult rat olfactory bulb. *Eur. J. Neurosci.* *16*, 1681–1689.

- Winocur, G. (1990). Anterograde and retrograde amnesia in rats with dorsal hippocampal or dorsomedial thalamic lesions. *Behav. Brain Res.* *38*, 145–154.
- Winocur, G., and Moscovitch, M. (1999). Anterograde and Retrograde Amnesia After Lesions to Frontal Cortex in Rats. *J. Neurosci.* *19*, 9611–9617.
- Winocur, G., and Moscovitch, M. (2011). Memory transformation and systems consolidation. *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* *17*, 766–780.
- Winocur, G., McDonald, R.M., and Moscovitch, M. (2001). Anterograde and retrograde amnesia in rats with large hippocampal lesions. *Hippocampus* *11*, 18–26.
- Winocur, G., Moscovitch, M., Caruana, D.A., and Binns, M.A. (2005). Retrograde amnesia in rats with lesions to the hippocampus on a test of spatial memory. *Neuropsychologia* *43*, 1580–1590.
- Winocur, G., Wojtowicz, J.M., Sekeres, M., Snyder, J.S., and Wang, S. (2006). Inhibition of neurogenesis interferes with hippocampus-dependent memory function. *Hippocampus* *16*, 296–304.
- Winocur, G., Moscovitch, M., and Sekeres, M. (2007). Memory consolidation or transformation: context manipulation and hippocampal representations of memory. *Nat. Neurosci.* *10*, 555–557.
- Winocur, G., Frankland, P.W., Sekeres, M.J., Fogel, S., and Moscovitch, M. (2009). Changes in context-specificity during memory reconsolidation: selective effects of hippocampal lesions. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* *16*, 722–729.
- Winocur, G., Moscovitch, M., and Bontempi, B. (2010). Memory formation and long-term retention in humans and animals: Convergence towards a transformation account of hippocampal–neocortical interactions. *Neuropsychologia* *48*, 2339–2356.
- Wittenberg, G.M., and Tsien, J.Z. (2002). An emerging molecular and cellular framework for memory processing by the hippocampus. *Trends Neurosci.* *25*, 501–505.
- Wittenberg, G.M., Sullivan, M.R., and Tsien, J.Z. (2002). Synaptic reentry reinforcement based network model for long-term memory consolidation. *Hippocampus* *12*, 637–647.
- Witter, M.P. (2010). Connectivity of the Hippocampus. In *Hippocampal Microcircuits: A Computational Modeler's Resource Book*, V. Cutsuridis, B. Graham, S. Cobb, and I. Vida, eds. (New York, NY: Springer), pp. 5–26.
- Witter, M.P., and Amaral, D.G. (2004). Hippocampal Formation. *Rat Nerv. Syst.* 635–704.
- Wixted, J.T. (2007). Dual-process theory and signal-detection theory of recognition memory. *Psychol. Rev.*
- Wojtowicz, J.M. (2006). Irradiation as an experimental tool in studies of adult neurogenesis. *Hippocampus* *16*, 261–266.
- Woods, N.I., Vaaga, C.E., Chatzi, C., Adelson, J.D., Collie, M.F., Perederiy, J.V., Tovar, K.R., and Westbrook, G.L. (2017). Preferential targeting of lateral entorhinal inputs onto newly integrated granule cells. *BioRxiv* 153767.
- Wurmser, A.E., Palmer, T.D., and Gage, F.H. (2004). Cellular Interactions in the Stem Cell Niche. *Science* *304*, 1253–1255.
- Wyass, J.M., and Groen, T.V. (1992). Connections between the retrosplenial cortex and the hippocampal formation in the rat: A review. *Hippocampus* *2*, 1–11.

Xavier, G.F., Oliveira-Filho, F.J.B., and Santos, A.M.G. (1999). Dentate gyrus-selective colchicine lesion and disruption of performance in spatial tasks: Difficulties in “place strategy” because of a lack of flexibility in the use of environmental cues? *Hippocampus* *9*, 668–681.

- Xu, Y., Tamamaki, N., Noda, T., Kimura, K., Itokazu, Y., Matsumoto, N., Dezawa, M., and Ide, C. (2005). Neurogenesis in the ependymal layer of the adult rat 3rd ventricle. *Exp. Neurol.* *192*, 251–264.
- Xu, Z., Li, J., Zhang, F., Wu, Y., Gao, Y., Liang, J., and Zhang, C. (2011). Working memory task decreases the survival of newly born neurons in hippocampus. *Neurobiol. Learn. Mem.* *95*, 239–247.

Yamada, Y., Bhaukaurally, K., Madarasz, T., Pouget, A., Rodriguez, I., and Carleton, A. (2017). Context- and Output Layer-Dependent Long-Term Ensemble Plasticity in a Sensory Circuit. *Neuron* *93*.

- Yamaguchi, M., and Mori, K. (2005). Critical period for sensory experience-dependent survival of newly generated granule cells in the adult mouse olfactory bulb. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *102*, 9697–9702.
- Yamamoto, T., Kitajima, I., Hironaka, K., Ueki, S., and Watanabe, S. (1994). Olfactory bulbectomy leads to learning/memory impairments in 3-panel runway and 3-lever operant tasks. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* *14*, 279–290.
- Yamamoto, T., Jin, J., and Watanabe, S. (1997). Characteristics of memory dysfunction in olfactory bulbectomized rats and the effects of cholinergic drugs. *Behav. Brain Res.* *83*, 57–62.
- Yan, Z., Tan, J., Qin, C., Lu, Y., Ding, C., and Luo, M. (2008). Precise circuitry links bilaterally symmetric olfactory maps. *Neuron* *58*, 613–624.
- Yang, C.-H., Di Antonio, A., Kirschen, G.W., Varma, P., Hsieh, J., and Ge, S. (2020). Circuit Integration Initiation of New Hippocampal Neurons in the Adult Brain. *Cell Rep.* *30*, 959-968.e3.
- Ye, L., Allen, W.E., Thompson, K.R., Tian, Q., Hsueh, B., Ramakrishnan, C., Wang, A.-C., Jennings, J.H., Adhikari, A., Halpern, C.H., et al. (2016). Wiring and Molecular Features of Prefrontal Ensembles Representing Distinct Experiences. *Cell* *165*, 1776–1788.
- Yeates, D.C.M., Ussling, A., Lee, A.C.H., and Ito, R. (2020). Double dissociation of learned approach–avoidance conflict processing and spatial pattern separation along the dorsoventral axis of the dentate gyrus. *Hippocampus* *30*, 596–609.
- Yeshurun, Y., and Sobel, N. (2009). An Odor is Not Worth a Thousand Words: From Multidimensional Odors to Unidimensional Odor Objects. *Annu. Rev. Psychol.* *61*, 219–241.
- Yizhar, O. (2012). Optogenetic Insights into Social Behavior Function. *Biol. Psychiatry* *71*, 1075–1080.
- Yonelinas, A.P. (2001). Components of episodic memory: the contribution of recollection and familiarity. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B* *356*, 1363–1374.
- Yonelinas, A.P. (2002). The Nature of Recollection and Familiarity: A Review of 30 Years of Research. *J. Mem. Lang.* *46*, 441–517.
- Young, K.M., Fogarty, M., Kessaris, N., and Richardson, W.D. (2007). Subventricular Zone Stem Cells Are Heterogeneous with Respect to Their Embryonic Origins and Neurogenic Fates in the Adult Olfactory Bulb. *J. Neurosci.* *27*, 8286.
- Young, S.Z., Taylor, M.M., and Bordey, A. (2011). Neurotransmitters couple brain activity to subventricular zone neurogenesis. *Eur. J. Neurosci.* *33*, 1123–1132.
- Yu, C.R., and Wu, Y. (2017). Regeneration and rewiring of rodent olfactory sensory neurons. *Exp. Neurol.* *287*, 395–408.
- Yuan, T.-F., Liang, Y.-X., and So, K.-F. (2015). Occurrence of new neurons in the piriform cortex. *Front. Neuroanat.* *8*.
- Z**hang, J., Ji, F., Liu, Y., Lei, X., Li, H., Ji, G., Yuan, Z., and Jiao, J. (2014). Ezh2 Regulates Adult Hippocampal Neurogenesis and Memory. *J. Neurosci.* *34*, 5184–5199.
- Zhang, T.-Y., Keown, C.L., Wen, X., Li, J., Vousden, D.A., Anacker, C., Bhattacharyya, U., Ryan, R., Diorio, J., O’Toole, N., et al. (2018). Environmental enrichment increases transcriptional and epigenetic differentiation between mouse dorsal and ventral dentate gyrus. *Nat. Commun.* *9*, 298.
- Zhao, C., Teng, E.M., Summers, R.G., Ming, G., and Gage, F.H. (2006). Distinct Morphological Stages of Dentate Granule Neuron Maturation in the Adult Mouse Hippocampus. *J. Neurosci.* *26*, 3–11.
- Zhao, C., Jou, J., Wolff, L.J., Sun, H., and Gage, F.H. (2014). Spine morphogenesis in newborn granule cells is differentially regulated in the outer and middle molecular layers. *J. Comp. Neurol.* *522*, 2756–2766.
- Zhao, M.-G., Toyoda, H., Lee, Y.-S., Wu, L.-J., Ko, S.W., Zhang, X.-H., Jia, Y., Shum, F., Xu, H., Li, B.-M., et al. (2005). Roles of NMDA NR2B Subtype Receptor in Prefrontal Long-Term Potentiation and Contextual Fear Memory. *Neuron* *47*, 859–872.
- Zhou, W., and Crystal, J.D. (2009). Evidence for remembering when events occurred in a rodent model of episodic memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *106*, 9525–9529.
- Zhou, W., and Crystal, J.D. (2011). Validation of a rodent model of episodic memory. *Anim. Cogn.* *14*, 325–340.
- Zhou, Y., and Danbolt, N.C. (2014). Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *J. Neural Transm.* *121*, 799–817.

- Zhuo, J.-M., Tseng, H., Desai, M., Bucklin, M.E., Mohammed, A.I., Robinson, N.T., Boyden, E.S., Rangel, L.M., Jasanoff, A.P., Gritton, H.J., et al. (2016). Young adult born neurons enhance hippocampal dependent performance via influences on bilateral networks. *ELife* 5, e22429.
- Zlomuzica, A., Dere, E., Huston, J.P., and de Souza Silva, M.A. (2008). NK(3) receptor agonism promotes episodic-like memory in mice. *Neurobiol. Learn. Mem.* 90, 420–425.
- Zola-Morgan, S.M., and Squire, L.R. (1990). The primate hippocampal formation: evidence for a time-limited role in memory storage. *Science* 250, 288–290.
- Zola-Morgan, S., Squire, L.R., and Ramus, S.J. (1994). Severity of memory impairment in monkeys as a function of locus and extent of damage within the medial temporal lobe memory system. *Hippocampus* 4, 483–495.