HAL open science

La mémoire de travail temporelle en conditionnement Pavlovien et ses corrélats neuronaux oscillatoires

Lisa Saleille

To cite this version:

Lisa Saleille. La mémoire de travail temporelle en conditionnement Pavlovien et ses corrélats neuronaux oscillatoires. Neurosciences. Université Paris-Saclay, 2022. Français. NNT : 2022UPASL017 . tel-04036130

HAL Id: tel-04036130

https://theses.hal.science/tel-04036130v1

Submitted on 19 Mar 2023

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.

université PARIS-SACLAY

La mémoire de travail temporelle en conditionnement Pavlovien et ses corrélats neuronaux oscillatoires

Temporal working memory and its oscillatory neural correlates

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 568 Signalisation et Réseaux Intégratifs en Biologie (BIOSIGNE)
Spécialité de doctorat : Science de la vie et de la santé
Graduate School : Sciences de la vie et santé. Référent : Faculté de médecine

Thèse préparée dans l'unité de recherche **Institut des neurosciences Paris Saclay (université Paris-Saclay, CNRS)**, sous la direction de **Valérie DOYÈRE,** DR, université Paris-Saclay

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 17 mars 2022 par

Lisa SALEILLE

Composition du Jury

Sylvie GRANON PU, Neuro-PSI, CNRS, université Paris-Saclay	Présidente
Anne-Marie MOULY CR, CNRL, CNRS, Université Lyon 1	Rapportrice & Examinatrice
Sylvie DROIT-VOLET PU, Lapsco, CNRS, Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand	Rapportrice & Examinatrice
Eric BURGUIERE CR, Institut du cerveau, Sorbonne Université	Examinateur
Mathieu WOLFF DR, INCIA, CNRS, Université de Bordeaux	Examinateur
Valérie DOYÈRE DR, Neuro-PSI, CNRS, université Paris-Saclay	Directrice de thèse

THESE DE DOCTORAT

NNT : 2022UPASL017

Remerciements

Je souhaiterais adresser mes remerciements à toutes les personnes qui m'ont accompagnée au cours de ces trois années et demie de thèse, au sein de notre institut ou en dehors et qui m'ont aidée, soutenue et encouragée.

En premier lieu, je remercie sincèrement Valérie Doyère de m'avoir permis de réaliser ma thèse dans son équipe, sous sa direction. Merci de m'avoir donné ma chance parmi les thésards, de m'avoir accompagnée et suivie tout au long de cette aventure. J'ai appris au cours de ma thèse bien plus de choses que je ne l'aurais imaginé et, pour cela, je te remercie. Merci d'avoir été présente quotidiennement, dans les bons comme les mauvais moments ! Je tenais également à te remercier de m'avoir transmis ta rigueur et tes connaissances scientifiques. Merci de m'avoir permis de travailler sur ce domaine si particulier et complexe qu'est « le temps ». Et finalement, merci d'avoir toujours gardé ta porte ouverte, pour nos discussions et nos réflexions sur mes données parfois un peu tordues.

Je remercie également Nicole El Massioui et Heather McLean pour leur soutien et encouragements au cours de mes années de thèse. Merci à vous d'avoir toujours assisté aux réunions d'équipe et de m'avoir aidée dans mon apprentissage. Merci aussi pour votre bienveillance et votre gentillesse envers moi.

J'adresse mes remerciements les plus sincères aux membres de mon jury, Sylvie Droit-Volet, Anne-Marie Mouly, Mathieu Wolff, Eric Burguière et Sylvie Granon, pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet et pour avoir accepté de l'évaluer en amont et le jour de ma soutenance.

J'adresse également des remerciements particuliers à Eric Burguière et Marion Nouhliane, pour m'avoir suivie au cours de ma thèse lors de mes comités annuel. Merci à vous deux de m'avoir écoutée et aiguillée pour la réalisation de cette thèse. Nos discussions et vos conseils m'ont permis d'évoluer au cours de ma thèse et de mener mon sujet de front. Je vous remercie pour ce temps que vous m'avez accordé.

Je remercie également Sylvia Wirth, collaboratrice sur ce projet du fait de l'ANR que tu as obtenu avec Valérie, m'ayant permis de réaliser cette thèse. Je te remercie pour toutes nos réunions, à Paris ou en visioconférence, pour tes conseils et tes réflexions autour de mes données.

Thanks to Bruce Brown for his help and knowledge on everything timing related. Thank you for your help in analyzing some of my data.

Je remercie Lucille, pour son investissement particulièrement au cours de ma 1ère année de thèse. Je te remercie pour toutes les heures que tu as passé à me faire comprendre ce sujet, aussi difficile que passionnant. Je te remercie de m'avoir appris les chirurgies, les expérimentations comportementales et l'électrophysiologie. Merci à toi d'avoir pris le temps de m'expliquer comment analyser mes données.

I thank in the same time, Tadeusz, for your help in analyzing my electrophy's data.

Un grand merci à Bruno, sans qui cette thèse ne serait pas ce qu'elle est. Merci pour ton aide lors de mes analyses de données électrophy. Merci pour ta gentillesse, ta patience (et il en fallait !), ton humour et surtout ta disponibilité. Merci à toi de n'avoir rien lâché pour que je puisse avoir mes données à temps, d'avoir toujours répondu présent, et cela, même après ton départ. Grâce à ton aide et ta détermination, je peux écrire dans ces remerciements : Veni, Vidi, Vici. Et pour cela, merci.

Je remercie du plus profond de mon cœur mes deux co-thésardes, Fanny et Sloane sans qui cette thèse n'aurait pas été la même. Merci à vous d'avoir absolument toujours été là pour moi. Vous m'avez accueillie dans votre team comme si j'en avais toujours fait partie. Vous avez fait de moi votre poulain, votre protégée, et je sais aujourd'hui que je ne serais pas allé au bout sans cela. Merci de m'avoir constamment aidée et appris, de m'avoir écoutée (beaucoup), de m'avoir fait rire et rendu le sourire quand il y en avait besoin. J'espère sincèrement vous garder parmi mes proches encore de très longues années.

Je remercie Elie, Manon et Laurine, la « dream team », pour tous les moments exceptionnels que vous m'avez fait passer au sein de notre institut. Merci à vous d'avoir été là pour moi chaque fois que j'en ai eu besoin. Merci à Laurine et Manon pour nos innombrables discussions, sur tout, sur rien, sur la vie. Merci à Laurine de m'avoir fait passer des mois « confinées au labo » moins pénibles et pour m'avoir, à maintes reprises, secourue lorsque j'étais bloquée le week-end à Orsay... Merci à Elie d'avoir été là de façon infaillible, toujours prêt à m'aider à résoudre mes galères et surtout à m'écouter patiemment me plaindre.

Je remercie bien évidemment tous les autres thésards, post-doc et master avec qui j'ai échangé au cours de ces années. Merci à vous tous pour les discussions en passant dans le couloir, dans la cuisine en buvant un café, aux pots de thèse ou lors de nos soirées étudiantes.

Je tiens à remercier Nathalie, Bernadette et Cécile, pour votre disponibilité et votre aide en histo, merci pour nos discussions et pour les pauses-café !

Je remercie également tous les chercheurs de l'institut avec qui j'ai eu la chance d'échanger au cours de cette thèse. Merci à tous pour votre bienveillance et vos conseils.
Un merci particulier à Jean-Marc Edeline pour sa présence quotidienne lors de notre période « Covid » et même après. Un grand merci également à Roseline Poirier pour ta gentillesse et pour m'avoir fait beaucoup rire lors de notre escapade Suisse. Enfin, merci à Alexis Faure et Sylvie Granon pour m'avoir accompagnée lors de notre virée Toulousaine et pour toutes les discussions que nous avons pu avoir.

Merci à toute l'équipe de l'animalerie pour votre aide et votre présence au cours de mes années de thèse.

J'adresse également un remerciement particulier à notre vétérinaire, Franck Baron, pour sa disponibilité et sa gentillesse. Ce remerciement va au-delà de notre institut et de ma thèse, car tes innombrables conseils depuis tant d'années m'ont permis d'en arriver là où je suis aujourd'hui.

Je terminerais ces remerciements par adresser, avec beaucoup d'amour, un grand merci à toute ma famille et mes amis. La thèse est une expérience de vie qui n'est pas réalisable sans accompagnement, encouragements et soutien. Merci à mes amies, Ophélie, Julie, Ninon et Perrine, pour votre présence au cours de ces années. Merci d'avoir toujours su trouver les mots, de m'avoir écoutée, de m'avoir comprise. Merci pour toutes ces soirées, pour tous ces fous-rires, pour tous ces moments.

Merci à Caro, d'avoir continuellement été une oreille attentive, d'avoir toujours eu les bons mots. Merci pour tes petits messages de soutien, toujours plein d'amour.

Merci à Ben, pour ta présence, ton soutien et ton amour au quotidien, depuis toutes ces années, bien au-delà de ma thèse, qui m'ont permis d'avoir le courage de continuer, de vouloir aller encore plus loin et de chercher à toujours mieux faire. Merci de t'être intéressé (ou en tout cas d'avoir essayé) à mon sujet, afin de m'orienter au mieux.

Merci à ma sœur, Aurélie, mais également à Pierre et bien évidemment à Mila, pour tous les encouragements et tout le soutien que vous m'avez apporté au cours de ces années. Merci d'avoir toujours compris et de toujours avoir été là, malgré mon absence, malgré le manque de nouvelles, malgré mon indisponibilité.

Finalement, je remercie infiniment à mes parents de m'avoir épaulée, et cela, depuis bien plus d'années de cellesde ma thèse. Merci d'avoir toujours été là, de m'avoir continuellement soutenue et aiguillée. Merci de m'avoir sans cesse écoutée et aidée dans mes choix. Merci à vous pour votre présence et pour tout ceque vous avez fait pour moi.

"Qu'est-ce donc que le temps ? Si personne ne me le demande, je le sais ; mais si on me le demande et que je veuille l'expliquer, je ne le sais plus."

Augustin, « Confessions », (397-401)

Table des matières

ABREVIATIONS.....13

CHAPITRE I : INTRODUCTION GENERALE.....15

I. PERCEPTION ET APPRENTISSAGE TEMPOREL 17
1. Les différentes échelles de temps et le comportement associé 18
a. Millisecondes / Interval timing / Cycle circadien 18
b. La propriété scalaire du temps 22
c. Les modulations comportementales lors d'un apprentissage associatif 24
d. L'hypothèse du codage temporel 27
2. Exprimer un comportement temporel 33
a. Le conditionnement instrumental 33
b. Les tâches « implicites » 38
3. La mémoire de travail temporelle 43

II. LA NEUROBIOLOGIE DANS L'INTERVAL TIMING 57
1. Les théories liées à l'interval timing 57
a. Les modèles comportementaux 57
b. les modèles neurobiologiques 66
2. Structures d'intérêt et leur implication dans les processus temporels 74
a. Le cortex préfrontal 74
b. Le striatum 77
c. L'hippocampe 80
d. L'amygdale 84
3. La connectivité entre le cortex préfrontal, le striatum, l'hippocampe et l'amygdale 89
III. LES OBJECTIFS DE MA THESE 95

CHAPITRE II : GAP DANS LE STIMULUS CONDITIONNE : IMPACTS DIFFERENTIELS SUR L'ATTENTE TEMPORELLE EN CONDITIONS APPETITIVE ET AVERSIVE CHEZ LE RAT..... 97

I. INTRODUCTION 103
II. MATERIAL AND METHODS 106
a. Subjects 106
b. Apparatus and stimuli 106
c. Protocol design 106
d. Data analysis 108
III. RESULTS 110
a. Temporal behavior with Probe trials 110
b. Characterization of behavior during Gap trials 112
IV. DISCUSSION 113

CHAPITRE III : LES OSCILLATIONS NEURONALES EN CONDITIONS AVERSIVE ET APPETITIVE 129

I. INTRODUCTION 131
1. Les enregistrements neuronaux chez l'Homme et chez l'animal 131
a. Enregistrements chez l'Homme : les populations neuronales 131

b. Les enregistrements chez l'animal 132
c. Les fréquences oscillatoires chez l'Homme et chez l'animal 136
d. L'analyse des oscillations par la densité de puissance spectrale (PSD) 139
2. La représentation des oscillations 140
a. dans le striatum, l'hippocampe et l'amygdale 140
b. Lors d'un double conditionnement Pavlovien 141
II. MATERIELS ET METHODES 143
1. Les animaux 143
2. Equipement pour le comportement et les enregistrements électrophysiologiques 143
3. Les différents protocoles expérimentaux avant chirurgie 145
a. Entrainement instrumental 145
b. Conditionnement pavlovien avec intervalle fixe 20 secondes (FI – 23 séances) 145
c. Conditionnement pavlovien avec intervalle fixe de durées différentes (FI – 12 séances) 146
d. Entrainement avec protocole en « peak-interval » avec temps décalés (PI - 17 séances) 146
4. Les chirurgies 146
5. Les différents protocoles expérimentaux après chirurgie 149
a. Réentrainement 149
b. Protocole a intervalle fixe avec temps décalés (FI - 10 séances) 149
c. Protocole en « peak interval » avec temps décalés (PI - 10 séances) 149
d. Protocole en « peak interval » a 20 SECONDES (PI – 10 séances) 149
6. L'analyse des données 150
a. Comportementales 150
b. Electrophysiologiques 151
7. Histologie 152
III. RESULTATS 152
1. Emplacement des électrodes 152
2. Résultats PI avec temps décalés 154
a. Résultats comportementaux 154
b. Les résultats électrophysiologiques 155
3. Résultats PI 20 secondes 159
a. Résultats comportementaux 159
4. Les résultats électrophysiologiques pour le protocole PI20s 162
IV. DISCUSSION 167

CHAPITRE IV : REPONSES NEURONALES OSCILLATOIRES DANS LA MEMOIRE DE TRAVAIL TEMPORELLE 173

I. INTRODUCTION 175
II. MATERIELS ET METHODES 179
1. Les animaux 179
2. Equipement pour le comportement et les enregistrements électrophysiologiques 179
3. Les différents protocoles expérimentaux avant chirurgie 180
a. Entrainement instrumental 180
b. Conditionnement pavlovien avec intervalle fixe 20 secondes (fi – 24 séances) 180
c. Entrainement avec protocole en « peak-interval » a 20 secondes (PI - 23 séances) 181
4. Les chirurgies 181
5. Les différents protocoles expérimentaux après chirurgie 181
a. Réentrainement (2 séances) 181
b. Protocole a intervalle fixe 20 secondes (FI - 6 séances) 182
c. Protocole en « peak interval » a 20 secondes (PI – 10 seances) 182
d. Protocole Gap « Late » (10 seances) 182
e. Protocole Gap « Long » (10 seances) 182
6. L'analyse des données 182
a. Comportementales 182

b. Electrophysiologiques 183
7. Histologie 183
III. RESULTATS 183
1. Emplacement des électrodes 183
2. Résultats comportementaux et électrophysiologiques protocole Gap « Late » 184
a. Résultats comportementaux 184
b. Résultats électrophysiologiques 186
3. Résultats comportementaux et électrophysiologiques protocole Gap « Long » 190
a. Les résultats comportementaux 190
b. Résultats en électrophysiologie in vivo 191
IV. DISCUSSION 198

CHAPITRE V : DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES 203

1. Le comportement temporel en condition appétitive et aversive 206
2. Les modulations dans la mémoire de travail temporelle 209
3. L'existence d'un réseau préfrontal-striatum-hippocampe-amygdale 214

CONCLUSION GENERALE 219

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS ORALES 221

BIBLIOGRAPHIE 227

ANNEXES 257

Abréviations

ABL : Amygdale Basolatérale

AL : Amygdale latérale

APH : circuit amygdale-préfrontal-hippocampe

BeT : «Behavioral theory of timing »

CeA : noyau central de l'amygdale

CeL : noyau central latéral de l'amygdale

CeM : noyau central median de l'amygdale

CV : Coefficient de variation

DA: Dopamine

D1-R : récepteur de type D1 à la dopamine

D2-R : récepteur de type D2 à la dopamine

EEG : Electro-encéphalograme

FI: Fixed-interval : intervalle fixe

HCT : Hypothèse du codage temporel

IL : Infralimbic cortex : cortex infralimbique

IR : Infrarouge

LeT : « Learning to time »

MSN : « Medium spiny neuron » : neurone épineux moyen

MPA : modèle de la porte attentionnelle

mPFC : cortex préfrontal médian

NSC : noyau suprachiasmatique

PI : Peak-interval : procédure en pic

PLT : Potentialisation à long terme

PPSE : Potentiel post-synaptique excitateur

PPSI : Potentiel post-synaptique inhibiteur

PrL : cortex prélimbique

RC : Réponse conditionnée

RI : Réponse inconditionnée

SBF : « Striatal beat frequency » : fréquence de mesure striatale

SC : Stimulus conditionné

SET : « Scalar Expectancy Theory »

SI : Stimulus inconditionné

SMA : « supplementary motor area » : Aire motrice supplémentaire

Chapitre I : Introduction Générale

I. Perception et apprentissage temporel

Le temps et l'espace sont des composantes essentielles à notre vie de tous les jours. Ce sont ces éléments, présents continuellement autour de nous, qui nous permettent de prendre des décisions, de planifier des évènements, d'avoir une discussion ou encore de maintenir un rythme veille-sommeil normal. Les recherches expérimentales sur l'estimation temporelle ont débuté avec les études de Vierordt en 1868 (pour revue, voir Lejeune and Wearden, 2009). D'autres théories ont ensuite été proposées, comme celles du psychologue James, en 1890, dont les travaux ont été continués par Fraisse, principalement entre 1957 et 1974 (voir chapitre 2 du livre de Block et al., 2018).

La dimension temporelle est présente et indispensable pour toutes les espèces animales, du poisson à l'Homme, en passant par le rongeur, sans oublier les drosophiles ou encore les abeilles et les bourdons (Buhusi and Meck, 2005 ; Craig et al., 2014; Ng et al., 2020a ; Ng et al., 2020b). Le temps s'inscrit dans une dimension psychologique, décrit comme la composante permettant la perception du « quand », à côté de la composante également essentielle du « quoi », indispensables au quotidien pour s'orienter dans le monde et adapter son comportement à une situation en cours (Howard et al., 2015). De ce fait, la dimension temporelle va être utilisée comme une source facilitant l'association entre plusieurs éléments, ce qui va permettre de se représenter, s'orienter et se comporter dans le monde à travers une représentation mentale sous forme de carte temporelle (Balsam and Gallistel, 2009). L'importance de connaître les mécanismes impliqués dans la perception temporelle a également été démontrée à travers des pathologies dans lesquelles cette dimension est perturbée ou mal-perçue. C'est par exemple le cas dans la maladie de Parkinson, pathologie dans laquelle la destruction chronique de neurones dopaminergiques dans le mésencéphale et la substance noire compacte entraîne des modifications à des niveaux moteur et cognitif qui influent sur la perception temporelle (Terao et al., 2021 ; pour revue, voir Allman and Meck, 2012 et Magalhães et al., 2018). D'autres pathologies, comme la Schizophrénie, où la perception de la réalité est perturbée par une altération de l'expérience, amène à une perception temporelle modifiée. Les recherches actuelles autour de cette pathologie portent principalement sur l'étude des structures cérébrales et des réseaux neuronaux impliqués dans ces troubles (Ciullo et al., 2018; Martin et al., 2013; Thoenes and Oberfeld, 2017). Nous pouvons finalement citer des pathologies comme l'autisme, pour laquelle les patients ont tendance à présenter une précision temporelle moindre, avec une grande variabilité dans leur réponse et une sous-estimation des durées (Vatakis and Allman, 2015).

Toutes ces recherches nous permettent de mettre en évidence l'importance des connaissances sur la perception et l'intégration des informations temporelles. Néanmoins, beaucoup de questions restent en suspens concernant les structures et les réseaux neuronaux impliqués dans la perception et la mise en mémoire des informations temporelles.

1. Les différentes échelles de temps et le comportement associé

a. Millisecondes / Interval timing / Cycle circadien

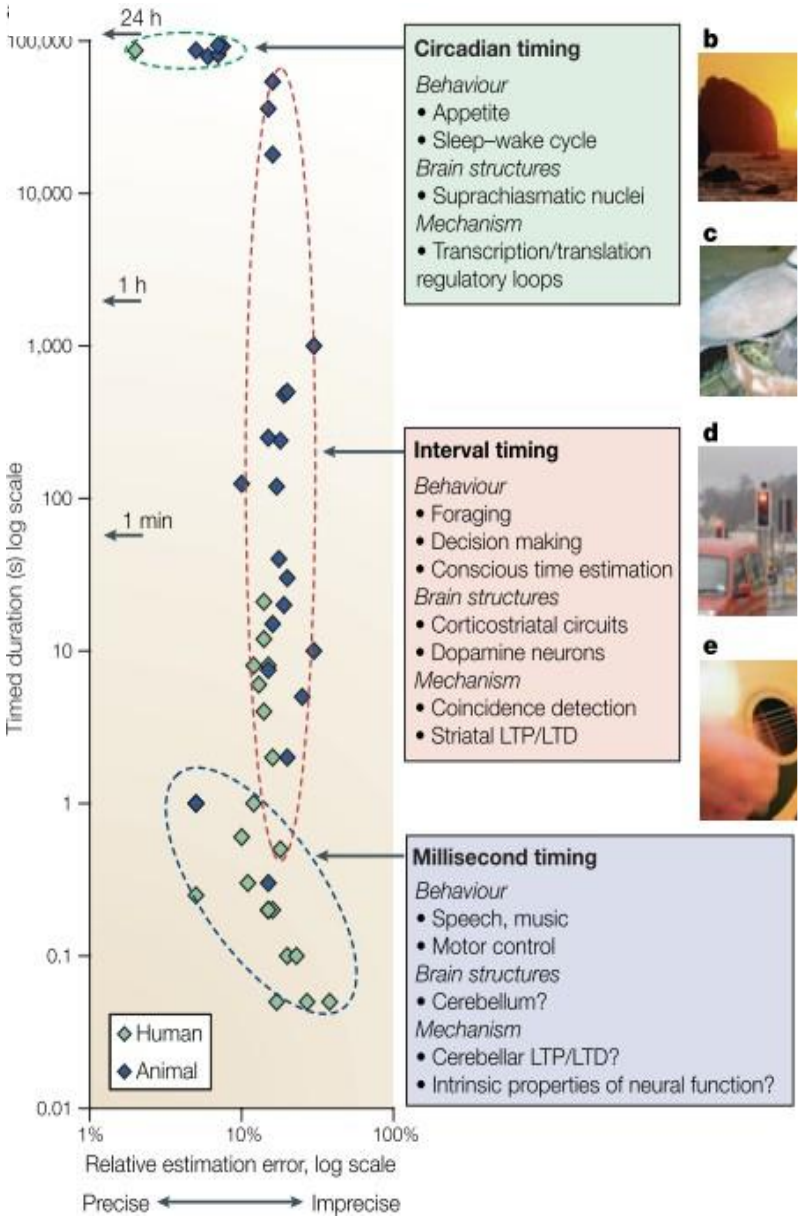
La perception temporelle est présente et étudiée au travers de 3 échelles de temps majeures: l'échelle des millisecondes, « l'interval timing » et l'échelle circadienne. Ces échelles de temps nous permettent de percevoir les éléments qui nous entourent, de les comprendre, de les intégrer et de nous en souvenir lorsque nous en avons le besoin. Tous ces systèmes ont pour but de nous adapter au mieux à notre milieu de vie, afin d'y évoluer en sécurité. Selon le type d'information, l'échelle de temps impliquée et, par conséquent, les structures cérébrales sous-jacentes, ne sont pas les mêmes.

La plus petite échelle de temps impliquée dans des processus temporels est celle des millisecondes. Cette échelle est principalement impliquée dans des processus de perception, d'estimation et de discrimination des durées en dessous de la seconde (Buhusi and Meck, 2005). Elle est notamment essentielle pour le contrôle moteur ou encore dans la réalisation de mouvements fins et précis, comme jouer d'un instrument de musique ou réaliser un pas de danse. Cette échelle de temps n'est pas très précise mais présente une grande flexibilité (figure 1.1).

Parmi les zones cérébrales impliquées dans les processus précédemment cités, une implication majoritaire du cervelet est connue. Le rôle de cette zone dans les processus cognitifs tels que la mise à jour de la mémoire de travail, les processus de langage, mais également son implication dans la génération de mouvements fins a été largement démontré (Meck, 2005; Tanaka et al., 2021; Thier et al., 2000). Le cervelet est également impliqué dans le système de timing dit « automatique », qui ne va pas demander une attention particulière du sujet. Ce système « automatique » est utilisé lorsque le sujet prend en compte des éléments discontinus d'un environnement (à l'échelle de la milliseconde) et va automatiquement les associer ensemble (Buhusi and Meck, 2005). Ce système est également engagé lors de la réalisation de mouvements habiles de façon automatique (pour revue, voir Ivry and Spencer, 2004). En parallèle de ce système, le système appelé « évènement-continu » est contrôlé cognitivement par un processus temporel nécessitant une attention particulière. Ce système va notamment faire appel aux ganglions de la base et à des structures corticales (Buhusi and Meck, 2005).

Chez l'Homme, de nombreuses études ont montré que les patients atteints de lésions ou de troubles au niveau du cervelet présentaient des variabilités importantes dans la réalisation de tâches de production temporelle, dans lesquelles des mouvements discontinus sont réalisés par le sujet (Ivry and Keele, 1989; Ivry and Spencer, 2004). En plus du cervelet, le système visuel ou encore les régions pariétales au niveau latéral ont été démontrés pour être impliqués dans les processus temporels à l'échelle des millisecondes (pour revue, voir Nani et al., 2019). La théorie de la fenêtre temporelle

réceptive (« temporal receptive window theory »), mise en évidence à partir de travaux chez l'Homme, suggère une organisation hiérarchique des différentes échelles de temps, allant de l'échelle la plus courte (quelques millisecondes), représentée par les aires sensorielles primaires, à une échelle plus longue (quelques minutes) impliquant les aires sensorielles supérieures (Baldassano et al., 2017).



<u>Figure 1.1:</u> Représentation temporelle selon les différentes échelles de temps.
Cette figure représente la précision temporelle avec laquelle les éléments sont perçus, divisés en 3 sous-groupes : le temps des millisecondes, « l'interval timing » et le rythme circadien.
Article source: Buhusi and Meck, 2005

La deuxième échelle de temps est celle de « l'interval timing ». Étant une échelle de temps intermédiaire, entre la supra-seconde et l'heure, au cours de laquelle sont extraits des durées, des intervalles, celle-ci a été définie comme « interval ». Il n'existe à ce jour pas de terme français permettant de décrire cette échelle de temps, c'est pourquoi le terme anglophone « interval timing » est celui que je vais conserver.

L'interval timing est mis en jeu dans la perception, l'estimation et la discrimination des durées de l'ordre de la seconde à plusieurs minutes (Buhusi and Meck, 2005). Le comportement associé à cette échelle présente une grande flexibilité mais n'est pas très précis, particulièrement lorsque les durées sont longues (Buhusi and Meck, 2005) (Figure 1.1). La capacité à utiliser cette échelle de temps a été étudiée chez un grand nombre d'espèces, comme les mammifères (Church and Gibbon, 1982; Craig et al., 2014), les oiseaux (Ohyama et al., 1999; Penney et al., 2008), les poissons (Drew et al., 2005; Higa and Simm, 2004), mais également les insectes (Boisvert and Sherry, 2006) et les invertébrés (Craig and Abramson, 2015). Toutes ces recherches ont permis de démontrer que les animaux étaient capables d'anticiper et de répondre temporellement à un conditionnement dirigé vers un renforcement, mais également de réaliser un apprentissage associatif (Balsam et al., 2010). En effet, lors d'un apprentissage associant deux éléments entre eux, le sujet va naturellement apprendre la durée qui les séparent (Balsam and Gallistel, 2009). Cette association suggère que tout sujet capable de réaliser un apprentissage associatif est capable de percevoir et de mesurer le temps.

De nombreuses structures cérébrales ont été mises en évidence pour jouer un rôle dans les mécanismes impliquant cette échelle de temps. C'est entre autres le cas du cortex préfrontal (Buhusi et al., 2018), des ganglions de la base (Buhusi and Meck, 2005; Merchant et al., 2013) et plus particulièrement du striatum (MacDonald et al., 2012). De plus, les implications de l'hippocampe, au niveau de sa zone dorsale (pour revue, Tam et al., 2015), ou encore l'amygdale (Díaz-Mataix et al., 2014; Meck and MacDonald, 2007; Shionoya et al., 2013) ont été mises en avant. Différentes études suggèrent que les structures et réseaux neuronaux impliqués dans la réalisation de tâches à l'échelle des millisecondes et ceux impliqués dans les tâches de l'ordre de la seconde ne soient pas les mêmes (Karmarkar and Buonomano, 2007; Rammsayer, 1999). Néanmoins, les délimitations entre les deux systèmes sont encore mal connues.

L'interval timing est sous la dépendance d'un niveau de fonctionnement dopaminergique suffisant dans les circuits cortico-striataux. Une perturbation de ce système entraine une modification dans la vitesse de l'horloge interne, ce qui va modifier la perception des durées en cours (Buhusi, 2003). De ce fait, les personnes atteintes de troubles au niveau dopaminergique, comme cela est par exemple le cas dans la maladie de Parkinson, vont présenter des troubles dans la capacité à réaliser des tâches de l'ordre de la seconde à la minute (Agostino and Cheng, 2016).

Finalement, parmi les échelles de temps les plus importantes, nous trouvons l'échelle circadienne. Cette échelle de temps va, comme son nom l'indique, englober les phénomènes sur une durée avoisinant les 24 heures. Elle est largement définie comme s'inscrivant dans la répétition de phénomènes chez les organismes vivants environ au même moment de chaque journée (Buhusi and Meck, 2005). Cette échelle a été démontrée comme étant cruciale chez de nombreux modèles animaux ayant une dépendance sociale, comme le rongeur (Mrosovsky, 1988), mais également chez le poisson (Frøland Steindal and Whitmore, 2019) ou encore la drosophile (Levine et al., 2002). Le rythme circadien représente une échelle qui est précise, synchronisée de manière périodique sur des phénomènes géophysiques et physiologiques (photopériode, cycle veille-sommeil, cycles hormonaux, pression sanguine) (Dibner et al., 2010). La grande précision sur laquelle cette échelle de temps repose induit que celle-ci ne présente pas de flexibilité dans son mécanisme (Buhusi and Meck, 2005; Czeisler et al., 1999) (Figure 1.1). Beaucoup d'études ont également été réalisées chez l'Homme. Grâce à de nombreuses techniques d'imageries et d'enregistrements, il a été bien établi que le noyau suprachiasmatique (NSC) jouait l'un des rôles les plus cruciaux car il est considéré comme le pacemaker de ce système circadien (pour revue, voir Dibner et al., 2010). En plus de ce noyau, l'hypothalamus a été mis en avant comme une zone centrale dans le système circadien, car cette structure va jouer un rôle important dans le maintien de l'homéostasie, notamment avec la régulation permanente de la température corporelle afin que le sujet survive à son environnement (Cedernaes et al., 2019). Des désordres du rythme circadien entrainent l'apparition de nombreux troubles (syndromes métaboliques, pathologies neuropsychiatriques, des troubles cardiovasculaires) (pour revue, voir Partch, 2014).

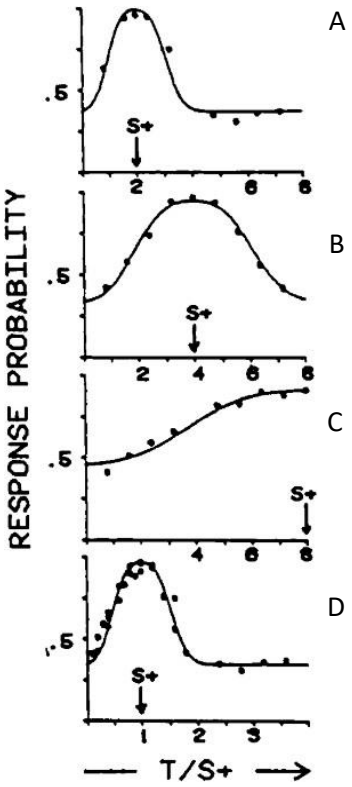
A travers toutes ces études, il a été largement démontré que les structures cérébrales impliquées dans les différentes échelles de temps sont différentes, dépendant de l'action ou du processus cérébral en cours. Dans la suite de cet écrit, je me focaliserai sur l'échelle de temps intermédiaire nommée interval timing.

b. LA PROPRIETE SCALAIRE DU TEMPS

Au-delà de la différence au niveau de la précision avec laquelle les trois échelles de temps précédemment présentées sont perçues, un autre élément clé à prendre en considération est leur respect de la propriété scalaire. La propriété scalaire est expliquée à travers le fait que la déviation standard de l'intervalle estimé va augmenter de façon proportionnelle avec la moyenne de l'intervalle à quantifier (figure 1.2), et suit la loi de Weber (coefficient de variation = déviation standard / moyenne) (Gibbon et al., 1984). Le coefficient de variation est similaire dans une échelle de plusieurs centaines de millisecondes et est représenté dans une variété importante de tâches, de modalités sensorielles ou encore d'espèces. Tous ces éléments suggèrent l'existence d'un mécanisme temporel dans cette échelle de temps pour toutes les espèces (Gibbon, 1977).

L'évolution de la courbe de réponse des sujets étant proportionnelle au cours du temps, une superposition des courbes de réponses après normalisation des axes ou la vérification de la constance du coefficient de variation par calcul de la fraction de Weber permet de mettre en avant le respect de la propriété scalaire, comme cela est représenté sur la figure 1.2.D. Le respect de la propriété scalaire n'est pas observé dans toutes les tâches présentant un aspect temporel. En effet, il a été démontré que lorsque les durées utilisées sont très courtes (<1s) ou à l'inverse, trop longues (>100s), celle-ci n'est pas respectée (Lejeune and Wearden, 2006).

Le comportement temporel dit scalaire (ou « scalar timing » en anglais) est représenté par deux propriétés principales. La première propriété est nommée « timing scalaire empirique », qui repose sur l'expression ou non de la propriété scalaire dans les données comportementales d'un sujet. La seconde propriété est nommée « timing scalaire théorique ». Cette seconde propriété repose sur la question de la présence d'un processus observé en adéquation avec la propriété scalaire, même si le timing empirique n'est pas observé (Lejeune and Wearden, 2006). Basés sur ces deux propriétés majeures, les travaux sur le temps vont amener à la vérification du respect de la propriété scalaire dans différentes conditions.



<u>Figure 1.2:</u> Courbes de réponse selon la durée à estimer

Ce schéma représente les courbes de réponses de 3 groupes de rats n'ayant pas la même durée à estimer (A,B,C). La figure en D représente tous les points des figures précédentes lorsqu'une échelle relative est utilisée.

Il est mis en évidence que plus la durée à estimer est longue, plus la largeur de la courbe est importante. Dans tous les cas, le pic maximal de réponse se situe autour de la durée à estimer. Pour toutes les durées, la propriété scalaire est respectée, avec une superposition des courbes lors de l'utilisation d'une échelle relative (D).

<u>Article source:</u> Gibbon, Church & Meck 1984

- Les différentes associations entre stimuli

Lors d'un apprentissage associatif, en particulier lors d'un conditionnement Pavlovien, la relation entre le stimulus conditionné (SC) et le stimulus inconditionné (SI) va influencer la réponse conditionnée (RC) du sujet (Holland, 1980, 1977). Le facteur le plus influant est la simultanéité entre le SC et le SI, amenant à une RC plus ou moins forte et un apprentissage plus ou moins facile et rapide (pour revue, voir Sanabria, 2021). Pour visualiser cela, différents types d'essais sont utilisables (figure 1.3). Malgré les différences entre les comportements observés selon le type d'essais, la composante temporelle est présente et indispensable dans chacun d'entre eux. La compréhension du comportement associé à chaque type de conditionnement nous permet également de mieux comprendre le comportement temporel qui y est associé et la façon dont nous intégrons cette dimension dans notre environnement (Balsam, 1984).

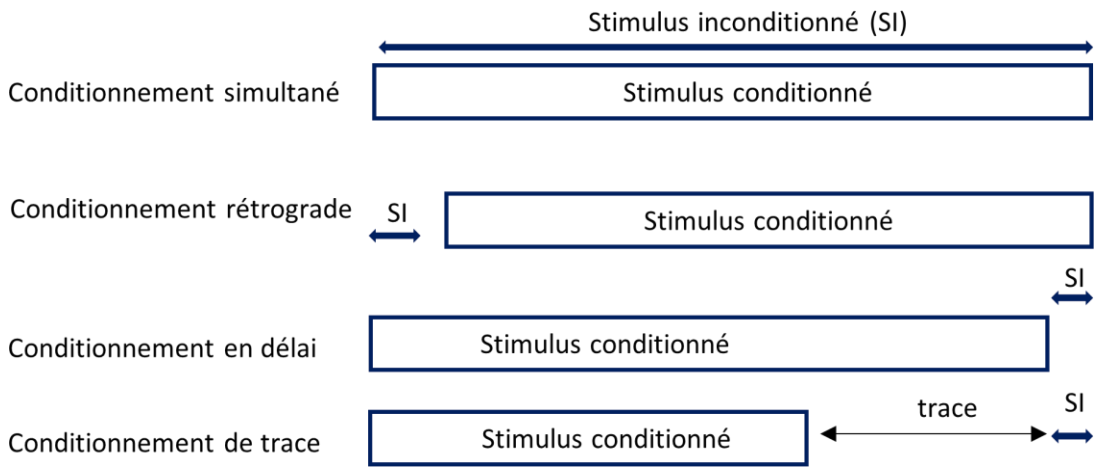


Figure 1.3: Schéma représentatif des différents types d'essais en conditionnement Pavlovien, permettant la modulation du temps séparant le stimulus conditionné (SC) du stimulus inconditionné (SI).

Le conditionnement simultané et le conditionnement rétrograde

Le conditionnement simultané repose sur la présentation des stimuli conditionné et inconditionné en même temps. Aussi, leur durée est similaire, avec un commencement et une fin contiguë. Dans le conditionnement inversé, la présentation du stimulus inconditionné se fait avant celle du stimulus conditionné (figure 1.3). D'après Pavlov, avec ces conditionnements, la RC du sujet ne se développe pas car il n'y a pas d'association distincte entre les deux stimuli (Pavlov, 1927). Ces suggestions ont été entre autres confirmées avec les travaux de Spooner et Kellogg, n'ayant pas observé d'apprentissage associatif chez leurs animaux en conditionnement inversé (Spooner and Kellogg, 1947). Selon Molet et Miller, la RC faible observée avec ce conditionnement montre une défaillance de performance et non une incapacité d'apprentissage (Molet and Miller, 2014). Pavlov avait déterminé dans ses premiers travaux que plus il y avait de contingence entre le SC et le SI et plus la réponse conditionnée du sujet était forte (Pavlov, 1927). Cela parait donc surprenant qu'en présence d'une simultanéité, la RC du sujet ne se développe pas mais permet de mettre en évidence la nécessité d'une asynchronie entre les stimuli afin que la RC du sujet soit détectable.

Le conditionnement en délai et le conditionnement de trace

Le conditionnement en délai, reposant sur la présentation d'un SC pour une certaine durée avant son arrêt de façon simultanée avec la présentation du renforcement, est le conditionnement Pavlovien le plus étudié (figure 1.3).

L'étude de Rescorla en 1988, menée chez différentes espèces, a permis de montrer qu'une faible durée entre le SC et le SI permet une plus forte réponse que lorsque la durée est importante, même si, selon l'auteur, il n'existe pas d'intervalle de temps optimal pour produire une réponse conditionnée. L'auteur accentue néanmoins sur le fait qu'une asynchronie entre les deux stimuli est indispensable pour observer une réponse (Rescorla, 1988). L'étude de Kirkpatrick et Church en 2000 a permis de confirmer la capacité d'obtenir un pic maximal de réponse autour du moment attendu du renforcement chez le rat avec ce type de conditionnement. En plus de ce résultat, cette étude a mis en avant le respect de la propriété scalaire avec superposition des courbes de réponses obtenues avec différentes durées (Kirkpatrick and Church, 2000).

Dans le conditionnement de trace, un arrêt du stimulus conditionné (SC) est présenté pendant un moment avant que le renforcement ne soit délivré. En 1984, l'étude de Balsam a permis montrer que le comportement temporel des animaux était observable en utilisant ce conditionnement, avec

un pic maximal de réponse observé vers le moment attendu du renforcement (Balsam, 1984). De façon intéressante, Pavlov avait mis en évidence que le sujet apprenait à associer les éléments entre eux au cours de ce conditionnement mais que plus la trace entre le SC et le SI était grande, plus la réponse conditionnée du sujet était faible (Pavlov, 1927). En 2013, sur la base des idées de Pavlov, Raybuck et Lattal ont confirmé que la mémoire associative entre le SC et le SI décroîtrait au cours de la trace, mais que le comportement temporel des sujets restait stable, avec une anticipation de la réponse et un pic maximal de réponse vers le moment attendu du renforcement (Pavlov, 1927; Raybuck and Lattal, 2013).

L'importance des ratios

Comme cela a été présenté précédemment, l'expression du comportement est dépendant de différents facteurs de la tâche, comme l'asynchronie entre le SC et le SI ou encore la durée qui les séparent. Plusieurs études ont néanmoins mis en évidence l'importance du ratio entre le signal prédisant un renforcement et l'intervalle entre les essais (ITI), sur les niveaux de performances des sujets. L'importance de ces ratios a été démontrée chez le pigeon, dans des études d' « autoshaping » (Gibbon and Balsam, 1981; Kaplan, 1984), et d'apprentissage en délai (Roberts and Kraemer, 1982). Plus précisément, ces études montrent que l'acquisition du comportement permettant d'avoir un renforcement (ici le picorement) et le maintien de ce comportement au cours des différentes séances est directement lié au ratio « durée du signal/durée de l'ITI ». Un ratio trop grand amène à des performances moins bonnes. Cela a également été montré chez le rat, notamment dans l'étude de Meck, ayant testé différentes durées de signal et d'ITI mais ayant également ajouté des signaux post-renforcement. Les résultats de cette étude sont en accord avec ce qui avait été montré chez le pigeon, la durée du signal prédisant le renforcement n'influençant pas, en tant que tel, les performances des animaux, à la différence du ratio durée du signal/ITI (Meck, 1985). Dans leur étude 2010, Wan et collaborateurs ont testé si les rats étaient capables de transférer la relation temporelle entre la durée du SC et celle de l'ITI apprise à l'entrainement vers de nouvelles durées, en modifiant la valeur de l'ITI après entrainement. Les animaux ont montré une capacité à s'adapter aux nouveaux intervalles. Quand les nouveaux intervalles étaient plus courts, les performances des sujets étaient meilleures. En revanche, quand les nouveaux ratios étaient plus longs que ceux de l'entrainement, les réponses étaient moins bonnes (Wan et al., 2010).

Le modèle de la différence temporelle (TD)

Concernant l'association temporelle entre les stimuli, l'algorithme de la différence temporelle (TD) peut être vu comme une extension du modèle de Rescorla-Wagner (RW) qui met en avant que la force d'association entre le SC et le SI augmente à chaque présentation. Afin que cette association soit possible, aucun autre élément ne doit être associé au SI et la force d'association doit être proportionnelle à la valeur du SI (Rescorla and Wagner, 1972). Dans le modèle TD, il est supposé que les sujets apprennent à prédire le temps « réel » du renforcement sur la base de la disponibilité du SC. Ce modèle est un modèle de prédiction d'erreur, dans lequel le sujet va détecter les différences entre ce qu'il attend comme renforcement et ce qui se présente réellement à lui. Cette différence temporelle dans la prédiction du renforcement est comparée à tous les renforcements proposés. Si les quantités diffèrent, une erreur de prédiction est générée. Cette erreur sera ensuite utilisée par le sujet pour modifier la force associative entre les stimuli.

Ces études permettent de mettre en évidence la présence de la composante temporelle dans les apprentissages associatifs, avec une réponse conditionnée qui s'exprime à travers une superposition de cartes temporelles préalablement apprises. L'expression de tous les comportements exposés à travers ces apprentissages dépend grandement de la capacité du sujet à pouvoir garder en mémoire les informations temporelles au cours de la tâche pour exprimer un comportement adéquat. Cette capacité repose sur un type de mémoire particulier qui est la mémoire de travail temporelle.

d. L'HYPOTHESE DU CODAGE TEMPOREL

Parmi les hypothèses qui ont tenté d'expliquer l'importance de la composante temporelle dans les tâches comportementales, l'hypothèse du codage temporel (HCT) est la première à avoir mis en avant l'importance de cette composante dans l'apprentissage associatif. En effet, cette hypothèse se base sur la superposition des éléments appris sous forme de cartes temporelles (Savastano and Miller, 1998). Plus précisément, au cours de la tâche, le sujet va apprendre à associer les différents éléments entre eux (signal avertisseur, renforcement), et se créer, à partir de ces éléments, une carte temporelle qui lui permettra ensuite d'exprimer un comportement adéquat lors d'une tâche ultérieure. Selon cette hypothèse, l'association entre un stimulus et un renforcement ne se base pas uniquement sur une représentation mentale de l'un envers l'autre, mais également sur une représentation temporelle entre ces deux évènements. L'HCT se réfère à un ensemble d'hypothèses traduisant la façon dont les

informations temporelles sont utilisées lors d'un apprentissage associatif. Ces hypothèses reposent sur 4 principes majeurs (Molet and Miller, 2014) :

- Une contiguïté importante entre les stimuli est nécessaire et suffisante pour la formation d'une association entre eux.
- La relation temporelle entre les stimuli est automatiquement encodée lors de l'apprentissage associatif et est bidirectionnelle (formation de cartes temporelles qui vont lier les évènements entre eux).
- L'information temporelle joue un rôle critique dans la nature, l'amplitude et le moment de réponse du sujet lorsque l'un des éléments appris est présenté.
- Le sujet est capable de superposer 'mentalement' les cartes temporelles quand des éléments communs à ces cartes sont présentés ensemble, même si ces éléments ont été appris séparément.

L'importance de la contiguïté et de la temporalité entre les évènements peut être mise en avant à l'aide de tâches de conditionnement rétrograde (appelé « backward conditioning » en anglais). Prenons l'exemple de l'étude de Arcediani, Escobar et Miller en 2003 présentée dans la figure 1.4. Dans leur tâche, l'intégration temporelle est testée sur 3 groupes de rats ayant un conditionnement rétrograde différent. Le premier groupe (BW) est le groupe expérimental permettant de tester l'intégration temporelle lors de l'association rétrograde entre les stimuli. Le second groupe (ConTI) représente le groupe contrôle pour l'intégration temporelle et enfin le troisième groupe (ConBw), le contrôle pour l'intégration rétrograde. La mesure choisie est l'arrêt de léchage d'un biberon en anticipation de l'arrivée d'un choc électrique léger au niveau des pattes. Le schéma expérimental se divise en 2 phases suivi d'une phase de test.

La première phase repose sur l'association entre un stimulus 2 (S2, un clic) et un stimulus 1 (S1, un bruit blanc). Comme cela est représenté sur la figure 1.4, pour les groupes Bw et ConTi, 5 secondes de pause sont insérées entre la fin du S2 et le début du S1.

La seconde phase est la phase de conditionnement rétrograde. Elle repose, pour les groupes Bw et ConBw, sur la présentation d'un renforcement (choc) suivi par le S1, avec une attente de 4 secondes entre la fin du choc et le début de S1. Le groupe ConTi est soumis, dans les mêmes conditions temporelles, à une association entre le choc et un stimulus 3 (S3, un son).

Finalement, lors de la phase de test, S2 seul est présenté aux sujets.

Pour cette expérimentation, une intégration temporelle est attendue pour les groupes Bw et ConBw, dû à la présence de S1 dans les deux phases d'apprentissages. Les résultats montrent, comme

cela était attendu par les auteurs, une réponse conditionnée envers le renforcement seulement pour le groupe Bw, pour lequel l'intégration temporelle des deux phases d'entrainement provoque une attente du renforcement immédiatement après S2. Au contraire, pour le groupe ConBw, l'intégration temporelle résulte dans l'attente d'un renforcement précédent S2. Enfin, aucune intégration temporelle, ni réponse au renforcement n'est observée pour le groupe ConTi, résultat attendu car il n'y a pas d'élément commun entre les phases d'apprentissages (phases 1 et 2) (Arcediano et al., 2003).

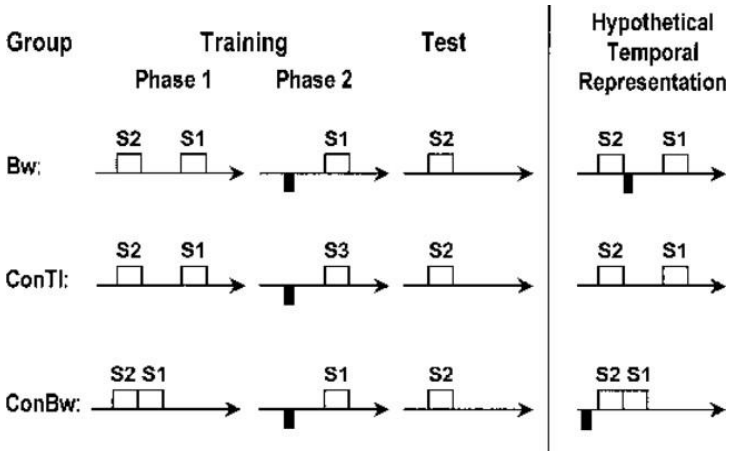


Figure 1.4 : Schéma expérimental d'un conditionnement rétrograde
La partie de gauche représente les deux phases d'apprentissage ainsi que la phase de test pour les groupes Bw (groupe expérimental), ConTi (contrôle de l'intégration temporelle) et ConBw (contrôle de l'association rétrograde).
S1, S2, S3 : Stimuli 1, 2 ou 3
Le carré noir représente le renforcement, un choc électrique léger au niveau des pattes de l'animal.
La partie de droite représente la représentation temporelle attendue par les auteurs. Pour le groupe Bw, une attente du renforcement juste après la présentation de S2. Pour le groupe ConTi, pas d'attente du renforcement et pour le groupe ConBw une attente du renforcement avant la présentation de S2.
Article source: Arcediano, Escobar and Miller., 2003

Le deuxième type de tâche qui a permis de mettre en avant les principes de l'HCT sont les études menées avec un conditionnement de second-ordre. L'étude de Barnet, Cole et Miller en 1997 (Barnet et al., 1997) met en avant ce type de conditionnement. Dans cette expérimentation, des rats ont été soumis à un conditionnement de premier-ordre avec le stimulus présenté avant le renforcement, puis à un conditionnement rétrograde (procédure intra-sujet) (voir le tableau 1.1, présentant le modèle expérimental de l'étude). Les stimuli étaient tous sonores (son, bruit blanc, clic ou bourdonnement, contrebalancé entre les animaux). Le renforcement était un choc léger au niveau des pattes.

En phase 2, le conditionnement de second-ordre reposait sur l'association de chaque stimulus précédemment appris à de nouveaux stimuli (S3 → S1 et S4 → S2).

Enfin, la mémoire associative était testée en ne présentant que le second stimulus appris (S3 ou S4). La figure 1.5 représente le schéma expérimental mené et l'hypothèse de réponse des animaux. Ce qui est observé, c'est que dans le conditionnement associant S1 et S3, l'écart temporel entre S3 et le renforcement est relativement grand. De ce fait, il est plus probable dans ce schéma que la présentation de S3 seul amène à une réponse faible de l'animal. Dans le second cas, avec l'apprentissage inversé, le S4 va être fortement associé au renforcement car il apparait avant le S2. On observe alors un écart temporel plus faible entre le S4 et le renforcement, amenant à une réponse plus forte lorsque S4 est présenté seul.

Table 1
Experiment 1 (SOC): Design Summary

	Treatment		
Group	Phase 1 (Context Train)	Phase 2 (Context Test)	
SOC.exp	S1→US/US→S2	S3→S1/S4→S2	(Test S3 and S4)
SOC.con	S1→US/US→S2	S1/S2/S3/S4	(Test S3 and S4)
First-order	S1→US/US→S2	(Test S1 and S2)	

Note—"→" means "followed by"; "/" means "unpaired with."

<u>Tableau 1.1</u>: Modèle expérimental du conditionnement de second-ordre
Groupes :
SOC.exp : conditionnement de second-ordre, groupe « expérimental »
SOC.con : conditionnement de second-ordre, groupe « contrôle »
First-order : groupe ayant seulement un conditionnement de premier ordre

Phase 1 : entrainement dans un contexte A (« Train »). Les rats sont soumis à un apprentissage stimulus1-US et US-stimulus2
Phase 2 : test dans un contexte B (« Test »). Les rats sont soumis à des associations différentes selon leur groupe.
S1, S2, S3, S4 : stimuli 1, 2,3 ou 4 (son, bruit blanc, clic ou bourdonnement, contrebalancé entre les animaux)
US : renforcement (choc électrique léger au niveau des pattes)

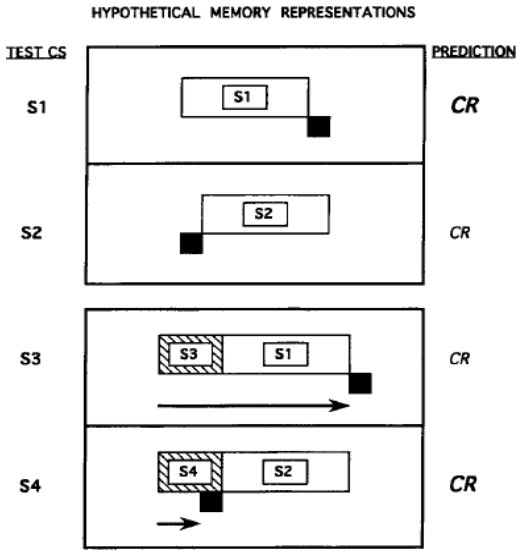


Figure 1.5 : Le conditionnement de second-ordre
Panneaux 1 et 2 : représentation d'un conditionnement de premier ordre en situation différée (cas 1) ou inversé (cas 2).
Panneau 3 et 4 : représentation du conditionnement de second-ordre avec de nouveaux stimuli (S3 et S4) qui sont associé au SI et au premier stimuli appris (S1 et S2).
***CR** : conditioned-response (réponse conditionnée, la mention en gras indique une forte réponse)*
CR : conditioned-response (réponse conditionnée, les petites majuscules indiquent une réponse plus faible)
Le carré noir représente le renforcement (stimulus inconditionné, SI)
La flèche représente le charactère temporel de la prédiction de l'arrivée du SI à partir du début de l'essai.
Article source : Barnet, Cole and Miller, 1997

Le conditionnement de second-ordre a également été utilisé par Cole et ses collaborateurs en 1995 en utilisant un conditionnement de trace. Le principe de la tâche était similaire à celui présenté ci-dessus, à la différence qu'une pause de 5 secondes était insérée entre la fin du stimulus 1 (son) et le renforcement (choc). La seconde phase (conditionnement de second-ordre) se traduisait par la présentation du S1 suivi de la présentation d'un second stimulus (S2). Puis, la phase de test permettait d'observer la réponse du sujet à la présentation de S1 ou de S2 seul. Cette recherche a permis de démontrer une réponse plus forte au S2 que S1, montrant une nouvelle fois l'importance de l'aspect temporel ainsi que la force d'un second conditionnement pour le développement d'un apprentissage associatif et l'expression d'une réponse forte (Cole et al., 1995).

Finalement, l'étude de Barnet et al, (1991) a montré l'impact d'un conditionnement simultané à travers une tâche comprenant une phase de conditionnement de second-ordre et une phase d'extinction (Barnet et al., 1991). Dans leur tâche, les rats étaient d'abord soumis à la présentation simultanée d'un son et d'un choc électrique au niveau des pattes (son1 - choc). Dans la seconde phase (conditionnement de second ordre), le son1 était associé à second son (son2 – son1). La phase d'extinction consistait en la présentation du son uniquement, sans présentation du renforcement.

Comme dans les études précédentes, la phase de test consistait en la présentation du second stimulus appris et d'évaluer la réponse conditionnée des animaux. Une réponse forte au son 2 est observée alors que les sujets présentent une réponse faible à la présentation du son 1. Les auteurs mettent en avant que la simultanéité forte entre le son 1 et le choc permet de créer une relation prédictive entre le son 2 et le son 1 et, par conséquent, une relation indirecte entre le son 2 et le choc. Selon eux, il est probable que la relation temporelle créée entre le son 2 et le choc soit la conséquence d'une intégration temporelle son1-choc et son2-son1 car le son2 n'a jamais été directement associé au choc.

Cette étude a permis de montrer qu'un conditionnement simultané lors de la phase de conditionnement de premier-ordre permettait d'obtenir une réponse aussi importante qu'un conditionnement différé pour l'observation d'un conditionnement de second-ordre. Ces résultats permettent de montrer que la contiguïté temporelle est suffisante pour établir une association entre les éléments.

Les expériences présentées ci-dessus démontrent que l'apprentissage associatif peut être observé de différentes manières et qu'un stimulus jamais associé à un renforcement peut néanmoins être prédicteur d'une réponse conditionnée forte. Les auteurs ont également montré que l'absence de réponse ne reflétait pas une absence d'apprentissage. Enfin, l'implication d'une composante mnésique à long terme, permettant le traitement des informations temporelles a largement été miseen lumière à travers ces études.

2. Exprimer un comportement temporel

Afin d'observer, évaluer et comprendre le comportement temporel aussi bien des espèces animales que chez l'Homme, différents types de tâches ont été mises au point. En fonction de ce qui va être évalué chez le sujet, la tâche temporelle utilisée ne sera pas la même. Deux grandes catégories de tâches comportementales sont utilisées, l'une appelée « tâche d'estimation de durée » ou « tâche explicite » en concurrence avec les tâches de « prédiction temporelle », aussi appelées « tâche implicite » (Coull et al., 2011). La différence entre ces deux types de tâches vient du fait que, lors d'unetâche implicite, le traitement de l'information temporelle ne va pas être nécessaire pour réaliser la tâche (cas du conditionnement Pavlovien). En opposition à cela, lors d'une tâche explicite, l'utilisation de la composante temporelle est indispensable pour la réalisation de la tâche (tâche de discrimination temporelle, de production ou de reproduction de durées ou les tâches nécessitant un contrôlemoteur).

L'étude du comportement temporel, quel que soit le type de tâche choisi, repose principalement sur l'observation et la réalisation de mesures à partir de courbes de réponse moyennes. Le pic maximum de réponse, et plus particulièrement le moment où ce pic apparaît, sa hauteur et sa largeur représentent les éléments les plus importants à mesurer. En 1981, Seth Roberts rapportait que le moment du pic de réponse et sa hauteur étaient des éléments indépendants l'un de l'autre, mais représentaient à eux deux la performance du sujet (Roberts, 1981). Il a alors été suggéré que l'un de ces paramètres puisse être affecté par un élément extérieur sans que l'autre ne le soit.

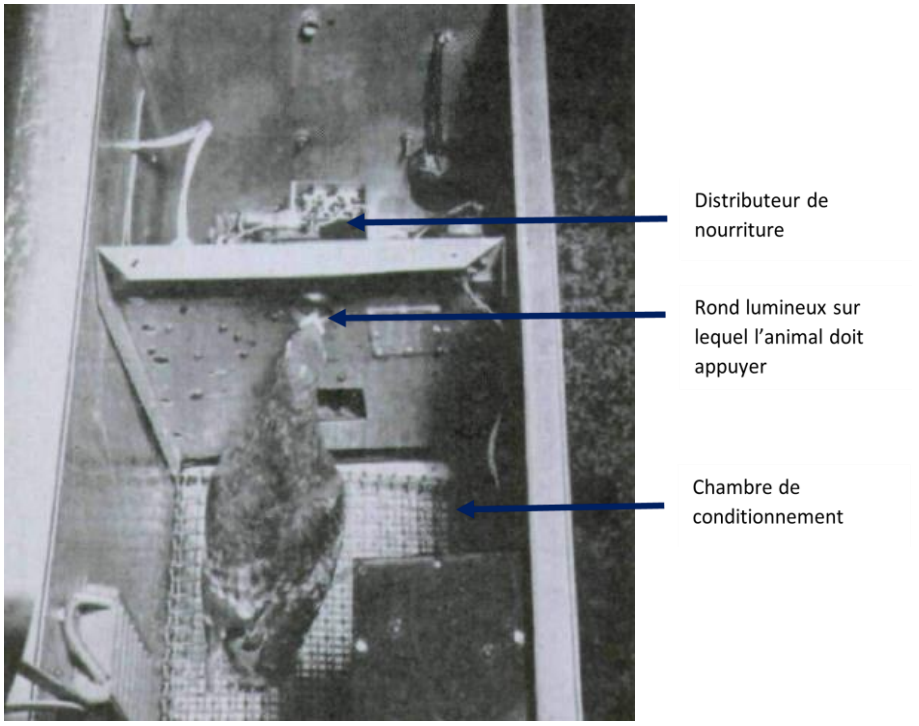
a. Le conditionnement instrumental

Chez l'animal, les tâches explicites sont représentées par le conditionnement opérant (ou conditionnement instrumental), mais également des tâches de discrimination temporelle, qui ont pour but de déterminer la capacité des sujets à discriminer différentes durées et qui font appel à la mémoire à long-terme de l'intervalle à percevoir.

Le comportement instrumental a été développé dès 1898 par Thorndike, ayant observé la capacité de chats à sortir d'une boîte grâce à l'utilisation d'un instrument. Le but de ses recherches étaient de mettre en lien les conséquences d'un comportement sur un apprentissage (Thorndike, 1898). Ses idées ont été reprises dans les décennies suivantes par un grand nombre de chercheurs, puis, à partir de 1932, Skinner renomme ce conditionnement comme « conditionnement opérant », qu'il met d'abord au point chez le pigeon (pour revue voir Dickinson, 1994). Dans sa première expérimentation (représentée sur la figure 1.6), l'animal se trouvait dans une boîte fermée, face à un

cercle. Lorsqu'un stimulus était émis, le pigeon devait picorer le rond qui se trouvait face à lui après une certaine durée afin d'obtenir un renforcement (de la nourriture) (Skinner, 1938).

Toutes les recherches sur le conditionnement instrumental mettent en avant que l'apprentissage d'une tâche est le résultat de l'application de conséquences. En d'autres mots, les chercheurs estiment qu'un apprentissage n'est possible que lorsque le sujet est capable de connecter des éléments entre eux. Selon Skinner, le conditionnement instrumental repose sur l'association que le sujet est capable de faire entre une réponse (R) et un stimulus (S) (R → S) (pour revue, voir Huitt and Hummel, 1997).



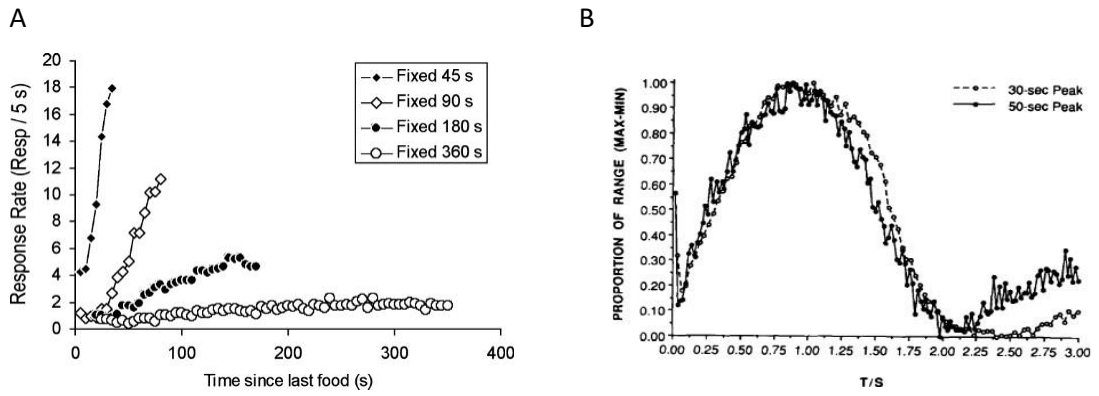
<u>Figure 1.6:</u> Le conditionnement opérant chez le pigeon
Cette photographie représente une chambre de conditionnement opérant mise au point par B.F. Skinner en 1938. On y voit un pigeon devant picorer sur un rond de lumière afin d'obtenir de la nourriture.
<u>Article source:</u> Skinner 1938. Cette figure a été adaptée.

Les premières procédures temporelles en conditionnement opérant ont été réalisées avec une tâche à intervalle fixe (i.e, Fixed-interval procedure, FI). Dans ces procédures, un renforcement va être proposé à l'animal après que celui-ci a fait une action pour l'obtenir, après un temps fixe, l'essai se terminant après cette délivrance. L'anticipation de la réponse envers le renforcement sera observée dans cette tâche grâce aux actions motrices anticipées de l'animal (par exemple, des appuis sur un levier ou des picorement anticipés). Dans la figure 1.7A, un exemple de ce comportement anticipateur est représenté, avec un taux moyen de réponse qui augmente à mesure que le temps passe. Certains auteurs ont mis en avant que des éléments peuvent influencer l'anticipation et la précision temporelle des sujets, comme la motivation ou encore l'attention. En effet, différentes études ont mis en évidence qu'une faible motivation entrainera une faible anticipation et une faible précision dans la réponse donnée (Galtress and Kirkpatrick, 2009; Ward and Odum, 2007, 2006). Concernant l'attention, il a été démontré qu'une distraction au cours d'un essai, par un distracteur externe par exemple ou l'utilisation de distracteurs émotionnels, la réponse du sujet sera moins bonne (Buhusi et al., 2006; Buhusi and Meck, 2006; Champagne and Fortin, 2008).

La procédure à intervalle fixe est utilisée aussi bien en condition appétitive, où le renforcement constitue un élément plaisant pour le sujet (le plus souvent de la nourriture), mais également en condition aversive, dans laquelle le renforcement va présenter un caractère non plaisant pour le sujet (comme un choc électrique léger par exemple). La limite de ce type de procédure repose sur le fait que le comportement observable est borné entre le début de l'essai et le moment d'arrivée du renforcement, ne permettant pas d'observer et d'analyser le pic d'attente maximale et de connaître le comportement que le sujet aurait présenté si le renforcement n'avait pas été délivré.

Afin de s'affranchir de cela, une procédure nommée procédure en pic (PI, « Peak-interval procedure ») a été mise au point en 1970 par Catania (Catania, 1970) et utilisée ensuite par Roberts en 1981 (Roberts, 1981). L'utilisation d'une procédure en PI permet de s'affranchir de l'effet d'arrêt (effet « offset ») du stimulus. Cette procédure est considérée comme une procédure mixte. En effet, elle est constituée d'un mélange d'essais renforcés, comme lors d'une procédure à intervalle fixe, et d'essais non renforcés, appelés « Probe ». De manière générale, ces essais « Probe » ont une durée deux à trois fois supérieure à celle des essais renforcés, permettant de correctement visualiser le comportement global du sujet au cours de l'essai. Dans ces essais, le comportement classiquement observé est représenté par une réponse qui est proche de zéro au début de l'essai, puis va augmenterjusqu'à atteindre un pic de réponse maximal qui se trouve vers le moment attendu du renforcement avant de redescendre jusqu'à son niveau de base. La courbe finale étant similaire à une gaussienne (figure 1.7B). Le moment du pic va représenter la certitude du sujet sur le moment attendu du renforcement (sa précision par rapport au SI, défini par le terme « accuracy » en anglais), la hauteur

du pic va permettre d'estimer si l'animal évolue au cours de l'apprentissage et enfin la largeur de la courbe va permettre d'estimer la variabilité des individus.



<u>Figure 1.7:</u> Réponse temporelle de rats avec procédure FI et PI

A) Ce graphique représente l'anticipation temporelle des rats lors d'un apprentissage de différentes durées lors d'un protocole en fixed-interval (FI).

B) Courbes de réponses moyennes lors d'un protocole en peak-interval (PI) de 2 groupes d'animaux entrainés à des durées différentes.

<u>Articles sources:</u>

A) Kirkpatrick et Church 2003

B) Gibbon & Church 1990

L'étude de Ferster et Skinner en 1957 est l'une des premières ayant observé de façon approfondie l'estimation d'une durée (au travers d'une tâche à intervalle fixe) en insérant un instrument. Dans cette tâche, le conditionnement reposait sur l'apprentissage d'un appui sur un levier pour obtenir de la nourriture. L'action motrice présente donc un caractère indispensable pour obtenir la récompense. Afin d'expliquer l'importance de « l'instrument » dans cette tâche, Moxley et al, 1996 ont fourni une explication du comportement observé grâce à trois éléments contingents (three-terms-contengencies) (Moxley, 1996).

Ces 3 éléments sont le stimulus ascendant (SA), la réponse opérante (SO) et le résultat fourni (RF). Si l'on applique cette théorie à l'étude menée par Ferster et Skinner, l'appui sur le levier (RO) est possible grâce l'association que l'animal fait entre un stimulus (SA, généralement sonore ou visuel) qui est présenté pour une certaine durée et le renforcement (RF) disponible si, après une certaine durée, le sujet fourni un comportement (dans l'étude de Ferster et Skinner, appuyer sur le levier).

Il est important de noter ici que le comportement fourni par l'animal n'est pas seulement dépendant du stimulus ascendant mais également du renforcement (résultat) que lui procurera le comportement qu'il vient d'émettre (RO). En d'autres termes, la force du comportement émis par l'animal sera sous la dépendance du résultat que celui-ci lui apportera (Killeen and Hall, 2001; Sanabria, 2021).

Le comportement opérant tel que Skinner l'a développé est essentiellement basé sur un conditionnement appétitif, mais peut également être observé en condition aversive. Le comportement classiquement observé dans cette condition est l'évitement ou la fuite de l'animal. L'animal pourra par exemple changer de compartiment afin d'éviter un choc électrique ou apprendre à se diriger vers une plateforme cachée afin d'échapper à une situation stressante (Sanabria, 2021). Le conditionnement d'évitement a été mis en évidence dès 1950 par Schoenfeld, qui a basé ce conditionnement sur trois principaux éléments : (a) la réponse d'évitement n'est pas directement liée au stimulus anxieux, (b) tous les comportements de « non-évitement » sont capable d'acquérir des propriétés aversives et, (c) la réponse d'évitement est renforcée quand la stimulation extéroceptive est terminée et/ou le comportement de « non-évitement » devient aversif avec le nombre d'appariement avec le stimulus anxieux (Schoenfeld, 1950).

Plus tard, Sidman (Sidman, 1953) a repris ces éléments et observé si l'établissement et le maintien d'une réponse d'évitement chez le rat sont modulables par les variables temporelles de la tâche. Ces variables sont la durée qui sépare deux chocs (intervalle fixe S-S) et l'intervalle qui permet de retarder l'arrivée d'un second choc (intervalle fixe R-S). Ce second intervalle (R-S) est sous la dépendance du comportement que l'animal fourni au cours de l'essai, soit un appui sur une barre. Les résultats se basent sur la distribution d'un « gradient de distribution de punition » qui agit selon les réponses d'évitement fournies par le sujet entre deux chocs. Ces réponses permettent d'accéder à l'intervalle R-S, pour retarder l'arrivée d'un choc, mais ne sont pas influencées par l'intervalle S-S. Plus l'intervalle R-S est petit, plus la fréquence des chocs reçus augmente par manque de réponses de la part des rats, produisant un appariement entre la réponse de non-évitement et le choc (Sidman, 1953). Ce type de tâche permet de mettre en évidence l'importance des paramètres temporels de la tâche pour l'expression d'un comportement adapté.

b. LES TACHES « IMPLICITES »

Les tâches implicites font référence à la prédiction temporelle, comme cela a été brièvement expliqué précédemment. Lors d'une tâche implicite, les sujets vont découvrir son aspect temporel en la réalisant et devenir de plus en plus vigilants à cette composante (cas du conditionnement Pavlovien). De ce fait, leur estimation au fur et à mesure de la tâche (futures estimations) va être de nature rétrospective (pour revue, voir Grondin, 2010). De manière générale, on parle de prédiction temporelle ou « implicit timing » lorsqu'un modèle temporel régulier faisant appel à un ensemble de stimuli sensoriels ou de réponses motrices peut être utilisé pour atteindre des objectifs non temporels de la tâche. Par exemple, la vitesse d'un véhicule peut être prise en compte pour déterminer quand ce véhicule va nous atteindre et si nous avons le temps de traverser la route sans danger. Les prédictions temporelles dans cet exemple permettent d'atteindre un objectif non temporel (Coull et al., 2011).

Un aspect assez important de « l'implicit timing » est la fonction de hasard. Par exemple, lors du passage d'un feu de route de l'orange vers le rouge, le feu orange va prédire son passage au rouge. Cela permet d'accéder à des informations stockées en mémoire à long terme entre les signaux sensoriels et la synchronisation des évènements. Le sujet est alors dans le cas d'une prédiction temporelle qui permet d'ajuster son comportement à la situation en cours. Dans ces tâches, une synchronisation précise entre les stimuli perçus et la réponse motrice émise peut faciliter la détection d'un stimulus ou permettre une meilleure régulation du comportement, mais n'est pas nécessaire pour l'effectuer. Dans l'exemple du feu rouge, à mesure que le temps passe, l'attente va être de plus en plus forte, influencée par l'augmentation de la probabilité d'apparition de ce qui est attendu, avec des modifications marquées notamment au niveau comportemental. L'augmentation de l'attente temporelle permet une baisse de la latence de réponse car une préparation motrice se fait en parallèle d'une hausse de l'attention. Néanmoins, cette prédictibilité temporelle peut être influencée par des signaux d'alarme « endogènes », qui sont des signaux d'avertissement informatifs pour le sujet. Ces auteurs prennent l'exemple de la prédiction du passage d'un feu de route de l'orange au rouge, qui permet au sujet d'accéder à des informations connues, entre les signaux sensoriels et la synchronisation des évènements perçus. Ces associations permettent de faire des prédictions temporelles et d'ajuster son comportement en conséquence (Coull et al., 2011).

Un autre exemple dans lequel « l'implicit timing » est présent est l'expérience de régularité temporelle. Dans ce type d'expérience, les sujets peuvent adapter leur comportement de façon spontanée à la structure temporelle. Cette régularité leur permettra de se construire un modèle temporel et de se caler dessus pour arriver à prédire le moment du prochain évènement (par exemple, un sujet qui va applaudir à un certain rythme) (Droit-Volet and Coull, 2016).

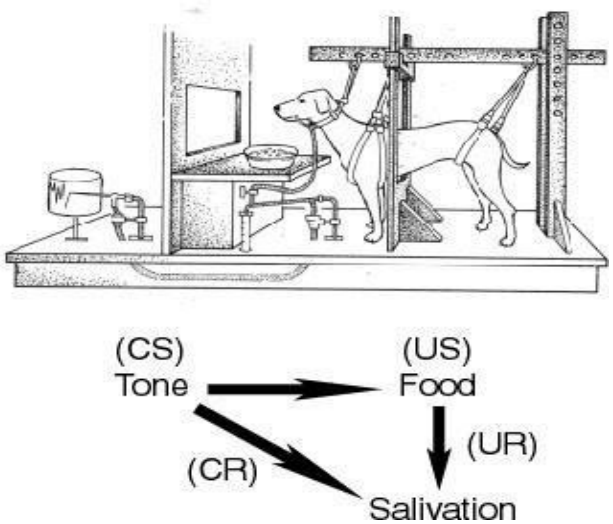
Concernant les structures cérébrales qui sont impliquées dans ces types de tâches, les études chez l'Homme ont permis de démontrer l'implication du cortex inferieur pariétal et du cortex préfrontal droit (Coull et al., 2000; Coull and Nobre, 1998; Vallesi et al., 2009).

Chez l'animal, la mise en évidence de structures impliquées dans les tâches implicites a été possible notamment grâce au conditionnement Pavlovien. Le cortex préfrontal, l'hippocampe, les ganglions de la base ou encore l'amygdale ont été mis en avant (Tallot and Doyère, 2020). Ces éléments nous intéresseront particulièrement dans cette thèse, ils seront donc développés au fur et à mesure des différentes parties.

Le conditionnement Pavlovien

Le conditionnement Pavlovien, aussi appelé conditionnement « classique », a été mis en évidence grâce aux travaux menés par Ivan Pavlov en 1927 (Pavlov, 1927). Ce conditionnement a, depuis des décennies, été utilisé chez de nombreuses espèces, des moins complexes comme les invertébrés (Hawkins and Byrne, 2015), aux plus complexes comme les humains (Lonsdorf et al., 2017), mais également sur des modèles de poissons (Drew et al., 2005), de rongeurs (Holland, 1980; Tallot et al., 2016), d'oiseaux (Donahoe and Vegas, 2004) ou encore chez les primates non-humains (Kawai, 2010).

Le conditionnement Pavlovien repose sur l'association entre un stimulus initialement neutre, appelé stimulus conditionné (SC), et l'arrivée d'un renforcement appelé stimulus inconditionné (SI). L'étude menée par Pavlov chez le chien est représentée en figure 1.8, où le SC est le son d'une cloche prédisant l'arrivée de nourriture (SI). La présentation du SI induira une réponse inconditionnée de l'animal (RI, la salivation). Après apprentissage, la salivation du chien devient une réponse conditionnée (RC) à la seule présentation du son de cloche. La composante temporelle est majeure dans ce conditionnement, le sujet n'apprenant pas seulement à associer le SC au SI, mais également la durée qui sépare les deux stimuli.



<u>Figure 1.8 :</u> Le conditionnement Pavlovien.
Sur ce schéma, on observe un conditionnement Pavlovien classique dans lequel un SC neutre (son) va prédire l'arrivée d'un SI appétitif (nourriture) induisant une réponse inconditionnée (RC : salivation). Après apprentissage, la présentation du son seul va induire la RC du chien.
<u>Article source :</u> Pavlov 1927

L'un des éléments majeurs de ce conditionnement repose sur le fait que le renforcement (SI) sera présenté au sujet indépendamment du comportement que celui-ci fournit. Le fait que la composante temporelle ne soit pas obligatoire pour réaliser la tâche induit que le sujet va se construire une information temporelle entre les éléments présents avec ce qu'il apprend au fur et à mesure des essais.

De manière similaire au conditionnement instrumental, un changement dans la force de réponse (réponse conditionnée) pourra être observé selon les modalités de la tâche. Par exemple, la durée de l'intervalle qui sépare le début du SC et la délivrance du renforcement. L'environnement dans lequel les stimuli sont présentés, la saillance du renforcement ou encore la localisation des éléments dans l'espace sont également des éléments pouvant influencer la RC du sujet (pour revue, voir Sanabria, 2021). Les études de Holland en 1977 et 1979 (Holland, 1979, 1977) ont permis de démontrer que le comportement du rat en conditionnement Pavlovien est déterminé d'une part par la nature du SI et d'autre part par la nature du SC. Il met par exemple en avant qu'un SC auditif permet une réponse de sursaut à l'arrivée de ce stimulus, puis un mouvement de tête est observé avant que les rats ne se dirigent vers la mangeoire où le renforcement est attendu. Avec un SC visuel, le comportement observé est une exploration de la boîte et une entrée en mangeoire.

Dans son étude de 1979, Holland met en avant que le comportement de l'animal évolue au cours d'un essai. En effet, celui-ci ne sera pas statique et aura tendance à s'éloigner de la zone où le renforcement est attendu au début de l'intervalle séparant le SC du SI. A la fin de l'intervalle, le sujet va se rapprocher de la zone où le renforcement est attendu et présenter des comportements anticipateurs (comme entrer dans la mangeoire). Néanmoins, Holland met en avant que la durée de l'intervalle entre le SC et le renforcement va influencer la réponse temporelle et anticipatrice du sujet, avec une réponse moins forte si cet intervalle est trop long.

Lorsqu'un sujet est soumis à un stimulus aversif, une modification de l'état émotionnel a lieu, amenant à un comportement de peur, dans lequel des réponses de défense ou de protection peuvent être observées (Schafe et al., 2001). Dans ce type de conditionnement, l'amygdale a été mise en avant comme structure clé (LeDoux, 2003, 2000). Afin d'étudier la régulation du comportement de peur, le paradigme du conditionnement Pavlovien est majoritairement utilisé dans les études.

Lors d'un conditionnement de peur chez le rongeur, la présentation du SC seul, après un apprentissage SC-choc, produit des réponses comportementales de peur comme le « freezing », défini par un arrêt total des mouvements, exceptés les mouvements respiratoires (Blanchard and Blanchard, 1969; Sigmundi et al., 1980). Le comportement temporel des sujets ne peut pas être caractérisé selon la mesure du freezing, qui ne présente pas un caractère temporel. Pour cette raison, c'est la mesure de l'activité qui est classiquement reportée pour le modèle poisson (Drew et al., 2005) et la suppression conditionnée chez le rongeur (LaBarbera and Church, 1974; Tallot et al., 2016). Cette suppression conditionnée vient d'un apprentissage instrumental sur un levier, dans lequel le sujet apprend que l'appui peut lui permettre d'obtenir de la nourriture. Les essais en conditionnement Pavlovien sont superposés à cet apprentissage instrumental, qui ne constitue alors qu'un moyen de mesurer le comportement d'anticipation du SI des sujets au cours des essais.

En condition appétitive, le SC est associé à de la nourriture, ce qui représente une nature de renforcement plaisante pour le sujet. Ce type de conditionnement va induire un comportement dirigé vers le renforcement et également une hausse de la locomotion (pour revue, voir Sanabria, 2021).

Au cours d'un conditionnement Pavlovien, à la fois en condition appétitive et en condition aversive, l'apprentissage du moment d'arrivée du renforcement se fait très rapidement. Néanmoins, même si l'intervalle qui sépare le SC du SI est appris rapidement par le sujet, l'apparition du comportement temporel lié à l'attente du SI est plus long, pouvant être observé après des centaines d'appariements, notamment dépendant de l'indice comportemental analysé (Díaz-Mataix et al., 2014; Drew et al., 2005; Tallot et al., 2016; Tam et al., 2013). Afin de pouvoir correctement observer et analyser le comportement temporel d'un sujet en conditionnement Pavlovien, l'utilisation de protocole en PI est cruciale.

Bien que le conditionnement Pavlovien présente un aspect temporel important dans son fonctionnement, la question du respect de la propriété scalaire a souvent été soulevée. Pour cette raison, de nombreuses études ont utilisé ce conditionnement afin de vérifier si la réponse conditionnée d'un sujet varie de manière linéaire avec l'augmentation de l'intervalle SC-SI, avec un respect de la variabilité étant scalaire.

En condition aversive, plusieurs études ont permis de démontrer que la propriété scalaire était respectée lors d'un conditionnement Pavlovien et cela chez plusieurs espèces. Par exemple, dans l'expérimentation de Rosas et Alonso, menée avec une procédure à intervalles fixes, dans laquelle le nombre d'appuis sur le levier au cours de la séance est mesuré avec 4 durées différentes de SC (de 50 à 200s). Après superposition des courbes de réponses, la propriété scalaire était respectée (Rosas and Alonso, 1996). En procédure PI, le respect de la propriété scalaire a également été démontré à l'aide de superposition de courbes chez le rat en conditionnement aversif (Dallérac et al., 2017; Tallot et al., 2016). En plus de ces études chez le rongeur, une étude menée chez le poisson dans laquelle les sujets ont été conditionnés à des durées de 15 et 45 secondes, a également permis de démontrer que ce modèle pouvait présenter un comportement scalaire lors d'un conditionnement classique (Drew et al., 2005).

En condition appétitive, le respect de la propriété scalaire a été vérifié dans de nombreuses études. Par exemple, en 2000, Holland a réalisé une tâche en FI chez le rat où le taux d'entrée dans une mangeoire était mesuré au cours d'essais présentant un SC de 20, 40, 80 ou 160 secondes. Les résultats de cette étude montrent une distribution temporelle pour les différentes durées choisies et aucune différence entre elles lors de la superposition des courbes (Holland, 2000). C'est également le cas de l'étude Kirkpatrick et Church (2000), ayant réalisé une tâche en PI. Dans cette étude, des bruits blancs ont été présentés pour différentes durées (de 15 à 120 secondes), appariés à l'arrivée de nourriture (SI). Après mesure du nombre d'entrées dans la mangeoire, les essais Probe présentent des pics de réponses calés sur la valeur du FI, et une superposition des courbes lorsque leurs valeurs ont été superposées sur la base d'une échelle relative (Kirkpatrick and Church, 2000) (pour revue, voir Lejeune and Wearden, 2006).

La différence majeure entre les conditionnements Pavlovien et instrumental repose sur l'implication motrice obligatoire dans le conditionnement instrumental. Cette implication amène à un apprentissage différent entre les deux conditionnements. Selon certains auteurs, une différence pourrait également être observée au niveau de la force de réponse, dû à l'aspect motivationnel qui serait plus important en conditionnement instrumental. Concernant la composante temporelle, nous avons vu à travers les différentes études qu'elle est présente dans les deux conditionnements, et que les réponses des sujets sont relativement similaires. Néanmoins, la littérature sur le comportement

temporel semble majoritairement portée sur des études en conditionnement instrumental, laissant place à de nombreuses interrogations sur les mécanismes du comportement temporel en conditionnement Pavlovien, en conditions appétitive et aversive.

3. La mémoire de travail temporelle

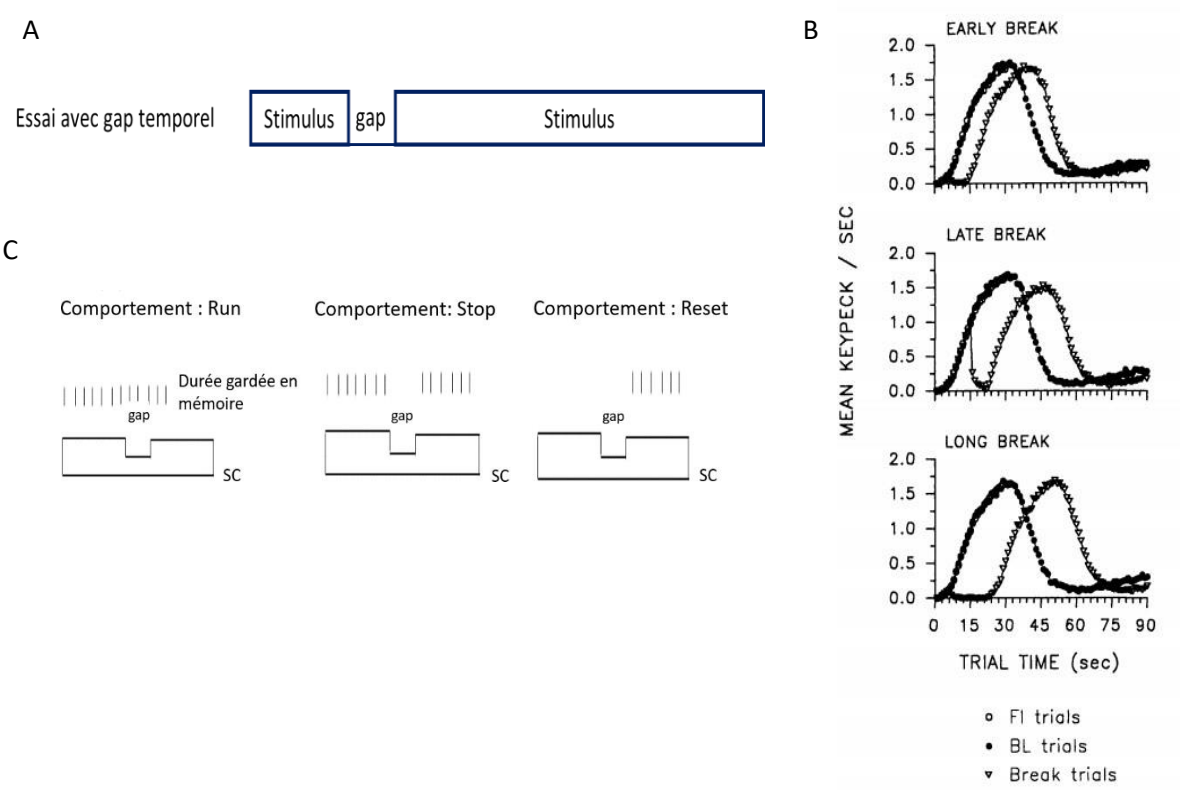
Dans les différentes expérimentations présentées ci-dessus, un comportement temporel de la part des sujets est observé. L'expression de ce comportement temporel repose sur la capacité des sujets à suivre le temps en cours (forme de « tracking ») et à anticiper l'arrivée d'un évènement dans un futur proche. Cette capacité à maintenir en mémoire la durée en cours repose sur la mémoire de travail temporelle.

Le paradigme des gaps temporels a été mis en place afin de mettre en évidence le fonctionnement de la mémoire de travail temporelle. Chez l'animal, la procédure « classique » repose sur un conditionnement en PI, dans lequel une interruption brève du stimulus à percevoir est ajoutée au cours de certains essais Probe (e.g, essai avec présentation du stimulus mais non délivrance du renforcement) (figure 1.9A). Cette interruption, généralement de quelques secondes, induit un décalage du pic de réponse, sans modification de la largeur de la courbe (Roberts and Church, 1978) (figure 1.9B). Selon l'importance du décalage, il est estimé que la durée de l'essai qui est restée en mémoire de travail n'est pas la même. À l'aide de ce paradigme, trois comportements ont été mis en évidence (figure 1.9C) :

- Le comportement de type « run » : une superposition des courbes de réponse au cours des essais Probe et des essais avec un gap est observée. Ce résultat suppose une accumulation et un stockage de toute la durée de l'essai en mémoire de travail temporelle.

- Le comportement de type « stop » : un décalage égal à la durée du gap est observé. Ce décalage met en avant le maintien en mémoire de travail de la durée précédant le gap, mais un arrêt de l'accumulation de durée pendant le gap. Cet arrêt d'accumulation des informationstemporelles induit un décalage du moment auquel le renforcement est attendu.

- Le comportement de type « reset » : le décalage de la courbe de réponse est égal à la durée précédant le gap plus la durée du gap. Ce comportement met en évidence que les durées précédant le gap et pendant le gap ne sont pas maintenues en mémoire de travail. Cela induit un recommencement du processus de mise en mémoire de l'information temporelle lorsque le gap se termine.



<u>Figure 1.9:</u> Les gaps temporels

Schéma d'un essai avec insertion d'un gap temporel. Le stimulus est interrompu pendant quelques secondes avant de recommencer pour une durée précise.

Exemple de courbes de comportement lors d'essais avec différents types de gap en conditionnement opérant chez le pigeon.

Les différents comportements observables lors de l'ajout d'un gap temporel

<u>Article source:</u> figure B) Cabeza de Vaca,.1994

Le paradigme des gaps temporels a également été mis au point pour les sujets humains dans les tâches de production ou de reproduction de durées.

Dans une tâche de production temporelle, comme l'étude menée par Fortin et collaborateurs en 2000, le sujet apprend à produire un intervalle de temps précis à partir d'un stimulus (dans cette étude, sonore) lors de la phase « d'entrainement ». Puis, lors des séances « expérimentales », des gaps sont ajoutés au cours du stimulus précédemment appris (son). Au cours de ces gaps, il est supposé que l'estimation temporelle du sujet soit stoppée. Dans cette étude, les auteurs ont testé des durées et des positions de gaps différents au cours des essais. Les premiers résultats supposent qu'il n'y ait aucuneffet de la durée, mais qu'il existe un effet de la position du gap sur la production temporelle.

Grâce à des essais où le gap est attendu mais non présenté, les auteurs mettent en évidence que l'effet du gap sur la production temporelle ne vient pas de sa position dans l'essai mais de l'attente que le sujet a envers celui-ci. Selon les auteurs, ce résultat vient d'un partage attentionnel qui a lieu avant le gap, entre la durée à produire et l'attente du gap. Ce partage attentionnel amène à une accumulation des informations temporelles qui est rallongée, induisant une durée plus longue pour estimer la valeur de l'intervalle à produire. Cette hypothèse a été confirmée par les auteurs en réalisant des essais où le gap est annoncé au sujet et d'autres où il ne l'est pas, amenant à une production temporelle plus longue lorsque le gap est attendu (Fortin and Massé, 2000).

Les effets des gaps ont également été testés en 2009, dans une tâche de reproduction temporelle (Fortin, 2009). Dans ce type de tâche, le sujet perçoit et encode une durée (représentée par un stimulus), puis, lors de la phase de test, un autre stimulus va lui être présenté et il doit répondre lorsqu'il a estimé que le temps qu'il vient de percevoir est égal à celui qu'il a précédemment encodé. Pendant cet intervalle, le temps en cours est comparé avec ce qui est connu et stocké en mémoire à long terme, le sujet répond quand il estime que les deux valeurs sont égales.

Comme dans les tâches de production, si un gap est attendu dans l'intervalle à reproduire, la réponse sera plus longue, mettant en évidence un partage de temps (« time sharing ») entre le temps estimé, représenté par l'accumulation des informations temporelles, et la prise en considération du signal gap, qui requiert l'attention du sujet. La quantité d'informations temporelles accumulées sera plus faible lorsqu'un gap est ajouté, induisant une augmentation du temps nécessaire pour que le sujet atteigne la valeur de la durée cible et, de ce fait, une valeur d'intervalle reproduit plus long.

Dans leur tâche, Fortin et collaborateurs ont réalisé des essais avec gaps temporels, ayant des durées et des positions différentes dans l'intervalle, changeant d'un essai à l'autre. Les sujets encodent toute la durée de l'intervalle, sans prendre en compte le gap (phase d'apprentissage). Pendant la phase de « production », les sujets doivent reproduire la durée totale du son apprise, sans inclure la durée du gap.

Les résultats montrent des pics de réponses qui évoluent avec les durées à reproduire, mais qui ne sont pas affectés par la durée du gap dans l'essai. En revanche, la valeur du pic est plus ou moins courte selon la durée pendant laquelle le gap est attendu. Ces résultats sont confirmés par un protocole « mixte », alliant des essais avec gap et des essais sans présentation de gap. Les essais sans gap représentent une attente de 100% au cours de l'essai. Les résultats montrent que plus un gap est attendu tardivement dans l'essai, plus la réponse du sujet est courte.

Les études présentées ci-dessus mettent en évidence que, chez l'Homme, la durée du gap ne va pas influencer la réponse du sujet, mais que l'attente du gap joue un rôle majeur. Pour ce modèle, le partage attentionnel entre l'attente du gap et la mise en mémoire de la durée en cours est donc majeur. Concernant la comparaison entre les modèles humain et animaux, des précautions sont à prendre car des différences existent, notamment dans les procédures utilisées.

Dans le cas des procédures en PI, les durées des gaps et des intervalles utilisés sont généralement plus longs chez les modèles animaux, ce qui pourrait influencer les résultats (Fortin 2009). De plus, dans l'étude de Fortin 2009, la durée de l'intervalle à encoder change d'un essai à l'autre, ce qui implique une demande spécifique de la mémoire de travail, alors que chez les modèles animaux, la durée de l'intervalle est la même dans tous les essais. Enfin, les équivalences en terme de processus attentionnels entre les modèles animaux et l'Homme sont encore débattues, suggérant que les résultats ne soient pas facilement comparables (Fortin, 2009).

Chez l'animal, les gaps ont été utilisés dans des tâches en conditionnement instrumental et Pavlovien avec différentes espèces. De manière générale, il a été démontré que les rongeurs ont tendance à adopter une réponse de type, « stop », même avec un gap court (1s) (Roberts, 1981). Les pigeons, quant à eux, ont tendance à adopter un comportement de type « reset », même avec des durées de gap courtes (Cabeza de Vaca et al., 1994; Roberts et al., 1989a). La durée du gap n'est cependant pas le seul facteur influençant le comportement adopté par les sujets.

- Les paramètres influençant le comportement en présence de gap

<u>Le type de conditionnement</u>

Comme cela est montré dans les tableaux 1.2 à 1.5, la majorité des études ayant utilisé des gaps temporels étaient menées en conditionnement instrumental appétitif.

Dans les études en conditionnement avec des gaps en « mode inversé », le sujet est entrainé avec un intervalle-inter-essai (ITI) visuel ou sonore et un stimulus à percevoir qui est une absence de

signal. Lorsque le gap est ajouté dans les essais, celui-ci est caractérisé par une reprise du signal utilisé pendant l'ITI (lumière ou son). Avec ce type de conditionnement, un comportement de type « reset » chez le modèle rat est principalement observé (Buhusi et al., 2002; Buhusi and Meck, 2000).

Selon les auteurs, la différence comportementale observée entre cette procédure en « mode inversé » et une procédure gap « classique » reposerait sur l'erreur apportée par l'absence d'un stimulus plutôt que sa présence ainsi que sur une différence de perception du gap. Un gap en « mode inversé » pourrait être perçu comme étant plus saillant qu'un gap « classique », induisant une perception de celui-ci plus longue. Cette différence dans la perception amènerait plus facilement à un comportement de type « reset ».

La saillance du gap

L'effet de la saillance du gap sur la réponse comportementale est mis en avant dans l'étude de Buhusi et ses collaborateurs en 2002. Pour eux, la mémorisation de la durée précédant le gap va décroitre pendant le gap de façon proportionnelle à la saillance du stimulus initial. Aussi, plus le gap sera saillant et plus la durée qui l'a précédé décroitra de manière rapide (Buhusi et al., 2002). Néanmoins, une étude sur les effets de l'intensité du gap sur le comportement a permis de montrer que cette intensité semble plus influencer ce qui va être gardé en mémoire que la saillance du gap (Buhusi et al., 2005).

La position du gap dans l'essai

Afin de tester l'effet de la position du gap, différents auteurs ont exposé des sujets à des durées de gaps similaires, mais des moments d'arrivée différents en conditionnement instrumental. Ces études montrent, chez le pigeon et chez le rat, que le comportement adopté est le même pour tous les gaps (Buhusi et al., 2002; Cabeza de Vaca et al., 1994; Orduña et al., 2008; Roberts, 1981). Une seule exception est mise en avant dans l'étude de Kaiser et ses collaborateurs chez le pigeon, ayant uneffet de position avec un gap relativement court (1/5ème de la durée du stimulus), amenant à un comportement de type « reset » quand il est présenté précocement dans le SC, alors qu'il induit un comportement entre du « stop » et du « reset » quand il est présenté plus tardivement (Kaiser et al., 2002). En conditionnement Pavlovien aucune étude en condition appétitive ou aversive n'a testé cet effet (voir tableaux 1.2 à 1.5).

La durée du gap

L'effet de la durée des gaps présente des résultats qui diffèrent, notamment selon le modèle choisi.

En conditionnement instrumental appétitif, l'étude de Roberts et collaborateurs en 1989 a montré un effet graduel avec un stimulus lumineux chez le pigeon (Roberts et al., 1989a). Le même résultat, avec le même modèle est observé dans l'étude de Cabeza de Vaca et ses collaborateurs (1994) et l'étude de Kaiser et ses collaborateurs (2002) (Cabeza de Vaca et al., 1994; Kaiser et al., 2002). Chez le rat, l'effet graduel n'a pas été rapporté dans l'étude de Buhusi, Sasaki et Meck en 2002, alors qu'il avait été observé dans différentes études chez ce même modèle (Buhusi et al., 2005; Buhusi and Meck, 2007, 2000; Roberts, 1981). Il est néanmoins important de souligner que ces études sur l'effet de durée allient également un potentiel effet de position, car toutes ces études n'ont pas fait débuter les gaps temporels au même moment dans le stimulus. En conditionnement instrumental aversif, il semblerait qu'aucune étude ne soit répertoriée.

En conditionnement Pavlovien, une seule étude est répertoriée en condition appétitive,menée chez le rat. Cette étude montre un effet graduel de la réponse des animaux alors que le momentde commencement des gaps est toujours le même (Tam et al., 2013). En condition aversive, une seule étude est également rapportée. Cette étude de Tallot et ses collaborateurs (Tallot et al., 2016) a mis en évidence un comportement de type « stop » chez le modèle rat. Une seule durée de gap a été testée dans cette étude, ne permettant pas de mettre en évidence l'effet de durée ou de position des gaps.

- Les hypothèses sur le comportement adopté avec un gap temporel

Malgré toutes les études avec gaps temporels menées chez différentes espèces, différents types de tâches et de conditions, l'influence des nombreux facteurs impliqués dans les protocoles reste peu claire et complexe. Au-delà des facteurs propres aux tâches comportementales, les mécanismes neuronaux sous-jacents sont encore peu connus. Depuis de nombreuses années, différentes hypothèses pouvant expliquer, au moins en partie, les comportements observés au cours de ces tâches ont vu le jour. Quatre principales hypothèses, proposées à partir d'études menées principalement chez le rat, le pigeon et l'Homme, permettent de mieux appréhender le fonctionnement de la mémoire de travail temporelle.

Aparté 1 : Le modèle de raccourcissement subjectif passif
(« passive subjective shortening model »)

Ce modèle, proposé par Spetch et Wilkie chez le pigeon (Spetch and Wilkie, 1983), met en évidence que plus une durée entre la fin d'un stimulus à percevoir et le moment où le sujet doit répondre est longue, plus le souvenir du stimulus est court.

En effet, dans leur étude, les auteurs ont montré que les sujets caractérisaient l'essai qu'ils venaient de percevoir comme étant « court » alors que sa durée était réellement « longue », quand l'arrêt entre le stimulus et le moment de répondre était long. Pour les auteurs, cela met en évidence que le souvenir d'un intervalle est réduit quand une interruption du stimulus est trop importante. L'étude de Buhusi et al., 2000 a mis en avant le fait que le modèle de raccourcissementétait juste si on y rajoute le côté saillant du gap (Buhusi and Meck, 2000).

- Hypothèse du commutateur (« Switch hypothesis ») :

Cette hypothèse a vu le jour grâce aux études menées par Gibbon, ayant supposé que la perception temporelle est sous la dépendance d'un mécanisme de commutateur qui va être ouvert ou fermé au cours de l'essai (voir chapitre I, partie II, modèle « SET »). Celui-ci est fermé lors des essais en PI, permettant aux tics temporels d'aller jusqu'à un accumulateur. Au moment attendu du renforcement, les durées accumulées et celles stockées en mémoire à long terme (MLT) sont similaires, permettant au sujet d'exprimer une réponse. Au cours d'un gap, le commutateur reste ouvert, ne permettant pas aux tics de rejoindre l'accumulateur. Le nombre de tics dans l'accumulateur ne va donc pas changer au cours du gap. De ce fait, lorsque le commutateur se referme, un retard s'est créé entre la durée perçue et le moment réel de l'essai en cours, induisant un décalage du pic maximal de réponse. Il est important de mettre en évidence qu'avec cette hypothèse, les sujets ne peuvent présenter qu'une réponse de type « stop » car tout repose sur l'ouverture et la fermeture du commutateur au moment du gap (Gibbon et al., 1984; Lejeune, 1998).

Formule explicative de l'hypothèse du commutateur :

$MomentPic_{gap} = MomentPic_{Probe} + gap$

- Hypothèse de la perte passive (« Passive decay hypothesis ») :

Cette hypothèse repose sur le fait que le nombre de tics présents dans l'accumulateur au cours d'un essai va décroître avec un taux fixe au cours du gap. Selon cette hypothèse, le décalage dans le pic de réponse va être dépendant de la durée ayant précédée le gap et de la durée du gap, avec un taux de perte de la durée accumulée constant.

La seconde caractéristique de cette hypothèse concerne les éléments pris en considération. En effet, seules les durées pré-gap et gap sont prises en compte, les modalités extérieures comme la saillance ou le type de gap choisi (classique ou en mode « inversé ») étant des éléments ne modulant pas la mémoire de travail temporelle selon les auteurs (Cabeza de Vaca et al., 1994).

Formule explicative de l'hypothèse de perte passive :

$MomentPic_{gap} = MomentPic_{Probe} + gap + pregap \times [1 - \exp(-\theta\, gap)]$

Cette théorie est en accord avec les hypothèses de Spetch et Wilkies (Spetch and Wilkie, 1983), ayant démontré une sorte de perte de mémoire passive chez le pigeon dans une étude de discrimination de durées. Elle est en revanche réfutée par l'expérience menée par Roberts et ses collaborateurs, ayant montré un comportement de type « reset » avec un gap très court (1 seconde), suggérant que la perte est rapide (Roberts et al., 1989a).

- Hypothèse de perte active (« Active decay hypothesis ») :

Cette hypothèse est relativement similaire à celle exposée par Cabeza de Vaca et al., 1994 (Cabeza de Vaca et al., 1994). La différence majeure dans l'hypothèse de perte active est que le taux de perte de la mémoire en cours (paramètre θ) est activement relié à la saillance du signal interrompu. Cette perte est donc sous la dépendance de la discrimination individuelle des sujets et prend en considération des éléments non temporels de la tâche comme l'intensité des événements (Buhusi, 2003).

- Modèle du temps partagé (« Time-sharing model ») :

Ce modèle, développé par Buhusi et ses collaborateurs chez le pigeon en 2002 (Buhusi and Meck, 2002) et chez le rat en 2005 (Buhusi et al., 2005), met en avant que les paramètres non-temporels présents au cours d'un essai puissent influencer la réponse du sujet. Dans le cas des études nommées ci-dessus, l'intensité du gap joue un rôle majeur dans le comportement adopté par les sujets. Chez l'Homme, ce modèle est présenté par Fortin et al, 2003 (Fortin et al,.2003 dans Meck, 2003),

expliquant une distorsion temporelle au niveau de l'horloge interne causée par l'ajout d'un gap dans l'essai. L'attention va être séparée entre l'accumulation des tics temporels et l'attente/la surveillance de l'arrivée du gap. De ce fait, le nombre de tics accumulés va être réduit, amenant à une reproduction d'intervalle qui est allongée.

Malgré l'intérêt des gaps temporels pour observer le fonctionnement de la mémoire de travail temporelle chez différentes espèces, un autre paradigme est également largement utilisé, utilisant des distracteurs (ajout de signal au cours de l'essai). De manière intéressante, plusieurs études ont montré que l'influence d'un distracteur sur le comportement temporel était similaire à celui d'un gap (Buhusi and Matthews, 2014; Buhusi and Meck, 2006; Zakay, 2000). Lors d'une procédure avec des distracteurs, il a souvent été reporté que le taux de réponse des sujets baissait et que la courbe de réponse était modifiée, avec un décalage vers la droite, comme lors de l'ajout de gap (Barrón et al., 2020). L'étude de Buhusi et Meck, 2006 démontre que les distracteurs ont un effet similaire au gap au cours d'une procédure en mode « inversé ». Malgré les similitudes entre les deux procédures, ils démontrent que l'effet du gap est plus fort que celui d'un distracteur, représenté par un décalage de la courbe plus important. De plus, leurs résultats mettent en avant que la combinaison gap + distracteur amène à un décalage de la courbe moins important que l'effet indépendant du gap ou du distracteur (qui amène à un comportement proche du « reset »), suggérant que les effets de ces éléments ne puissent pas être cumulés mais sont contrôlés par un processus limitant (Buhusi and Meck, 2006).

Toutes les études précédemment exposées montrent que de nombreux facteurs semblent influencer le comportement observé au cours des tâches avec gaps temporels. De ce fait, il semblerait que le fonctionnement de la mémoire de travail temporelle ne soit pas le même selon les modalités de la tâche. Aucune étude n'a directement comparé les différences entre les conditions appétitive et aversive et très peu d'éléments sont disponibles en conditionnement Pavlovien, ne permettant pas de comparer les différences comportementales avec un conditionnement instrumental.

Tableaux 1.2 à 1.5 : Résumés des principaux articles utilisant des gaps temporels ou des distracteurs

Auteurs	Espèce	Condition	Type de conditionnement	gap ou distracteur ?	Mesure du comportement	Durée du gap	Valeur FI	Proportion par rapport au FI	Arrivée du gap	Comportement adopté	Effet graduel du gap
Tam & Bonardi 2012b	Rat	Appétitif	Pavlovien	gap	NEM	5s	40s	1/8ème		Entre S et Re	
Tam & Jennings 2013	Rat	Appétitif	Pavlovien	gap	NEM	0,5s | 2,5s | 7,5s	15s	1/30ème | 1/6ème | 1/2	Toujours au même moment	Run| Run| Re	oui
Tallot et al,. 2016	Rat	Aversif	Pavlovien	gap	NAL	Groupe 1 : 3s Groupe 2 : 5s	Groupe 1 : 10s Groupe 2 : 15s	1/3	Groupe 1 : après 3s Groupe 2 : après 5s	S	
Roberts 1981 (expérience 2)	Rat	Appétitif	Instrumental	gap	NAL	10s (tôt) | 5s (tard) | 5s (tôt)	40s	1/4 | 1/8ème | 1/8ème	2 moments différents (tôt, tard)	Re | S | S	oui (durée du gap)
Roberts et al, 1989 (expérience 3)	Pigeon	Appétitif	Instrumental	gap	Nombre de Picotement	1s | 3s | 9s	Groupe 1 : 15s (lumière) Groupe 2 : 30s (son)	Groupe 1 : 1/15 | 1/5 | 1/1,6ème (lumière) Groupe 2 : 1/30 | 1/10ème | 1/3 (son)	Toujours au même moment	Groupe 1 : entre S et Re | entre S et Re | Re Groupe 2 : Re | Re | Re	dépendant du stimulus
Cabeza de Vaca et al., 1994	Pigeon	Appétitif	Instrumental	gap	Nombre de Picotement	6s | 6s | 15s	30s	1/5ème (tôt) | 1/5ème (tard) | 1/2 (long)	3 moments différents (tôt, long, tard)	entre S et Re|entre S et Re| Re	oui
Buhusi & Meck 2000 (expérience 3)	Rat	Appétitif	Intrumental (procédure gap inversée)	gap	NAL	1s | 5s | 15s	30s	1/30ème | 1/6ème | 1/2	Toujours au même moment	Re| Re| Re	non
Buhusi & Meck 2000 (expérience 4)	Rat	Appétitif	Instrumental classique (groupe 1) | instrumental inversé (groupe 2)	gap	NAL	1s | 5s | 15s	30s	1/30ème | 1/6ème | 1/2	Toujours au même moment	Groupe 1 : S| S| entre S et Re Groupe 2 : Entre S et Re| Re|Re	oui
NEM = Nombre d'entrées dans la mangeoire		NAL = Nombre d'appuis sur le levier		Run | S: stop | Re : Reset							

Auteurs	Espèce	Condition	Type de conditionnement	gap ou distracteur ?	Mesure du comportement	Durée du gap	Valeur FI	Proportion par rapport au FI	Arrivée du gap	Comportement adopté	Effet graduel du gap
Kaiser et al., 2002	Pigeon	Appétitif	Instrumental Groupe 1 : ITI+gap égaux Groupe 2 : ITI+gap différents	gap	Nombre de Picotement	6s | 6s | 15s	30s	1/5ème (tôt) | 1/5ème (tard) | 1/2 (long)	3 moments différents (tôt, long, tard)	Groupe 1 : Re | Entre S et Re | Re Groupe 2 : S | Entre S et Re | S	non
Buhusi Sassaki & Meck 2002 (expérience 1)	Pigeon	Appétitif	Instrumental	gap	Nombre de Picotement	10s intensité lumineuse (IL) 100% 10s IL 60% 10s IL 30% 10s IL 15% 10s IL 0%	30s	1/3	Toujours au même moment	R |R| S | entre S et Re |Re	oui (dépendant de l'intensité)
Buhusi Sassaki & Meck 2002 (expérience 2)	Rat	Appétitif	Instrumental	gap	NAL	5s (tôt) |5s (tard) | 10s intensité du gap élevée (E) ou faible (F)	20s	1/4 | 1/2	3 moments différents (tôt, long, tard)	tous les gaps : entre S et Re	non
Buhusi Sassaki & Meck 2002 (expérience 2)	Rat	Appétitif	Instrumental procédure inversée	gap	NAL	5s (tôt) |5s (tard) | 10s intensité du gap + ITI	20s	1/4 | 1/2	3 moments différents (tôt, long, tard)	5s tôt : (E) : Re , (F) : Re | 5s tard (E) : Re , (F) : S | 10s tôt : (E) , (F) | 10s tard (E) : Re, (F) : Re	oui (dépendant de l'intensité et le moment du gap)
Buhusi, Perera and Meck 2005 (expérience 1)	Rat : Groupe 1 : albinos Groupe 2 : non albinos	Appétitif	Instrumental (signal visuel)	gap	NAL	2s | 5s | 10s	30s	1/15ème | 1/6ème | 1/3	Toujours au même moment	Groupe 1 : S|S| S Groupe 2 : S| Re|Re	Selon le groupe
Buhusi, Perera and Meck 2005 (expérience 2)	Rat : Groupe 1 : albinos Groupe 2 : non albinos	Appétitif	Instrumental (signal auditif)	gap	NAL	2s | 5s | 10s	30s	1/15ème | 1/6ème | 1/3	Toujours au même moment	Groupes 1 + 2 : entre S et Re|entre S et Re| Re	oui
Buhusi, Perera and Meck 2005 (expérience 3)	Rat	Appétitif	Instrumental (signal visuel différentes intensité)	gap	NAL	2s | 5s | 10s	40s	1/20ème | 1/8ème | 1/4	Toujours au même moment	Basse intensité : entre S et Re |entre S et Re |entre S et Re Haute intensité : Re | Re | Re	non
NEM = Nombre d'entrées dans la mangeoire		NAL = Nombre d'appuis sur le levier		R : Run | S: stop | Re : Reset							

Auteurs	Espèce	Condition	Type de conditionnement	gap ou distracteur ?	Mesure du comportement	Durée du gap	Valeur FI	Proportion par rapport au FI	Arrivée du gap	Comportement adopté	Effet graduel du gap
Buhusi & Meck 2007	Rat	Appétitif	Instrumental classique (groupe 1) | instrumental inversé (groupe 2)	gap	NAL	5s | 10s | 5s	20s	1/4 | 1/2 | 1/4	3 moments différents (tôt, long, tard)	Entre S et Re | Re| Re	oui
Orduña et al., 2008	Rat	Appétitif	Instrumental	gap	NAL	9s	30s	1/3	tôt (après 6s) | tard (après 15s)	Groupe 1 + 2 : entre S et Re	non
Orduña & Bouzas, 2011 (expérience 1)	Rat	Appétitif	Instrumental Groupe 1 : entrainé en FI avec Gap à faire du reset Groupe 2 : entrainé en FI à faire du stop	gap	NAL	9s	30s	1/3	tôt (après 6s)	Groupe 1 : Re Groupe 2 : S	
Orduña & Bouzas, 2011 (Expérience 2)	Rat	Appétitif	Instrumental. Les rats sont entrainés au reset (1 stimulus/2) et au stop (1 stimulus/2) en FI	gap	NAL	9s	30s	1/3	tôt (après 6s)	Les 2 groupes sont entre S et Re (lumière plus proche du Re)	
Buhusi et al., 2006	Rat	Appétitif	Intrumental (procédure gap inversé). Groupe 1 : signal à timer + distracteur (5s) Groupe 2 : gap de 5s (classique) Groupe 3 : Distracteur + gap en même temps	distracteur	NAL	5s	30s	1/6ème	Toujours au même moment	Groupe 1 : S Groupe 2 : entre S et Re (proche Re) Groupe 3 : Entre S et Re (proche Re)	
Buhusi 2012 (expérience 1)	Rat	Appétitif	Instrumental	distracteur (sonore)	NAL	5s (40,55,70,85,100 dB)	30s	1/5ème	Toujours au même moment	R | R | S |entre S et Re | entre S et Re	oui
Buhusi 2012 (expérience 2)	Rat	Appétitif	Instrumental	distracteur (sonore)	NAL	5s (40,55,70,85,100 dB) : ITI sans lumière ni son	30s	1/5ème	Toujours au même moment	Entre S et Re pour tous excepté 70dB (similaire au PI)	non
NEM = Nombre d'entrées dans la mangeoire		NAL = Nombre d'appuis sur le levier		R : Run | S: stop | Re : Reset							

Auteurs	Espèce	Condition	Type de conditionnement	gap ou distracteur ?	Mesure du comportement	Durée du gap	Valeur FI	Proportion par rapport au FI	Arrivée du gap	Comportement adopté	Effet graduel du gap
Buhusi& Matthew 2014	Rat	Appétitif	Instrumental (procédure inversée)	distracteur (son) testé en contexte sombre. Groupe 1 : Pré-exposé au son dans le noire | Groupe 2 : pré-exposé au son dans la lumière | Groupe 3 : non pré-exposé	NAL	8s	40s	1/5ème	Tôt ou tard	Groupe 1 : tôt : S | tard : S Groupe 2 : tôt : S | tard : Re Groupe 3 : tôt : Re | tard : entre S et Re	non
Buhusi, Barlett & Buhusi, 2017	Souris	Appétitif	Groupe 1 : mâles Groupe 2 : femelles	gap + distracteur	NAL	gap : 5s distracteur : 5s (son) gap + distracteur : 5s	20s	1/4	Toujours au même moment	gap : S distracteur : S gap + distracteur : femelle : entre S et Re mâles : Re	
Barrón et al,. 2020	Pigeon	Appétitif	Instrumental	distracteur	Nombre de Picotement	5s (10 lux) | 5s (50 lux)	30s	1/5ème	oui	S | Re	
Fortin 2000 (expérience 1)	Homme	Appétitif	Tâche de production	gap	appuis sur clavier (débuté et finir l'essai)	3s | 4s | 5s | 6s	2s (durée à produire)		tôt ou tard	Effet du moment du gap (intervalle plus long lorsque le gap est tard). Pas d'effet de la durée du gap	Effet du moment du gap
Fortin 2000 (expérience 2)	Homme	Appétitif	Tâche de production	gap	appuis sur clavier (débuté et finir l'essai)	2s | 3s | 4s	2,5s		3 moments différents	Effet du moment du gap (intervalle plus long lorsque le gap est tard). Pas d'effet de la durée du gap	Effet du pré-gap
Fortin 2000 (expérience 3)	Homme	Appétitif	Tâche de production	gap	appuis sur clavier (débuté et finir l'essai)	1s | 2s | 3s	2,6s		durée avant gap : 600ms | 1,1s | 1,6s | 2,1s | 2,6s	La durée produite augmente linéairement avec la durée pré-gap.	Effet du pré-gap
Fortin 2009 (expérience 1)	Homme	Appétitif	Reproduction de durée	gap	Appuis clavier	1s | 2s	2,4s | 3,2s | 4s	1s : 1/2,4 | 1/3,2 | 1/4 | 2s : 1/1,2 | 1/1,6 | 1/2	2 moments différents	gap tard : moment du pic avancé gap long : moment du pic reculé	Effet du moment du gap
Fortin 2009 (expérience 2)	Homme	Appétitif	Reproduction de durée	gap	Appuis clavier	2s | 3s	2,4s | 3,2s | 4s	2s : 1/1,2 | 1/1,6 | 1/2 | 3s : 1/0,8 | 1/1,06 | 1/1,3	2 moments différents	gap tard : moment du pic avancé gap attendu mais non présenté : moment du pic avancé	Effet du moment du gap
NAL = Nombre d'appuis sur le levier		R : Run | S: stop | Re : Reset									

II. La neurobiologie dans l'interval timing

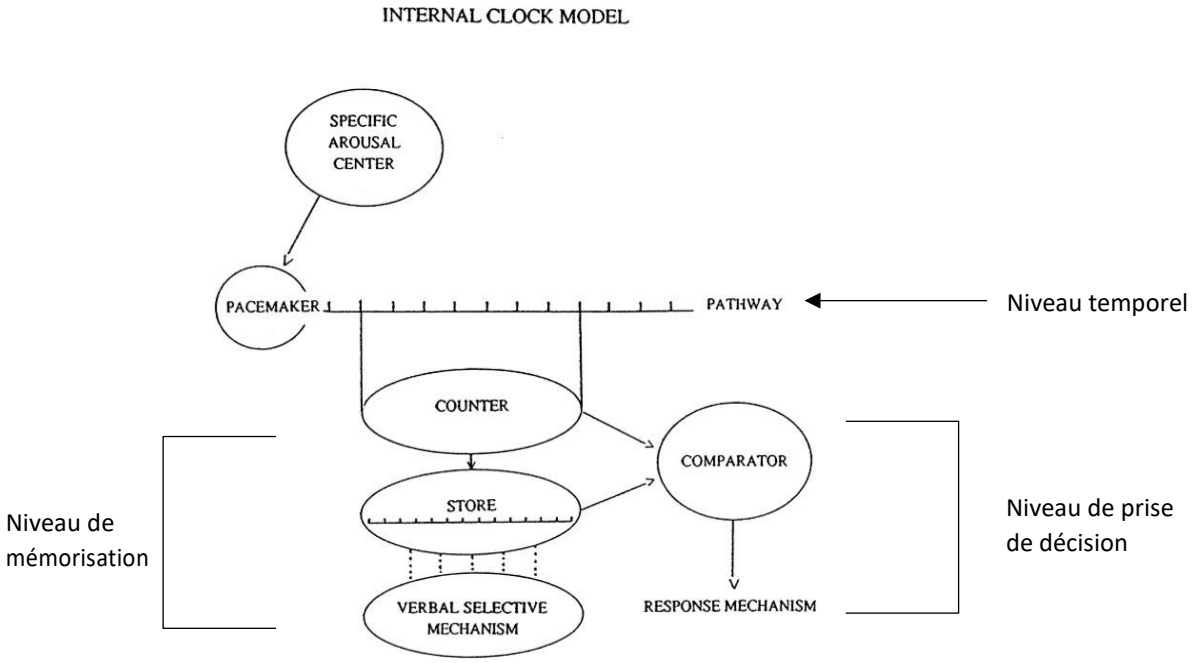
1. Les théories liées à l'interval timing

La perception temporelle est étudiée depuis des décennies chez toutes les espèces. Dans un premier temps, ce sont des éléments psychologiques comme l'attention qui ont été étudiés, puis, afin comprendre la façon dont un sujet traite le temps, plusieurs modèles ont vu le jour. D'une part, ce sont des modèles basés sur les données comportementales uniquement, sans prendre en considération les données neurobiologiques, qui ont été proposés et qui ont évolué au cours des années. En parallèle de cela, des recherches ont été menées pour comprendre comment les données temporelles pourraient être encodées au niveau cérébral. Finalement, certains modèles tentent de faire un lien entre les données comportementales et les structures cérébrales qui joueraient un rôle dans les processus temporels.

a. LES MODELES COMPORTEMENTAUX

- Le modèle de l'horloge interne par Treisman (1963)

Le modèle proposé par Treisman en 1963 (Treisman, 1963) est l'un des premiers proposant un fonctionnement de l'horloge interne. Ce modèle va se composer selon un niveau temporel, un second niveau de mémorisation et finalement un niveau de décision (figure 1.10). Plus précisément, le modèle de l'horloge interne de Treisman repose sur l'intervention d'un pacemaker produisant des tics en série, de façon régulière, étant sous la dépendance du niveau de vigilance de l'organisme. Cela suggère que plus l'organisme est éveillé et plus la vitesse du pacemaker sera importante. Les tics envoyés par le pacemaker vont être perçus par un compteur puis stockés dans un « magasin » ou envoyés dans un comparateur. Treisman ajoute à ce modèle un mécanisme verbal, permettant de récupérer de façon sélective des informations dans le « magasin », afin de les comparer à ce qui est perçu. Le modèle de Thomas et Weaver complètera le modèle de Treisman en ajoutant que l'information attentionnelle modulerait le jugement de l'information temporelle (Thomas and Weaver, 1975) (pour revue, voir Lejeune, 1998) .



<u>Figure 1.10:</u> Modèle de l'horloge interne d'après Treisman (1963)

Ce modèle est constitué d'un pacemaker (sous la dépendance du niveau d'attention du sujet) qui envoie des tics temporels vers un « compteur », permettant l'accumulation de ces tics. A la suite de cela, ces tics sont stockés dans un magasin. Lorsque le sujet sera de nouveau soumis à une situation similaire, une comparaison entre ce qui est dans le magasin et le comparateur opérera dans le but de fournir un comportement.

<u>Article source :</u> Lejeune 1998 - Cette figure a été adaptée

- Scalar Expectancy Theory (SET)

La Scalar Expectancy Theory (SET), ou modèle du pacemaker-accumulateur, a été proposé par John Gibbon en 1977 (Gibbon, 1977). Ce mécanisme permet au sujet de mettre en mémoire une information temporelle ou de répondre temporellement à un évènement sur la base de 3 étapes qui fonctionnent successivement au cours d'un essai, schématiquement représentées dans la figure 1.11.

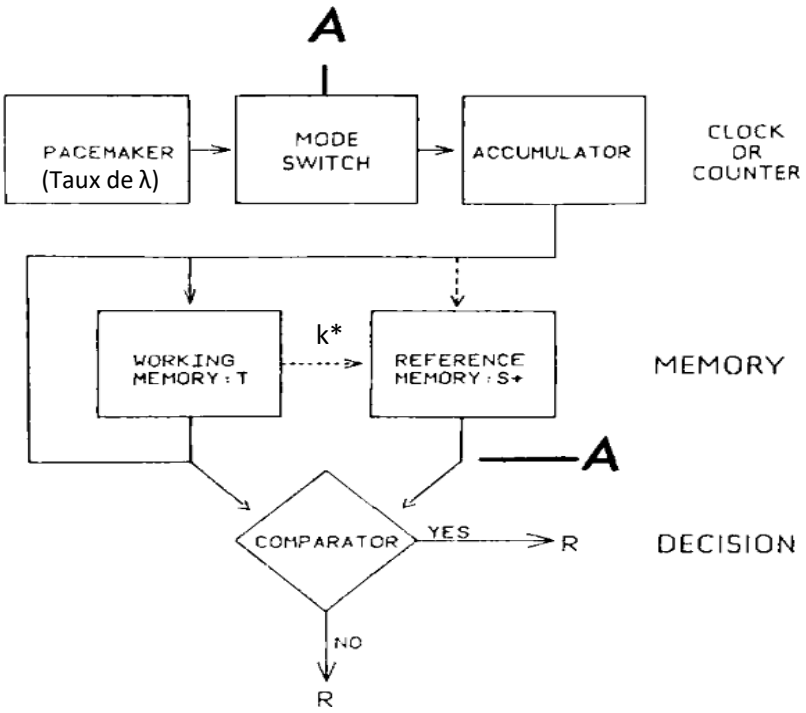
La première étape du mécanisme est celle de « l'horloge », au cours de laquelle un pacemaker va émettre tics temporels, à un taux variable (λ) entre les essais, mais stable au cours d'un même essai, qui vont être perçus par un accumulateur. Cette intégration des tics par l'accumulateur est sous la dépendance d'un commutateur attentionnel. Lorsqu'un évènement important se produit, ce commutateur va se fermer, permettant aux tics d'être comptabilisés par l'accumulateur.

La deuxième étape (« mémoire ») se produit lorsque les tics temporels arrivent à l'accumulateur, et sont transférés à la mémoire de travail, puis multipliés par un facteur (k*) avant d'être stockés à long terme dans la mémoire de référence. Ce stockage en mémoire de référence a lieu lorsque la durée à mémoriser est terminée. Les variables λ et k* présentent un caractère aléatoire. De ce fait, la valeur stockée dans l'accumulateur et celle stockée en mémoire à long terme peuvent présenter une légère différence, même pour une durée similaire.

Enfin, la troisième étape est celle de la « prise de décision ». A cette étape, si le rapport entre la valeur présentée en mémoire de travail et celle stockée en mémoire à long terme atteint un seuil (Θ), la réponse est émise. En revanche, si la différence entre les deux valeurs est trop grande, le comportement ne sera pas exprimé par le sujet.

Par conséquent, la courbe de réponse moyenne, qui est obtenue par le moyennage de plusieurs essais, permet l'observation d'un pic de réponse centré sur le moment estimé du renforcement.

La SET est devenue un modèle standard pour expliquer les mécanismes sous-tendant la perception temporelle chez les animaux et a permis à de nombreux auteurs de considérer que la perception des éléments temporels est possible grâce à des mécanismes similaires à des horloges (Ng et al., 2020b; Vasconcelos et al., 2017).



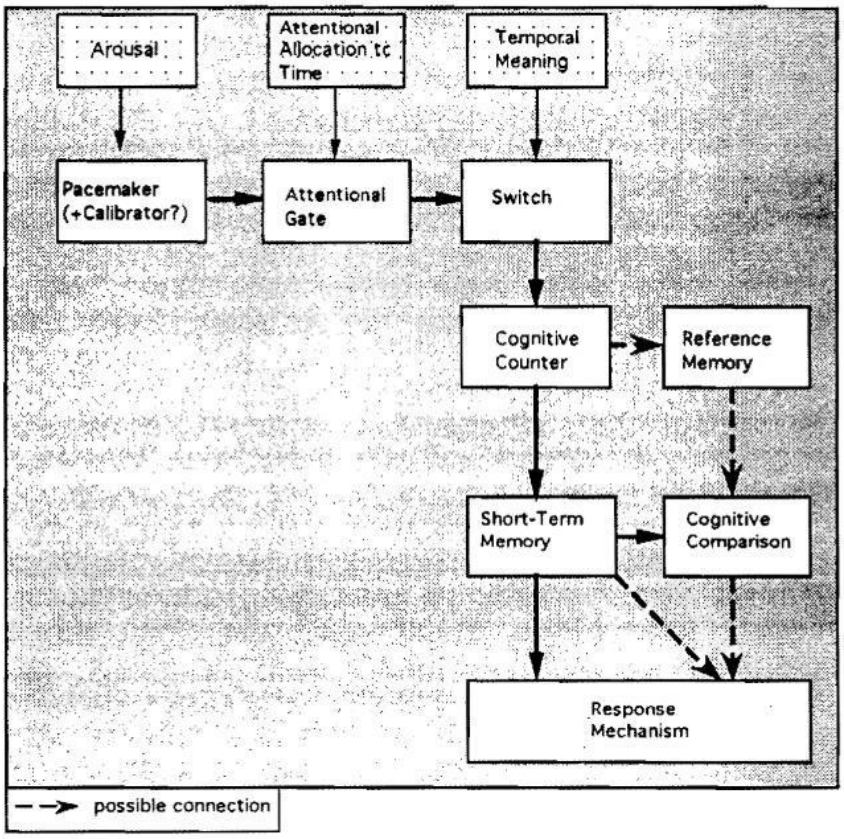
<u>Figure 1.11:</u> Traitement de l'information ayant pour but la discrimination temporelle d'un élément.
Ce schéma se base sur la discrimination temporelle et l'implication possible des processus attentionnels (A) lors des différentes étapes.
k représente la constante multiplicatrice.*
<u>Article source:</u> Meck 1984 - Cette figure a été adaptée

- Modèle de la porte attentionnelle

Le modèle de la porte attentionnelle (MPA, figure 1.12), proposé par Zakay et Block (Zakay and Block, 1995), est l'un des plus récemment proposés pour expliquer la façon dont les éléments temporels sont mis en mémoire. Ce modèle est à la croisée entre les modèles prenant en considération les processus de perception des informations temporelles (comme la SET), les facteurs attentionnels et le modèle de Treisman, précédemment exposés. Le modèle de Thomas et Weaver avait permis l'ajout de la composante attentionnelle, axée sur les éléments temporels ou non temporels de l'essai (Thomas and Weaver, 1975).

Dans le MPA, un pacemaker envoie des tics temporels à un accumulateur, permettant de stocker en mémoire à long terme la durée d'un évènement. Cette durée pourra faire l'objet d'une comparaison entre ce qui est perçu et stocké en mémoire de travail et ce qui est disponible en mémoire de référence lorsque le sujet se trouve dans une situation similaire. En plus de ce système classique, le MPA propose l'ajout d'une porte attentionnelle entre le pacemaker et l'accumulateur. L'ouverture de cette porte permettra le transfert des tics temporels du pacemaker vers l'accumulateur (*via* le commutateur). La position de la porte (ouverte ou fermée) est sous la dépendance du caractère attentionnel du sujet par rapport aux éléments temporels. Aussi, plus le sujet portera attention aux éléments temporels, plus la porte sera ouverte fréquemment (ou largement), permettant aux informations temporelles de passer du pacemaker à l'accumulateur (pour revue, voir Lejeune, 1998).

La pertinence de ce modèle a été discutée notamment par Zakay et ses collaborateurs, particulièrement en ce qui concerne le commutateur. En effet, ce commutateur est censé encadrer la perception des informations temporelles perçues, commençant à transmettre les informations lorsqu'un signal de démarrage est donné (Zakay and Block, 1995). La porte attentionnelle, quant à elle, ne va pas permettre aux informations temporelles de passer lorsque les informations ne sont pas pertinentes (Zakay and Block, 1996). Ces deux éléments (la porte attentionnelle et le commutateur), sont dépendants du processus attentionnel. Néanmoins, la porte attentionnelle renvoie à l'allocation attentionnelle du temps alors que le commutateur fait référence à une attention sélective, concernant le sens temporel des stimuli proposés.



<u>Figure 1.12:</u> Modèle de la porte attentionnelle (MPA)

Ce modèle se base sur le modèle basique de la perception des éléments temporels (tics). Zakay & Block ajoutent à ce modèle une « porte attentionnelle », étant un mécanisme cognitif sous la dépendance de l'attention du sujet concernant les éléments temporels. Plus l'attention du sujet est grande, plus la porte est ouverte (longtemps ou largement), permettant au mécanisme de fonctionner.

<u>Article source:</u> Zakay & Block, 1995

- Les théories comportementales du temps (BeT et LeT)

La « Behavioural theory of timing » (BeT, Killeen and Fetterman, 1988) propose qu'un sujet perçoive un intervalle de temps à travers différents états comportementaux, sans avoir besoin de mettre en jeu des mécanismes cognitifs complexes. La théorie « Learning to Time » (LeT, Machado, 1997) est une version détaillée de la BeT (figure 1.13A), car cette théorie ne se base pas seulement sur une succession d'états comportementaux, mais sur 3 composantes majoritaires : une organisation sérielle des états comportementaux, un vecteur permettant le lien associatif entre ces états comportementaux (à la réponse instrumentale) et la réponse instrumentale elle-même (pour revue, voir Basgol et al., 2020).

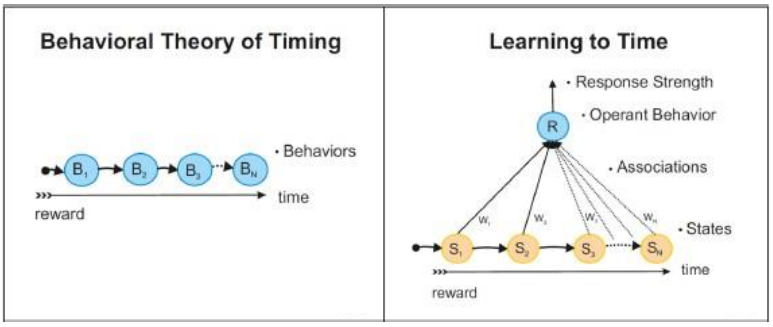
Lorsqu'un stimulus débute, seul le premier état s'active, puis, quand la durée à percevoir est terminée, tous les autres états s'activent en série. La vitesse à laquelle ces différents états s'activent dépend de la force du renforcement. Ce modèle est en opposition avec le modèle SET (figure 1.13B), dans lequel le mécanisme de mise en mémoire est sous la dépendance d'un pacemaker.

Prenons l'exemple d'un animal qui doit appuyer à gauche ou à droite selon la durée à percevoir (longue ou courte) :

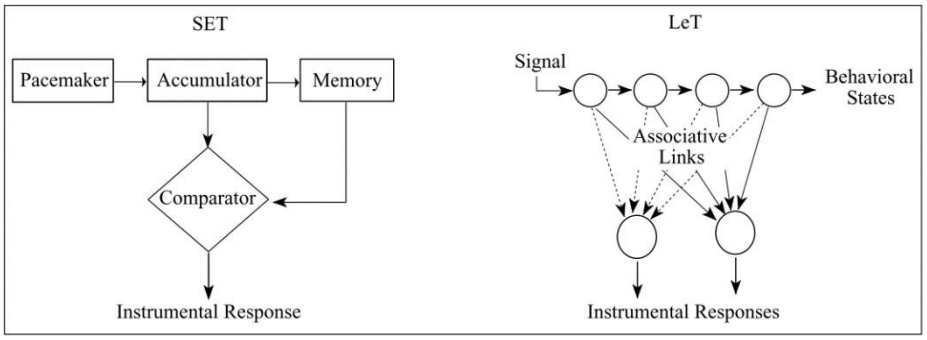
Avec le modèle SET, le sujet va attendre la fin du signal afin de comparer ce qu'il vient de percevoir à ce qu'il connait pour émettre sa réponse (comparaison du nombre de tics temporels). Dans ce modèle, l'animal va, pendant l'entrainement, stocker en mémoire 2 durées. Afin de décider de la réponse à émettre à la fin du signal (gauche ou droite), l'animal compare le nombre de tics accumulés à ceux qu'il connait et, selon le ratio durée perçue/durée connue, il va émettre sa réponse à gauche ou à droite. Selon Gibbon, cette comparaison met en évidence une superposition des fonctions psychométrique et la moyenne géométrique (Gibbon, 1981).

Avec le modèle LeT, selon la durée du stimulus, les états comportementaux qui seront activés ne seront pas les mêmes (activation des premiers états puis plus fortement des derniers états à partir d'une certaine durée dépassée). Ce modèle prédit donc un point d'indifférence approximativement à la moyenne géométrique des stimuli appris durant l'entrainement, avec une activation des états proportionnelle au taux de renforcement global (Machado, 1997; Machado and Keen, 1999).

A



B



<u>Figure 1.13:</u> Différence entre le modèle LeT et (A) le modèle BeT ; (B) le modèle SET

A) La BeT suppose que le comportement du sujet est conditionné par des comportements auiliaires permettant les réponses temporelles. La LeT est une extension de ce modèle dans laquelle des règles d'apprentissages sont ajoutées.

B) Dans la SET, un pacemaker envoie des tics temporels qui sont accumulés dans l'accumulateur et stockés dans la mémoire à long terme. Une comparaison entre ce qui est perçu et ce qui est connu permet d'exprimer ou non un comportement. Dans la LeT, après un stimulus, une série d'états comportementaux (cercles supérieurs) sont activés. Les états peuvent être couplés à des degrés divers à une ou plusieurs réponses instrumentales (cercles du bas). La force de chaque réponse est déterminée par le produit scalaire entre les vecteurs d'activation d'état et de couplage.

<u>Articles sources:</u>

A) Basgol et al, 2020

B) Machado et Keen, 1999

- Le modèle du temps partagé

Le modèle du temps partagé (« time sharing model ») se base sur une dissociation dans le fonctionnement de la mémoire de travail concernant les éléments temporels. En effet, la mémoire de travail partagerait des ressources communes entre les éléments temporels d'une part et les éléments distracteurs d'autre part. Cette hypothèse suggère donc que les ressources attentionnelles et de mémorisation soient partagées au cours d'une tâche, y compris lors de l'intervalle entre les essais (Buhusi, 2012; Matthews et al., 2012) (figure 1.14). Selon ce modèle, les durées perçues par le sujet seront plus courtes si l'attention n'est pas focalisée sur les éléments temporels (le sujet est distrait par un élément non relatif à la perception temporelle). Au contraire, cette durée paraitra plus longue si l'attention est focalisée sur l'élément temporel (attendre qu'une durée précise s'écoule par exemple) (Buhusi and Meck, 2009).

Ce modèle du temps partagé est confirmé par des études notamment menées chez l'Homme en neuroimagerie, mais également par des études menées en électrophysiologie, des études de lésions ou pharmacologiques ayant montré que la perception temporelle était sous la dépendance d'un circuit fonctionnel mettant en jeu le réseau cortico-striatal notamment (pour revue, voir Buhusi and Meck, 2009).

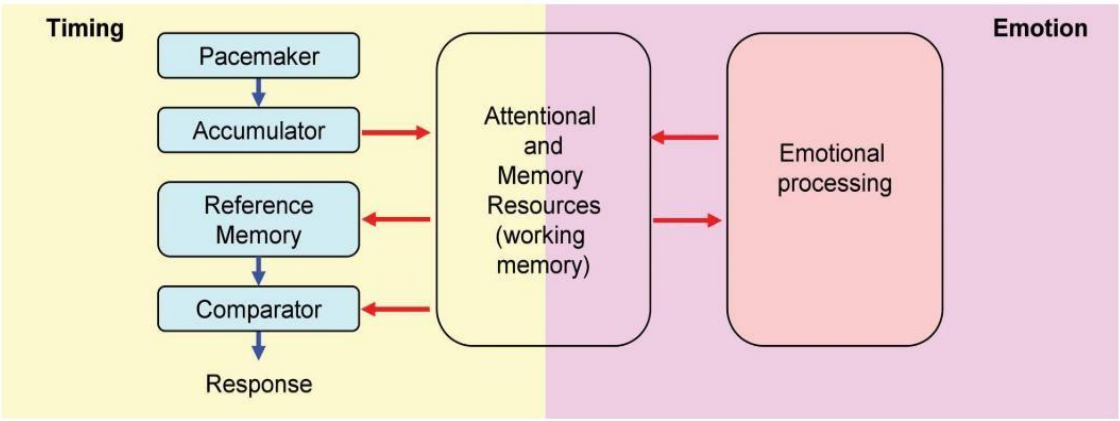


Figure 1.14: Représentation du modèle temps relatif partagé
Ce modèle met en avant que les processus temporel et émotionnel entre en concurrence mais qu'ils partagent des ressources communes : la mémoire de travail et les ressources attentionnelles. Les éléments émotionnels n'étant pas considérés comme pertinents dans la tâche amènerait à une baisse du mécanisme de la mémoire de travail et des ressources attentionnelles, ne permettant plus la perception temporelle.
Article source: Matthews et Buhusi, 2012

b. LES MODELES NEUROBIOLOGIQUES

- Le modèle de Treisman 1984

Ce second modèle proposé par Treisman se base sur modèle qu'il avait proposé en 1963 concernant la présence d'une horloge interne, sous la dépendance d'un pacemaker, permettant au sujet de mesurer le temps (Treisman, 1963). Afin d'intégrer cela à un modèle neurobiologique, Treisman s'est basé sur les travaux de Surwillo (Surwillo, 1966), ayant observé l'implication du rythme cérébral alpha (8-12 Hz) dans les processus temporels. En 1984, il fait le lien entre pacemaker et rythme alpha avec une étude dans laquelle il a réalisé des enregistrements EEG pendant lesquels le sujet devait produire une durée de 4 secondes, de façon répétée tout au long de la séance. Ce qu'il met en évidence, c'est que si l'horloge interne du sujet ralentit sur une période, le rythme alpha sera plus lent et les productions temporelles allongées. Au contraire, une horloge interne accélérée serait associée à un rythme alpha rapide et des perceptions de durées plus courtes. L'explication de cela proviendrait du fait que plus de tics temporels pourraient être accumulés (dans l'accumulateur) avec un rythme rapide, avec une durée d'intervalle similaire (figure 1.15) (Treisman, 1984; Treisman et al., 1994 ; pour revue, voir Kononowicz and van Wassenhove, 2016).

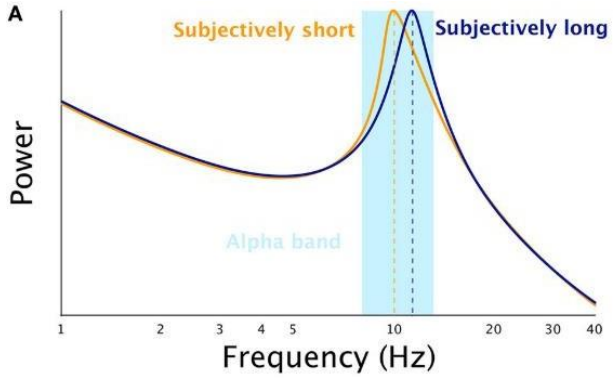


Figure 1.15: Implication de la bande de fréquence alpha dans l'estimation temporelle
Sur la base des travaux de Treisman, cette figure propose qu'un rythme alpha rapide entraine une estimation temporelle plus courte qu'un rythme alpha lent, dû au nombre de tics temporels accumulés en un temps similaire
Article source: Kononowicz, et Van Wassenhove 2016

- Modèle d'oscillateurs multiples

Le modèle de l'oscillateur, développé à partir du modèle SET par Church et Broadbent (1990) et des travaux de Miall (1989), fait partie des modèles « connexionnistes » (Church and Broadbent, 1990; Miall, 1989). La différence avec la SET vient du fait que les tics temporels ne sont pas envoyés à partir d'un pacemaker mais d'oscillateurs à des périodes régulières. Cette proposition a par la suite été étendue aux oscillateurs multiples, afin de fournir un mécanisme unique pour la synchronisation des durées à toutes les échelles de temps (de la milliseconde au rythme circadien). La seconde grande différence avec le modèle SET est la présence d'indicateurs de phase des oscillateurs à la place de l'accumulateur (figure 1.16).

Les oscillateurs, en termes biologiques, représentent des systèmes moins rigides, soit des horloges plus plausibles que les accumulateurs. Enfin, l'étape de mémorisation des durées n'est pas similaire à celle proposée par la SET, la valeur encodée n'étant pas unique mais représentée sous forme de connexions formant une matrice. Cela est traduit par le fait qu'une quantité infinie d'informations peut être stockée dans la matrice, à la différence de la SET, proposant une distribution devant augmenter en taille pour recevoir un nombre plus important d'échantillons. Au moment où le renforcement sera présenté, la matrice de la mémoire de travail et celle de la mémoire de référence vont se combiner de façon linéaire à chacun des éléments qui les constituent, ce qui est cohérent avec les règles proposées notamment par Rescorla et Wagner en 1972 (Rescorla and Wagner, 1972). Pour encoder une nouvelle durée, l'oscillateur va se réinitialiser (Church and Broadbent, 1990). Dans le modèle « connexionniste », les processus de stockage et de rappel des informations sont dissociés. En effet, le même type d'oscillateur est utilisé pour les deux systèmes, mais ne fonctionne pas de la même manière. Une différence peut être observée au niveau des vecteurs permettant d'une part le stockage et de l'autre le rappel. Les deux valeurs (mémorisée et mesurée) sont codées comme des vecteurs. La similitude entre ces deux valeurs va être mesurée selon le cosinus de l'angle : lorsque la valeur de ce cosinus est supérieure à un seuil précis, le sujet répond.

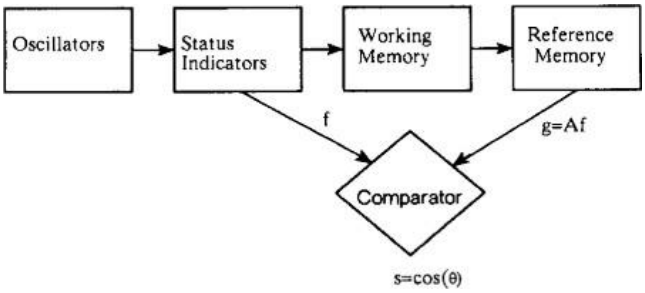


Figure 1.16: Modèle « connexionniste»

Ce modèle représente le modèle de perception temporelle « connexionniste ». Les différentes étapes du processus sont représentées, de l'oscillateur à la mémoire à long terme. Comme dans le modèle SET, un comparateur est représenté, permettant au sujet d'émettre une réponse adaptée à la situation.

f : représente l'indicateur

G=Af : la mémoire de référence est multipliée par un vecteur de récupération, permettant le calcul d'un vecteur de sortie

Article source: Church et Broadbent., 1990

Dans le sens du mécanisme impliquant les oscillateurs, Miall, en 1989, a proposé l'idée que l'encodage des informations temporelles soit sous la dépendance de neurones oscillatoires du pacemaker (appelés « pacemaker neurons »), ayant différentes fréquences d'oscillations (Miall, 1989). Sur la base de l'implication de ces neurones, Miall propose que les intervalles de temps soient encodés selon une fréquence de battement dans les oscillateurs et que la fréquence de battement de paires d'oscillateurs représente la fréquence à laquelle leur activité est commune. L'apprentissage d'un intervalle de temps pourrait dépendre de la plasticité Hebbienne, soit un mécanisme de plasticité synaptique qui propose que lorsqu'un neurone prend part de façon répétée à l'activation d'un second neurone, l'efficacité des connexions entre ces deux neurones est augmentée (Miall, 1989). Selon Miall, cette plasticité serait définie entre un pacemaker particulier et une unité post-synaptique précise. L'idée serait ensuite de définir un seuil d'activation entre l'unité post-synaptique et le nombre de cellules sélectionnées. Si nous schématisons ce processus, un nombre d'oscillateurs précis coderait pour une durée maximale fixe. Si le nombre d'oscillateurs est augmenté, alors, la durée maximale pouvant être perçue sera également augmentée. Si, à cela, des oscillateurs inhibiteurs entrent en jeu, alors la durée encodée à chaque intervalle sera plus spécifique. Ce modèle n'est plausible que dans le cas où les oscillateurs présentent une fréquence constante tout au long de la durée à encoder.

- La fréquence de mesure striatale (SBF)

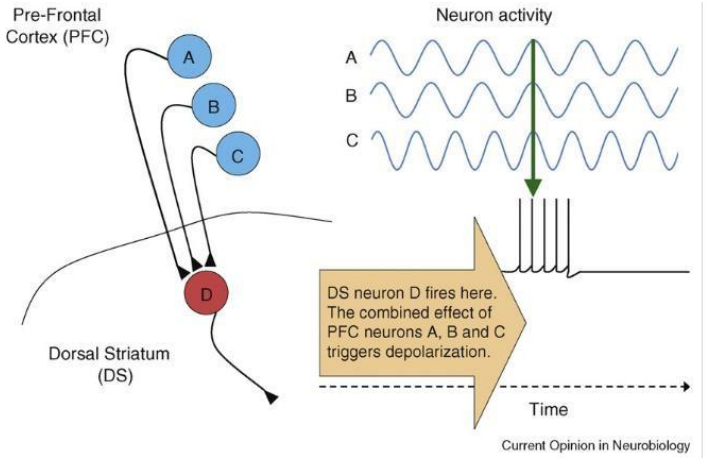
La fréquence de mesure striatale (« striatal beat frequency », SBF) se base sur les travaux précédemment décrits de Miall (Miall, 1989), dans lesquels le mécanisme de l'horloge interne repose sur un fonctionnement oscillatoire. Ce modèle fait partie des modèles incluant des oscillateurs, c'est-à-dire avec génération d'un codage temporel unique par des neurones particuliers (Buhusi andOprisan, 2013; Matell and Meck, 2004, 2000).

Dans leur modèle, Matell et Meck suggèrent que les neurones épineux moyen du striatum (MSN) soient à l'origine de la détection d'une coïncidence temporelle entre un renforcement et l'activité dans un sous-ensemble de neurones corticaux percevant les informations, par l'action de la dopamine (Matell and Meck, 2000; Meck et al., 2008) (figure 1.17A).

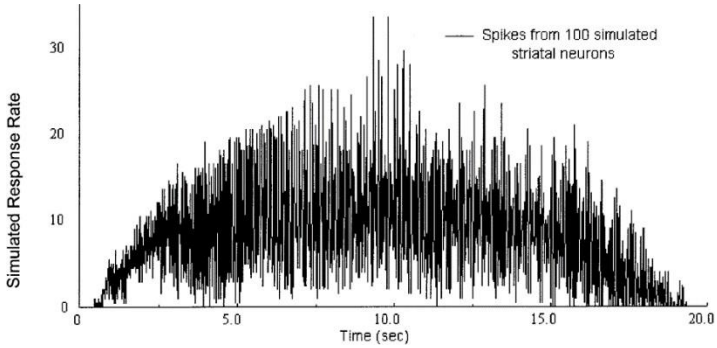
Comparativement aux autres modèles mettant en jeu un pacemaker et un accumulateur, dans le modèle SBF, la dopamine joue un rôle phasique, servant d'indicateur pour débuter l'activité. Cet envoi de dopamine initial va permettre la fermeture du commutateur pour démarrer l'envoi des tics temporels vers l'accumulateur. A la fin de l'intervalle, un second envoi de dopamine se produit, lorsque le renforcement est délivré, permettant de renforcer les connexions synaptiques actives dans le striatum au moment du retour sur la durée à encoder (Meck et al., 2008). En opposition à cela, une libération de dopamine de façon tonique aurait un effet modulateur sur la vitesse de fonctionnement de l'horloge interne, en modifiant la fréquence des oscillations corticales (Matell and Meck, 2004; Meck et al., 2008).

Fonctionnellement, les neurones du striatum sont connectés aux neurones corticaux qui émettent des oscillations à des fréquences spécifiques, de manière stable. Les auteurs admettent que des fréquences intrinsèques différentes à ces neurones au niveau du cortex préfrontal permettent une oscillation à des périodes variées qui vont être captées par les MSN, capables de répondre à des durées différentes. Comme cela est représenté sur la figure 1.17, les neurones de la zone striatale vont émettre une activité qui est calée sur le moment attendu du renforcement (Matell and Meck, 2000). L'apprentissage présenté dans ce modèle reposerait également sur une potentialisation à long terme (PLT), induite en partie par la libération de la dopamine au moment du renforcement. La PLT induit une modification dans les forces synaptiques des neurones (ici les MSN) et agit comme un filtre pour limiter leur déclenchement lors de durées spécifiques. Ce mécanisme va se baser sur des apprentissages antérieurs, ce qui correspondrait à l'étape de mémorisation dans le modèle d'encodage des éléments temporels. Les oscillateurs au niveau cortical pourraient donc jouer un rôle d'horloge alors que le déclenchement des neurones du striatum (MSN) aurait un rôle dans l'étape de prise de décision et de mise en mémoire des informations temporelles (Matell and Meck, 2000).

A



B



<u>Figure 1.17:</u> Représentation du modèle de la fréquence de mesure striatale (SBF)

A) Les neurones du cortex préfrontal (A, B, C) convergent sur un neurone moyen du striatum dorsal (D). Lorsque les neurones corticaux (A, B et C) présentent une activité commune, une dépolarisation des neurones du striatum opère, permettant à ces neurones de présenter une décharge.

B) Représentation d'une décharge de 100 neurones dans le striatum, montrant une augmentation de leur activité à l'approche des 10secondes (moment attendu du renforcement), puis une baisse de leur activité une fois que cette durée est passée.

<u>Articles sources</u> :

A) Meck et al, 2008

B) Matell & Meck,2000

Aparté 2 : Les liens entre modèle SBF et implication de l'amygdale

Dans le modèle SBF, la dopamine joue un rôle crucial et certaines recherches ont mis en évidence que les entrées dopaminergiques dans ce circuit peuvent être des substrats de distorsions émotionnelles de la perception temporelle (Lake et al., 2016b). L'augmentation ou la baisse du taux de dopamine pourrait être à l'origine d'augmentations ou de baisses dans le taux d'oscillations corticales, ressemblant au mécanisme avec présence d'un pacemaker. La présentation d'éléments émotionnels a été associée à un changement phasique de libération de dopamine dans le cortex préfrontal, pouvant être le mécanisme neuronal entrainant des augmentations à court terme de la surestimation temporelle. De futures considérations au niveau des processus émotionnels des corrélats neuronaux suggèrent que l'initiation d'envoi de dopamine de façon phasique pourrait être déclenchée par une afférence du noyau central de l'amygdale projetant sur les neurones dopaminergiques du mésencéphale. Cette voie jouerait un rôle dans l'émission de réponses orientées. Les projections de l'amygdale vers le mésencéphale, qui projette lui-même sur les régions striatales, pourrait influencer les distorsions de perception temporelle à des intervalles de temps courts, par modification de la latence pour exprimer une perception temporelle, ou accroître de façon transitoire les oscillations corticales (Lake et al., 2016b).

Ces hypothèses suggèrent qu'un mécanisme neuronal, pouvant impliquer, entre autres, le cortex préfrontal, le striatum et l'amygdale, puisse exister, basé sur l'influence des émotions dans la perception temporelle et induisant des distorsions dans ces perceptions.

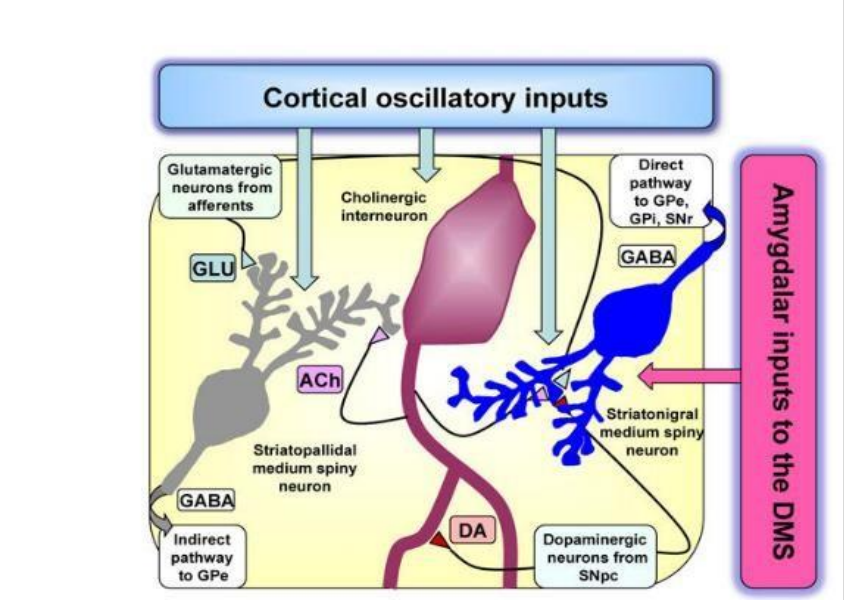


Figure 1.18 : Représentation schématique de la relation entre les entrées corticales oscillatoires vers les MSN, les entrées de l'amygdale vers les MSN dans le striatum dorsomédian dans le cas d'un conditionnement de peur. Les interneurones cholinergiques, les afférences glutamatergiques et finalement, les axones dopaminergiques de la substancia nigra pars compacta (SNpc) projettent vers le striatum (comme proposé par le modèle SBF).

La voie indirecte du globus pallidus (segments externe (GPe) et interne (GPi)), et la substance noire reticulata (SNr) ainsi que la voie indirecte vers le GPe sont indiquées.

Neurotransmetteurs pertinents = acétylcholine (ACh), dopamine (DA), acide γ-aminobutyrique (GABA), glutamate (GLU).

Article source: Lake et al., 2016

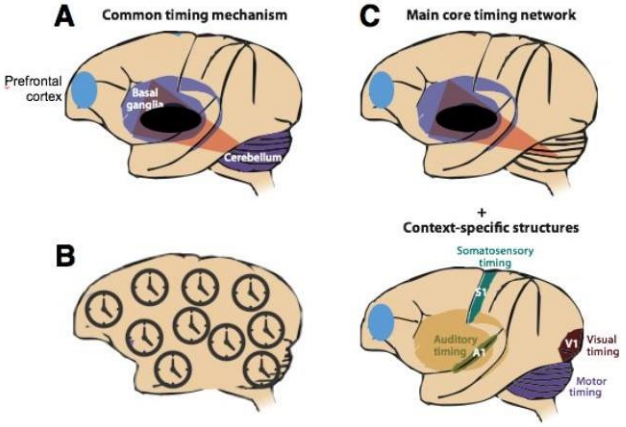
- Les trois mécanismes de perception temporelle possibles

Les recherches menées sur la neurobiologie de l'interval timing ont permis de proposer différents modèles sur la façon dont ces intervalles de temps sont encodés par le cerveau. Cette perception à l'échelle de la supra-seconde serait partagée entre un centre de synchronisation des éléments et différentes régions cérébrales (figure 1.18) (Merchant et al., 2013). Néanmoins, trois mécanismes distincts pourraient être proposés afin d'expliquer comment ces durées à échelle de l'interval timing sont encodées, ayant également été proposés à l'échelle de la milliseconde (Ivry and Spencer, 2004).

La première hypothèse repose sur un mécanisme de perception unique (ou « commun »). Sur la base des données en psychophysique et de lésion, un modèle dédié a été proposé, étant sous la dépendance d'un circuit comprenant les ganglions de la base et le cervelet, qui serait engagé dans les processus temporels d'un grand nombre de comportements. Les études chez l'Homme ont complété ce modèle en mettant en évidence d'intérêt de l'aire motrice supplémentaire (SMA), du cortex pariétal et du cortex préfrontal dans ces processus, amenant à un modèle plus distribué au sein du cerveau (figure 1.19A).

La deuxième hypothèse se base sur le fait que la représentation des informations temporelles soit un élément de base dans tous les réseaux neuronaux et soit représentée dans l'entièreté du cerveau sans distinction de zone (figure 1.19B).

La troisième hypothèse se base sur un mécanisme qui serait partiellement partagé entre différentes zones cérébrales. D'après ce modèle comprenant les ganglions de la base et le cortex préfrontal, un circuit principal serait toujours impliqué dans la perception des informations temporelles et d'autres régions, comme le cortex visuel ou le cervelet, seraient dépendantes du contexte de la tâche (figure 1.19C).



<u>Figure 1.19:</u> Représentation de 3 mécanismes de perception temporelle possibles

A) Un circuit principal implique les ganglions de la base, le cervelet et le cortex préfrontal. Les informations temporelles sont envoyées au reste du cerveau depuis ces structures.

B) La perception temporelle opère dans tout le cerveau, représentant la base des circuits neuronaux.

C) Un circuit principal (ganglions de la base et cortex préfrontal) permet la perception temporelle. Des structures secondaires (cortex visuel, cervelet) sont impliquées selon le contexte.

<u>Sources:</u>

Article : Merchant et al., 2013
Adaptation de la figure : Thèse du Dr.Tallot Lucille

2. Structures d'intérêt et leur implication dans les processus temporels

a. LE CORTEX PREFRONTAL

- Anatomie et généralités

La partie antérieure du cortex se divise en 3 parties, histologiquement et physiologiquement différentes : (1) le cortex moteur primaire, qui se compose de cellules agranulaires et qui est adjacent au sillon central, (2) le cortex prémoteur, qui correspond à un conglomérat d'aires de transition cytoarchitectonique et (3) le cortex préfrontal, qui est l'aire la plus grande et la plus antérieure. Ces trois zones présentent une implication dans l'émission d'un comportement. Les zones motrices et prémotrices participent essentiellement à la préparation et l'exécution de mouvements spécifiques, alors que le cortex préfrontal est plutôt impliqué dans des fonctions cognitives du comportement (Fuster, 2009). La zone préfrontale est elle-même subdivisée en plusieurs parties qui sont interconnectées. Au cours de ma thèse, je me suis intéressée particulièrement à la zone ventro-médiane qui est composée des cortex prélimbique et infralimbique (mPFC) (figure 1.20). Ces cortex reçoivent des projections provenant du thalamus et des régions limbiques comme l'hypothalamus, l'amygdale et l'hippocampe, zones particulièrement impliquées dans les processus émotionnels, motivationnels et de mémoire. En parallèle de cela, le cortex prélimbique va projeter sur le striatum dorsomédian et ventral (Sesack et al., 1989). Les cortex prélimbique et infralimbique sont fortement interconnectées, avec un rôle inhibiteur de l'infralimbique sur le prélimbique (Riga et al., 2014). Le mPFC est composé majoritairement de cellules pyramidales excitatrices (80% de sa composition) et d'interneurones GABAergiques inhibiteurs représentent environ 20% de la population neuronale. Ces populations sont elles-mêmes subdivisées en différents types de cellules ayant des propriétés moléculaires et des morphologies différentes (DeFelipe et al., 2013). Ces cellules sont organisées en couches cellulaires distinctes, allant de la couche I étant la plus superficielle à la couche VI étant la plus profonde. Tous les interneurones confondus présentent un contrôle fort du circuit local et ont la capacité de synchroniser l'activité des cellules pyramidales, permettant de générer les oscillations neuronales (Kvitsiani et al., 2013). Concernant les enregistrements neuronaux dans le cortex préfrontal, les oscillations thêta (5-10Hz) sont les plus représentées aussi bien lors d'enregistrements en potentiel de champs qu'en enregistrements unitaires. A côté de cela, les activités de cohérences sont observées dans les bandes de fréquences thêta avec l'hippocampe et le striatum et avec le cortex visuel, le cortex médio-temporel et l'hippocampe dans les bandes de fréquences gamma (30-120Hz) (Benchenane et al., 2011).

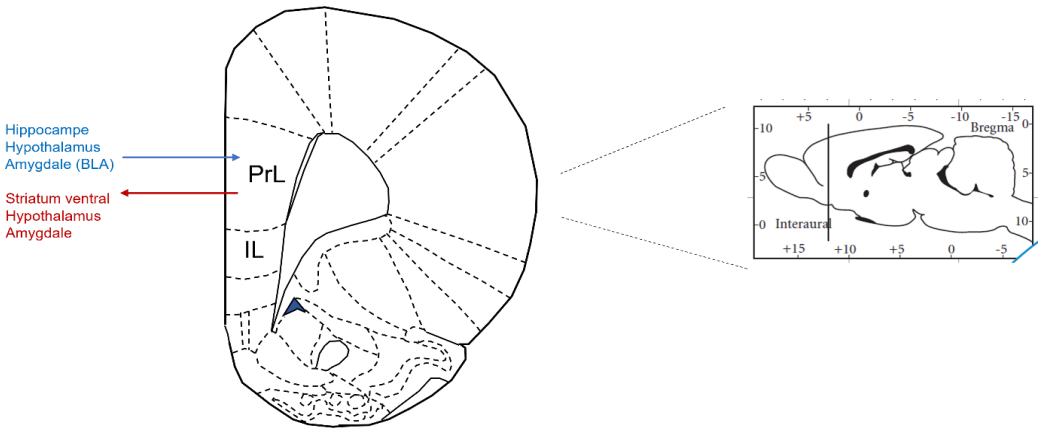


Figure 1.20: Représentation d'une coupe transversale de cerveau de rat représentant le cortex préfrontal.
On distingue les zones d'intérêt du cortex préfrontal à savoir :
PrL : zone prélimbique
IL : zone infralimbique
En bleu sont représentées les principales afférences de la zone
En rouge sont représentées les principales efférences de la zone

- Implication dans les processus temporels

Dès 1937, une étude chez l'Homme a permis de montrer qu'un déficit au niveau du cortex préfrontal induisait un temps de réponse rallongé, suggérant une implication importante de la zone pour émettre une réponse temporellement adaptée à la situation (Jacobsen and Nissen, 1937). Le cortex préfrontal est particulièrement impliqué dans les processus de mémoire de travail, ce qui a été démontré grâce à des études de lésions, ayant montré des difficulté dans le mécanisme de mémoire de travail lorsque le cortex préfrontal n'est pas fonctionnel (Funahashi, 2017; Goldman-Rakic, 1987; Uylings et al., 2003). A la suite de ces travaux, son implication dans les processus de mémoire de travail temporelle a été montré à travers des tâches de reproduction de durées (Jones et al., 2004). Chez les rongeurs, c'est la zone médiane du cortex préfrontal qui présente la plus forte implication dans la mémoire de travail temporelle (Buhusi et al., 2018; Kim et al., 2013, 2009). Une démonstration de cette implication est par exemple montrée dans la tâche menée en 2013 par Kim et ses collaborateurs, où les rats devaient discriminer 6 durées différentes. Grâce à des enregistrements unitaires des neurones du mPFC (prélimbique et infralimbique) pendant la tâche, les auteurs ont mis en évidence une activité des neurones calée sur le temps en cours (activité en rampe), qui montre l'implication de cette zone dans les processus d'encodage de durées en cours.

L'implication de la zone préfrontale dans les processus temporels chez le rongeur avait été mise montrée assez précocement, notamment dans des tâches impliquant une réponse différée (« delayed tasks ») (Brito et al., 1982; Larsen and Divac, 1978). Plus tardivement, l'implication de la

zone prélimbique *via* son inactivation de façon réversible (utilisation d'antagoniste GABAa, le muscimol) a été mise en avant dans des tâches où l'animal doit associer une durée à un endroit précis pour récupérer de la nourriture (Kim et al., 2009). À la suite de cela, des inhibitions réversibles de la zone ont permis de mettre en avant son rôle dans les tâches impliquant une trace (délai entre la fin du SC et le SI) (Gilmartin et al., 2013; Gilmartin and Helmstetter, 2010) (pour revue, voir Raybuck and Lattal, 2013). Dans ce même type de tâche, l'étude de Gilmartin and McEchron, 2005 a montré, grâce à des enregistrements neuronaux, une activité persistante du cortex préfrontal au cours du délai séparant les stimuli (Gilmartin and McEchron, 2005a). Etonnement, l'étude de Dietrich et Allen en 1998 avait mis en avant un retard d'apprentissage de la durée à estimer lors d'une lésion du cortex préfrontal chez le rat, mais aucune différence dans le décalage de la courbe de réponse entre les animaux lésés et les contrôles lors de l'ajout de gap temporel. Les auteurs avaient suggéré que la zone n'était pas impliquée dans le maintien en mémoire de l'information temporelle au cours du gap (mémoire de travail), ou que le retard d'apprentissage avait induit un résultat biaisé en présence de gap (Dietrich and Allen, 1998). L'étude de Buhusi et ses collaborateurs en 2018 a montré que, malgré les retards d'apprentissage observé avec une lésion du cortex préfrontal, l'inactivation de cette zone n'empêchait pas le respect de la propriété scalaire, mais les rats présentaient une défaillance dans les précisions temporelles à l'échelle de la seconde (Buhusi et al., 2018). Finalement, deux études ont montré que la transmission de dopamine dans le cortex préfrontal avait un rôle lors de tâche à intervalle fixe (Drew et al., 2003), ou quand l'animal doit diriger son comportement vers un but, où l'importance des récepteurs D1-R ont particulièrement été mis en avant (Narayanan et al., 2012).

L'implication du cortex préfrontal, et en particulier, chez le rongeur, sa zone médiane, dans les processus temporels a été démontré dans différents types de tâches. Les connexions existantes avec les autres structures, décrites ci-dessous, ayant également des implications dans ces processus temporels pourraient être à l'origine de réseaux fonctionnels permettant un fonctionnement correct de ces processus.

b. LE STRIATUM

- Anatomie et généralité

Le striatum est une structure intégrée dans un module appelé les ganglions de la base (striatum, globus pallidus interne et externe, noyaux sous thalamique et substance *pars compacta*) et est lui-même sous divisé en 3 parties : le noyau caudé (pouvant se diviser en une partie dorsale et une partie médiane), le putamen et le striatum ventral dans lequel se trouve le noyau accumbens (Báez-Mendoza and Schultz, 2013). Le striatum est une zone particulièrement impliquée dans le contrôle des mouvements volontaires (Hikosaka et al., 2000). Le cortex cérébral entier projette sur le striatum et envoies des projections glutamatergiques qui créaient des contacts synaptiques asymétriques avec des dendrites des MSN (Lanciego et al., 2012). Le cortex prélimbique va présenter des connexions unidirectionnelles avec le striatum, ce qui est également observé avec l'amygdale basolatérale (Courtin et al., 2013; Felix-Ortiz et al., 2016; Guo et al., 2015; Mcdonald, 1991) (figure 1.21). On trouve néanmoins, en parallèle de ces structures, des afférences au niveau du striatum avec toutes les structures impliquées dans le circuit de la récompense (pour revue, voir Haber and Knutson, 2010).

Le striatum contient deux types de neurones : 90% de neurones de « projection », également appelés les neurones épineux moyens (MSN), étant des neurones inhibiteurs utilisant le GABA comme neurotransmetteur. Ces MSN expriment des récepteurs dopaminergiques de type 1 (D1-R) ou de type 2 (D2-R). Le second type est composé de 10% d'interneurones, souvent classifiés en 4 groupes dépendant de leur profil neurochimique et de leur caractéristiques morphologiques, les plus abondant étant les neurones cholinergiques épineux qui utilisent l'acétylcholine comme neurotransmetteur (Lanciego et al., 2012).

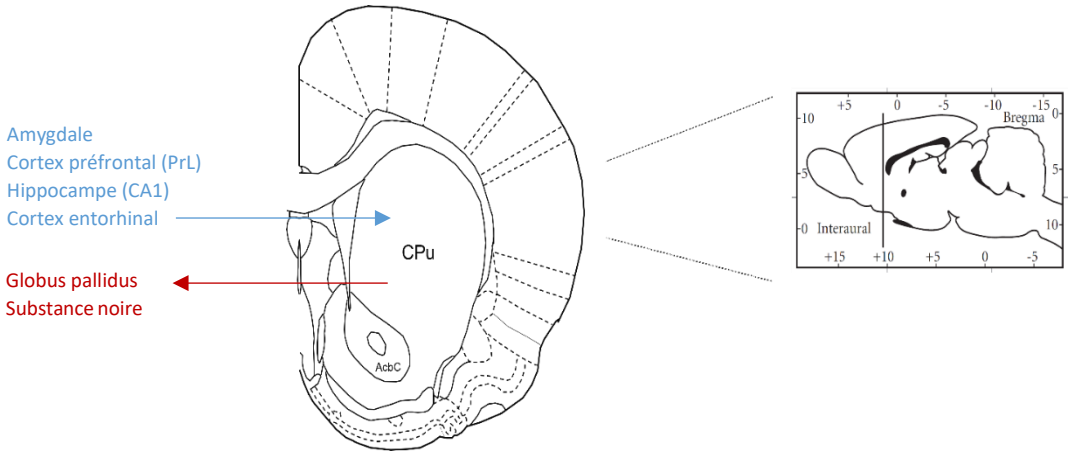


Figure 1.21: Représentation d'une coupe transversale de cerveau de rat représentant le striatum.
CPu : Caudate putamen (striatum)
AcbC : accumbens core (noyau accumbens)
En bleu sont représentées les principales afférences de la zone
En rouge sont représentées les principales efférences de la zone

- Implication de la zone dans les processus temporels

Les neurones de la partie dorsale du striatum présentent une activité modulée par le moment attendu du renforcement lors de tâche en PI (Matell et al., 2003). Lorsque les mécanismes de plasticité dans cette zone sont modifiés, la capacité des sujets à réaliser des tâches à composante temporelle, comme l'apprentissage de durées, ou la hiérarchisation des séquences de réponses est altérée (Jin et al., 2009). De plus, une dysfonction au niveau de cette zone cérébrale est à l'origine de différentes pathologies dans lesquelles la perception temporelle est modifiée, comme la maladie de Huntington (Höhn et al., 2011), ou la maladie de Parkinson (Magalhães et al., 2018; Terao et al., 2021). La maladie de Parkinson est un exemple de l'importance de la dopamine au niveau du striatum pour exprimer un comportement temporel normal. L'étude de Magalhães et collaborateurs a permis de montrer que les patients Parkinsonniens, présentent un déficit dans leur système dopaminergique, avec une dégénérescence progressive des cellules dopaminergiques dans la substantia nigra *pars compacta*, présentaient une rapidité de leur horloge interne anormale (Magalhães et al., 2018). L'importance du striatum et, en particulier, de la neurotransmission dopaminergique, dans les processus temporels a également été démontrée à travers des études menées chez des sujets sains, que le modèle soit animal ou humain (Agostino et al., 2011; Coull et al., 2011; Meck, 2006). De façon intéressante, les interactions dopamine-glutamate et les circuits cortico-striataux ont particulièrement été mis en avant comme ayant de nombreux rôles dans l'interval timing. Dans cette échelle de temps, une dissociation des zones dorsale et ventrale du striatum a été montré dans une tâche temporelle, avec une implication de la zone dorsale lorsque le sujet initie son comportement envers un stimulus (comportement

« start »), alors que la zone ventrale serait impliquée lorsque le sujet arrête de se comporter envers le stimulus, à un moment précis au cours d'un essai (comportement « stop ») (MacDonald et al., 2012). Cette dissociation entre les deux zones a également été montrée dans l'étude de Meck en 2006, mettant en avant que seules les lésions de la zone dorsale provoquaient une altération du comportement temporel (Meck, 2006).

Concernant l'activité neuronale au sein de cette structure, l'engagement de cette structure dans processus temporels a été mis en avant à l'aide d'enregistrements unitaires et d'enregistrements de populations de neurones (Chiba et al., 2015; Matell et al., 2003; Sakon et al., 2014).

Certains auteurs défendent l'idée que le striatum aurait pour rôle de détecter les signaux qui convergent de différentes zones corticales et de stocker les durées de l'ordre de la seconde à la minute (Buhusi and Meck, 2005). Les modèles électrophysiologiques proposent que les neurones épineux moyens (MSN) soient des détecteurs de coïncidence des modèles d'activités oscillatoires dans les neurones corticaux et cela à des durées courtes mais également de l'ordre de la supra-seconde (Matell and Meck, 2004). Récemment, une étude a permis de mettre en évidence une catégorie de neurones particulière dans la zone dorsale du striatum, appelée « cellules de temps ». Ces neurones ont la particularité de présenter une activité à des moments spécifiques de la tâche, de façon cohérente avec la durée de l'intervalle. Ce type de cellules, également connues au sein de l'hippocampe, forment des interactions avec des cellules permettant une représentation spatiale. Ces deux catégories de cellules (spatiales et temporelles) permettent ensemble de se créer des cartes spatio-temporelles des évènements (Mello et al., 2015).

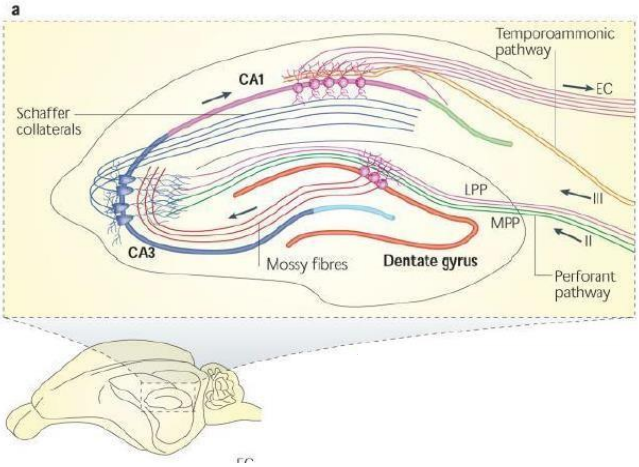
Le striatum est une zone impliquée dans les processus temporels, démontré à l'échelle de l'interval timing. La présence de neurones de temps dans cette structure, ainsi que les connexions quelle présente avec d'autres structures impliquées dans des processus temporels à cette même échelle en font un acteur intéressant à caractériser dans le potentiel réseau de structures permettant l'expression des comportements temporels.

c. L'HIPPOCAMPE

- Anatomie et généralités

Chez le rongeur, l'hippocampe se trouve en position dorsale et médiane pour sa partie antérieure et plus latérale pour sa partie postérieure. Les critères anatomiques (Pitkänen et al., 2000), physiologiques (Segal et al., 2010) et génétiques (Dong et al., 2009) de cette structure ne sont pas les mêmes entre la partie dorsale et la partie ventrale. Cette structure est située au niveau du lobe temporal, regroupant un ensemble de structures télencéphaliques, qui présente une forme symétrique. Trois parties principales sont distinguées : les cornes d'Ammon, au nombre de trois (CA1, CA2, CA3), qui constituent l'hippocampe, le gyrus denté et le subiculum (figure 1.22). Cette structure présente une organisation relativement complexe, composée de sept couches distinctes, séparées selon la présence ou non de cellules pyramidales, ainsi que les axones et les dendrites de ces cellules. Les neurones hippocampiques sont divisés en deux populations. Les neurones principaux, appelés neurones pyramidaux, qui exercent une neurotransmission glutamatergique excitatrice et ont des connexions synaptiques qui projettent, au moins en partie, en dehors de leur zone. La seconde population est composée d'interneurones inhibiteurs, qui présentent une connectivité locale.

Les différentes parties de l'hippocampe forment un réseau à part entière, nommé le circuit tri-synaptique. Ce circuit est constitué d'une voie principale excitatrice, qui met en jeu quatre groupes de neurones : les cellules pyramidales, contenues dans le cortex entorhinal, qui vont envoyer leurs axones vers le gyrus denté pour se connecter aux cellules granulaires. Cette première voie se nomme la voie perforante. Les cellulaires granulaires du gyrus, quant à elles, présentent des axones qui constituent des fibres dites moussues, faisant synapses avec les dendrites des neurones pyramidaux présents au niveau du CA3. Ces neurones vont projeter des axones à travers le stratum pyramidal, en direction du CA1. Ces derniers axones sont appelés collatérales de Schaffer. Les neurones du CA1 vont finalement envoyer leurs projections hors de la zone hippocampique, afin de créer une boucle anatomique (figure 1.22).



<u>Figure 1.22:</u> Représentation du circuit tri-synaptique de l'hippocampe dorsal chez le rongeur.
Ce schéma représente les différentes voies qui constituent le circuit tri synaptique de l'hippocampe.
EC : cortex entorhinal
PP : voie perforante (LPP : latéral ; MPP : médiane)
TA : voie temporale ammonique
<u>Article source:</u> Deng et al.,2010

Concernant sa connectivité avec les autres structures cérébrales, une afférence mineure est observée au niveau de la zone dorsale de l'hippocampe provenant de l'amygdale. En revanche, l'afférence amygdalienne au niveau de l'hippocampe ventral est majeure. En contrepartie, l'hippocampe ventral uniquement va émettre des projections vers l'amygdale, à partir de la zone CA1 et du subiculum (Pitkänen et al., 2000). Les connectivités que l'hippocampe présentent avec l'amygdale, le septum et le thalamus constituent le système limbique, particulièrement impliqué dans l'apprentissage et les processus émotionnels. L'hippocampe, et notamment sa zone ventrale, va communiquer directement avec le cortex préfrontal médian, envoyant des informations contextuelles et favorisant ainsi l'expression ou non de la peur et sa rétention en mémoire (Morgan et al., 1993). Concernant les afférences de la formation hippocampique, elles proviennent de trois voies principales : entorhinale, septale et commissurale. En parallèle, on observe des afférences du thalamus antérieur, de l'hypothalamus, du locus coeruleus, de l'aire tegmentale ventrale ou encore du noyau du raphé. Les efférences se trouvent au niveau des fibres pré-commissurales de l'hippocampe et du subiculum, et ont pour lieu d'arrivée le septum et le cortex entorhinal (Myers et al., 1996).

- Implication de la zone dans les processus temporels

Le rôle de cette structure dans le traitement des indices spatiaux a été largement démontré à travers la perturbation de la génération de carte spatiales permettant à un animal de s'orienter (Jarrard, 1993; Morris et al., 1982) et par la mise en évidence de cellules de lieux qui présentent une activité augmentée, modulée par des oscillations thêta (4 à 10 Hz environ), lorsque l'animal se trouve dans un endroit particulier (O'Keefe, 1999). En plus de l'apprentissage spatial, lors d'un conditionnement associatif, le sujet va apprendre le contexte dans lequel cette association opère. L'apprentissage contextuel est sous la dépendance notamment de la zone ventrale de l'hippocampe (Marlin, 1981). De ce fait, l'hippocampe va être responsable d'un encodage multimodal au cours des tâches comportementales (Rudy et al., 2004).

Dans les processus temporels, le rôle de l'hippocampe dans l'apprentissage des tâches incluant le maintien en mémoire de durées de la seconde a quelques minutes entre différents éléments a été montré par inhibition des récepteurs NMDA de la zone (Huerta et al., 2000; Meck, 1984; Rawlins, 1985). L'implication conjointe de cellules codant les informations temporelles et celles codant les informations spatiales est encore débattue (Kraus et al., 2013; Shimbo et al., 2021).

Afin de mettre en évidence l'importance de la zone hippocampique dans les processus temporels, sans prendre en considération les processus spatiaux, Jacobs et ses collaborateurs ont réalisé en 2013 une tâche non-spatiale, dans laquelle 3 renforcements différents étaient présentés au sujet, chacun associé à une durée spécifique. Les animaux devaient choisir, après la présentation de l'une des trois durées, quel renforcement était associé à cette durée. Les auteurs ont mis en évidence, par inhibition des parties dorsale et ventrale de l'hippocampe avec un agoniste $GABA_A$, l'importance des deux parties pour discriminer les durées courtes mais pas les durées longues (Jacobs et al., 2013).

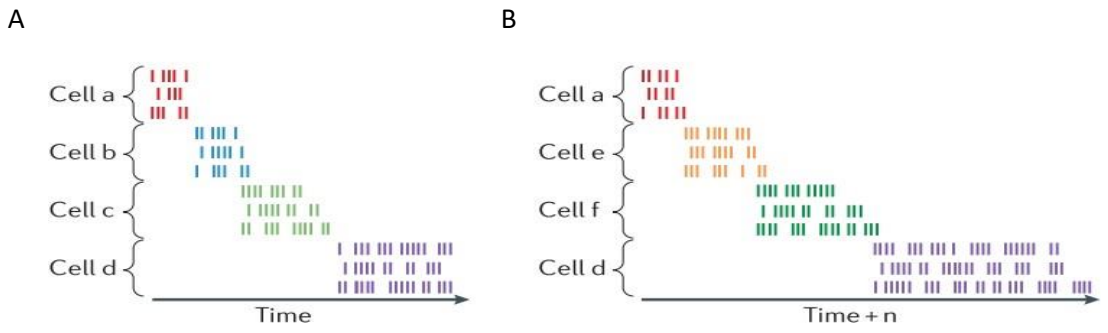
Les recherches récentes suggèrent que, comme pour les évènement spatiaux, l'hippocampe soit à l'origine de la formation de cartes pour les éléments temporels (Behrens et al., 2018; Eichenbaum, 2004; Kraus et al., 2013). Les cellules identifiées comme responsables de la formation de ces cartes sont appelées « cellules de temps » et présentent une activité augmentée à un moment spécifique de la tâche, respectant la propriété scalaire et présentant un contrôle de la dimension temporelle avec l'expérience (voir figure 1.23) (Eichenbaum, 2014; Lusk et al., 2016; MacDonald et al., 2011; Shimbo et al., 2021). Les cellules de temps hippocampiques ont également été observées dans le CA3, avec un codage temporel robuste, équivalent à celui trouvé dans la zone CA1 (Salz et al., 2016).

L'implication de cette zone dans le maintien en mémoire d'une durée en cours a également été montrée lors d'un conditionnement de trace (arrêt entre la fin du SC et le SI)(pour revue, voir Raybuck and Lattal, 2013). Plusieurs études, comme celle de Guimarãis et al, 2011 ou encore de Xu et ses collaborateurs (2014) ont montré l'importance de la zone hippocampique lorsque la trace était

longue (30-40 secondes), mais pas quand celle-ci était courte (5 secondes) (Guimarãis et al., 2011; Xu et al., 2014).

Lorsque la mémoire de travail temporelle est testée à l'aide du paradigme des gaps temporels, les résultats de Dietrich et ses collaborateurs en 1998 a montré qu'une lésion de l'hippocampe (dorsal et ventral) n'empêchait pas l'apprentissage de la tâche et ne perturbait pas la réponse lors de l'ajout d'un gap (Dietrich and Allen, 1998). En opposition à cela, une lésion au niveau de l'hippocampe dorsal, mais pas de l'hippocampe ventral, met en avant une incapacité à maintenir l'information temporelle en mémoire et, de ce fait, d'émettre une réponse correctement centrée sur le moment attendu du renforcement (Tam et al., 2015, 2013; Tam and Bonardi, 2012a).

Ces études permettent de mettre en évidence que la zone hippocampique est essentielle pour les processus temporels, notamment par la présence de cellules de temps. Son intérêt pour garder en maintenir en mémoire l'information temporelle lorsque le SC est interrompu a également été démontré mais des disparités entre les résultats persistent.



<u>Figure 1.23:</u> Représentation du fonctionnement des cellules de temps dans l'hippocampe.

A) Différentes cellules (appelées cellules a à d), présentent une activité à un moment spécifique de l'essai. Chaque trait de couleur correspond à une décharge du neurone. Les derniers neurones présentent une activité qui est plus longue, mettant en avant le côté scalaire de l'activité.

B) Dans la même séance, si la durée de l'enregistrement est rallongée, les cellules représentées en rouge et en violet présentent une activité similaire à a). Les autres cellules présentent une altération dans l'encodage temporel qui amène à un recalage des cellules (re-timing).

<u>Article source :</u> Eichenbaum, 2014

d. L'AMYGDALE

- Anatomie et généralités

L'amygdale est une zone cérébrale profonde qui se présente sous une forme d'amande, située dans le lobe temporal médian. Cette structure, mise en évidence au 19ème siècle par Burdach, présente une conservation importante entre les espèces. Malgré les apparences, l'amygdale n'est pas formée d'un seul bloc mais se compose de plusieurs aires ou noyaux distincts, qui ne présentent pas la même densité, forme, et taille de cellules ou de trajectoires pour leurs fibres (LeDoux, 2007). Parmi ces noyaux, on distingue les noyaux latéraux (L), le noyau basal latéral (BL) ainsi que le noyau médian (M) qui forment à eux trois l'amygdale basolatérale (BLA). Cette zone proviendrait d'une évolution récente associée au néocortex permettant la formation de ce complexe (McDonald, 1982). La partie la plus superficielle, appelée également le groupe de « type-cortical », inclut le noyau cortical mais également les noyaux du tractus olfactif latéral. On observe finalement le groupe centro-médian, qui est composé par les noyaux médian et central (Sah et al., 2003).

Au niveau de sa connectivité, l'amygdale reçoit des afférences de toutes les modalités sensoriels (olfactive, somatosensorielle, gustative et viscérale, auditive et visuelle). Selon la modalité, la partie de l'amygdale qui recevra les informations ne sera pas la même (pour revue, voir Mcdonald, 1998). L'amygdale latérale est souvent décrite comme étant la porte d'entrée de la structure. En effet, c'est cette zone qui va recevoir la majeure partie des afférences provenant des systèmes sensoriels. Parmi les structures envoyant des informations à l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal sont deux structures majeures. Ces trois structures très interconnectées constituent le circuit de la peur (ou circuit APH), dont la dérégulation induirait des déficits émotionnels forts chez les sujets. Les autres régions de l'amygdale vont également recevoir des informations provenant d'autres zones cérébrales permettant la transmission d'informations. En parallèle de cela, l'amygdale va envoyer de nombreuses informations, notamment au niveau des neurones pyramidaux de la couche II du cortex prélimbique (Little and Carter, 2012) mais également à l'hippocampe, ou encore au striatum ventral. Toutes ces connexions vont permette un maintien de l'activité émotionnelle et une réponse adaptée à la situation en cours par le sujet (figure 1.24) (LeDoux, 2007). La BLA est constituée de 80% de cellules glutamatergiques et 20% d'interneurones GABAergiques inhibiteurs qui vont permettre de réguler l'excitabilité des cellules glutamatergiques (Pare et al., 1995; Woodruff et al., 2006). A côté de l'amygdale basolatérale se trouve 2 noyaux, appelés noyaux centraux (CeM) et latéraux (CeL), qui constituent l'amygdale centrale (CeA). Ces noyaux sont anatomiquement reliés au striatum car ils dérivent de feuillets embryonnaires communs (Ehrlich et al., 2009).

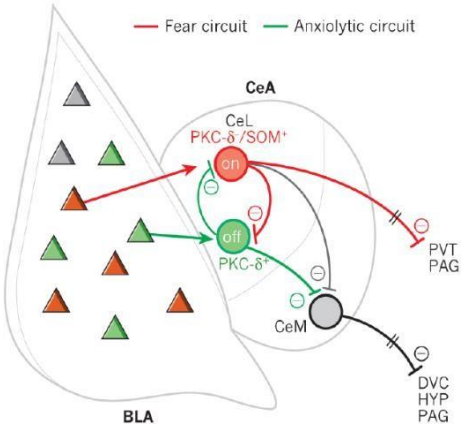
L'amygdale est une structure clé dans les comportements émotionnels, que leur valence soit positive ou négative. Son engagement dans les processus émotionnels chez les primates non-humains et autres modèles a longtemps été mis de côté, car les émotions étaient associées aux ressentis, purement humain. Les premières études de Klüver et Bucy chez les primates-non humains ayant procédé à des lésions de cette zone ont mis en avant des différences dans l'état émotionnel des animaux (Klüver and Bucy, 1939). Leurs études ont été répliquées dans les années 2000, en utilisant des techniques plus précises, permettant un meilleur ciblage de l'amygdale et ont permis de confirmer le rôle de la zone dans les processus émotionnels, mais également son implication dans la capacité à fournir un comportement adapté lors de la présentation d'un stimulus externe (LeDoux, 2000; Sah et al., 2003). L'implication de cette structure dans les processus émotionnels a été mise en avant grâce au conditionnement de peur. Ce type de conditionnement repose sur la présentation d'un stimulus neutre (SC, une lumière ou un son) qui va être associé à un stimulus aversif (SI, un choc électrique). Après un nombre restreint d'associations, le SC va induire une réponse comportementale qui reflète l'impact qu'a eu le SI sur le sujet. Typiquement, la réponse observée est représentée par ce qu'on appelle le « freezing » chez le rongeur. Ce type de comportement se caractérise par un arrêt complet des mouvements, un changement dans la fréquence cardiaque et la pression sanguine. Plusieurs études ont permis de montrer qu'une seule association entre un son et un choc induisait une modification forte et reproductible dans les réponses neuronales de l'amygdale lors d'enregistrements unitaires (Quirk et al., 1997). Plus particulièrement, la zone latérale de l'amygdale a été mise en avant comme acteur fondamental de la réponse de peur à un stimulus aversif, avec une réponse excitatrice des neurones observée lors de la présentation du SC (LeDoux et al., 1990). Néanmoins, des potentialisations dépendantes de l'expérience ont été observées dans le CeL, ce qui montre que cette région joue un rôle important dans l'apprentissage associatif SC-SI. Cela a été mis en évidence par des mesures de la plasticité synaptique excitatrice de la zone lors d'association SC-SI, montrant une augmentation de cette activité (Davison et al., 1980). Parmi les neurones qui vont induire cette réponse de peur, il est admis que l'activation de seulement 20% d'entre eux est nécessaire pour obtenir la réponse comportementale (Han et al., 2007; Rumpel et al., 2005). Parmi ces neurones, troisgroupes principaux sont impliqués dans la réponse au SC. Les cellules de « peur », qui vont développerune réponse excitatrice lors de la présentation du SC. Cette activité va diminuer après la phase d'extinction, au cours de laquelle le SC est présenté sans délivrance du renforcement. La deuxième catégorie de cellules est appelée « cellules d'extinction », qui vont présenter une activité surtout aprèsla phase d'extinction. Enfin, les cellules « résistantes à l'extinction » qui présentent une activité en réponse au SC après l'apprentissage et également après l'extinction. Des enregistrements unitaires ontmontré qu'au sein de l'amygdale basolatérale, les « neurones de peur » et les « neurones de l'extinction » présentent des connexions avec le cortex préfrontal médian, avec des projections

unidirectionnelles entre les neurones de peur et le mPFC et des connexions réciproques entre les neurones d'extinction et le mPFC (Herry et al., 2008).

En condition appétitive, le rôle de l'amygdale basale a été mis en avant lors d'apprentissages associatifs (pour revues, voir Everitt et al., 2003; Gallagher and Schoenbaum, 1999; Wassum and Izquierdo, 2015). Dans un conditionnement Pavlovien appétitif, plusieurs études ont montré que la zone basolatérale de l'amygdale ne jouait pas de rôle pour émettre une réponse dirigée ou dans un conditionnement d'approche de la zone de renforcement (Parkinson et al., 2000). Néanmoins, son rôle a été mis en évidence en réponse à la présentation du SC. Une étude récente a également observé l'influence d'une photo-stimulation des neurones de la BLA lors d'un conditionnement Pavlovien appétitif. Les résultats de cette étude montrent une augmentation de l'approche conditionnée vers la mangeoire. A la suite de cela, les rats ont été soumis à une tâche où un levier était présent et permettait de déclencher le SC précédemment appris. La photo-stimulation de la BLA a provoqué un nombre d'appuis plus important sur le levier déclenchant le SC, suggérant qu'une augmentation du fonctionnement de la zone augmenterait la valeur du SC (Servonnet et al., 2020). Au niveau du noyau central, son rôle a été mis en avant dans le codage des éléments positifs, alors que la zone basolatérale ne semble pas indispensable à cela (Cahill and McGaugh, 1990; Kesner et al., 1989). L'étude de Hatfield et collaborateurs en 1996 a permis de mettre en avant une altération du conditionnement de second ordre dans le cas où l'amygdale basolatérale est lésée mais pas le noyau central (Hatfield et al., 1996). Ils ont également montré avec leur étude que l'absence de ce noyau amenait à une revalorisation de la valeur affective du renforcement dans le cas où il est appétitif. Néanmoins, ces mêmes auteurs ont montré que les rats ayant une lésion au niveau de la BLA exprimaient une réponse conditionnée normale au SC appétitif (pour revue, voir Everitt et al., 2003).

En 2018, Zhang et Li, ayant entrainé des souris à un double conditionnement Pavlovien (aversif et appétitif) et réalisé des enregistrements unitaires dans la BLA ont mis en évidence que certains neurones allaient spécifiquement présenter une activité envers un SC et d'autres pour le second SC. Très peu de neurones ont présenté une activité pour les deux SC (Zhang and Li, 2018). Également en 2018, Beyeler et ses collaborateurs, par enregistrements unitaires dans la zone amygdalienne lors d'un double conditionnement Pavlovien ont montré que la zone basale présentait une activité plus importante lors d'un renforcement positif que la zone latérale (Beyeler et al., 2018). Les neurones responsables de cette réponse comportementale à un stimulus appétitif se trouvent adjacents au circuit de la peur. Selon la nature du SC, le circuit recruté permettra d'activer une population de neurones particulière dans la BLA (neurones « fear on » ou « fear off ») qui enverra des signaux au niveau du CeL, permettant l'expression de la protéine kinase C dans le cas appétitif, induisant ainsi une

réponse diminuant l'anxiété. Dans le cas inverse, la population activée ne permettrait pas l'activation de la protéine kinase C et, de ce fait, induirait une réponse de peur (figure 1.24) (Janak and Tye, 2015).



<u>Figure 1.24:</u> Représentation schématique des microcircuits de l'amygdale permettant l'expression d'un comportement.
Différentes populations de neurones sont représentées dans la BLA. Une population ne neurones spécifiques (« fear on ») de la BLA vont venir activer spécifiquement un groupe de neurones dans le CeL,bloquant l'expression de la protéine kinase C et induisant ainsi un comportement de peur (représenté en rouge)
Dans le cas de la présentation d'un SC appétitif, les neurones « fear off » de la BLA vont venir activer une autre population de neurones dans le CeL, allant activer la protéine kinase C et de ce fait, empêcher la réponse de peur.
PKC : Protéine kinase C ; SOM : Somatostatine ; CeL : noyau central latéral de l'amygdale
CeM : noyau central médian de l'amygdale ; BLA : Amygdale basolatérale
<u>Article source:</u> Janak 2015

- Implication de la zone dans les processus temporels

L'implication des différentes parties de l'amygdale dans les processus temporels présente des résultats différents dans la littérature. Lors d'un conditionnement Pavlovien aversif, l'étude de Shionoya et collaborateurs avait mis en évidence que le blocage de l'amygdale basolatérale amenait à une altération de l'apprentissage temporel (Shionoya et al., 2013). Néanmoins, les études de lésions, ciblant principalement la zone basale de l'amygdale, menées par Meck et MacDonald en 2007 et Olton et collaborateurs en 1987 n'ont montré aucun déficit au cours de la réalisation de tâches temporelles (Meck and MacDonald, 2007; Olton et al., 1987). Lorsque la durée qui sépare le SC du SI est modifiée, une mise à jour de l'évènement aversif préalablement stocké en mémoire opère, sous la dépendance de la zone latérale de l'amygdale (Diaz-Mataix et al., 2013). Un rôle de la structure est également rapporté dans des études d'enregistrements de populations de neurones, dans des études où les sujets ont été soumis à un entrainement relativement long (Bauer et al., 2007; Bermudez et al., 2012).

La partie basolatérale de l'amygdale est impliquée dans l'expression des comportements temporels, mais présente également un rôle clé pour l'expression d'un comportement adapté à la nature du stimulus présenté (contrôle émotionnel). Néanmoins, les différentes implications neuronales de cette structure dans les processus temporels et comportementaux selon la condition (appétitive ou aversive) ne sont pas encore clairement définies dans la littérature.

3. La connectivité entre le cortex préfrontal, le striatum, l'hippocampe et l'amygdale

Les structures présentées ci-dessus ont toutes une implication dans les processus temporels et particulièrement à l'échelle de l'interval timing. L'implication de ces différentes structures dans des tâches temporelles ouvre la question de la présence d'un réseau fonctionnel entre ces structures, permettant une coordination entre elles dans le but d'émettre un comportement adapté à la situation. Néanmoins, il est également possible que leur fonctionnement soit parallèle ou compétitif. Concernant les études sur les processus temporels, certains auteurs ont mis en avant que les mécanismes neuronaux et comportementaux sous-jacent à l'interval timing seraient en partie dépendant du réseau cortico-striatal (Buhusi and Meck, 2005; Meck et al., 2008). L'hippocampe, structure clé dans les processus de mémorisation, a également été mis en avant dans les processus temporels, émotionnels et présente un lien fort avec les autres structures précédemment citées. Enfin, l'amygdale est une structure qui présente un rôle également majeur dans les processus temporels et émotionnels, en conditions appétitive et aversive (Ehrlich et al., 2009; Keefer and Petrovich, 2017; Kesner et al., 1989; Raybuck and Matthew Lattal, 2011), et présente des liens anatomiques fort avec les autres structures précédemment exposées.

Le cortex préfrontal est une zone qui présente une grande interconnectivité avec les autres structures auxquelles je me suis intéressée au cours de ma thèse. En effet, comme cela est représenté sur la figure 1.25, cette structure communique directement avec le striatum dorsal et ventral, l'amygdale basolatérale, structures auxquelles le mPFC envoie des efférences et l'hippocampe, dont il reçoit des afférences. Le striatum et le cortex préfrontal sont deux zones ayant de nombreuses fois été démontrées comme impliquées dans le conditionnement Pavlovien (pour revue, voir Courtin et al., 2013) (McLaughlin et al., 2002; Tallot et al., 2020). Un autre lien entre ces deux zones dans les processus temporels repose sur la présence de dopamine, neurotransmetteur jouant un rôle essentiel dans les processus de perception temporelle (Buhusi, 2003; De Corte et al., 2019).

Concernant les liens entre le mPFC et l'hippocampe, des projections ont été observées entre la zone CA1 ventrale et la zone postérieure dorsale de l'hippocampe vers les aires prélimbique (PL) et infralimbique (IL) du cortex préfrontal médian (Hoover and Vertes, 2007; Izaki et al., 2008), mais aucune projection du cortex préfrontal vers l'hippocampe n'est observée. Les projections de la partie postérieure dorsale vers le cortex préfrontal sont engagées lorsque le sujet fait appel à sa mémoire de travail. Cela a par exemple été montré dans l'étude de Izaki et collaborateurs en 2008 (Izaki et al., 2008), ayant réalisé des lésions bilatérales du cortex préfrontal, de l'hippocampe au niveau ventral et

au niveau postérieur dorsal avant une tâche de labyrinthe avec des bras radiaux. Les lésions bilatérales au niveau du cortex préfrontal et de la zone postérieure dorsale ont induit un déficit dans la fonction de la mémoire de travail, mais pas les lésions au niveau de l'hippocampe ventral. Concernant les activités neuronales, une interaction forte est observable à travers les bandes de fréquences thêta (4-10Hz), particulièrement lorsqu'un sujet est éveillé. Cette interaction provient du fait que les cellules pyramidales de la partie CA1 de l'hippocampe émettent une activité excitatrice sur les neurones pyramidaux et les interneurones du cortex préfrontal médian (pour revue, voir Pignatelli et al., 2012).

Chez les rongeurs, une cohérence a été remarquée entre le cortex préfrontal et l'hippocampe lorsque la mémoire de travail est engagée. Une forte connexion existe entre ces deux zones, notamment lorsque le sujet doit stocker des informations en mémoire à long terme (Benchenane et al., 2011, 2010).

Enfin, concernant les liens entre le mPFC et l'amygdale, de nombreuses connexions réciproques sont observées (Reppucci and Petrovich, 2016). De manière intéressante, un grandnombre de projections ont été remarquées de la BLA vers le cortex préfrontal, mais pas de la zone centrale (Hoover and Vertes, 2007; Reppucci and Petrovich, 2016). Ces projections permettent le contrôle des comportement motivationnels ou autres fonctions exécutives (Dalley et al., 2004; O'Doherty, 2011; Swanson and Petrovich, 1998). Les projections de la zone prélimbique (PL) cible une fraction des interneurones GABAergiques du noyau basal de l'amygdale. Cette interconnectivité unique entre ces deux structures permet une communication bidirectionnelle forte, qui aurait un rôlecrucial dans le contrôle des réponses émotionnelles (Riga et al., 2014). Une absence de connexion entre ces structures amènerait à une incapacité à diriger son comportement vers un renforcement (Fuchs et al., 2007; Mashhoon et al., 2010). Les connexions entre le noyau basal de l'amygdale et le cortex préfrontal ont également été montrées comme essentielles dans le conditionnement Pavlovienappétitif (Keefer and Petrovich, 2017) mais également l'apprentissage et l'extinction de la peur (Sotres-Bayon & Quirk, 2010). Concernant l'expression de la peur conditionnée, différentes études indiquent que les interactions entre les deux structures (mPFC et BLA) pendant l'apprentissage de peur et son extinction sont médiées par des connexions synaptiques réciproques (pour revue, voir Marek et al., 2013).

L'hippocampe et le striatum sont deux structures qui présentent un rôle dans les processus temporels. Il n'est pas clairement défini si ces structures vont percevoir les informations temporelles en parallèle ou si une coopération entre elles existe. En 2019, un modèle a été proposé par Rolls et ses collaborateurs, concernant le cortex entorhinal latéral (LEC) et l'hippocampe, codant les séquences d'évènements grâce aux cellules de temps (Rolls and Mills, 2019). Des décharges neuronales spécifiques dans le LEC sont détectées par les cellules de temps de l'hippocampe, puis converties en

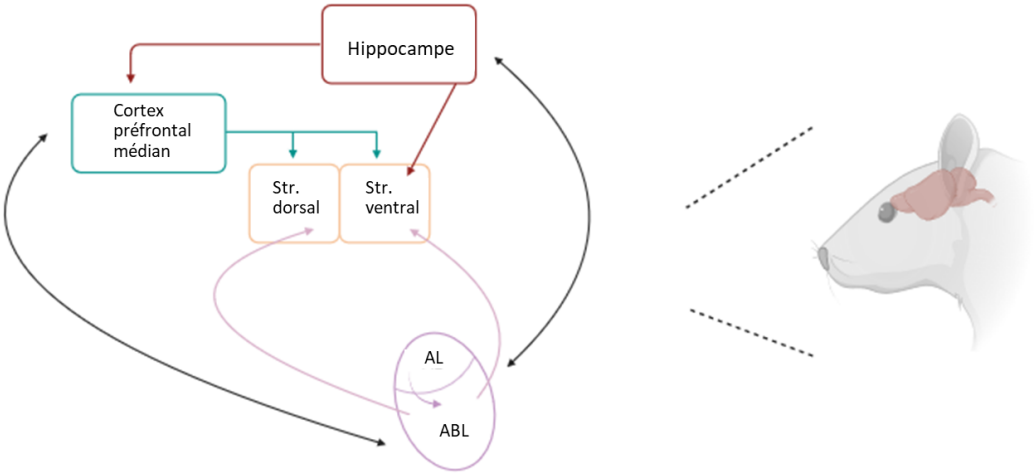
« code temporel », mettant en évidence que les cellules de temps hippocampique agissent comme des détecteurs de coïncidence et répondent à des schémas de déclenchement spécifique du LEC. Ce modèle est relativement similaire au modèle SBF, présenté précédemment, entre le cortex préfrontal et le striatum. Dans les deux modèles, les populations neuronales corticales (dans le cortex préfrontal et le LEC) permettent l'analyse du contexte temporel, ce qui entraine une activation spécifique aux durées des cellules dédiées dans ces régions. Néanmoins, les cellules de temps ne présentent pas la même activité dans l'hippocampe (activation ordonnée représentant une séquence d'évènements) et dans le striatum (activation plus dispersée, par des voies directes et indirectes, permettant de représenter une durée écoulée). La perception temporelle est donc dépendante de la détection de coïncidence dans l'hippocampe et le striatum (pour revue, voir Meck et al., 2017). Concernant les activités oscillatoires au sein de ces structures, des oscillations thêta ont été observées en parallèle dans ces deux zones, particulièrement entre la zone ventrale du striatum et l'hippocampe (DeCoteau et al., 2007a). La collaboration de ces deux structures dans les processus temporels pourrait provenir de la connexion existante entre la zone CA1 dorsale de l'hippocampe et le striatum ventral (Groenewegen et al., 1987) et celles allant du cortex entorhinal (afférences et efférences en provenance de l'hippocampe) et allant au striatum médian (Totterdell and Meredith, 1997). Particulièrement, il a été rapporté qu'une lésion au niveau de l'hippocampe ou du striatum amenait à une défaillance dans le conditionnement appétitif et aversif, mais également dans le conditionnement contextuel. Ces éléments suggèrent que les informations contextuelles en provenance de l'hippocampe seraient transférées au striatum par les voies susnommées (Floresco et al., 1997; Ito et al., 2008). Parmi les recherches qui ont été menées, Yin et Troger proposent différentes façons dont l'hippocampe pourrait interagir avec le réseau cortico-striatal dans les processus temporels. Ils suggèrent par exemple que l'hippocampe puisse moduler l'étape de mise en mémoire des informations temporelles. Une dérégulation ou une absence de fonctionnement de l'hippocampe amènerait donc à une impossibilité d'émettre un comportement centré autour du moment du renforcement (Yin and Troger, 2011). Cette hypothèse est observable dans l'étude de Tam and Bonardi (2012) montrant un pic de réponse avancé pour les sujets ayant une lésion de l'hippocampe au niveau dorsal. Ces mêmes auteurs proposent que l'hippocampe puisse jouer un rôle sur la dynamique de décharge des MSN, induisant un bruit lors de l'analyse essai par essai dans les performances temporelles. Ils argumentent aussi sur le fait que cette structure puisse influencer le processus de prise de décision, ou le taux de réponse, si on se réfère à la SET. Ces hypothèses sont contrées par les données de MacDonald et al, (2014), qui mettent en avant que la zone hippocampique serait secondaire dans les processus temporels par rapport au réseau cortico-striatal. Selon ces derniers auteurs, l'hippocampe serait crucial dans des tâches rétrospectives, où un mécanisme de rappel épisodique entre en jeu. Ces données mettent en évidence qu'il n'est pas clairement défini comment

le réseau cortico-striatal et l'hippocampe interagissent pour permettre la mise en en mémoire des informations temporelles et l'expression d'un comportement temporel.

L'hippocampe est connecté de façon bidirectionnelle à l'amygdale et unidirectionnel au cortex préfrontal. Ensemble, ces structures composent le circuit de la peur. Ce circuit permet de réguler le comportement du sujet lors des différents apprentissages du conditionnement de peur Pavlovien. Lors de ce conditionnement, le cortex préfrontal et l'amygdale jouent un rôle crucial dans l'apprentissage et le maintien en mémoire de l'information (Marek et al., 2013). L'activité de l'hippocampe ventral sur l'amygdale basolatérale et le cortex préfrontal médian va quant à elle favoriser l'expression et l'extinction de la peur grâce à la transmission d'informations contextuelles (Pitkänen et al., 2000). Dans le conditionnement de peur Pavlovien chez la souris, des cohérences sont observées entre la zone CA1 de l'hippocampe et l'amygdale latérale dans les bandes de fréquences thêta (Lesting et al., 2011; Pape et al., 2005), et notamment lors du rappel de peur (Seidenbecher et al., 2003). En condition appétitive chez le rat, l'étude de Terada et ses collaborateurs a démontré la cohérence entre ces structures dans une tâche d'attente de renforcement (Terada, 2013).

Enfin, le striatum et l'amygdale sont deux structures anatomiquement liées. Les projections de l'amygdale vers le striatum ventral sont denses et nombreuses. Néanmoins, des projections moins denses et moins nombreuses sont aussi observées vers la zone dorsale (Kelley et al., 1982).

Concernant l'implication de ces deux zones dans les processus temporels, une étude en conditionnement Pavlovien aversif a permis de montrer que la réponse de l'animal allait être sous la dépendance d'une plasticité synaptique au niveau du striatum dorsal, lui-même dépendant de la zone amygdalienne (Dallérac et al., 2017). Des enregistrements électrophysiologiques dans ces deux zones ont permis de mettre en avant une augmentation des oscillations thêta (3-6 Hz) et gamma (60-90 Hz) et une cohérence dans le fonctionnement de ces deux structures lors de l'attente temporelle dans une bande de fréquence thêta (3 à 6 Hz) (Dallérac et al., 2017). De manière intéressante, ces données complètent celles de Popescu et ses collaborateurs (2009), ayant montré chez le chat une cohérence élevée dans les oscillations gamma entre le striatum postérieur et l'amygdale basolatérale (Popescu et al., 2009).



<u>Figure 1.25:</u> Représentation schématique des connexions entre les 4 structures analysées
Les 4 structures sont schématiquement représentées avec les connexions qui relient chacune d'entre elles aux autres structures.
Les flèches de couleur représentent les connexions unidirectionnelles d'une structure à une autre.
Les flèches noires, étant double, représentent les connexions bidirectionnelles entre les structures.

Str.dorsal : Striatum dorsal
Str.ventral : Striatum ventral
AL : Amygdale latérale
ABL : Amygdale basolatérale

Chapitre I : introduction générale

III. Les objectifs de ma thèse

Cette thèse cherche à déterminer si (1) le comportement temporel et le fonctionnement de la mémoire de travail temporelle sont les mêmes en conditions appétitive et aversive en conditionnement Pavlovien chez le rat, (2) si les activités oscillatoires dans le striatum, l'hippocampe et l'amygdale sont les mêmes entre ces deux conditions et, (3) si les activités oscillatoires dans le cortex préfrontal, le striatum et l'hippocampe sont similaires dans la mémoire de travail temporelle.

En effet, comme nous l'avons vu au cours de cette introduction, le comportement temporel des rongeurs peut être observé en conditions appétitive et aversive avec différents types de conditionnement, mais des différences comportementales selon la condition testée existent et le fonctionnement de la mémoire de travail temporelle n'a été que très peu mise en évidence en conditionnement Pavlovien, en conditions appétitive ou aversive. Afin d'observer les différences comportementales entre les deux conditions, nous avons utilisé un double conditionnement Pavlovien (son1-choc ; son2 – boulettes de sucrose) chez un même animal. Puis, après avoir vérifié que le comportement observé dans les deux conditions était sous dépendance d'un mécanisme temporel, nous avons ajouté différents gaps temporels dans le SC pour visualiser si le fonctionnement de la mémoire de travail temporelle était similaire ou non dans les deux conditions.

De plus, nous avons mis en évidence au cours de cette introduction que différentes structures cérébrales pourraient être impliquées dans ces processus de mémoire de travail temporelle. Néanmoins, très peu de données mettent en évidence l'implication simultanée de structures dans les processus temporels engagés dans un conditionnement Pavlovien, et aucune étude ne rapporte si les mêmes structures sont impliquées dans ces processus temporels, en conditions appétitive et aversive. Pour cette raison, nous avons fait le choix de réaliser des enregistrements de populations de neurones en enregistrements LFP, dans 3 structures d'intérêt (le striatum, l'hippocampe et l'amygdale), lors d'un double conditionnement Pavlovien. Nous avons observé l'adaptation comportementale et l'engagement de ces structures à de nouvelles durées dans les deux conditions, mettant en avant leur implication dans les processus temporels.

Finalement, aucune étude n'a observé les enregistrements oscillatoires de différentes zones cérébrales au cours d'une tâche en conditionnement Pavlovien avec gap temporel. Pour cette raison, nous avons souhaité caractériser l'activité de trois structures, le cortex préfrontal, le striatum et l'hippocampe, engagés dans les processus temporels et particulièrement dans le maintien en mémoire de durées, au cours d'un conditionnement Pavlovien en condition aversive.

Chapitre II :

Gap dans le stimulus conditionné : impacts différentiels sur l'attente temporelle en conditions appétitive et aversive chez le rat

Gap in the conditioned stimulus: differential impacts on temporal expectancy in appetitive and aversive conditions in rats.

Lisa Saleille[a], Lucille Tallot[a], Bruce L.Brown[b], Sylvia Wirth[c], Valérie Doyère[a]

[a] Université Paris-Saclay, CNRS, Institut des Neurosciences Paris-Saclay, 91400 Saclay, France

[b] Department of Psychology, Queens College and the Graduate Center, The City University of New York, Flushing, NY 11367, USA

[c] Institut des Sciences Cognitives, CNRS, 69675 Bron, France

Abstract

We analyzed, through a Pavlovian conditioning procedure in rats, the temporal pattern of behavior in appetitive and aversive conditions within subjects, and the difference in inferred temporal working memory functioning with the Gap paradigm. For both conditions, we paired a 60-s conditioned stimulus (CS: tone1 or tone2) with an unconditioned stimulus (US: shock or chocolate pellet) delivered 20s after CS onset. The analysis of behavioral responses and individual-trial data was performed during Probe trials, consisting of CS alone, or trials in which different gaps were inserted, to assess the effect of the temporal manipulation on the behavior. The results showed: (1) An anticipatory peak time in the aversive condition but better accuracy in the appetitive condition, (2) constancy in the Weber fraction suggesting that the difference in peak time was under clock control, (3) a graded effect of gap parameters only in the aversive condition and (4) different gap effects between conditions when a gap was inserted early in the CS. These results highlight behavioral differences between aversive and appetitive conditions and suggest that the temporal working memory mechanism was not engaged in the same manner in each condition.

Interval timing | Pavlovian conditioning | Conditioned suppression | temporal working memory

I. Introduction

Keeping track of time is fundamental for being prepared and performing adaptive anticipatory cost-effective behaviors. Following an adaptive scheme, it is lifesaving for animals to compute a time window to escape following hearing a predator's call, or for both humans and animals to process time between lightning and a thunderclap to decide whether there is time to run back home or shelter on site. The shaping of adaptive behavior depends upon forming a long-term memory of predicted time of event arrival, or of the interval between significant events, as well as tracking elapsed time since the last significant event in active working memory to evaluate when the next event is going to occur and adapt action accordingly. This process has been incorporated in scalar expectancy theory (SET, Gibbon, 1977), which hypothesized a pacemaker, which produces pulses, and a switch that, when closed, permits the accumulated pulses to be sent to working memory accumulator as time passes. Upon occurrence of a significant event, the accumulated duration is stored in a reference memory. On the next occurrence, the perceived elapsed time is continuously compared with stored time, and when the ongoing accumulated duration reaches a threshold of similarity with the reference memory, a decision to initiate the behavior is made (so called "start time"). After time has passed, in the absence of an event, when the two duration values are perceived as different, the decision to stop the behavior is taken (so called "stop time"). In the search for plausible neurobiological mechanisms, some recent models have hypothesized that interval timing may rely on neural networks specifically related to the task, in addition to core general timing networks (Buhusi and Meck, 2005; Dallérac et al., 2017; Díaz-Mataix et al., 2014; Ivry and Spencer, 2004; Lusk et al., 2016; Matell and Meck, 2004; Tallot et al., 2020). One may thus ask to what extent temporally modulated behavior differs depending on the use of instrumental *vs.* Pavlovian, appetitive *vs.* aversive tasks, as the neural circuitries underlying these tasks may differ (Cain and LeDoux, 2008; Hall, 2002). Differences in some aspects of temporal behavior between tasks could indicate whether they rely on common or different neural clocks.

Interval timing processes have been studied mainly using instrumental appetitive tasks, and to a lesser extent Pavlovian tasks. The latter facilitates the comparison of temporal behaviors in the expectancy of events of different valences, as the subject can learn that a conditioned stimulus (CS) predicts the arrival of an aversive (e.g., shock) or appetitive (e.g., food) unconditioned stimulus (US), at a fixed time after the CS onset, independently of the subject's behavior. Rat's temporal behavior in both appetitive and aversive Pavlovian conditions conforms to the well-known rules described in an appetitive instrumental setting: (1) When non-reinforced Probe trials are introduced in a partial reinforcement

schedule (peak interval, PI, task), the averaged responding follows a typical Gaussian shape curve, whether the animal is expecting an electric shock (potentiated startle response, Davis et al, 1989; conditioned suppression of lever pressing for food, Meck and MacDonald, 2007; Boulanger-Bertolus et al., 2015; Tallot et al., 2016; Dallérac et al., 2017), or a food delivery (head entries in a food magazine, Tam et al., 2013; Tam and Bonardi, 2012a). (2) The distribution of conditioned responding follows the scalar property of time (i.e., time precision proportional to the estimated timed interval), as curves from different CS-US time intervals superimpose well when rescaled on a normalized time axis (Kirkpatrick and Church, 2000; LaBarbera and Church, 1974; Tallot et al., 2016). (3) Behavior in individual trials exhibits a three-state pattern, corresponding to a binary response pattern on individual trials (i.e., stable rates of responding transitioning from a low level of responding to a high level and back to a low level with no intermediate rates). The three-state pattern identifies start and stop times and has been interpreted as defining a temporal window where the current time is judged as similar to the reference memorized time of US arrival (Gibbon and Church, 1990; Tallot et al., 2016).

The assessment of underlying clock mechanisms, and in particular the potential working memory for time, has often been done in instrumental tasks using a Gap procedure, i.e., a brief interruption in the to-be-timed stimulus (Roberts and Church, 1978; Roberts et al., 1989b). Depending on the length of the gap and its position in the to-be-timed stimulus, the time at which the response peaks (peak time) is shifted in time to an extent that is interpreted as reflecting the duration left in working memory when the gap terminates. In reference to SET, three different clock modes have thus been defined (Cabeza de Vaca et al, 1994; Roberts, 1981; Roberts & Church, 1978): (1) the 'Run' mode, in which the switch stays closed during the gap and no shift in temporal behavior is observed; (2) the 'Stop' mode, in which the switch opens during the gap and the accumulated time before the gap is retained in working memory, resulting in a shift in temporal behavior equal to the gap duration; (3) the 'Reset' mode, in which the switch opens during the gap, but the value in working memory is back to zero. Interestingly, Cabeza de Vaca et al. (1994) found graded effects when testing different gap locations and durations in pigeons, with peak time indicating shifts between 'stop' and 'reset' predictions. They suggested that such graded shifts were consistent with the decay of subjective time stored in working memory that occurred during the gap. However, in conditions reducing ambiguity between the gap and the inter-trial interval, only a stop has been observed, even for long gaps (Kaiser et al, 2002). Results in rats are also mixed. Indeed, Buhusi and Meck (2007) reported a graded effect of gap parameters in an instrumental appetitive procedure, whereas Orduña et al. (2008) did not find the same result in a similar experimental design. The major difference between these experiments was the presence of three gap durations in the experiment

of Buhusi and Meck (2007) to test the effect of gap duration, whereas Orduña et al. (2008) tested only the position effect of a single gap duration. Nevertheless, other experiments testing only the effect of duration of a gap found a graded effect (Buhusi et al., 2005; Buhusi and Meck, 2000). In Pavlovian conditioning, the effect of a gap during the CS has been far less studied. To our knowledge, in the appetitive condition, only two studies have tested the effect of a gap during the CS. Tam and Bonardi (2012a) used a single gap in rats and found a shift in peak time between 'stop' and 'reset'. Tam et al. (2013), testing three different gap durations starting at the same position after CS onset, found a graded effect with 'run' behavior for shortest gaps and 'stop' behavior for the longest gap. Moreover, this experiment showed that the behavior evolves with trial number (the more trials, the bigger the shift observed). The only experiment testing the effect of a gap during the CS on temporal behavior in an aversive condition reported a shift in behavior reflecting a 'stop' mechanism (Tallot et al., 2016). Thus, the question remains whether the effect of a gap differs between appetitive and aversive conditions in Pavlovian conditioning, which could give some clues of where neural clock mechanisms may differ, if they do.

The present study aimed at comparing the impact of different gaps in Pavlovian appetitive and aversive conditioning in rats. We designed a procedure for assessing temporal behavior in both conditions in the same animal. While a 60-s tone with a given frequency was followed by delivery of chocolate pellets in a magazine 20s after the tone onset, another tone frequency was followed by the delivery of a mild foot-shock, in separated sessions. We analyzed timing processes underlying temporal expectancy of the US through the duration of head entry in the chocolate pellet magazine (appetitive condition) and conditioned suppression of lever pressing for food (aversive condition), both for the mean response level function and individual trial behavior. We then characterized the effects of three gap types inserted in different trials of the same session to assess the effect of duration and position of gaps during the CS.

II. Material and Methods

a. SUBJECTS

The experiment was carried out on twenty-three adult male Sprague-Dawley rats (Envigo, initial weight 290-300g approximatively, France). The experiment was conducted with the accordance of the European Communities Council Directive (2010/63/EU Council Directive Decree) and the Paris-Centre et Sud Ethical Committee (CEEA N◦59). Rats were housed by four in Plexiglas cages under a 12/12h light-dark cycle (7:30 am-7:30 pm) with controlled temperature (21 ± 2°C) and hygrometry (55 ± 5%). Cages were enriched with red tunnels, wood sticks and two types of litter. Food was restricted for a reduction of weight to 85% of the free-feeding weight; water was present ad libitum. Sessions were conducted 6 days a week.

b. APPARATUS AND STIMULI

Eight operant boxes (30 x 25 x 30 cm, Coulbourn instrument, USA) were used, each equipped with a shock grid floor, a red house light, a speaker, one retractable lever, and two feeding magazines. One magazine next to the lever dispensed grain-based pellets (45 mg, BioServ) and the other magazine, placed on the opposite wall, dispensed sucrose pellets (chocolate flavor, 45mg, BioServ). Two tones were used (3 or 7 kHz, 15 dB above the background) as conditioned stimuli (CS), one tone predicted two sucrose chocolate-flavored pellets and the other predicted a mild foot-shock (0.3-0.5 mA, 0.5 seconds) as unconditioned stimuli (USs). Operant boxes were placed in sound attenuated enclosures with a ventilation fan (60 dB background). Protocols were controlled by Graphic State software 3.03 (Coulbourn instrument, USA).

c. PROTOCOL DESIGN

- Instrumental training (10 sessions)

First, one session of magazine training was conducted for each food dispenser: grain-based (aversive condition) and sucrose-based (appetitive condition), during which 15 pellets were delivered at variable intervals (40s, 60, 80s, randomly chosen). Next, one or two sessions on a continuous reinforcement schedule were run, during which each lever press triggered the delivery of one grain-based pellet as a reward. When the criterion of 60 lever presses in 30 minutes, or less, was reached, a variable-

interval schedule was run for 10 sessions (VI, 1-60s range). On average, rats realized 45 ± 4.82 lever presses per minute at the end of the training.

- Pavlovian conditioning under Fixed-interval training (FI – 23 sessions)

Rats were trained in two successive Pavlovian conditioning sessions per day, one appetitive and one aversive, with a 10-min break in a cage with water between them. Which CS tone frequency preceded the appetitive or the aversive US was counterbalanced between rats. For each of the two conditions, a total of 12 trials was given, one trial consisting of the presentation of 60s of CS with the US delivery at 20s after CS onset. Trials were presented with a variable inter-trial interval (ITI) of 3 minutes on average (130s, 150s, 170s, 190s, 210s, and 240s); the same ITI distribution remained in effect for all the following phases until the end of the experiment. During the appetitive sessions, the lever was retracted. During the aversive sessions, the lever was extended and the VI schedule was maintained throughout the session. The intensity of shock was modulated individually, depending on the mean suppression ratio (if the suppression ratio was <0.7, the shock was increased by 0.05mA, with a maximum of 0.5mA). At the end of this training phase, the intensity of shock remained constant for the rest of the experiment.

- Peak-interval training (PI – 23 sessions)

Following the FI protocol, Probe trials were added in a PI training protocol in both appetitive and aversive sessions. Probe trials consisted of the presentation of the CS only (60-second tone). Each session was composed of 12 reinforced trials (CS+US) and 8 Probe trials (CS only). The presentation order of trials was randomized, with no more than 3 successive trials of the same type.

- Gap testing (23 sessions)

In addition to reinforced trials (12 per session) and Probe trials (2 per session), Gap trials (6 per session) were inserted. Three different gaps were used, to compare the effect of duration and position of the gap. In “Early” Gap trials, the CS was presented for 5 seconds, paused for 5 seconds, and then resumed for 50 seconds. In “Late” Gap trials, the CS was presented for 10 seconds, paused for 5 seconds, and then resumed for 45 seconds. Finally, in “Long” Gap trials, the CS was presented for 5 seconds, paused for 10 seconds, and then resumed for 45 seconds. As for Probe trials, Gap trials were not reinforced.

d. DATA ANALYSIS

Only Probe and Gap trials were analyzed for the 23 PI sessions and the 23 Gap sessions in the two conditions. Behaviors (lever-press and head entry) were recorded as timestamped events with 20-ms precision. In the aversive condition, the number of lever presses for each one-second time bin was calculated during the pre-CS period (20s) and the entire duration of the CS (60s). The mean suppression ratio was then calculated for each rat with the following formula: $y = 1 - [b/(a + b)]$, where b represents the mean number of presses for each bin (1s) of the CS, and a the mean number of presses per bin during the pre-CS period. A suppression ratio of 0.5 represents no suppression, whereas a ratio of 1 represents complete suppression. A minimum suppression ratio of 0.7 (mean during the first 20s of CS) was determined as a criterion to include a given rat in the analysis. For Probe trials, the mean suppression curve of each rat was fitted with a Gaussian function with a ramp using Peakfit 4.12 Software. The following formula was used: $y = A3 \times \exp(-0.5(\frac{x - A1}{A2})^2) + A4 \times (x - A1) + A0 - 0.5$. A0 represents the basal level of suppression, A1 the center of the function (peak time), A2 the standard deviation (width), A3 the value of the peak and A4 the slope of the ramp. The same formula was used for Gap trials, in addition to a Gaussian (Amplitude) curve for the pre-gap period. The formula of this Gaussian was $y = A0 \times \exp\left[-\frac{1}{2}(\frac{x-A1}{A2})^2\right]$. A0 represents the amplitude of the curve, A1 the center and A2 the width.

In the appetitive condition, the duration of head-in was calculated (from timestamps of head entry and head exit from the chocolate pellet magazine) per 1s bin (during 20s pre-CS + 60s CS), for each trial, using a Power Basic program. A minimum ratio of 2.5 (mean during the first 20s of CS/ mean of the 20s pre-CS) was fixed as a criterion to include a given rat in the analysis. As in the aversive condition, the averaged curve of each rat was fitted with a Gaussian function with a ramp, using Peakfit 4.12 software. The following formula was used: $y = A3 \times \exp(-0.5(\frac{x - A1}{A2})^2) + A4 \times (x - A1) + A0$. Furthermore, a Gaussian (Amplitude) curve was also added for Gap trials.

To determine the behavior during individual Probe trials, we fitted a three-state model on each trial, which delimits start and stop times (Gibbon and Church, 1990). In SET, the start time represents the moment when elapsed time becomes similar enough to the expected arrival of the US, and the stop time when it becomes too dissimilar as time goes on. Empirically, as described in Tallot et al., 2016, start time in the aversive condition represents the start of the suppression (reduction in lever pressing) and the stop time the termination of the suppression (increase in lever-pressing). In our appetitive task, start time was determined as an increase in duration of head entry in the chocolate pellet feeder magazine and the stop time as a following decrease in its duration. Using a Power Basic program, we performed a regression analysis of each trial to determine the proportion of variance *(η^2)* accounted for by the three-state pattern on each trial (described in Aum et al., 2004 and used in Tallot et al., 2016). As in Tallot et al., 2016, the data were divided into three categories. First, the "Early onset" trials, where a start time could be measured only when the pre-CS period was included in the analysis. The search for start began 1s after the start of the CS, with a minimal duration of 4 seconds. This category represents trials for which the start time can be found very soon after the CS onset, and thus more controlled by the CS onset than the time at which the US is expected to arrive. The second category was determined as "Late onset" trials, found when the analysis was restricted to the CS period only. This category represents trials for which the start time was later in the trial, and thus presumably more under temporal control. Finally, in a third category were the remaining trials which could not be fitted with a 3-state pattern, the "None" trials. For each animal, the median and interquartile range for the start, the stop and the spread (variability estimate; spread = stop - start) were calculated.

A total of 14 out of the 23 rats was included in final analysis. Six rats presented a head-in duration ratio <2.5, one rat a suppression ratio <0.7 and two rats had the two ratios below the criterion. Group data (mean ± SEM) were subjected to normality test (Shapiro-Wilk). Then, *t*-test and the Cohen's *d* (effect size factor) were calculated (application of the Wilcoxon signed-rank test if nonnormality were indicated), or Repeated measures ANOVA with the partial eta-squared (η_p^2) were performed (JASP 0.12.2), with an alpha level of .05. For the Repeated Measures ANOVA, the Greenhouse-Geisser test correction was applied when the condition of sphericity was not met.

III. Results

a. Temporal behavior with Probe trials

- Mean behavior in both conditions

The animals showed a temporal pattern behavior in both appetitive and aversive conditions (Fig.2.1A). In the aversive condition, the mean suppression ratio peaked anticipatorily with regard to the programmed time of US delivery (20s). In contrast, in the appetitive condition, the mean head-in duration increased in the same manner but peaked close to the programmed moment of the US. Determination of the peak time (Fig.2.1B) showed a significant difference between the two conditions (aversive: 15.19s ± 0.48; appetitive: 20.47 sec ± 0.58; $t(13)$=7.2, p<0.001, d=1.916), with a significant difference from the FI value (20 sec) in the aversive condition (t(13) = -10.302, p<0.001, d=8.707), but no significant difference in the appetitive condition (t(13) = 0.839, p=0.417, d=9.704). The width (Fig.2.1C) was significantly larger in appetitive (12.16 sec ± 0.93) than in aversive (9.38 sec ± 0.52) condition (t(13)=-3.15, p=0.008, d=-0.841). No significant difference in the Weber fraction (Coefficient of Variation = width/peak time) was found between conditions (Fig. 2.1D; aversive: 0.62 ± 0.04; appetitive: 0.60 ± 0.05; (t(13)=0.22, p=0.832, d=0.058), suggesting that the behavioral difference between conditions was sustained by a scalar process, with anticipation in the aversive condition under temporal control.

- Trial by trial analysis

To characterize the behavior in individual trials, the analysis of the three-state pattern was undertaken for each condition. As in Tallot et al., 2016, a visual analysis of raster plots in the aversive condition showed a period of decreased lever-pressing framing the moment of the US arrival. Conversely, in the appetitive condition, the time passed in the chocolate pellet feeder magazine increased relatively rapidly after the CS onset and maintained a steady-state level for several seconds until after the estimated US arrival (Fig.2.2A, top four panels as individual examples). The behavior modulation before and after the expected time of US arrival is clearly visible when behavior for each trial was realigned to the start time or the stop time as t0 (Fig. 2.2A, two lower panels). In the aversive condition, the number of lever-presses was superior to 0.5 per second and peaked before t0, to drop suddenly and stay low afterward. In contrast, for the realignment around the stop time, a drastic increase in lever pressing was observed afterward.

Concerning the duration of head entry in the chocolate pellet magazine, a mirror image pattern was observed, with an abrupt increase at start time and decrease at stop time.

As in Tallot et al, 2016, we determined three categories of behavior with the 3-state analysis (fig.2.2B). Globally, the behavior was equally distributed among the three categories in the aversive condition, whereas the majority of trials were of the 'Late onset' type in the appetitive condition. A two-way Repeated Measures ANOVA showed no significant effect of US-condition ($F(1,13)<1$), a significant effect of category ($F(1.36,17.70)=47.7$, $p<0.001$, $\eta^2_p=0.79$) and a significant condition x category interaction ($F(2,26)=28.82$, $p<0.001$, $\eta^2_p=0.69$). A Bonferroni multiple post-hoc comparison showed a significant difference between conditions for 'Early onset' ($p<0.001$) and 'Late onset' ($p<0.001$) trials, but no difference between conditions for 'None' trials ($p=0.640$). However, when the behavior (rate, head-in duration) was averaged within each category, animals showed a typical temporal pattern in all types of trials in the aversive condition (supplementary figure 2.1, left panel), whereas a typical temporal pattern was evident only for 'Late onset' trials in the appetitive condition, which suggests that there was some temporal control in the majority of trials in both conditions.

The analysis of start time, stop time, and spread of 'Late onset' trials in both conditions (Fig.2.2C) showed a significant difference for the start time (W=89.0, $p=0.003$), with an earlier start time for the aversive condition. The stop times did not differ significantly between conditions ($t(13)=0.36$, $p=0.73$). The spread was significantly different between conditions ($t(13)=-6.07$, $p<0.001$, $d=-1.62$), with a smaller value for the appetitive condition. The assessment of correlations between start-stop, start-spread and stop-spread is reported in supplementary table 2.1. As in Tallot et al., 2016, in the aversive condition, positive correlations were found between start and stop ($r=0.32$, $p<0.0001$), and between stop and spread ($r=0.32$, $p<0.0001$), and a negative correlation was found between start and spread ($r=-0.66$, $p<0.0001$). In the appetitive condition, a positive correlation was found between start and stop ($r=0.54$, $p<0.0001$), and a negative correlation between start and spread ($r=-0.73$, $p<0.0001$) as in Brunner et al., 1997. No correlation was found between stop and spread ($r=0.04$, $p=0.35$). The analysis of the interquartile range indicated that the start time was significantly more variable between trials in the appetitive condition than in the aversive one ($t(13)=4.38$, $p<0.001$, $d=1.17$), but that the variability did not differ significantly between conditions for the stop time ($t(13)=-0.84$, $p=0.42$) and the spread ($t(13)=-0.9$, $p=0.39$) (Fig.2D).

b. CHARACTERIZATION OF BEHAVIOR DURING GAP TRIALS

As expected, in both conditions, the introduction of a gap during the CS provoked a shift in temporal behavior to the right, the amount of which depending on the position and the duration of the gap (Fig.2.3A). Peak time shift magnitude was calculated as the difference between the peak time during Gap trials and the peak time during Probe trials (Fig.2.3B). A two-way repeated measures ANOVA showed no significant effect of condition ($F(1,13)=4.31$, $p=0.058$, $\eta_p^2=0.249$**),** a significant effect of Gap type ($F(2,26)=19.74$, $p<0.001$**,** $\eta_p^2=0.60$) and a significant condition x Gap type interaction ($F(1.27, 16.6)=12.08$, $p=0.002$, $\eta_p^2=0.49$). A Bonferroni multiple post-hoc comparison indicated a significant difference between conditions for the 'Early' gap ($p=0.025$), with a bigger shift to the right in the appetitive condition. No significant difference was obtained between the two conditions for the 'Late' gap ($p=0.665$) or the 'Long' gap ($p=1.00$). A calculation of ratios for the width of curves (width gap/width Probe) (supplementary figure 2.2) and for peak rate (peak rate gap/peak rate Probe) (supplementary figure 2.3) did not reveal any significant interaction between condition x Gap type ($F(2,26)=2.49$, $p=0.103$, $\eta_p^2=0.16$ for width ratio and $F(1.27, 16.47)=0.18$, $p=0.730$, $\eta_p^2=0.014$ for peak rate ratio).

We tested which rule the behavior may have followed during the Gap trials, and whether the gap produced a differential effect depending on the position and length of the gap during the CS. In the aversive condition (Fig. 2.3C), A repeated measures ANOVA indicated a 'Gap type' effect ($F(2,26)=40.15$, $p<0.001$, $\eta_p^2=0.755$). The Bonferroni multiple post-hoc comparison indicated significant differences between all pairs of comparisons, showing that the peak time of the 'Long' gap was greater than that of the 'Late' gap ($p<0.001$), which was greater than that of the 'Early' gap ($p=0.004$). These results point to a graded effect of the gap on the temporal behavior depending on the position and duration of the gap. When contrasting the peak time in each condition against a predicted peak time under 'Run', 'Stop' or 'Reset' modes, we found that rats adopted a behavior between 'Run' and 'Stop' when a gap was inserted 'Early' in the CS, whereas a 'Late' gap induced a 'Stop' mode behavior. Finally, a 'Long' gap induced a behavior between 'Run' and 'Stop' (see table 2.2 for statistical results).

In the appetitive condition, a repeated measures ANOVA indicated no significant Gap type effect ($F(2,26)=1.670$, $p=0.208$, $\eta_p^2=0.114$), indicating no graded effect. Analyzing the strategy used, 'Early' and 'Late' gaps induced a 'Stop' mode behavior, whereas a 'Long' gap induced a behavior between 'Run' and 'Stop' (see table 2.3 for statistical results).

IV. Discussion

In this experiment, we have shown that temporal behavior patterns differ between aversive and appetitive conditions. A premature peak time was observed in the aversive condition, an anticipatory effect that was under temporal control as the Weber fraction was similar to the one obtained in the appetitive condition. Individual trial analysis, through the three-state pattern of behavior, showed a difference for the start time, both in its median value and inter-trial variability, between the two conditions. However, despite an earlier start time response in the aversive condition, the stop time was similar to the one in the appetitive condition. The insertion of gaps induced, as expected, a shift to the right for the response curve in both conditions. However, the effect of the gap differed depending on the condition, the position, and the length of the gap, with a graded effect observed only in the aversive condition, indicating a potential difference in the working memory functioning.

The anticipatory peak time observed here in the aversive condition confirms previous results using various behavioral measures (Drew et al., 2005; Meck and MacDonald., 2007; Tallot et al., 2016). This result raises the question of the process implicated in the premature expectancy in the aversive condition. A previous report mentioned an anticipatory peak-time in an appetitive condition where two instrumental timing tasks were superimposed (Meck and MacDonald, 2007). These authors hypothesized an earlier return to the baseline task as soon as the criterion was passed, resulting in the observed anticipatory result. In contrast, when a single task is used in appetitive situations, peak time is typically close to the FI value, whether in a Pavlovian (our present results; Kirkpatrick and Church, 2000; Tam et al., 2013; Tam and Bonardi, 2012b) or instrumental (e.g., Meck, 1984) tasks. However, an anticipatory peak time was also observed in a simple Pavlovian aversive task in goldfish (Drew et al., 2005). Furthermore, the quality of the CS, such as its frequency or intensity, is known to influence the conditioned response, including its temporal characteristics, in particular at CS onset (Zielinski and Walasek, 1977; Boulanger-Bertolus et al, 2015). Our analyses comparing both appetitive and aversive conditions in the same animal permitted the demonstration that the difference observed in the temporal behavior was accompanied by an earlier start time in the aversive condition, with no difference in stop time. Thus, the anticipatory peak time in the aversive condition in our study was unlikely due to a sooner return to baseline in the double-task situation, but more likely related to the aversiveness of the situation. Boulanger-Bertolus et al. (2015) suggested that temporal behavior in an aversive conditioning may reflect the sum of two response patterns, one related to the onset of a CS with acquired aversiveness, and the other related to temporal conditioning, the combination of which results in a premature peak time. Our individual trial analysis here revealed that the

proportion of ‘Late onset’ trials in the aversive condition - similar to that previously reported (Tallot et al. 2016) - was lower (41%) than in the appetitive condition for which approximately 80% of trials were in the ‘Late onset’ category. Nevertheless, the shapes of the mean curves followed a temporal pattern for allthree categories in the aversive condition, whereas only the trials in the ‘Late onset’ category showed temporal control in the appetitive condition (supplementary figure 2.1). These observations concur with the dual-process hypothesis applicable to an aversive cue, and consistent with the variable response pattern observed under that condition, while a single temporal process dominates behavior in the appetitive condition.

Another difference between aversive and appetitive conditions was observed during the Gap procedure. While in both conditions all gaps induced a shift to the right compared to behavior during Probe trials, the magnitude of the shift differed depending on the duration and location of the gap in the aversive condition only, with a larger shift after a longer gap and a later gap as previously reported in a parametric appetitive instrumental study (Cabeza de Vaca et al., 1994). The lack of a graded effect in the present appetitive condition is in accordance with Orduña et al's (2008) experiment, but in opposition to Tam et al.’s (2013) observations. Some authors (Buhusi et al., 2005; Zentall and Kaiser, 2005) have proposed that the magnitude of the gap effect may depend on the relative salience of the gap, that is, the more intense the stimulus is, the more salient the gap would be, and the greater the memory decay of the pre-CS duration would be. Such a hypothesis may explain discrepant results in the literature, as well as between conditions in our experiment. Although CS physical characteristics were the same in both conditions, the emotionally acquired salience value through conditioning likely differed, with a weaker value in the appetitive than in the aversive condition, to the extent that little loss of memory of the pre-gap duration was induced in the appetitive case whatever the gap properties. As the present study utilized a within subject manipulation of US, a contrast effect may have further reduced the salience in the appetitive condition relative to the aversive condition.

Nevertheless, even though the existence of a graded effect in our aversive condition is suggestive of a memory decay mechanism during the gap, the observed behavior never followed a ‘Reset’ rule, nor even fell between ‘Stop’ and ‘Reset’, in contrast to the literature (Buhusi, 2003; Buhusi et al., 2005; Cabeza de Vaca et al., 1994; Meck, 1984). As previously proposed by Buhusi et al (2006), one parameter that may control the observed behavior is the proportion of time the gap takes with respect to the FI (Buhusi et al., 2006). A previous report showed that a gap of 1/5 of the FI duration induced a ‘Stop’ behavior in a Pavlovian aversive conditioning in rats (Tallot et al., 2016). In the present study, although the longest gap was larger in proportion (1/3 of FI duration), we did not observe a behavior shift beyond ‘Stop’. An

alternative explanation relates to the sensory property of the to-be-timed stimulus, as suggested by Orduña and Bouzas (2011) who reported a 'Stop' behavior for gaps introduced during an auditory stimulus, but a 'Reset' behavior for gaps introduced during a visual stimulus. According to these authors, hearing being a fundamental modality for rats, it is possible that the memory decay for this modality could be weaker than for other modalities (Orduña and Bouzas, 2011). However, an important observation is the behavior between 'Run' and 'Stop' that we consistently observed in 'Early' and 'Long' conditions. According to the SET model (Gibbon, 1977), the gap effect can be influenced by the switch latency, which controls the number of clock pulses transferred to the accumulator (Church, 1984; Maricq et al., 1981; Meck, 1983). Different factors, such as arousal or emotional value, can influence switch latency (Lejeune, 1998; Zakay, 2000; Zakay and Block, 1995, 1996). To account for a behavior closer to 'Run' than to 'Stop', one may hypothesize that latency may have been longer in opening the switch at the onset of the gap than in closing the switch at the offset of the gap, thus reducing the absolute duration of the gap at the functional level. The emotional value acquired by the CS, likely higher than the one triggered by the gap, would then produce a difference between switch latencies. Thus, a combination of two sources of influence, a difference in switch opening/closing latencies and memory decay during the gap, may have resulted in the observed behavior in the aversive condition.

In sum, the present results reveal several differences in timing between aversive and appetitive conditions. First, the effects of gap insertion point to potential differences in switch opening/closing latencies and in the rate of temporal working memory decay during the gap. Second, peak time was earlier in the aversive condition, which may reflect multiple factors contributing to behavior in that condition. Finally, start times, but not stop times, differed between conditions, suggesting that the former timing mechanisms may rely on separate brain networks, whereas a common network may sustain the latter whatever the context.

Acknowledgements

This work was supported by ANR grants awarded to Valérie Doyère and Sylvia Wirth

Figures

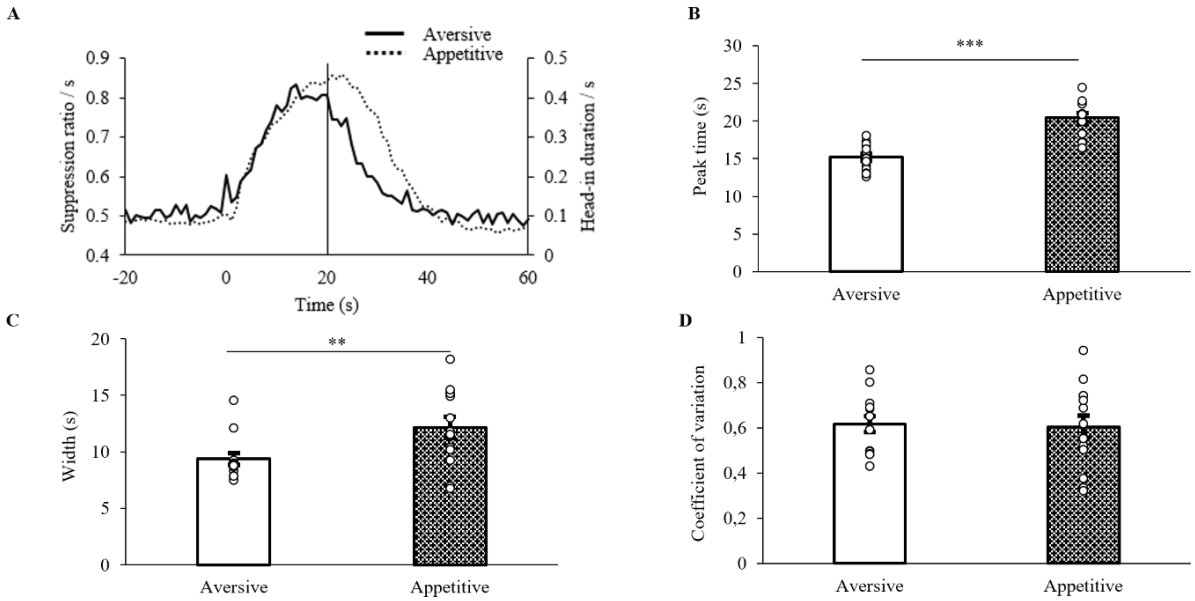
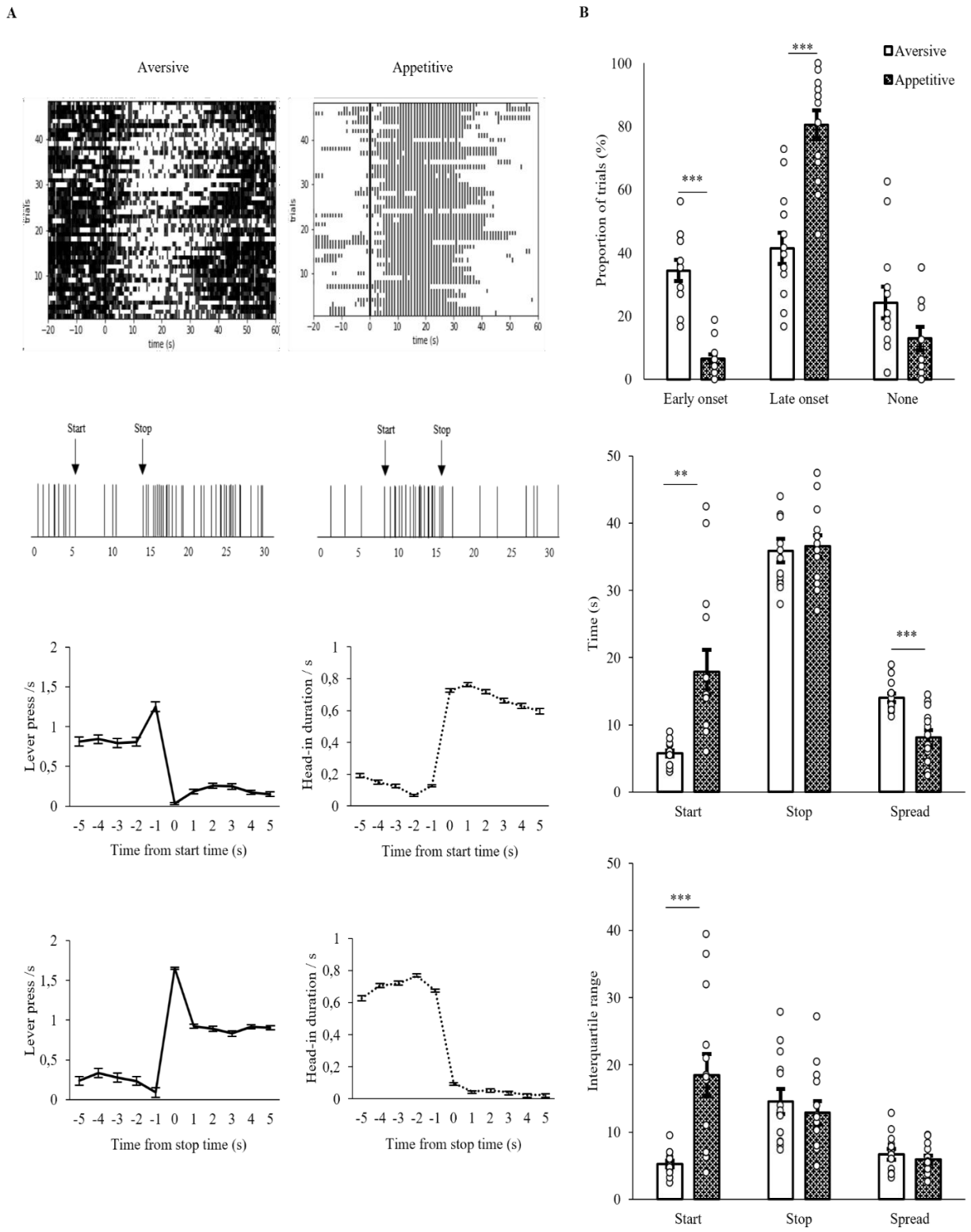


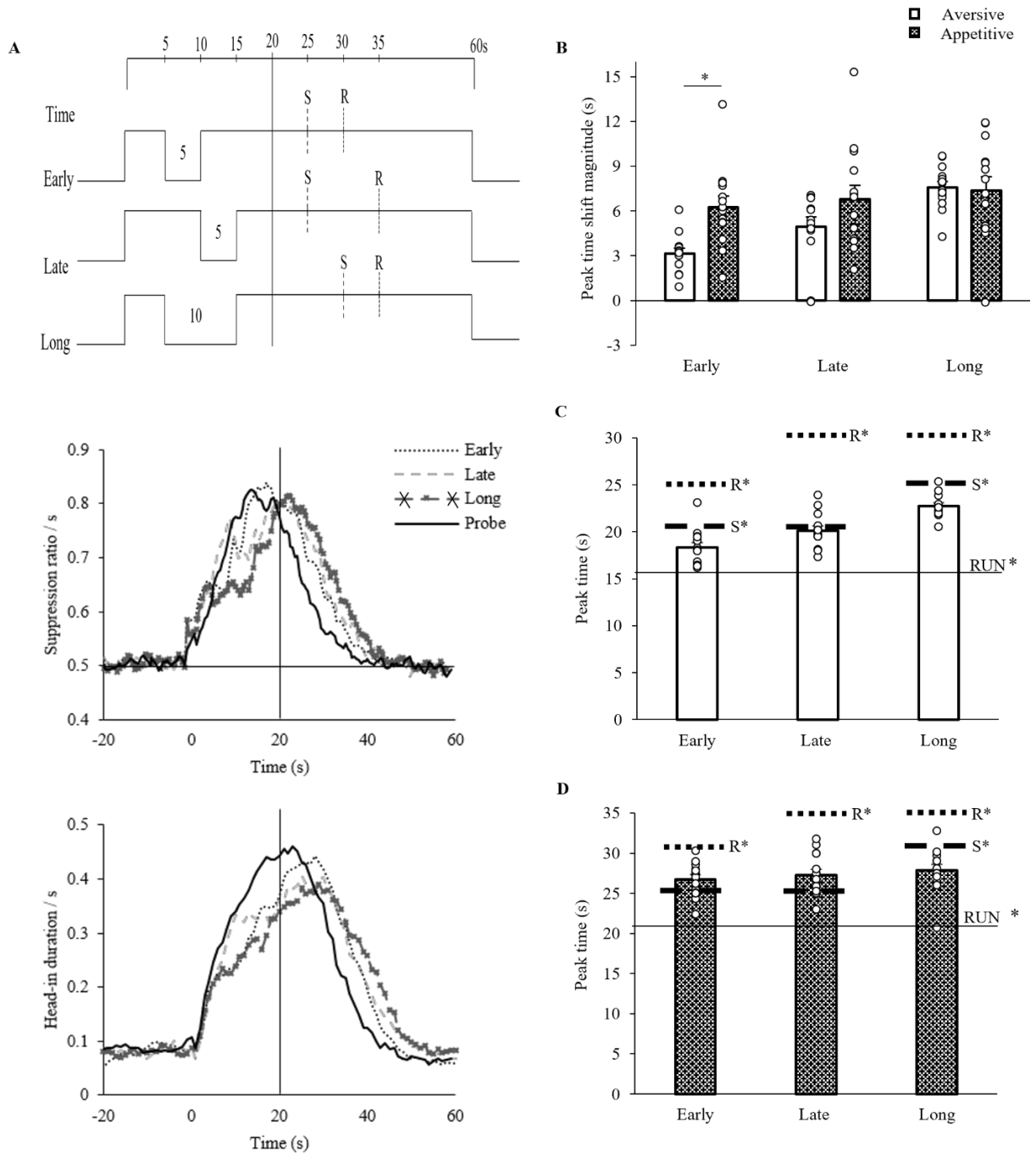
Figure 2.1: Characterization of the temporal behavior in aversive and appetitive conditions during Probe trials.

*(A) Mean temporal curves across time for each condition. The behavior was evaluated by suppression ratio per second in the aversive condition (solid line) and by the head-in duration in chocolate pellet magazine per second in the appetitive condition (dotted line). Black vertical bar indicates the FI value. Mean ± SEM and individual data (each dot represents one rat) for the peak time (B), the width (C) and the coefficient of variation (D). ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$.*


A
Aversive
Appetitive
trials
time (s)
Start
Stop
Lever press /s
Head-in duration / s
Time from start time (s)
Time from stop time (s)
B
Aversive
Appetitive
Proportion of trials (%)
Early onset
Late onset
None
Time (s)
Start
Stop
Spread
Interquartile range
***
**

<u>Figure 2.2:</u> Characterization of the temporal behavior through individual trial analysis in aversive and appetitive conditions.

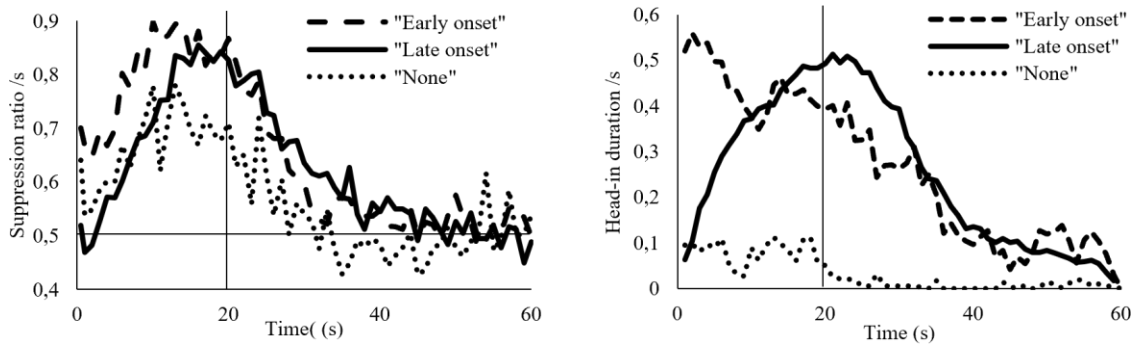
*(A) Top, examples of raster plot representing all Probe trials across time for one rat in both conditions. In the aversive condition, each bar represents one lever press. In the appetitive condition, each bar represents a moment in the chocolate pellet magazine. The large vertical black line represents the CS onset. Below, representation of one trial in both conditions to illustrate the start and stop moments. Bottom, representations of the mean (± SEM) of lever pressing (in aversive) or head-in duration (in appetitive) when realigned to the start and the stop time (t=0). (B) Proportions of the 3 categories of trials ('Early onset', 'Late onset' or 'None') for each condition with mean (±SEM) and individual rat data (each dot represents one rat). (C) Mean (± SEM) and individual median data of start, stop, and spread times. (D) Mean (± SEM) and individual median data of interquartile range of each measure. ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$*


A
5 10 15 20 25 30 35 60s
Time
Early
Late
Long
S R
5
10
B
Aversive
Appetitive
Peak time shift magnitude (s)
Early
Late
Long
C
Peak time (s)
R*
S*
RUN *
D
Suppression ratio / s
Time (s)
Early
Late
Long
Probe
Head-in duration / s

<u>Figure 2.3:</u> Characterization of the temporal behavior during Gap trials.

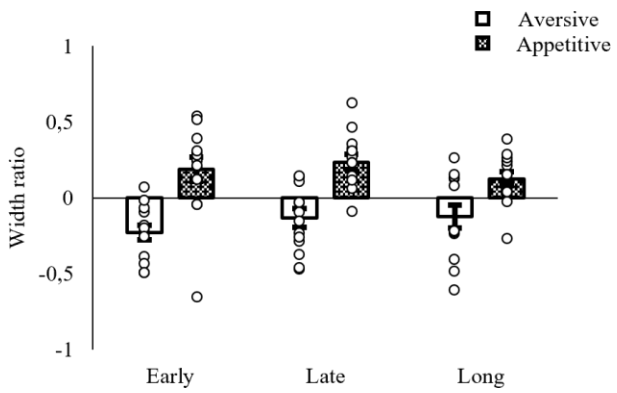
(A) Top, diagram of the GAP protocol. The first line represents a time scale of the 60-s CS. For each Gap paradigm ('Early', 'Late' and 'Long'), the gap in the CS is represented with its duration. The vertical solid line indicates the CS-US interval value, 20s (i.e., 'RUN' behavior). In each GAP paradigm, times corresponding to 'Stop' (S) and 'Reset' (R) behaviors are indicated by dashed and dotted lines, respectively. Below, representation of the averaged curves for all rats of suppression ratio per second in the aversive condition and the head-in duration in chocolate pellet magazine per second in the appetitive condition, during the Probe trials and three types ('Early', 'Late', 'Long') of Gap trials. The black vertical line represents the FI value. (B) Mean (± SEM) and individual rat data (each dot represents one rat) peak time shift magnitude in seconds for Gap trials as compared to Probe trials for both conditions. (C) Mean (± SEM) and individual rat data (each dot represents one rat) peak time value for the Gap trials in the aversive condition. (D) Same as (C) for the appetitive condition. For both conditions, Run represents a significant difference from the 'Run' behavior, S* represents a significant difference from the 'Stop' behavior mode, and R* a significant difference from the 'Reset' behavior. ** p < 0.01 and *** p < 0.001.*

<u>Supplementary figures</u>



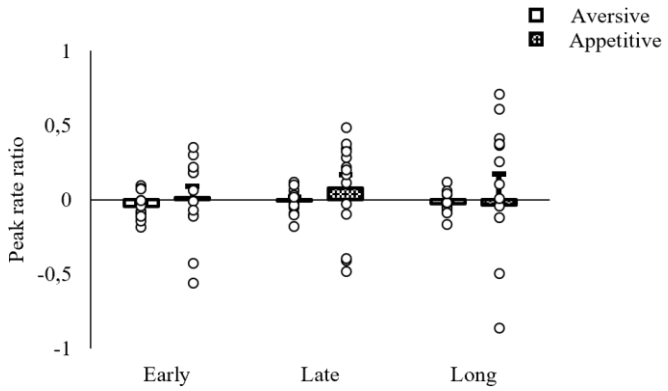
<u>Supplementary figure 2.1:</u> Characterization of the behavior in aversive (left) and appetitive (right) conditions

The vertical black line represents the FI value. For both conditions, the behavior has been assigned to three categories ('Early onset', 'Late onset' or 'None'), as defined through the three-state-pattern behavior (see text). If the pre-CS time needed to be included, the behavior was classified as 'Early onset'. If a start time could be found while analyzing only the CS duration, the behavior was classified as 'Late onset'. Finally, if no start time could be found, the behavior was classified as 'None'.



<u>Supplementary figure 2.2:</u>

Mean (± SEM) and individual rat data (each dot represents one rat) for width ratio (width gap/width probe) for each gap ('Early', 'Late' or 'Long) in each condition (aversive and appetitive).



<u>Supplementary figure 2.3:</u>

Mean (± SEM) and individual rat data (each dot represents one rat) for peak rate ratio (peak rate gap/peak rate Probe) for each gap ('Early', 'Late' or 'Long) in each condition (aversive and appetitive).

	Aversive condition	
	r	*p*
Start/Stop	0.32	<0.0001
Start/Spread	-0.66	<0.0001
Stop/Spread	0.32	<0.0001
	Appetitive condition	
Start/Stop	0.54	<0.0001
Start/Spread	-0.73	<0.0001
Stop/Spread	0.04	0.354

Table 2.1:

Correlations between start and stop, start and spread, or stop and spread for Probe trials in aversive and appetitive conditions. Normality is not respected here, so the Spearman analysis was chosen. 'r' represents the correlation coefficient and 'p' represents the p-value.

Table 2.2

Aversive condition			
	t	*p*	*d*
early-run	-6.556	<0.001	-1.752
early-stop	-5.465	<0.001	-1.461
early-reset	-20.257	<0.001	-5.414
late-run	-10.276	<0.001	-2.746
late-stop	-0.094	0.926	-0.025
late-reset	-16.201	<0.001	-4.33
long-run	-15.76	<0.001	-4.212
long-stop	-6.319	<0.001	-1.689
long-reset	-19.366	<0.001	-5.176

Table 2.3

Appetitive condition			
	t	*p*	*d*
early-run	-8.52	<0.001	-2.25
early-stop	1.738	0.106	0.465
early-reset	-5.215	<0.001	-1.394
late-run	-9.124	<0.001	-2.438
late-stop	1.92	0.07	0.513
late-reset	8.914	<0.001	-2.382
long-run	-9.93	<0.001	-2.654
long-stop	-2.927	0.012	-0.782
long-reset	-8.492	<0.001	-2.27

Tables 2.2 and 2.3:

Determination of the behavior adopted with the different gaps in aversive condition (table 2.2) and appetitive condition (table 2.3). Tables reports t-test value, p-value and Cohen's d value of the difference between 'Early', 'Late' or 'Long' gap and 'Run', 'Stop' or 'Reset' behavior.

References

Aum, S.W., Brown, B.L., Hemmes, N.S., 2004. The effects of concurrent task and gap events on peak time in the peak procedure. Behav. Processes 65, 43–56. https://doi.org/10.1016/S0376-6357(03)00152-9

Brunner, D., Stolovitzky, G., Fairhurst, S., Gibbon, J., 1997. Mnemonics for variability: Remembering food delay. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 23, 68–83. https://doi.org/10.1037/0097-7403.23.1.68

Buhusi, C. V., 2003. Dopaminergic mechanisms of interval timing and attention. Funct. Neural Mech. Interval Timing 317–338. https://doi.org/10.1201/9780203009574-16

Buhusi, C. V., Meck, W.H., 2007. Effect of clozapine on interval timing and working memory for time in the peak-interval procedure with gaps. Behav. Processes 23, 1–7.

Buhusi, C. V., Meck, W.H., 2005. What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. Nat. Rev. Neurosci. 6, 755–765. https://doi.org/10.1038/nrn1764

Buhusi, C. V., Meck, W.H., 2000. Timing for the absence of a stimulus: The gap paradigm reversed. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 26, 305–322. https://doi.org/10.1037/0097-7403.26.3.305

Buhusi, C. V., Paskalis, J.P.G., Cerutti, D.T., 2006. Time-sharing in pigeons: Independent effects of gap duration, position and discriminability from the timed signal. Behav. Processes 71, 116–125. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2005.10.006

Buhusi, C. V., Perera, D., Meck, W.H., 2005. Memory for timing visual and auditory signals in albino and pigmented rats. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 31, 18–30. https://doi.org/10.1037/0097-7403.31.1.18

Cabeza de Vaca, S., Brown, B.L., Hemmes, N.S., 1994. Internal Clock and Memory Processes in Animal

Timing. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 20, 184–198. https://doi.org/10.1037//0097-7403.20.2.184

Cain, C.K., LeDoux, J.E., 2008. Chapter 3.1 Brain mechanisms of Pavlovian and instrumental aversive conditioning. Handb. Behav. Neurosci. 17, 103–124. https://doi.org/10.1016/S1569-7339(07)00007-0

Church, R.M., 1984. Properties of the Internal Clock. Ann. N. Y. Acad. Sci. 423, 566–582. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1984.tb23459.x

Dallérac, G., Graupner, M., Knippenberg, J., Martinez, R.C.R., Tavares, T.F., Tallot, L., El Massioui, N., Verschueren, A., Höhn, S., Bertolus, J.B., Reyes, A., LeDoux, J.E., Schafe, G.E., Diaz-Mataix, L., Doyère, V., 2017. Updating temporal expectancy of an aversive event engages striatal plasticity under amygdala control. Nat. Commun. 8. https://doi.org/10.1038/ncomms13920

Díaz-Mataix, L., Tallot, L., Doyère, V., 2014. The amygdala: A potential player in timing CS-US intervals. Behav. Processes 101, 112–122. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2013.08.007

Drew, M.R., Couvillon, P.A., Zupan, B., Cooke, A., Balsam, P.D., 2005. Temporal control of conditioned responding in goldfish. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 31, 31–39. https://doi.org/10.1037/0097-7403.31.1.31

Gibbon, J., 1977. Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. Psychol. Rev. 84, 279–325. https://doi.org/10.1037/0033-295X.84.3.279

Gibbon, J., Church, R.M., 1990. Representation of time. Cognition 37, 23–54. https://doi.org/10.1016/0010-0277(90)90017-E

Hall, G., 2002. Associative Structures in Pavlovian and Instrumental Conditioning. Stevens' Handb. Exp. Psychol. https://doi.org/10.1002/0471214426.pas0301

Ivry, R.B., Spencer, R.M.C., 2004. The neural representation of time. Curr. Opin. Neurobiol. 14, 225–232.

https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.03.013

Kaiser, D.H., Zentall, T.R., Neiman, E., 2002. Timing in pigeons: Effects of the similarity between intertrial interval and gap in a timing signal. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 28, 416–422. https://doi.org/10.1037/0097-7403.28.4.416

Kirkpatrick, K., Church, R.M., 2000. Independent effects of stimulus and cycle duration in conditioning: The role of timing processes. Anim. Learn. Behav. 28, 373–388. https://doi.org/10.3758/BF03200271

LaBarbera, J.D., Church, R.M., 1974. Magnitude of fear as a function of expected time to all aversive event. Anim. Learn. Behav. 2, 199–202. https://doi.org/10.3758/BF03199177

Lejeune, H., 1998. Switching or gating ? The attentional challenge in cognitive models of psychological time 44, 127–145.

Lusk, N.A., Petter, E.A., MacDonald, C.J., Meck, W.H., 2016. Cerebellar, hippocampal, and striatal time cells. Curr. Opin. Behav. Sci. 8, 186–192. https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.02.020

Maricq, A. V., Roberts, S., Church, R.M., 1981. Methamphetamine and time estimation. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 7, 18–30. https://doi.org/10.1037/0097-7403.7.1.18

Matell, M.S., Meck, W.H., 2004. Cortico-striatal circuits and interval timing: Coincidence detection of oscillatory processes. Cogn. Brain Res. 21, 139–170. https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.06.012

Meck, W.H., 1984. Attentional Bias between Modalities: Effect on the Internal Clock, Memory, and Decision Stages Used in Animal Time Discrimination. Ann. N. Y. Acad. Sci. 423, 528–541. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1984.tb23457.x

Meck, W.H., 1983. Selective adjustment of the speed of internal clock and memory processes. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 9, 171–201. https://doi.org/10.1037/0097-7403.9.2.171

Meck, W.H., MacDonald, C.J., 2007. Amygdala Inactivation Reverses Fear's Ability to Impair Divided Attention and Make Time Stand Still. Behav. Neurosci. 121, 707–720. https://doi.org/10.1037/0735-7044.121.4.707

Orduña, V., Bouzas, A., 2011. Learning to stop or reset the internal clock. Behav. Processes 88, 155–161. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2011.08.014

Orduña, V., García, A., Menez, M., Hong, E., Bouzas, A., 2008. Performance of spontaneously hypertensive rats in a peak-interval procedure with gaps. Behav. Brain Res. 191, 72–76. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.03.012

Roberts, S., Church, R.M., 1978. Control of an internal clock. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 4, 318–337. https://doi.org/10.1037//0097-7403.4.4.318

Roberts, W.A., Cheng, K., Cohen, J.S., Runyan, J.D., Moore, A.N., Dash, P.K., 1989. A Role for Prefrontal Cortex in Memory Storage for Trace Fear Conditioning. J. Neurosci. 15, 1288–1295. https://doi.org/10.1037/0097-7403.15.1.23

Tallot, L., Capela, D., Brown, B.L., Doyère, V., 2016. Individual trial analysis evidences clock and non-clock based conditioned suppression behaviors in rats. Behav. Processes 124, 97–107. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2016.01.003

Tallot, L., Graupner, M., Diaz-Mataix, L., Doyère, V., 2020. Beyond Freezing: Temporal Expectancy of an Aversive Event Engages the Amygdalo–Prefronto–Dorsostriatal Network. Cereb. Cortex 30, 5257–5269. https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa100

Tam, S.K.E., Bonardi, C., 2012a. Dorsal hippocampal lesions disrupt Pavlovian delay conditioning and conditioned-response timing. Behav. Brain Res. 230, 259–267. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.02.016

Tam, S.K.E., Bonardi, C., 2012b. Dorsal hippocampal involvement in appetitive trace conditioning and

interval timing. Behav. Neurosci. 126, 258–269. https://doi.org/10.1037/a0027164

Tam, S.K.E., Jennings, D.J., Bonardi, C., 2013. Dorsal hippocampal involvement in conditioned-response timing and maintenance of temporal information in the absence of the CS. Exp. Brain Res. 227, 547–559. https://doi.org/10.1007/s00221-013-3530-4

Zakay, 2000. Gating or switching? Gating is a better model of prospective timing (a response to 'switching or gating?' by Lejeune 52, 63–69.

Zakay, D., Block, R., 1995. An attentional gate model of prospective time estimation. Time Dyn. Control Behav.

Zakay, D., Block, R.A., 1996. The role of attention in time estimation processes. Adv. Psychol. 115, 143–164. https://doi.org/10.1016/S0166-4115(96)80057-4

Zentall, T.R., Kaiser, D.H., 2005. Interval timing with gaps: Gap ambiguity as an alternative to temporal decay. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 31, 484–486. https://doi.org/10.1037/0097-7403.31.4.484

Zielinski, K., Walasek, G., 1977. Stimulus intensity and conditioned suppression magnitude: Dependence upon the type of comparison and stage of training. Acta Neurobiol. Exp. (Wars). 37, 299–309.

Chapitre III : Les oscillations neuronales en conditions aversive et appétitive

I. Introduction

Comme cela a été exposé dans les chapitres précédents, le comportement temporel des rats diffère selon la condition observée (appétitive ou aversive). Afin de comparer si les puissances des oscillations neuronales sont différentes entre ces deux conditions lors d'un double conditionnement Pavlovien, nous avons réalisé une étude de potentiels de champs locaux dans le réseau striatum-hippocampe-amygdale.

1. Les enregistrements neuronaux chez l'Homme et chez l'animal

a. Enregistrements chez l'Homme : les populations neuronales

Chez les sujets humains, l'étude des corrélats neuronaux impliqués dans les processus temporels est réalisée à travers des techniques comme l'imagerie à résonnance magnétique fonctionnelle (IRMf), l'électroencéphalographie (EEG) ou encore la magnétoencéphalographie (MEG). En 1890, Adolf Beck plaça des électrodes directement à la surface du cerveau afin d'y enregistrer des potentiels électriques. Il met alors en évidence des fluctuations spontanées dans l'activité électrique et fait le lien entre ces modifications et la stimulation sensorielle. En 1929, Hans Berger, Richard Caton et Adolf Beck réalisèrent les premiers enregistrements des courants oscillatoires chez les sujets humains. Ces travaux ont été menés à l'aide d'enregistrements par électro-encéphalogramme (EEG) et ont permis de mettre en évidence la présence de courants alpha (α), allant de 8 à 12Hz, et bêta (β), allant de 12 à 30Hz, selon que le sujet soit éveillé, endormi, ou en action. Les oscillations delta (δ,<4Hz) et gamma (γ, 30-100Hz) ont été décrites plus tardivement, d'abord chez des modèles animaux puis chez l'Homme.

Les structures cérébrales impliquées dans les différents processus temporels font encore l'objet de débats. Macar et ses collaborateurs ont suggéré que certaines structures (les ganglions de la base, l'aire motrice supplémentaire, le cervelet, le cortex préfrontal dorsolatéral et le lobe pariétal inférieur droit) puissent être à l'origine d'un réseau permettant la perception temporelle (pour revue, voir Macar et al., 2002). Néanmoins, les travaux de Lewis et Miall en 2003 ont mis en avant que trois éléments principaux pouvaient influencer les structures cérébrales qui sont impliquées dans une tâche:

- La durée de l'intervalle (sub-seconde ou supra-seconde)
- La nature de la réponse à fournir (motrice ou non)
- Si la réponse motrice est continue ou discontinue

Ces mêmes auteurs ont également mis en évidence que les tâches à l'échelle de la supra-seconde (comprises dans l'interval timing) seraient sous la dépendance du cortex préfrontal et des aires pariétales (Lewis and Miall, 2003). Wiener et ses collaborateurs, quant à eux, ont suggéré que 2 structures soient principalement actives dans les tâches à composante temporelle, peu importe les modalités de la tâche : le gyrus frontal inférieur et l'aire motrice supplémentaire (Wiener et al., 2010).

Enfin, dans leur étude de 2010, avec des enregistrements en IRMf, Harrington et ses collaborateurs ont permis de distinguer les structures cérébrales impliquées dans la discrimination sensorielle de celles impliquées dans la perception temporelle. Pour cela, les sujets devaient réaliser trois tâches : une tâche de discrimination temporelle (auditive), une tâche de perception de hauteur de son ('pitch task') et enfin une tâche de contrôle sensorimoteur, permettant de contrôler le traitement sensoriel et moteur induit par les tâches temporelle et perceptive. Après apprentissage, ils ont augmenté les durées séparant les stimuli, pour distinguer les structures impliquées dans la perception ou les éléments temporels. Concernant les informations temporelles, le striatum et l'aire motrice supplémentaire (AMS) ont principalement été mises en avant dans l'encodage et le maintien des informations temporelles (Harrington et al., 2010).

Les études présentées ci-dessus permettent de mettre en évidence l'implication d'un certain nombre de structures dans la perception temporelle chez les sujets humains, qui seraient dépendantes des modalités de la tâche choisie. Néanmoins, certaines techniques utilisables chez les modèles animaux présentent une résolution spatiale et temporelle plus importante, permettant de compléter et approfondir ce qui est observé chez l'Homme.

b. Les enregistrements chez l'animal

Il existe différentes manières d'enregistrer les activités neuronales sur les modèles animaux. Concernant les enregistrements *in vivo*, ils sont réalisables dans toutes les structures cérébrales, plus ou moins profondes, chez l'animal vigile et permettent d'avoir des informations sur l'implications des neurones, de façon unitaire ou dans une population, avec des résolutions spatiale et temporelle fortes. Les rythmes oscillatoires des cellules peuvent être enregistrés à travers des enregistrements de potentiels de champs locaux (LFP). Ces enregistrements unitaires et en LFP vont permettre d'avoir des

informations complémentaires sur ce qui se passe au niveau cérébral au cours d'une tâche (pour revue, voir Tallot and Doyère, 2020).

- Les enregistrements unitaires

Les enregistrements unitaires dans des tâches à composante temporelle chez les espèces animales ont permis de caractériser différents types d'activités au cours des essais, selon que l'activité observée soit celle d'un neurone unique ou le codage par une population de neurones, lorsque l'on regroupe les décharges de tous les neurones. Une analyse de toutes ces études est rapportée dans la revue récente de Tallot et Doyère, 2020 (Tallot and Doyère, 2020). Selon ces auteurs, les modifications dans les activités neuronales au cours des essais peuvent être catégorisées de quatre manières : 1) une activité soutenue, 2) un changement phasique de l'activité au moment du début ou de la fin du stimulus, 3) une modulation en « pic » à un moment spécifique de l'essai (« event time cells ») et, 4) une activité en rampe.

Les activités soutenues : Ces changements durables sont mis en avant principalement lorsqu'un maintien en mémoire de façon temporaire de la durée d'un stimulus est nécessaire, comme dans la durée avant l'émission d'un renforcement. Ce type de changement a été principalement montré dans le cortex (préfrontal, orbitofrontal, moteur) (pour revue, voir Tallot and Doyère, 2020). Néanmoins, l'étude de Pendyam en 2013 a montré cette activité dans l'amygdale basale de rats lors d'un conditionnement Pavlovien aversif (particulièrement entre le SC et le SI) (Pendyam et al., 2013). Les différentes études ayant montré une activité soutenue des neurones au cours d'un essai montrent que cette activité ne semble pas suffisante à elle seule pour encoder une durée, mais quelle pourrait servir de pacemaker dans un modèle d'horloge interne. Ainsi, chaque décharge représenterait un tic temporel. L'activité de ces cellules pourrait être accumulée et stockée en mémoire avant d'être comparée lors d'un rappel pour émettre une réponse (Tallot and Doyère, 2020).

Les réponses phasiques : Dans le cas des réponses phasiques, les neurones vont présenter une décharge spécifiquement au moment où le stimulus à percevoir débute (onset), représentant la durée qui était attendue par le sujet, ou au moment où se stimulus se termine (offset), mettant en avant le moment où le sujet à estimé que la durée été passée. Ce type d'encodage a été mis en avant dans des tâches à l'échelle de la seconde jusqu'à une dizaine de secondes. De plus, cela est observé quand plusieurs durées sont présentées au sujet dans la même tâche, pouvant montrer une importance dans cette activité phasique pour différencier les durées (Chiba et al., 2015; Fiorillo et al., 2008; Yumoto et al., 2011).

Les « event time cells » : Ces activités sont caractérisées par une activité transitoire (augmentation ou baisse dans le taux de décharge) d'un neurone à la fin d'un intervalle connu, généralement quand le renforcement est présenté ou si le sujet doit répondre. Cette activité a, par exemple, été montrée dans le striatum ventral, au moment attendu du renforcement, avec une baisse dans l'activité des neurones (Schultz et al., 1992) et pour certains neurones du cortex préfrontal et du striatum, avec une activité maximale au moment attendu du renforcement (Matell et al., 2003).

L'activité en « rampe » : Cette activité se caractérise par un taux de décharge qui va augmenter ou diminuer de façon graduelle au cours du temps, à partir du début de l'essai ou après un changement abrupt dans l'activité, jusqu'à un moment spécifique de l'essai où le sujet répond. Chaque neurone va présenter des décharges à des moments spécifiques de l'essai (figure 3.1.A). Le moyennage de toutes les décharges des neurones de la structure observée au cours des essais permet d'observer cette activité en rampe (figure 3.1.B). Ces activités ont été mis en évidence dans différents modèles, comme le chat (Paz et al., 2006) ou encore le rat (Donnelly et al., 2015; Salz et al., 2016), et différentes structures corticales et sous corticales comme l'hippocampe ou encore les ganglions de la base.

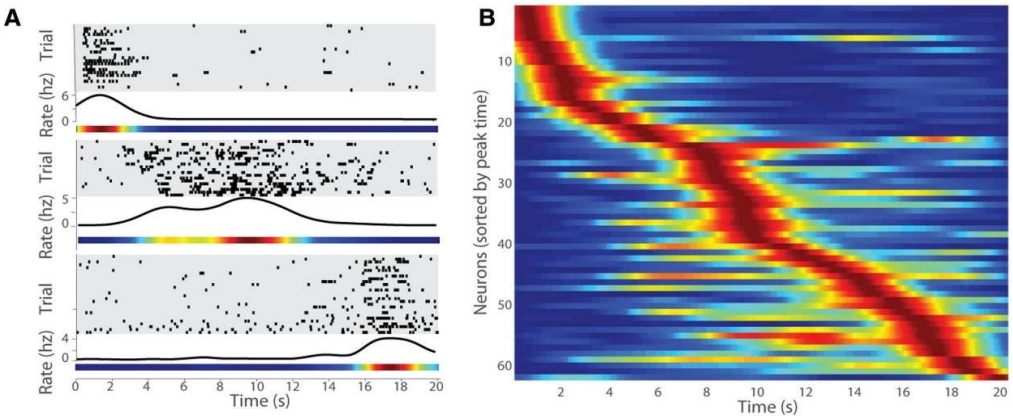


Figure 3.1: Réponses « en rampe » des neurones de la zone CA3 de l'hippocampe dorsal au cours d'un essai.

A) Représentation de 3 neurones qui présentent une activité temporelle à des moments différents du stimulus. Le raster plot, au-dessus des courbes, représente les moments de décharge (chaque trait noir représente une décharge) du neurone au cours des différents essais. L'histogramme en dessous présente le taux de décharge moyen de ces neurones au cours des essais.

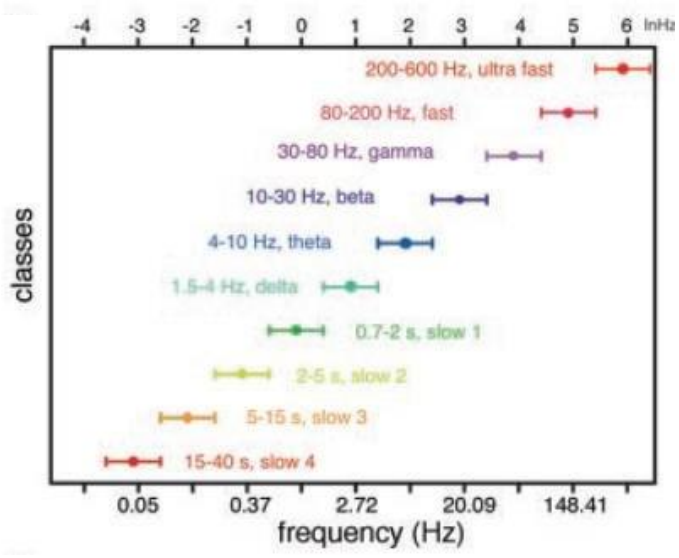
B) Représentation des décharges de neurones dans la zone CA3 dans différentes séances. Chaque ligne représente une décharge normalisée d'un neurone tout au long de l'essai.

Article source: Salz et al., 2016

- Les enregistrements de potentiels de champs locaux

Les premiers travaux qui ont permis de mettre en évidence des oscillations neuronales dans le cerveau animal sont ceux menés par Richard Caton, publiés en 1875. Celui-ci a réalisé des enregistrements chez le chat, le lapin et le primate non-humain. A travers ses travaux, Caton a mis en avant que les courants électriques dans les différentes régions du cerveau n'étaient pas similaires selon ce que le sujet était en train de faire (vigile ou entrain de dormir), avec des oscillations plus importantes lors des phases de sommeil, selon lui dues à une activité neuronale plus synchronisée.

Les rythmes cérébraux représentent des fluctuations de voltages extracellulaires. Ces rythmes sont le résultat de la somme d'activités électriques des neurones et sont modulés selon l'alignement de ces neurones. Les enregistrements potentiel de champ locaux (LFP) sont des signaux continus qui englobe l'activité des afférences, l'activité locale, et les décharges des cellules projetant sur la zone ciblée. Ces activités sont la somme des dépolarisations et des hyperpolarisations des populations de neurones dans cette zone (Buzsáki et al., 2013, 2012). Quand le cerveau s'engage dans un processus particulier, comme diriger son attention sur quelque chose, s'orienter dans l'espace, engager la mémoire de travail ou encore se préparer à un mouvement, la dynamique des structures impliquées change et une fréquence d'oscillation spécifique devient dominante (Buzsáki et al., 2013). Les bandes de fréquences observées chez les modèles animaux sont similaires à celles observées chez l'Homme (figure 3.2). La fréquence de l'oscillation va déterminer la fenêtre temporelle et indirectement la taille de la population neuronale impliquée dans le processus en cours. En effet, les oscillations lentes vont impliquer un grand nombre de neurones dans des aires cérébrales larges, alors que la fenêtre d'action courte des oscillations rapides va faciliter l'intégration locale, en partie due au faible délai de conductance possible des axones (pour revues, voir Buzsáki et al., 2012; Harmony, 2013).



<u>Figure 3.2:</u> Les différentes classes d'oscillations enregistrées dans le cortex du rat
Pour chaque bande de fréquence le rang de fréquence est visible, avec le nom communément utilisé de cette bande de fréquence.
<u>Article source:</u> Buzsáki & Draguhn 2004

c. Les fréquences oscillatoires chez l'Homme et chez l'animal

Les différentes classes d'oscillations, observées chez l'Homme et chez l'animal, présentées sur la figure 3.2, n'ont pas les mêmes caractéristiques, ne sont pas décrites dans les mêmes structures cérébrales et sont observées selon l'activité que le sujet est en train de faire. De plus, la caractérisation des différentes classes n'est en réalité pas aussi claire que cela est représenté sur la figure 3.2. Les bornes, qualifiant chaque classe, peuvent différer entre les structures. Des chevauchements entre les bandes peuvent également être observés.

Le rythme Delta (δ) :

Chez l'Homme, peu d'études ont permis de montrer l'implication de cette bande de fréquence au cours de tâches cognitives. Une étude a permis de montrer que le rythme en vague lente (0,5 à 6 Hz), observé grâce à des enregistrements EEG durant le sommeil des sujets, avaient pour origine différentes régions corticales mais également l'insula gauche et le gyrus cingulaire median (pour revue, voir Harmony, 2013).

Chez le rongeur, il a été démontré une corrélation forte entre la fréquence respiratoire et la fréquence d'activité delta au cours du « freezing » (i.e, absence de mouvement), qui ne sont pas observées lorsque l'animal émet des vocalisations ultrasoniques (Dupin et al., 2019). Chez les sujets humains comme les rongeurs, les fréquences basses sont associées à un contrôle cognitif et l'organisation d'une activité dirigée vers un but dans le temps (Cavanagh and Frank, 2014; Narayanan et al., 2013). Les bandes de fréquences delta (mais aussi thêta) sont hautement conservées entre les espèces dans le cortex préfrontal médian (mPFC) en ce qui concerne les tâches à composante temporelle (Emmons et al., 2016; Parker et al., 2014).

Le rythme Thêta (θ) :

Le rythme thêta a été majoritairement décrit dans l'hippocampe, d'abord chez le lapin en 1938, puis chez le rat et le singe quelques dizaines d'années plus tard (pour revue, voir Karakaş, 2020). En 1972, Landfield fait la corrélation entre l'apprentissage aversif et l'enregistrement de rythmes thêta à la surface du cortex chez le rat.

Ce rythme peut être divisé en deux types, mis en évidence par Kramis, Bland, et Vanderwolf en 1975.

Le premier type est observé entre 4 et 7Hz. Il est appelé « atropine sensitive », car il se supprime dès l'administration d'atropine. Il est observé lorsque le sujet est immobile (ou lors d'anesthésie à l'uréthane).

Le second type est associé à la locomotion, au comportement volontaire et au sommeil paradoxal, et est observé entre 7 et 12Hz (Kramis et al., 1975).

De nombreuses études ont mis en évidence l'importance de ce rythme dans différents types d'apprentissage et de mémoire chez les sujets humains et animaux, mais également lors de processus émotionnels (pour revues, voir Colgin, 2013; Harmony, 2013)(Knyazev et al., 2009). Au cours d'un apprentissage associatif, Zold et Hussain Shuler en 2015 ont montré une modulation de la bande de fréquence thêta (6-9 Hz) dans le cortex visuel primaire de rats alors qu'ils étaient dans l'attente d'un renforcement appétitif (Zold and Hussain Shuler, 2015). En conditionnement Pavlovien aversif, l'étude de Dallérac et ses collaborateurs a mis en avant une augmentation d'activité dans les bandes thêta au niveau du striatum dorsomédian au moment où le renforcement est attendu. Dans l'hippocampe, des activités thêta ont également été rapportées lorsque le sujet devait encoder les informations spatiales et temporelles (Lisman et al., 2018).

Le rythme Alpha (α) :

Le rythme alpha est décrit comme une bande de fréquence allant de 8 à 13 Hz, juste au-dessus du rythme thêta. Ce rythme serait généré d'une part par les circuits thalamo-corticaux et d'autre part par l'hippocampe. C'est un rythme qui est observé chez les sujets humains, mais également chez les animaux. Il serait observé lorsque le sujet est en mouvement (Başar et al., 2001). Certains auteurs ont mis en évidence que ce rythme serait fortement corrélé à la mémoire de travail, la mise en mémoire des informations temporelles et probablement aux processus de mémoire à long terme (Başar et al., 2001). Une activité à une bande de fréquence de 10Hz a été observé de façon corrélée au moment attendu du renforcement (Basar et al., 1997). En 1984, Treisman avait proposé que le rythme auquel le pacemaker envoie des tics temporels à l'accumulateur soit sous la dépendance du rythme alpha (pour revues, voir Kononowicz and van Wassenhove, 2016; Treisman et al., 1994). Ce modèle propose qu'un rythme alpha rapide induise une estimation temporelle plus longue qu'un rythme lent, car plus de tics temporels pourraient être accumulés en un temps égal.

Le rythme Bêta (β) :

Les oscillations bêta (13-30Hz) sont majoritairement observées lorsque le sujet présente une posture stable. Il est en revanche beaucoup plus rare d'observer des oscillations bêta lorsque le sujet est en mouvement. Les recherches sur ces bandes de fréquences ont permis de mettre en évidence une implication dans l'anticipation temporelle, mais également dans le contrôle d'une action ou encore dans la mémoire de travail au niveau du cortex préfrontal. Dans les ganglions de la base, cetteactivité a été observée lors de taches impliquant un contrôle sensorimoteur, comme des tâches de temps de réaction (pour revue, voir Schmidt et al., 2019).

Le rythme Gamma (γ) :

Ces bandes de fréquences sont généralement observées entre 30 et 80Hz, dans de nombreuses aires corticales et sous-corticales, comme le néocortex, le cortex entorhinal, l'amygdale, l'hippocampe, le striatum, le bulbe olfactif ou encore le thalamus (pour revue, voir Buzśaki and Wang, 2012). Dans le cortex sensoriel, les bandes de fréquence gamma augmentent lors d'une commande sensorielle, mais également lorsque le sujet doit présenter une forte attention envers un élément (Jia and Kohn, 2011).

Plusieurs rythmes peuvent temporellement coexister dans une même structure, ou dans des structures différentes, et interagir entre elles (pour revue, voir Buzsáki and Draguhn, 2004). Par exemple, certains auteurs ont suggéré que le rappel des informations soit sous la dépendance d'un couplage des bandes de fréquence thêta et gamma dans l'hippocampe. Ce couplage correspond au fait que le rythme gamma va être couplé à certaines phases précises du rythme thêta (aussi appelé « cross frequency coupling »). Ce couplage entre les deux fréquences a par exemple été rapporté dans une tâche où des rats apprenaient à associer un contexte a un renforcement (Lisman and Jensen, 2013).

d. L'ANALYSE DES OSCILLATIONS PAR LA DENSITE DE PUISSANCE SPECTRALE (PSD)

La densité de puissance spectrale (PSD) permet de mesurer la puissance dans différentes bandes de fréquence d'un signal au cours d'un essai, à partir du signal brut. Un exemple de ce calcul est représenté dans la figure 3.3. Sur cet exemple, il est montré une bande de fréquences entre 0 et 15 Hz, la puissance majoritaire représentée est en moyenne entre 2 et 10Hz sur toute la durée de l'essai.

Afin de calculer la PSD, plusieurs méthodes existent :

La première méthode est celle de la transformée de Fourier, où la PSD représente le carré du module, divisée par le temps d'intégration T.

La deuxième méthode est la transformée en ondelettes. Cette méthode représente un outil pour extraire les caractéristiques locales d'un signal (analyse en temps-fréquence). Les composantes des fréquences de chacun des signaux vont être révélées, comme avec la transformée de Fourier, mais permettent de déterminer plus précisément si une fréquence est présente dans un domaine temporel ou spatial. Les transformées en ondelettes sont principalement divisées en deux groupes : la transformée en ondelettes continues (CWT) et la transformée en ondelettes discrètes (DWT).

La troisième méthode est une approche « multitaper », que nous avons utilisée dans notre étude. Cette méthode, développée par David J. Thomson en 1982, permet de prendre en considération le bruit présent au cours de chaque essai. Le terme « taper » désigne une fenêtre de pondération. Cette méthode va produire plusieurs estimations de la PSD à partir d'un même échantillon en utilisant une fenêtre glissante sur cet échantillon afin de réduire les effets de bruit. A la fin de l'analyse, toutes

les estimations sont moyennées afin de donner une meilleure estimation des processus impliqués dans la tâche.

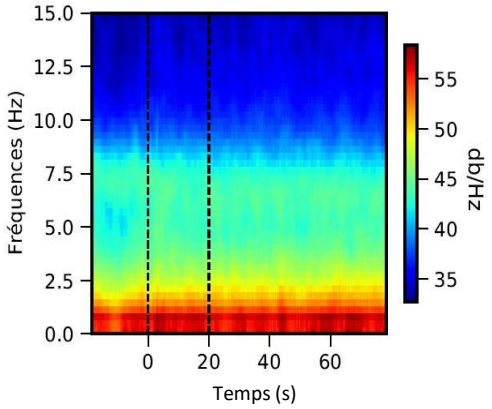


Figure 3.3 : Exemple de graphique de puissance de densité spectrale (PSD) au cours du temps
Les lignes en pointillés représentent le début d'un stimulus (à 0) et le moment où un autre stimulus est censé être présenté (20s). La barre de couleur présente sur le côté droit représente la force des différentes bandes de fréquence.

2. La représentation des oscillations

a. DANS LE STRIATUM, L'HIPPOCAMPE ET L'AMYGDALE

Le striatum, l'hippocampe et l'amygdale, structures auxquelles je me suis intéressée au cours de ma thèse présentent une implication forte dans les processus temporels, comme cela a été présenté dans l'introduction de ce manuscrit.

Les recherches ayant tenté de faire un lien entre processus temporels et structures cérébrales ont mis en avant que certaines structures, comme le striatum ou l'hippocampe, étaient cruciales dans le traitement de l'information temporelle, notamment par la présence de « neurones de temps », induisant une activité calée sur le temps en cours (Eichenbaum, 2014; Mello et al., 2015).

Dans le striatum, des enregistrements oscillatoires (LFP) ont montré, en conditionnement Pavlovien aversif, une activité thêta (3-6Hz) augmentée au moment où le renforcement est attendu, ainsi qu'une cohérence avec l'amygdale basolatérale dans les bandes de fréquence thêta (3-6Hz) (Dallérac et al., 2017). Au niveau de l'hippocampe, une modulation de puissance au niveau des bandes thêta (4-8Hz), ainsi qu'une synchronisation de ces rythmes (4-8Hz) ont été observées entre la zone CA1

et l'amygdale lors des phases de consolidation et de reconsolidation de la mémoire de peur (Seidenbecher et al., 2003).

Finalement, au niveau de l'amygdale, des modulations de puissances thêta (4-8Hz) sont observées lorsque le sujet est dans l'attente d'un stimulus anxieux et juste après la présentation de ce stimulus (pour revue, voir Paré and Pelletier, 2002). En conditionnement Pavlovien aversif, une cohérence avec le striatum est observée au cours du temps séparant le SC du SI (Dallérac et al., 2017; Tallot et al., 2020). Dans le cas de l'étude de Dallérac et al, le pic de cohérence entre le striatum dorsal et l'amygdale est modifié quand le moment du renforcement est modifié, mettant en avant l'engagement de cette zone dans les processus temporels. En condition appétitive, Bermudez et ses collaborateurs ont permis de montrer, avec des enregistrements unitaires chez le singe, l'implication de la zone amygdalienne dans l'attente d'un renforcement positif (Bermudez et al., 2012).

b. Lors d'un double conditionnement Pavlovien

Concernant les études ayant analysé les différences entre les conditions appétitive et aversive, la majorité se sont concentrées sur la zone hippocampique. En 1991, Oliver a réalisé des enregistrements unitaires chez le lapin au cours d'un conditionnement aversif (envoi d'air dans l'œil) et appétitif (délivrance d'eau) chez un même animal. Pour les deux types d'essais, des profils de réponses différents ont été observés dans un enregistrement de petits groupes de neurones, dans la latence, la durée et la rythmicité des réponses conditionnées (voir revue Berry and Seager, 2001). D'autres études, comme celle de Segal, Disterhoft et Olds (1972), avaient comparé la réponse de l'hippocampe (CA1, CA3 et gyrus denté) à un double conditionnement Pavlovien. Au niveau comportemental, les animaux ont présenté des résultats différents selon que le renforcement soit appétitif ou aversif. Après apprentissage, une hausse de l'activité motrice est observée lorsque le renforcement attendu est aversif, ce qui n'est pas observé en condition appétitive. Au niveau de l'activité neuronale, dans les deux conditions, des modulations dans le CA1 et le CA3 sont observées pendant l'entrainement, sans différence entre les zones. Les auteurs ont noté que, après apprentissage, l'activité neuronale en réponse à un renforcement appétitif était plus forte que celle à un renforcement aversif (Segal et al., 1972).

Enfin, Kim et collaborateurs ont réalisé en 2012 des enregistrements LFP dans l'aire tegmentale ventrale du rat lors d'un double conditionnement Pavlovien. Leurs résultats mettent en avant une dissociation entre les conditions appétitive et aversive, avec une hausse de l'activité neuronale lorsque le stimulus conditionné prédit un renforcement appétitif et une baisse en condition aversive. De

manière générale, une hausse de la puissance thêta (4-8Hz) est observée avec le stimulus appétitif et est moins importante avec le stimulus aversif (Kim et al., 2012).

Les éléments présentés ci-dessus mettent en évidence l'implication du striatum, de l'hippocampe et de l'amygdale dans les processus temporels et le conditionnement Pavlovien. Néanmoins, il semblerait qu'il existe des différences dans l'engagement de ces structures suivant la condition testée (appétitive ou aversive). Lorsque l'on s'intéresse particulièrement à la composante temporelle du conditionnement Pavlovien, aucune étude n'a rapporté des activités oscillatoires dans plusieurs structures en même temps, et chez le même animal en conditions appétitive et aversive.

Le but de l'étude présentée ci-dessous était d'entrainer des rats à un double conditionnement Pavlovien (appétitif et aversif) comme cela a été présenté dans le chapitre II. Après apprentissage, nous avons modifié les moments d'arrivée des renforcements, afin de visualiser si le comportement observé était bien sous la dépendance de chaque SC et si le comportement temporel était adaptable à de nouvelles durées. L'enregistrement LFP du striatum, de l'hippocampe et de l'amygdale pendant ces protocoles nous a permis d'observer si l'activité oscillatoire suivait le changement de durées. Le second objectif était d'observer si ces mêmes structures cérébrales étaient impliquées dans les deux conditions, avec des activités oscillatoires similaires ou distinctes.

II. Matériels et méthodes

1. Les animaux

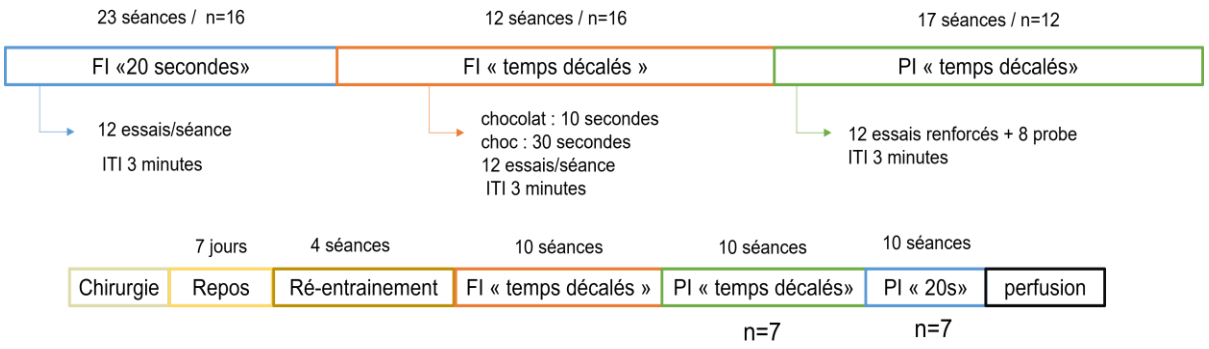
Cette expérimentation a été réalisée sur 16 rats mâles adultes de race Sprague-Dawley. Ces rats provenaient du laboratoire Envigo, en France, et avaient à leur arrivée un poids compris en 290g et 300g. Cette expérimentation a été réalisée en accord avec la Directive du Conseil des Communautés Européennes (décret de directive du Conseil 2010/63/UE) et le Comité Ethique de Paris-Centre et Paris-Sud (CEEA n°59). Les rats étaient logés par quatre dans des cages en plexiglas. Le cycle de lumière de la pièce était de 12h de lumière (7h30-19h30) et 12h de nuit. La température de la pièce était contrôlée au niveau de sa température (21 ± 2°C) et son hygrométrie (55 ± 5 %). Les cages comportaient deux types de litières et des enrichissements (tunnels rouges, bâtonnets en bois). La nourriture a été réduite afin que les animaux atteignent 85% de leur poids initial. L'eau était disponible dans des biberons *ad libitum*. Les séances d'entrainement ont été menées 6 jours sur 7 et les enregistrements électrophysiologiques 7 jours sur 7.

2. Equipement pour le comportement et les enregistrements électrophysiologiques

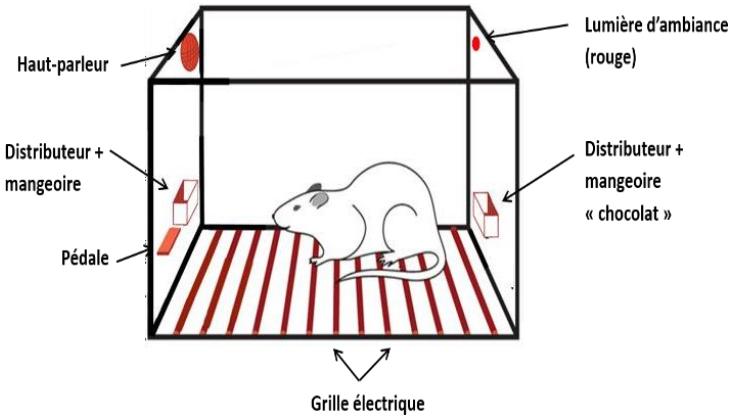
Lors de la phase d'entrainement (figure 3.4), les rats étaient placés dans 4 boîtes de Skinner (30 x 25 x 30 cm, Coulbourn instrument, USA). Ces boîtes étaient équipées d'une grille sur laquelle l'animal est posé, permettant d'envoyer des chocs électriques. Une mangeoire, associée à un distributeur de boulettes de nourriture « classique » (45 mg, Phymep) était présent sur la gauche de la boîte à côté de laquelle un levier rétractable est présenté. A l'opposé, une mangeoire à détection d'entrée et un distributeur sont mis afin de distribuer des boulettes de sucrose aromatisées au chocolat (45 mg, Phymep) (figure 3.5). Toutes les boîtes sont individuellement placées dans un caisson acoustiquement isolé et ventilé (bruit de fond de 60 dB). Tous les protocoles étaient contrôlés par un système Graphic State 3.03 (Coulbourn instrument, USA).

La partie de l'expérimentation post-chirurgies s'est déroulée dans 2 boîtes de Skinner, composées des mêmes éléments que présentés ci-dessus. Les deux types de mangeoires ont été changées, la mangeoire délivrant des boulettes de nourriture « classique » dépassant dans la boîte et celle délivrant les boulettes de sucrose présentait une plus grande ouverture, avec détection des entrées, permettant aux rats de rentrer entièrement leur tête avec le système d'enregistrement. Les rats étaient enregistrés par paire grâce au système Multi Channel© (Multi Channel system,

Allemagne). Ce système permet l'enregistrement des animaux en mouvement, avec envoi du signal perçu par télémétrie au logiciel prévu à cet effet.



<u>Figure 3.4:</u> Chronologie de l'expérimentation
Le nombre de séances est écrit, avec le nombre de rats ayant réalisé chaque protocole.
FI : Fixed-interval : seulement des essais renforcés sont présentés aux rats
PI : Peak-interval : des essais renforcés et des essais Probe (non renforcés) sont présentés aux rats



<u>Figure 3.5:</u> Représentation d'une boîte de Skinner dans laquelle l'animal est placé
Le rat est posé sur une grille permettant d'envoyer des chocs électriques légers au niveau des pattes. Sur la gauche, un levier rétractable est présent à côté d'une mangeoire associée à un distributeur de boulettes de nourritures classiques. Sur la droite, une seconde mangeoire est associée à un distributeur permettant de délivrer des boulettes de sucrose aromatisées au chocolat. Enfin, une lumière rouge est présente, étant une lumière d'ambiance et permettant à l'expérimentateur de voir l'animal sur un écran vidéo, et un haut-parleur, permettant d'envoyer des sons.

3. Les différents protocoles expérimentaux avant chirurgie

a. Entrainement instrumental

Tout d'abord, les rats ont réalisé une séance d'entrainement magasin, au cours de laquelle 15 boulettes « classiques » puis 15 boulettes au sucrose ont été distribuées dans chaque mangeoire dédiée, avec un intervalle variable (40s, 60s, 80s, choisi aléatoirement). A la suite de cela, deux séances ont été faites au cours desquelles chaque appui sur le levier permettait d'obtenir une boulette de nourriture classique (CRF – continuous reinforcement schedule). Le critère fixé pour ces séances était de 60 appuis en 30 minutes ou moins. A la suite de l'atteinte de ce critère, 10 séances avec un intervalle variable de 30 secondes (VI30, intervalles 1-60s) ont été réalisées.

b. Conditionnement pavlovien avec intervalle fixe 20 secondes (FI – 23 seances)

Les rats ont été entrainés à un double conditionnement Pavlovien (aversif et appétitif), en séances séparées. Chaque jour, les rats réalisaient d'abord une séance en condition appétitive, suivi d'une pause de 10 minutes pendant lesquelles ils étaient placés dans une cage de repos avec de l'eau, puis réalisaient une séance en condition aversive.

Au cours des séances, deux sons étaient utilisés (3 ou 7 kHz, 15 dB au-dessus du bruit de fond). Ces sons étaient le stimulus conditionné (SC) prédisant l'arrivée d'un choc électrique léger au niveau des pattes (0,3-0,5 mA, 0,5 secondes) ou de deux boulettes de sucrose aromatisées au chocolat comme stimulus inconditionné (SI). Un des sons (par exemple, 3kHz), prédisait l'arrivée d'un renforcement et l'autre (par exemple, 7kHz) celui du second renforcement, ceux-ci étant contrebalancés entre les rats. Pour chacune des conditions, 12 essais étaient délivrés. Un essai se déroulait avec la présentation du son pour 60 secondes avec l'arrivée du renforcement à 20 secondes. Un intervalle inter-essais (ITI) de 3 minutes en moyenne (130s, 150s, 170s, 190s, 210s, and 240s) a été utilisé. L'ITI utilisé était le même pour tous les protocoles (figure 3.4).

Pendant la séance appétitive, le levier était rétracté. Pendant la séance aversive, le levier était disponible, les rats devant appuyer dessus selon le VI30 afin d'obtenir des boulettes tout au long de la séance, indépendamment des essais son-choc. L'intensité du choc a été modulée individuellement, le ratio de suppression minimal étant fixé à 0,7, calculé sur les 20 première secondes de FI. Si le ratio de l'animal était inférieur à cela, une augmentation de 0,05mA était réalisée. L'intensité maximale de choc était de 0,5mA. A la fin de ce protocole l'intensité du choc était fixe pour tout le reste de l'expérimentation.

c. Conditionnement pavlovien avec intervalle fixe de durees differentes (FI – 12 seances)

Ces séances ont été réalisées de manière similaire à celles présentées au paragraphe du dessus. La différence dans ce nouveau protocole est que le renforcement en condition appétitive a été décalé à 10 secondes après le début du son. En condition aversive, le moment du renforcement a été décalé à 30 secondes.

d. Entrainement avec protocole en « peak-interval » avec temps decales (PI - 17 seances)

Après analyses des résultats lors des protocoles FI, 4 rats ont été éliminés car n'atteignaient pas les critères comportementaux fixés (suppression >0,7 et/ou entrée en mangeoire >2,5).

Ces séances en PI se sont déroulées de la même manière que les protocoles présentés précédemment, à la différence que des essais non-renforcés, appelés « Probe » sont ajoutés. Au cours de ces essais Probe, le son est présenté pour une durée de 60 secondes, mais le renforcement n'est pas délivré. Pour les essais renforcés, les durées conservées étaient celles du protocole précédent, avec des intervalles SC-SI différents pour les deux conditions (appétitive (10 secondes), aversive (30 secondes)). Ces séances étaient composées de 12 essais renforcés (SC+SI) et 8 essais Probe (SC seulement). L'ordre de présentation des essais a été randomisé de façon qu'il n'y ait pas plus de 3 essais consécutifs de même type.

4. Les chirurgies

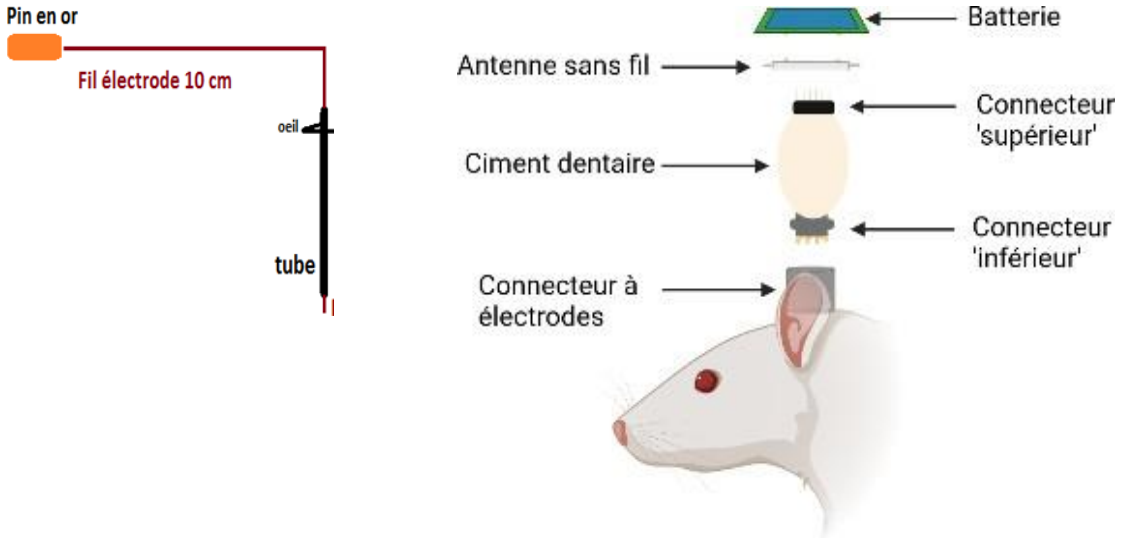
Les chirurgies ont été réalisées après la phase d'entrainement (figure 3.4). Tous les rats ayant été inclus dans les analyses comportementales pré-chirurgie (n=12) ont été opérés pour implantation d'électrodes.

Vingt minutes avant de débuter les chirurgies, un anti-douleur (Metacam® en format injectable) était administré en sous-cutanée (0,05mL/kg). Toutes les chirurgies ont été réalisées sous anesthésie gazeuse (isoflurane). Un mélange de 5% d'isoflurane + 2 litres/minute d'O2 pendant une minute maximum était utilisé pour la phase d'endormissement. Une fois l'animal endormi, celui-ci était placé sur le système stéréotaxique adapté aux rats, l'isoflurane était alors délivré *via* un masque,le mélange gazeux étant lors de 2 à 3% + 2l/minute d'O2, selon la profondeur de l'anesthésie. Après vérification d'absence de réflexes musculaires, le dessus du crâne était rasé, puis incisé dans l'axe antéro-postérieur. Après nettoyage du crâne avec du sérum physiologique (0,9%), les coordonnées,

visant à cibler les différentes structures étaient marquées. Les structures ciblées pour cette chirurgie étaient le striatum (AP : 1,0mm ; L : 2,2mm ; DV : 4mm), l'hippocampe (AP : -3,4 ; L : 2,5 ; DV : 2,2 (CA1) ou 3,2 (CA3)) et l'amygdale (AP : -2,6mm ; L : 4,4mm ; DV : 8,5mm). A la suite de cela, des trous étaient percés aux endroits marqués, puis quelques vis placées, servant *in fine* à un meilleur maintien du système d'enregistrement fixé sur la tête de l'animal. Les électrodes étaient ensuite descendues une à une dans l'hémisphère droit du cerveau selon les emplacements préalablement marqués et percés, puis le connecteur à électrode, auquel les électrodes sont raccrochées, délicatement posé et cimenté à l'aide d'une résine autopolymérisante (Dentalon® plus, Phymep France) sur la tête de l'animal. Les électrodes utilisées pour ces chirurgies étaient fabriquées à l'aide d'un fil de nickel chrome (68µm de diamètre), dont l'un des côtés a été meulé dans le but d'obtenir une pointe (impédance de la pointe entre 0,7 et 1MΩ). Ce fil était ensuite passé dans un tube de taille 33 Gauge (Phymep, Paris, France) laissant dépasser la pointe de 1mm. L'autre extrémité était brulée puis un pin mâle en or y était soudé. Ce pin était par la suite inséré dans le connecteur à électrodes qui était apposé sur la tête de l'animal pendant la chirurgie (figure 3.6).

A la fin de la chirurgie, une injection intra-péritonéale d'antibiotique, le Borgal® (0,05mL/100g), était réalisée. Après les chirurgies, les animaux étaient placés dans des cages individuelles à l'animalerie. Un repos de sept jours était respecté, au cours desquels le poids des rats était noté et leur état général étroitement surveillé. Les deux premiers jours post-chirurgie, la nourriture était disponible *ad libitum*, puis progressivement diminuée avant la phase de réentrainement.

A B



<u>Figure 3.6:</u> Schématisation du système d'enregistrement électrophysiologique des rats

A) Schématisation d'une électrode d'enregistrement

B) Le rat est implanté avec un « connecteur à électrodes », dans lequel des pins mâles sont présents, permettant de capter le signal des électrodes implantées dans les différentes zones cérébrales ciblées.

Les connecteurs « inférieur » et « supérieur » sont connectés entre eux via des câbles électriques, permettant le transfert de l'information d'un bout du système à l'autre. D'une part, le connecteur « inférieur » sera vissé sur le connecteur à électrodes. A son extrémité, le connecteur supérieur est branché à une antenne sans fil (fonctionnement grâce à une antenne), recevant les informations et les télétransmettant à un logiciel Multichannel system®.

5. Les différents protocoles expérimentaux après chirurgie

a. Reentrainement

Au cours de cette phase de réentrainement (figure 3.4), les rats ont réalisé deux séances de VI30, puis deux séances au cours desquelles tous les appuis sur le levier étaient renforcés. En parallèle, une séance d'entrainement magasin en condition appétitive a été réalisée, puis les rats sont passés au protocole FI avec les temps décalés. Au cours de ces séances, les rats n'étaient pas enregistrés, mais un système similaire était accroché sur la tête des animaux, afin qu'ils puissent s'habituer à réaliser la tâche avec le système Multi Channel®.

b. Protocole a intervalle fixe avec temps decales (FI - 10 seances)

Ce protocole se déroule de la même manière que lors de la phase d'entrainement pré-chirurgie. Dix séances ont été réalisées, au cours desquelles les rats ont été enregistrés afin de visualiser la qualité des signaux. Entre les deux séances (appétitive et aversive), le système d'enregistrement est retiré de la tête de l'animal afin d'éviter qu'il ne s'arrache l'implant. Cela permet également d'habituer les animaux à la manipulation.

c. Protocole en « peak interval » avec temps decales (PI - 10 seances)

Les rats ont réalisé dix séances de ce protocole au cours desquelles leurs signaux étaient enregistrés. Ces séances étaient composées, comme au cours de la phase d'entrainement, de 12 essais renforcés et de 8 essais Probe. Lors des essais renforcés, les boulettes de sucrose étaient présentées à 10 secondes et le choc à 30 secondes. Entre les deux protocoles, le système était débranché de la tête du rat, permettant de changer la batterie.

d. Protocole en « peak interval » a 20 SECONDES (PI – 10 seances)

Ce protocole est constitué de 12 essais renforcés et 8 essais Probe. Lors des essais renforcés, le SI est présenté au sujet 20 secondes après le début du son, pour les deux conditions testées.

Dix séances ont été réalisées, au cours desquelles les rats étaient enregistrés. Comme pour le protocole précédent, la batterie du système était changée entre les deux protocoles (appétitif et aversif).

6. L'analyse des données

a. Comportementales

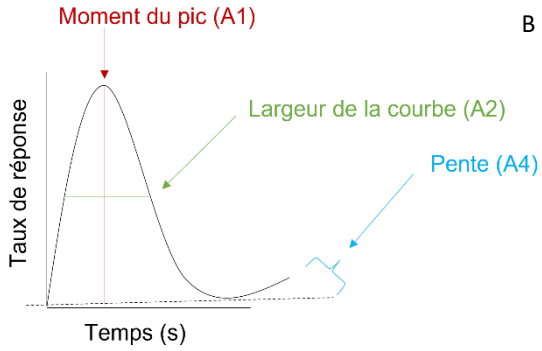
Seulement les essais Probe ont été analysés afin d'obtenir les résultats comportementaux. Les rats ayant correctement appris le moment d'arrivée des renforcements au cours de la phase d'entrainement, je ne présenterai ici que les résultats comportementaux pendant les protocoles avec enregistrements électrophysiologiques (PI temps décalés et PI20s). Les comportements des rats (appuis sur le levier et entrées/sorties de la mangeoire « chocolat ») ont été enregistrés avec une précision de 20ms pour les deux conditions. Pour la condition aversive, le nombre d'appuis sur le levier a été calculé durant 20 secondes avant le début des essais (pré-SC) et tout au long de l'essai (60 secondes, SC). Ensuite, le ratio de suppression de chaque animal est calculé, suivant la formule $y = 1 - [b/(a + b)]$, où (b) représente le nombre d'appuis pendant le SC (valeur chaque seconde) et (a) le nombre d'appuis par seconde pendant la phase pré-SC (20 secondes). Une valeur de 0,5 correspond à une absence de suppression et une valeur de 1 une suppression maximale. Un ratio minimum de 0,7 a été choisi pour décider d'inclure ou non l'animal dans l'analyse.

Pour la condition appétitive, la durée passée dans la mangeoire a été calculée, par seconde, à partir des moments d'entrée et de sortie de la mangeoire (pendant les 20 secondes de pré-SC et les 60 secondes de SC). Cette analyse a été réalisée pour chaque essai à l'aide d'un programme Power Basic. Un ratio minimum de 2,5 (moyenne de la durée passée entre 0s et 20s/ la moyenne du pré-SC) a été fixé afin d'inclure ou non l'animal dans l'analyse.

Lors du protocole PI20s, des analyses supplémentaires ont été faites afin de comparer le comportement des rats entre les deux conditions testées. Les paramètres enregistrés (ratio de suppression et durée passée en mangeoire) sont les mêmes que pour le protocole précédent. Les courbes de réponses moyennes ont ensuite été analysées avec le logiciel Peakfit 4.12 afin de déterminer la valeur du pic de réponse et la largeur de la courbe (figure 3.7). Pour cela, une courbe Gaussienne avec une rampe, suivant la formule $y = A3 \times \exp\left(-0.5\left(\frac{X - A1}{A2}\right)^2\right) + A4 \times (X - A1) + A0 - 0{,}5$ a été utilisée en condition aversive et $y = A3 \times \exp\left(-0.5\left(\frac{X - A1}{A2}\right)^2\right) + A4 \times (X - A1) + A0$ en condition appétitive. Dans cette formule, A0 représente le niveau de base de la suppression ou l'entrée en mangeoire, A1 le centre de la fonction (moment du pic), A2 la déviation standard (largeur de la courbe), A3 la valeur du pic et A4 l'angle de la rampe.

Un total de 12 rats sur 16 a été gardés dans cette analyse, correspondant aux rats ayant atteints les critères fixés dans les deux conditions (ratio >2,5 en condition appétitive et >0,7 en condition aversive).

A



B

A0	Niveau de base
A1	Moment du pic
A2	Largeur de la courbe
A3	Valeur du pic
A4	Pente de la rampe

Figure 3.7: Schématisation d'une courbe analysée pour en déterminer les caractéristiques

A) Avec le logiciel PeakFit®, les courbes de réponses individuelles sont analysées afin de déterminer le moment du pic maximal de réponse ainsi que la largeur de la courbe.
Pour ce faire, nous utilisons une courbe gaussienne avec une rampe, qui, par superposition avec la courbe de l'animal, permettra de définir les éléments que nous recherchons.

B) Tableau reprenant les différents critères intégrés à PeakFit pour l'analyse des courbes comportementales.

b. Electrophysiologiques

L'acquisition des signaux en potentiels de champs locaux (LFP) a été réalisée sur la base d'une fréquence d'échantillonnage de 10kHz. Un filtre passe-bas (1kHz) et un filtre passe-haut (0,1Hz) ont été appliqués. L'analyse en temps-fréquence a consisté à calculer la puissance de densité spectrale (PSD) à partir d'une fenêtre d'analyse glissante de 3 secondes centrée sur chaque point. Chaque point a été calculé tous les 0,25 secondes (c'est-à-dire que la fenêtre d'analyse de 3 secondes avance avec un pas de 0,25 secondes dans l'intervalle). Le PSD a été calculé à partir d'une méthode multitaper, développée pour des expérimentations antérieures par les Dr. Michael Graupner et Dr. Lucille Tallot. Les paramètres de la méthode multitaper étaient : « time-bandwidth product » = 3,5 et le nombre de « tapers » = 7.

Les valeurs de PSD sont représentées selon le z-score, représentant une augmentation ou une baisse de puissance par rapport à la moyenne. Les changements significatifs dans la moyenne de la PSD par rapport à la ligne de base (20 secondes précédant l'essai) ont été déterminés à partir d'un test

statistique non paramétrique (1 sample t-test) (implanté dans les analyses Python par Gramfort et al., 2013). La procédure utilise une analyse à partir de groupes sur lesquels un test de permutation est réalisé pour calculer des valeurs de *p* corrigées.

7. Histologie

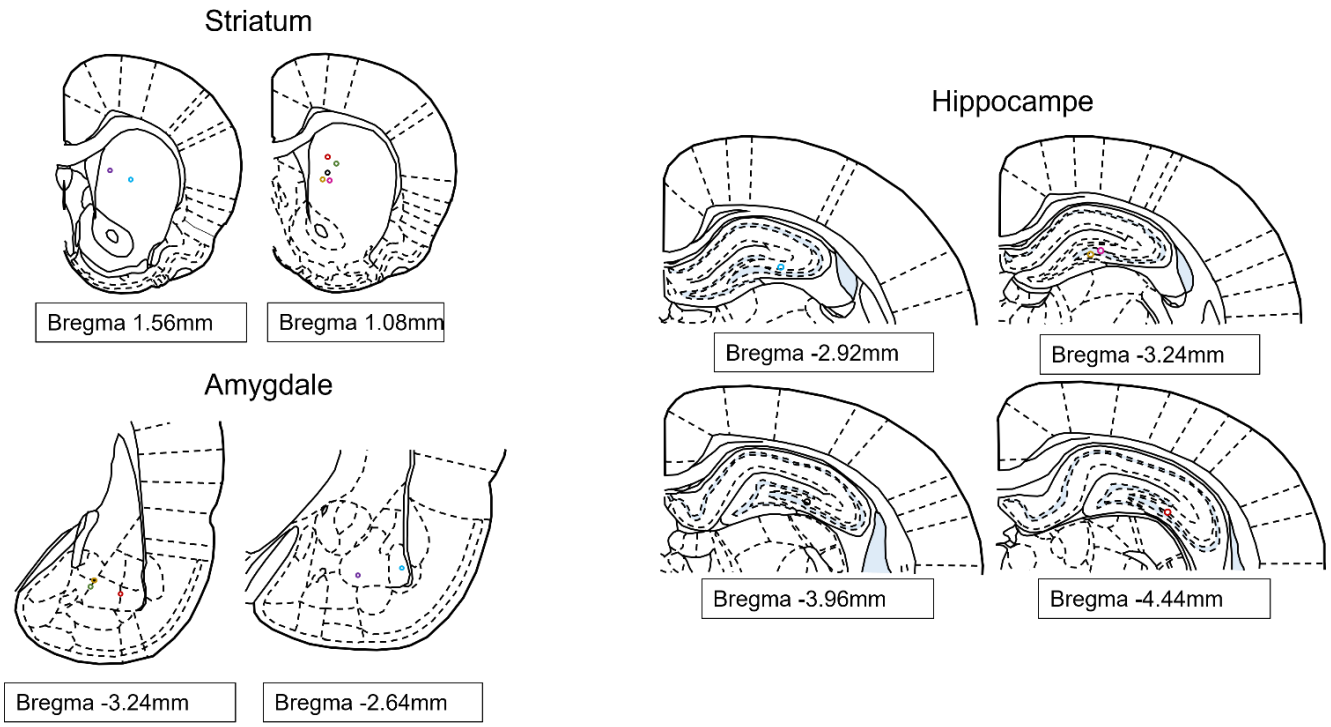
A la fin de l'expérimentation, les rats ont été perfusés à l'aide de paraformaldéhyde 4% (PFA). Les cerveaux ont été prélevés puis laissés dans du PFA durant 2 jours afin de s'assurer d'une bonne fixation des tissus. A la suite de cela, des bains de sucrose, à raison de 24 heures par concentration (12%, 16%, 18%), ont été réalisés. Ensuite, les cerveaux ont été coupés avec un microtome à une épaisseur de 40µm et les sites d'enregistrements ont été identifiés à partir d'une analyse au microscope.

III. Résultats

1. Emplacement des électrodes

Les placements des électrodes des rats implantés dans les zones souhaitées sont représentés sur la figure 3.8 et le tableau 3.1. Dans cette expérimentation, seulement un rat était correctement implanté au niveau de la zone CA1, donc non inclus dans les analyses. De ce fait, 7 rats sur les 12 initialement opérés ont été inclus.

Dans ce chapitre, je présente les moyennes des puissances oscillatoires en temps-fréquences dans les trois structures auxquelles je me suis intéressée (le striatum, l'hippocampe et l'amygdale). Cependant, comme cela est indiqué ci-dessus, peu de rats ont été gardés dans certaines analyses des résultats, par manque de signal, signaux bruités et non analysables ou perte d'animaux au cours de l'expérimentation. Le nombre restreint d'animaux inclus dans certaines analyses (n=4 à 7 en fonction de la qualité des enregistrements ; nombre qui figure dans le coin en haut à droite des figures des moyennes pour chaque analyse) rend les résultats statistiques peu informatifs. Le nombre d'essais inclus par animal varie entre 16 et 80 essais.



<u>Figure 3.8 :</u> Emplacement des électrodes dans les différentes structures observées
Schématisation des différentes structures (le striatum, l'hippocampe et l'amygdale) selon l'atlas « The Rat Brain – sixth edition »

rats	Striatum	Hippocampe (CA3)	Amygdale
R2	x	x	
R3	x		x
R4	x	x	x
R7	x		x
R8	x	x	
R13	x	x	x
R14	x	x	x

<u>Tableau 3.1 :</u> Récapitulatif des différents emplacements d'électrodes, détaillé pour chaque animal

2. Résultats PI avec temps décalés

a. RESULTATS COMPORTEMENTAUX

Le premier protocole au cours duquel les rats ont été enregistrés était un protocole en PI avec les moments des renforcements attendus à des durées différentes selon la condition (appétitive ou aversive). Les courbes de réponses moyennes obtenues pour chaque condition sont représentées sur la figure 3.9. Cette figure nous permet de mettre en évidence un apprentissage des deux durées selon la condition et de confirmer que le comportement observé est bien sous la dépendance du SC. En condition appétitive, le moment du renforcement attendu est à 10 secondes. La figure montre la durée moyenne passée, par seconde, dans la mangeoire pendant 20 secondes précédant le SC et les 60 secondes de SC. Le pic de réponse se trouve vers le moment attendu du renforcement. Superposé à cette première courbe, le résultat en condition aversive nous montre le ratio de suppression. Une suppression conditionnée est observée, avec un pic de réponse avant 30 secondes, durée à laquelle le renforcement est attendu.

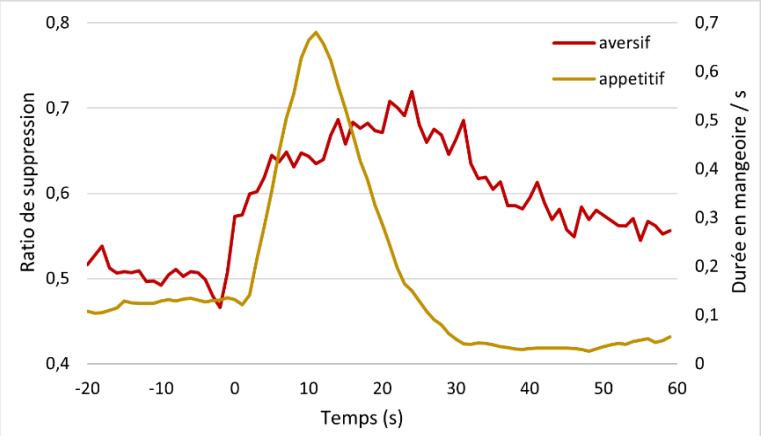


Figure 3.9: Résultats comportementaux lors du protocole PI avec les temps décalés
Superposition des courbes moyennes obtenues pendant les conditions aversive et appétitive lors que les moments d'arrivée des renforcements sont décalés. Les essais moyennés sont des essais Probe (SC uniquement). Le moment attendu du renforcement est à 10 secondes pour la condition appétitive (couleur ocre) et 30 secondes en condition aversive (couleur bordeaux).

b. LES RESULTATS ELECTROPHYSIOLOGIQUES

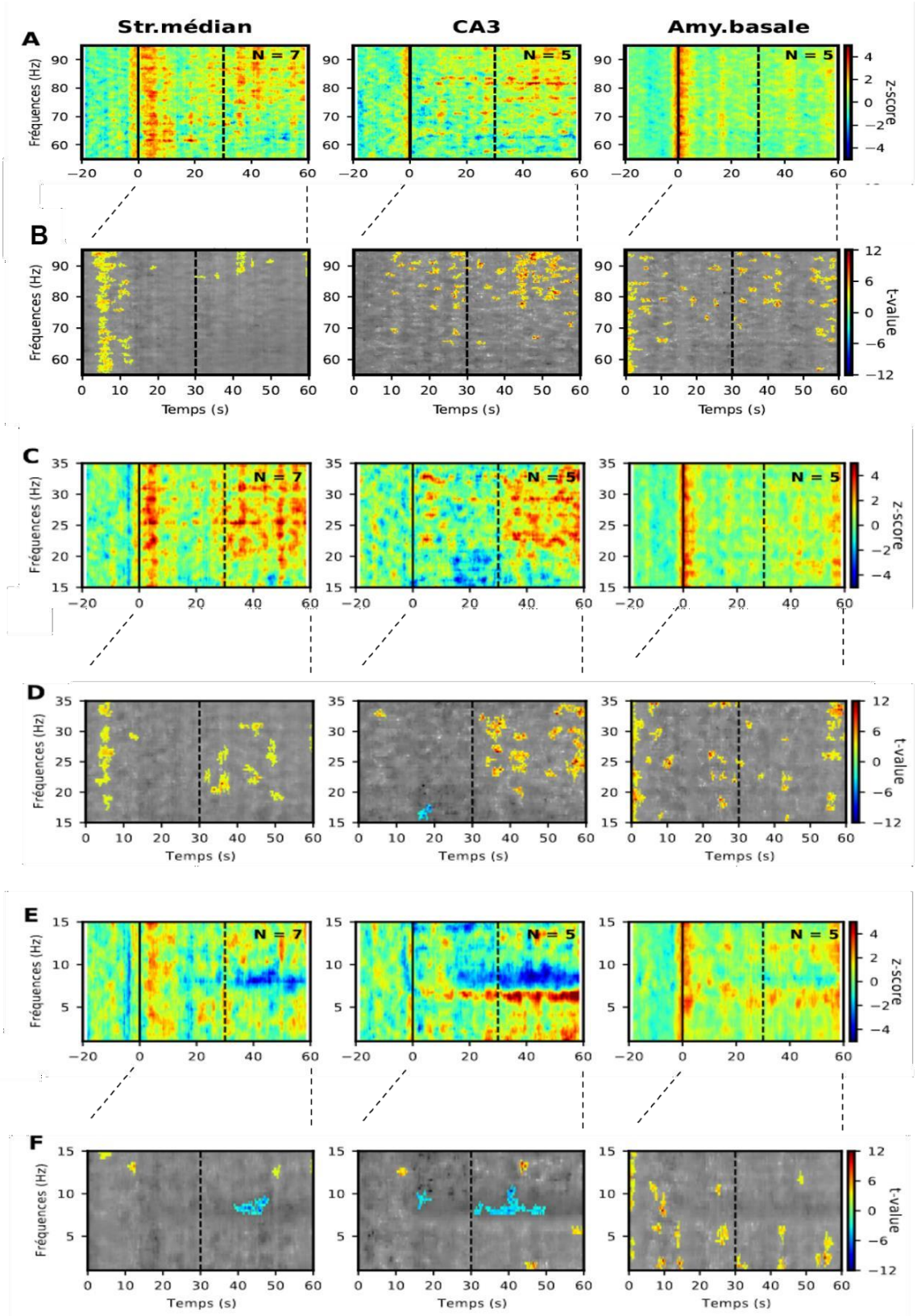
- En condition aversive (SC-SI = 30 secondes)

Avant de réaliser l'analyse en temps-fréquences de la puissance spectrale, j'ai observé les signaux bruts obtenus dans le striatum, l'hippocampe et l'amygdale. L'annexe 1 représente un exemple individuel, pour un seul essai, avec en (A) les signaux représentés enregistrés au cours d'un essai renforcé et en (B) ceux enregistrés au cours d'un essai Probe (non renforcé). Ces signaux semblent similaires dans les trois structures avant début du SC et une modification des signaux est observée, surtout dans CA3, après le début du SC.

Concernant les résultats de l'analyse en temps-fréquence de la puissance spectrale (PSD) (figure 3.10), une augmentation de puissance est observée au niveau du striatum dans les bandes gamma (55-95Hz), bêta (15-35Hz) et moins fortement dans les bandes thêta et delta (0-15Hz), environ 5 secondes après le début du son. Après le moment attendu du renforcement (30 secondes) et jusqu'à la fin du SC, une hausse de puissance dans les bandes de fréquences bêta (20-25Hz) est observée. Enfin, pour cette structure, une baisse de puissance est remarquée dans les bandes de fréquences thêta (env.7Hz), après 30 secondes.

Dans CA3, une hausse de puissance est observée dans les bandes de fréquence bêta (15-35Hz), sur toute la durée post-renforcement (30 à 60 secondes). De plus, une baisse de puissance est observée dans les bandes thêta (env.7 Hz), entre 20 et 60 secondes. Dans ces mêmes bandes de fréquence, une hausse de puissance est observée à une bande de fréquence d'environ 6Hz, mais qui n'atteint pas le seuil de signification.

Enfin, dans l'amygdale basale, une hausse de puissance est observée juste après le début du son (effet « onset ») dans toutes les bandes de fréquences.


A
Str.médian
CA3
Amy.basale
N = 7
N = 5
N = 5
Fréquences (Hz)
z-score
B
t-value
Temps (s)
C
D
E
F

<u>Figure 3.10:</u> Résultats en temps-fréquence des enregistrements LFP dans les trois structures au cours des essais PI30s en condition aversive.

Les changements de puissances des signaux enregistrés en LFP dans les trois structures observées, avant et pendant la présentation du SC (début marqué par la barre continue et le moment attendu du renforcement par la barre en pointillées)

Les panneaux sont observables par deux : Les résultats moyens de tous les rats sont représentés sur les panneaux avec un fond vert. Les changements de puissance sont représentés selon le z-score.
Les analyses non-paramétriques sont représentées sur les panneaux à fond gris. Les puissances spectrales significativement augmentée (p<0,05) par rapport au 20s précédant le SC sont caractérisées, la couleur grise indiquant une absence de différence significative dans la valeur t.
Panneaux A et B: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences gamma (55-95Hz)
Panneaux C et D: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences bêta (15-35 Hz)
Panneaux E et F: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences delta et thêta (0-15 Hz)

- En condition appétitive (SC-SI = 10 secondes)

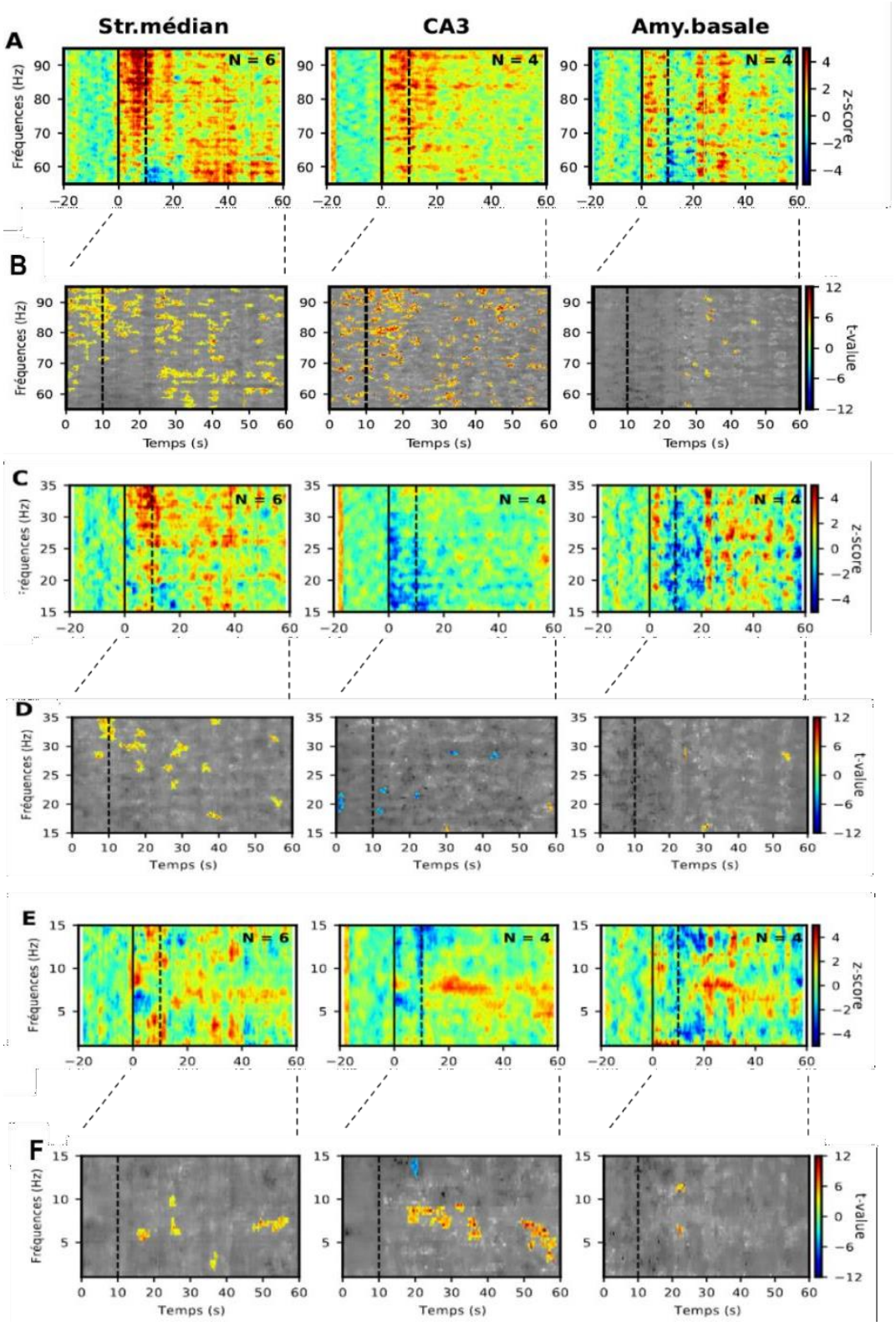
En annexe 2 sont représentés des exemples de signaux bruts enregistrés au cours d'un essai en condition appétitive. Entre l'essai renforcé (en A) et l'essai Probe (en B), les signaux présentent très peu de différences entre les trois structures. Pour cette condition, un rat n'a pas été inclus dans l'analyse car ses signaux étaient bruités.

L'analyse des PSD en temps fréquence (figure 3.11) montre, dans le striatum, une augmentation de puissance dans les bandes de fréquences gamma (70-90Hz) et bêta (25-35Hz), vers le moment attendu du renforcement (10 secondes). Dans les bandes de fréquences delta et thêta (0-15Hz), une hausse de puissance est également observée à 10 secondes, moins fortement représentée que dans les plus hautes bandes de fréquences.

Dans CA3, l'augmentation de puissance dans les bandes de fréquences gamma (60-90Hz) est également observée autour des 10 secondes. Dans les bandes de fréquences bêta, une baisse de puissance est observée au début du SC (effet « onset ») et au moment du renforcement (10 secondes). Enfin, dans une bande de fréquence thêta (7-8Hz), une hausse de puissance est remarquée après le moment attendu du renforcement, jusqu'à environ 30 secondes.

Dans l'amygdale, il y a peu de modulations significatives, peut-être dû au faible n. Sur les analyses moyennes, on observer une baisse de puissance dans les bandes de fréquence bêta (15-35Hz),

au moment attendu du renforcement et dans les bandes de fréquence thêta, une hausse de puissance est observée à environ 7Hz, entre 13 et 30 secondes.



<u>Figure 3.11:</u> Résultats en temps-fréquence des enregistrements LFP dans les trois structures au cours des essais PI10s en condition appétitive.

Les changements de puissances des signaux enregistrés en LFP dans les trois structures d'intérêt, avant et pendant la présentation du SC (début marqué par la barre continue et le moment attendu du renforcement par la barre en pointillées)

Les panneaux sont observables par deux : Les résultats moyens de tous les rats sont représentés sur les panneaux avec un fond vert. Les changements de puissance sont représentés selon le z-score.
Les analyses non-paramétriques sont représentées sur les panneaux à fond gris. Les puissances spectrales significativement augmentée (p<0,05) par rapport au 20s précédant le SC sont caractérisées, la couleur grise indiquant une absence de différence significative dans la valeur t.
Panneaux A et B: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences gamma (55-95Hz)
Panneaux C et D: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences bêta (15-35 Hz)
Panneaux E et F: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences delta et thêta (0-15 Hz)

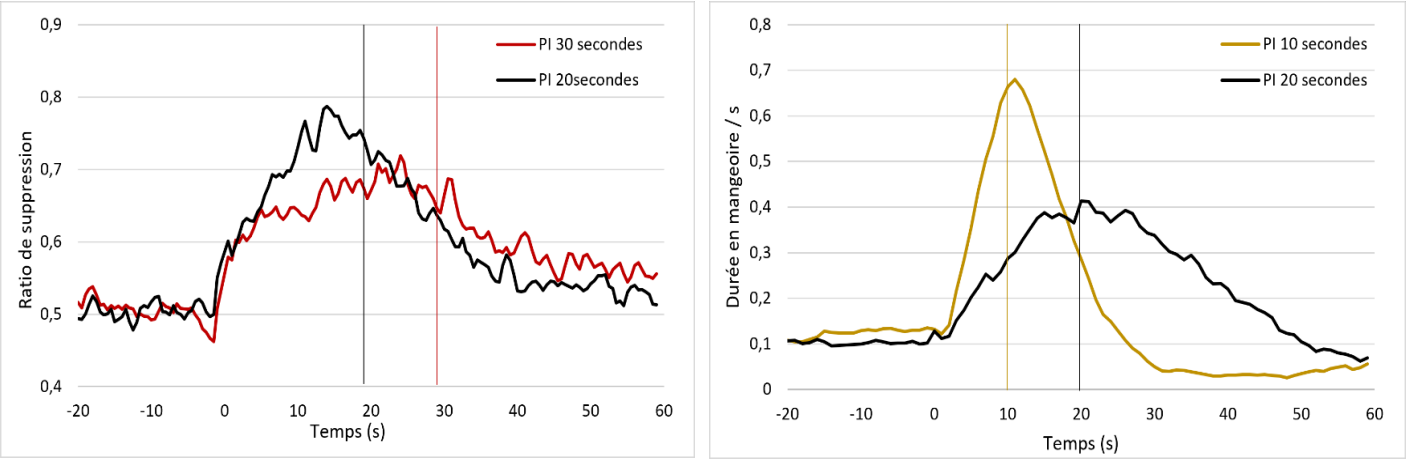
3. Résultats PI 20 secondes

a. Resultats comportementaux

Lorsque les animaux sont passés au protocole en « PI » avec les moments attendus des renforcements à 20 secondes pour les deux conditions, nous avons d'abord visualisé la capacité des rats à modifier leur attente temporelle et à exprimer un comportement de nouveau basé sur la valeur 20 secondes. Comme cela est observable sur la figure 3.12, en condition aversive (A), le décalage des courbes de 30 secondes à 20 secondes est visible avec une courbe légèrement plus étroite pour le PI20s que le PI30s.

De manière encore plus évidente, en condition appétitive (B), le pic maximal de réponse, dans un premier temps autour de 10 secondes (courbe ocre), se décale pour être centré sur 20 secondes (courbe noire), avec une largeur de courbe qui augmente.

A B



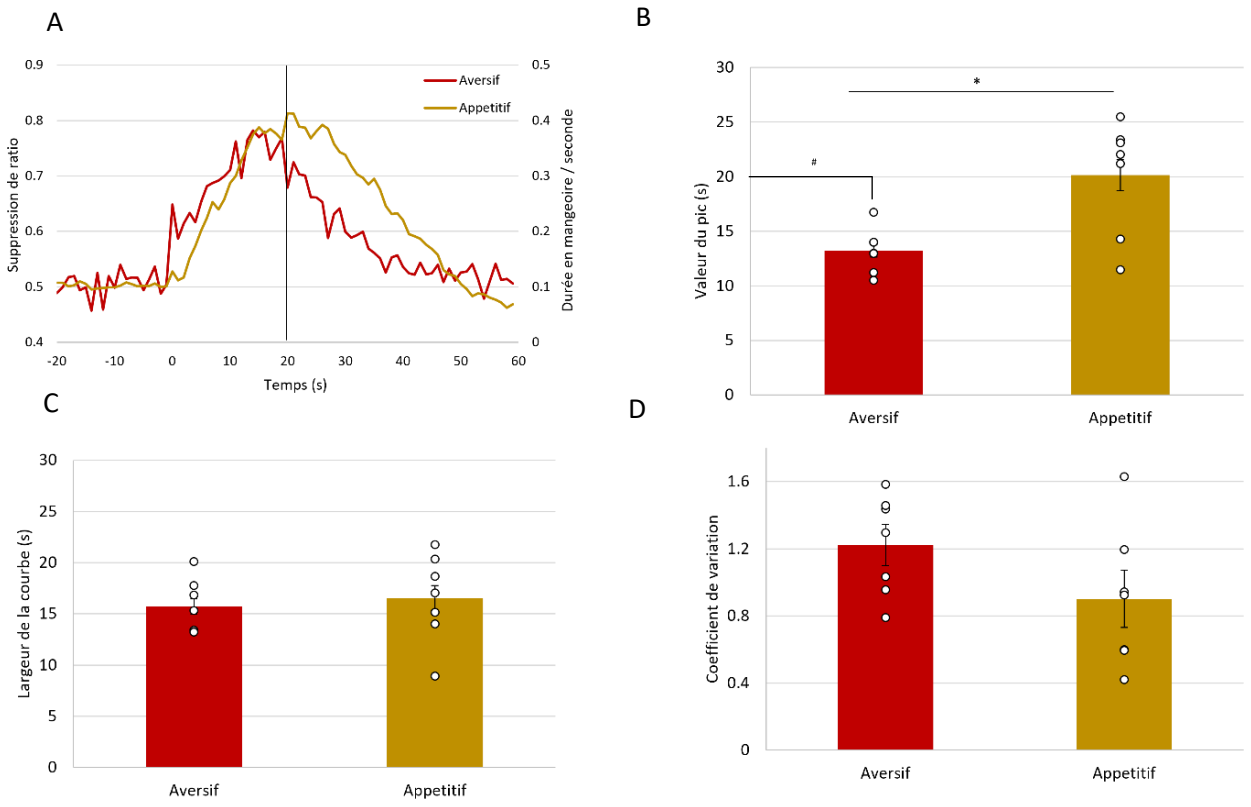
<u>Figure 3.12:</u> Superposition des courbes de réponses entre les deux protocoles testés pour les deux conditions.

A) Superposition des courbes de réponses moyennes entre les protocoles PI20 secondes (en noir) et PI30secondes (en rouge) en condition aversive lors des essais Probe (non renforcés). Les barres verticales aux couleurs correspondantes indiquent les moments attendus des renforcements. Pour les deux protocoles, la mesure du comportement a été réalisée selon le ratio de suppression.

B) Superposition des courbes de réponses moyennes entre les protocoles PI20 secondes (en noir) et PI10 secondes (en ocre) en condition appétitive pour les essais Probe. Les barres verticales aux couleurs correspondantes indiquent les moments attendus des renforcements. Pour les deux protocoles, la mesure du comportement a été réalisée selon la durée passée en mangeoire.

- Résultats comportementaux du protocole PI 20 secondes

La superposition des courbes de réponses dans les conditions en PI20s (figure 3.13A) permet de visualiser que, pour les deux conditions, le pic maximal de réponse est proche du moment attendu du renforcement, mais avec un pic anticipé en condition aversive (courbe rouge). La figure en (B), issue des analyses faites avec PeakFit, confirme une différence significative entre les deux conditions ($t(6)=-3,994$; $p = 0,007$; $d = -1,510$) et un pic anticipé en condition aversive seulement ($t(6)=-8,782$; $p < 0,001$ en condition aversive et ($t(6)=0,071$; $p = 0,945$ en condition appétitive). Cependant, aucune différence significative n'est observée concernant la largeur des courbes (figure 3.13C) ou le coefficient de variation (largeur de courbe / moment du pic) (figure 3.13D).



<u>Figure 3.13:</u> Résultats comportementaux lors du protocole PI20s

A) Superposition des courbes de réponses moyennes en condition appétitive et aversive. En condition aversive, la courbe représente le ratio de suppression et en condition appétitive la durée passée en mangeoire par seconde. La barre verticale représente le moment attendu du renforcement (20s).

B) Histogrammes représentant des valeurs moyenne (±SEM) des pics de réponse dans les deux conditions. La différence significative entre les deux conditions est représentée par une étoile (p<0,05). Les données individuelles sont symbolisées par les ronds blancs. Le symbole # au-dessus de l'histogramme en condition aversive représente la différence significative (p<0,05) avec la valeur du FI (20 secondes).

C) Histogrammes représentant des valeurs des largeurs de courbes dans les deux conditions testées. Les données individuelles sont symbolisées par les ronds blancs.

D) Histogrammes représentant des valeurs des coefficients de variation (largeur de courbe/moment du pic), pour les deux conditions testées. Les données individuelles sont symbolisées par les ronds blancs.

4. Les résultats électrophysiologiques pour le protocole PI20s

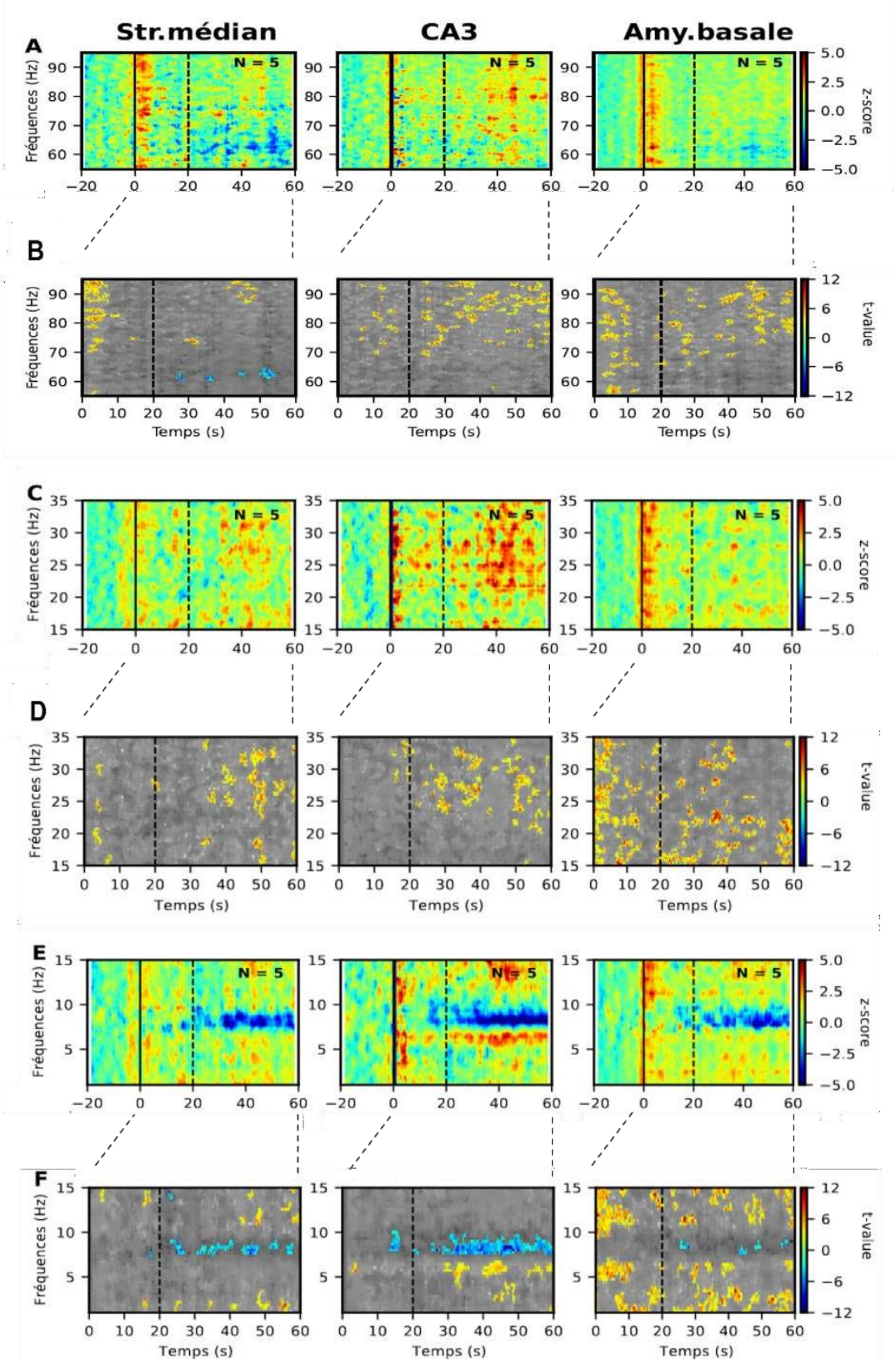
- En condition aversive

L'observation des signaux bruts lors du protocole en PI20s en condition aversive (annexe 3) mettent en avant que, pour les trois structures analysées, le signal avant le début du son est très similaire avant un essai renforcé (A) ou Probe (B). De la même manière lorsque le SC a débuté, peu de différence sont observables entre les deux types d'essais.

L'analyse des PSD (figure 3.14) met en avant, dans le striatum, une hausse de puissance dans les bandes de fréquences gamma (55-95Hz) lors du début de l'essai (effet « onset »). A 60Hz, une baisse de puissance est observée après le moment attendu du renforcement et jusqu'à la fin du SC. Dans les bandes bêta (15-35Hz), une hausse de puissance est légèrement observée vers le début de l'essai. Enfin, dans les bandes thêta, aux alentours des 8Hz, une baisse de puissance est observée à partir du moment attendu du SI jusqu'à la fin du SC (20-60 secondes).

Dans CA3, une hausse de puissance est observée dans les bandes de fréquence bêta (15-35Hz), au début de l'essai (effet « onset ») et après le moment du renforcement. Dans les bandes defréquence thêta, nous observons une hausse de puissance au début de l'essai (2-13Hz), une baisse depuissance à environ 8Hz, partir de 20 secondes et jusqu'à la fin du SC. A environ 6Hz, une hausse de puissance est observée entre 20 et 60 secondes.

Concernant l'amygdale, une hausse de puissance est observée au début de l'essai (« onset ») dans toutes les bandes de fréquences. Comme pour les deux autres structures, une baisse de puissance est remarquée dans une bande de fréquence thêta (environ 8Hz), mais qui atteint rarement le seuil de signification.


Str.médian
CA3
Amy.basale
A
B
C
D
E
F
N = 5
Fréquences (Hz)
Temps (s)
z-score
t-value

<u>Figure 3.14:</u> Résultats en temps-fréquence des enregistrements LFP dans les trois structures au cours des essais PI20s en condition aversive.

Les changements de puissances des signaux enregistrés en LFP dans les trois structures d'intérêt, avant et pendant la présentation du SC (début marqué par la barre continue et le moment attendu du renforcement par la barre en pointillées)

Les panneaux sont observables par deux : Les résultats moyens de tous les rats sont représentés sur les panneaux avec un fond vert. Les changements de puissance sont représentés selon le z-score.
Les analyses non-paramétriques sont représentées sur les panneaux à fond gris. Les puissances spectrales significativement augmentée (p<0,05) par rapport au 20s précédant le SC sont caractérisées, la couleur grise indiquant une absence de différence significative dans la valeur t.
Panneaux A et B: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences gamma (55-95Hz)
Panneaux C et D: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences bêta (15-35 Hz)
Panneaux E et F: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences delta et thêta (0-15 Hz)

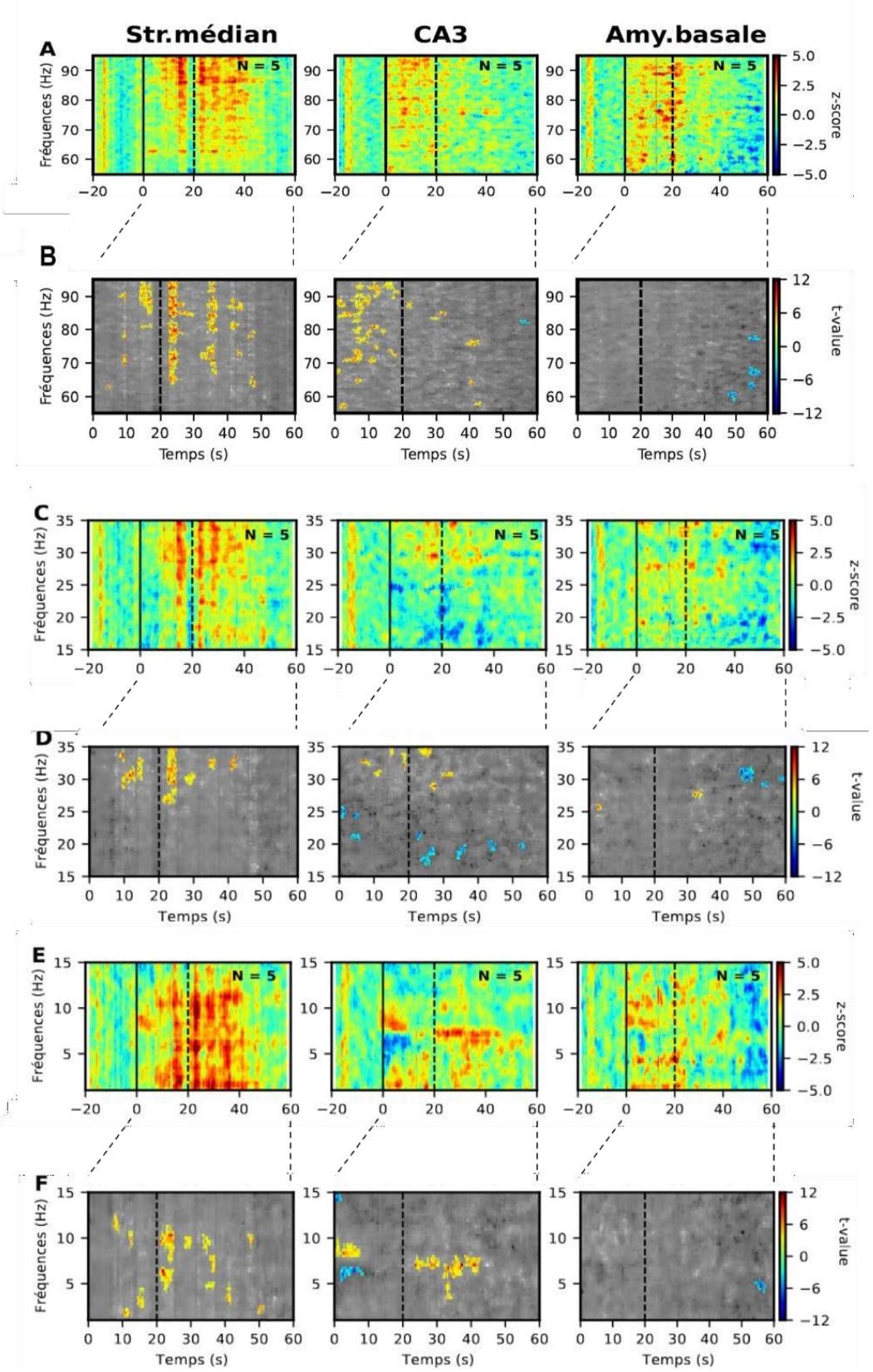
- En condition appétitive

En condition appétitive, un exemple des signaux bruts dans les trois structures ne met pas en avant de grandes différences entre un essai renforcé (A) et un essai Probe (B) (annexe 4).

L'analyse des PSD (figure 3.15) révèle, dans le striatum, une hausse de puissance, autour du moment attendu du renforcement dans les bandes gamma (60-95Hz), bêta (principalement entre 25 et 35Hz) et les bandes de fréquences delta et thêta (entre 0 et 13Hz).

Dans CA3, une hausse de puissance est observable dans les bandes gamma (70-95Hz) au début de l'essai (avant le moment du renforcement). Dans une bande bêta (17-25Hz), une baisse dans la puissance est remarquée. Finalement dans les bandes de fréquence thêta, une hausse de puissance est observée au début de l'essai (8Hz), et une baisse de puissance à 6Hz, au même moment. Après le moment attendu du renforcement (20 secondes), une hausse de puissance est observée à 7Hz environ.

Dans l'amygdale, une hausse de puissance est observable dans les bandes de fréquence gamma (60-90Hz), au moment attendu du renforcement. Dans les bandes thêta (4 et 7Hz), une légère hausse de puissance est observable ente 0 et 20 secondes.


Str.médian
CA3
Amy.basale
A
B
C
D
E
F
N = 5
Fréquences (Hz)
Temps (s)
z-score
t-value

<u>Figure 3.15:</u> Résultats en temps-fréquence des enregistrements LFP dans les trois structures au cours des essais PI20s en condition appétitive.

Les changements de puissances des signaux enregistrés en LFP dans les trois structures d'intérêt, avant et pendant la présentation du SC (début marqué par la barre continue et le moment attendu du renforcement par la barre en pointillées)

Les panneaux sont observables par deux : Les résultats moyens de tous les rats sont représentés sur les panneaux avec un fond vert. Les changements de puissance sont représentés selon le z-score.
Les analyses non-paramétriques sont représentées sur les panneaux à fond gris. Les puissances spectrales significativement augmentée (p<0,05) par rapport au 20s précédant le SC sont caractérisées, la couleur grise indiquant une absence de différence significative dans la valeur t.
Panneaux A et B: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences gamma (55-95Hz)
Panneaux C et D: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences bêta (15-35 Hz)
Panneaux E et F: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences delta et thêta (0-15 Hz)

IV. Discussion

Cette étude avait pour but de comparer les fréquences oscillatoires lors d'un double conditionnement Pavlovien (aversif et appétitif) chez un même animal au cours de différents protocoles. La première étape de cette étude était de mettre en évidence la capacité de rats à associer une fréquence de son à un renforcement aversif et une autre fréquence à un renforcement appétitif. A la suite de cela, nous avons cherché à observer si le comportement temporel à l'arrivée de ce renforcement était plastique, en changeant les moments d'arrivée du renforcement. Puis, nous avons observé si l'implication du striatum médian, de la région CA3 de l'hippocampe dorsal et l'amygdale basale, trois structures connues pour jouer un rôle dans ce type de tâche, était la même selon le moment d'arrivée des renforcements mais également en fonction de la condition testée.

Notre étude met en évidence que le comportement des rats au sein d'une même condition est stable, avec une adaptation comportementale observée et des oscillations relativement similaires lors du changement de moment d'arrivée des renforcements. En revanche, la comparaison entre les conditions met en évidence des différences au niveau des activités oscillatoires, notamment avec la présence d'une modulation de la puissance qui est opposée (augmentée ou diminuée) suivant la condition testée.

- Comparaison en condition aversive (PI30s vs PI20s)

Lors de la comparaison entre les protocoles PI30s et PI20s en condition aversive, il est remarqué que les rats apprennent le changement du moment attendu d'arrivée du renforcement mais semblent avoir du mal à inhiber leur suppression sur la fin du SC.

Concernant les enregistrements en LFP, dans le striatum, la puissance est augmentée dans les fréquences gamma (55-95Hz) et bêta (15-35Hz) lors du protocole PI30s, environ 5 secondes après le début du SC, ce qui est plus légèrement observé lors du protocole PI20s. Si l'on se réfère aux résultats que j'ai obtenus lors de ma première expérimentation (correspondant à mon chapitre II), les résultats comportementaux mettent en avant, en condition aversive, une valeur de « start time » proche de 5 secondes. Cette valeur avait également été trouvée dans l'expérimentation de Tallot et collaborateurs, alors que les moments attendus de renforcement étaient 10 et 15 secondes (Tallot et al., 2016). Le « start time » correspond au moment où la durée accumulée en mémoire de travail atteint un critère de similarité suffisant avec une valeur préalablement stockée en mémoire à long terme, induisant le démarrage du comportement de la part du sujet (Gibbon and Church, 1990). En accord avec mes

premiers résultats et ce qui est observé dans l'expérimentation de ce chapitre, il est imaginable que les bandes de fréquences gamma et bêta dans le striatum augmentent en puissance au moment de ce « start time ». Ces résultats sont également en accord avec les données de MacDonald et collaborateurs (2012), ayant montré l'implication de la zone dorsale du striatum dans le « start time » et du striatum ventral dans le « stop time » (MacDonald et al., 2012).

Dans les bandes de fréquence bêta (15-35Hz) une hausse de puissance est observée après le moment attendu du renforcement et jusqu'à la fin du SC dans le striatum et CA3 pour le protocole PI30s et principalement dans CA3 pour le protocole PI20s. Ces observations sont renforcées par les résultats significatifs (panneau D pour les deux protocoles) obtenus dans ces structures. Comme cela a été précédemment rapporté dans la littérature, une activité dans ces bandes de fréquences reflète une posture stable et/ou lente de la part du sujet (Khanna and Carmena, 2017; Schmidt et al., 2019) et serait initiée majoritairement par le cortex préfrontal. Cette structure, non enregistrée dans cette expérimentation, est fortement connectée au striatum et reçoit des afférences de l'hippocampe et de l'amygdale. Les modulations de puissances observées dans le striatum pourraient être dépendantes de l'activité du cortex préfrontal.

Au niveau des bandes de fréquence delta (1-6Hz), dans l'amygdale, pour les deux protocoles, une hausse de puissance est observable au niveau des panneaux statistiques, qui ne ressort pas fortement au niveau des résultats moyens. Des activités oscillatoires dans ces bandes de fréquences ont été mises en avant lorsque les rats présentaient un comportement de type « freezing » (Dupin et al., 2019). Dans notre expérimentation, il est possible que les rats aient adopté ce type de comportement vers le moment attendu du renforcement.

Concernant le rythme thêta, deux éléments majeurs sont observés au cours de nos protocoles. Le premier est une augmentation de puissance dans CA3 à une bande de fréquence d'environ 6Hz, qui n'atteint pas le seuil de signification lors du protocole PI30s. Cette hausse de puissance n'est pas observable dans le striatum, alors qu'elle avait été mise en évidence dans l'expérimentation de Dallérac et collaborateurs, dans une étude proche de la nôtre (Dallérac et al., 2017). Le second élémentest une baisse de puissance à une bande de fréquence d'environ 8Hz, observée dans les deuxprotocoles, de manière significative dans le striatum et CA3, au même moment que la bande à 6Hz.

La bande de fréquence à 6Hz est catégorisée comme bande « thêta de type 1 », généralement observée lorsque le sujet est immobile (Kramis et al., 1975). Dans l'étude de Dallérac et collaborateurs, les implantations d'électrodes au niveau du striatum avaient été réalisées de manière beaucoup plus dorsale que dans notre étude. Néanmoins, le striatum dorsomédian n'est anatomiquement séparé qu'en deux zones, une partie antérieure s'étendant environ de 2,76mm à 0,48mm par rapport au

Bregma, et la partie postérieure, qui se situe à partir de la coordonnée 0,24mm de Bregma (Hart et al., 2014; Peak et al., 2019; Yin and Knowlton, 2004), avec des afférences corticales hétérogènes qui proviennent des régions préfrontales (orbitofrontal et PrL/IL) pour les deux zones (Peak et al., 2019). Or, de ce point de vue antéro-postérieur, il ne semble pas qu'il y ait de différence anatomique entre nos deux expérimentations.

Cette différence dans la bande de fréquence thêta pourrait s'expliquer par la différence concernant le comportement de type « freezing », car l'étude de Dallérac et al a été menée exclusivement en condition aversive. Dans le cas de notre expérimentation, les sujets ont appris un double conditionnement (appétitif et aversif). Selon l'étude de Segal et ses collaborateurs, (Segal et al., 1972), l'activité cérébrale d'un sujet ayant appris un double conditionnement sera en faveur de la condition appétitive. Il est donc possible que, dans notre étude, l'activité représentée par la condition aversive, l'immobilité, entre en concurrence avec ce qui est représenté par la condition appétitive, visible par la bande de puissance au niveau de 8Hz, une mobilité (thêta de type 2). De plus, cette différence entre nos résultats et ceux de l'étude de Dallérac et al (Dallérac et al., 2017) pourrait provenir d'une différence de difficulté dans la tâche (deux SC, deux durées, deux types de comportements).

- Comparaison en condition appétitive (PI10s vs PI20s)

Lorsque les comportements des rats ont été comparés au sein de la condition appétitive entre les deux protocoles, le décalage de la courbe de réponse de 10 secondes à 20 secondes a été observé. Cela met en évidence que, comme dans la condition aversive présentée ci-dessus, les rats ont adapté leur comportement temporel au nouveau moment d'arrivée du renforcement.

L'analyse des PSD a mis en évidence dans les deux protocoles (PI10s et PI20s) une hausse de la puissance dans les bandes de fréquences gamma (60-95Hz) au niveau du striatum et de CA3 juste au moment attendu du renforcement pour le protocole PI10s. Ces observations sont renforcées par les résultats statistiques. Dans le protocole PI20s, les modulations de puissances diffèrent selon la structure. Dans le striatum, la hausse de puissance encadre le moment attendu du renforcement, avec une valeur significative observée seulement après 20 secondes. Dans CA3, l'augmentation de puissance est significative avant le moment attendu du renforcement. Finalement, dans l'amygdale, la hausse de puissance est observable au moment où le renforcement est attendu, mais non significative. Cette réponse neuronale encadrant le moment attendu du renforcement met en avant l'implication de ces zones dans les processus temporels, en accord avec ce qui avait été précédemment rapporté

concernant les cellules de temps, notamment dans le striatum et l'hippocampe (Eichenbaum, 2014; Gouvêa et al., 2015; Mello et al., 2015).

De manière intéressante, dans le striatum, la hausse de puissance après le moment attendu du renforcement est également observée pour les bandes de fréquence bêta (30-35Hz), principalement dans le protocole PI20s. Cette observation suggère que les cellules de temps présentes dans cette zone pourraient également présenter une activité de type bêta.

L'activité bêta a été précédemment exposée comme liée à une immobilité de la part du sujet (Khanna and Carmena, 2017; Schmidt et al., 2019), ce qui peut paraître surprenant dans notre condition appétitive. Une explication possible de cette observation pourrait venir du comportement adopté par les rats autour du moment attendu du renforcement. En effet, en condition appétitive, nous avons observé un comportement d'attente dans la mangeoire de la part des rats. Cela est représenté par la durée passée en mangeoire qui augmente par paliers au cours du SC, et le pic de réponse légèrement plus tardif que le moment du renforcement dans les deux protocoles. Cette attente se traduit par une immobilité de l'animal dans la mangeoire, pouvant être à l'origine d'une augmentation de puissance dans les bandes de fréquence bêta.

Concernant l'activité dans les bandes de fréquence thêta, une bande à environ 7-8Hz est observée dans les deux protocoles après le moment attendu du renforcement, mais également après les modulations de puissance dans les bandes de fréquence bêta. Cette activité thêta de type 2 (Kramis et al., 1975) pourrait être à l'origine d'une reprise de mouvement des rats après qu'ils aient estimé que le moment du renforcement est passé.

Finalement, il est intéressant de noter qu'une activité est observée à la fois dans une bande de fréquence gamma (55-65Hz) et thêta (6 et 10Hz) juste après le renforcement dans le protocole PI20s dans le striatum. Cela pourrait suggérer un couplage de fréquence « cross frequency coupling », couplage très souvent représenté entre ces deux bandes de fréquences au sein de l'hippocampe et du striatum (Jensen and Colgin, 2007; Tort et al., 2008).

- Comparaison entre les conditions aversive et appétitive

Le premier élément notable concernant les deux conditions testées est l'absence de modulation oscillatoire dans l'amygdale en condition appétitive, et seulement au début des essais (effet « onset ») dans les bandes thêta (5-15Hz), bêta (15-35Hz) et gamma (55-80Hz) en condition aversive. Ces données pourraient paraître étranges, notamment au niveau des bandes de fréquences gamma, si on se réfère à la revue de Headley, ayant mis en évidence la hausse d'activité dans ces bandes de fréquences lors du rappel d'évènements émotionnels (Headley and Paré, 2013).

Néanmoins, deux études ayant été menées dans des conditions similaires à la nôtre, en condition aversive, vont dans le sens de ce que nous avons observé (Dallérac et al., 2017; Tallot et al., 2020), avec une activité de cette zone plutôt en cohérence avec d'autres. L'analyse de la cohérence avec les autres structures pourra donc apporter de nouveaux éléments sur l'engagement de la zone dans le double conditionnement.

Dans les deux conditions, nos résultats montrent un changement dans les puissances gamma (65-95Hz) vers le moment attendu du renforcement. En condition appétitive, ces modulations dans les puissances concernent principalement le striatum dans les deux protocoles, où une puissance augmentée est observée au moment du renforcement en PI10s et juste après le moment attendu du renforcement en PI20s. En condition aversive, la modulation de la puissance est surtout observée dans CA3, avec une hausse de puissance après le moment attendu du renforcement dans les deux conditions.

Le fait que, dans les deux conditions, des modulations de puissance soient calées juste après le moment attendu du renforcement dans les deux conditions met en avant que les durées ont été apprises distinctement. Néanmoins, une différence est observable entre les deux conditions. En condition appétitive, la puissance gamma majoritairement observée se trouve dans les hautes fréquences (65-95Hz). Ces fréquences sont celles associées à l'intégration des informations spatiales (Kramis et al., 1975,Buzsáki, 2002), qui pourraient être plus importantes en condition appétitive. En effet, lors de ce conditionnement, le sujet doit se déplacer jusqu'à un lieu précis pour récupérer sa nourriture. En condition aversive, ces fréquences sont également observées, suggérant une analyse également spatiale, mais une augmentation de puissance dans des bandes plus faibles (bêta, 25-30Hz) sont également observées. Ces fréquences sont celles associées à une posture stable (peu de mouvement) de la part du sujet. Cela suggère que l'animal, en condition aversive, intègrerait les informations spatiales et temporelles en étant très peu mobile. De manière intéressante, la présence de bandes gamma et bêta avaient été rapportées dans des tâches impliquant un processus temporel de synchronisation de rythme chez le primate non-humain (en enregistrements unitaires et LFP) (Bartoloet al., 2014; Teki, 2014). Ces données confirment une implication de la zone striatale dans les processustemporels à l'échelle de l'interval timing, comme cela a été proposé dans le modèle SBF (Matell and Meck, 2004, 2000). Même si ces tâches chez le primate non-humain sont relativement éloignées de latâche présentée dans notre étude, l'implication de la zone striatale à travers les bandes de fréquencebêta et gamma dans les processus temporels semble être observée dans les deux types de tâche.

Pour les deux conditions, des modulations de puissances opposées sont observées dans le striatum et l'hippocampe pour les bandes de fréquence thêta. En effet, alors qu'une baisse de puissance dans les bandes de 7-8Hz est observée après le moment du renforcement en condition aversive, la même activité, mais avec une puissance augmentée est observée en condition appétitive. Cette différence met en avant le fait que les animaux sont capables de distinguer les deux types de renforcement attendus, ce qui est en accord avec les données de la littérature ayant observé des enregistrements dans les deux conditions en simultanées (Kim et al., 2012; Segal et al., 2010, 1972). La modulation du rythme thêta de 8Hz dans le striatum et l'hippocampe avait été mis en évidence dans des études précédentes menées également en condition appétitive (Berke, 2009; DeCoteau et al., 2007b). Cette bande de fréquence (7-8Hz) correspond au thêta de type 2, associé à l'activité motrice (Kramis et al., 1975, Buzsáki, 2002). Les augmentations de puissance en condition appétitive sont observables après le moment attendu du renforcement, pouvant référer à un comportement exploratoire. En condition aversive, la baisse de puissance observée après le moment attendu du renforcement pourrait refléterune compétition dans le processus neuronal engagé. Comme l'avait rapporté Segal et ses collaborateurs, lorsqu'un conditionnement appétitif a été appris, celui-ci prend l'avantage sur l'aversif(Segal et al., 1972).

Cette étude a permis de mettre en évidence que les différences observées au niveau du comportement temporel des rats, selon la condition et le protocole testés, sont reflétées avec des différences dans les modulations des puissances oscillatoires notamment au niveau du striatum et de l'hippocampe. Afin de compléter ces données et de mieux caractériser ces activités, il serait intéressant d'analyser les cohérences entre ces structures dans les différents protocoles, permettant de comparer l'implication de l'amygdale selon la condition. De plus, comme cela avait été suggéré par Tort et ses collaborateurs, des analyses en « cross-frequency coupling » pourraient mettre en évidence un mode de communication entre l'hippocampe et le striatum à des moments particuliers du SC (Tort et al., 2008).

Chapitre IV : Réponses neuronales oscillatoires dans la mémoire de travail temporelle

I. Introduction

Au cours de cette thèse, l'importance de la perception temporelle à l'échelle de l'interval timing a été mise en avant à plusieurs reprises. Cette perception va permettre, entre autres, au sujet d'adapter son comportement à une situation en cours afin que cela soit sans danger pour lui (Buhusi and Meck, 2005). Cette adaptation comportementale est notamment possible grâce au fonctionnement de la mémoire de travail temporelle.

Afin de mettre en évidence et analyser la mémoire de travail temporelle, un outil facilement utilisable est le paradigme des gaps temporels. Avec l'utilisation de gaps (i.e, une interruption brève dans le stimulus temporel, la courbe de réponse du sujet va être décalée vers la droite, reflétant la durée de l'essai gardée en mémoire de travail lorsque le gap se termine. Avec ce paradigme, trois types de fonctionnement d'horloge ont été mis en avant. Un comportement de type « Run », pour lequel aucun décalage de courbe n'est observé, un comportement de type « Stop », avec un décalage de la courbe d'environ égal à la valeur du gap, suggérant un arrêt d'accumulation des tics temporels et un maintien en mémoire de la durée pré-gap qui sera utilisée lors de la reprise post-gap, dépendant de la mémoire de travail temporelle. Finalement, un comportement de type « Reset », avec un fonctionnement relativement similaire au « Stop ». Dans ce cas, la valeur stockée en mémoire de travail retombe à zéro à la fin du gap, amenant à un recommencement de comptage de durée après legap. Certains auteurs ont également mis en évidence un comportement entre du « Stop » et du « Reset », suggérant que la durée stockée en mémoire de travail va décroitre à mesure que le gap passe.

Malgré le fait que ce paradigme permette d'analyser facilement la mémoire de travail temporelle, peu d'études l'ont utilisé en conditionnement Pavlovien, comme cela est exposé dans mon introduction de thèse. De plus, nos résultats (chapitre II), en complément de la littérature, suggèrent que des mécanismes cérébraux pourraient être différemment engagés selon la position et la longueur du gap, mais également le type de conditionnement (instrumental ou Pavlovien) et la modalité (appétitif ou aversif). Cependant, aucune étude n'a exploré les corrélats neuronaux impliqués dans la mémoire de travail temporelle au cours de tâches avec gaps temporels. En revanche, certaines études se sont intéressées à l'activité neuronale au cours de conditionnement de « trace ».

Le conditionnement de trace (i.e, dans lequel une pause est insérée entre la fin du SC et la présentation du SI) présente, à première vue, des caractéristiques proches d'une procédure avec gaps temporels. La différence majeure avec le paradigme des gaps temporels vient du fait que la pause,

ainsi que sa durée, entre la fin du SC et l'arrivée du SI sont apprises par le sujet au moment de l'apprentissage, avec la présence d'un renforcement délivré à la fin de la trace. Les études ayant exploré les activités cérébrales lors de protocoles en conditionnement de trace nous apportent des connaissances sur les mécanismes d'apprentissage et de mise en mémoire des informations temporelles (pour revue, voir Raybuck and Lattal, 2013). Les trois structures auxquelles je me suis intéressée au cours de cette étude, le cortex préfrontal, le striatum dorsomédian et l'hippocampe dorsal, présentent une implication forte dans la mémoire de travail ainsi que dans les processus temporels. L'une des caractéristiques communes de ces trois structures est l'observation d'une activité en rampe au cours des tâches temporelles, indiquant la présence de cellules de temps dans ces structures (pour revue, voir Gu et al., 2015).

Le rôle du cortex préfrontal médian (mPFC) dans un conditionnement de trace a été montré avec des études d'inhibition ou de lésion de zone qui ont mis en avant une incapacité à maintenir les informations en mémoire au cours de la trace (McLaughlin et al., 2002; Runyan et al., 2004). Concernant les activités neuronales, des activités ont été enregistrées dans le cortex préfrontal dorsolatéral de singes, lors d'enregistrements unitaires, au cours d'une tâche où les animaux devaient retenir une couleur (première tâche) et la position d'un signal (seconde tâche). Des activités dans les cellules ont été rapportées dans la période où les informations devaient être gardées en mémoire (Fuster et al., 1982). Plus tard, Gilmartin et McEchron ont montré, avec des enregistrements unitaires dans le cortex prélimbique, une activité neuronale augmentée au cours de la trace (Gilmartin and McEchron, 2005a). Les enregistrements d'activités oscillatoires ont mis en avant une forte implication des bandes bêta (13-30Hz), par exemple chez le primate non-humain dans une tâche où plusieurs objets devaient être encodés, maintenus en mémoire et rappelés de façon séquentielle sur plusieurs secondes (pour revue, voir Schmidt et al., 2019).

Le striatum présente un lien fort avec la zone frontale concernant les processus temporels (Coull et al., 2011; Meck, 2006). Le cortex préfrontal médian (mPFC) projette sur les régions dorsale et médiane du striatum chez le rongeur, zones cruciales dans le contrôle temporel d'une action (Kurti and Matell, 2011; Matell and Meck, 2004; Meck, 2006). Le modèle de fréquence de mesure striatale (SBF) se base sur la présence d'un processus d'horloge dans le réseau cortico-striatal (Matell and Meck, 2004, 2000). Selon ce modèle, la détection de coïncidence dans le striatum résulte de l'identification de schémas oscillatoires permettant aux neurones de la zone dorsale du striatum de répondre temporellement à une stimulation. De plus, l'implication de la zone dorsale du striatum dans l'aspect temporel du conditionnement Pavlovien aversif a été montrée à travers des enregistrements oscillatoires de la zone en condition aversive chez le rat. L'étude de Dallérac et ses collaborateurs a

ainsi principalement montré une hausse de puissance dans les bandes thêta (5-10Hz) entre le début du SC et le moment où le renforcement est attendu (Dallérac et al., 2017). L'étude de Dupin et collaborateurs, en 2020, a, quant à elle, montré que les puissances oscillatoires dans les bandes de fréquence thêta (5-15Hz) étaient modulées par la durée de l'intervalle SC-SI (odeur-choc), dans le mPFC mais également le striatum median (Dupin et al., 2020). Néanmoins, aucune étude n'a observé les activités oscillatoires de la zone au cours de gaps ou de conditionnement de trace.

Enfin, l'hippocampe présente une forte implication dans les processus temporels. Dans une étude avec enregistrements unitaires des neurones pyramidaux de CA1, MacDonald et ses collaborateurs ont montré en 2011 l'implication de l'hippocampe dans une tâche « objet-délai- odeur ». Dans la première période, le rat doit approcher son nez d'un objet pendant une durée de 1,2seconde pour passer à la phase de délai, qui dure 10 secondes avant d'arriver à la période d'odeur, aucours de laquelle le rat peut renifler un pot pendant 1,2 seconde. Ils ont montré que certains neuronesprésentent une activité phasique au cours des 500 premières millisecondes et d'autres répondent plustard, dans toutes les phases du protocole. De manière intéressante, les auteurs ont mis en évidence que certains neurones étaient particulièrement actifs pendant la période de délai (10 secondes). Dansleur étude de 2013, Jacobs et collaborateurs ont montré que lorsqu'un sujet devait apprendre à discriminer 3 durées, l'implication de la zone hippocampique était cruciale pour discriminer deux durées longues mais qui ont peu de différence entre elles. A la différence de deux durées courtes qui aurait peu de différence entre elles, où l'hippocampe n'est pas essentiel. (Jacobs et al., 2013)

Dans le conditionnement de trace, la zone dorsale de l'hippocampe a également été mise en avant à plusieurs reprises, grâce à des études de lésion ou de blocage de récepteurs (Chowdhury et al., 2005; Guimarãis et al., 2011; Misane et al., 2005; Raybuck and Matthew Lattal, 2011). Dans leurs études de 2005, Gilmartin et McEchron ont réalisé des enregistrements unitaires dans le Gyrus Denté (GD) et CA1, et mis en évidence que les neurones du GD présentaient une hausse d'activité progressive au cours de la trace. Dans les neurones de CA1, une activité précoce a été observée au début du stimulus conditionné, puis une baisse d'activité à la fin de la trace, lors de l'utilisation d'une trace de 20 secondes. Dans leur seconde étude, ces mêmes auteurs ont réalisé des enregistrements unitaires dans le mPFC et mis en avant des activités soutenues (« substained activity ») dans cette structure au cours de la trace (Gilmartin and McEchron, 2005a, 2005b). De plus, entre le cortex préfrontal et l'hippocampe, des cohérences dans les bandes de fréquence thêta (5-10Hz) ont été observées, surtout lors de l'engagement de la mémoire de travail, mais également lorsque le sujet présente un comportement moteur actif (pour revue, voir Benchenane et al., 2011).

Malgré l'implication de la zone prélimbique du cortex, du striatum dorsal et de l'hippocampe dans les processus temporels, l'activité oscillatoire dans ces zones au cours de gaps temporels reste inconnue. Le but de l'expérimentation présentée dans ce chapitre est de tester si ces trois régions cérébrales, jouant un rôle dans le maintien en mémoire d'informations temporelles, présentent une activité oscillatoire similaire lors d'ajout de gaps temporels dans un conditionnement Pavlovien aversif, puisque les effets de gaps diffèrent en fonction de leur position ou durée dans le SC, contrairement à la condition appétitive (chapitre II).

Pour ce faire, les animaux ont été entrainés à un conditionnement Pavlovien aversif (son-choc). Puis, après entrainement, nous avons enregistré les activités neuronales oscillatoires dans les différentes structures (le cortex prélimbique, le striatum et l'hippocampe), au cours de protocoles avec gap temporels (« Late », arrivant tardivement dans le SC ou « Long », ayant une durée importante dans le SC). Nous avons fait le choix de ces durées et position de gaps car des résultats différents ont été obtenus avec ces gaps dans le chapitre II. Ces gaps permettent l'observation des effets d'un gap long et ceux d'un gap arrivant tôt dans le SC sur les activités oscillatoires. Sur la base des données de la littérature, nous imaginons que la durée maintenue en mémoire de travail sera moins importante avec un gap long.

II. Matériels et méthodes

1. Les animaux

Cette expérimentation a été réalisée sur 14 rats mâles adultes de race Sprague-Dawley. Ces rats provenaient du laboratoire Envigo, en France, et avaient à leur arrivée un poids compris en 290g et 300g. Cette expérimentation a été réalisée selon la Directive du Conseil des Communautés Européennes (décret de directive du Conseil 2010/63/UE), et le Comité Ethique de Paris-Centre et Paris-Sud (CEEA n°59). Les rats étaient logés par quatre dans des cages en plexiglas. Les conditions d'habitation sont les mêmes que présentées dans le chapitre précédent.

Les séances d'entrainements ont été menées 6 jours sur 7 et les enregistrements électrophysiologiques 7 jours sur 7.

2. Equipement pour le comportement et les enregistrements électrophysiologiques

Lors de la phase d'entrainement (figure 4.1), les rats étaient placés dans 8 boîtes de Skinner (30 x 25 x 30 cm, Coulbourn instrument, USA). Ces boîtes étaient équipées d'une grille sur laquelle l'animal est posé, permettant d'envoyer des chocs électriques. Une mangeoire, associée à un distributeur de nourriture « classique » (45 mg, Phymep) était présent sur la gauche de la boîte à côté de laquelle un levier rétractable. Toutes les boîtes sont individuellement placées dans un caisson acoustiquement isolé et ventilé (bruit de fond de 60 dB). Tous les protocoles étaient contrôlés par un système Graphic State 3.03 (Coulbourn instrument, USA).

La partie de l'expérimentation post-chirurgie s'est déroulée dans 2 boîtes de Skinner, composées des mêmes éléments que présentés ci-dessus. Les rats étaient enregistrés par paire grâce au système Multi Channel® (Multi Channel system, Allemagne). Ce système permet l'enregistrement des animaux en mouvement, avec envoi du signal perçu par télémétrie au logiciel prévu à cet effet.

<u>Figure 4.1:</u> Chronologie de l'expérimentation
Toutes les étapes de l'expérimentation sont représentées dans l'ordre chronologique, avec le nombre de rats et le nombre pour chacun d'entre eux.
FI : fixed-interval : seulement des essais renforcés sont présentés aux rats
PI : peak-interval : des essais renforcés et des essais Probe (non renforcés) sont présentés aux rats

3. Les différents protocoles expérimentaux avant chirurgie

a. Entrainement instrumental

Comme cela a été présenté dans le chapitre II, point 3, les rats ont d'abord réalisé une séance d'entrainement magasin (concernant les boulettes de nourriture « classique » seulement). A la suite de cela, deux séances CRF (continuous reinforcement schedule) ont été réalisées. Enfin, les animaux ont réalisé 10 séances de VI-30.

b. Conditionnement pavlovien avec intervalle fixe 20 secondes (FI – 24 seances)

Au cours des 24 séances en FI, un son de 3 ou 7kHz (15 dB au-dessus du bruit de fond), contrebalancés entre les rats, a été utilisé en tant que stimulus conditionné (SC) prédisant l'arrivée d'un choc électrique léger au niveau des pattes (0,3-0,5mA, 0,5 secondes) comme stimulus inconditionné (SI). Nous avons fait le choix de créer deux groupes de rats, entre lesquels les fréquences de son étaient contrebalancées, afin de visualiser le comportement et les modulations des puissances oscillatoires avec les mêmes fréquences que dans l'expérimentation précédente (chapitre III).

Un essai en FI se déroulait avec la présentation du son pour 60 secondes avec l'arrivée du renforcement à 20 secondes. Un intervalle inter-essai (ITI) de 3 minutes en moyenne (130s, 150s, 170s, 190s, 210s, and 240s) a été utilisé. L'ITI utilisé est le même pour tous les protocoles. Un total de 12 essais était présenté au cours d'une séance. Tout au long de la séance, le levier était disponible, les rats devant appuyer dessus selon le VI30 afin d'obtenir des boulettes de nourriture, indépendamment

des essais son-choc. L'intensité du choc a été modulée individuellement, afin d'atteindre un ratio de suppression minimal de 0,7, calculé sur les 20 premières secondes de FI. Si le ratio de l'animal était inférieur à cela, une augmentation de 0,05mA était réalisée. L'intensité maximale du choc était de 0,5mA. A la fin de ce protocole l'intensité du choc était fixe pour tout le reste de l'expérimentation.

c. Entrainement avec protocole en « peak-interval » a 20 secondes (PI - 23 seances)

Ces vingt-trois séances se sont déroulées de la même manière que les protocoles présentés précédemment. Néanmoins, des essais non-renforcés, appelé « Probe » sont ajoutés au cours de la séance. Au cours de ces essais Probe, le son est présenté pour une durée de 60 secondes mais le renforcement n'est pas délivré. Ces séances étaient composées de 12 essais renforcés (SC+SI) et 8 essais Probe (SC seulement). La présentation des essais a été randomisée de façon qu'il n'y ait pas plus de 3 essais consécutifs de même type.

4. Les chirurgies

Les chirurgies ont été réalisées après la phase d'entrainement, de la même manière qu'expliqué dans le chapitre III, point 4 (les chirurgies). Comme cela est indiqué sur la figure 4.1, 14 rats ont été opérés, mais trois rats sont décédés lors de ces chirurgies. Les zones ciblées pour cette deuxième expérimentation étaient : le cortex préfrontal (zone prélimbique) (AP : 3mm ; L : 0,8mm ; DV : 3,3mm) striatum (AP : 1,0mm ; L : 2,2mm ; DV : 4mm) et l'hippocampe (AP : -3,4mm ; L : 2,5mm ;DV : 2,2mm (CA1) ou 3,2mm (CA3))

Les électrodes utilisées étaient fabriquées de la même façon que celles présentées au chapitre précédent.

5. Les différents protocoles expérimentaux après chirurgie

a. Reentrainement (2 seances)

Au cours de cette phase de réentrainement, les rats ont réalisé une séance de VI30, puis une séance au cours de laquelle tous les appuis sur le levier étaient renforcés. Au cours de ces séances, les rats n'étaient pas enregistrés, mais un système similaire était accroché sur la tête des animaux, afin qu'ils puissent s'habituer à réaliser la tâche avec le système MultiChannel®.

b. Protocole a intervalle fixe 20 secondes (FI - 6 seances)

Ce protocole se déroule de la même manière que lors de la phase d'entrainement pré-chirurgie. Six séances ont été réalisées, au cours desquelles les rats n'ont pas été enregistrés.

c. Protocole en « peak interval » a 20 secondes (PI – 10 seances)

Ce protocole est constitué de 12 essais renforcés et 8 essais Probe. Comme dans l'apprentissage, lors des essais renforcés, le SI est présenté aux sujets 20 secondes après le début du son. Dix séances ont été réalisées, au cours desquelles les rats étaient enregistrés.

d. Protocole Gap « Late » (10 seances)

Les rats ont réalisé 10 séances de ce protocole, constitué de 12 essais renforcés, 4 essais Probe et 4 essais gap. Lors d'un essai de type gap « Late », le SC était présenté pendant 10 secondes puis une interruption de 5 secondes est présentée avant que le son ne reprenne pour une durée de 45 secondes.

e. Protocole Gap « Long » (10 seances)

Les rats ont réalisé 10 séances de ce protocole, constitué de 12 essais renforcés, 4 essais Probe et 4 essais gap. Lors d'un essai de type gap « Long », le SC était présenté pendant 5 secondes puis une interruption de 10 secondes est présentée avant que le son ne reprenne pour une durée de 45 secondes.

6. L'analyse des données

a. Comportementales

Seuls les essais Probe ont été analysés afin d'obtenir les résultats comportementaux temporels. Les rats ayant correctement appris le moment d'arrivée des renforcements au cours de la phase d'entrainement, je ne présenterai ici que les résultats des protocoles « Gap ». Les comportements des rats au cours de ces essais en condition aversive ont été enregistrés et analysés comme cela est présenté dans la chapitre III point 6 (l'analyse des données comportementales).

b. Electrophysiologiques

L'analyse des données électrophysiologiques est la même que celle présentée dans le chapitre précédent (chapitre III).

7. Histologie

Comme dans la précédente expérimentation (chapitre III), les rats ont été perfusés à l'aide de paraformaldéhyde 4% (PFA) à la fin de l'expérimentation. Après différents bains de PFA, les cerveaux ont été coupés au microtome et observés au microscope pour déterminer les lieux des placements des électrodes.

III. Résultats

1. Emplacement des électrodes

Les placements des électrodes sont représentés sur la figure 4.2. Un tableau récapitulatif des structures correctement implantées pour chaque animal est représenté dans le tableau 4.1. Pour le protocole Gap « Long », les rats R16 et R23 n'étaient plus enregistrés. Après vérification de l'emplacement des électrodes pour chaque animal, les 7 rats ayant réalisé les protocoles « Gap » ont été analysés, car ils étaient correctement implantés dans au moins une des structures ciblées (le cortex prélimbique, le striatum dorsomédian ou l'hippocampe dorsal). Concernant l'hippocampe, seulement la zone CA1 a été analysée, car seulement 2 rats étaient correctement implantés dans CA3.

Concernant l'analyse des résultats, seuls les protocoles après chirurgie ont été analysés. Le but de cette expérimentation étant l'observation des modulations oscillatoires dans le cortex préfrontal, le striatum et l'hippocampe au cours de gaps temporels, je me suis concentrée sur les protocoles Gap « Late » et Gap « Long » dans la suite de ce chapitre. Compte tenu du faible nombre d'animaux enregistrés et analysés au cours de ces protocoles (3 à 7 en fonction des structures et des types d'essais), je me focaliserai sur les résultats des puissances oscillatoires moyennes, les résultats statistiques pouvant être moins représentatifs. Le nombre d'essais inclus par animal varie entre 16 et 60 essais pour le gap « Late » et 12 et 40 essais pour le gap « Long ».

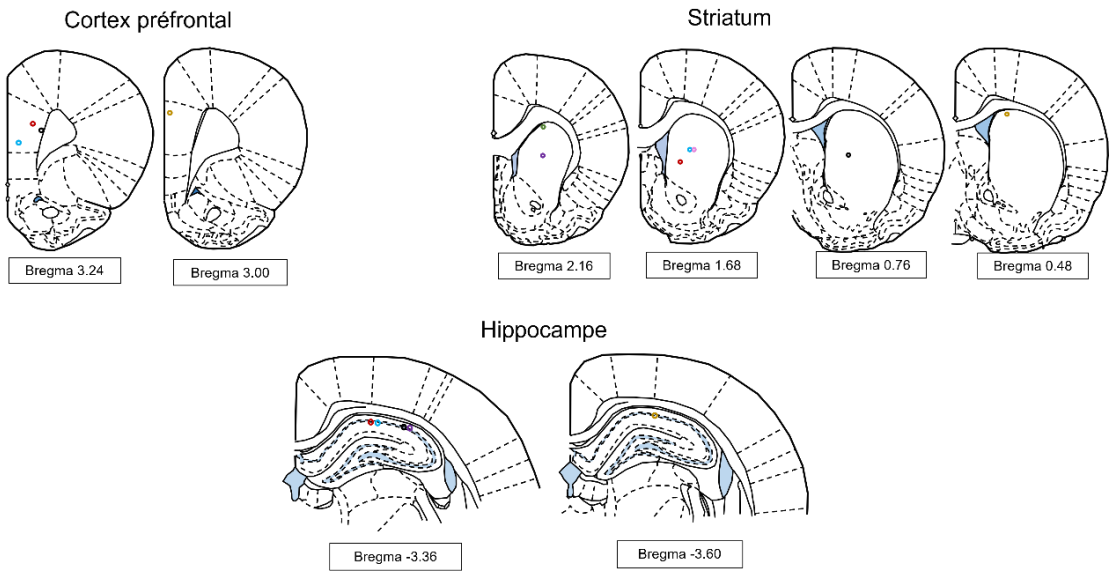


Figure 4.2: Emplacement des électrodes dans les différentes structures d'intérêt

Schématisation des différentes structures (le striatum, l'hippocampe et l'amygdale) selon l'atlas « The Rat Brain – sixth edition »

Rats	Cortex préfrontal	Striatum	Hippocampe (CA1)
R2		x	
R5		x	x
R6	x	x	x
R16		x	
R17	x	x	x
R23	x	x	x
R24	x	x	x

Tableau 4.1: Récapitulatif des différents emplacements d'électrodes, détaillé pour chaque animal

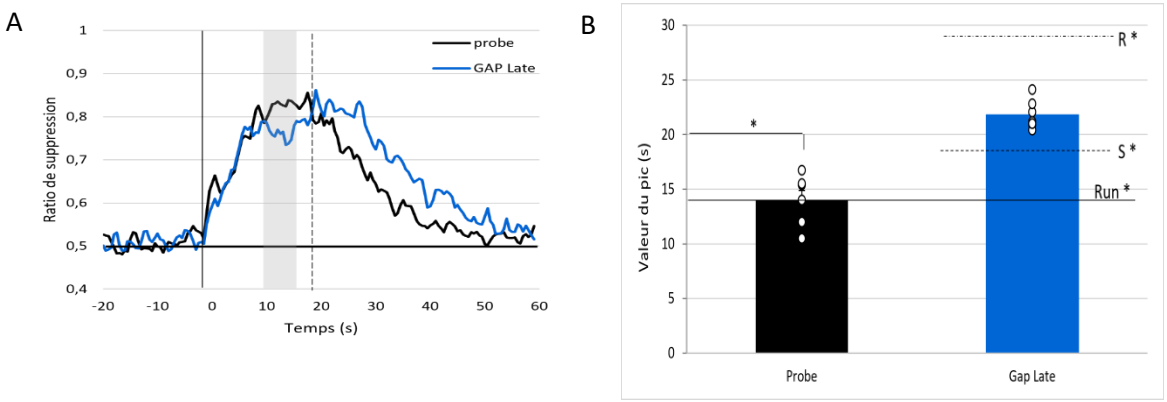
2. Résultats comportementaux et électrophysiologiques protocole Gap « Late »

a. Resultats comportementaux

Les résultats comportementaux pour le protocole Gap « Late » sont présentés sur la figure 4.3. En (A) les courbes de réponses moyennes pour les essais Probe (présentation du SC uniquement) et les essais Gap (10 secondes de son + 5 secondes de gap) sont représentées. Pour ces deux types

d'essais, le ratio de suppression a été calculé par seconde pendant les 20 secondes précédant le SC et les 60 secondes du SC. Un pic de réponse est observable, qui semble anticipé (avant les 20 secondes) pendant les essais Probe et décalé vers la droite pour les essais avec présentation d'un gap.

En (B), des histogrammes représentent les valeurs des pics maximaux de réponse pour les deux types d'essais. Le moment du pic de réponse en condition Probe est significativement différent de la valeur du FI (20 secondes) ($t(6) = -7.339$), $p<0{,}001$). Pour les essais avec gap temporel, nous avons cherché à caractériser le type de comportement (« Run », « Stop » ou « Reset ») adopté par le groupe de rats. Une différence significative avec le comportement de type « Run » ($t(6)=-7.223$), $p<0{,}001$), « Stop » ($t(6)=2{,}580$), $p=0{,}042$) et « Reset » ($t(6)=-6{,}707$), $p<0{,}001$) est observée. Ce résultat met en évidence que les rats ont adopté un comportement entre du « Stop » et du « Reset » avec ce gap « Late ».



<u>Figure 4.3:</u> Résultats comportementaux du protocole Gap « Late »

A) Courbes de réponses moyennes pour les essais Probe et les essais gap « Late ». La mesure est le ratio de suppression. La barre horizontale représente une absence de suppression. La barre verticale pleine représente le début du stimulus conditionné. La barre verticale en pointillée représente le moment attendu du renforcement. La zone grisée de 10 à 15 secondes représente le moment de présentation du gap.

*B) Histogrammes représentant les valeurs des pics maximaux de réponse pour les essais Probe (en noir) et les essais gap (en bleu). La barre horizontale à 20 secondes au-dessus de l'histogramme « Probe » représente la différence par rapport à la valeur du FI (20 secondes). La barre horizontale noire représente la valeur du Probe. Les barres en pointillées au-dessus de l'histogramme bleu représentent les valeurs des comportements Stop (S) et Reset (R). Les différences significatives sont représentées par des * (p<0,05). Les valeurs individuelles sont représentées par des ronds blancs.*

b. RESULTATS ELECTROPHYSIOLOGIQUES

L'annexe 5 représente des signaux bruts d'un seul animal dans le cortex préfrontal, le striatum et l'hippocampe. Pour tous les types d'essais, les signaux semblent relativement similaires au cours de la période précédant le SC, malgré une activité moins forte dans le striatum pour les trois types d'essais par rapport aux mPFC et à l'hippocampe. Pour l'essai Probe, un schéma répétitif semble observable pour les trois structures avant et après le moment attendu du renforcement, qui n'est pas observé pour les autres types d'essais.

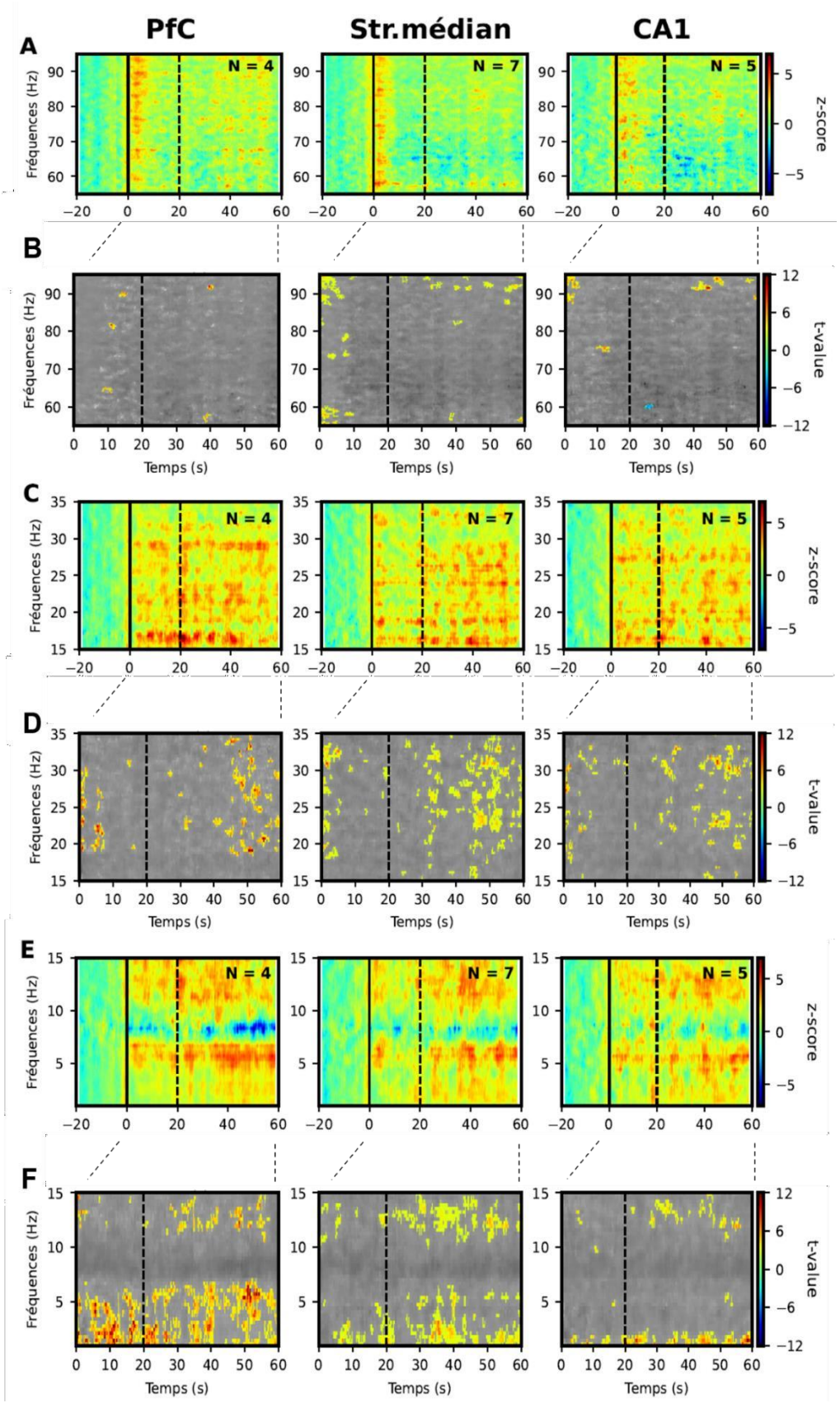
- Protocole PI20s

L'analyse des PSD lors du protocole PI20s est représentée sur la figure 4.4.

Dans le cortex préfrontal, une légère hausse de puissance est observée au début de l'essai (effet « onset ») dans les bandes de fréquences gamma (60-95Hz), mais qui n'est pas significative. Dans les bandes de fréquence bêta, l'effet « onset » est également observé de manière significative entre 20 et 30Hz. De plus, une hausse de puissance à 16Hz, entre 0 et 40 secondes est observée, mais n'atteint pas le seuil de signification. Dans les bandes de fréquence thêta, une baisse de puissance est observée à environ 8Hz, principalement à la fin du SC. A environ 6-7Hz, une hausse de puissance est observée sur toute la durée de l'essai, représentée significativement seulement après les 20 secondes. Enfin, dans les bandes delta (1-5Hz), une hausse significative de puissance est observée avant et pendant le moment du renforcement (0-20 secondes).

Dans le striatum, une légère hausse de puissance au début de l'essai est observée dans les bandes de fréquences gamma (60-95Hz), mais n'atteint pas le seuil de signification. Dans les bandes de fréquence bêta (15-30Hz), une hausse d'activité est observable sur toute la durée de l'essai. Dans les bandes de fréquence thêta, une légère baisse de puissance est observée à environ 8Hz et hausse de puissance à 6-7Hz, comme dans le mPFC, qui n'atteignent pas le seuil de signification. En revanche, une hausse de puissance est significativement représentée dans les bandes delta (1-5Hz) sur toute la durée de l'essai.

Dans CA1, les mêmes modulations de puissance que dans les autres structures sont observées, mais plus faiblement.


PfC
Str.médian
CA1
A
B
C
D
E
F
N = 4
N = 7
N = 5
Fréquences (Hz)
Temps (s)
z-score
t-value

<u>Figure 4.4 :</u> Résultats en temps-fréquence des enregistrements LFP dans les trois structures au cours des essais PI20s.

Les changements de puissances des signaux enregistrés en LFP dans les trois structures d'intérêt, avant et pendant la présentation du SC (début marqué par la barre continue et le moment attendu du renforcement par la barre en pointillées)

Les panneaux sont observables par deux : Les résultats moyens de tous les rats sont représentés sur les panneaux avec un fond vert. Les changements de puissance sont représentés selon le z-score.
Les analyses non-paramétriques sont représentées sur les panneaux à fond gris. Les puissances spectrales significativement augmentée (p<0,05) par rapport au 20s précédant le SC sont caractérisées, la couleur grise indiquant une absence de différence significative dans la valeur t.
Panneaux A et B: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences gamma (55-95Hz)
Panneaux C et D: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences bêta (15-35 Hz)
Panneaux E et F: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences delta et thêta (0-15 Hz)

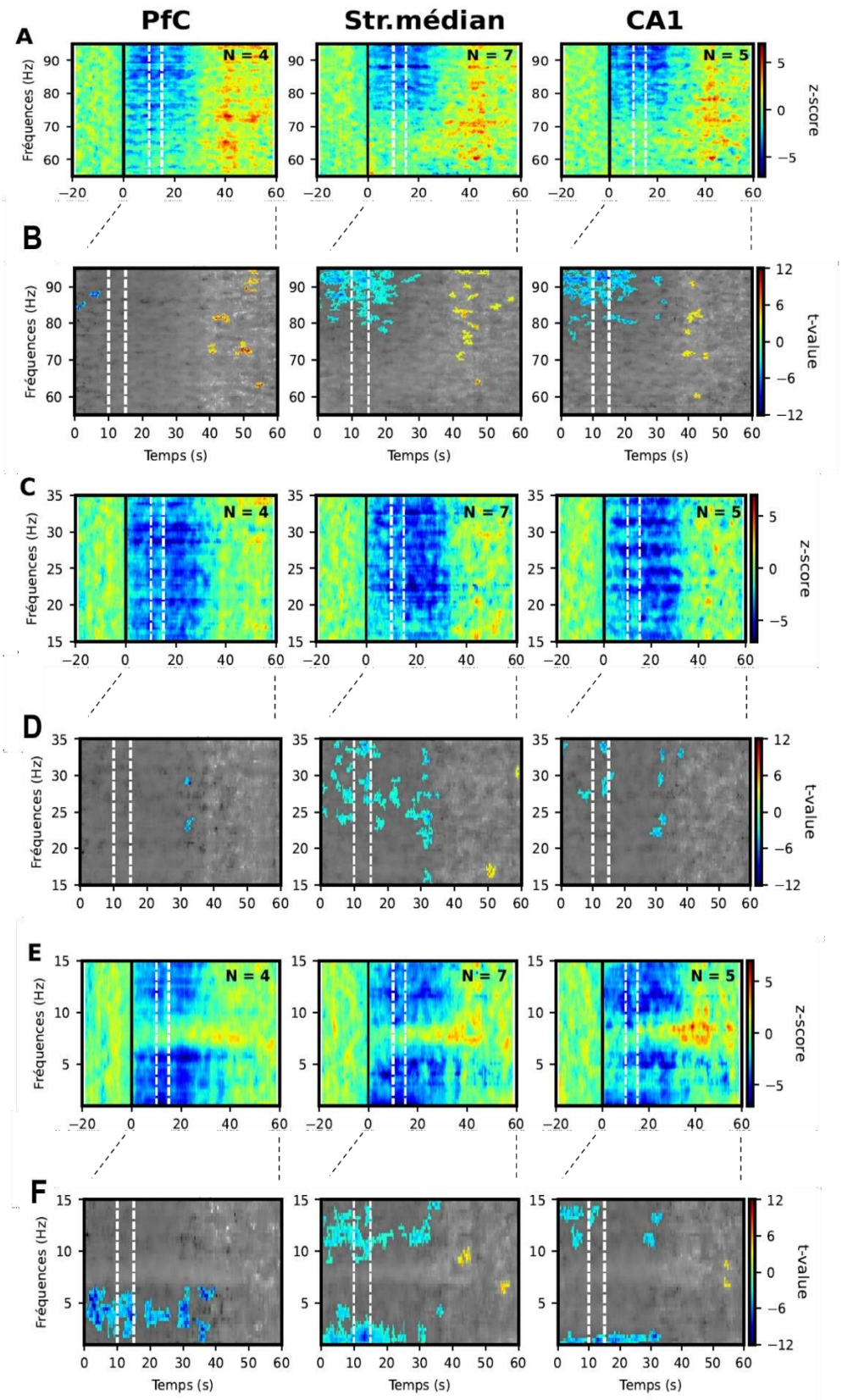
- Protocole gap « Late »

L'analyse PSD des activités oscillatoires dans le cortex préfrontal, le striatum et l'hippocampe au cours des essais Gap « Late » est représentée sur la figure 4.5.

Dans le cortex préfrontal, des baisses de puissances sont observées dans les bandes de fréquences gamma (70-95Hz) et bêta (15-35Hz), entre le début du SC et environ 20 secondes. Dans les bandes de fréquence delta et thêta, entre 0 et 30 secondes, une baisse de puissance significative est observée entre 0 et 6Hz, ainsi qu'entre 10 et 15Hz, n'atteignant pas le seuil de signification. Finalement, hausse de puissance est observée entre 20 et 60 secondes à 7-8Hz.

Dans le striatum, une baisse de puissance significative est observée entre 0 et 20 secondes, dans les bandes de fréquence gamma (75-95Hz). Dans les bandes de fréquence bêta (15-35Hz), la même baisse de puissance que dans le mPFC est observable, de 0 à 35 secondes, atteignant également le seuil de signification. Enfin, dans les bandes de fréquences delta et thêta, des baisses significatives de puissances sont observées entre 0 et 6Hz et entre 8 et 15Hz de 0 à 30 secondes. Une hausse de puissance, non significative, est également observée à environ 7Hz, entre 20 et 40 secondes.

Dans CA1, une baisse de puissance est remarquée, similaire à celle du striatum, dans les bandes de fréquence gamma (75-95Hz), entre 0 et 20 secondes et dans les bandes bêta (15 à 35Hz) de 0 à 35 secondes. Enfin, dans les bandes de fréquences thêta et delta, une hausse de puissance un peu plus marquée est observée à 7Hz, entre 35 et 50 secondes environ et une baisse significative entre 0 et 30 secondes à 1Hz, similaire au striatum.


PfC
Str.médian
CA1
A
B
C
D
E
F
N = 4
N = 7
N = 5
Fréquences (Hz)
Temps (s)
z-score
t-value

<u>Figure 4.5:</u> Résultats en temps-fréquence des enregistrements LFP dans les trois structures au cours des essais Gap « Late ».

Les changements de puissances des signaux enregistrés en LFP dans les trois structures d'intérêt, avant et pendant la présentation du SC (début marqué par la barre continue et le moment attendu du renforcement par la barre en pointillées)

Les panneaux sont observables par deux : Les résultats moyens de tous les rats sont représentés sur les panneaux avec un fond vert. Les changements de puissance sont représentés selon le z-score.
Les analyses non-paramétriques sont représentées sur les panneaux à fond gris. Les puissances spectrales significativement augmentée (p<0,05) par rapport au 20s précédant le SC sont caractérisées, la couleur grise indiquant une absence de différence significative dans la valeur t.
Panneaux A et B: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences gamma (55-95Hz)
Panneaux C et D: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences bêta (15-35 Hz)
Panneaux E et F: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences delta et thêta (0-15 Hz)

3. Résultats comportementaux et électrophysiologiques protocole Gap « Long »

a. <u>Les resultats comportementaux</u>

Les résultats comportementaux lors des essais Gap « Long » sont représentés sur la figure 4.6. En (A) sont représentées les courbes moyennes de réponses pour les deux types d'essais. La courbe de réponse pendant les essais Probe semble avoir un pic de suppression qui est avancé par rapport au moment attendu du renforcement. Pour les essais Gap (courbe violette), la courbe de suppression est décalée vers la droite par rapport aux essais Probe.

En (B), les histogrammes présentés correspondent à la valeur des moments où la suppression est maximale pour les deux types d'essais. La valeur de l'histogramme des essais Probe est significativement différente de la valeur du FI (20 secondes) ($t(4)=-16,744$), $p<0,001$). Cela indique que la courbe de suppression est anticipée par rapport au moment d'arrivée du SI. Concernant les résultats des essais Gap, les différents types de comportements observables en présence de gap (« Run », « Stop » ou « Reset ») sont représentés. Une différence significative est remarquée par rapport au comportement « Run » ($t(4)=-25,144$), $p<0,001$) et au comportement « Reset » ($t(4)=-11,345$), $p<0,001$). En revanche, aucune différence significative n'est observée avec le comportement de type « Stop » ($t(4)=0,818$), $p=0,459$), indiquant que les rats ont adopté un comportement de type « Stop ».

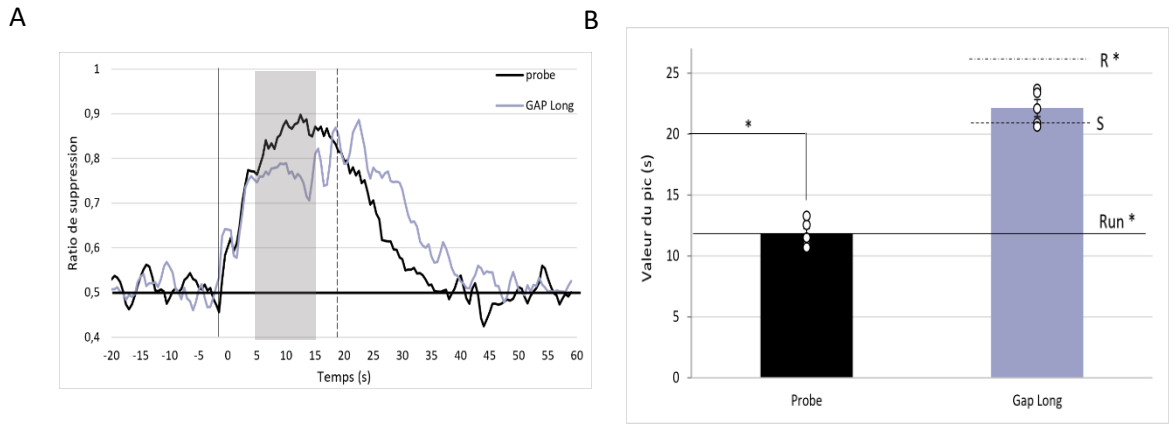


Figure 4.6: Résultats comportementaux du protocole Gap « Long »

A) Courbes de réponses moyennes pour les essais Probe et les essais gap « Long ». La barre horizontale représente une absence de suppression. La barre verticale pleine représente le début du stimulus conditionné. La barre verticale en pointillée représente le moment attendu du renforcement (20 secondes). La zone grisée de 10 à 15 secondes représente le moment de présentation du gap.

*B) Histogrammes représentant les valeurs des pics maximaux de réponse pour les essais Probe (en noir) et les essais gap (en violet). La barre horizontale à 20 secondes au-dessus de l'histogramme « Probe » représente la différence par rapport à la valeur du FI (20 secondes). La barre horizontale noire représente la valeur du Probe. Les barres en pointillées au-dessus de l'histogramme violet représentent les valeurs des comportements Stop (S) et Reset (R). Les différences significatives sont représentées par des * (p<0,05). Les valeurs individuelles sont représentées par des ronds blancs.*

b. Resultats en electrophysiologie in vivo

L'annexe 6 présente un exemple de signaux bruts individuels, lors des essais renforcés, Probe et gap « Long », au cours du protocole avec gap « Long ». Pour tous les types d'essais et pour chacune des trois structures, les signaux avant le début de l'essai se ressemblent. Après le début du son, l'amplitude des signaux semble plus importante dans CA1 et le mPFC que dans le striatum.

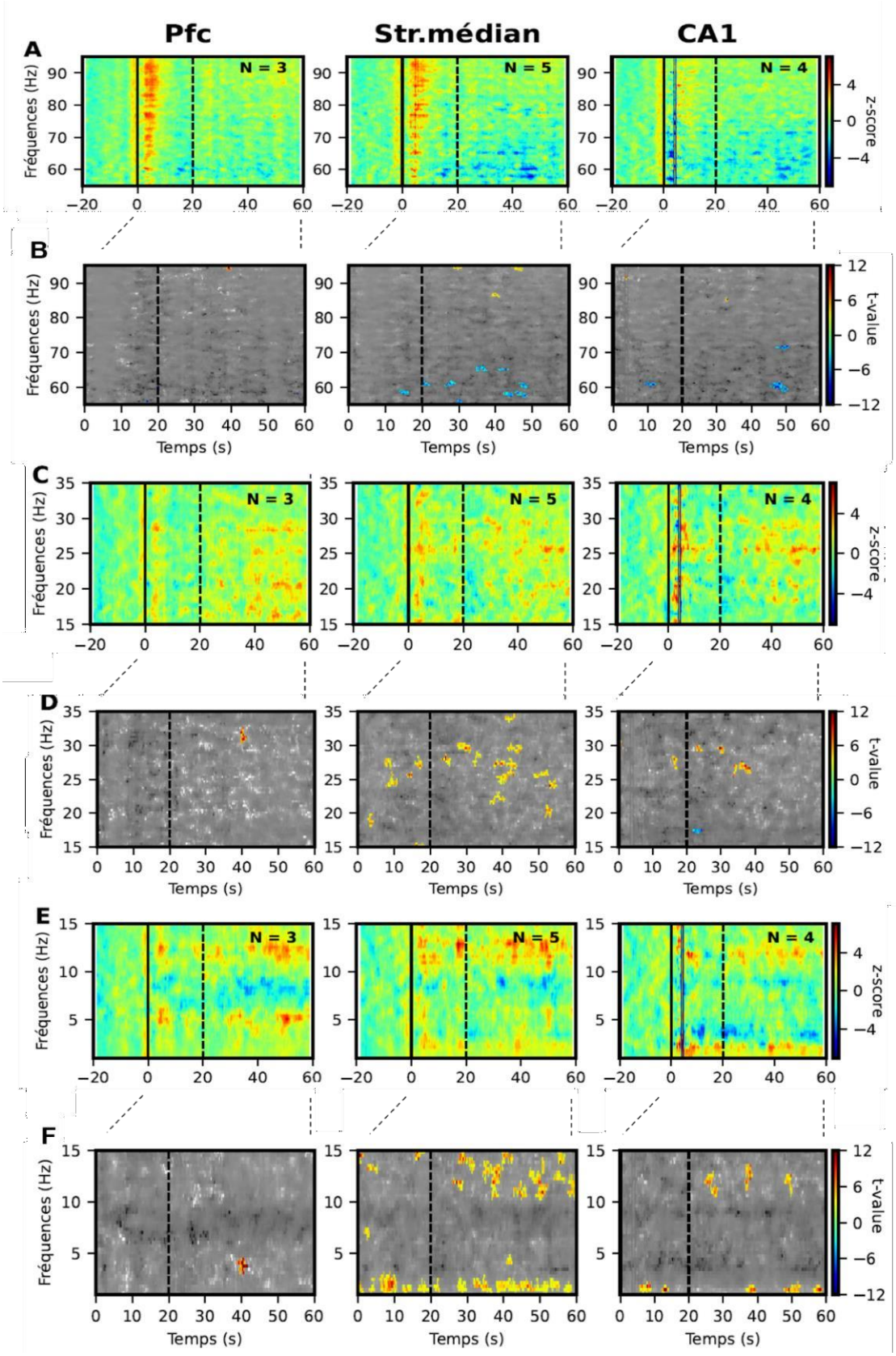
- Protocole PI20s

L'analyse des PSD lors des essais Probe réalisés pendant le protocole Gap « Long » est représentée sur la figure 4.7.

Dans le mPFC, une hausse de puissance est observée dans les bandes de fréquence gamma (60-95Hz), au début de l'essai. Dans les bandes de fréquence thêta, une hausse de puissance est observée à 5Hz et à 12Hz, sur toute la durée de l'essai (0-60 secondes). Une légère baisse de puissance est observée à environ 7Hz, principalement après le moment attendu du renforcement (20 secondes).

Dans le striatum, la même hausse de puissance au début de l'essai est observée dans les bandes de fréquence gamma (60-95Hz) que dans le mPFC. Dans les bandes de fréquences thêta et delta, une hausse de puissance est observée à environ 13Hz qui est significative après 20 secondes. Dans les bandes delta, une hausse de puissance est observée entre 0 et 60 secondes à 1Hz.

Dans CA1, une hausse de puissance est observée dans les bandes de fréquence thêta (env.13Hz) et dans les bandes delta (env.1Hz), similaire aux modulations dans le striatum. Une baisse de puissance est également observée à 3Hz.


Pfc
Str.médian
CA1
A
B
C
D
E
F
N = 3
N = 5
N = 4
Fréquences (Hz)
Temps (s)
z-score
t-value

<u>Figure 4.7:</u> Résultats en temps-fréquence des enregistrements LFP dans les trois structures au cours des essais PI20s.

Les changements de puissances des signaux enregistrés en LFP dans les trois structures d'intérêt, avant et pendant la présentation du SC (début marqué par la barre continue et le moment attendu du renforcement par la barre en pointillées)

Les panneaux sont observables par deux : Les résultats moyens de tous les rats sont représentés sur les panneaux avec un fond vert. Les changements de puissance sont représentés selon le z-score.
Les analyses non-paramétriques sont représentées sur les panneaux à fond gris. Les puissances spectrales significativement augmentée (p<0,05) par rapport au 20s précédant le SC sont caractérisées, la couleur grise indiquant une absence de différence significative dans la valeur t.
Panneaux A et B: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences gamma (55-95Hz)
Panneaux C et D: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences bêta (15-35 Hz)
Panneaux E et F: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences delta et thêta (0-15 Hz)

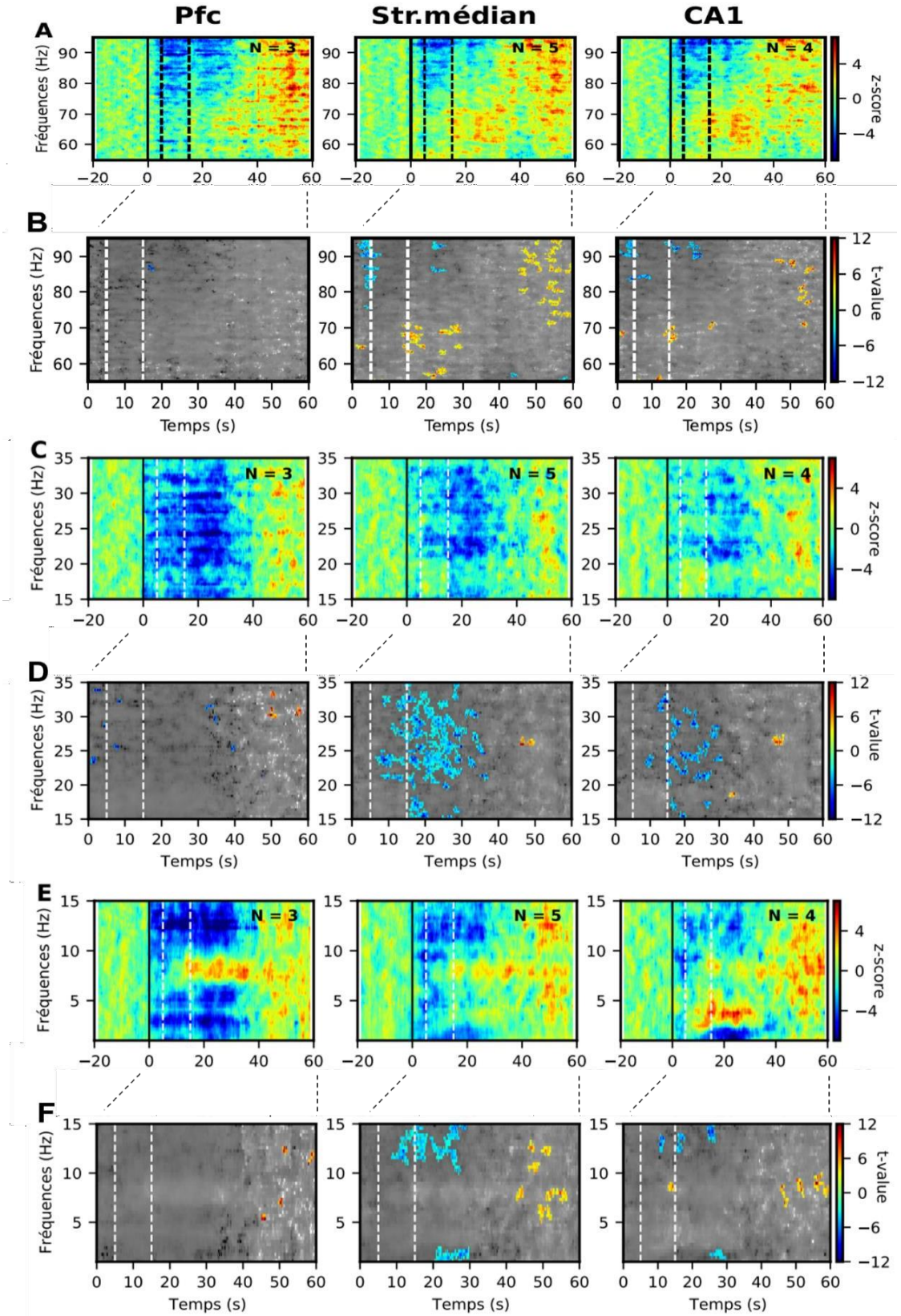
- Protocole Gap « Long »

L'analyse des activités oscillatoires au cours des essais Gap « Long » est représentée sur la figure 4.8.

Dans le mPFC, une baisse de puissance dans les bandes de fréquence gamma (75-95Hz), débutant en même temps que le gap (5 secondes après le début du son) et se terminant à environ 25 secondes. Une hausse de puissance est également observée dans ces bandes de fréquence (60-95Hz), à la fin du SC (entre 40 et 60 secondes). Dans les bandes de fréquence bêta (15-35Hz), une baisse de puissance est observée à partir du début du SC et se terminant à 40 secondes. Dans les bandes de fréquences delta et thêta, une forte baisse de puissance est observée dans une bande 3-5Hz. Une baisse de puissance est également observée entre 10-15Hz. Finalement, une hausse de puissance est observée à environ 12-13Hz.

Dans le striatum, une baisse de puissance est observée pendant la période de gap (de 5 à 15 secondes), et une hausse de puissance à la fin du SC. Dans les bandes de fréquence gamma (80-90Hz), une diminution de puissance significative est observée à 5secondes. Dans les bandes bêta (15-35Hz), une baisse de puissance est observée pendant la période du gap, avec un résultat significatif à partir de 15 secondes. Dans les bandes de fréquence delta et thêta, une baisse de puissance est observée de 0 à 15Hz lorsque le gap débute, atteignant le seuil de signification dans les bandes de 10 à 15Hz. Dans une bande delta (env.1Hz) et thêta (13-14Hz), une baisse de puissance significative est également observée sur toute la durée du gap et après la reprise du son. A environ 12-13Hz, une hausse de puissance est observée, après le gap et jusqu'à la fin du SC, n'atteignant pas le seuil de signification.

Dans CA1, une baisse de puissance est observée dans les bandes de fréquence gamma (80-95Hz), pendant la période du gap, atteignant le seuil de signification au début du gap (5secondes). Dans les bandes de fréquence bêta (20-33Hz), une baisse de puissance est observée après le gap, étant significative. Dans les bandes de fréquence delta et thêta, une baisse de puissance est observée lorsque le gap se termine (à 15 secondes), dans une bande delta (env.1Hz). Une hausse de puissance est observée à la fin du gap dans une bande thêta (4Hz), et une baisse de puissance est observée au cours du gap à environ 13-14Hz. De plus, une hausse de puissance est observée entre 4 et 14Hz à la fin de la présentation du SC, n'atteignant pas le seuil de signification.


Pfc
Str.médian
CA1
A
B
C
D
E
F
N = 3
N = 5
N = 4
Fréquences (Hz)
Temps (s)
z-score
t-value

<u>Figure 4.8 :</u> Résultats en temps-fréquence des enregistrements LFP dans les trois structures au cours des essais Gap « Long ».

Les changements de puissances des signaux enregistrés en LFP dans les trois structures d'intérêt, avant et pendant la présentation du SC (début marqué par la barre continue et le moment attendu du renforcement par la barre en pointillées)

Les panneaux sont observables par deux : Les résultats moyens de tous les rats sont représentés sur les panneaux avec un fond vert. Les changements de puissance sont représentés selon le z-score.
Les analyses non-paramétriques sont représentées sur les panneaux à fond gris. Les puissances spectrales significativement augmentée ($p<0,05$) par rapport au 20s précédant le SC sont caractérisées, la couleur grise indiquant une absence de différence significative dans la valeur t.
Panneaux A et B: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences gamma (55-95Hz)
Panneaux C et D: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences bêta (15-35 Hz)
Panneaux E et F: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences delta et thêta (0-15 Hz)

IV. Discussion

Le but de cette étude était d'observer les fréquences oscillatoires impliquées lorsqu'un gap temporel est ajouté au cours d'un stimulus conditionné (SC). Aucune étude n'a été réalisée précédemment afin d'observer ces fréquences oscillatoires lors du paradigme des gaps temporels. Nous avons fait le choix pour cette expérimentation de réaliser un conditionnement Pavlovien aversif seulement et d'observer les fréquences oscillatoires de la zone prélimbique du cortex préfrontal, le striatum médian et la zone CA1 dorsale de l'hippocampe, lors de l'ajout de gap « Late », c'est-à-dire un gap étant présenté tardivement au cours du SC et ayant une durée courte, ou un gap « Long », étant présenté plus tôt dans le SC mais avec une durée plus importante. Cette expérimentation nous a permis de montrer un comportement différent selon la position et la durée du gap dans le SC. Concernant les activités oscillatoires au cours des différents protocoles, les modulations des puissances sont différentes entre les essais Probe et les essais gap. Concernant les bandes de fréquences mises en avant lors des essais gaps, leur implication est similaire entre les deux gaps testés,mais le moment ou la durée au cours de laquelle ces modulations de puissances sont observées diffèrent selon le gap. De plus, les résultats obtenus permettent de confirmer l'implication de la zone prélimbique, du striatum médian et du CA1 dorsal dans les processus temporels et la mémoire de travail temporelle.

- Les différences comportementales entre le gap « Late » et le gap « Long »

Pour les deux protocoles Gap, les résultats comportementaux montrent une anticipation de la courbe de réponse lors des essais Probe, avec une différence significative observée par rapport à la valeur du FI (20 secondes) dans les deux cas. Ces résultats sont cohérents avec ce qui est reporté dans la littérature (Drew et al., 2005; Meck and MacDonald, 2007; Tallot et al., 2016) et dans mon chapitre II de thèse en conditionnement Pavlovien aversif.

Concernant les résultats obtenus lors des essais avec gaps temporels, un décalage de la courbe de réponse est mis en évidence dans les deux cas, avec un comportement significativement différent du Probe (représenté par le comportement « Run »). Le comportement adopté par les rats n'est pas le même selon le gap, puisqu'un comportement entre du « Stop » et du « Reset » est observé avec un gap « Late », alors qu'un gap « Long » amène à un comportement de type « Stop ». Ces résultats sont cohérents avec les données que j'observe dans mon chapitre II, dans lequel des comportements différents étaient observés selon la longueur et la position du gap en condition aversive. Néanmoins, le gap « Late » nous permet d'observer un comportement entre du « Stop » et du « Reset », cohérent

avec l'hypothèse de perte d'informations temporelles au cours du gap (« memory decay »), proposée par Cabeza et collaborateurs en condition appétitive instrumentale (Cabeza de Vaca et al., 1994).

Les résultats que nous obtenons avec le gap « Long » sont similaires à ceux observés dans l'étude de Tallot et ses collaborateurs dans les mêmes conditions que cette expérimentation, soit un comportement de type « Stop » (Tallot et al., 2016). Ces résultats ne sont pas similaires à ceux que nous avons obtenus dans le chapitre II, pour lequel un comportement entre du « Run » et du « Stop » avait été observé avec le gap « Long ». L'expérimentation présentée ici est plus proche de celle de Tallot et ses collaborateurs car les rats n'ont été entrainés qu'à une seule condition (aversive) à la différence du chapitre II. Il reste néanmoins important de prendre en considération le nombre de rats inclus dans cette étude (seulement 5) et le fait que ces données comportementales aient été analysées lors de séances où les animaux étaient enregistrés au niveau électrophysiologique.

Malgré ces différences, nous nous serions attendus à ce que le comportement entre du « Stop » et du « Reset » soit plutôt provoqué par un gap « Long ». Les résultats que nous obtenons ici suggèrent donc que, selon l'hypothèse émise dans le chapitre II, la latence d'ouverture ou de fermeture du « switch » pourrait être différente selon la position du gap dans l'essai. Si l'arrêt de l'horloge interne est plus difficile en condition aversive, amenant à une ouverture de ce « switch » tardive, cela expliquerait l'observation d'un comportement de type « Stop » avec un gap « Long ». Ces hypothèses sur l'influence de la latence d'ouverture et de fermeture du « switch » avaient été précédemment proposées par Zakay et collaborateurs (Zakay, 2000).

- Les modulations des puissances oscillatoires lors des essais gap

Les résultats obtenus avec le premier protocole Gap nous permettent de mettre en évidence une différence surprenante dans la puissance oscillatoire selon le type d'essais, apparaissant dès le début du SC, avant même que l'animal n'est pu catégoriser l'essai en cours. Afin de clarifier les différences observées entre les essais Probe et les essais avec gap, nous avons décidé d'observer les modulations oscillatoires lors de certains essais renforcés. Ces résultats, présentés en annexe 6, mettent en évidence que, dans les trois structures analysées, une baisse de puissance est observée au début du SC et jusqu'au moment où le renforcement est présenté (20 secondes). Cette baisse de puissance est également observée dans les essais gap (avant et pendant la période du gap), alors que la puissance oscillatoire est augmentée lorsque c'est un essai Probe qui débute. Ainsi, d'après les corrélats neuronaux, les essais gaps et les essais renforcés seraient catégorisés de la même manière, alors que les essais Probe seraient catégorisés différemment. Lors du gap « Long », les essais renforcés n'ont pas été analysés, mais les différences dans les modulations de puissances sont les mêmes entre les essais Probe et les essais gap que dans le protocole gap « Late ».

Ces résultats suggèrent que les animaux pouvaient catégoriser les essais selon leur type. Cette catégorisation, reflétée dans la différence que nous observons au niveau des modulations de puissance, pourrait venir de la présence d'une lumière infrarouge, présente dans les boîtes de comportement. Ces lumières nous permettent de visualiser quel type d'essai est en cours, afin de pouvoir analyser le comportement des rats à travers des enregistrements vidéo. Afin de différencier nos essais, la lumière restait allumée tout le temps des essais Probe. Pour les essais renforcés, la lumière clignotait, avec une fréquence de 200ms allumée et 800ms éteinte. Pour les essais gap, la lumière était allumée pendant 200ms et éteinte pendant 400ms. La perception visuelle de ce type de lumière chez le rat n'a été mise en avant qu'une seule fois, dans une étude alliant stimulation dans le cortex visuel et perception de l'infrarouge (IR) (Thomson et al., 2013). Néanmoins, la perception de la chaleur dégagée par cette lumière pourrait être perçue par les animaux et utilisée comme un indice sur le type d'essai débutant. Cependant, malgré cette catégorisation au niveau neuronal, les résultats comportementaux avec les essais Probe ainsi qu'avec les essais gaps sont cohérents avec ce qui est observé dans la littérature, sans différence notable de comportement au début de l'essai. En effet, les rats présentent une suppression conditionnée en attente de l'arrivée du choc, avec une anticipation de la réponse lors des essais Probe (Drew et al., 2005; Meck and MacDonald, 2007; Tallot et al., 2016). Lors des essais gaps, une suppression conditionnée est également observée, avec un décalage de la courbe de réponse vers la droite. Les résultats électrophysiologiques mettent donc en évidence la capacité des rats à présenter un même comportement de suppression représentatif d'une attente du SI, malgré une activité oscillatoire différente.

Dans notre étude, pour les deux protocoles, une baisse de puissance est observée pour les essais gaps dans les bandes de fréquence gamma (55-95Hz), avant, pendant et juste après la présentation du gap. Dans le striatum, l'observation de la baisse de puissance est renforcée par les résultats statistiques significatifs observés sur les panneaux C, allant du début de l'essai à environ 20 secondes pour le gap « Late » (figure 4.5) et étant calé sur le début du gap dans le protocole gap « Long » (figure 4.8). Ces modulations de puissances dans ces bandes de fréquences ont été mise en évidence chez le singe, caractérisée par une hausse de puissance dans les bandes de fréquence gamma (30-90Hz), lorsqu'un sujet présente une hausse d'attention envers son environnement (Fries et al., 2001). L'hypothèse d'un changement dans le niveau d'attention que porte le sujet à son environnement au moment du gap semble possible, celui-ci apportant une modification dans le SC. L'observation d'une baisse de puissance, ne reflétant pas les données précédemment citées, pourrait venir du type de tâche, des structures observées ou encore du modèle choisi.

Dans les bandes de fréquences thêta (env.5Hz), une baisse de puissance est observée, principalement dans le cortex préfrontal, atteignant le seuil de significativité pour le protocole gap

« Late ». En parallèle, pour les deux protocoles, une baisse de puissance significative, dans les bandes de fréquence delta (1-2Hz) est observée majoritairement dans le striatum et l'hippocampe. Des modulations dans les activités oscillatoires dans les basses fréquences ont été montré lors de l'observation de comportement de type « freezing » (Dallérac et al., 2017; Dupin et al., 2019; Kramis et al., 1975). Une immobilité de la part du sujet est attendue lors de l'attente d'un renforcement aversif. Néanmoins, de manière intéressante, les modulations précédemment rapportées étaient dans le sens d'une hausse de puissance et non d'une baisse de puissance dans ces gammes de fréquence. Cette différence pourrait reposer sur la différence de type d'essai observé entre ces études (essai Probe *vs* essai gap).

Dans les bandes de fréquence thêta (4-5Hz), une baisse de puissance est observée avant, pendant et après le gap dans le cortex préfrontal. Cette baisse de puissance est significative lors du protocole gap « Late ». Dans cette structure, des hausse de puissances ont été montré dans une étude précédente menée chez le lapin en conditionnement de trace, et cette activité était particulièrement observée pendant la trace (Paz et al., 2008). Le fait que la puissance soit augmentée dans l'étude de Paz et collaborateurs et réduite dans notre étude pourrait provenir de plusieurs éléments, comme le type de conditionnement (trace *vs* gap) ou encore le modèle observé (lapin *vs* rat). L'activité thêta observée dans le cortex préfrontal serait générée par une activité thêta dans l'hippocampe (Benchenane et al., 2011). De manière intéressante, cette activité thêta dans l'hippocampe n'est pas observée dans notre étude lors du protocole gap « Late ». Dans le second protocole (gap « Long ») une hausse de puissance dans cette bande de fréquence (env.4Hz) est observée dans CA1 entre la fin du gap et 25 secondes environ, n'atteignant pas le seuil de signification. Dans les bandes thêta, il est intéressant de noter qu'une hausse de puissance est observée à environ 4Hz à la fin du gap « long », qui n'était pas observée avec le précédent gap. Cette hausse de puissance est similaire aux résultats rapportés dans différentes études, ayant mis en avant une implication du striatum dorsomédian mais également du cortex préfrontal médian dans la période d'attente et au moment où le renforcement est atteint (Dallérac et al., 2017; Emmons et al., 2016). Ce résultat est assez étonnant si nous tentons de faire un lien entre les modulations de puissances et le comportement observé, car les modulations dans ces bandes de fréquence ont souvent été rapportées lorsque le sujet présentait un comportement de type freezing. Néanmoins, si nous observons le comportement exprimé par les rats dans la période du gap, il est remarqué qu'une reprise des appuis sur le levier est observée.

Une analyse de cohérence entre ces deux structures pourrait confirmer l'implication de la zone hippocampique, et les potentielles différences d'implication du cortex préfrontal et de l'hippocampique selon la modalité du gap utilisé (« Long » ou « Late »).

Finalement, pour les deux protocoles, une baisse de puissance est observée dans une bande de fréquence alpha (10-15Hz), présentant une baisse significative dans le striatum pour les deux gaps. Cette bande de fréquence serait associée aux processus temporels (Kononowicz and van Wassenhove, 2016; Treisman et al., 1994). Treisman avait proposé que le pacemaker émettrait des tics temporels à l'accumulateur de façon régulière (Treisman et al., 1994), avec engagement des rythmes cérébraux dans le processus, permettant à ce pacemaker de fonctionner. Treisman a proposé que le rythme auquel le pacemaker envoie les informations temporelles soit gouverné par des oscillations de type alpha (8-12Hz). Selon lui, un rythme alpha rapide serait à l'origine d'une estimation temporelle plus longue qu'un rythme lent, permettant une accumulation plus importante d'informations temporelles (Treisman et al., 1994). Dans le gap « Late », la baisse de puissance est principalement observée avant et pendant la présentation du gap. Pour le gap « Long », en revanche, la baisse de puissance n'est observée que quand le gap est fini. Ces résultats vont dans le sens des suggestions de Treisman (Treisman et al., 1994) concernant l'implication de cette bande de fréquence dans les processus temporels. Les modulations oscillatoires observées dans le striatum mettent en avant l'implication de cette structure dans les processus temporels. Nos résultats suggèrent, avec le gap « Late », une implication pour maintenir en mémoire de travail les informations temporelles. Les résultats obtenus avec le gap « Long » vont plutôt dans le sens d'une implication lors de la reprise de la perception temporelle lorsque le gap est terminé. Cela met en avant un recrutement de la structure qui diffère selon le type de gap, peut-être en lien avec les comportements différents (type « Stop » ou proche du « Reset »).

En résumé, les résultats des activités oscillatoires dans le cortex prélimbique, le striatum et CA1 avec les différents types de gaps mettent en avant l'implication de ces trois zones dans la mémoire de travail temporelle chez le rat. De manière intéressante, ces trois zones sont impliquées dans l'attente d'un évènement temporel, mais également pour le maintien en mémoire de ces informations pendant la période du gap. Les résultats montrent que selon la position et la durée du gap présenté, le maintien en mémoire des informations temporelles n'apparait pas de la même manière dans les activités oscillatoires. Cette différence dans les activités oscillatoires reflète les différences comportementales observées (comportement entre le « Stop » et le « Reset » pour le gap « Late » et stop pour le gap « Long »).

Chapitre V : Discussion générale et perspectives

Le but de cette thèse était de mettre en évidence le fonctionnement de la mémoire de travail temporelle et ses corrélats neuronaux oscillatoires dans différentes structures cérébrales lors du conditionnement Pavlovien chez le rat. Nous avons fait le choix du conditionnement Pavlovien, permettant d'utiliser des tâches implicites simples dans lesquelles la composante temporelle est importante. L'avantage de ce conditionnement repose sur le fait que les paramètres qui le composent sont indépendants du comportement fourni par l'animal et peuvent être modulés facilement. Les différences dans le fonctionnement de la mémoire de travail temporelle, engagée lors d'un conditionnement Pavlovien, au niveau comportemental et neurophysiologique, ont été très peu décrit dans la littérature.

Afin de caractériser les différences comportementales et électrophysiologiques entre les conditions appétitive et aversive, nous avons soumis les animaux à un double conditionnement et, en parallèle des tâches comportementales, enregistré les activités oscillatoires dans le striatum, l'hippocampe et l'amygdale.

L'expression du comportement temporel des animaux lors de l'insertion de gaps dans le SC reflète l'engagement de la mémoire de travail temporelle. Les modulations des activités oscillatoires dans la mémoire de travail temporelle n'ayant jamais été observées dans la littérature, nous avons souhaité les caractériser, dans un premier temps, lors d'un conditionnement Pavlovien aversif. Pour ce faire, nous avons enregistré le cortex préfrontal, le striatum et l'hippocampe, structures mises en avant dans les processus de maintien en mémoire des informations temporelles.

Nos recherches ont mis en évidence des différences comportementales entre les deux conditions, notamment au niveau de l'anticipation temporelle. Concernant le fonctionnement de la mémoire de travail temporelle, il semblerait que des mécanismes différents soient engagés selon la condition testée. Les activités oscillatoires du striatum, de l'hippocampe et de l'amygdale montrent que ce sont principalement le striatum et l'hippocampe qui sont engagés dans l'expression d'un comportement temporel, en conditions appétitive et aversive, avec des différences au niveau des puissances oscillatoires. Enfin, nous avons montré l'implication du cortex préfrontal, du striatum et de l'hippocampe dans le maintien en mémoire des informations temporelles en condition aversive.

1. Le comportement temporel en condition appétitive et aversive

Grâce à un double conditionnement Pavlovien chez un même animal, au cours duquel nous avons mesuré le temps passé dans la mangeoire en condition appétitive et la suppression conditionnée en condition aversive, nous avons pu analyser l'expression du comportement temporel des rats dans ces deux conditions. Comme cela a été mis en évidence dans le chapitre II, une anticipation de la réponse conditionnée est observée en condition aversive seulement, résultat qui confirme les données de la littérature (Drew et al., 2005; Meck and MacDonald, 2007; Tallot et al., 2016). Cette anticipation n'est pas observée en condition appétitive, montrant une meilleure estimation temporelle dans cette condition. Malgré cette différence dans l'anticipation, aucune différence dans la fraction de Weber n'est observée, suggérant que la différence dans le moment du pic de réponse entre les deuxconditions est sous le contrôle d'un mécanisme d'horloge.

L'observation des modulations oscillatoires dans le striatum, l'hippocampe et l'amygdale, structures dont l'implication dans les processus temporels avait été résumée dans l'introduction, au cours d'un double conditionnement Pavlovien, nous a d'abord permis de mettre en avant une hausse de puissance dans les bandes de fréquence gamma (65-95Hz), calée sur le moment attendu du renforcement, principalement dans le striatum, en condition appétitive. Ces données sont cohérentes et corrélables avec les observations comportementales que nous faisons dans les chapitres II et III, où le pic maximal de réponse en condition appétitive est calé sur la valeur du FI. De manière intéressante, dans le chapitre III, où nous avons réalisé des modulations dans les moments d'arrivée des renforcements, cette hausse de puissance dans les bandes de fréquence gamma (65-95Hz) est observée dans les deux protocoles que nous avons testés, soit avec une arrivée du renforcement précocement dans l'essai (10 secondes) ou plus tardivement (20 secondes). L'activité des neurones calée sur un moment précis représente une catégorie de neurones particulier, appelés « event time cells ». Ces neurones avaient été précédemment décrits dans le striatum, en condition appétitive, avec une activité observée au moment attendu du renforcement (Matell et al., 2003). En condition aversive, cette hausse de puissance dans les bandes de fréquence gamma calée sur le moment du renforcement n'est pas observée. En revanche, nous mettons en évidence, également dans le striatum, une hausse de puissance dans ces bandes de fréquence gamma (60-95Hz), qui apparait quelques secondes après le début du son. Cette activité semble corrélée avec le comportement que nous observons dans le chapitre II, avec une valeur de « start time » qui est plus précoce en condition aversive qu'appétitive. Sur la base des données de Macdonald et collaborateurs (MacDonald et al., 2012), l'émission du « start time » serait sous la dépendance du striatum dorsal. Les données que nous obtenons sont donc en

cohérence avec ce qui avait été précédemment proposé. Néanmoins, la valeur du « start time » en condition appétitive (chapitre II) est très proche de la valeur du FI, ce qui ouvre la question de l'observation du comportement « start » lors de nos observations électrophysiologiques, ou de l'observation d'une puissance modulée dans le sens des « event cells », calée sur le moment attendu du renforcement.

L'analyse des données essai par essai nous a également permis de montrer que, comme cela avait été précédemment montré en conditionnement Pavlovien aversif, deux types de comportements sont observables, l'un contrôlé par l'horloge interne (« Late onset ») et l'autre sous la dépendance du début de l'essai (démarrage du SC – « Early onset »). Nos résultats en condition aversive sont similaires à ceux de la littérature (Tallot et al., 2016). En effet, comme cela est représenté dans le chapitre II, environ autant d'essais sont sous la dépendance du début du SC ("Early onset") et l'autre moitié sous la dépendance de l'horloge interne ("Late onset"). En revanche, en condition appétitive, nos données montrent que la majorité des essais (80% environ) sont sous la dépendance de l'horloge interne en condition appétitive (« Late onset »). Si l'on se réfère à l'expérimentation de Boulanger-Bertolus et collaborateurs en 2015 (Bertolus et al., 2015), le comportement temporel des rats en condition aversive pourrait refléter la somme de deux schémas comportementaux, l'un reposant sur le début du SC, qui amène à une aversion, et le second qui est dépendant du conditionnement temporel, la combinaison des deux réponses amenant à un pic de réponse avancé. Selon nos données, il est possible que l'expression de cette double réponse soit la résultante d'une somme d'essais d'une part dépendant du SC et de l'autre du contrôle temporel, ce qui ne serait pas observé en condition appétitive. De plus, nos données en électrophysiologie vont dans ce sens, avec une hausse de puissance, en condition aversive seulement, au début de l'essai (en « onset ») ou très précocement dans l'essai (à 5 secondes).

Le changement dans les moments d'arrivée des renforcements, dans le sens d'un allongement de l'intervalle en condition appétitive (10s → 20s) et d'un raccourcissement de l'intervalle en condition aversive (30s → 20s), nous a permis de mettre en évidence la plasticité du mécanisme temporel dans les deux conditions testées, à travers la capacité des rats à adapter leur réponse à une nouvelle durée. De façon intéressante, il est remarqué, dans CA3, en condition aversive, une hausse de puissance dans les bandes de fréquence bêta (20-35Hz) calée sur le moment attendu du renforcement, jusqu'à la fin du SC. Ces modulations ne sont pas observées en condition appétitive. Cette modulation de puissance met en avant un processus se décalant avec la durée à percevoir, et donc l'implication d'un mécanisme temporel dans cette condition, à cette bande de fréquence. Si l'on se réfère à ce qui est rapporté dans la littérature, des modulations dans ces bandes de fréquences sont principalement observées lorsque le sujet présente une posture stable. L'observation de cette modulation ne corrèle donc pas avec nos

données comportementales, car après le moment estimé du renforcement, en condition aversive, les animaux reprennent un taux d'appuis plus soutenu sur le levier (courbe ayant la forme d'une gaussienne). Néanmoins, nous observons également dans les bandes de fréquence thêta (4-8Hz) des modulations de puissances qui ne corrèlent pas toujours avec le comportement observé. En effet, toujours en condition aversive, une baisse de puissance est observée dans une bande de fréquence à environ 8Hz, dans le striatum, l'hippocampe et l'amygdale. Ces modulations sont rapportées dans la littérature lorsque le sujet est normalement en mouvement, en parallèle d'une hausse de puissance dans une bande à environ 6Hz, normalement observé lorsque le sujet est immobile (Kramis et al., 1975).

Ces résultats mettent en avant que les observations dans les modulations des puissances oscillatoires ne sont pas toujours corrélables avec le comportement que nous observons, ce qui est moins observé en condition appétitive. Ces données pourraient confirmer les suggestions de Segal, ayant mis en avant que dans un double conditionnement Pavlovien, l'apprentissage se faisait en faveur de la condition appétitive (Segal et al., 1972). De plus, les observations que nous faisons en condition aversive pourraient mettre en évidence une sorte de compétition dans les modulations de puissance qui mélangerait les expressions de la condition appétitive et de la condition aversive. Lorsque nous avons enregistré les animaux en condition aversive seulement (chapitre IV), nous avons observé ces baisses dans les oscillations thêta (8Hz) lors des essais Probe. Dans cette même expérimentation (chapitre IV), nous mettons en avant une hausse de puissance dans les bandes de fréquence thêta (4-5Hz) qui étaient précédemment rapporté dans une tâche proche de la nôtre (Dallérac et al., 2017), mais qui n'est pas observé lors du double conditionnement réalisé dans le chapitre III.

Perspectives de recherche n°1 & 2

Toutes ces données nous permettent de confirmer certains éléments concernant l'expression du comportement temporel, comme une anticipation temporelle en condition aversive seulement, pouvant être traduite par la superposition de mécanismes comportementaux. Aussi, nous avons démontré que l'hippocampe et le striatum sont deux structures clé dans l'expression du comportement temporel, en conditions appétitive et aversive. Les mécanismes cérébraux engagés dans ces deux conditions semblent engager les mêmes structures cérébrales mais les modulations dans les puissances oscillatoires sont différentes selon la condition. Afin d'aller plus loin dans ces recherches, il serait intéressant de pouvoir observer le comportement des rats ainsi que les modulations dans les puissances oscillatoires avec la même mesure comportementale dans les deux conditions. Il pourrait également être intéressant de mettre en évidence comment se comporteraient les animaux et quel engagement des structures serait observé si les deux conditions étaient testées au sein de la même séance, ne permettant pas aux animaux d'anticiper la condition dans laquelle ils vont se trouver.

2. Les modulations dans la mémoire de travail temporelle

Le maintien en mémoire des informations temporelles est sous la dépendance de plusieurs structures cérébrales, comme nous l'avons résumé dans l'introduction de ce manuscrit. Dans le chapitre III, nous avons mis en évidence que le striatum et l'hippocampe participeraient aux processus temporels en conditionnement Pavlovien. Néanmoins, aucune étude n'a mis en évidence les structures impliquées dans la mémoire de travail temporelle au cours de ce type de conditionnement lors de l'ajout de gaps temporels.

Les résultats comportementaux obtenus lorsque nous avons testé les effets de gaps, ayant des durées et des positions différentes dans le SC, en conditions appétitive et aversive (chapitre II), mettent en avant que le mécanisme de la mémoire de travail temporelle serait différent selon la condition testée. En effet, nous avons vu que, dans les deux conditions, le gap induisait un décalage de la courbe de réponse vers la droite, mettant en évidence l'implication de la mémoire de travail temporelle pour les deux conditions, comme cela avait été mis en avant dans la littérature (chapitre I point 3). Néanmoins, les effets de gaps selon leur position et leur durée dans le SC sont différents entre les conditions. Nous obtenons un résultat gradué en condition aversive, suggérant la présence d'un double mécanisme alliant, d'une part, une perte des informations temporelles au cours du gap, rejoignant l'hypothèse de Cabeza de Vaca et collaborateurs (« memory decay hypothesis ») (Cabeza

de Vaca et al., 1994) et, de l'autre, une difficulté à stopper son horloge interne qui amène à une réponse entre deux comportements (« Run » et « Stop ») lorsque le gap est présenté précocement dans le SC (gap « Early » et gap « Long »). Cet effet gradué n'est pas observé en condition appétitive, suggérant que peu importe la durée et la position du gap dans le SC, l'influence sur la mémoire de travail temporelle serait la même.

L'ensemble de ces résultats supposent que les mécanismes cérébraux sous-jacents seraient différents entre les deux conditions. Pour commencer à caractériser ces mécanismes cérébraux, nous avons réalisé une expérience en condition aversive, puisque les effets des gaps étant gradués, des corrélats pourraient alors être identifiés.

Lorsque nous avons réalisé des protocoles avec gaps temporels en condition aversive (chapitre IV), nous avons obtenu des résultats différents de ceux du chapitre II. Dans cette seconde expérimentation (chapitre IV), un gap « Long », mais arrivant plus précocement dans le SC, a induit un comportement de type « Stop », alors qu'un gap plus tardif dans le SC mais avec une durée plus courte induit un comportement entre du « Stop » et du « Reset ».

Avec le gap « Long », nous observons un comportement similaire à celui rapporté dans l'étude de Tallot et collaborateurs (Tallot et al., 2016), soit un comportement « Stop ». Notre étude présente des similarités avec cette précédente expérimentation car nous sommes en conditionnement Pavlovien aversif avec un seul type de gap présenté au cours de la séance. Néanmoins, la position et la longueur du gap dans l'essai sont différents entre les deux études. Ces résultats mettent en avant que les modalités de la tâche (nombre de gap différent, simple ou double conditionnement) influencent la réponse comportementale des animaux. Néanmoins, l'hypothèse que nous avions exposé dans le chapitre II, sur la capacité à stopper l'horloge interne plus difficile lorsque le gap arriveprécocement dans l'essai pourrait s'appliquer à l'expérimentation IV également. Par ailleurs, sur la base de l'hypothèse du « memory decay », nous nous serions attendus à un comportement de type « Reset » lorsque le gap est long. En revanche, avec le gap « Late », nous avons observé un comportement entre du « Stop » et du « Reset », suggérant une perte progressive des informations temporelles maintenues en mémoire de travail au moment du gap.

Les modulations dans les activités oscillatoires enregistrées pendant les essais avec gap montrent globalement que le mPFC, le striatum et l'hippocampe ont une implication dans le maintien en mémoire des informations temporelles.

Dans le mPFC, nous montrons que, peu importe la durée et la position du gap dans l'essai, une baisse de fréquence dans quasiment toutes les bandes de fréquence est observable. L'implication de cette structure lors de l'attente temporelle, notamment avec une activité en rampe, a déjà été mise en avant (Kim et al., 2013), mais également une modulation de puissance lors du maintien en mémoire d'informations temporelles, comme dans un conditionnement de trace (Gilmartin and McEchron,

2005a). Néanmoins, nous pouvons également pointer avec ces résultats que les modulations de puissances sont très proches entre le cortex préfrontal et le striatum, dans les deux protocoles testés, avec des modulations de puissance au niveau du striatum dans des gammes de fréquence qui chevauchent celles du mPFC. Rappelons que dans le modèle SBF, développé par Matell et ses collaborateurs (Matell et al., 2004; Matell and Meck, 2000), la réponse des neurones au niveau du striatum est sous la dépendance d'une détection d'oscillations au niveau du cortex préfrontal. Les modulations de puissances observées dans le striatum, calées sur le moment du gap, pourrait être dépendantes des modulations au niveau du cortex préfrontal.

Concernant le striatum, il est intéressant d'observer que les puissances oscillatoires observées sont calées sur le moment du gap, mais de façon différente selon la position et la durée du gap dans l'essai. Ces résultats confirment l'implication de cette zone dans le maintien en mémoire des informations temporelles. Les différences dans les moments où les modulations de puissance sont visibles entre les deux protocoles gap pourraient être corrélées aux différences comportementales observées. De manière intéressante, si cette corrélation est réelle entre les modulations de puissance et le comportement exprimé, il est imaginable que l'implication du striatum lors d'un double conditionnement soit différent, pointant les différences entre nos deux expérimentations (chapitre II et IV). Cette zone est également celle que nous avons pointée, en complément des données de la littérature, dans l'émission d'un comportement « start ». Les comportements autour du gap, notamment lors de la reprise post-gap, pourraient refléter un « re-start » de la part du sujet, expliquant l'implication du striatum à ces moments de l'essai.

Concernant la zone CA1, nous voyons que son implication n'est pas la même selon la longueur et la position du gap dans l'essai. Précédemment, il avait été mis en évidence que cette zone avait une implication dans les tâches à composante temporelle, surtout quand les durées étaient longues (Jacobs et al., 2013). Ce que nous mettons en avant avec nos données, c'est qu'un gap court (mais tardif), amène à une modulation de puissance continue avant et après le gap. En revanche, un gap Long (mais précoce), va amener à une activation de CA1 surtout lors de la reprise du SC, principalement dans les bandes de fréquence bêta et thêta. Ces données suggèrent que le maintien en mémoire de l'information temporelle est meilleur dans cette zone lorsque le gap est court et/ou tardif. Ces résultats ne vont pas dans le sens de ce qui a été précédemment mis en évidence par rapport à l'implication de l'hippocampe dans la discrimination des durées longues.

Si nous cherchons à corréler nos données électrophysiologiques avec nos données comportementales, nous voyons que les modulations dans les fréquences oscillatoires diffèrent selon le type de gap, de la même manière que le comportement. De manière intéressante, dans le chapitre II, nous avions fait l'hypothèse de la superposition d'un mécanisme qui induirait un comportement entre du « Run » et du « Stop », comme cela est le cas avec un gap « Long » dans nos données

comportementales (chapitre II). Si nous observons les données du chapitre IV, deux éléments majeurs sont discutés. Le premier est que le comportement « Stop », observé avec le gap « Long », pourrait être corrélé avec ce que nous observons au niveau des modulations oscillatoires, soit un maintien en mémoire principalement des durées avant et après le gap, mais moins de puissance pendant le gap. Cette observation pourrait rejoindre l'idée de l'hypothèse du « switch », proposant que le « switch » s'ouvre au début du gap et se referme à la fin, ne permettant pas le maintien en mémoire des informations pendant la durée du gap (Gibbon et al., 1984).

En revanche, lors du gap « Late », nous rejoignons l'hypothèse du « memory decay », avec une perte des informations temporelles au cours du gap. Si à cela nous tentons de corréler les données électrophysiologiques, nous voyons qu'une baisse de puissance est observée pendant le gap, ce qui suggère une implication des structures pendant cette période. Cependant, nos données ne permettent pas de visualiser si, malgré cette modulation de puissance, le maintien en mémoire des informations est décroissant ou stable au cours du gap.

Perspective de recherche n°3

Les réponses comportementales et électrophysiologiques mettent en avant un effet du gap sur la mémoire de travail temporelle avec une implication du mPFC, du striatum et de l'hippocampe dans ces mécanismes. Néanmoins, une différence dans la modulation des puissances oscillatoires selon le type d'essai en cours suggère une catégorisation des essais dès leur commencement. Aucune étude n'ayant préalablement observée les modulations oscillatoires en présence de gap, nous ne pouvons pas aisément prendre de recul sur ces résultats. L'hypothèse que nous avions émis dans le chapitre IV est celle de la lumière infrarouge, présente dans la boîte de Skinner. Les paramètres choisis pour les types d'essais étant relativement similaires pour les essais renforcés et les essais gaps, et les résultats dans les modulations de puissances étant proches, nous avions suggéré que le résultat pouvait dépendre de cette variable.

Afin de compléter ce que nous avons pointé dans ce chapitre et de pouvoir vérifier cette hypothèse, il serait intéressant de faire une expérimentation similaire sans utiliser de lumière infrarouge, afin de visualiser les modulations dans les puissances oscillatoires entre les différents

Perspectives de recherche n°4 & 5

Au niveau des modulations de puissances dans le mPFC, le striatum et l'hippocampe lors de l'engagement de la mémoire de travail temporelle, l'implication de ces trois structures a été mise en avant à travers notre étude. De manière intéressante, dans le striatum et l'hippocampe, nous voyons une modulation de puissance dans les bandes de fréquences thêta (4-15Hz), alpha (12-13Hz) et gamma (80-95Hz) pour les deux gaps que nous avons testés. Des activités couplées (cross-frequency coupling ») ont été précédemment rapportée dans ces structures entre les bandes thêta et gamma (Jensen and Colgin, 2007; Tort et al., 2008), et également entre les bandes thêta et alpha (Grabot et al., 2019).

Il serait donc intéressant, dans le but d'affiner les résultats que nous avons obtenu, de réaliser ce type d'analyse, afin de confirmer la présence de ce couplage dans ces bandes de fréquence au cours d'un gap.

D'une manière générale, afin de tenter une corrélation plus poussée entre nos données comportementales et électrophysiologiques lors de l'ajout de gaps temporels, il serait intéressant de réaliser une seconde expérimentation en condition appétitive, afin de mettre en avant si les mêmes structures sont engagées, et si, le cas échéant, les mêmes modulations, aux mêmes moments des essais sont observées.

3. L'existence d'un réseau préfrontal-striatum-hippocampe-amygdale

Comme cela a été présenté dans l'introduction du manuscrit et repris sur la figure 5.1, les quatre structures auxquelles je me suis intéressée au cours de ma thèse (le mPFC, le striatum, l'hippocampe et l'amygdale) présentent une implication dans les processus temporels. Malgré les connexions entre ces différentes structures, nous avons mis en évidence que leur implication peut être parfois modulée de façon différente selon les conditions ou les modalités de la tâche. Néanmoins, il semblerait, d'après nos données, que ces quatre structures puissent présenter un fonctionnement en reseau, permettant au sujet d'exprimer un comportement temporel.

Les modulations des puissances oscillatoires entre CA1 et le striatum présentent de grandes similitudes, en conditions appétitive et aversive (chapitre III), mais également lors des gaps temporels (chapitre IV). Particulièrement, nous observons une activité relativement similaire dans les bandes de fréquences thêta (15-35Hz). Les rythmes thêta observés dans le striatum ont été rapportés comme étant la somme de plusieurs champs générés dans d'autres structures cérébrales, dont l'hippocampe (Lalla et al., 2017). Néanmoins, même si les rythmes thêta observés au sein de ces deux structures seraient finement liés, le sens dans lequel les modulations au sein de ces deux structures opèrent n'est pas clairement défini. En effet, alors que l'étude de Lalla met en avant une modulation des rythmes du striatum à partir des champs de l'hippocampe, l'étude de Gengler et ses collaborateurs a montré une activité thêta hippocampique sous la dépendance de l'activité du striatum (Gengler et al., 2005). Ces auteurs montrent que le blocage du striatum amènerait à une redistribution des rythmes thêta observés dans l'hippocampe, avec une activité moindre dans les hautes fréquences thêta et une activité plus forte dans les basses fréquences du thêta hippocampique lorsque le striatum est bloqué. Les activités, relativement proches que nous avons observées entre ces deux structures sont donc en accord avec les données de la littérature.

Concernant l'implication de l'amygdale lors du double conditionnement Pavlovien et en présence de gaps temporels, nous n'avons pas observé de fortes modulations de puissances au cours des essais. Néanmoins, l'implication de l'amygdale dans les processus émotionnels et temporels ont été démontré de nombreuses fois (Dallérac et al., 2017; Janak and Tye, 2015; Lake et al., 2016a; LeDoux, 2000; Tallot et al., 2020), ainsi que son implication dans le maintien en mémoire d'informations temporelles au cours de conditionnement de trace (Bauer et al., 2007). De ce fait, l'implication de l'amygdale dans des tâches comme celles que nous avons réalisées était attendue. Cependant, comme cela avait été rapporté dans la littérature en condition aversive (Dallérac et al., 2017; Tallot et al., 2020), l'implication de l'amygdale est principalement observée au travers d'une activité de cohérence avec d'autres structures cérébrales. En condition appétitive en revanche, les enregistrement LFP dans la zone présente des modulations de puissances, notamment dans les bandes

thêta (4-12Hz) et gamma (30-80 et 90-130Hz), lorsque la structure est analysée seule (Liu et al., 2018). Concernant les cohérences en condition appétitive, une étude précédente a rapporté une activité de cohérence entre le striatum et l'amygdale dans les bandes de fréquence gamma (Popescu et al., 2009).

Il serait donc nécessaire d'analyser les cohérences entre l'amygdale et les autres structures enregistrées (le striatum et l'hippocampe), afin de confirmer l'implication de la zone dans les processus engagés au cours de notre expérimentation mais également de visualiser si les différences entre nos données, observées en condition appétitive et ce qui rapporté de la littérature viendrait de différences au niveau du type de tâche ou par exemple du modèle choisi (souris *vs* rats).

Finalement, le mPFC a montré une modulation dans les bandes de fréquence lors de l'ajout du gap, ce qui permet de confirmer que cette zone est impliquée dans les processus temporels. Son interaction avec les autres zones concerne principalement le striatum, comme cela a été présentée précédemment, notamment avec le modèle SBF (Matell and Meck, 2004, 2000).

Néanmoins, nos données suggèrent qu'il puisse exister un réseau fonctionnel entre ces quatre structures, permettant au sujet de répondre temporellement dans l'attente d'un renforcement. Ainsi, les informations pourraient être perçues par le striatum à partir des modulations dans le mPFC. A partir de cette perception, les changements dans les activités neuronales au niveau du striatum pourraient être captés par la zone hippocampique, qui permettrait de maintenir l'information temporelle en mémoire. L'amygdale, dont l'implication reste à creuser avec de nouvelles analyses à partir de nos données, pourrait jouer un rôle dans la valence émotionnelle, comme cela a été démontré en conditions appétitive et aversive et, de ce fait, influencer le maintien en mémoire de l'information au niveau de l'hippocampe selon que la condition soit aversive ou appétitive.

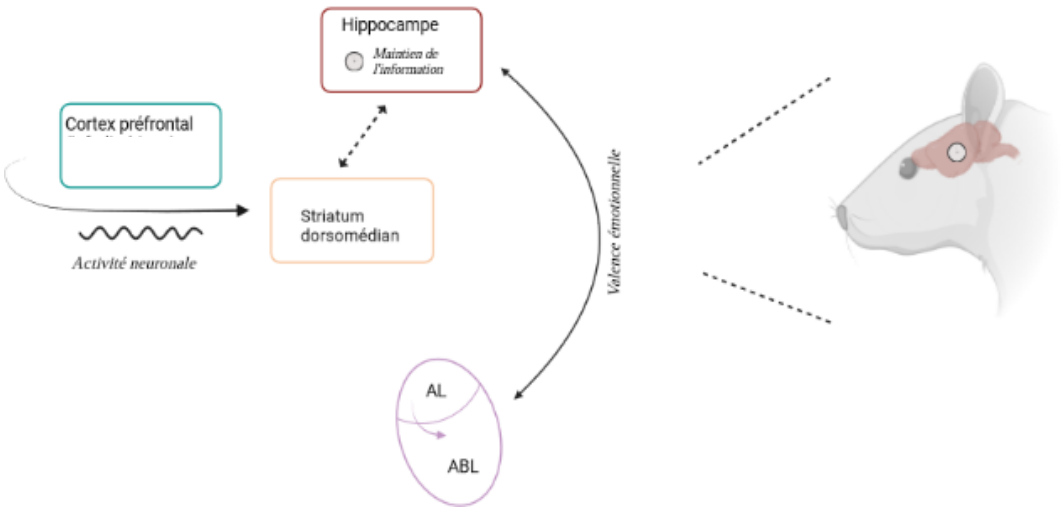


Figure 5.1 : Schéma fonctionnel pour l'émission d'une réponse temporelle

Ce schéma propose un réseau fonctionnel entre la zone infralimbique du cortex préfrontal, le striatum dorsomédian, l'hippocampe et l'amygdale basale pour l'émission d'un comportement temporel.
Les activités neuronales au niveau du mPFC seraient captées par le striatum, qui communiquerait avec l'hippocampe, permettant à cette structure de maintenir en mémoire l'information temporelle. En parallèle, l'amygdale enverrait des informations à l'hippocampe, modulant le maintien en mémoire de l'information temporelle selon la valence émotionnelle engagée.

Perspective de recherche n°6

Toutes les données que nous avons présentées suggèrent qu'un réseau fonctionnel existe entre les quatre structures auxquelles nous nous sommes intéressées (le mPFC, le striatum, l'hippocampe et l'amygdale) dans le traitement du temps qui passe et l'anticipation temporelle d'un renforcement à venir. Néanmoins, nous avons à plusieurs reprises souligné qu'il serait intéressant d'observer les cohérences entre ces différentes structures, afin de renforcer nos hypothèses sur les liens entre elles. Des cohérences entre le striatum et l'amygdale sont attendues, notamment en condition aversive. Entre le striatum et l'hippocampe, les fortes similitudes que nous observons dans les enregistrements supposent qu'un échange entre ces deux structures existe lors des processus temporels.

Concernant les enregistrements électrophysiologiques présentés dans les chapitres III et IV, la zone hippocampique analysée n'est pas la même (zone CA3 dans le chapitre III et CA1 dans le chapitre IV). Ces deux zones présentent des caractéristiques communes, comme la présence de cellules de temps (Eichenbaum, 2014; Salz et al., 2016), mais l'implication de la zone CA1 dans les processus temporels a plus souvent été mis en avant (Lusk et al., 2016; Mau et al., 2018; Shimbo et al., 2021). Néanmoins, il semblerait que les efférences de la zone CA3 puissent coordonner l'activité CA1 notamment lors du rappel en mémoire d'éléments (dans le cas de la mémoire à long terme/épisodique), notamment dans les bandes de fréquence gamma (Montgomery and Buzsáki, 2007). Dans nos études, nous n'avons pu analyser que la zone CA3 lors du double conditionnement Pavlovien et la zone CA1 lors des protocoles avec ajout de gaps temporels. Néanmoins, sur la base des données de la littérature, il a été établi que les enregistrements en LFP se feraient sur quelques micromètres de façon latérale et quelques centimètres de façon verticale (Kajikawa and Schroeder, 2011). Avec les coordonnées que nous avons choisies au cours de nos expérimentations, la distance dorso-ventrale entre la zone CA1 et la zone CA3 est de 1mm. Malgré la faible impédance de nos électrodes (1MΩ), il est possible que nous ne puissions pas faire la différence entre les deux zones hippocampiques dans nos enregistrements. Si l'on se base sur les modulations de puissances dans les deux expérimentations que nous avons menées, les modulations ne sont pas fortement différentes entre les deux zones. En revanche, nous pouvons remarquer que les modulations semblent plus fortes dans la zone CA3. Cette observation pourrait rejoindre l'hypothèse de Montgomery et Buzsaki sur l'influence de CA3 sur CA1. Ces mêmes auteurs mettent en évidence une cohérence entre les deux zones, particulièrement dans les bandes de fréquence gamma (40-120Hz). Les différences que nous pouvons pointer dans nos résultats sont difficilement comparables du fait que les rats n'aient pas exactement réalisé les mêmes tâches. Comme nous l'avons mentionné précédemment, la condition appétitive pourrait exercer une influence sur la condition aversive.

Perspectives de recherche n°7 & 8

Comme cela a été exposé précédemment, malgré les différences que nous pouvons pointer entre les zones CA1 et CA3 de l'hippocampe, il n'est pas aisé de définir l'origine de ces différences. Afin de pouvoir réellement distinguer les modulations dans les puissances oscillatoires au niveau de ces deux zones, il serait intéressant de réaliser une tâche dans laquelle deux groupes de rats seraient implanté soit dans la zone CA1, soit dans la zone CA3 ou un groupe ayant une implantation dans CA1 dans un hémisphère et dans CA3 dans le second hémisphère.

De plus, il serait nécessaire de faire une distinction entre les conditions appétitive et aversive, afin de mettre en avant si l'implication de ces deux zones est similaire ou non selon la condition dans laquelle le sujet réalise sa tâche.

Conclusion générale

En conclusion, nous avons pointé qu'un mécanisme serait différent dans la mise en mémoire des informations temporelles et/ou leur maintien entre les conditions aversive et appétitive en situation Pavlovienne, avec des différences à la fois au niveau comportemental et au niveau des modulations de puissances oscillatoires. Cependant, nos données montrent que les structures impliquées dans ces processus seraient les mêmes dans les deux conditions, tout du moins dans un réseau fonctionnel striatum-hippocampe. Selon certains modèles, comme celui de la LeT (« Learning to time ») (Machado, 1997), une cascade d'éléments, à travers des états comportementaux, permettent l'expression du comportement temporel du sujet. Avec nos résultats, nous suggérons que le déclenchement de ces différents états comportementaux est différent selon la condition. Si, à cette théorie, nous ajoutons la possibilité d'une modulation par un processus attentionnel (présence d'une porte attentionnelle, (Zakay and Block, 1995)), ou une modulation selon la valence émotionnelle du stimulus, alors le maintien en mémoire des informations temporelles serait différent selon la condition.

De plus, nos données suggèrent que l'expression du comportement temporel des animaux serait plus complexe en condition aversive, avec une superposition de mécanismes dans cette condition, et que le comportement observé n'est pas toujours le reflet des modulations dans les puissances oscillatoires observées. De plus, nos résultats comportementaux montrent des effets de gaps différents lorsque les animaux étaient entrainés en parallèle dans les conditions appétitive et aversive *versus* lorsque les animaux n'étaient entrainés que dans une seule condition (aversive). En revanche, concernant les modulations des puissances oscillatoires, les mêmes modulations sont observées en condition aversive lors d'un double conditionnement ou un simple conditionnement, même si certaines modulations supplémentaires sont observées lors du double conditionnement. De ce fait, nos données confirment qu'une influence de la condition appétitive sur la condition aversive existe dans l'expression du comportement temporel. Nos données ont finalement permis de mettre à jour certaines modulations dans les puissances oscillatoires au cours des gaps temporels, avec des modulations qui permettent de confirmer l'implication du cortex préfrontal, du striatum et de l'hippocampe dans le maintien en mémoire des informations temporelles.

Publications et Communications orales

Publications

Article soumis :

"Gap in the conditioned stimulus: differential impacts on temporal expectancy in appetitive and aversive conditions in rats."

L.Saleille, L.Tallot, B.L.Brown, S.Wirth, V.Doyère

Communications orales

« La journée de l'école doctorale », Octobre 2019, Le Kremlin-Bicêtre : présentation d'un poster

« Implication du réseau hippocampe-striatum-amygdale dans la mémoire de travail temporelle »

L.Saleille, L.Tallot, S.Wirth, V.Doyère

Congrès des NeuroFrance 2021 (Société des NeuroFrance), 19-21 mai 2021 : présentation d'un e-poster

"To what extent is temporal working memory similar in appetitive and aversive conditions in rats ?"

L.Saleille, L.Tallot, B.L.Brown, S.Wirth, V.Doyère

Congrès EBBS (European Brain and Behavior society), 4-7 septembre 2021, Lausanne, Suisse : presentation d'un poster

"Behavioral and neural differences in temporal working memory between appetitive and aversive conditions in Pavlovian conditioning in rats"

L.Saleille, L.Tallot, B.L.Brown, S.Wirth, V.Doyère

Congrès GDR mémoire 2021, 12-17 octobre 2021, Toulouse, France : présentation d'un poster

Obtention du 2ème prix du meilleur poster

"Temporal working memory and its oscillatory neural correlates in rats"

L.Saleille, L.Tallot, B.L.Brown, S.Wirth, V.Doyère

Congrès FENS (Federation of European Neuroscience), 9-13 juillet 2022 : présentation d'un poster

"Neural oscillations in striatum-hippocampus-amygdala network during a double Pavlovian conditioning in rats"

L.Saleille, L.Tallot, B.Bozon, S.Wirth, V.Doyère

Bibliographie

Agostino, P. V., Cheng, R.K., 2016. Contributions of dopaminergic signaling to timing accuracy and precision. Curr. Opin. Behav. Sci. 8, 153–160. https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.02.013

Agostino, P. V., Do Nascimento, M., Bussi, I.L., Eguía, M.C., Golombek, D.A., 2011. Circadian modulation of interval timing in mice. Brain Res. 1370, 154–163. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.11.029

Allman, M.J., Meck, W.H., 2012. Pathophysiological distortions in time perception and timed performance. Brain 135, 656–677. https://doi.org/10.1093/brain/awr210

Arcediano, F., Escobar, M., Miller, R.R., 2003. Temporal integration and temporal backward associations in human and nonhuman subjects. Learn. Behav. 31, 242–256. https://doi.org/10.3758/bf03195986

Aum, S.W., Brown, B.L., Hemmes, N.S., 2004. The effects of concurrent task and gap events on peak time in the peak procedure. Behav. Processes 65, 43–56. https://doi.org/10.1016/S0376-6357(03)00152-9

Báez-Mendoza, R., Schultz, W., 2013. The role of the striatum in social behavior. Front. Neurosci. 7, 1–14. https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00233

Baldassano, C., Chen, J., Zadbood, A., Pillow, J.W., Hasson, U., Norman, K.A., 2017. Discovering Event Structure in Continuous Narrative Perception and Memory. Neuron 95, 709-721.e5. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.041

Balsam, P., 1984. Relative Time in Trace Conditioning. Ann. N. Y. Acad. Sci. 423, 211–227. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1984.tb23432.x

Balsam, P.D., Drew, M.R., Gallistel, C.R., 2010. Time and Associative Learning. comp cogn Behav rev. 23, 1–33.

Balsam, P.D., Gallistel, C.R., 2009. Temporal maps and informativeness in associative learning. Trends Neurosci. 32, 73–78. https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.10.004

Barnet, R.C., Arnold, H.M., Miller, R.R., 1991. Simultaneous conditioning demonstrated in second-order conditioning: Evidence for similar associative structure in forward and simultaneous conditioning. Learn. Motiv. 22, 253–268. https://doi.org/10.1016/0023-9690(91)90008-V

Barnet, R.C., Cole, R.P., Miller, R.R., 1997. Temporal integration in second-order conditioning and sensory preconditioning. Anim. Learn. Behav. 25, 221–233. https://doi.org/10.3758/BF03199061

Barrón, E., García-Leal, Ó., Camarena, H.O., Ávila-Chauvet, L., 2020. The distractor intensity is related to the rightward shift of the response rate distribution in a peak procedure in pigeons. Behav. Processes 179. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2020.104190

Bartolo, R., Prado, L., Merchant, H., 2014. Information Processing in the Primate Basal Ganglia during Sensory-Guided and Internally Driven Rhythmic Tapping. J. Neurosci. 34, 3910–3923. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2679-13.2014

Başar, E., Başar-Eroglu, C., Karakaş, S., Schürmann, M., 2001. Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. Int. J. Psychophysiol. 39, 241–248. https://doi.org/10.1016/S0167-8760(00)00145-8

Basar, E., Schurmann, M., Basar-Eroglu, C., Karakas, S., 1997. Alpha oscillations in brain functioning: an integrative theory. Int J Psychophysiol 26, 5–29.

Basgol, H., Ayhan, I., Ugur, E., 2020. Time Perception: A Review on Psychological, Computational and Robotic Models. IEEE Trans. Cogn. Dev. Syst. 1–1. https://doi.org/10.1109/TCDS.2021.3059045

Bauer, E.P., Paz, R., Paré, D., 2007. Gamma oscillations coordinate amygdalo-rhinal interactions during learning. J. Neurosci. 27, 9369–9379. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2153-07.2007

Behrens, T.E.J., Muller, T.H., Whittington, J.C.R., Mark, S., Baram, A.B., Stachenfeld, K.L., Kurth-Nelson, Z., 2018. What Is a Cognitive Map? Organizing Knowledge for Flexible Behavior. Neuron 100, 490–509. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.002

Benchenane, K., Peyrache, A., Khamassi, M., Tierney, P.L., Gioanni, Y., Battaglia, F.P., Wiener, S.I., 2010. Coherent Theta Oscillations and Reorganization of Spike Timing in the Hippocampal-Prefrontal Network upon Learning. Neuron 66, 921–936. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.05.013

Benchenane, K., Tiesinga, P.H., Battaglia, F.P., 2011. Oscillations in the prefrontal cortex: A gateway to memory and attention. Curr. Opin. Neurobiol. 21, 475–485. https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.01.004

Berke, J.D., 2009. Fast oscillations in cortical-striatal networks switch frequency following rewarding events and stimulant drugs. Eur. J. Neurosci. 30, 848–859. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06843.x

Bermudez, M.A., Göbel, C., Schultz, W., 2012. Sensitivity to temporal reward structure in amygdala neurons. Curr. Biol. 22, 1839–1844. https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.07.062

Berry, S.D., Seager, M.A., 2001. Hippocampal theta oscillations and classical conditioning. Neurobiol. Learn. Mem. 76, 298–313. https://doi.org/10.1006/nlme.2001.4025

Bertolus, J.B., Knippenberg, J., Verschueren, A., Le Blanc, P., Brown, B.L., Mouly, A.-M., Doyère, V., 2015. Temporal Behavior in Auditory Fear Conditioning: Stimulus Property Matters. Int. J. Comp. Psychol. 28. https://doi.org/10.46867/ijcp.2015.28.02.04

Beyeler, A., Chang, C.-J., Silvestre, M., Lévêque, C., Namburi, P., Wildes, C.P., Tye, K.M., 2018. Organization of Valence-Encoding and Projection-Defined Neurons in the Basolateral Amygdala. Cell Rep. 22, 905–918. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.097

Blanchard, R.J., Blanchard, D.C., 1969. Crouching as an index of fear. J. Comp. Physiol. Psychol. 67, 370–375. https://doi.org/10.1037/h0026779

Block, R.A., Grondin, S., Zakay, D., 2018. Timing and Time Perception: Procedures, Measures, & Applications, Timing and Time Perception: Procedures, Measures, & Applications. BRILL. https://doi.org/10.1163/9789004280205

Boisvert, M.J., Sherry, D.F., 2006. Interval Timing by an Invertebrate, the Bumble Bee Bombus impatiens. Curr. Biol. 16, 1636–1640. https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.06.064

Brito, G.N.O., Thomas, G.J., Davis, B.J., Gingold, S.I., 1982. Prelimbic cortex, mediodorsal thalamus, septum, and delayed alternation in rats. Exp. Brain Res. 46, 52–58. https://doi.org/10.1007/BF00238097

Brunner, D., Stolovitzky, G., Fairhurst, S., Gibbon, J., 1997. Mnemonics for variability: Remembering food delay. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 23, 68–83. https://doi.org/10.1037/0097-7403.23.1.68

Buhusi, M., Bartlett, M.J., Buhusi, C. V., 2017. Sex differences in interval timing and attention to time in C57Bl/6J mice. Behav. Brain Res. 324, 96–99. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.02.023

Buhusi, C. V., 2012. Time-sharing in rats: Effect of distracter intensity and discriminability. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 38, 30–39. https://doi.org/10.1037/a0026336

Buhusi, C. V., 2003. Dopaminergic mechanisms of interval timing and attention. Funct. Neural Mech. Interval Timing 317–338. https://doi.org/10.1201/9780203009574-16

Buhusi, C. V., Matthews, A.R., 2014. Effect of distracter preexposure on the reset of an internal clock. Behav. Processes 101, 72–80. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2013.09.003

Buhusi, C. V., Meck, W.H., 2009. Relative time sharing: New findings and an extension of the resource

allocation model of temporal processing. Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci. 364, 1875–1885. https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0022

Buhusi, C. V., Meck, W.H., 2007. Effect of clozapine on interval timing and working memory for time in the peak-interval procedure with gaps. Behav. Processes 23, 1–7.

Buhusi, C. V., Meck, W.H., 2006. Time sharing in rats: A peak-interval procedure with gaps and distracters. Behav. Processes 71, 107–115. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2005.11.017

Buhusi, C. V., Meck, W.H., 2005. What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. Nat. Rev. Neurosci. 6, 755–765. https://doi.org/10.1038/nrn1764

Buhusi, C. V., Meck, W.H., 2002. Differential effects of methamphetamine and haloperidol on the control of an internal clock. Behav. Neurosci. 116, 291–297. https://doi.org/10.1037/0735-7044.116.2.291

Buhusi, C. V., Meck, W.H., 2000. Timing for the absence of a stimulus: The gap paradigm reversed. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 26, 305–322. https://doi.org/10.1037/0097-7403.26.3.305

Buhusi, C. V., Oprisan, S.A., 2013. Time-scale invariance as an emergent property in a perceptron with realistic, noisy neurons. Behav. Processes 95, 60–70. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2013.02.015

Buhusi, C. V., Paskalis, J.P.G., Cerutti, D.T., 2006. Time-sharing in pigeons: Independent effects of gap duration, position and discriminability from the timed signal. Behav. Processes 71, 116–125. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2005.10.006

Buhusi, C. V., Perera, D., Meck, W.H., 2005. Memory for timing visual and auditory signals in albino and pigmented rats. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 31, 18–30. https://doi.org/10.1037/0097-7403.31.1.18

Buhusi, C. V., Reyes, M.B., Gathers, C.A., Oprisan, S.A., Buhusi, M., 2018. Inactivation of the Medial-Prefrontal Cortex Impairs Interval Timing Precision, but Not Timing Accuracy or Scalar Timing in a Peak-Interval Procedure in Rats. Front. Integr. Neurosci. 12, 1–11. https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00020

Buhusi, C. V., Sasaki, A., Meck, W.H., 2002. Temporal integration as a function of signal and gap intensity in rats (Rattus norvegicus) and pigeons (Columba livia). J. Comp. Psychol. 116, 381–390. https://doi.org/10.1037/0735-7036.116.4.381

Buzsáki, G., 2002. Theta Oscillations in the Hippocampus. Neuron 33, 325–340.

https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00586-X

Buzsáki, G., Anastassiou, C.A., Koch, C., 2012. The origin of extracellular fields and currents-EEG, ECoG, LFP and spikes. Nat. Rev. Neurosci. 13, 407–420. https://doi.org/10.1038/nrn3241

Buzsáki, G., Draguhn, A., 2004. Neuronal Oscillations in Cortical Networks. Science (80-.). 304, 1926–1929. https://doi.org/10.1126/science.1099745

Buzsáki, G., Logothetis, N., Singer, W., 2013. Scaling brain size, keeping timing: Evolutionary preservation of brain rhythms. Neuron 80, 751–764. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.002

Buzśaki, G., Wang, X.J., 2012. Mechanisms of gamma oscillations. Annu. Rev. Neurosci. 35, 203–225. https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150444

Cabeza de Vaca, S., Brown, B.L., Hemmes, N.S., 1994. Internal Clock and Memory Processes in Animal Timing. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 20, 184–198. https://doi.org/10.1037//0097-7403.20.2.184

Cahill, L., McGaugh, J.L., 1990. Amygdaloid Complex Lesions Differentially Affect Retention of Tasks Using Appetitive and Aversive Reinforcement. Behav. Neurosci. 104, 532–543. https://doi.org/10.1037/0735-7044.104.4.532

Cain, C.K., LeDoux, J.E., 2008. Chapter 3.1 Brain mechanisms of Pavlovian and instrumental aversive conditioning. Handb. Behav. Neurosci. 17, 103–124. https://doi.org/10.1016/S1569-7339(07)00007-0

Catania, A.C., 1970. Reinforcement schedules and psychophysical judgments. Theory Reinf. Sched. 1–42.

Cavanagh, J.F., Frank, M.J., 2014. Frontal theta as a mechanism for cognitive control. Trends Cogn. Sci. 18, 414–421. https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.04.012

Cedernaes, J., Waldeck, N., Bass, J., 2019. Neurogenetic basis for circadian regulation of metabolism by the hypothalamus. Genes Dev. 33, 1136–1158. https://doi.org/10.1101/gad.328633.119

Champagne, J., Fortin, C., 2008. Attention sharing during timing: Modulation by processing demands of an expected stimulus. Percept. Psychophys. 70, 630–639. https://doi.org/10.3758/PP.70.4.630

Chiba, A., Oshio, K.I., Inase, M., 2015. Neuronal representation of duration discrimination in the monkey striatum. Physiol. Rep. 3, 1–17. https://doi.org/10.14814/phy2.12283

Chowdhury, N., Quinn, J.J., Fanselow, M.S., 2005. Dorsal hippocampus involvement in trace fear conditioning with long, but not short, trace intervals in mice. Behav. Neurosci. 119, 1396–1402. https://doi.org/10.1037/0735-7044.119.5.1396

Church, R.M., 1984. Properties of the Internal Clock. Ann. N. Y. Acad. Sci. 423, 566–582. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1984.tb23459.x

Church, R.M., Broadbent, H.A., 1990. Alternative representations of time, number, and rate 37, 55–81.

Church, R.M., Gibbon, J., 1982. Temporal generalization. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 8, 165–186. https://doi.org/10.1037/0097-7403.8.2.165

Ciullo, V., Piras, F., Vecchio, D., Banaj, N., Coull, J.T., Spalletta, G., 2018. Predictive timing disturbance is a precise marker of schizophrenia. Schizophr. Res. Cogn. 12, 42–49. https://doi.org/10.1016/j.scog.2018.04.001

Cole, R.P., Barnet, R.C., Miller, R.R., 1995. Temporal encoding in trace conditioning. Anim. Learn. Behav. 23, 144–153. https://doi.org/10.3758/BF03199929

Colgin, L.L., 2013. Mechanisms and functions of theta rhythms. Annu. Rev. Neurosci. 36, 295–312. https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170330

Coull, J.T., Cheng, R.K., Meck, W.H., 2011. Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. Neuropsychopharmacology 36, 3–25. https://doi.org/10.1038/npp.2010.113

Coull, J.T., Frith, C.D., Bu, C., Nobre, A.C., 2000. Orienting attention in time: behavioural and neuroanatomical distinction between exogenous and endogenous shifts 38, 1–12.

Coull, J.T., Nobre, A.C., 1998. Where and when to pay attention: The neural systems for directing attention to spatial locations and to time intervals as revealed by both PET and fMRI. J. Neurosci. 18, 7426–7435. https://doi.org/10.1523/jneurosci.18-18-07426.1998

Courtin, J., Bienvenu, T.C.M., Einarsson, E.Ö., Herry, C., 2013. Medial prefrontal cortex neuronal circuits in fear behavior. Neuroscience 240, 219–242. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.03.001

Craig, D.P.A., Abramson, C.I., 2015. A need for individual data analyses for assessments of temporal control: Invertebrate fixed interval performance. Int. J. Comp. Psychol. 28. https://doi.org/10.46867/ijcp.2015.28.02.10

Craig, D.P.A., Varnon, C.A., Sokolowski, M.B.C., Wells, H., Abramson, C.I., 2014. An assessment of

fixed interval timing in free-flying honey bees (Apis mellifera ligustica): An analysis of individual performance. PLoS One 9. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101262

Czeisler, C.A., Duffy, J.F., Shanahan, T.L., Brown, E.N., Mitchell, J.F., Rimmer, D.W., Ronda, J.M., Silva, E.J., Allan, J.S., Emens, J.S., Dijk, D.J., Kronauer, R.E., 1999. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. Science (80-.). 284, 2177–2181. https://doi.org/10.1126/science.284.5423.2177

Dallérac, G., Graupner, M., Knippenberg, J., Martinez, R.C.R., Tavares, T.F., Tallot, L., El Massioui, N., Verschueren, A., Höhn, S., Bertolus, J.B., Reyes, A., LeDoux, J.E., Schafe, G.E., Diaz-Mataix, L., Doyère, V., 2017. Updating temporal expectancy of an aversive event engages striatal plasticity under amygdala control. Nat. Commun. 8. https://doi.org/10.1038/ncomms13920

Dalley, J.W., Cardinal, R.N., Robbins, T.W., 2004. Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. Neurosci. Biobehav. Rev. 28, 771–784. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.09.006

Davison, M., Sheldon, L., Lobb, B., 1980. POSITIVE CONDITIONED SUPPRESSION: TRANSFER OF PERFORMANCE BETWEEN CONTINGENT AND NON-CONTINGENT REINFORCEMENT SITUA TIONS. J. Exp. Anal. Behav. 517, 51–57. https://doi.org/10.1038/nature14188

De Corte, B.J., Wagner, L.M., Matell, M.S., Narayanan, N.S., 2019. Striatal dopamine and the temporal control of behavior. Behav. Brain Res. 356, 375–379. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.08.030

DeCoteau, W.E., Thorn, C., Gibson, D.J., Courtemanche, R., Mitra, P., Kubota, Y., Graybiel, A.M., 2007a. Learning-related coordination of striatal and hippocampal theta rhythms during acquisition of a procedural maze task. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 104, 5644–5649. https://doi.org/10.1073/pnas.0700818104

DeCoteau, W.E., Thorn, C., Gibson, D.J., Courtemanche, R., Mitra, P., Kubota, Y., Graybiel, A.M., 2007b. Oscillations of local field potentials in the rat dorsal striatum during spontaneous and instructed behaviors. J. Neurophysiol. 97, 3800–3805. https://doi.org/10.1152/jn.00108.2007

DeFelipe, J., Zamudio, J.R., Jong, R.M., Soukup, D., Resnick, R., Sarma, K., Ward, A.J., Raj, A., Lee, J., Sharp, P.A., Jacks, T., 2013. New insights into the classification and nomenclature of cortical GABAergic interneurons. Nat. Rev. Neurosci. 14, 202–216. https://doi.org/10.1038/nrn3444.New

Diaz-Mataix, L., Martinez, R.C.R., Schafe, G.E., Ledoux, J.E., Doyère, V., 2013. Detection of a temporal

error triggers reconsolidation of Amydala-dependant memories. Curr. Biol. 23, 1–11. https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.01.053.Detection

Díaz-Mataix, L., Tallot, L., Doyère, V., 2014. The amygdala: A potential player in timing CS-US intervals. Behav. Processes 101, 112–122. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2013.08.007

Dibner, C., Schibler, U., Albrecht, U., 2010. The mammalian circadian timing system: Organization and coordination of central and peripheral clocks, Annual Review of Physiology. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135821

Dickinson, A., 1994. Intrumental conditioning. Anim. Learn. Behav.

Dietrich, A., Allen, J.D., 1998. Functional dissociation of the prefrontal cortex and the hippocampus in timing behavior. Behav. Neurosci. 112, 1043–1047. https://doi.org/10.1037/0735-7044.112.5.1043

Donahoe, J.W., Vegas, R., 2004. Pavlovian Conditioning: The CS-UR Relation. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 30, 17–33. https://doi.org/10.1037/0097-7403.30.1.17

Dong, H.W., Swanson, L.W., Chen, L., Fanselow, M.S., Toga, A.W., 2009. Genomic-anatomic evidence for distinct functional domains in hippocampal field CA1. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 106, 11794–11799. https://doi.org/10.1073/pnas.0812608106

Donnelly, N.A., Paulsen, O., Robbins, T.W., Dalley, J.W., 2015. Ramping single unit activity in the medial prefrontal cortex and ventral striatum reflects the onset of waiting but not imminent impulsive actions. Eur. J. Neurosci. 41, 1524–1537. https://doi.org/10.1111/ejn.12895

Drew, M.R., Couvillon, P.A., Zupan, B., Cooke, A., Balsam, P.D., 2005. Temporal control of conditioned responding in goldfish. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 31, 31–39. https://doi.org/10.1037/0097-7403.31.1.31

Drew, M.R., Fairhurst, S., Malapani, C., Horvitz, J.C., Balsam, P.D., 2003. Effects of dopamine antagonists on the timing of two intervals. Pharmacol. Biochem. Behav. 75, 9–15. https://doi.org/10.1016/S0091-3057(03)00036-4

Droit-Volet, S., Coull, J.T., 2016. Distinct developmental trajectories for explicit and implicit timing. J. Exp. Child Psychol. 150, 141–154. https://doi.org/10.1016/j.jecp.2016.05.010

Dupin, M., Garcia, S., Boulanger-Bertolus, J., Buonviso, N., Mouly, A.M., 2019. New insights from 22-khz ultrasonic vocalizations to characterize fear responses: Relationship with respiration and brain oscillatory dynamics. eNeuro 6, 1–17. https://doi.org/10.1523/ENEURO.0065-19.2019

Dupin, M., Garcia, S., Messaoudi, B., Doyère, V., Mouly, A.-M., 2020. Respiration and brain neural dynamics associated with interval timing during odor fear learning in rats. Sci. Rep. 10, 17643. https://doi.org/10.1038/s41598-020-74741-2

Ehrlich, I., Humeau, Y., Grenier, F., Ciocchi, S., Herry, C., Lüthi, A., 2009. Amygdala Inhibitory Circuits and the Control of Fear Memory. Neuron 62, 757–771. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.05.026

Eichenbaum, H., 2014. Time cells in the hippocampus: A new dimension for mapping memories. Nat. Rev. Neurosci. 15, 732–744. https://doi.org/10.1038/nrn3827

Eichenbaum, H., 2004. Hippocampus: Cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. Neuron 44, 109–120. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.028

Emmons, E.B., Ruggiero, R.N., Kelley, R.M., Parker, K.L., Narayanan, N.S., 2016. Corticostriatal field potentials are modulated at delta and theta frequencies during interval-timing task in rodents. Front. Psychol. 7, 1–9. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00459

Everitt, B.J., Cardinal, R.N., Parkinson, J.A., Robbins, T.W., 2003. Appetitive behavior: Impact of amygdala-dependent mechanisms of emotional learning. Ann. N. Y. Acad. Sci. 985, 233–250. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07085.x

Felix-Ortiz, A.C., Burgos-Robles, A., Bhagat, N.D., Leppla, C.A., Tye, K.M., 2016. Bidirectional modulation of anxiety-related and social behaviors by amygdala projections to the medial prefrontal cortex. Neuroscience 321, 197–209. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.041

Fiorillo, C.D., Newsome, W.T., Schultz, W., 2008. The temporal precision of reward prediction in dopamine neurons. Nat. Neurosci. 11, 966–973. https://doi.org/10.1038/nn.2159

Floresco, S.B., Seamans, J.K., Phillips, A.G., 1997. Selective roles for hippocampal, prefrontal cortical, and ventral striatal circuits in radial-arm maze tasks with or without a delay. J. Neurosci. 17, 1880–1890. https://doi.org/10.1523/jneurosci.17-05-01880.1997

Fortin, 2009. Expectancy in humans in multisecond peak-interval timing with GAPS 71, 1439–1459. https://doi.org/10.3758/APP

Fortin, C., Massé, N., 2000. Expecting a Break in Time Estimation: Attentional Time-Sharing Without Concurrent Processing. J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform. 26, 1788–1796. https://doi.org/10.1037/0096-1523.26.6.1788

Fries, P., Reynolds, J.H., Rorie, A.E., Desimone, R., 2001. Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. Science (80-.). 291, 1560–1563. https://doi.org/10.1126/science.1055465

Frøland Steindal, I.A., Whitmore, D., 2019. Circadian clocks in fish-what have we learned so far? Biology (Basel). 8. https://doi.org/10.3390/biology8010017

Fuchs, R.A., Eaddy, J.L., Su, Z.-I., Bell, G.H., 2007. Interactions of the basolateral amygdala with the dorsal hippocampus and dorsomedial prefrontal cortex regulate drug context-induced reinstatement of cocaine-seeking in rats. Eur. J. Neurosci. 26, 487–498. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05674.x

Funahashi, S., 2017. Working memory in the prefrontal cortex. Brain Sci. 7. https://doi.org/10.3390/brainsci7050049

Fuster, J.M., 2009. Prefrontal Cortex. Encycl. Neurosci. 905–908. https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01118-9

Fuster, J.M., Bauer, R.H., Jervey, J.P., 1982. Cellular discharge in the dorsolateral prefrontal cortex of the monkey in cognitive tasks. Exp. Neurol. 77, 679–694. https://doi.org/10.1016/0014-4886(82)90238-2

Gallagher, M., Schoenbaum, G., 1999. Functions of the amygdala and related forebrain areas in attention and cognition. Ann. N. Y. Acad. Sci. 877, 397–411. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09279.x

Galtress, T., Kirkpatrick, K., 2009. Reward value effects on timing in the peak procedure. Learn. Motiv. 40, 109–131. https://doi.org/10.1016/j.lmot.2008.05.004

Gengler, S., Mallot, H.A., Hölscher, C., 2005. Inactivation of the rat dorsal striatum impairs performance in spatial tasks and alters hippocampal theta in the freely moving rat. Behav. Brain Res. 164, 73–82. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.06.009

Gibbon, J., 1981. On the form and location of the Psychometric Bisection Function for time. J. Math. Psychol. 24, 58–87. https://doi.org/10.1016/0022-2496(81)90035-3

Gibbon, J., 1977. Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. Psychol. Rev. 84, 279–325. https://doi.org/10.1037/0033-295X.84.3.279

Gibbon, J., Balsam, P.D., 1981. Spreading association in time.

Gibbon, J., Church, R.M., 1990. Representation of time. Cognition 37, 23–54.

https://doi.org/10.1016/0010-0277(90)90017-E

Gibbon, J., Church, R.M., Meck, W.H., 1984. Scalar Timing in Memory. Ann. N. Y. Acad. Sci. 423, 52–77. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1984.tb23417.x

Gilmartin, M.R., Helmstetter, F.J., 2010. Trace and contextual fear conditioning require neural activity and NMDA receptor-dependent transmission in the medial prefrontal cortex. Learn. Mem. 17, 289–296. https://doi.org/10.1101/lm.1597410

Gilmartin, M.R., McEchron, M.D., 2005a. Single neurons in the medial prefrontal cortex of the rat exhibit tonic and phasic coding during trace fear conditioning. Behav. Neurosci. 119, 1496–1510. https://doi.org/10.1037/0735-7044.119.6.1496

Gilmartin, M.R., McEchron, M.D., 2005b. Single Neurons in the Dentate Gyrus and CA1 of the Hippocampus Exhibit Inverse Patterns of Encoding During Trace Fear Conditioning. Behav. Neurosci. 119, 164–179. https://doi.org/10.1037/0735-7044.119.1.164

Gilmartin, M.R., Miyawaki, H., Helmstetter, F.J., Diba, K., 2013. Prefrontal activity links nonoverlapping events in memory. J. Neurosci. 33, 10910–10914. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0144-13.2013

Goldman-Rakic, P.S., 1987. Circuitry of Primate Prefrontal Cortex and Regulation of Behavior by Representational Memory. High. Funct. Brain Nerv. Syst. Handb. Physiol. 5, 373–417. https://doi.org/10.1002/cphy.cp010509

Gouvêa, T.S., Monteiro, T., Motiwala, A., Soares, S., Machens, C., Paton, J.J., 2015. Striatal dynamics explain duration judgments. Elife 4, 1–14. https://doi.org/10.7554/eLife.11386

Grabot, L., Kononowicz, T.W., La Tour, T.D., Gramfort, A., Doyére, V., Van Wassenhove, V., 2019. The strength of alpha-beta oscillatory coupling predicts motor timing precision. J. Neurosci. 39, 3277–3291. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2473-18.2018

Gramfort, A., Luessi, M., Larson, E., Engemann, D.A., Strohmeier, D., Brodbeck, C., Goj, R., Jas, M., Brooks, T., Parkkonen, L., Hämäläinen, M., 2013. MEG and EEG data analysis with MNE-Python. Front. Neurosci. 7, 1–13. https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00267

Groenewegen, H.J., der Zee, E.V. Van, te Kortschot, A., Witter, M.P., 1987. Organization of the projections from the subiculum to the ventral striatum in the rat. A study using anterograde transport of Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. Neuroscience 23, 103–120. https://doi.org/10.1016/0306-4522(87)90275-2

Grondin, S., 2010. Timing and time perception : A review of recent behavioral and neurosciences findings and theoretical directions. Attention, Percept. Pychophysics 72, 561–582. https://doi.org/10.3758/APP

Gu, B.M., van Rijn, H., Meck, W.H., 2015. Oscillatory multiplexing of neural population codes for interval timing and working memory. Neurosci. Biobehav. Rev. 48, 160–185. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.10.008

Guimarãis, M., Gregório, A., Cruz, A., Guyon, N., Moita, M.A., 2011. Time determines the neural circuit underlying associative fear learning. Front. Behav. Neurosci. 5, 1–9. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00089

Guo, Q., Wang, D., He, X., Feng, Q., Lin, R., Xu, F., Fu, L., Luo, M., 2015. Whole-brain mapping of inputs to projection neurons and cholinergic interneurons in the dorsal striatum. PLoS One 10, 1–15. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123381

Haber, S.N., Knutson, B., 2010. The reward circuit: Linking primate anatomy and human imaging. Neuropsychopharmacology 35, 4–26. https://doi.org/10.1038/npp.2009.129

Hall, G., 2002. Associative Structures in Pavlovian and Instrumental Conditioning. Stevens' Handb. Exp. Psychol. https://doi.org/10.1002/0471214426.pas0301

Han, J.H., Kushner, S.A., Yiu, A.P., Cole, C.J., Matynia, A., Brown, R.A., Neve, R.L., Guzowski, J.F., Silva, A.J., Josselyn, S.A., 2007. Neuronal competition and selection during memory formation. Science (80-.). 316, 457–460. https://doi.org/10.1126/science.1139438

Harmony, T., 2013. The functional significance of delta oscillations in cognitive processing. Front. Integr. Neurosci. 7, 1–10. https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00083

Harrington, D.L., Zimbelman, J.L., Hinton, S.C., Rao, S.M., 2010. Neural Modulation of Temporal Encoding, Maintenance, and Decision Processes. Cereb. Cortex 20, 1274–1285. https://doi.org/10.1093/cercor/bhp194

Hart, G., Leung, B.K., Balleine, B.W., 2014. Dorsal and ventral streams: The distinct role of striatal subregions in the acquisition and performance of goal-directed actions. Neurobiol. Learn. Mem. 108, 104–118. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.11.003

Hatfield, T., Han, J.S., Conley, M., Gallagher, M., Holland, P., 1996. Neurotoxic lesions of basolateral, but not central, amygdala interfere with pavlovian second-order conditioning and reinforcer devaluation effects. J. Neurosci. 16, 5256–5265. https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-16-05256.1996

Hawkins, R.D., Byrne, J.H., 2015. Associative learning in invertebrates. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 7, 1–18. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021709

Headley, D.B., Paré, D., 2013. In sync: Gamma oscillations and emotional memory. Front. Behav. Neurosci. 7, 1–12. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00170

Herry, C., Ciocchi, S., Senn, V., Demmou, L., Müller, C., Lüthi, A., 2008. Switching on and off fear by distinct neuronal circuits. Nature 454, 600–606. https://doi.org/10.1038/nature07166

Higa, J.J., Simm, L.A., 2004. Interval timing in Siamese fighting fish (Betta splendens). Behav. Processes 67, 501–509. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2004.08.007

Hikosaka, O., Takikawa, Y., Kawagoe, R., 2000. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. Physiol. Rev. 80, 953–978. https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.3.953

Höhn, S., Dallérac, G., Faure, A., Urbach, Y.K., Nguyen, H.P., Riess, O., von Hörsten, S., le Blanc, P., Desvignes, N., EL-Massioui, N., Brown, B.L., Doyére, V., 2011. Behavioral and in vivo electrophysiological evidence for presymptomatic alteration of prefrontostriatal processing in the transgenic rat model for huntington disease. J. Neurosci. 31, 8986–8997. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1238-11.2011

Holland, P.C., 2000. Trial and intertrial durations in appetitive conditioning in rats. Anim. Learn. Behav. 28, 121–135. https://doi.org/10.3758/BF03200248

Holland, P.C., 1980. CS-US interval as a determinant of the form of Pavlovian appetitive conditioned responses. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 6, 155–174. https://doi.org/10.1037/0097-7403.6.2.155

Holland, P.C., 1979. The effects of qualitative and quantitative variation in the US on individual components of Pavlovian appetitive conditioned behavior in rats. Anim. Learn. Behav. 7, 424–432. https://doi.org/10.3758/BF03209696

Holland, P.C., 1977. Conditioned stimulus as a determinant of the form of the Pavlovian conditioned response. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 3, 77–104. https://doi.org/10.1037/0097-7403.3.1.77

Hoover, W.B., Vertes, R.P., 2007. Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat. Brain Struct. Funct. 212, 149–179. https://doi.org/10.1007/s00429-007-0150-4

Howard, M.W., Shankar, K.H., Aue, W.R., Criss, A.H., 2015. A distributed representation of internal

time. Psychol. Rev. 122, 24–53. https://doi.org/10.1037/a0037840

Huerta, P.T., Sun, L.D., Wilson, M.A., Tonegawa, S., 2000. Formation of temporal memory requires NMDA receptors within CA1 pyramidal neurons. Neuron 25, 473–480. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80909-5

Huitt, W., Hummel, J., 1997. an Introduction To Operant (Instrumental) Conditionning. Educ. Psychol. Interact.

Ito, R., Robbins, T.W., Pennartz, C.M., Everitt, B.J., 2008. Functional Interaction between the Hippocampus and Nucleus Accumbens Shell Is Necessary for the Acquisition of Appetitive Spatial Context Conditioning. J. Neurosci. 28, 6950–6959. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1615-08.2008

Ivry, R.B., Keele, S.W., 1989. Timing functions of the cerebellum. J. Cogn. Neurosci. 1, 136–152. https://doi.org/10.1162/jocn.1989.1.2.136

Ivry, R.B., Spencer, R.M.C., 2004. The neural representation of time. Curr. Opin. Neurobiol. 14, 225–232. https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.03.013

Izaki, Y., Takita, M., Akema, T., 2008. Specific role of the posterior dorsal hippocampus-prefrontal cortex in short-term working memory. Eur. J. Neurosci. 27, 3029–3034. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06284.x

Jacobs, N.S., Allen, T.A., Nguyen, N., Fortin, N.J., 2013. Critical role of the hippocampus in memory for elapsed time. J. Neurosci. 33, 13888–13893. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1733-13.2013

Jacobsen, C.F., Nissen, H.W., 1937. Studies of cerebral function in primates. IV. The effects of frontal lobe lesions on the delayed alternation habit in monkeys. J. Comp. Psychol. https://doi.org/10.1037/h0056632

Janak, P.H., Tye, K.M., 2015. From circuits to behaviour in the amygdala. Nature 517, 284–292. https://doi.org/10.1038/nature14188

Jarrard, L.E., 1993. On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. Behav. Neural Biol. 60, 9–26. https://doi.org/10.1016/0163-1047(93)90664-4

Jensen, O., Colgin, L.L., 2007. Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. Trends Cogn. Sci. 11, 267–269. https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.05.003

Jia, X., Kohn, A., 2011. Gamma rhythms in the brain. PLoS Biol. 9, 1–5. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001045

Jin, D.Z., Fujii, N., Graybiel, A.M., 2009. Neural representation of time in cortico-basal ganglia circuits. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 106, 19156–19161. https://doi.org/10.1073/pnas.0909881106

Jones, C.R.G., Rosenkranz, K., Rothwell, J.C., Jahanshahi, M., 2004. The right dorsolateral prefrontal cortex is essential in time reproduction: An investigation with repetitive transcranial magnetic stimulation. Exp. Brain Res. 158, 366–372. https://doi.org/10.1007/s00221-004-1912-3

Kaiser, D.H., Zentall, T.R., Neiman, E., 2002. Timing in pigeons: Effects of the similarity between intertrial interval and gap in a timing signal. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 28, 416–422. https://doi.org/10.1037/0097-7403.28.4.416

Kajikawa, Y., Schroeder, C.E., 2011. How local is the local field potential? Neuron 72, 847–858. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.029

Kaplan, P.S., 1984. Importance of relative temporal parameters in trace autoshaping: From excitation to inhibition. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 10, 113–126. https://doi.org/10.1037/0097-7403.10.2.113

Karakaş, S., 2020. A review of theta oscillation and its functional correlates. Int. J. Psychophysiol. 157, 82–99. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2020.04.008

Karmarkar, U.R., Buonomano, D. V., 2007. Timing in the Absence of Clocks: Encoding Time in Neural Network States. Neuron 53, 427–438. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.01.006

Kawai, N., 2010. Towards a new study on associative learning in human fetuses: fetal associative learning in primates. Infant Child Dev. 19, 55–59. https://doi.org/10.1002/icd.654

Keefer, S.E., Petrovich, G.D., 2017. Distinct recruitment of basolateral amygdala-medial prefrontal cortex pathways across Pavlovian appetitive conditioning. Neurobiol. Learn. Mem. 141, 27–32. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.03.006

Kelley, A.E., Domesick, V.B., Nauta, W.J.H., 1982. The amygdalostriatal projection in the rat-an anatomical study by anterograde and retrograde tracing methods. Neuroscience 7. https://doi.org/10.1016/0306-4522(82)90067-7

Kesner, R.P., Walser, R.D., Winzenried, G., 1989. Central but not basolateral amygdala mediates memory for positive affective experiences. Behav. Brain Res. 33, 189–195. https://doi.org/10.1016/S0166-4328(89)80050-6

Khanna, P., Carmena, J.M., 2017. Beta band oscillations in motor cortex reflect neural population signals that delay movement onset. Elife 6, 1–31. https://doi.org/10.7554/eLife.24573

Killeen, P.R., Hall, S.S., 2001. the Principal Components of Response Strength. J. Exp. Anal. Behav. 75, 111–134. https://doi.org/10.1901/jeab.2001.75-111

Kim, J., Ghim, J.W., Lee, J.H., Jung, M.W., 2013. Neural correlates of interval timing in rodent prefrontal cortex. J. Neurosci. 33, 13834–13847. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1443-13.2013

Kim, J., Jung, A.H., Byun, J., Jo, S., Jung, M.W., 2009. Inactivation of medial prefrontal cortex impairs time interval discrimination in rats. Front. Behav. Neurosci. 3, 1–9. https://doi.org/10.3389/neuro.08.038.2009

Kim, Y., Wood, J., Moghaddam, B., 2012. Coordinated activity of ventral tegmental neurons adapts to appetitive and aversive learning. PLoS One 7. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029766

Kirkpatrick, K., Church, R.M., 2000. Independent effects of stimulus and cycle duration in conditioning: The role of timing processes. Anim. Learn. Behav. 28, 373–388. https://doi.org/10.3758/BF03200271

Klüver, H., Bucy, P., 1939. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. Arch. Neurol. Psychiatry 42, 979–1000. https://doi.org/10.3171/2013.1.JNS122326

Knyazev, G.G., Slobodskoj-Plusnin, J.Y., Bocharov, A.V., 2009. Event-related delta and theta synchronization during explicit and implicit emotion processing. Neuroscience 164, 1588–1600. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.09.057

Kononowicz, T.W., van Wassenhove, V., 2016. In Search of Oscillatory Traces of the Internal Clock. Front. Psychol. 7, 1–5. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00224

Kramis, R., Vanderwolf, C.H., Bland, B.H., 1975. Two types of hippocampal rhythmical slow activity in both the rabbit and the rat: Relations to behavior and effects of atropine, diethyl ether, urethane, and pentobarbital. Exp. Neurol. 49, 58–85. https://doi.org/10.1016/0014-4886(75)90195-8

Kraus, B.J., Robinson, R.J., White, J.A., Eichenbaum, H., Hasselmo, M.E., 2013. Hippocampal “Time Cells”: Time versus Path Integration. Neuron 78, 1090–1101. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.04.015

Kurti, A.N., Matell, M.S., 2011. Nucleus accumbens dopamine modulates response rate but not response timing in an interval timing task. Behav. Neurosci. 125, 215–225. https://doi.org/10.1037/a0022892

Kvitsiani, D., Ranade, S., Hangya, B., Taniguchi, H., Huang, J.Z., Kepecs, A., 2013. Distinct behavioural and network correlates of two interneuron types in prefrontal cortex. Nature 498, 363–366. https://doi.org/10.1038/nature12176

LaBarbera, J.D., Church, R.M., 1974. Magnitude of fear as a function of expected time to all aversive event. Anim. Learn. Behav. 2, 199–202. https://doi.org/10.3758/BF03199177

Lake, J.I., LaBar, K.S., Meck, W.H., 2016a. Emotional modulation of interval timing and time perception. Neurosci. Biobehav. Rev. 64, 403–420. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.003

Lake, J.I., LaBar, K.S., Meck, W.H., 2016b. Emotional modulation of interval timing and time perception. Physiol. Behav. 176, 139–148. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.003.Emotional

Lalla, L., Rueda Orozco, P.E., Jurado-Parras, M.-T., Brovelli, A., Robbe, D., 2017. Local or Not Local: Investigating the Nature of Striatal Theta Oscillations in Behaving Rats. eneuro 4, ENEURO.0128-17.2017. https://doi.org/10.1523/ENEURO.0128-17.2017

Lanciego, J.L., Luquin, N., Obeso, J.A., 2012. Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2, a009621–a009621. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621

Larsen, J.K., Divac, I., 1978. Selective ablations within the prefrontal cortex of the rat and performance of delayed alternation. Physiol. Psychol. 6, 15–17. https://doi.org/10.3758/BF03326684

LeDoux, J., 2003. The emotional brain, fear, and the amygdala. Cell. Mol. Neurobiol. 23, 727–738. https://doi.org/10.1023/A:1025048802629

LeDoux, J.E., 2007. The amygdala. Curr. Biol. 17. https://doi.org/10.1093/ojls/12.3.440

LeDoux, J.E., 2000. Emotion circuits in the brain. Annu. Rev. Neurosci. 23, 155–184. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155

LeDoux, J.E., Cicchetti, P., Xagoraris, A., Romanski, L.M., 1990a. The lateral amygdaloid nucleus: Sensory interface of the amygdala in fear conditioning. J. Neurosci. 10, 1062–1069. https://doi.org/10.1523/jneurosci.10-04-01062.1990

LeDoux, J.E., Farb, C., Ruggiero, D.A., 1990b. Topographic organization of neurons in the acoustic thalamus that project to the amygdala. J. Neurosci. 10, 1043–1054.

https://doi.org/10.1523/jneurosci.10-04-01043.1990

Lejeune, H., 1998. Switching or gating ? The attentional challenge in cognitive models of psychological time 44, 127–145.

Lejeune, H., Wearden, J.H., 2009. Vierordt's the Experimental Study of the Time Sense (1868) and its legacy. Eur. J. Cogn. Psychol. 21, 941–960. https://doi.org/10.1080/09541440802453006

Lejeune, H., Wearden, J.H., 2006. Scalar properties in animal timing: Conformity and violations. Q. J. Exp. Psychol. 59, 1875–1908. https://doi.org/10.1080/17470210600784649

Lesting, J., Narayanan, R.T., Kluge, C., Sangha, S., Seidenbecher, T., Pape, H.-C., 2011. Patterns of Coupled Theta Activity in Amygdala-Hippocampal-Prefrontal Cortical Circuits during Fear Extinction. PLoS One 6, e21714. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021714

Levine, J.D., Funes, P., Dowse, H.B., Hall, J.C., 2002. Resetting the Circadian clock by social experience in Drosophila melanogaster. Science (80-.). 298, 2010–2012. https://doi.org/10.1126/science.1076008

Lewis, P.A., Miall, R.C., 2003. Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging. Curr. Opin. Neurobiol. 13, 250–255. https://doi.org/10.1016/S0959-4388(03)00036-9

Lisman, J., Buzsáki, G., Eichenbaum, H., Nadel, L., Ranganath, C., Redish, A.D., 2018. Publisher Correction: Viewpoints: how the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition (Nature Neuroscience, (2017), 20, 11, (1434-1447), 10.1038/nn.4661). Nat. Neurosci. 21, 1018. https://doi.org/10.1038/s41593-017-0034-8

Lisman, J.E., Jensen, O., 2013. The Theta-Gamma Neural Code. Neuron 77, 1002–1016. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.03.007

Little, J.P., Carter, A.G., 2012. Subcellular synaptic connectivity of layer 2 pyramidal neurons in the medial prefrontal cortex. J. Neurosci. 32, 12808–12819. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1616-12.2012

Liu, J., Lyu, C., Li, M., Liu, T., Song, S., Tsien, J.Z., 2018. Neural Coding of a Appetitive Food Experiences in the Amygdala. Neurobiol. Learn. Mem. 155, 261–275. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.08.012

Lonsdorf, T.B., Menz, M.M., Andreatta, M., Fullana, M.A., Golkar, A., Haaker, J., Heitland, I., Hermann, A., Kuhn, M., Kruse, O., Meir Drexler, S., Meulders, A., Nees, F., Pittig, A., Richter, J.,

Römer, S., Shiban, Y., Schmitz, A., Straube, B., Vervliet, B., Wendt, J., Baas, J.M.P., Merz, C.J., 2017. Don't fear 'fear conditioning': Methodological considerations for the design and analysis of studies on human fear acquisition, extinction, and return of fear. Neurosci. Biobehav. Rev. 77, 247–285. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.026

Lusk, N.A., Petter, E.A., MacDonald, C.J., Meck, W.H., 2016. Cerebellar, hippocampal, and striatal time cells. Curr. Opin. Behav. Sci. 8, 186–192. https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.02.020

Macar, F., Lejeune, H., Bonnet, M., Ferrara, A., Pouthas, V., Vidal, F., Maquet, P., 2002. Activation of the supplementary motor area and of attentional networks during temporal processing. Exp. Brain Res. 142, 475–485. https://doi.org/10.1007/s00221-001-0953-0

MacDonald, C.J., Cheng, R.K., Meck, W.H., 2012. Acquisition of "start" and "stop" response thresholds in peak-interval timing is differentially sensitive to protein synthesis inhibition in the dorsal and ventral striatum. Front. Integr. Neurosci. 6, 1–16. https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00010

MacDonald, C.J., Fortin, N.J., Sakata, S., Meck, W.H., 2014. Retrospective and Prospective Views on the Role of the Hippocampus in Interval Timing and Memory for Elapsed Time. Timing Time Percept. 2, 51–61. https://doi.org/10.1163/22134468-00002020

MacDonald, C.J., Lepage, K.Q., Eden, U.T., Eichenbaum, H., 2011. Hippocampal "time cells" bridge the gap in memory for discontiguous events. Neuron 71, 737–749. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.07.012

Machado, A., 1997. Learning the Temporal Dynamics of Behavior. Psychol. Rev. 104, 241–265. https://doi.org/10.1037/0033-295X.104.2.241

Machado, A., Keen, R., 1999. Learning to time (let) or scalar expectancy theory (set)? a Critical Test of Two Models of Timing. Psychol. Sci. 10, 285–290. https://doi.org/10.1111/1467-9280.00152

Magalhães, F., Rocha, K., Marinho, V., Ribeiro, J., Oliveira, T., Ayres, C., Bento, T., Leite, F., Gupta, D., Bastos, V.H., Velasques, B., Ribeiro, P., Orsini, M., Teixeira, S., 2018. Neurochemical changes in basal ganglia affect time perception in parkinsonians. J. Biomed. Sci. 25, 1–15. https://doi.org/10.1186/s12929-018-0428-2

Marek, R., Strobel, C., Bredy, T.W., Sah, P., 2013. The amygdala and medial prefrontal cortex: Partners in the fear circuit. J. Physiol. 591, 2381–2391. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.248575

Maricq, A. V., Roberts, S., Church, R.M., 1981. Methamphetamine and time estimation. J. Exp.

Psychol. Anim. Behav. Process. 7, 18–30. https://doi.org/10.1037/0097-7403.7.1.18

Marlin, N.A., 1981. Contextual associations in trace conditioning. Anim. Learn. Behav. 9, 519–523. https://doi.org/10.3758/BF03209784

Martin, B., Giersch, A., Huron, C., van Wassenhove, V., 2013. Temporal event structure and timing in schizophrenia: Preserved binding in a longer “now.” Neuropsychologia. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.07.002

Mashhoon, Y., Wells, A.M., Kantak, K.M., 2010. Interaction of the rostral basolateral amygdala and prelimbic prefrontal cortex in regulating reinstatement of cocaine-seeking behavior. Pharmacol. Biochem. Behav. 96, 347–353. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.06.005

Matell, M.S., King, G.R., Meck, W.H., 2004. Differential Modulation of Clock Speed by the Administration of Intermittent Versus Continuous Cocaine. Behav. Neurosci. 118, 150–156. https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.1.150

Matell, M.S., Meck, W.H., 2004. Cortico-striatal circuits and interval timing: Coincidence detection of oscillatory processes. Cogn. Brain Res. 21, 139–170. https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.06.012

Matell, M.S., Meck, W.H., 2000. Neuropsychological mechanisms of interval timing behavior. BioEssays 22, 94–103. https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-1878(200001)22:1<94::AID-BIES14>3.0.CO;2-E

Matell, M.S., Meck, W.H., Nicolelis, M.A.L., 2003. Interval timing and the encoding of signal duration by ensembles of cortical and striatal neurons. Behav. Neurosci. 117, 760–773. https://doi.org/10.1037/0735-7044.117.4.760

Matthews, A.R., He, O.H., Buhusi, M., Buhusi, C. V., 2012. Dissociation of the role of the prelimbic cortex in interval timing and resource allocation: Beneficial effect of norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor nomifensine on anxiety-inducing distraction. Front. Integr. Neurosci. 6, 1–12. https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00111

Mau, W., Sullivan, D.W., Kinsky, N.R., Hasselmo, M.E., Howard, M.W., Eichenbaum, H., 2018. The Same Hippocampal CA1 Population Simultaneously Codes Temporal Information over Multiple Timescales. Curr. Biol. 28, 1499-1508.e4. https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.03.051

Mcdonald, A.J., 1998. Cortical pathways to the mammalian amygdala. Prog. Neurobiol. 55, 257–332. https://doi.org/10.1016/S0301-0082(98)00003-3

Mcdonald, A.J., 1991. Organization of amygdaloid projections to the prefrontal cortex and associated striatum in the rat. Neuroscience 44, 1–14. https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90247-L

McDonald, A.J., 1982. Cytoarchitecture of the central amygdaloid nucleus of the rat. J. Comp. Neurol. 208, 401–418. https://doi.org/10.1002/cne.902080409

McLaughlin, J., Skaggs, H., Churchwell, J., Powell, D.A., 2002. Medial prefrontal cortex and Pavlovian conditioning: Trace versus delay conditioning. Behav. Neurosci. 116, 37–47. https://doi.org/10.1037/0735-7044.116.1.37

Meck, W.H., 2006. Neuroanatomical localization of an internal clock: A functional link between mesolimbic, nigrostriatal, and mesocortical dopaminergic systems. Brain Res. 1109, 93–107. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.06.031

Meck, W.H., 2005. Neuropsychology of timing and time perception. Brain Cogn. 58, 1–8. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.09.004

Meck, W.H., 2003. Functional and Neural Mechanism of Interval Timing, The Journal of Clinical Psychiatry. https://doi.org/10.4088/jcp.v66n0819b

Meck, W.H., 1985. Postreinforcement Signal Processing. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 11, 52–70. https://doi.org/10.1037/0097-7403.11.1.52

Meck, W.H., 1984. Attentional Bias between Modalities: Effect on the Internal Clock, Memory, and Decision Stages Used in Animal Time Discrimination. Ann. N. Y. Acad. Sci. 423, 528–541. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1984.tb23457.x

Meck, W.H., 1983. Selective adjustment of the speed of internal clock and memory processes. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 9, 171–201. https://doi.org/10.1037/0097-7403.9.2.171

Meck, W.H., MacDonald, C.J., 2007. Amygdala Inactivation Reverses Fear's Ability to Impair Divided Attention and Make Time Stand Still. Behav. Neurosci. 121, 707–720. https://doi.org/10.1037/0735-7044.121.4.707

Meck, W.H., Penney, T.B., Pouthas, V., 2008. Cortico-striatal representation of time in animals and humans. Curr. Opin. Neurobiol. 18, 145–152. https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.08.002

Meck, W.H., Yousefzadeh, S.A., Tsao, A., Moser, M., Moser, E.I., 2017. Temporal Mapping of Retrospective and Prospective Time : Integration of Hippocampal-Based Episodic Timing with Striatal-Based Interval Timing. Nat. Rev. Neurosci.

Mello, G.B.M., Soares, S., Paton, J.J., 2015. A Scalable Population Code for Time in the Striatum. Curr.

Biol. 25, 1113–1122. https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.02.036

Merchant, H., Harrington, D.L., Meck, W.H., 2013. Neural basis of the perception and estimation of time. Annu. Rev. Neurosci. 36, 313–336. https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170349

Miall, C., 1989. The Storage of Time Intervals Using Oscillating Neurons. Neural Comput. 1, 359–371. https://doi.org/10.1162/neco.1989.1.3.359

Misane, I., Tovote, P., Meyer, M., Spiess, J., Ögren, S.O., Stiedl, O., 2005. Time-dependent involvement of the dorsal hippocampus in trace fear conditioning in mice. Hippocampus 15, 418–426. https://doi.org/10.1002/hipo.20067

Molet, M., Miller, R.R., 2014. Timing: An attribute of associative learning. Behav. Processes 101, 4–14. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2013.05.015

Montgomery, S.M., Buzsáki, G., 2007. Gamma oscillations dynamically couple hippocampal CA3 and CA1 regions during memory task performance. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 104, 14495–14500. https://doi.org/10.1073/pnas.0701826104

Morgan, M.A., Romanski, L.M., LeDoux, J.E., 1993. Extinction of emotional learning: Contribution of medial prefrontal cortex. Neurosci. Lett. 163, 109–113. https://doi.org/10.1016/0304-3940(93)90241-C

Morris, R.G.M., Garrud, P., Rawlins, J.N.P., O'Keefe, J., 1982. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. Nature. https://doi.org/10.1038/297681a0

Moxley, R.A., 1996. The Import of Skinner's Three-Term Contingency. Behav. Philos. 24, 145–167.

Mrosovsky, N., 1988. Phase response curves for social entrainment. J. Comp. Physiol. A 162, 35–46. https://doi.org/10.1007/BF01342701

Myers, C.E., Ermita, B.R., Harris, K., Hasselmo, M., Solomon, P., Gluck, M.A., 1996. A computational model of cholinergic disruption of septohippocampal activity in classical eyeblink conditioning. Neurobiol. Learn. Mem. 66, 51–66. https://doi.org/10.1006/nlme.1996.0043

Nani, A., Manuello, J., Liloia, D., Duca, S., Costa, T., Cauda, F., 2019. The Neural Correlates of Time: A Meta-analysis of Neuroimaging Studies. J. Cogn. Neurosci. 31, 1796–1826. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01459

Narayanan, N.S., Cavanagh, J.F., Frank, M.J., Laubach, M., 2013. Common medial frontal mechanisms of adaptive control in humans and rodents. Nat. Neurosci. 16, 1888–1895.

https://doi.org/10.1038/nn.3549

Narayanan, N.S., Land, B.B., Solder, J.E., Deisseroth, K., DiLeone, R.J., 2012. Prefrontal D1 dopamine signaling is required for temporal control. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 116, 3339. https://doi.org/10.1073/pnas.1900866116

Ng, L., Garcia, J.E., Dyer, A.G., 2020a. Use of temporal and colour cueing in a symbolic delayed matching task by honey bees. J. Exp. Biol. 223, 1–5. https://doi.org/10.1242/jeb.224220

Ng, L., Garcia, J.E., Dyer, A.G., Stuart-Fox, D., 2020b. The ecological significance of time sense in animals. Biol. Rev. 96, 526–540. https://doi.org/10.1111/brv.12665

O'Doherty, J.P., 2011. Contributions of the ventromedial prefrontal cortex to goal-directed action selection. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1239, 118–129. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06290.x

O'Keefe, J., 1999. Do hippocampal pyramidal cells signal non-spatial as well as spatial information? Hippocampus 9, 352–364. https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1999)9:4<352::AID-HIPO3>3.0.CO;2-1

Ohyama, T., Gibbon, J., Deich, J.D., Balsam, P.D., 1999. Temporal control during maintenance and extinction of conditioned keypecking in ring doves. Anim. Learn. Behav. 27, 89–98. https://doi.org/10.3758/BF03199434

Olton, D.S., Meck, W.H., Church, R.M., 1987. Separation of hippocampal and amygdaloid involvement in temporal memory dysfunctions. Brain Res. 404, 180–188. https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)91369-2

Orduña, V., Bouzas, A., 2011. Learning to stop or reset the internal clock. Behav. Processes 88, 155–161. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2011.08.014

Orduña, V., García, A., Menez, M., Hong, E., Bouzas, A., 2008. Performance of spontaneously hypertensive rats in a peak-interval procedure with gaps. Behav. Brain Res. 191, 72–76. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.03.012

Pape, H.C., Narayanan, R.T., Smid, J., Stork, O., Seidenbecher, T., 2005. Theta activity in neurons and networks of the amygdala related to long-term fear memory. Hippocampus 15, 874–880. https://doi.org/10.1002/hipo.20120

Paré, D., Pelletier, J.G., 2002. Role of amygdala oscillations in the consolidation of emotional memories. Biol. Psychiatry 55, 559–562. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.08.019

Pare, D., Smith, Y., Pare, J.-F., 1995. Intra-amygdaloid projections of the basolateral and basomedial nuclei in the cat : Phaseolus vulgaris-Leucoagglutinin anterograde tracing at the light and electron microscopic level. Neuroscience 69, 567–583.

Parker, K.L., Chen, K.-H., Kingyon, J.R., Cavanagh, J.F., Narayanan, N.S., 2014. D1-Dependent 4 Hz Oscillations and Ramping Activity in Rodent Medial Frontal Cortex during Interval Timing. J. Neurosci. 34, 16774–16783. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2772-14.2014

Parkinson, J.A., Robbins, T.W., Everitt, B.J., 2000. Dissociable roles of the central and basolateral amygdala in appetitive emotional learning. Eur. J. Neurosci. 12, 405–413. https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00960.x

Partch, C.L., 2014. Molecular Architecture of the Mammalian Circadian Clock. Trends cell Biol. 23, 1–7. https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.07.002.Molecular

Pavlov, I., 1927. Conditioned reflexes 54, 137.

Paz, R., Bauer, E.P., Paré, D., 2008. Theta synchronizes the activity of medial prefrontal neurons during learning. Learn. Mem. 15, 524–531. https://doi.org/10.1101/lm.932408

Paz, R., Pelletier, J.G., Bauer, E.P., Paré, D., 2006. Emotional enhancement of memory via amygdala-driven facilitation of rhinal interactions. Nat. Neurosci. 9, 1321–1329. https://doi.org/10.1038/nn1771

Peak, J., Hart, G., Balleine, B.W., 2019. From learning to action: the integration of dorsal striatal input and output pathways in instrumental conditioning. Eur. J. Neurosci. 49, 658–671. https://doi.org/10.1111/ejn.13964

Pendyam, S., Bravo-Rivera, C., Burgos-Robles, A., Sotres-Bayon, F., Quirk, G.J., Nair, S.S., 2013. Fear signaling in the prelimbic-amygdala circuit: A computational modeling and recording study. J. Neurophysiol. 110, 844–861. https://doi.org/10.1152/jn.00961.2012

Penney, T.B., Gibbon, J., Meck, W.H., 2008. Categorical scaling of duration bisection in pigeons (Columba livia), Mice (Mus musculus), and humans (Homo sapiens): Research article. Psychol. Sci. 19, 1103–1109. https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2008.02210.x

Pignatelli, M., Beyeler, A., Leinekugel, X., 2012. Neural circuits underlying the generation of theta oscillations. J. Physiol. Paris 106, 81–92. https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2011.09.007

Pitkänen, A., Pikkarainen, M., Nurminen, N., Ylinen, A., 2000. Reciprocal connections between the amygdala and the hippocampal formation, perirhinal cortex, and postrhinal cortex in rat. Ann.

N. Y. Acad. Sci. 911, 369–391. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06738.x

Popescu, A.T., Popa, D., Paré, D., 2009. Coherent gamma oscillations couple the amygdala and striatum during learning. Nat. Neurosci. 12, 801–807. https://doi.org/10.1038/nn.2305

Quirk, G.J., Armony, J.L., LeDoux, J.E., 1997. Fear conditioning enhances different temporal components of tone-evoked spike trains in auditory cortex and lateral amygdala. Neuron 19, 613–624. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80375-X

Rammsayer, T.H., 1999. Neuropharmacological Evidence for Different Timing Mechanisms in Humans 0.

Rawlins, J.N.P., 1985. Associations across time: The hippocampus as a temporary memory store. Behav. Brain Sci. 8, 479–497. https://doi.org/10.1017/S0140525X00001291

Raybuck, J.D., Lattal, K.M., 2013. Bridging the interval: Theory and neurobiology of trace conditioning. Behav. Processes 101, 103–111. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2013.08.016

Raybuck, J.D., Matthew Lattal, K., 2011. Double dissociation of amygdala and hippocampal contributions to trace and delay fear conditioning. PLoS One 6, 8–12. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015982

Reppucci, C., Petrovich, G.D., 2016. Organization of connections between the amygdala, medial prefrontal cortex, and lateral hypothalamus: a single and double retrograde tracing study in rats, Physiology & behavior. https://doi.org/10.1007/s00429-015-1081-0.Organization

Rescorla, R.A., 1988. Behavioral studies of Pavlovian conditioning. Annu. Rev. Neurosci. 11, 329–352. https://doi.org/10.1146/annurev.ne.11.030188.001553

Rescorla, R.A., Wagner, A.R., 1972. A theory of Pavlovian conditioning : The effectiveness of reinforcement and non- reinforcement.

Riga, D., Matos, M.R., Glas, A., Smit, A.B., Spijker, S., Van den Oever, M.C., 2014. Optogenetic dissection of medial prefrontal cortex circuitry. Front. Syst. Neurosci. 8, 1–19. https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00230

Roberts, S., 1981. Isolation of an internal clock. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 7, 242–268. https://doi.org/10.1037/0097-7403.7.3.242

Roberts, S., Church, R.M., 1978. Control of an internal clock. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 4, 318–337. https://doi.org/10.1037//0097-7403.4.4.318

Roberts, W.A., Cheng, K., Cohen, J.S., 1989a. Timing Light and Tone Signals in Pigeons. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 15, 23–35. https://doi.org/10.1037/0097-7403.15.1.23

Roberts, W.A., Cheng, K., Cohen, J.S., Runyan, J.D., Moore, A.N., Dash, P.K., 1989b. A Role for Prefrontal Cortex in Memory Storage for Trace Fear Conditioning. J. Neurosci. 15, 1288–1295. https://doi.org/10.1037/0097-7403.15.1.23

Roberts, W.A., Kraemer, P.J., 1982. Some observations of the effects of intertrial interval and delay on delayed matching to sample in pigeons. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 8, 342–353. https://doi.org/10.1037/0097-7403.8.4.342

Rolls, E.T., Mills, P., 2019. The Generation of Time in the Hippocampal Memory System. Cell Rep. 28, 1649-1658.e6. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.042

Rosas, J.M., Alonso, G., 1996. Temporal Discrimination and Forgetting of CS Duration in Conditioned Suppression. Learn. Motiv. 27, 43–57. https://doi.org/10.1006/lmot.1996.0003

Rudy, J.W., Huff, N.C., Matus-Amat, P., 2004. Understanding contextual fear conditioning: Insights from a two-process model. Neurosci. Biobehav. Rev. 28, 675–685. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.09.004

Rumpel, S., LeDoux, J., Zador, A., Malinow, R., 2005. Postsynaptic receptor trafficking underlying a form of associative learning. Science (80-.). 308, 83–88. https://doi.org/10.1126/science.1103944

Runyan, J.D., Moore, A.N., Dash, P.K., 2004. A Role for Prefrontal Cortex in Memory Storage for Trace Fear Conditioning. J. Neurosci. 24, 1288–1295. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4880-03.2004

Sah, P., Faber, E.S.L., De Armentia, M.L., Power, J., 2003. The amygdaloid complex: Anatomy and physiology. Physiol. Rev. 83, 803–834. https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2003

Sakon, J.J., Naya, Y., Wirth, S., Suzuki, W.A., 2014. Context-dependent incremental timing cells in the primate hippocampus. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 111, 18351–18356. https://doi.org/10.1073/pnas.1417827111

Salz, D.M., Tiganj, Z., Khasnabish, S., Kohley, A., Sheehan, D., Howard, M.W., Eichenbaum, H., 2016. Time cells in hippocampal area CA3. J. Neurosci. 36, 7476–7484. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0087-16.2016

Sanabria, F., 2021. Pavlovian and Instrumental Conditioning, Oxford Research Encyclopedia of

Psychology. https://doi.org/10.1093/acrefore/9780190236557.013.784

Savastano, H.I., Miller, R.R., 1998. Time as content in Pavlovian conditioning. Behav. Processes 44, 147–162. https://doi.org/10.1016/S0376-6357(98)00046-1

Schafe, G.E., Nader, K., Blair, H.T., LeDoux, J.E., 2001. Memory consolidation of Pavlovian fear conditioning: A cellular and molecular perspective. Trends Neurosci. 24, 540–546. https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)01969-X

Schmidt, R., Herrojo Ruiz, M., Kilavik, B.E., Lundqvist, M., Starr, P.A., Aron, A.R., 2019. Beta Oscillations in Working Memory, Executive Control of Movement and Thought, and Sensorimotor Function. J. Neurosci. 39, 8231–8238. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1163-19.2019

Schoenfeld, W.N., 1950. An experimental approach to anxiety, escape and avoidance behavior., in: Anxiety. Grune & Stratton, New York City, pp. 70–101. https://doi.org/10.1037/11273-005

Schultz, W., Apicella, P., Scarnati, E., Ljungberg, T., 1992. Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. J. Neurosci. 12, 4595–4610. https://doi.org/10.1523/jneurosci.12-12-04595.1992

Segal, M., Disterhoft, J.F., Olds, J., 1972. Hippocampal Unit Activity during Classical. Science (80-.). 175.

Segal, M., Richter-Levin, G., Maggio, N., 2010. Stress-induced dynamic routing of hippocampal connectivity: A hypothesis. Hippocampus 20, 1332–1338. https://doi.org/10.1002/hipo.20751

Seidenbecher, T., Laxmi, T.R., Stork, O., Pape, H.C., 2003. Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval. Science (80-.). 301, 846–850. https://doi.org/10.1126/science.1085818

Servonnet, A., Hernandez, G., Hage, C. El, Rompré, P.P., Samaha, A.N., 2020. Optogenetic activation of the basolateral amygdala promotes both appetitive conditioning and the instrumental pursuit of reward cues. J. Neurosci. 40, 1732–1743. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2196-19.2020

Sesack, S.R., Deutch, A.Y., Roth, R.H., 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. https://doi.org/10.1002/cne.902900205

Shimbo, A., Izawa, E.I., Fujisawa, S., 2021. Scalable representation of time in the hippocampus. Sci. Adv. 7. https://doi.org/10.1126/sciadv.abd7013

Shionoya, K., Hegoburu, C., Brown, B.L., Sullivan, R.M., Doyére, V., Mouly, A.M., 2013. It's time to fear! interval timing in odor fear conditioning in rats. Front. Behav. Neurosci. 7, 1–17. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00128

Sidman, M., 1953. Two temporal parameters of the maintenance of avoidance behavior by the white rat. J. Comp. Physiol. Psychol. 46, 253–261. https://doi.org/10.1037/h0060730

Sigmundi, R.A., Bouton, M.E., Bolles, R.C., 1980. Conditioned freezing in the rat as a function of shock intensity and CS modality. Bull. Psychon. Soc. 15, 254–256. https://doi.org/10.3758/BF03334524

Skinner, B.E., 1938. The experimental analysis of behavior. Am. Sci. 100, 54–59. https://doi.org/10.4324/9781315083735-16

Spetch, M.L., Wilkie, D.M., 1983. Subjective Shortening : A Model of Pigeons ' Memory for Event Duration 9, 14–30.

Spooner, A., Kellogg, W.N., 1947. The Backward Conditioning Curve Linked references are available on JSTOR for this article : Am. J. Psychol. 60, 321–334.

Surwillo, W.W., 1966. Time perception and the 'internal clock': some observations on the role of the electroencephalogram. Brain Res. 2, 390–392. https://doi.org/10.1016/0006-8993(66)90008-4

Swanson, L.W., Petrovich, G.D., 1998. What is the amygdala? Trends Neurosci. 21, 323–331. https://doi.org/10.1016/S0166-2236(98)01265-X

Tallot, L., Capela, D., Brown, B.L., Doyère, V., 2016. Individual trial analysis evidences clock and non-clock based conditioned suppression behaviors in rats. Behav. Processes 124, 97–107. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2016.01.003

Tallot, L., Doyère, V., 2020. Neural encoding of time in the animal brain. Neurosci. Biobehav. Rev. 115, 146–163. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.12.033

Tallot, L., Graupner, M., Diaz-Mataix, L., Doyère, V., 2020. Beyond Freezing: Temporal Expectancy of an Aversive Event Engages the Amygdalo–Prefronto–Dorsostriatal Network. Cereb. Cortex 30, 5257–5269. https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa100

Tam, S.K.E., Bonardi, C., 2012a. Dorsal hippocampal lesions disrupt Pavlovian delay conditioning and conditioned-response timing. Behav. Brain Res. 230, 259–267.

https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.02.016

Tam, S.K.E., Bonardi, C., 2012b. Dorsal hippocampal involvement in appetitive trace conditioning and interval timing. Behav. Neurosci. 126, 258–269. https://doi.org/10.1037/a0027164

Tam, S.K.E., Dómhnall, J.J., Bonardi, C., 2015. Effects of Dorsal Hippocampal Damage on Conditioning and Conditioned-response Timing: A Pooled Analysis Shu 1–50.

Tam, S.K.E., Jennings, D.J., Bonardi, C., 2013. Dorsal hippocampal involvement in conditioned-response timing and maintenance of temporal information in the absence of the CS. Exp. Brain Res. 227, 547–559. https://doi.org/10.1007/s00221-013-3530-4

Tanaka, M., Kunimatsu, J., Suzuki, T.W., Kameda, M., Ohmae, S., Uematsu, A., Takeya, R., 2021. Roles of the Cerebellum in Motor Preparation and Prediction of Timing. Neuroscience 462, 220–234. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.04.039

Teki, S., 2014. Beta drives brain beats. Front. Syst. Neurosci. 8, 755–765. https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00155

Terada, S., 2013. Oscillatory interaction between amygdala and hippocampus coordinates behavioral modulation based on reward expectation. Front. Behav. Neurosci. 7, 1–12. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00177

Terao, Y., Honma, M., Asahara, Y., Tokushige, S.I., Furubayashi, T., Miyazaki, T., Inomata-Terada, S., Uchibori, A., Miyagawa, S., Ichikawa, Y., Chiba, A., Ugawa, Y., Suzuki, M., 2021. Time Distortion in Parkinsonism. Front. Neurosci. 15, 1–19. https://doi.org/10.3389/fnins.2021.648814

Thier, P., Dicke, P.W., Haas, R., Barash, S., 2000. Encoding of movement time by populations of cerebellar Purkinje cells. Nature 405, 72–76. https://doi.org/10.1038/35011062

Thoenes, S., Oberfeld, D., 2017. Meta-analysis of time perception and temporal processing in schizophrenia: Differential effects on precision and accuracy. Clin. Psychol. Rev. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.03.007

Thomas, E.A.C., Weaver, W.B., 1975. Cognitive processing and time perception. Percept. Psychophys. 17, 363–367. https://doi.org/10.3758/BF03199347

Thomson, E.E., Carra, R., Nicolelis, M.A.L., 2013. Perceiving invisible light through a somatosensory cortical prosthesis. Nat. Commun. 4, 1–7. https://doi.org/10.1038/ncomms2497

Thorndike, E.L., 1898. Animal Intelligence. Psychol. Rev.

Tort, A.B.L., Kramer, M.A., Thorn, C., Gibson, D.J., Kubota, Y., Graybiel, A.M., Kopell, N.J., 2008. Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 105, 20517–20522. https://doi.org/10.1073/pnas.0810524105

Totterdell, S., Meredith, G.E., 1997. Topographical organization of projections from the entorhinal cortex to the striatum of the rat. Neuroscience 78, 715–729. https://doi.org/10.1016/S0306-4522(96)00592-1

Treisman, M., 1984. Temporal Rhythms and Cerebral Rhythms. Ann. N. Y. Acad. Sci. 423, 542–565. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1984.tb23458.x

Treisman, M., 1963. Temporal discrimination and the indifference interval. Psychol. Monogr. Gen. Appl. 77, 1–31.

Treisman, M., Cook, N., Naish, P.L.N., MacCrone, J.K., 1994. The Internal Clock: Electroencephalographic Evidence for Oscillatory Processes Underlying Time Perception. Q. J. Exp. Psychol. Sect. A 47, 241–289. https://doi.org/10.1080/14640749408401112

Uylings, H.B.M., Groenewegen, H.J., Kolb, B., 2003. Do rats have a prefrontal cortex? Behav. Brain Res. 146, 3–17. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.028

Vallesi, A., McIntosh, A.R., Stuss, D.T., 2009. Temporal preparation in aging: A functional MRI study. Neuropsychologia 47, 2876–2881. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.06.013

Vasconcelos, M., de Carvalho, M.P., Machado, A., 2017. Timing in animals: From the natural environment to the laboratory, from data to models. APA Handb. Comp. Psychol. Perception, Learn. Cogn. 509–534. https://doi.org/10.1037/0000012-023

Vatakis, A., Allman, M., 2015. Time Distortions in Mind, Time Distortions in Mind. https://doi.org/10.26530/oapen_613387

Wan, M., Djourthe, M., Taylor, K.M., Balsam, P.D., 2010. Relative temporal representations in Pavlovian conditioning. Behav. Processes 83, 154–161. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2009.11.012

Ward, R.D., Odum, A.L., 2007. Disruption of temporal discrimination and the choose-short effect. Learn. Behav. 35, 60–70. https://doi.org/10.3758/bf03196075

Ward, R.D., Odum, A.L., 2006. Effects of prefeeding, intercomponent-interval food, and extinction on temporal discrimination and pacemaker rate. Behav. Processes 71, 297–306.

https://doi.org/10.1016/j.beproc.2005.11.016

Wassum, K.M., Izquierdo, A., 2015. The basolateral amygdala in reward learning and addiction. Neurosci. Biobehav. Rev. 57, 271–283. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.08.017

Wiener, M., Turkeltaub, P., Coslett, H.B., 2010. The image of time: A voxel-wise meta-analysis. Neuroimage 49, 1728–1740. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.064

Woodruff, A.R., Monyer, H., Sah, P., 2006. GABAergic excitation in the basolateral amygdala. J. Neurosci. 26, 11881–11887. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3389-06.2006

Xu, J., Antion, M.D., Nomura, T., Kraniotis, S., Zhu, Y., Contractor, A., 2014. Hippocampal metaplasticity is required for the formation of temporal associative memories. J. Neurosci. 34, 16762–16773. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2869-13.2014

Yin, B., Troger, A.B., 2011. Exploring the 4th dimension: Hippocampus, time, and memory revisited. Front. Integr. Neurosci. 5, 1–5. https://doi.org/10.3389/fnint.2011.00036

Yin, H.H., Knowlton, B.J., 2004. Contributions of striatal subregions to place and response learning. Learn. Mem. 11, 459–463. https://doi.org/10.1101/lm.81004

Yumoto, N., Lu, X., Henry, T.R., Miyachi, S., Nambu, A., Fukai, T., Takada, M., 2011. A Neural Correlate of the Processing of Multi-Second Time Intervals in Primate Prefrontal Cortex. PLoS One 6, e19168. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019168

Zakay, 2000. Gating or switching? Gating is a better model of prospective timing (a response to ‘switching or gating?’ by Lejeune 52, 63–69.

Zakay, D., Block, R., 1995. An attentional gate model of prospective time estimation. Time Dyn. Control Behav.

Zakay, D., Block, R.A., 1996. The role of attention in time estimation processes. Adv. Psychol. 115, 143–164. https://doi.org/10.1016/S0166-4115(96)80057-4

Zentall, T.R., Kaiser, D.H., 2005. Interval timing with gaps: Gap ambiguity as an alternative to temporal decay. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 31, 484–486. https://doi.org/10.1037/0097-7403.31.4.484

Zhang, X., Li, B., 2018. Population coding of valence in the basolateral amygdala. Nat. Commun. 9, 5195. https://doi.org/10.1038/s41467-018-07679-9

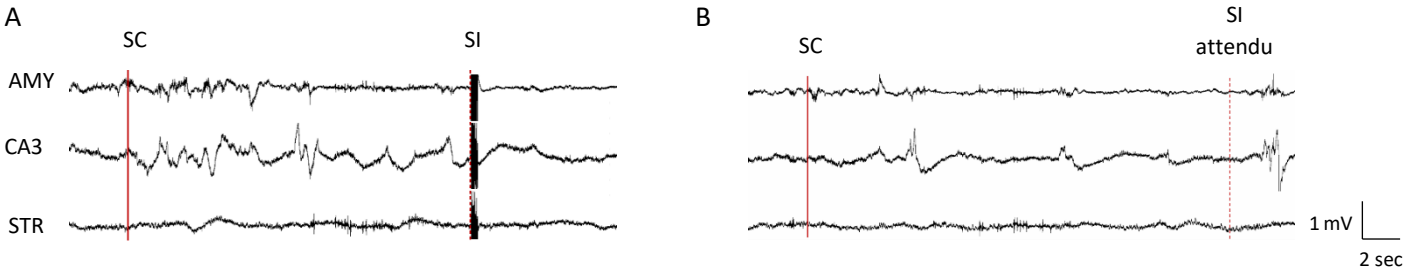
Zielinski, K., Walasek, G., 1977. Stimulus intensity and conditioned suppression magnitude:

Dependence upon the type of comparison and stage of training. Acta Neurobiol. Exp. (Wars). 37, 299–309.

Zold, C.L., Hussain Shuler, M.G., 2015. Theta oscillations in visual cortex emerge with experience to convey expected reward time and experienced reward rate. J. Neurosci. 35, 9603–9614. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0296-15.2015

Annexes

Annexe 1

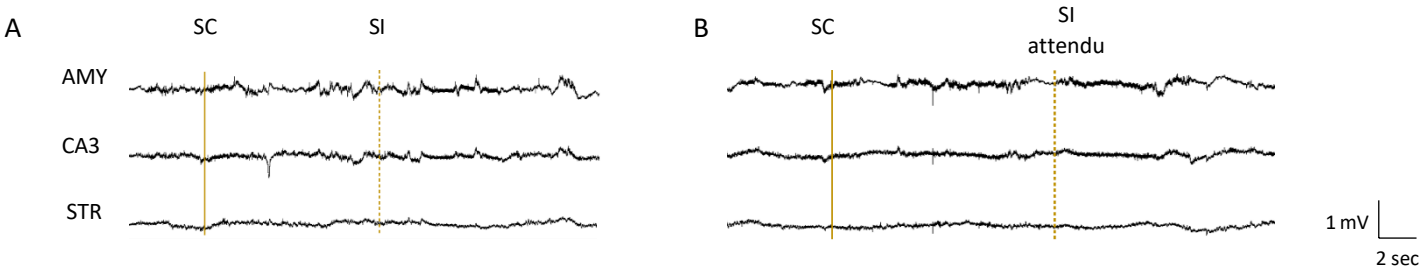


Annexe 1: Résultats individuel des enregistrements en LFP dans 3 structures ciblées au cours d'un protocole PI30 secondes aversif

Représentation de signaux bruts individuels, non filtrés, dans les trois structures ciblées (STR: striatum ; CA3 : hippocampe ; AMY : amygdale lors d'un essai renforcé. La barre verticale continue représente le début du son (SC) et la barre en pointillée lemoment d'arrivée du renforcement (SI).

Représentation de signaux bruts individuels, non filtrés dans les trois structures d'intérêt lors d'un essai Probe. La barre verticale continue représente le début du son (SC) et la barre en pointillée le moment d'arrivée potentielle du renforcement (SI).

Annexe 2

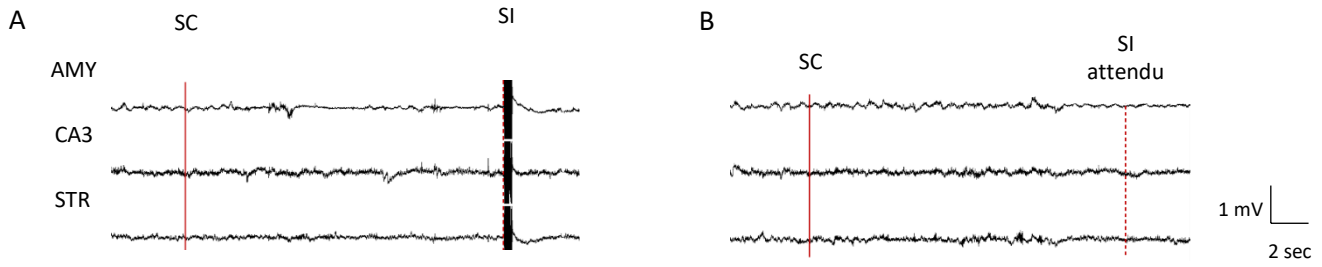


Annexe 2: Résultats individuel des enregistrements en LFP dans 3 structures ciblées au cours d'un protocole PI10 secondes appétitif.

Représentation de signaux bruts individuels, non filtrés, dans les trois structures ciblées (STR: striatum ; CA3 : hippocampe ; AMY : amygdale lors d'un essai renforcé. La barre verticale continue représente le début du son (SC) et la barre en pointillée le moment d'arrivée du renforcement (SI).

Représentation de signaux bruts individuels, non filtrés dans les trois structures d'intérêt lors d'un essai Probe. La barre verticale continue représente le début du son (SC) et la barre en pointillée le moment d'arrivée potentielle du renforcement (SI).

Annexe 3

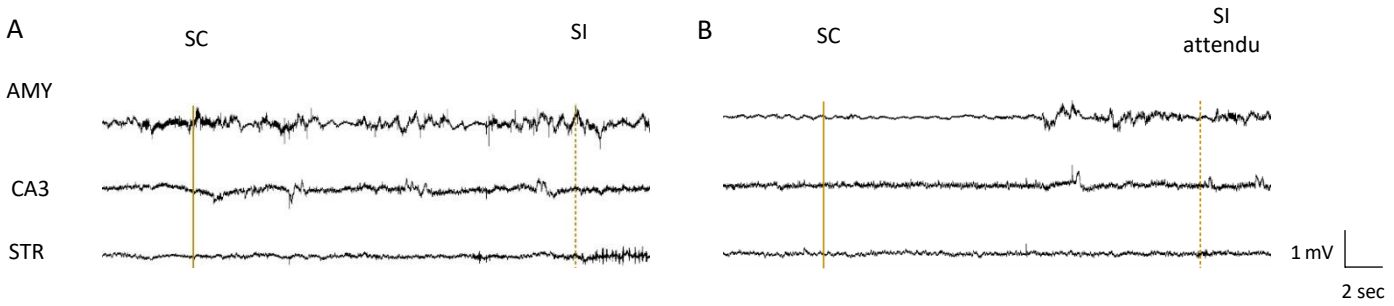


Annexe 3 : Résultats individuel des enregistrements en LFP dans 3 structures ciblées au cours d'un protocole PI20 secondes aversif

Représentation de signaux bruts individuels, non filtrés, dans les trois structures ciblées (STR: striatum ; CA3 : hippocampe ; AMY : amygdale lors d'un essai renforcé. La barre verticale continue représente le début du son (SC) et la barre en pointillée le moment d'arrivée du renforcement (SI).

Représentation de signaux bruts individuels, non filtrés dans les trois structures ciblées lors d'un essai Probe. La barre verticale continue représente le début du son (SC) et la barre en pointillée le moment d'arrivée potentielle du renforcement (SI).

Annexe 4

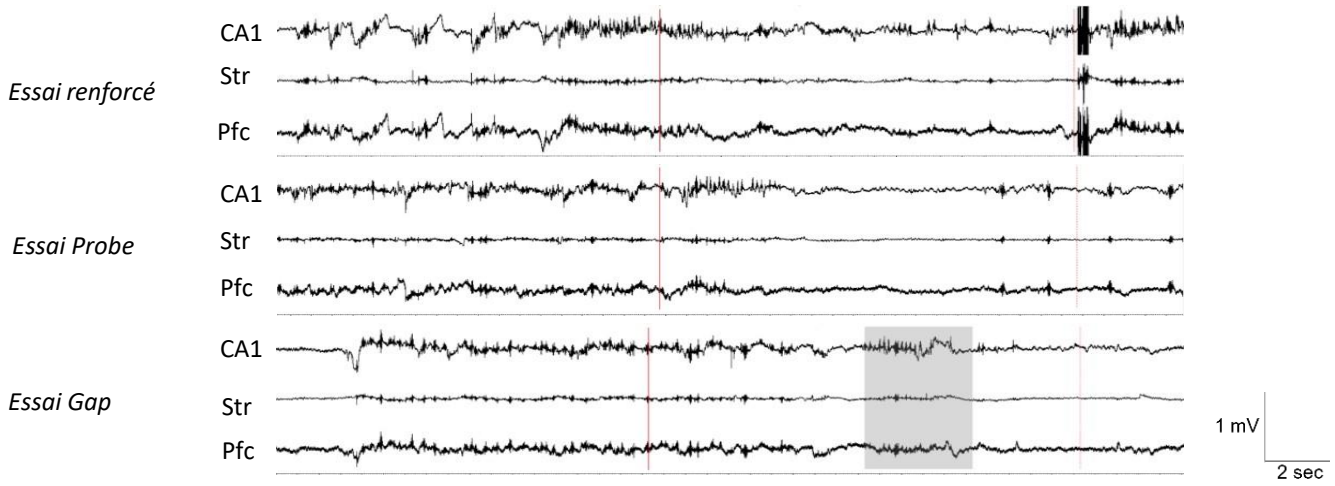


Annexe 4 : Résultats individuel des enregistrements en LFP dans 3 structures ciblées au cours d'un protocole PI20 secondes appétitif.

Représentation de signaux bruts individuels, non filtrés, dans les trois structures d'intérêt (STR: striatum ; CA3 : hippocampe ; AMY : amygdale lors d'un essai renforcé. La barre verticale continue représente le début du son (SC) et la barre en pointillée le moment d'arrivée du renforcement (SI).

Représentation de signaux bruts individuels, non filtrés dans les trois structures ciblées lors d'un essai Probe. La barre verticale continue représente le début du son (SC) et la barre en pointillée le moment d'arrivée potentielle du renforcement (SI).

Annexe 5

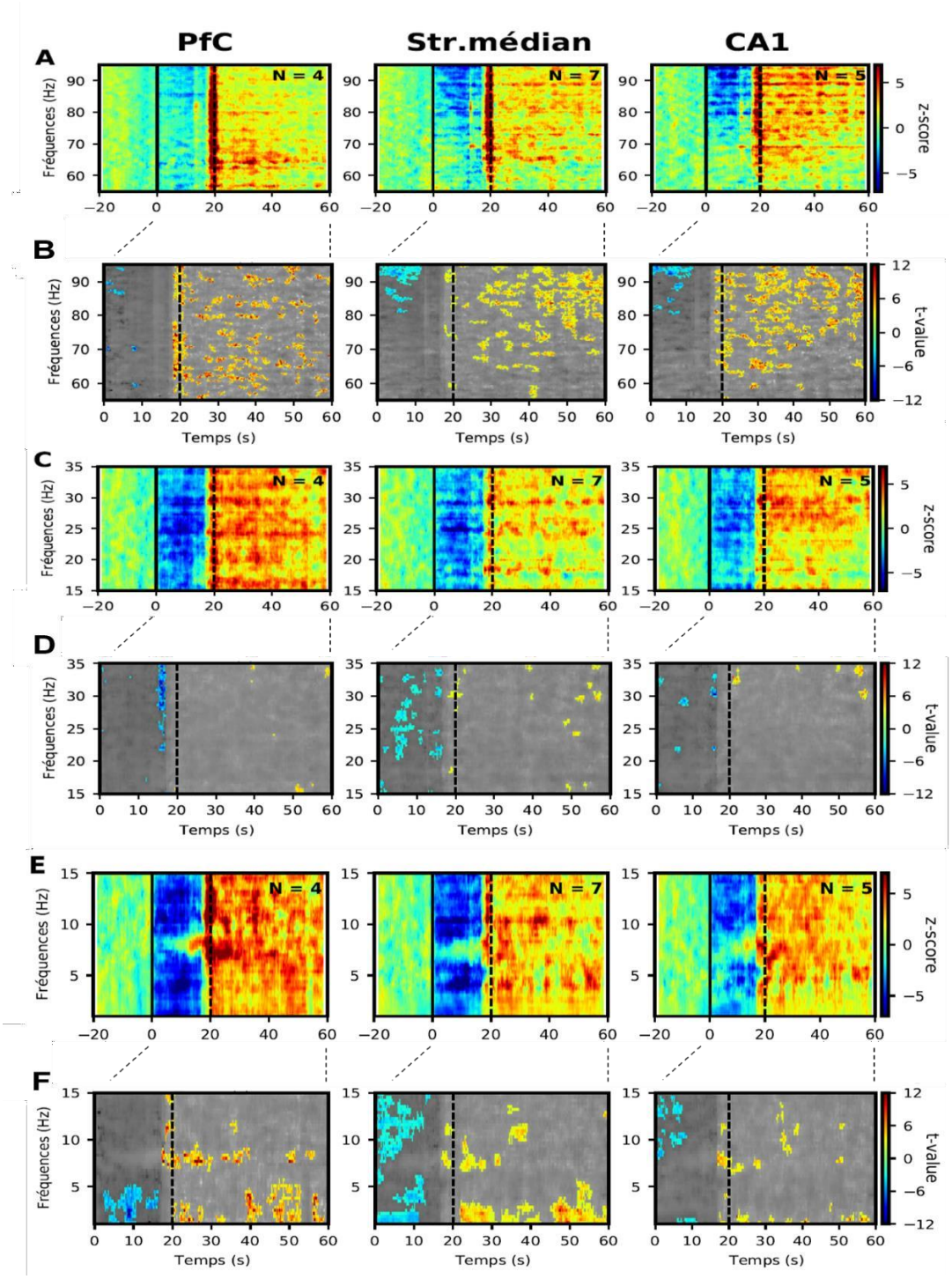


Annexe 5: Exemple de signaux bruts dans le mPFC, le striatum et l'hippocampe

Tous les signaux représentés sont un exemple individuel dans les trois structures ciblées : le cortex préfrontal (Pfc), le striatum (Str) et l'hippocampe (CA1).

A) Signaux bruts non filtrés lors d'un essai renforcé
B) Signaux bruts non filtrés lors d'un essai Probe
C) Signaux bruts non filtrés lors d'un essai gap « Late »

Annexe 6


PfC
Str.médian
CA1
A
B
C
D
E
F
N = 4
N = 7
N = 5
Fréquences (Hz)
Temps (s)
z-score
t-value

<u>Annexe 6:</u> Résultats en temps-fréquence des enregistrements LFP dans les trois structures ciblées au cours des essaisFI20s

Les changements de puissances des signaux enregistrés en LFP dans les trois structures ciblées, avant et pendant la présentation du SC (début marqué par la barre continue et le moment attendu du renforcement par la barre en pointillées)

Les panneaux sont observables par deux : Les résultats moyens de tous les rats sont représentés sur les panneaux avec un fond vert. Les changements de puissance sont représentés selon le z-score.

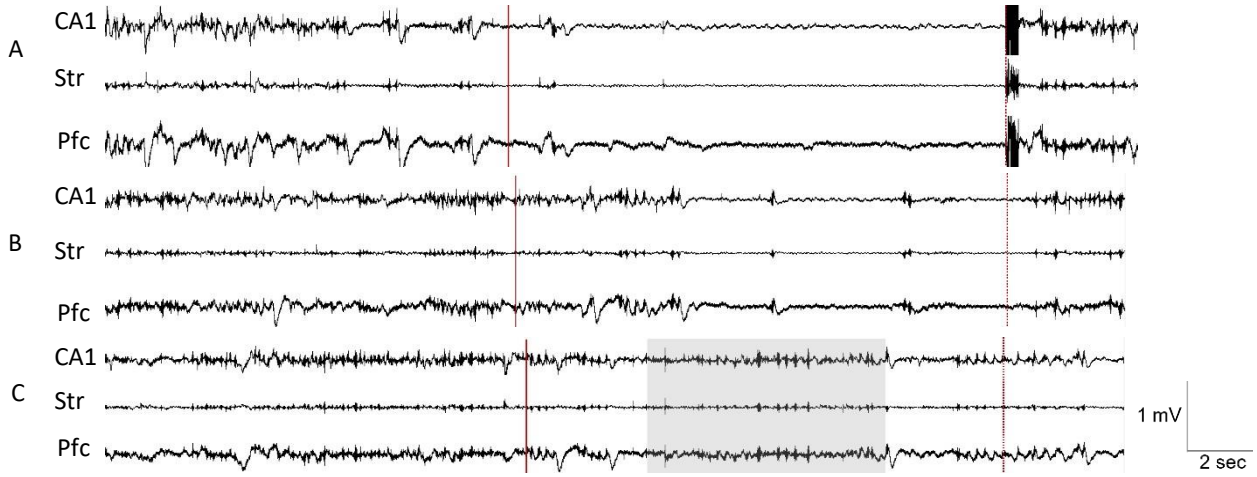
Les analyses non-paramétriques sont représentées sur les panneaux à fond gris. Les puissances spectrales significativement augmentée (p<0,05) par rapport au 20s précédant le SC sont caractérisées, la couleur grise indiquant une absence de différence significative dans la valeur t.

Panneaux A et B: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquence gamma (55-95Hz)

Panneaux C et D: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquence bêta (15-35 Hz)

Panneaux E et F: Moyenne et résultat statistique pour les bandes de fréquences delta et thêta (0-15 Hz)

Annexe 7



<u>Annexe 7:</u> Exemple de signaux bruts dans le mPFC, le striatum et l'hippocampe

Tous les signaux représentés sont un exemple individuel dans les trois structures ciblées : le cortex préfrontal (Pfc), le striatum (Str) et l'hippocampe (CA1).

Signaux bruts non filtrés lors d'un essai renforcé

Signaux bruts non filtrés lors d'un essai Probe

Signaux bruts non filtrés lors d'un essai gap « Long »

ÉCOLE DOCTORALE
Signalisations et réseaux intégratifs en biologie (BIOSIGNE)
université PARIS-SACLAY

La mémoire de travail temporelle en conditionnement Pavlovien et ses corrélats neuronaux oscillatoires.

Mots clés : « Interval timing », électrophysiologie, procédure Gap

La perception des durées est essentielle pour nous adapter à notre environnement. Pour cela, il est nécessaire de comparer les durées stockées en mémoire à long terme et la durée en cours. Cette faculté repose sur la mémoire de travail temporelle. Elle est observable après entrainement dans un conditionnement Pavlovien, où un stimulus conditionné (SC) prédit l'arrivée d'un stimulus inconditionné (SI), au travers d'une anticipation de la réponse à l'arrivée du SI qui est maximale au moment attendu du SI. La façon dont les différentes structures cérébrales sont engagées lors de l'expression d'un comportement temporel, en particulier si elle diffère en conditions appétitive et aversive, n'est pas connue. Afin d'étudier la mémoire de travail temporelle, il est possible d'utiliser le paradigme des gaps temporels (arrêt temporaire du SC), car il induit un décalage de la courbe de réponse dont l'amplitude traduit le maintien en mémoire de la durée pré-gap. Les données comportementales avec ce paradigme sont peu nombreuses en conditionnement Pavlovien et montrent des résultats différents selon la condition et les modalités choisies (longueur, position du gap) ; de plus, les corrélats neuronaux de ces effets n'ont jamais été étudiés.

Au cours de cette thèse, nous avons d'abord comparé l'anticipation temporelle au SI et les effets de gaps en conditions appétitive et aversive, en conditionnement Pavlovien chez le même animal.

Les résultats mettent en évidence une différence de la réponse anticipatrice, différence sous le contrôle d'un mécanisme temporel. L'effet des gaps est aussi différent selon la condition, suggérant une implication de la mémoire de travail temporelle différente en situation aversive et appétitive. L'étude des potentiels de champs locaux (LFP - analyse fréquentielle des activités oscillatoires) dans le réseau striatum-hippocampe-amygdale a mis en avant l'engagement du striatum et de l'hippocampe dans les deux conditions, mais de façon différentielle dans les modulations de puissances de certaines fréquences oscillatoires entre les deux conditions. Finalement, l'analyse LFP du cortex préfrontal, du striatum et de l'hippocampe lors de la modulation de la mémoire de travail temporelle par l'ajout de gaps en condition aversive a montré une implication des trois structures dans les processus temporels de manière différentielle selon le type d'essai (avec ou sans gap). Cependant, une modulation d'activité des structures autour du moment du gap suggère leur engagement pour maintenir les durées en mémoire de travail. Nos résultats suggèrent donc une implication différentielle de la mémoire de travail temporelle selon la condition aversive ou appétitive, et l'implication du cortex préfrontal, du striatum et de l'hippocampe dans la mémoire de travail temporelle lors d'un conditionnement Pavlovien aversif.

Temporal working memory and its oscillatory neural correlates.

Keywords: Interval timing, electrophysiology, Gap procedure

The perception of duration is essential to adapt our behavior to the environment. For this, it is necessary to compare the current duration to durations stored in long-term memory. This capacity relies on temporal working memory. After training in Pavlovian conditioning, where a conditioned stimulus (CS) predicts the arrival of an unconditioned stimulus (US), an anticipation of the response to US arrival is observed, which is maximal at the expected moment of the US. It is not known how different brain structures are engaged in the expression of temporal behavior, nor whether it differs in appetitive and aversive conditions. In order to study temporal working memory, one can use the GAP paradigm (temporary pause of the CS), which induces a shift in the response curve whose magnitude reflects the pre-gap duration kept in memory. Only few behavioral data with this paradigm exist in Pavlovian conditioning, and the results vary depending on the condition and parameters (length, position of the gap); furthermore, the neuronal correlates of these effects have never been studied.

During this thesis, we first compared the temporal anticipation of the US and the effects of gaps in appetitive and aversive conditions, in Pavlovian conditioning in a within-subject design.

The results showed a difference in the anticipatory response, difference under the control of a temporal mechanism. The effect of gaps was also different depending on the condition, suggesting a differential involvement of temporal working memory in aversive and appetitive conditions. The recording of local field potentials (LFP - frequency analysis of oscillatory activities) in the striatum-hippocampus-amygdala network has highlighted the engagement of the striatum and the hippocampus in the two conditions, albeit with differences in the modulation of power of certain oscillatory frequencies between conditions. Finally, the LFP analyses of the prefrontal cortex, the striatum and the hippocampus during the modulation of temporal working memory with gaps in the aversive condition showed an implication of the three structures in the temporal processes, but in a different way depending on the type of test (with or without gap). However, the modulation of activity of the structures around the moment of the gap suggests their implication in maintaining the duration in working memory. Our results suggest a differential implication of temporal working memory with respect to the aversive vs appetitive conditions, and the implication of the prefrontal cortex, the striatum and the hippocampus in temporal working memory in Pavlovian aversive conditioning.