



HAL
open science

Exploiter ou explorer ? Les circuits neuronaux de l'apprentissage en milieu incertain

Sarah Morceau

► **To cite this version:**

Sarah Morceau. Exploiter ou explorer ? Les circuits neuronaux de l'apprentissage en milieu incertain. Neurosciences. Université de Bordeaux, 2023. Français. NNT : 2023BORD0220 . tel-04244351

HAL Id: tel-04244351

<https://theses.hal.science/tel-04244351v1>

Submitted on 16 Oct 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
de **BORDEAUX**



THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA
SANTÉ

SPÉCIALITÉ NEUROSCIENCES

Par **Sarah MORCEAU**

EXPLOITER OU EXPLORER ?
LES CIRCUITS NEURONAUX DE L'APPRENTISSAGE
EN MILIEU INCERTAIN

Sous la direction de **Mathieu WOLFF**

Soutenue le **22 septembre 2023**

Membres du jury :

Jérôme BAUFRETON, Directeur de recherche, CNRS, IMN

Président

Emmanuelle COURTIOL, Chargée de recherche, CNRS, CRNL

Rapportrice

Marianne BENOIT-MARAND, Maîtresse de conférences, Université de Poitiers, LNEC

Rapportrice

Mathieu WOLFF, Directeur de recherche, CNRS, INCIA

Directeur de thèse

Membres invités :

Aline MARIGHETTO, Directrice de recherche, CNRS, Neurocentre Magendie

Membre invité

AVANT PROPOS

Ce travail de thèse a été financé par l'École Universitaire de Recherche de Bordeaux dans le cadre du Bordeaux Neurocampus Graduate Program. Cette thèse a fait suite au travail initié lors de mon stage diplômant de master 2. L'ensemble de ce travail a fait l'objet de trois publications ainsi que de différentes communications affichées et orales nationales et internationales.

PUBLICATIONS

Morceau, S., Faugère, A., Coutureau, E., Wolff, M., 2022. The mediodorsal thalamus supports adaptive responding based on stimulus-outcome associations. *Current Research in Neurobiology* 3, 100057. <https://doi.org/10.1016/j.crneur.2022.100057> (**Publication 1**)

Wolff, M., **Morceau, S.**, Folkard, R., Martin-Cortecero, J., Groh, A., 2021. A thalamic bridge from sensory perception to cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 120, 222–235. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.11.013> (**Publication 2**)

Morceau, S., Piquet, R., Wolff, M., Parkes, S.L., 2019. Targeting Reciprocally Connected Brain Regions Through CAV-2 Mediated Interventions. *Front Mol Neurosci* 12, 303. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00303> (**Publication 3**)

COMMUNICATIONS ORALES

2022 (JUILLET) : **Morceau S.** - Exploit or Explore? Thalamocortical circuits for deciding in dynamic environments – FENS 2022 Satellite Event: The Cognitive Thalamus (Paris)

2022 (JUN) : **Morceau S.** - Exploit or Explore? Neural circuits of learning in an uncertain environment – Doctoral Research Award Day (Bordeaux)

2021 (NOVEMBRE) : **Morceau S.** - Exploiter ou Explorer ? Les bases neuronales de l'apprentissage dans un milieu incertain – Session MT 300 - Journée scientifique INCIA (Bordeaux)

2021 (OCTOBRE) : **Morceau S.** - Exploiter ou Explorer ? Les bases neuronales de l'apprentissage dans un milieu incertain – Présentation éclair – Colloque GDR mémoire 2022 (Cahors)

COMMUNICATIONS AFFICHEES

Congrès internationaux

2022 (JUILLET) : **Morceau S.**, Giraudet M., Faugère A., Fournier M-L., Marchand A., Coutureau E., Wolff M. – Thalamocortical bases of the Exploitation/Exploration trade-off - Federation of European Neuroscience Societies (FENS) (Paris) – **Prix FENS 2022 de la Société des Neurosciences**

2020 (JUILLET) : **Morceau S.**, Marchand A., Faugère A., Wolff M. - The orbitofrontal cortex is required to arbitrate the exploitation/exploitation trade-off in the rat – Federation of European Neuroscience Societies (FENS) (Glasgow, Ecosse)

2019 (SEPTEMBRE) : **Morceau S.**, Villeneuve M., Wolff M. - Explore or Exploit? Learning in a dynamic environment– The European Brain and Behaviour Society (EBBS) (Prague, République Tchèque)

Congrès nationaux

2023 (MAI) : **Morceau S.**, Giraudet M., Faugère A., Fournier M-L., Marchand A., Coutureau E., Wolff M. – A thalamocortical circuit for deciding in uncertain environments – NeuroFrance (Société des Neurosciences, Lyon)

2021 (MAI) : **Morceau S.**, Giraudet M., Faugère A., Marchand A., Coutureau E., Wolff M.- Cortical and Thalamic bases of the Exploitation/Exploration trade-off – NeuroFrance (Société des Neurosciences, Strasbourg)

Congrès locaux

2021 (SEPTEMBRE) : **Morceau S.**, Giraudet M., Faugère A., Fournier M-L., Marchand A., Coutureau E., Wolff M. Thalamocortical bases of the Exploitation/Exploration trade-off – Bordeaux Neurocampus Day (Bordeaux)

ANIMATIONS SCIENTIFIQUES

2020-2023 : Membre du bureau des jeunes chercheurs de la Société des Neurosciences –
Mission : organisation, diffusion et animation des évènements destinés aux jeunes chercheurs

2023 (MAI) : Sessions de mentoring - NeuroFrance (Société des Neurosciences, Lyon)

- Research outside academia
- Green lab
- Diversity and equity in academia

2021-2022 : Sessions bimestrielles de Neuromentoring (en visio)

- Ethics in neuroscience (2) : good practices for managing your data
- Ethics in neuroscience : good practices for managing your data
- Work-life balance
- How to pursue a career in academia
- Prepare the end of your PhD thesis and the transition to a post-doc

2021 (MAI) : Sessions de mentoring - NeuroFrance (Société des Neurosciences, Strasbourg)

- Good practices in Neuroscience
- Carrying on outside academia
- Work-life balance
- How to build a research team
- How to pursue a career in academia
- Prepare the end of your PhD thesis and the transition to a post-doc

2022 (FEVRIER) : Invitation & Animation d'un séminaire Bordeaux Neurocampus - Intervenante : Anna Mitchell - Thalamocortical interactions involving the mediodorsal thalamus during learning and decision-making in mammals

REMERCIEMENTS

Je remercie tout d'abord l'ensemble des membres du jury d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse. Un grand merci aux rapportrices les Drs Emmanuelle Courtiol et Marianne Benoit-Marand qui je l'espère ont pris plaisir à lire ce travail. Je remercie le Dr. Jérôme Baufreton d'avoir accepté de présider ma thèse et pour votre intérêt envers mon travail. Enfin je remercie le Dr. Aline Marighetto d'avoir accepté d'assister à ma présentation de thèse.

Bien évidemment, j'adresse mes sincères remerciements à Mathieu Wolff, mon merveilleux directeur de thèse. Je pense qu'au bout de ces 4 années vous aurez probablement compris que je ne suis pas la personne la plus expressive ou démonstrative mais je souhaite du fond du cœur vous remercier ! Votre confiance en moi pendant toutes ces années et votre encouragement constant m'ont aidé à repousser mes limites. La thèse c'est un marathon comme vous le dites si bien, mais travailler avec vous a été un réel plaisir. Je mesure la chance que j'ai d'avoir été aussi bien encadrée. Je savais que je pouvais compter sur vous à tout moment et je l'ai d'autant plus constaté durant ces derniers mois et je vous en remercie infiniment. Merci pour votre bonne humeur quotidienne et votre optimisme sans faille, « Ne t'inquiètes pas Sarah, on va y arriver ! ». Merci pour ce beau projet qu'on a mené ensemble dont je suis très fière. Pour être tout à fait honnête, j'avoue avoir un peu peur de la suite mais je ne serai pas très loin ces prochaines années alors j'espère que vous accepterez que je vienne vous rendre visite pour avoir des nouvelles thalamiques (et pas que). Merci pour tout !

Un grand merci à cette merveilleuse équipe DECAD au grand cœur et à l'expertise inégalable. Merci à toi Shauna pour ta bienveillance quotidienne, ta gentillesse et ton accent qu'on aime par-dessus tout. Les Français sont fiers de te compter parmi eux désormais, surtout quand on sait chanter la marseillaise par cœur comme toi. Merci d'avoir été là pendant ces années ! Merci à Alain Marchand sans qui ce travail de thèse n'aurait pas été le même. Je vous remercie du temps (conséquent) que vous avez consacré à mon projet et à écrire tous ces scripts Python (qui je l'avoue m'ont donné mal à la tête). La recherche vous doit beaucoup ! Merci à Etienne Coutureau pour les discussions toujours très constructives et qui souhaite par-dessus tout mettre en avant le travail de chaque membre de l'équipe. Vos petits sifflements dans les couloirs étaient signe que Perrens se portait bien. Merci également à Catherine Le Moine pour sa grande expertise (scientifique mais aussi en tant que championne de pétanque) et de s'être rendue toujours disponible pour discuter de mes projets. Merci à Marie-Line Fournier pour ton calme

et ton dévouement dans chaque projet. Merci de m'avoir fait découvrir ta passion pour la dremel même si ton magnétisme peut créer des sueurs froides.

Merci à Stéphanie Caillé-Garnier pour tous les moments de rigolade et nos discussions de voyage et de kéfir bien entendu...malheureusement Gustave n'a pas tenu l'hiver. Merci à Martine Cador sans qui Perrens ne résonnerait pas pareil. Merci pour toutes les discussions cinéma, ça fait du bien de parler d'autre chose que de la science parfois.

Merci à toi Robin, mon collègue depuis le tout début. Je nous revois débiter notre stage de M2 dans cette équipe et aujourd'hui on termine cette route ensemble et je suis ravie de l'avoir fait avec toi. Un brin tête en l'air mais on t'aime comme ça. Je sais qu'on restera en contact car tu es un véritablement ami à mes yeux. Merci à nos trois (enfin quatre) mousquetaires Yacine, Alessandro, Hadrien et Lachlan pour votre folie qui nous fait beaucoup rire. Merci aux petits nouveaux Florence, Alice, Louis & Juan-Manuel pour votre aide et je vous souhaite bon courage pour cette aventure mais j'ai confiance car vous êtes très bien entourés.

Bien évidemment, merci au trio d'enfer Florence, Angélique & Yoan, vous déchirez ! Florence sache que je « tombe des nues » face à ta connerie parfois mais je t'aime bien quand même. Plus sérieusement, merci pour ces petits moments hors du labo où tu as compris que je n'avais pas trop de patience pour la couture mais que je préférais aller à des concerts avec toi. Merci à toi Angélique de m'avoir autant aidée pendant la thèse. On se retrouve à la rentrée au badminton ? Ma chère voiture « twin-twin » qui n'a visiblement plus de secret pour toi vous remercie toi et Yoan de l'avoir bien aidée. Yoan ou la personne qui est indispensable à Perrens et qui malgré sa quantité de travail se rend toujours disponible pour aider même si c'est pour devenir dentiste chaque vendredi. Merci d'avoir veillé sur mes animaux et merci de nous avoir divertis le midi avec tes contrepèteries préférées. Merci à Juan pour tous ces moments où tu m'as accueillie dans ton bureau pour juste discuter de la vie et manger des gâteaux. Ton départ a laissé un grand vide, bon courage pour ta nouvelle aventure !

Gracias a mis chicas espanolas favoritas, Maria-Carmen & Nuria. Qu'est-ce que j'ai adoré partager le bureau avec vous ! Les deux soleils de ce labo c'était vous. J'avais l'impression d'avoir deux grandes sœurs au quotidien, merci d'être des personnes aussi belles et généreuses. Merci pour tout Mari, on habite plus à côté désormais mais tu es la bienvenue avec ta petite famille quand tu veux dans ma nouvelle maison. Je ne peux bien sûr pas oublier de remercier mon italienne préférée Giulia. Je suis tellement fière de toi, tu mérites amplement cette réussite.

Ne t'inquiète pas Poitiers ce n'est pas si horrible que ça. Je viendrai te voir souvent et admirer tes progrès en poterie !

Merci à toi Margaux Giraudet d'avoir été la meilleure stagiaire qu'on puisse avoir. Je suis ravie que tu sois une doctorante thalamique engagée. Bon courage pour la suite !

Mille fois merci à mes ami.e.s si précieux à mes yeux, pour votre soutien indétrônable et votre amour au quotidien. Je ne peux pas tous vous citer mais je remercie sincèrement ma Salomé, mon soutien sans faille. Te voilà presque danoise et loin de moi mais la distance ne nous a pas empêché de nous soutenir durant ces années de thèse. Je suis très fière de toi et si heureuse de ton avenir qui se dessine. Merci à toi Pauline d'avoir bien voulu me faire répéter mes présentations orales même si la science te paraissait obscure et merci pour ces belles années de coloc (le confinement avec toi c'était quand même chouette). Merci à vous Louise, Marie, Stevenson, Charlotte, Marion B., Marion A., Anh-Thu, Lauriane, Jade et tous les autres.

Toute cette aventure n'aurait pas été possible sans le soutien et l'amour de mes parents que je remercie du plus profond de mon cœur. Merci infiniment d'être toujours derrière moi, de me suivre dans mes folles aventures et d'être fiers de ce qu'on réalise avec Léo. Merci à toi petit (même si tu es bien plus grand que moi) frère d'avoir soutenu « le prototype » de la famille comme tu aimes si bien m'appeler. Merci d'être une famille si aimante et bienveillante. J'ai bien sûr une pensée pour mes grands-parents partis trop tôt et qui je l'espère sont fiers de moi.

Pour finir, un grand merci à toi mon Edward. Je sais que ces derniers mois n'ont pas été les plus fun mais tu as toujours été là pour moi et je t'en remercie. Tu as su trouver les mots pour me motiver et je n'aurais pas pu y arriver sans ton soutien. Je suis fière de ta réussite et impatiente de découvrir le monde à tes côtés (même si j'attends que tu sois bien formé avant de décoller dans ton 777). Et bien sûr j'espère que tu continueras à m'entraîner pour devenir future championne de tennis.

RÉSUMÉ

La capacité à prendre une décision adaptée dans un environnement incertain mobilise plusieurs processus cognitifs essentiels dont la capacité à constamment arbitrer entre l'exploitation de ses connaissances, par le choix d'options familières permettant d'assurer un gain et l'exploration de nouvelles alternatives qui pourraient être plus favorables. Mon travail de recherche s'est concentré sur le développement d'une épreuve comportementale originale chez le rat qui permet d'étudier ce trait saillant de la cognition humaine et qui s'inspire largement d'épreuves réalisées chez l'humain. Lors de cette épreuve de bandit à trois bras, plusieurs options sont disponibles et sont associées à des conséquences plus ou moins bénéfiques. L'option la plus favorable est variable au cours du temps, ce qui contraint les animaux à alterner entre exploitation et exploration de l'environnement.

Nous avons utilisé ce paradigme pour clarifier les interactions fonctionnelles dans un circuit thalamocortical constitué par les projections entre le cortex orbitofrontal (OFC) et le thalamus médiodorsal (MD). En effet, les interactions thalamocorticales apparaissent comme critiques pour de nombreux processus intégratifs qui concernent aussi bien la perception des stimuli environnementaux que les fonctions cognitives et cet élément de réflexion a fait l'objet d'un article de synthèse. Dans un premier temps, après apprentissage initial de l'épreuve, nous avons réalisé des lésions excitotoxiques de l'OFC et du MD et observé que la lésion de l'une ou l'autre de ces structures altère spécifiquement la performance des animaux durant la phase exploratoire.

Nous avons ensuite employé une stratégie de déconnexion fonctionnelle basée sur une approche pharmacogénétique innovante qui repose sur de nouveaux outils viraux pour inhiber transitoirement et spécifiquement les neurones de l'OFC qui font l'objet d'une connexion directe avec le MD. Cette manipulation sélective produit également un déficit dans l'épreuve de bandit à trois bras. De ce fait, ces observations démontrent l'implication du circuit thalamocortical reliant l'OFC et le MD au sein du dilemme exploitation-exploration et suggèrent un rôle complémentaire de ces deux régions.

Pour mieux appréhender leur rôle respectif, nous avons cherché à comprendre la dynamique d'activation de ce circuit thalamocortical lorsque le rat doit concilier des phases d'exploitation et d'exploration au cours d'une séance d'apprentissage. Pour ce faire, nous avons utilisé une technique d'imagerie calcique chez l'animal se comportant pour collecter l'activité de

populations de neurones simultanément dans l'OFC et dans le MD. Les premiers résultats indiquent une activité de population neuronale différente dans l'OFC et dans le MD, démontrant la complémentarité des régions corticales et thalamiques dans les processus cognitifs de haut niveau. L'activité dans l'OFC semble corrélée avec le futur choix que va faire l'animal et signale lorsque ce choix est récompensé. A l'inverse, l'activité dans le MD semble signaler de façon différée lorsque ce choix n'a pas été récompensé.

En conclusion, l'ensemble de ce travail indique que le circuit OFC-MD joue un rôle essentiel dans la prise de décision en milieu incertain. De façon remarquable, ces données obtenues chez le rongeur sont semblables à des travaux antérieurs menés chez le primate humain et non-humain, ce qui en souligne la valeur translationnelle. Comprendre les bases neurales de la prise de décision adaptative représente un enjeu majeur pour les neurosciences contemporaines et le rôle de la connectivité fonctionnelle thalamocorticale semble important pour mieux appréhender un grand nombre de pathologies mentales.

Mots-clés : Décision, Circuits thalamocorticaux, Neuroanatomie fonctionnelle, Photométrie de fibre, Pharmacogénétique

ABSTRACT

Taking appropriate decisions in uncertain environments require several critical cognitive processes, including the ability to arbitrate between exploitation (securing a gain by relying on choices associated with a known outcome) and exploration (gaining knowledge on potentially better options) of the environment. My research work has focused on developing an original behavioral task in rats to capture this distinctive feature of human cognition. In an instrumental three-armed bandit task, different levers are associated with optimal and poor outcomes and the most favourable option changes over time within a single session, to prompt animals to navigate between exploitation and exploration strategies. We used this paradigm to examine the role of a thalamocortical circuit defined by projections between the orbitofrontal cortex (OFC) and the mediodorsal thalamus (MD). Broadly speaking, thalamocortical interactions are critical for numerous integrative processes ranging from the perception of environmental stimuli to cognitive functions, as summarized in a review article. We performed post-training excitotoxic lesions of the OFC and the MD and both interventions specifically altered the performance during the exploratory phase. We then used a functional disconnection strategy based on an advanced chemogenetic approach relying on new viral tools to specifically and reversibly inhibit OFC neurons that are directly connected with the MD. This selective perturbation also produced a deficit, demonstrating that inhibiting OFC neurons connecting with the MD is sufficient to impair flexible decision-making in the bandit task, suggesting highly complementary roles for the OFC and the MD. To better understand their respective roles, we sought to understand the dynamics of this thalamocortical circuit when the rat is performing exploitation and exploration phases during a learning session. To do so, we used a calcium imaging technique in freely-moving animals to collect the activity of neuronal populations simultaneously in the OFC and the MD. The initial results highlighted differential activity in the OFC and the MD, demonstrating further functional complementarity, rather than overlap, between cortical and thalamic regions. OFC activity indeed appeared to signal the subsequent choice of the animal and whether a reward was delivered while MD activity also signaled reward omission. Overall, this work indicates that the OFC-MD circuit plays an essential role in decision-making in an uncertain environment. The present findings are highly consistent with work conducted in both human and non-human primates, highlighting thus the translational value of the present approach. Understanding the neural bases of adaptive decision-making represents a major challenge for contemporary neuroscience, and the role of thalamocortical

functional connectivity appears to be important for better understanding many mental pathologies.

Key words: Decision, Thalamocortical circuits, Functional neuroanatomy, Fiber photometry, Chemogenetics

SOMMAIRE

AVANT PROPOS	3
REMERCIEMENTS	7
RÉSUMÉ	11
PROLOGUE	21
INTRODUCTION GENERALE	22
PARTIE 1 - LA PRISE DE DECISION	23
1. Les processus élémentaires de la prise de décision	23
2. Conditionnement classique	26
2.1. Les bases psychologiques des processus prédictifs	27
2.2. Les bases neurobiologiques des processus prédictifs	29
3. Le conditionnement instrumental	31
3.1. Les bases psychologiques du comportement dirigé vers un but	32
3.2. Les bases neurobiologiques du comportement dirigé vers un but	37
PARTIE 2 – LES CIRCUITS THALAMOCORTICAUX	42
1. Cortex préfrontal.....	42
2. Le cortex préfrontal médian.....	45
3. Le cortex orbitofrontal.....	46
3.1. Connectivité de l'OFC.....	48
3.2. Fonctions de l'OFC	49
4. Thalamus	51
4.1. Généralités	51
4.2. Le thalamus médiodorsal.....	53
4.2.1. Anatomie du MD	53
4.2.2. Connectivité du MD	54
4.2.3. Fonctions du MD	55
5. Circuits thalamocorticaux	59
5.1. Principes d'organisation au sein des circuits thalamocorticaux	59

5.2. Les circuits thalamocorticaux : le rôle du thalamus de la perception sensorielle à la cognition (Publication 2)	61
5.3. Particularités du circuit OFC-MD	76

PARTIE 3 - BASES NEURALES DU CHOIX DANS UN MILIEU

INCERTAIN.....78

1. Généralités	78
2. Dilemme exploitation-exploration.....	79
2.1. Epreuves de Bandit à n bras.....	79
2.2. Stratégies d'exploration.....	83
2.3. Bases neurobiologiques du dilemme exploitation-exploration.....	84

OBJECTIFS89

MÉTHODES GÉNÉRALES91

1. Animaux	93
2. Chirurgie.....	93
3. Procédures comportementales	94
3.1. Dispositif expérimental.....	94
3.2. Familiarisation	95
4. Histologie.....	95
5. Analyses des données comportementales	96
5.1. Indices d'exploration et de flexibilité	96
5.2. Statistiques.....	96

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE.....97

CHAPITRE 1 – LE ROLE DU THALAMUS MEDIODORSAL DANS LES PROCESSUS PREDICTIFS (PUBLICATION 1).....99

CHAPITRE 2 – DEVELOPPEMENT D'UNE EPREUVE

COMPORTEMENTALE PROBABILISTE DE BANDIT A TROIS BRAS 107

1. Développement d'une épreuve instrumentale probabiliste.....	107
1.1. Apprentissage initial (contingences fixes).....	108
1.2. Exploitation/Exploration (environnement incertain).....	109
1.3. Conclusions	114
2. Influence des options proposées et de l'apprentissage initial	115

2.1.	Deux options différentes contre trois options différentes	115
2.2.	Influence de l'apprentissage initial	122
2.2.1.	Phase 1 (→ GMB)	123
2.2.2.	Phase 2 (→ GBB)	126
3.	Conclusions	128
4.	Une épreuve de bandit paramétrique	130
CHAPITRE 3 – BASES THALAMOCORTICALES DE LA PRISE DE		
DECISION EN MILIEU INCERTAIN		133
1.	Approche lésionnelle	134
1.1.	Cortex orbitofrontal	134
1.2.	Thalamus	138
2.	Approche de déconnexion fonctionnelle	143
3.	Approche de photométrie de fibre	150
3.1.	Généralités	150
3.2.	Dynamique d'activation des populations neuronales corticales et thalamiques	151
DISCUSSION GENERALE		158
CONCLUSIONS		181
RÉFÉRENCES		183
ANNEXE 1 (PUBLICATION 3)		205

INDEX DES FIGURES

Figure 1. Cycle de la prise de décision.....	25
Figure 2. Procédure de dégradation de contingences Pavloviennes.....	29
Figure 3. Représentation schématique d'un circuit fonctionnel hypothétique entre l'OFC, le BLA et le MD dans les processus prédictifs	30
Figure 4. Représentation schématique de la boîte à problème d'Edward Thornicke.....	31
Figure 5. Critères requis pour qu'un comportement soit qualifié de comportement dirigé vers un but.....	32
Figure 6. Procédure de dévaluation par satiété sensorielle spécifique	35
Figure 7. Procédure de dégradation des contingences instrumentales	36
Figure 8. A. Représentation anatomique du cortex préfrontal chez différentes espèces. B. Représentation schématique de l'organisation des couches corticales au sein du cortex préfrontal	42
Figure 9. Subdivisions anatomiques des régions du cortex préfrontal chez le rat	44
Figure 10. Comparaison des différentes terminologies utilisées pour désigner le mPFC chez le rongeur.....	45
Figure 11. Délimitation anatomique des sous-régions du cortex orbitofrontal.....	46
Figure 12. Représentation anatomique des différents noyaux thalamiques.....	52
Figure 13. Représentation anatomique des sources excitatrices et inhibitrices du thalamus chez le rongeur	52
Figure 14. Les subdivisions anatomiques du MD chez le rongeur (A) et chez le primate (B).....	53
Figure 15. Représentation graphique des homologues anatomiques présentes au sein des divisions du MD chez le primate (A) et chez le rongeur (B).	54
Figure 16. Classification des circuits thalamocorticaux.....	61
Figure 17. Le thalamus médiodorsal : un hub thalamique pour la communication entre les aires corticales ?	77
Figure 18. Design d'une tâche de bandit à 4 bras utilisée chez l'humain	80
Figure 19. Design d'une tâche de bandit à 3 bras utilisée chez le singe	81
Figure 20. Epreuves de bandits à n bras en labyrinthe	82
Figure 21. Design de d'une tâche de bandit à 3 bras de type opérant adaptée chez le rongeur	83

Figure 22. Codage de l'erreur de prédiction de la récompense par les neurones dopaminergiques	87
Figure 23. Dispositif de la tâche comportementale de « bandit à trois bras ».....	94
Figure 24. Moyenne du pourcentage de choix des trois options par session pendant l'apprentissage initial (contingences stables)	109
Figure 25. Courbe théorique du niveau de performance au cours d'une séance d'apprentissage	110
Figure 26. Représentation schématique des permutations de contingences (switch) au sein d'une séance de switch des cycles respectivement Good-Bad (GB) et Good-Medium (GM).....	111
Figure 27. (A) Pourcentage du choix du levier durant les six sessions de switch du cycle GB	112
Figure 28. (A) Pourcentage du choix du levier durant les six sessions de switch du cycle GM	114
Figure 29. Représentation schématique des deux variantes de la tâche de bandit à trois bras	116
Figure 30. Pourcentage du choix de levier durant le début de l'apprentissage (A, C) et la fin de l'apprentissage (B, D).....	118
Figure 31. Performance des animaux des groupes GMB (orange) et GBB (bleu) au cours de l'apprentissage.....	119
Figure 32. Pourcentage d'exploration (A) et de flexibilité (B) en fin d'apprentissage.....	120
Figure 33. Performance durant les périodes précoce (A) et tardive (B) de la phase 1	124
Figure 34. Indices d'exploration (A) et de flexibilité (B) durant la période tardive de la phase 1	125
Figure 35. Performance durant les périodes précoce (A) et tardive (B) de la phase 2	127
Figure 36. Indices d'exploration (A) et de flexibilité (B) durant la phase tardive de la phase 2	127
Figure 37. Performance sous l'influence de l'apprentissage initial	129
Figure 38. Performance des animaux soumis à la variante GBB*3 de la tâche de bandit à trois bras	131
Figure 39. Histologie	135
Figure 40. Performance durant la période qui précède la chirurgie (fin d'apprentissage) (A) et qui suit la chirurgie (post-chirurgie) (B)	136
Figure 41. Indices d'exploration (A) et de persévération (B) après la chirurgie.....	137
Figure 42. Histologie	140

Figure 43. Performance avant (A) et après la chirurgie (B)	140
Figure 44. Indices d'exploration (A) et de flexibilité (B) après la chirurgie.....	141
Figure 45. Représentation schématique de l'approche de déconnexion fonctionnelle permettant d'inhiber les neurones corticaux en contact direct avec le thalamus	143
Figure 46. Importance du titre des vecteurs viraux	144
Figure 47. Histologie	146
Figure 48. Performance pré-chirurgie des futurs groupes (contrôle et DREADD) dans la version GBB	147
Figure 49. Performance post-chirurgie dans la version GBB*3 de la variante GBB	148
Figure 50. Indices d'exploration (A) et de flexibilité post-chirurgie (B) dans la version GBB*3 de la variante GBB	149
Figure 51. (A) Fonctionnement de la famille des GCaMP en présence de calcium. (B) Représentation schématique de la collecte de données calciques <i>in vivo</i> grâce à la technique de photométrie de fibre.	151
Figure 52. (A) Représentation schématique des sites d'injection du GCaMP respectivement dans l'OFC et le MD.	152
Figure 53. Activité neuronale au sein de l'OFC et du MD chez les animaux réalisant la tâche de bandit	156
Figure 54. Existence de différents phénotypes en fin d'apprentissage	165
Figure 55. Condition de contrôle envisagée utilisant la stratégie Cre-off.....	170
Figure 56. Signal cortical et thalamique observé lors d'un appui récompensé (OFC) et non récompensé (MD).....	172
Figure 57. Différents degrés de complexité des circuits thalamocorticaux.....	177
Figure 58. Double-marquage réalisé au sein de l'OFC chez les animaux ayant fait l'objet de l'approche de déconnexion fonctionnelle.	178
Table 1. Résumé de la contribution de l'OFC, du Sub et du MD au sein des différentes phases d'acquisition, de dégradation et de test final évaluées durant la procédure de dégradation des contingences pavloviennes	174

PROLOGUE

Ce manuscrit débute par une introduction qui se décompose en trois parties. Une première partie porte sur les bases psychologiques et neurobiologiques de la prise de décision. Une seconde partie décrit l'organisation des circuits thalamocorticaux en détaillant plus particulièrement le cortex orbitofrontal et le thalamus médiodorsal. Une dernière partie s'intéresse aux bases neurales de l'apprentissage en milieu incertain en expliquant les approches comportementales utilisées pour étudier ce processus chez le rongeur et le primate. Ensuite, les objectifs principaux de ce travail de thèse seront précisés. Les méthodes communes à l'ensemble des expériences seront décrites en suivant et serviront de point de référence. Puis ma contribution expérimentale se découpera en trois chapitres. Un premier chapitre traitera du rôle du MD dans les processus prédictifs à travers une publication dont je suis première auteure (**Publication 1**). Un second chapitre portera sur le développement d'une épreuve instrumentale probabiliste permettant d'étudier l'apprentissage en milieu incertain. Pour finir, un dernier chapitre mettra en lumière l'étude des bases thalamocorticales de l'apprentissage en milieu incertain en examinant le rôle du circuit formé par le cortex orbitofrontal et le thalamus médiodorsal. Enfin, le manuscrit se terminera par une discussion générale autour de l'ensemble des résultats obtenus afin de proposer des hypothèses fonctionnelles générales sur le fonctionnement des circuits thalamocorticaux et d'en esquisser les principales perspectives.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Partie 1 - La prise de décision

Tout au long de son existence, chaque être vivant est confronté à des choix quotidiens. En effet, des changements plus ou moins importants et/ou rapides sont à tout moment susceptibles de survenir dans l'environnement, ce qui va nécessiter de mettre en jeu un processus d'adaptation potentiellement crucial pour la survie de l'organisme. Cette capacité d'adaptation fondamentale a été forgée tout au long de l'évolution pour aboutir à des processus élémentaires qui sont largement conservés et ont des bases biologiques communes pour de nombreuses espèces et en particulier les mammifères. Ces briques élémentaires de la cognition permettent aux organismes non seulement d'anticiper des événements significatifs de leur environnement mais également de contrôler cet environnement par des actions appropriées. Ainsi cet ensemble de processus permet à l'individu de prendre une décision adaptée en fonction aussi bien de facteurs externes que de facteurs internes comme les besoins ou les désirs. Dans cette partie, nous allons passer en revue les processus élémentaires principaux qui nous semblent particulièrement cruciaux pour la prise de décision adaptative en considérant leurs bases neurales.

1. Les processus élémentaires de la prise de décision

La prise de décision est un processus cognitif complexe qui permet de sélectionner une option ou une action parmi un ensemble d'alternatives (Lopez-Persem & Khamassi, 2021). Il en résulte que l'intégration de différents processus cognitifs élémentaires est nécessaire afin d'assurer l'encodage, le maintien, le traitement et la récupération de l'information. Cette intégration concerne également les facteurs motivationnels qui déterminent la valeur des actions ou séquences d'actions (Balleine & Ostlund, 2007; Graybiel, 2008). Ces briques élémentaires de la cognition ont fait l'objet de travaux dans différentes disciplines telles que la psychologie expérimentale, la neuropsychiatrie (Bechara et al., 1994), les neurosciences computationnelles (Collins & Shenhav, 2022; Maia, 2009) et plus récemment la neuroéconomie (Corcos & Pannequin, 2011; Dennison et al., 2022; Sanfey et al., 2006) avec pour but principal d'établir une théorie biologiquement plausible sur la façon dont les humains prennent des décisions (Rangel et al., 2008). Le cycle de la prise de décision peut classiquement s'appréhender par cinq processus majeurs qui sont interdépendants (**Figure 1**).

- La **représentation** du problème décisionnel constitue la première étape de la prise de décision. Elle regroupe l'identification des états internes (dépendants de la motivation), externes (dépendants du contexte) ainsi que l'éventail des différentes actions possibles.

Le concept de représentation mentale renvoie inéluctablement aux travaux de Tolman au début du XXe siècle (Tolman, 1948) qui propose le terme de carte cognitive en référence à la capacité qu'ont les animaux à constamment organiser leurs connaissances pour établir des actions flexibles. Ainsi, ces cartes cognitives ou représentations mentales permettent aux individus de construire un espace abstrait dans lequel sont spécifiées les règles générales et les lois associatives qui lient les éléments de l'environnement avec les états internes, une condition nécessaire pour exprimer un registre comportemental flexible (Behrens et al., 2018). Ces représentations sont donc essentielles pour que les animaux puissent interagir avec le monde (Ramos, 2014).

- Une seconde étape d'**évaluation** consiste à attribuer une valeur aux différentes actions possibles, en tenant compte de la valence (positive ou négative), de la magnitude (rapport coût/bénéfice), de la probabilité d'obtention d'un résultat (incertitude) et du délai d'obtention de ce dernier. Ce processus élémentaire est crucial lorsque l'animal doit prendre une décision dans un milieu incertain dans lequel l'obtention d'un résultat n'est pas toujours garantie et peut varier au cours du temps. Ainsi, dans un environnement caractérisé par un haut niveau d'incertitude, l'animal doit constamment évaluer les différentes options disponibles.
- L'individu doit ensuite **sélectionner** l'action (étape du choix) qui lui semble la plus pertinente en comparant les différentes valeurs qui leur sont associées. Cette étape de choix est sous le contrôle de l'individu, en fonction de besoins ou désirs spécifiques, par la réalisation d'une stratégie particulière. Cette phase représente la phase d'expression du comportement décisionnel qui est donc fortement liée à l'évaluation préalable et sera largement étudiée dans ce projet.
- Une quatrième étape demande à l'animal **d'évaluer** les conséquences réelles qui ont suivi son action et de les comparer aux conséquences attendues pour optimiser sa future prise de décision. En effet, évaluer si les performances obtenues (*performance monitoring* voir Ullsperger et al., 2014) après le choix sont adaptées et réussies permet de déterminer et de mettre en pratique les ajustements comportementaux appropriés (Ridderinkhof et al., 2004). Par exemple, la détection d'une erreur de performance peut être utilisée pour modifier la stratégie de performance afin d'ajuster l'équilibre entre réactivité et précision d'action.

- Bien que certains comportements soient innés, la majorité des comportements impliquent une certaine forme d'apprentissage. L'animal doit évaluer les conséquences de la sélection et de la valeur de l'action choisie afin d'**actualiser** ses représentations mentales établies au préalable durant les différentes briques élémentaires du cycle décisionnel, dans le but d'optimiser ses choix. Il s'agit donc d'un cycle décisionnel où l'animal doit apprendre et nous verrons dans le premier chapitre de ce travail que la façon dont l'individu apprend de son environnement va affecter profondément sa capacité à prendre une décision.

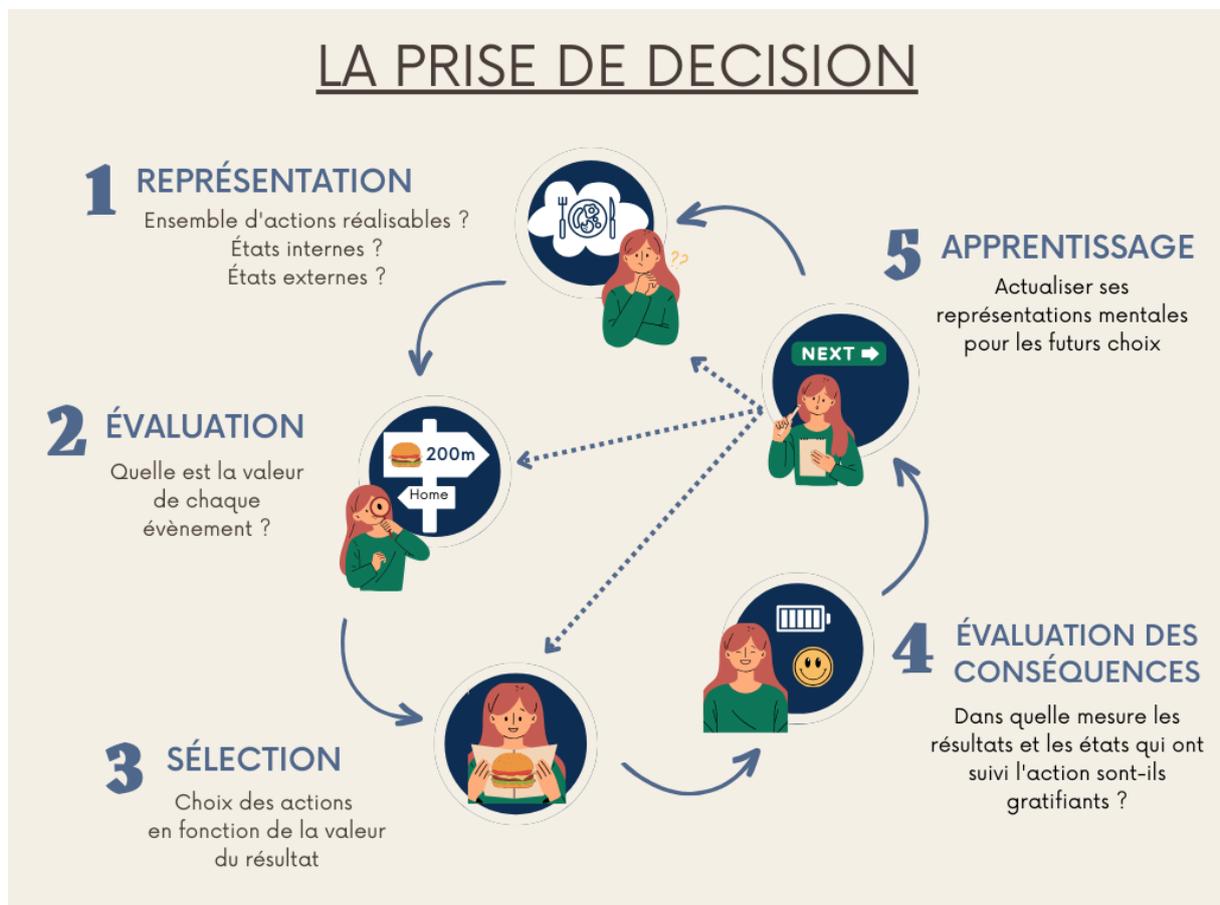


Figure 1. Cycle de la prise de décision. La prise de décision se structure comme un cycle dans lequel se succèdent différents processus élémentaires (représentation, évaluation, sélection, évaluation des conséquences et apprentissage) qui sont interdépendants et qui sont globalement sous le contrôle de représentations mentales qui doivent être maintenues à jour en fonction des irrégularités de l'environnement ou de la fluctuation d'états internes à l'organisme. (Adaptée de Rangel et al., 2008).

Globalement, prendre une décision adaptée nécessite d'être capable d'identifier des régularités de l'environnement et de contrôler cet environnement par des actions appropriées. Sur le plan psychologique, on peut donc identifier deux grandes familles de processus élémentaires qui renvoient à la capacité de **prédire des évènements** (conditionnement classique, contingences

Pavloviennes) et la capacité à **exercer un contrôle sur l'environnement** (contingences instrumentales). Plusieurs paradigmes permettent d'appréhender la façon dont la valeur prédictive des stimuli environnementaux ou la valeur escomptée de l'action peuvent influencer le choix (Dickinson & Balleine, 1994). Alors que le conditionnement pavlovien permet à l'animal d'anticiper des événements importants, c'est le conditionnement instrumental qui permet de contrôler ces événements dans le but de répondre à ses besoins et ses désirs. Nous allons aborder successivement ces deux grandes familles de processus.

2. Conditionnement classique

Dans un environnement complexe, de nombreux éléments sont présents indépendamment du comportement de l'animal. Ainsi, pour s'adapter à cet environnement, l'animal doit extraire les éléments pertinents, typiquement des régularités, pour prédire et anticiper de futurs événements (Rescorla, 1988). La caractérisation de ces processus découlent notamment des travaux princeps réalisés par Ivan Pavlov (Pavlov, 1927). Dans une série d'expériences, Pavlov remarque en effet que la présentation d'un **stimulus biologique inconditionnel** appétitif (par exemple la présentation d'une récompense alimentaire) entraîne une **réponse inconditionnelle** de l'animal (la salivation). Puis, il introduit un stimulus initialement neutre (le son d'une cloche) avant de présenter la nourriture. Après plusieurs répétitions de présentation de la nourriture appariée au **stimulus conditionnel** (le son d'une cloche), le sujet va développer naturellement la réponse de salivation dès la présentation du son de cloche et donc désormais en réponse au stimulus, montrant ainsi que la réponse de salivation est devenue une **réponse conditionnelle**. Par conséquent, le stimulus conditionnel a acquis une valeur prédictive de la nourriture permettant à l'animal d'anticiper un événement.

Suite à ces travaux, il a été proposé que la faculté d'associer un stimulus à une récompense et donc à former une association Pavlovienne dépend de la relation de contingence (Rescorla, 1968). La notion de contingence réfère à la probabilité d'apparition du stimulus inconditionnel (US) en présence du stimulus conditionnel (CS) que l'on peut formaliser par l'expression P_{CS}^{US} moins la probabilité d'apparition de l'US en l'absence de CS, soit P_{\emptyset}^{US} . Par conséquent, plus cette contingence sera positive, plus l'animal va développer une réponse conditionnée lors de la présentation du stimulus conditionnel. Pour démontrer cette notion de contingence, Rescorla propose alors une expérience de « suppression conditionnée ». Durant la phase initiale, l'animal apprend que l'appui sur un levier permet d'obtenir une récompense alimentaire. Puis, lors de la phase de conditionnement Pavlovien, un signal auditif est ajouté et prédit la survenue d'un choc électrique. En réponse, l'animal va développer une réponse conditionnée à savoir l'arrêt des

appuis sur le levier lorsque le stimulus conditionnel (signal auditif) est présenté. Ces résultats démontrent que le niveau d'expression de la réponse conditionnée dépend fortement de la relation de contingence entre les stimuli conditionnel (signal auditif) et inconditionnel (choc électrique). Ainsi, il est important de noter que la capacité à prédire un événement dépend de la capacité d'un individu à encoder et à représenter la relation de contingence qui existe entre différents stimuli.

2.1. Les bases psychologiques des processus prédictifs

Pour s'adapter à son environnement l'animal doit recourir à des processus de prédiction qui permettent d'anticiper et de se préparer à la survenue d'un élément quel qu'il soit. Cependant, dans un environnement dynamique, la valeur attribuée à chaque élément par l'individu peut évoluer au fil du temps, en fonction de son état de motivation interne (l'attrait pour une récompense alimentaire signalée par un stimulus de l'environnement peut diminuer si le sujet vient de consommer une grande quantité de cette récompense alimentaire). Afin d'évaluer l'encodage de la valeur de l'élément prédit par un stimulus conditionnel, **des paradigmes de dévaluation pavlovienne** ont été utilisés (Colby & Smith, 1977; Holland, 1990; Holland & Rescorla, 1975; Holland & Straub, 1979). Le principe est de modifier la valeur de l'évènement signalé par un stimulus par une manipulation spécifique et de voir si le sujet peut s'adapter à ce changement de valeur. Ce paradigme reste délicat à utiliser pour étudier les contingences Pavloviennes et nous reviendrons plus largement sur la représentation de la valeur lors de la section suivante, dédiée aux apprentissages instrumentaux.

Dans le cadre du conditionnement classique, la relation de contingence qui existe entre l'élément prédictif et l'évènement est fondamentale et peut également varier au cours du temps. Pour modéliser ce processus cognitif, une procédure de dégradation de la contingence pavlovienne a été développée pour faire suite à l'observation importante que la distribution de récompenses « gratuites » (c'est-à-dire non signalée par un CS) entraîne une réduction progressive de la réponse conditionnelle pour le stimulus qui était auparavant associé à cette récompense (Delamater, 1995). A la suite de ces observations, la procédure s'est standardisée pour aboutir à un paradigme comportant deux phases distinctes et un test crucial (Alcaraz et al., 2015; Morceau et al., 2022; Ostlund & Balleine, 2007, 2008) (voir **Figure 2** ci-dessous).

Durant une première phase de conditionnement, l'animal apprend la valeur prédictive de deux stimuli distincts (le son 1 prédit l'obtention d'une pastille de grain et le son 2 prédit l'obtention d'une pastille de sucrose, $S1 \rightarrow O1$, $S2 \rightarrow O2$). Dans un second temps, l'une des récompenses

est distribuée de façon aléatoire, indépendamment de la présence du stimulus conditionnel qui lui était associé. La valeur prédictive de ce stimulus spécifique est donc dégradée tandis que la contingence est maintenue pour l'autre association (par exemple, $S1 \rightarrow ?$, $S2 \rightarrow O2$). La réponse adaptative du sujet se traduit classiquement par un désintérêt pour le stimulus dont la valeur prédictive est dégradée (baisse sélective de la réponse conditionnée pour ce stimulus) et pour un maintien de son intérêt pour le stimulus qui a conservé toute sa valeur prédictive. C'est bien la réaction différentielle du sujet pour ces deux stimuli qui traduit une réponse adaptative spécifique de l'animal. L'animal doit donc mettre à jour sa représentation mentale des différentes contingences pavloviennes et ceci peut être testé directement au moyen d'un test final conduit en conditions d'extinction (les récompenses ne sont pas délivrées) dans lequel les choix de l'animal ne peuvent être guidés que par le contenu de sa représentation mentale puisque le retour sensoriel de la récompense n'est pas disponible et ne peut donc assister l'animal dans son comportement de choix (visites à la mangeoire en fonction du stimulus proposé, **Figure 2**).

Bien entendu, il existe de nombreuses façons de modéliser le caractère changeant de l'environnement mais nous nous concentrerons principalement sur cette approche dans la section suivante pour identifier les principales bases neurales de la capacité à s'adapter à des modifications de la contingence de certains stimuli.

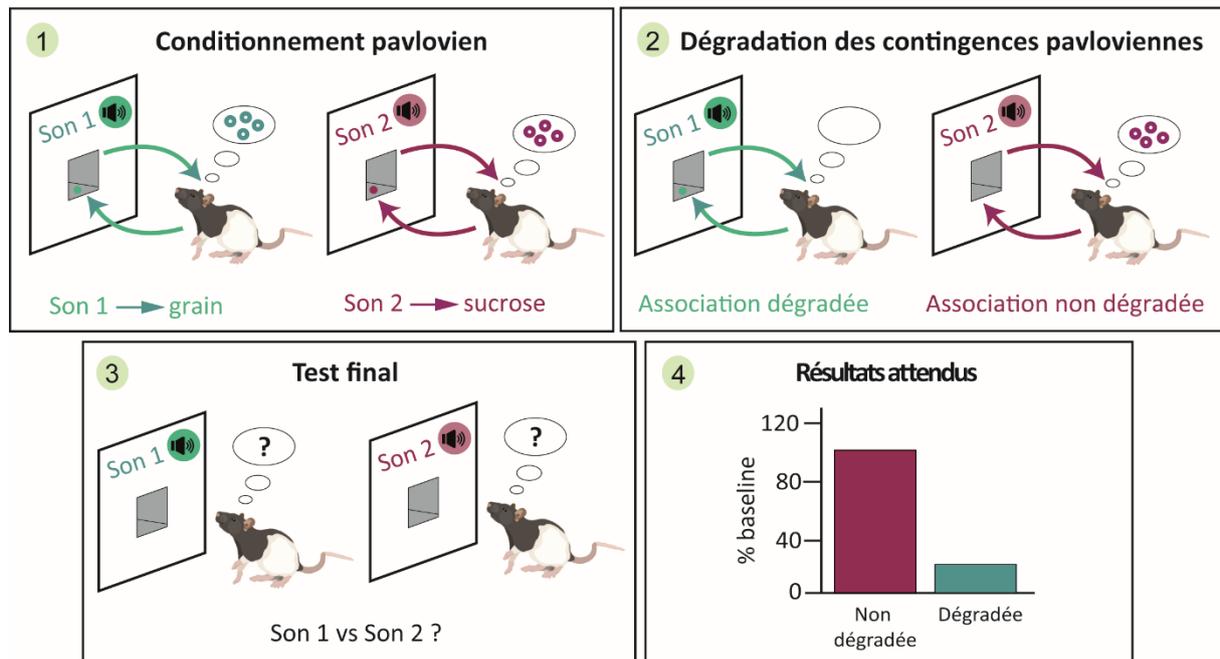


Figure 2. Procédure de dégradation de contingences Pavloviennes. 1. Les animaux apprennent à associer deux stimuli conditionnels différents (sons) à deux récompenses différentes mais hédoniquement similaires. 2. Puis, lors de la phase de dégradation de contingences pavloviennes, l'une des deux contingences entre le stimulus et la récompense est dégradée en distribuant la récompense même lorsque le stimulus qui lui est associé n'est pas présenté, ce qui conduit à diminuer la valeur prédictive de ce stimulus. 3. Immédiatement après, une séance de test en conditions d'extinction est réalisée durant laquelle les 2 sons sont présentés. 4. Les visites à la mangeoire sont typiquement diminuées pour le stimulus dont la contingence avec la récompense qui lui a été associée est dégradée.

2.2. Les bases neurobiologiques des processus prédictifs

La capacité à mettre à jour les associations pavloviennes entre un stimulus prédictif et l'évènement qui en découle est un processus vital pour la survie des organismes. Pris dans leur ensemble, les données disponibles suggèrent un rôle fondamental pour un circuit tripartite constitué par le cortex orbitofrontal (OFC), l'amygdale basolatérale (BLA) et possiblement le thalamus médiodorsal (MD). Les nombreuses connexions que partagent l'OFC, la BLA et le MD ont en effet suscité un vif intérêt portant sur l'existence d'un potentiel circuit fonctionnel entre ces trois régions (**Figure 3**) y compris chez le primate (Bouwmeester et al., 2002; Gabbott et al., 2005; Hoover & Vertes, 2011; Timbie & Barbas, 2015). De nombreuses questions ne sont pas résolues actuellement quant à la signification de cette organisation particulière mais le rôle de la BLA semblant fondamentalement lié à la valeur de la récompense (Balleine & Ostlund, 2007; Wassum, 2022), nous porterons notre attention dans ce paragraphe sur certaines similitudes relatives aux fonctions corticales et thalamiques.

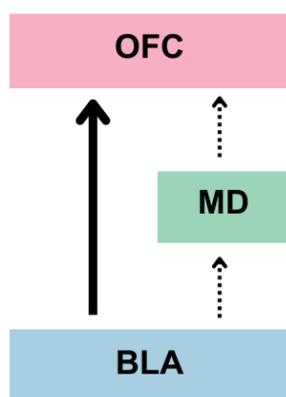


Figure 3. Représentation schématique d'un circuit fonctionnel hypothétique entre l'OFC, la BLA et le MD dans les processus prédictifs. Le circuit fonctionnel entre la BLA et l'OFC pourrait résulter des interactions directes entre la BLA et l'OFC (flèche pleine) ou d'une voie indirecte par laquelle les informations arrivant à la BLA seraient transmises à l'OFC par l'intermédiaire du MD (flèches en pointillé). La signification fonctionnelle de cette organisation n'est à l'heure actuelle pas connue mais montre qu'un « relai » thalamique n'est pas nécessaire, ce qui suggère donc des fonctions plus importantes pour le MD.

Les données les plus complètes concernent certainement l'OFC qui a été une région très étudiée pour son rôle fondamental dans l'anticipation d'évènements. Ce rôle est cohérent avec les données électrophysiologiques qui ont montré que l'activité neuronale de l'OFC encode à la fois la valeur et l'identité des récompenses attendues (Howard & Kahnt, 2018, 2021; Stalnaker et al., 2018). La lésion de l'OFC n'empêche pas l'acquisition des associations Pavloviennes mais va conduire à une absence de réponse adaptative des animaux quand la contingence Pavlovienne est dégradée (Ostlund & Balleine, 2007), un résultat confirmé par l'équipe (Alcaraz et al., 2015). Ainsi l'OFC apparaît comme une structure essentielle pour la capacité à s'adapter à des changements survenant dans l'environnement.

De nombreux noyaux thalamiques jouent un rôle majeur dans la capacité à prédire des évènements, y compris dans le cadre de processus adaptatifs. Cette contribution du thalamus est détaillée dans une revue de synthèse récente à laquelle j'ai participé (Wolff et al., 2021) qui sera présentée dans le chapitre 2 de cette introduction (**Publication 2**). A ce stade, on peut signaler que deux afférences thalamiques principales de l'OFC ont été considérées pour la capacité à s'adapter à des changements des contingences pavloviennes. D'abord, l'équipe a pu montrer que le thalamus submédian (Sub) joue un rôle critique comparable à celui de l'OFC dans ce processus (Alcaraz et al., 2015). Nous reviendrons sur ce point à l'occasion de ma contribution expérimentale. De plus, le rôle potentiel du MD a été fortement soupçonné mais sans claire démonstration formelle (Ostlund & Balleine, 2008; Pickens, 2008) ce qui a conduit à mener une étude qui a été concrétisée par un article dont je suis premier auteur (Morceau et al., 2022) qui sera présenté comme ma première contribution expérimentale (**Publication 1**).

Pour conclure, si de nombreuses régions jouent un rôle dans la capacité à former des associations entre évènements, il semble que des bases thalamocorticales spécifiques centrées

sur les connexions thalamiques de l'OFC soient particulièrement importantes pour pouvoir engager des processus adaptatifs lorsque des changements surviennent dans l'environnement.

Nous allons maintenant procéder à un survol plus complet des processus psychologiques et des bases neurales permettant d'exercer un contrôle sur l'environnement.

3. Le conditionnement instrumental

Aux XIXe et XXe siècles, scientifiques et psychologues ont étudié le comportement dans le but d'identifier les facteurs qui motivent ce dernier et qui expliquent sa répétition. A l'issue de ces recherches, la notion de **récompense** est apparue comme désignant tout objet ou situation associés à une valeur positive. Du point de vue de la psychologie, la récompense est ce qui nous permet d'apprendre. C'est ainsi que le psychologue Edward Thorndike décrit l'apprentissage comme l'association entre « un certain acte avec une certaine situation et le plaisir qui en résulte » (Thorndike, 1898). Ses expériences se basent sur l'étude du comportement de différentes espèces animales. Typiquement des individus sont placés dans une « boîte à problème » de laquelle ils doivent s'extraire pour obtenir une récompense (**Figure 4**). Il remarque que le temps mis par les animaux pour s'extraire de la boîte diminue proportionnellement à mesure que les essais augmentent jusqu'à atteindre un plateau et un temps de réponse faible. Il en déduit alors qu'il s'agit d'un **apprentissage par essais et erreurs** (ou **apprentissage par renforcement**) qui résulte d'une association entre une action R (*réponse* ; appui sur un levier) et l'obtention d'un résultat (sortir de la boîte pour obtenir une récompense alimentaire) (Thorndike, 1898). De plus, Thorndike propose que ce comportement répond à la **loi de l'effet** (1911), désignant le fait que les réponses comportementales qui produisent un effet positif dans une situation particulière deviennent alors plus susceptibles de se reproduire (elles acquièrent donc une valeur subjective plus grande), tandis que les réponses qui produisent un effet négatif sont moins susceptibles de se répéter (leur valeur subjective diminue). Cet exemple illustre le fait que **la valeur subjective sous-tendant nos décisions n'est pas nécessairement une valeur fixe**, mais peut être augmentée ou diminuée au fur et à mesure de notre interaction avec l'environnement, et donc être le fruit d'un apprentissage.

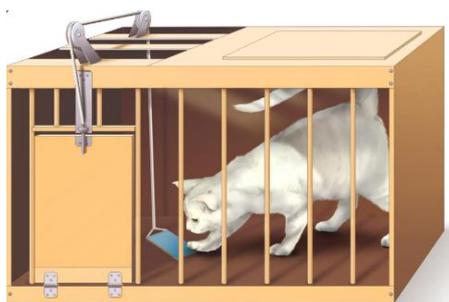


Figure 4. Représentation schématique de la boîte à problème d'Edward Thorndike.

C'est le psychologue Burrhus Skinner qui en reprenant la loi de l'effet, introduit la notion de **renforcement**, à savoir un évènement qui est capable de modifier la probabilité de répéter l'action qui la précède (Skinner, 1938). Un renforcement positif comme l'obtention d'une récompense alimentaire se distingue d'un renforcement négatif qui peut correspondre à l'arrêt d'un choc électrique.

Par la suite, le psychologue Clark Hull a initié des travaux à l'origine de la notion de **processus motivationnels** au sein des apprentissages (Hull, 1943). Selon lui, un animal privé de nourriture ou d'eau va développer naturellement un besoin alimentaire et par conséquent une motivation pour satisfaire à ce besoin. Au contraire, lorsque les besoins de l'animal sont totalement assouvis, la motivation diminue et par conséquent l'animal stoppe son comportement de recherche alimentaire. Ainsi, les processus motivationnels seraient essentiels pour renforcer l'association stimulus-réponse ce qui se traduit par une répétition des réponses qui permettent à l'animal de réduire ses besoins.

3.1. Les bases psychologiques du comportement dirigé vers un but

Dans les années 90, Anthony Dickinson introduit le concept de "comportement dirigé vers un but" pour rendre compte d'un registre comportemental flexible qui dépend de plusieurs éléments. En conséquence, un comportement est qualifié de dirigé vers un but lorsque sa performance est motivée d'une part par une relation causale entre la réponse (action) R et le résultat associé O (récompense) (l'individu s'attend à ce que l'action choisie aboutisse à un résultat, « *Belief* ») et d'autre part par la valeur motivationnelle actuelle du but O (le désir de l'individu d'obtenir le résultat, « *Desire* ») (**Figure 5**) (Dickinson & Balleine, 1994; Heyes & Dickinson, 1990).

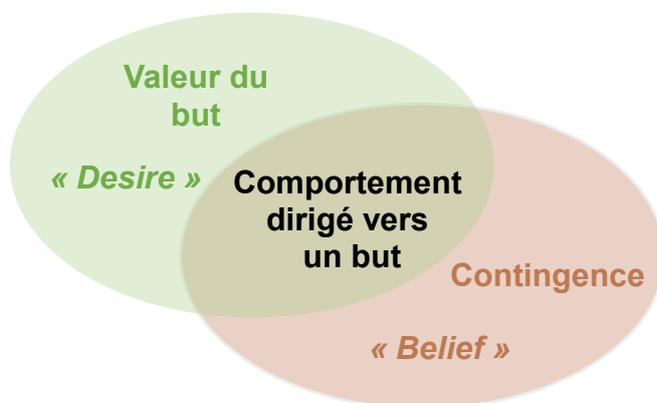


Figure 5. Critères requis pour qu'un comportement soit qualifié de comportement dirigé vers un but. Pour être considéré comme une réponse orientée vers un but, le comportement doit dépendre à la fois de la valeur actuelle du but (*Desire*) et de la relation de contingence actuelle entre l'action et son résultat (*Belief*).

Si le comportement du sujet n'est pas affecté par la relation de contingence entre une action et la conséquence qui lui est associé ou par la valeur courante des actions disponibles, le sujet est réputé engagé dans une stratégie comportementale de type habituelle, automatique. Ces deux grandes stratégies de réponse ont chacune des avantages et des inconvénients. La réponse dirigée vers un but est plus flexible et permet d'adapter le comportement lorsqu'un changement survient, mais elle est aussi coûteuse en ressources cognitives et plus lente à mettre en œuvre. A l'inverse, une stratégie habituelle ne permet pas de s'adapter à un changement mais elle est facile à mettre en œuvre, rapide et consomme peu de ressources cognitives. Dans la pratique, le recours à l'une ou l'autre de ces stratégies n'est pas forcément exclusif et un sujet peut alterner pour optimiser son registre comportemental en fonction des caractéristiques de l'environnement. Dans le cadre de ce travail, nous allons maintenant développer davantage la façon dont les comportements dirigés vers un but peuvent être étudiés.

- **Représentation de la valeur**

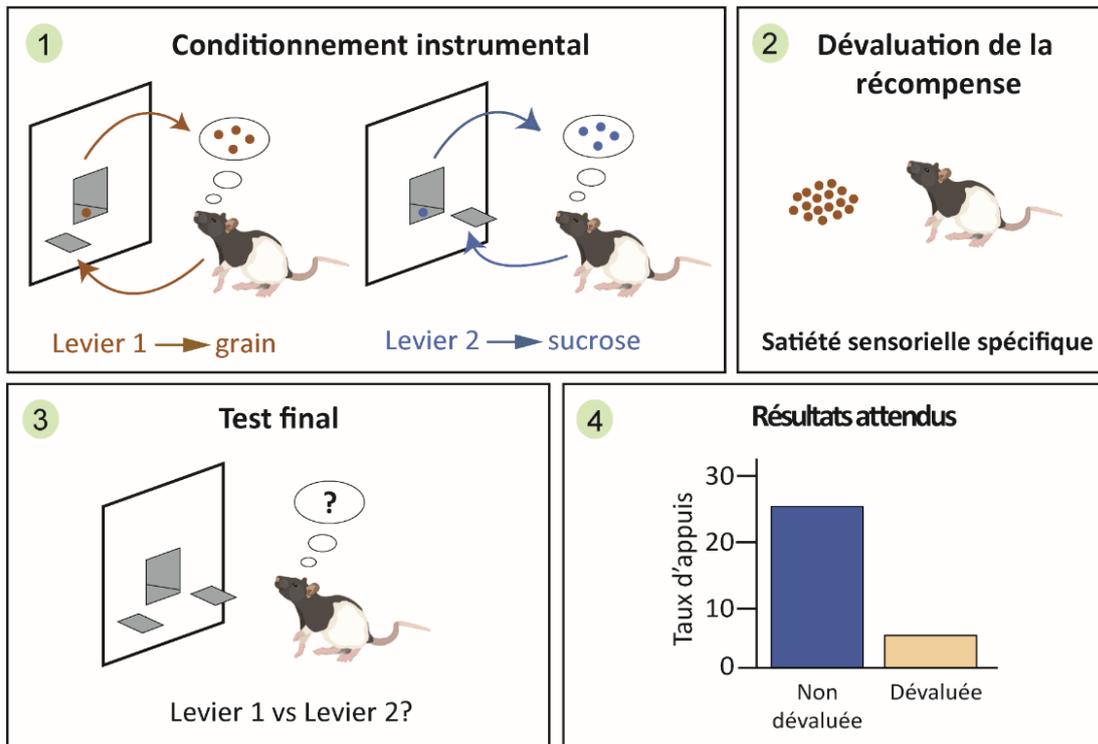
Au quotidien, nos décisions sont influencées par la représentation de la valeur des objectifs que nous cherchons à atteindre. Par exemple, lorsqu'il s'agit de choisir entre deux options (comme manger un repas japonais ou une soupe du supermarché), nous avons tendance à privilégier l'action qui, selon nous, offre la plus grande valeur motivationnelle (dans ce cas, manger un repas japonais). Comme mentionné précédemment, la représentation de la valeur est un critère majeur pour définir un comportement dirigé vers un but (Dickinson & Balleine, 1994; Heyes & Dickinson, 1990). Cette notion est apparue suite aux travaux de psychologie expérimentale et notamment aux travaux de Christopher Adams et Anthony Dickinson qui à la fin du XXe siècle ont développé les fondements théoriques de l'apprentissage instrumental et les principales approches expérimentales pour les étudier en proposant le paradigme de dévaluation du but (Adams & Dickinson, 1981).

Le principe de ce paradigme est d'étudier si l'individu va modifier son choix lorsque la valeur d'une action auparavant avantageuse est diminuée expérimentalement. Dans l'approche la plus classique, ces auteurs ont procédé d'abord à une phase d'apprentissage instrumentale durant laquelle des rats ont la possibilité d'apprendre qu'appuyer sur un levier permet l'obtention d'une récompense alimentaire (solution sucrée). Dans un deuxième temps, la consommation libre de cette récompense est associée à une injection intra-péritonéale de chlorure de lithium (LiCl) qui va provoquer un malaise digestif chez l'animal qui va alors associer la consommation de la récompense avec le fait d'être malade. Cette procédure d'aversion gustative conditionnée est la manipulation spécifique qui permet de diminuer ainsi la valeur de la récompense pour

l'animal et c'est en ce sens que l'on parle de **dévaluation de la récompense**. A la suite de cette phase de dévaluation, le levier préalablement associé à la récompense est à nouveau présenté aux animaux et l'observation classique est celle d'une diminution du niveau de réponse instrumentale puisque les animaux appuient moins sur le levier ce qui traduit le fait que la valeur associée à cette action spécifique a drastiquement diminué. De façon cruciale, ce dernier test est réalisé dans des conditions dites « d'extinction », soit le fait que le levier est désormais inactif. Cette précaution est nécessaire pour s'assurer que les choix de l'animal sont uniquement guidés par leur représentation mentale de la structure associative courante de l'épreuve, sans possibilité d'utiliser le retour sensoriel de la récompense pour assister le comportement de choix. Ce résultat majeur constitue donc la démonstration que les animaux encodent la valeur du but mais qu'ils peuvent s'adapter à un changement de cette valeur. Ainsi, la réponse instrumentale ne dépend pas simplement d'associations de type S-R, mais intègre également la représentation du résultat O (valeur du résultat ; *outcome*) en association avec la réponse (associations R-O).

Cette procédure a ensuite été raffinée pour proposer aux animaux une situation de choix entre deux options différentes permettant de contraster une option qui conserve sa valeur tout au long de l'expérience avec une autre qui est dévaluée expérimentalement (Colwill & Rescorla, 1985). Cette dernière procédure s'est largement standardisée et constitue actuellement l'approche principale pour étudier l'influence de la représentation de la valeur dans le comportement de choix (**Figure 6**). Notons également que la procédure d'aversion gustative conditionnée n'est pas la seule approche pour dévaluer la récompense, une procédure de dévaluation par satiété sélective est également largement répandue (Balleine & Dickinson, 1998; Killcross & Coutureau, 2003; Yin et al., 2005).

Comportement dirigé vers un but



De façon importante, lors du test de choix final durant lequel l'animal a pour la première fois le choix entre les deux leviers, aucune récompense n'est délivrée durant la totalité du test. Ainsi, le choix de l'animal est seulement guidé par sa représentation mentale des conséquences associées aux différents choix et c'est le seul élément permettant d'expliquer le biais que va exprimer l'animal pour l'une des options. Il est important de préciser que cette aptitude à effectuer un choix en fonction de la valeur courante qui lui est associée est bien conservée jusqu'à l'humain dans le règne animal et cette procédure de dévaluation est donc également courant chez le primate humain et non humain, attestant que les briques élémentaires de la cognition sont bien conservées dans le phylum (de Wit & Dickinson, 2009; Morris et al., 2018; Wang & Kahnt, 2021).

- **La relation de contingence instrumentale**

La représentation de la valeur de l'action ne permet pas à elle seule de s'assurer du contrôle intentionnel de l'action. En effet, les travaux de Lynn Hammond ont montré que la réponse instrumentale dépend également des **relations de contingence instrumentale** traduisant le **caractère causal de l'action** (Hammond, 1980). Une procédure de dégradation de contingence instrumentale a été optimisée ultérieurement par Balleine & Dickinson (Balleine & Dickinson, 1998). Lors de cette procédure comportementale, les animaux sont dans un premier temps entraînés à réaliser deux actions associées à deux récompenses différentes comme expliqué précédemment. Puis, lors de la phase de dégradation des contingences, les animaux peuvent recevoir des récompenses non contingentes en réponse à leur réponse instrumentale. Les récompenses non contingentes sont identiques à celles que les animaux peuvent obtenir en appuyant sur le levier (l'appui sur le levier 1 délivre une pastille de grain mais l'absence d'appui peut également aboutir à l'obtention d'une pastille de grain). La contingence entre l'action et la récompense est alors affaiblie ou altérée car il n'est plus nécessaire de répondre pour obtenir cette récompense en particulier. Ainsi, si la réponse est sous un contrôle dirigé vers un but, les animaux vont arrêter de sélectionner l'action dont la relation de contingence avec la récompense qui lui est associée est dégradée (**Figure 7**).

Comportement dirigé vers un but

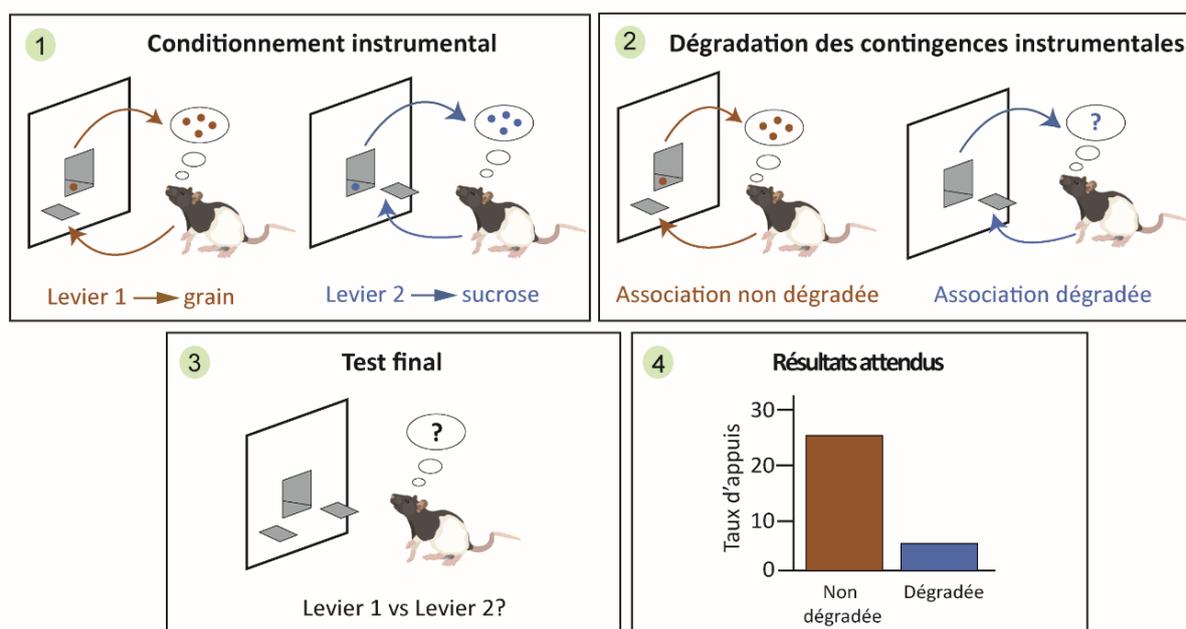


Figure 7. Procédure de dégradation des contingences instrumentales. 1. Durant la phase initiale, les rats sont entraînés à associer deux actions (appuis sur les leviers 1 et 2) avec l'obtention de deux récompenses alimentaires différentes mais hédoniquement similaires (grain et sucre). 2. Dans un second temps, une des deux associations action-récompense est dégradée. Ainsi, dans cette situation, l'appui sur le levier 2 peut délivrer une pastille de

sucrose mais l'absence peut également permettre l'obtention d'une pastille. **3.** Lors du test final, les deux leviers sont présentés sous conditions d'extinction. **4.** Résultats attendus après dégradation des contingences instrumentales. Les animaux répondent davantage sur le levier dont l'association action-récompense n'a pas été dégradée et diminuent massivement leurs réponses sur le levier 2.

3.2. Les bases neurobiologiques du comportement dirigé vers un but

D'une façon générale, le comportement dirigé vers un but mobilise un circuit neuronal assez large qui est centré sur les régions préfrontales et les régions sous-corticales et temporales avec lesquelles elles sont connectées. Nous aborderons pour l'essentiel dans cette section le rôle des régions préfrontales.

Le cortex préfrontal médian

De nombreuses études ont montré que le comportement dirigé vers un but est sous-tendu par différentes régions du cortex préfrontal (Coutureau & Parkes, 2018; Turner & Parkes, 2020; Woon et al., 2020). D'une façon générale, l'hétérogénéité fonctionnelle au sein du cortex préfrontal constitue toujours un axe de recherche fécond (Coutureau & Parkes, 2018; Turner & Parkes, 2020) et il apparaît que toutes les divisions préfrontales ne sont pas requises pour s'adapter aux changements de valeur. Chez le rongeur, seule la partie prélimbique (PL) du cortex préfrontal médian (mPFC) semble impliquée de façon déterminante dans la représentation de la valeur (Corbit & Balleine, 2003; Coutureau et al., 2009; Killcross & Coutureau, 2003; Ostlund & Balleine, 2005). Ainsi, si une lésion du PL avant le conditionnement n'altère pas la performance instrumentale des animaux durant la phase d'acquisition initiale, les animaux sont désormais insensibles à la dévaluation même après un entraînement prolongé. Les rats avec des lésions PL répondent en effet de manière similaire pour les deux options proposées (dévaluée ou non dévaluée) (Killcross & Coutureau, 2003). Par la suite, il a été montré que la même lésion du PL réalisée cette fois après la phase de conditionnement instrumental n'altère pas la réponse dirigée (Ostlund & Balleine, 2005) ce qui suggère un rôle important du PL dans l'acquisition mais pas nécessairement dans l'expression de la réponse dirigée.

Pour pallier aux limitations de l'approche lésionnelle, des approches pharmacologiques permettant l'inhibition temporaire de la région d'intérêt ont été employées. Ainsi, l'inactivation temporaire du PL durant la phase initiale de conditionnement entraîne une insensibilité à la dévaluation mais ce n'est pas le cas si l'inactivation est uniquement effectuée durant le test final (Tran-Tu-Yen et al., 2009). Ces résultats indiquent donc que le PL est une structure capitale

pour l'acquisition des associations instrumentales mais pas nécessairement pour leur stockage permanent ou leur expression. À l'inverse, des animaux ayant subi une lésion ou une inactivation de la partie infralimbique (IL) présentent une sensibilité à la dévaluation après un entraînement prolongé qui produit typiquement le développement d'un contrôle habituel de l'action, suggérant que ce contrôle habituel serait davantage dépendant de cette région infralimbique (Coutureau & Killcross, 2003; Killcross & Coutureau, 2003; Shipman et al., 2018). Ce contrôle habituel a été démontré comme étant sous l'influence de l'activité dopaminergique (Hitchcott et al., 2007) via les récepteurs D2 présents dans l'IL (Barker et al., 2013).

D'autres travaux ont montré que le PL n'intervient pas seulement lors de l'adaptation à des changements de valeur car des lésions ou inactivation transitoire de cette région corticale perturbent aussi la capacité d'adaptation des animaux à une dégradation des contingences instrumentales (Corbit & Balleine, 2003; Coutureau et al., 2012; Swanson et al., 2017). Cette capacité d'adaptation pourrait résulter du fonctionnement de microcircuits au niveau préfrontal qui sont régulés par des entrées dopaminergiques provenant de l'aire tegmentale ventrale (Lex & Hauber, 2010; Naneix et al., 2009).

Il ressort de ce survol de la littérature qu'il existe bien une hétérogénéité fonctionnelle du cortex préfrontal avec une partition dorso-ventrale du mur médian et un rôle privilégié pour le PL dans l'action dirigée vers un but.

Le cortex orbitofrontal

L'implication de l'OFC dans la représentation de la valeur a longtemps fait l'objet de controverses car la littérature fait état de résultats parfois contradictoires. Ainsi, la lésion de la partie ventrolatérale du cortex orbitofrontal (vlOFC) semble sans effet dans l'épreuve de dévaluation dans certaines études (Gourley et al., 2013; Ostlund & Balleine, 2007; Panayi & Killcross, 2018) tandis que des résultats opposés ont également été rapportés, y compris chez le primate (Fiuzat et al., 2017; Gremel et al., 2016; Gremel & Costa, 2013; Rhodes & Murray, 2013; Zimmermann et al., 2017). Ces derniers résultats sont de nature à remettre en cause le rôle privilégié de l'OFC dans les processus de prédiction (Ostlund & Balleine, 2007; Pickens et al., 2003) pour une conception plus large, dès lors qu'un registre flexible de la réponse comportementale est requis. Pour tester cette hypothèse spécifique, une étude récente de l'équipe a permis d'accréditer cette thèse pour ainsi résoudre ces ambiguïtés de la littérature. L'effet d'une inhibition transitoire de l'OFC par une approche pharmacogénétique a d'abord

été évalué en ayant recours à la version standard de l'épreuve de dévaluation instrumentale et dans ces conditions, cette manipulation n'a pas altéré la performance des animaux. En revanche, lorsque les contingences entre les deux actions et les récompenses qui leur sont associées ont été inversées (« reversal » : $A1 \rightarrow O1, A2 \rightarrow O2$; $A1 \rightarrow O2, A2 \rightarrow O1$), la même manipulation a alors produit un effet net, les animaux étant désormais insensibles à la procédure de dévaluation (Parkes et al., 2018). Ces résultats démontrent que l'OFC joue un rôle majeur dans la flexibilité de la réponse dirigée vers un but et sont de nature à expliquer les incohérences de la littérature qui pourraient être dues à des variations de protocoles comportementaux qui sollicitent plus ou moins le caractère flexible des choix opérés par les animaux.

Les régions préfrontales sont également sous l'influence de plusieurs systèmes de neuromodulation susceptibles d'exercer un effet profond sur les fonctions préfrontales. Pour l'OFC, c'est en particulier le cas des projections noradrénergiques en provenance du locus coeruleus (LC). Les résultats les plus récents de l'équipe indiquent en effet qu'une déplétion ou une inhibition pharmacogénétique de ces projections aboutit aux mêmes résultats que l'inhibition de l'OFC dans le protocole susmentionné, soit à altérer spécifiquement la capacité des rats à associer les nouvelles associations A-O lors de la phase d'inversion (Cerpa et al., 2023). Ces résultats indiquent ainsi un rôle important des projections noradrénergiques du LC en direction du vlOFC dans la mise à jour des associations dirigées vers un but chez le rongeur.

Le rôle de l'OFC a également été examiné chez le primate humain et non humain. La lésion de l'OFC chez le primate non humain produit également une incapacité spécifique à adapter le comportement en développant une réponse dirigée après une phase d'inversion des actions et des conséquences qui leur sont associées, sans altérer l'apprentissage initial (Izquierdo et al., 2004; Murray et al., 2015; Rhodes & Murray, 2013; Walton et al., 2010; West et al., 2011). Chez l'humain, la lésion du cortex préfrontal ventromédian (vmPFC) (qui correspond au moins pour partie à l'OFC) altère la mise en place d'une réponse dirigée vers un but lors de procédures de dévaluation (de Wit & Dickinson, 2009; Reber et al., 2017) et notamment après la phase d'inversion (Fellows & Farah, 2003). En complément, des études d'imagerie fonctionnelle ont montré un lien entre l'activité du cortex préfrontal ventromédian et l'encodage de la valeur des récompenses (Daw et al., 2006; Hampton et al., 2006; Kim et al., 2006).

D'une façon générale, il est donc clair que la représentation de la valeur est une dimension importante pour engager les fonctions de l'OFC, particulièrement lorsqu'une adaptation flexible du registre comportemental est nécessaire.

Néanmoins, l'OFC possède également un rôle lors d'une épreuve de dégradation des contingences. En effet, différentes études ont montré que des approches de perturbation au niveau du vOFC provoquent une insensibilité de la réponse après dégradation des contingences instrumentales (Gourley et al., 2013; Whyte et al., 2019; Zimmermann et al., 2017, 2018) même si ce déficit peut se résorber avec un entraînement supplémentaire durant la phase de dégradation (Zimmermann et al., 2017). Ce rôle de l'OFC a également été rapporté dans un paradigme comportemental qui implique des transitions entre choix routiniers (contrôle *habituel* de l'action) et actions dirigées avec une implication plus déterminante et spécifique pour ces dernières (Gremel & Costa, 2013).

Ainsi, l'OFC apparaît également comme une région préfrontale importante pour soutenir l'action dirigée. Son implication apparaît toutefois comme plus globale et subtile que celle du mur médian, dépendant également d'autres paramètres que les critères de représentation de la valeur ou de la contingence.

Le striatum

La partie postérieure du striatum dorsal (pDMS) joue également un rôle important dans la réponse dirigée vers un but. En effet, l'inactivation du pDMS durant la phase initiale de conditionnement produit une réponse indifférenciée entre les associations action-résultat dévaluée et non dévaluée lors du test du final (Corbit & Janak, 2010). De plus, la perturbation de l'activité des récepteurs NMDA (N-Methyl-D-Aspartate) au sein du pDMS (Yin, et al., 2005) ou bien de la voie de cascade de signalisation cellulaire qui lui est associée (Shiflett et al., 2010) altère l'encodage de la réponse dirigée vers un but. En complément, l'inactivation pharmacologique du pDMS durant le test final perturbe également la réponse dirigée (Yin et al 2005). Ces observations suggèrent un rôle permanent et fondamental du pDMS pour guider le choix sur la base de la valeur courante de l'action. De plus, des travaux récents ont démontré l'existence d'un circuit entre le PL et le pDMS important dans l'encodage des associations action-résultat ce qui n'est pas le cas concernant les projections partagées entre le PL et la partie ventrale du striatum (Hart et al., 2018).

D'une façon générale, les voies corticostriatales sont donc fondamentales pour l'expression de la réponse dirigée (Hart & Balleine, 2016; Singh et al., 2019).

Le thalamus

Plusieurs régions thalamiques sont également impliquées dans la représentation de la valeur du but. Les noyaux médiodorsal (MD), submédius (Sub) et parafasciculaire (Pf) contribuent au comportement dirigé vers un but en guidant les choix basés sur la valeur du but (Alcaraz, Naneix, et al., 2016; Alcaraz et al., 2018; Bradfield et al., 2013; Corbit et al., 2003; Fresno et al., 2019).

Tout comme pour la représentation de la valeur du but, le thalamus et en particulier le MD (Alcaraz et al., 2018; Corbit et al., 2003; Parnaudeau et al., 2015) et le Pf (Bradfield, et al., 2013) participent également à la représentation de la contingence instrumentale. Comme mentionné précédemment, les données de la littérature qui attestent du rôle du thalamus dans le comportement dirigé vers un but seront discutées plus tard dans le manuscrit dans une partie dédiée au thalamus (**Partie 2**).

• **Conclusions**

Ainsi, les données disponibles dans la littérature indiquent une contribution majeure des régions préfrontales dans le contrôle de l'action. L'OFC apparaît comme une région importante, susceptible d'assurer l'intégration de la représentation de la valeur ou de la contingence avec d'autres dimensions nécessaires pour résoudre un problème. Ainsi, cela augure d'un rôle important dans la capacité à prendre des décisions adaptées et exprimer un registre comportemental flexible. Loin d'un fonctionnement autonome et indépendant, les régions préfrontales sont au contraire richement connectées avec de nombreuses structures aussi bien corticales que sous-corticales. Nous allons maintenant aborder plus dans le détail le lien particulier qui existe entre le cortex préfrontal et le thalamus.

Partie 2 – Les circuits thalamocorticaux

1. Cortex préfrontal

Tout au long de notre vie, nous sommes confrontés à une variété de problèmes, plus ou moins complexes, que nous devons résoudre. La résolution de ces problèmes nécessite la mobilisation de fonctions exécutives qui correspondent à des processus cognitifs interdépendants comme la capacité à exercer une attention pour extraire les informations pertinentes de l'environnement, pour planifier et exécuter de façon flexible des stratégies orientées vers l'accomplissement d'un but (Friedman & Robbins, 2022; Miller & Cohen, 2001). Ces fonctions exécutives sont coordonnées par des circuits neuronaux qui s'étendent sur une grande partie du cerveau sous le contrôle du cortex préfrontal (PFC) qui est classiquement désigné comme le chef d'orchestre de ces processus cognitifs de haut niveau (Donoso et al., 2014). Le cortex préfrontal est composé d'un ensemble de régions néocorticales interconnectées qui envoient et reçoivent des projections de pratiquement tous les systèmes corticaux sensoriels et moteurs ainsi que de nombreuses structures sous-corticales.

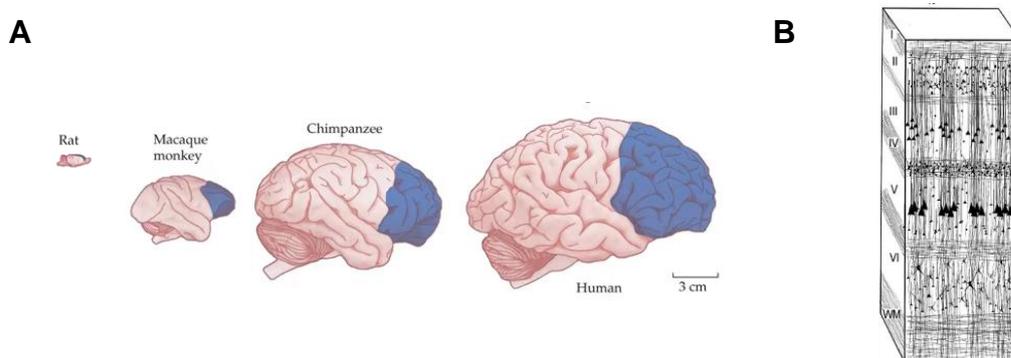


Figure 8. A. Représentation anatomique du cortex préfrontal chez différentes espèces. B. Représentation schématique de l'organisation des couches corticales au sein du cortex préfrontal. I : couche moléculaire ; II : couche granulaire externe ; III : couche pyramidale externe ; IV : couche granulaire interne ; V : couche pyramidale interne ; VI : couche polymorphe. (Adaptée de Semendeferi et al., 2002).

Chez le primate humain et non humain le cortex préfrontal se situe au niveau de la partie la plus antérieure du lobe frontal du cerveau qui regroupe le cortex préfrontal, prémoteur et moteur. Durant l'évolution, on assiste à une expansion remarquable de cette région néocorticale qui croît de façon considérable par rapport au reste du cerveau (**Figure 8A**), probablement en lien avec le développement progressif des fonctions exécutives et leur rôle grandissant chez les mammifères (Smaers et al., 2017) Le cortex préfrontal comprend plusieurs régions

néocorticales. De façon similaire à l'ensemble du néocortex, c'est-à-dire la zone la plus externe des hémisphères cérébraux présente chez les mammifères, le PFC se décompose en 6 couches cellulaires parallèles (**Figure 8B**) (Boretius et al., 2009).

- La **couche I** appelée aussi *couche moléculaire*, se compose d'axones organisés parallèlement à la surface corticale et de dendrites des neurones en provenance des couches plus profondes.
- La **couche II**, ou *couche granulaire externe*, contient une proportion importante de neurones pyramidaux, nommés ainsi car ils ont comme caractéristique d'avoir un corps cellulaire de forme triangulaire. Ces neurones possèdent un réseau dendritique très développé leur permettant de recevoir de nombreuses informations d'autres cellules nerveuses par la mise en place de synapses. Au sein de cette couche, ces neurones pyramidaux sont de petite taille et reçoivent principalement des afférences des autres régions corticales.
- La **couche III**, *couche pyramidale externe*, regroupe des cellules pyramidales de taille moyenne. Tout comme la couche II, cette couche reçoit de nombreuses afférences corticales et est également le départ de la majorité des efférences préfrontocorticales.
- La **couche IV** ou *couche granulaire interne*, est spécialement développée chez l'humain et correspond à la zone de projection principale des afférences du thalamus médiodorsal qui seront détaillées par la suite. Elle contient de façon majoritaire des cellules granulaires de très petite taille ainsi que quelques neurones pyramidaux. Cette couche IV granulaire fut initialement décrite au début du XXe siècle par le neurophysiologiste Korbinian Brodmann comme une caractéristique spécifique pour définir le cortex préfrontal (Brodmann, 1909). Cependant, cette définition se base exclusivement sur la cytoarchitecture et si on se tient à cette règle élimine la possibilité que cette région puisse exister chez des espèces moins évoluées et en particulier chez les rongeurs. En effet, chez le rongeur cette couche n'est pas différenciée, agranulaire et semble fusionnée avec la couche V.
- La **couche V** aussi dénommée *couche pyramidale interne*, contient un grand nombre de neurones pyramidaux de grande taille dont les dendrites apicales atteignent la couche la plus superficielle (couche I) et les axones projettent vers les structures sous-corticales. C'est dans cette couche que l'on commence à trouver des cellules sources d'une afférence de type *driver* vers le thalamus.

- Pour finir, la **couche VI**, *couche polymorphe*, contient également des neurones pyramidaux qui constituent la majeure source de projections vers le thalamus, et en particulier le MD (Gabbott et al., 2005).

Le cortex préfrontal se compose majoritairement de deux types cellulaires à savoir les neurones pyramidaux excitateurs glutamatergiques ainsi que les interneurons GABAergiques inhibiteurs. À la différence des neurones pyramidaux qui ont la capacité de projeter aussi bien localement que vers d'autres régions corticales et sous-corticales, les interneurons projettent uniquement de façon locale et leur fonction permet de réguler l'activité des cellules glutamatergiques. Différentes classes d'interneurones sont répertoriées selon des caractéristiques morphologiques (cellules de chandelier, ou en « double bouquet », moléculaires (expression des protéines de liaison calcique comme la parvalbumine, la calrétinine, la calbindine ou bien la somatostatine), électrophysiologiques (« fast spiking » c'est-à-dire qu'ils ont une durée de potentiel d'action très courte) mais aussi sur leur site d'action au niveau des neurones excitateurs (axone ou dendrite) (Condé et al., 1994; Lewis et al., 2005). Cette architecture traduit l'existence de micro-circuits corticaux dont l'activité est régulée grâce à différents acteurs.

Chez le rongeur, le PFC peut grossièrement se subdiviser en trois régions principales définissant une partie médiane mPFC, une partie ventrale et une partie latérale (**Figure 9**).

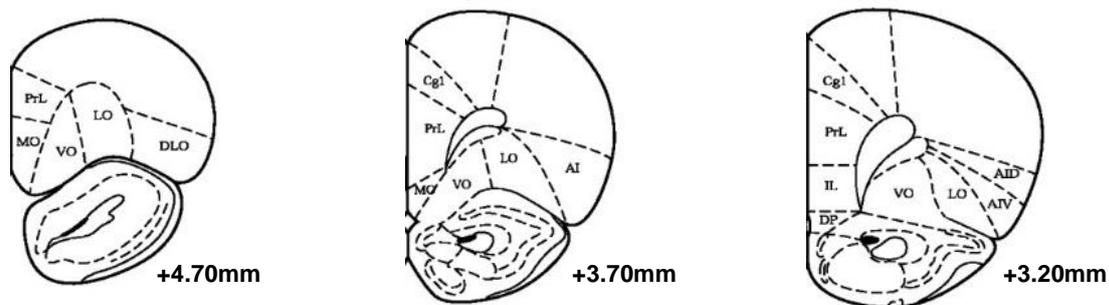


Figure 9. Subdivisions anatomiques des régions du cortex préfrontal chez le rat. Le PFC se subdivise en une partie médiane qui se compose dans l'axe dorso-ventral par le cortex cingulaire (Cg1), le cortex prélimbique (PL), le cortex infralimbique (IL) et le cortex orbitofrontal médian (MO). Une partie ventrale comprend la partie ventrale du cortex orbitofrontal (VO) et la région ventrolatérale (VLO). La partie latérale comprend généralement l'aire latérale (LO) ainsi que les parties ventrale (AIV) et dorsale (AID) du cortex insulaire agranulaire antérieur.

Dans cette partie, nous aborderons plus en détail le mPFC et l'OFC.

2. Le cortex préfrontal médian

Bien que les régions du cortex préfrontal médian (mPFC) chez le rat présentent des similitudes avec celles observées chez le primate non humain, il est compliqué d'établir une homologie stricte en raison de certaines particularités anatomiques qui n'apparaissent pas chez le rongeur, comme par exemple la présence d'une couche IV granulaire, mais également en raison de différences de terminologie (Laubach et al., 2018). Chez le rongeur, les termes prélimbique (PL) et infralimbique (IL) sont en effet courant pour décrire la partition dorsoventrale du mur médian tandis que chez le primate on a plutôt recours à la nomenclature de Brodmann. Ce débat renvoie en fait à une question de fond sur la possibilité d'établir des homologies entre rongeurs et primates. La proposition de Brent Vogt est de considérer l'ensemble du mur médian comme une région cingulaire (Vogt et al., 2013; Vogt & Paxinos, 2014) et donc d'adopter la terminologie de Brodmann. Selon cette perspective on peut distinguer une aire 32 et une aire 25, ce qui a été implémenté dans la 7^{ème} édition de l'atlas de Paxinos (**Figure 10**).

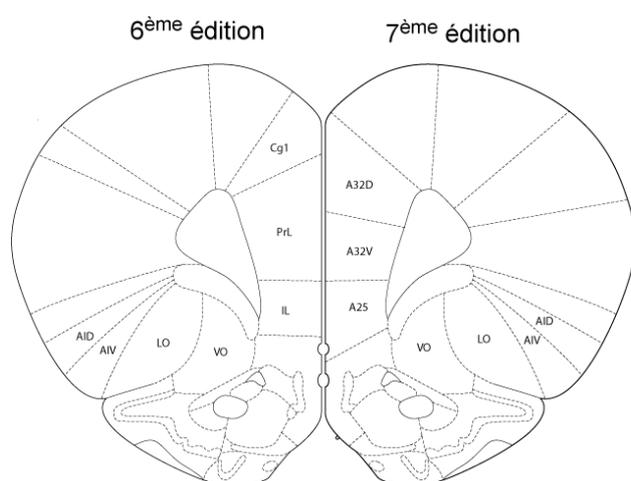


Figure 10. Comparaison des différentes terminologies utilisées pour désigner le mPFC chez le rongeur. Hémisphère gauche ancienne nomenclature (Paxinos & Watson, 6^e édition) et hémisphère droit nouvelle nomenclature (Paxinos & Watson, 7^e édition)

L'A32 se divise en une partie dorsale (A32d) et une partie ventrale (A32v) qui désigne respectivement les parties dorsale (y compris l'aire Cg1 dans la partie la plus rostrale) et ventrale du PL. L'A25 redéfinit la partie IL. Les aires cingulaires Cg1 et Cg2 sont redéfinies respectivement en tant que A24b dorsalement et A24a ventralement (Franklin & Paxinos, 2019; Paxinos & Watson, 2014). L'étude de la cytoarchitecture et de la distribution de certains récepteurs indique que les aires A32d, A32v et A24 sont anatomiquement homologues aux parties respectivement pré-génueales et sub-génueales de l'A32 et de l'A24 de l'ACC du Primate (Vogt et al., 2013; Vogt & Paxinos, 2014) Par ailleurs, des similarités anatomiques concernant l'A25 ont également été trouvées chez le rongeur et le primate (Alexander et al., 2019; Heilbronner et al., 2016).

Un effort substantiel a donc été entrepris dans le but d'homogénéiser les terminologies du PFC à la fois chez l'humain et le primate non-humain (Petrides et al., 2012) et chez le rongeur (Heilbronner et al., 2016; Laubach et al., 2018; Vogt et al., 2013; Vogt & Paxinos, 2014). Malgré tout, il reste difficile de s'affranchir complètement de la terminologie PL/IL car une grande majorité des études chez le rongeur ont employé ces termes. Néanmoins, afin de prendre en compte les nouvelles données concernant l'A32 mais également de données antérieures concernant la distinction dorso-ventrale du mPFC, il est courant d'utiliser des termes génériques tels que le PFC dorsomédian (dmPFC) qui désigne globalement le Cg1 et le PL dorsal, ainsi que le terme PFC ventromédian (vmPFC) qui regroupe le PL ventral et l'IL.

3. Le cortex orbitofrontal

Chez le rongeur, l'OFC est uniquement agranulaire et l'ensemble de ses sous-régions constituent à titre de comparaison le tiers de la partie caudale de l'OFC du primate non humain et relativement moins pour l'Homme (Price, 2007). Classiquement, l'OFC du rat peut se subdiviser en 5 sous-régions selon un axe médio-latéral : MO, VO, VLO, LO, DLO (Ray & Price, 1992; Van De Werd & Uylings, 2008) (**Figure 11**).

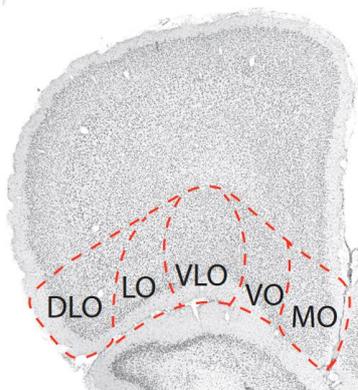


Figure 11. Délimitation anatomique des sous-régions du cortex orbitofrontal. DLO : partie dorsolatérale ; LO : partie latérale ; VLO : partie ventrolatérale ; VO : partie ventrale ; MO : partie médiale. (Adaptée de Vertes et al., 2023).

Une étude récente s'est intéressée à la connectivité préfronto-striatale et a établi des homologies entre rat et primate. Les auteurs ont notamment dissocié le MO (mOFC chez le primate) de la partie ventrale et latérale de l'OFC (i.e. VO/LO chez le rongeur ; OFC central/latéral chez le primate), les projections du MO vers le striatum se rapprochant plus de celles du PL (Heilbronner et al., 2016), ce qui pose la question de savoir si le MO ne serait pas fonctionnellement davantage lié au mur médian du cortex préfrontal. Néanmoins, il a également été fait état de nombreuses projections vers d'autres régions préfrontales qui sont similaires entre le MO et le VO (Hoover & Vertes, 2007, 2011). La sous-région ventro-latérale de l'OFC

(VLO) qui se situe entre le VO et le LO n'est pas représentée dans l'atlas de Paxinos & Watson alors que bien identifiée chez le rat (Van De Werd & Uylings, 2008) . De plus, cette région est fortement interconnectée avec le noyau submedius du thalamus qui sera décrit plus tard dans le manuscrit (Kuramoto et al., 2017; Tang et al., 2009; Vertes et al., 2023). Par conséquent, il existe une dissociation selon un gradient médio-latéral d'un point de vue anatomique (Price, 2007; Vertes et al., 2023) et fonctionnel (Izquierdo, 2017) au sein de l'OFC chez le rongeur.

Tous les mammifères ont une aire cérébrale qui possède des équivalences avec l'OFC en terme de connectivité anatomique avec les autres régions du cerveau (Rudebeck & Rich, 2018). L'OFC est un centre intégrateur qui reçoit de nombreuses informations sensorielles concernant les états internes de l'individu (soif, faim) et possèdent de nombreuses connexions avec les structures sous-corticales et temporales lui permettant de jouer un rôle important dans la modulation motivationnelle, émotionnelle et du comportement social. En effet, les personnes souffrant de dommages au niveau de l'OFC présentent typiquement des altérations de l'humeur avec une tendance à développer des traits impétueux. En 1868, le médecin John Harlow décrit le comportement inflexible et erratique du célèbre contremaitre de chemin de fer Phineas Gage qui a reçu une barre de mine dans le lobe frontal dont l'OFC. À la suite de cet accident, il est devenu en effet asocial, d'humeur changeante et colérique. De plus, il éprouve des difficultés à suivre un objectif. Depuis, de nombreuses études ont révélé l'importante contribution de l'OFC dans les processus cognitifs de haut niveau, contribution qui est conservée chez plusieurs espèces (Barreiros et al., 2021).

3.1. Connectivité de l'OFC

Dans cette partie, nous relaterons l'ensemble de la connectivité anatomique de l'OFC chez le rongeur.

- **Afférences**

L'OFC reçoit des afférences corticales de toutes modalités sensorielles (Murphy & Deutch, 2018; Ongür & Price, 2000). De plus, l'OFC reçoit également de nombreuses afférences provenant de régions sous-corticales telles que l'amygdale, du thalamus, des neurones dopaminergiques du mésencéphale (Krettek & Price, 1977; McDonald, 1998; Murphy & Deutch, 2018; Ongür & Price, 2000). En particulier, le MD projette vers l'ensemble des subdivisions de l'OFC (Alcaraz et al., 2016a; Barreiros et al., 2021). C'est également le cas du thalamus submédian (Alcaraz et al., 2016a; Tang et al., 2009). En effet, les segments central et médial du MD projettent en direction de la partie latérale (LO) de l'OFC alors que le segment latéral est connecté à la partie ventrale de l'OFC (VO). La partie ventrolatérale de l'OFC (VLO) reçoit quant à elle des projections provenant du segment latéral du MD. La partie médiale (MO) reçoit ses principales afférences thalamiques de la portion dorsocentrale du MD.

- **Efférences**

Hoover et Vertes ont rapporté que les divisions VO et MO de l'OFC sont réciproquement connectés et envoient une densité importante de fibres en direction des mêmes régions cérébrales à savoir le cortex cingulaire antérieure, le mPFC (PL et IL) mais également le noyau caudé-putamen, le MD, l'hypothalamus latéral, la plupart des aires hippocampales, la substance noire et l'aire tegmentale ventrale (Hoover & Vertes, 2011). Cependant, il existe également des différences notables puisque le MO projette de façon plus importante vers l'amygdale (BLA et noyau central) et le noyau accumbens comparé au VO qui ne partage aucune connexion avec cette structure. De façon générale, le MO projette plus vers les structures limbiques que le VO.

Un nombre faible d'études s'est intéressé aux projections corticothalamiques entre l'OFC et le MD. Toutes les subdivisions de l'OFC projettent vers le MD (Groenewegen, 1988; Ray & Price, 1992). En effet, une étude récente de l'équipe de Vertes décrit des projections importantes du VO, VLO et LO vers le segment central du MD (MDc) (Vertes et al., 2023). Les subdivisions DLO et MO projettent massivement vers le segment médial du MD (MDm). A l'inverse, le segment latéral reçoit moins de projections et principalement du VLO.

3.2. Fonctions de l'OFC

L'OFC est en soi une région complexe dont l'hétérogénéité fonctionnelle est toujours activement discutée (Panayi & Killcross, 2018), ce qui bien sûr est une source de confusion possible pour synthétiser les données disponibles, qui ne sont pas toujours assez précises quant à l'identité anatomique précise de la région de l'OFC étudiée (Barreiros et al., 2021). L'hétérogénéité fonctionnelle au sein des différentes régions de l'OFC a été considérée dans plusieurs revues récentes (Izquierdo, 2017; Wallis, 2011) et nous nous limiterons ici à un bref survol de l'évolution des principales conceptions relatives aux fonctions globales de cette région.

- **Flexibilité comportementale**

Historiquement, le rôle de l'OFC a d'abord été envisagé comme déterminant pour la flexibilité comportementale. De nombreuses études ont en effet rapporté le rôle essentiel de cette région quand le sujet doit modifier une réponse comportementale établie afin de s'adapter à de nouvelles contingences (le plus typiquement, lors de *reversal*). Les expériences menées chez le rongeur sont ainsi relativement unanimes pour établir qu'une perturbation fonctionnelle de l'OFC produit des difficultés d'adaptation lors de diverses formes d'épreuves de *reversal* (Boulougouris et al., 2007; Chase et al., 2012; Chudasama et al., 2003; Chudasama & Robbins, 2003; Eagle et al., 2008; Hervig et al., 2020; Izquierdo et al., 2004, 2017; Kim & Ragozzino, 2005; McAlonan & Brown, 2003; Parkes et al., 2018; Tait & Brown, 2007). Les déficits après dommages de l'OFC lors des tâches de *reversal* se traduisent le plus souvent par un niveau de persévération important comparé à une situation contrôle, signe que c'est bien le caractère flexible du registre comportemental qui est affecté. Chez le singe, il y a également de nombreuses données indiquant que la lésion de l'OFC provoque une inflexibilité comportementale (Butter et al., 1963; Clarke et al., 2008; Dias et al., 1997; Izquierdo et al., 2004; Jones & Mishkin, 1972; Kolb, 1984; Machado & Bachevalier, 2007). Chez l'humain, les données disponibles sont là encore en accord avec cette interprétation, les sujets pouvant généralement apprendre de nouvelles épreuves ou de nouvelles règles mais sont en difficulté quand un changement requiert une adaptation de la stratégie de réponse (Fellows & Farah, 2003; Hornak et al., 2004; O'Doherty et al., 2001).

Ainsi, les données sont univoques du rongeur à l'humain et montrant sans ambiguïtés que des dommages au niveau de l'OFC sont invariablement associés à une diminution de la

flexibilité comportementale, sans forcément compromettre des apprentissages simples, dans des conditions stables.

- **Prédictions, attentes**

Au-delà de ce rôle général dans la capacité à assurer le registre flexible du comportement, le rôle de l'OFC a également été envisagé dans un cadre associatif intimement lié aux liens entre des événements signifiants. Il a ainsi été proposé de façon relativement précoce que l'OFC jouerait un rôle particulièrement important dans la capacité à encoder le lien entre des stimuli et les conséquences qui leur sont associées pour guider le choix des sujets (pour revue Balleine & Ostlund, 2007). Plus spécifiquement, il a été proposé que l'OFC soit particulièrement important pour encoder l'attente escomptée d'un événement (*expected outcome*), en relation avec le but (Balleine et al., 2011; McDannald et al., 2014). Selon cette conception, l'OFC est particulièrement important pour représenter la récompense attendue, en tenant compte de ses attributs sensoriels spécifiques (Ogawa et al., 2013; Takahashi et al., 2013). Cette conception a beaucoup été popularisée par l'équipe de Geoffrey Schoenbaum par des approches électrophysiologiques permettant de mettre en évidence des activités anticipatrices au sein de l'OFC (Schoenbaum et al., 1998; Wallis & Miller, 2003). Cette activité anticipatrice de l'OFC liée à l'identité de la récompense escomptée davantage qu'à sa valeur a été rapportée du rongeur à l'humain (O'Doherty, 2007; Rolls, 2000; Schoenbaum et al., 2006; Sul et al., 2010; Wallis, 2007; Zhou et al., 2021).

Ainsi, le rôle global de l'OFC, initialement attribué à la capacité à générer une réponse comportementale peut aussi se concevoir comme la capacité à guider le choix sur la base des conséquences attendues. Si le sujet ne peut former une représentation claire de son attente, le choix sera nécessairement inadapté lorsque les conditions deviennent changeantes.

- **États, cartes cognitives et inférences**

La conception du rôle de l'OFC continue d'évoluer vers un cadre caractérisé par un plus haut niveau d'abstraction. La capacité à représenter le but escompté des neurones de l'OFC implique en effet une contribution de cette région à un mode particulier du contrôle de l'action qui repose sur la considération consciente et délibérée de l'ensemble des options disponibles et des relations causales entre les différentes étapes nécessaires pour atteindre le but. C'est donc une contribution qui repose sur des inférences rendues possibles par une représentation complète du monde, soit dite *model-based* (McDannald et al., 2012), par opposition à un simple codage

des valeurs perceptibles de chaque action possible sans nécessairement spécifier les liens causaux entre ces actions (*model-free*). Cette conception met donc en avant le rôle de l'OFC dans la capacité à générer des inférences à partir des options disponibles (*tree-search*, Daw & Dayan, 2014). Nous reviendrons sur ces concepts dans la dernière partie de cette introduction.

Ces considérations ont abouti à une conception actuelle assez largement répandue qui prête à l'OFC un rôle important dans la capacité à représenter les éléments signifiants. Plusieurs terminologies ont été utilisées pour rendre compte de ce concept, des *états* (Bradfield & Hart, 2020; Wilson et al., 2014) à la carte cognitive (Behrens et al., 2018; Wikenheiser & Schoenbaum, 2016) mais l'idée demeure la même, à savoir que l'OFC permet fondamentalement d'accéder à un espace mental dans lequel l'agent va pouvoir effectuer des inférences et formuler des attentes pour orienter ses choix. De façon intéressante, un parallèle est souvent fait avec l'hippocampe qui est une région clé pour assurer des stratégies d'orientation spatiale flexible en raison de sa capacité à représenter de façon riche et détaillée l'environnement (Behrens et al., 2018; Wikenheiser & Schoenbaum, 2016). De la même manière, l'OFC permet donc de spécifier dans un espace abstrait de multiples relations entre les éléments pertinents pour envisager de façon flexible une stratégie visant à un objectif bien identifié (Boorman et al., 2021).

4. Thalamus

4.1. Généralités

Le terme *thalamus* (provient du grec θάλαμος "thamos", qui signifie "chambre nuptiale") doit son origine au médecin Galien qui après dissection du nerf optique le définissait comme une couche optique durant l'antiquité. Il faudra attendre l'anatomiste Mondino da Luzzi au 13^{ème} siècle pour avoir la première description du thalamus. Cette structure cérébrale située dans la partie dorsale du diencephale est remplie de matière grise et se distingue par sa cinquantaine de noyaux qui lui confèrent une riche diversité fonctionnelle.

Historiquement, les noyaux thalamiques sont divisés selon des critères histologiques divisant les noyaux antérieurs, médians contenant le MD, latéraux, ventraux, intralaminaires, de la ligne médiane et postérieurs contenant le pulvinar et les noyaux géniculés médians et latéraux (**Figure 12**) (Jones, 2002; Roy et al., 2022).

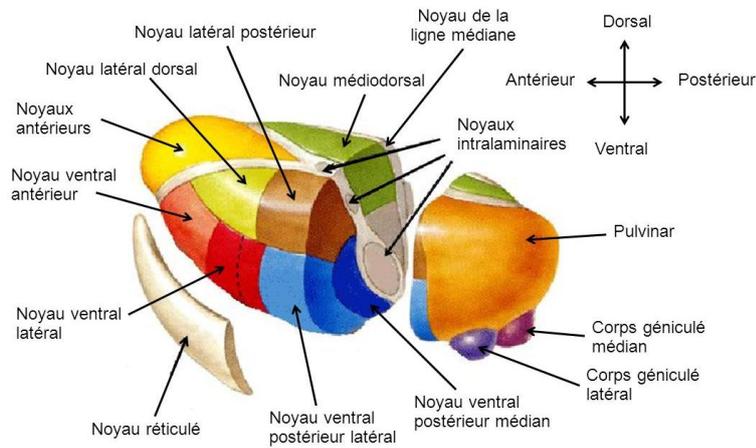


Figure 12. Représentation anatomique des différents noyaux thalamiques.

Chez le rongeur, seuls les neurones excitateurs glutamatergiques composent les noyaux thalamiques à la différence des primates qui possèdent des interneurons inhibiteurs GABAergiques locaux (Arcelli et al., 1997). C'est une propriété particulière du thalamus qui a des conséquences fonctionnelles au niveau des circuits thalamocorticaux et sur lesquels nous reviendrons ultérieurement (Halassa & Kastner, 2017). Malgré l'absence d'inhibition locale chez le rongeur, deux sources inhibitrices externes sont présentes : le noyau réticulaire thalamique (TRN) (**Figure 13**) qui forme une « coquille » de neurones GABAergiques tout autour des noyaux thalamiques (Pinault, 2004) et le système inhibiteur extra-thalamique (Halassa & Acsády, 2016). Le rôle important du TRN dans les processus attentionnels et la cognition sera abordé largement à l'occasion d'un article de synthèse pour lequel j'ai contribué (Wolff et al., 2021, voir **Partie 3 - Circuits thalamocorticaux, Publication 2**).

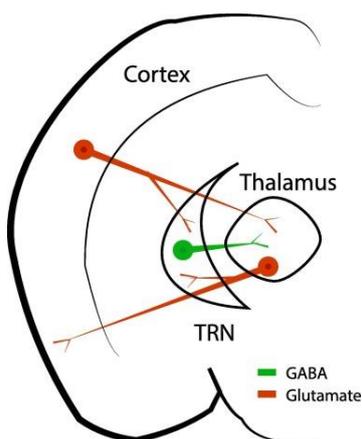


Figure 13. Représentation anatomique des sources excitatrices et inhibitrices du thalamus chez le rongeur. Le noyau thalamique réticulaire (TRN) est la source majeure d'inhibition pour les noyaux thalamiques. Il est notable qu'il y a du *branching* aussi bien des voies thalamocorticales que corticothalamiques vers le TRN (voir **Publication 2** pour une discussion de cette organisation fonctionnelle). (Adaptée de Gerardo & Manuel, 2020).

A l'origine, le rôle du thalamus était principalement conçu comme une structure-relai chargée de fournir des informations sensorielles topographiques précises au cortex. Selon une telle conception, l'essentiel du traitement intégratif se déroule au niveau cortical. Aujourd'hui, il a été démontré qu'il existe de fortes interactions bidirectionnelles entre le thalamus (et de

nombreuses autres structures sous-corticales) et les régions corticales. De plus, seule une faible proportion du thalamus fait l'objet d'entrées sensorielles sous-corticales (Sherman, 2016). Désormais, de nombreuses études indiquent au contraire une contribution majeure des noyaux thalamiques dans les fonctions cognitives d'ordre élevé (Aggleton & Brown, 1999; Sherman, 2007; Wolff & Vann, 2019).

4.2. Le thalamus médiodorsal

4.2.1. Anatomie du MD

Le thalamus médiodorsal (MD) se situe au niveau de la partie dorsomédiane du thalamus et il se présente comme l'un des noyaux le plus large chez le rongeur, avec un développement tout aussi important chez le primate et l'humain. Chez le rongeur, le MD est subdivisé en trois segments incluant le segment médian (MDI), central (MDc) et latéral (MDl) (Mitchell & Chakraborty, 2013). Chez le primate, ce noyau se situe juste au-dessus du tronc cérébral entre les ventricules gauche et droit et le troisième ventricule. Cette structure est subdivisée de façon cytoarchitecturale en quatre segments à savoir la subdivision *magnocellulaire* (MDmc) qui correspond à la partie la plus rostrale et médiale, la subdivision *parvocellulaire* (MDpc) qui définit la partie centrale et les subdivisions *densocellulaire* (MDdc ; partie caudale) et *pars multiforms* (MDmf, partie rostrale) qui appartiennent à la partie latérale du MD (Mitchell, 2015; Perry et al., 2021) (**Figure 14**).

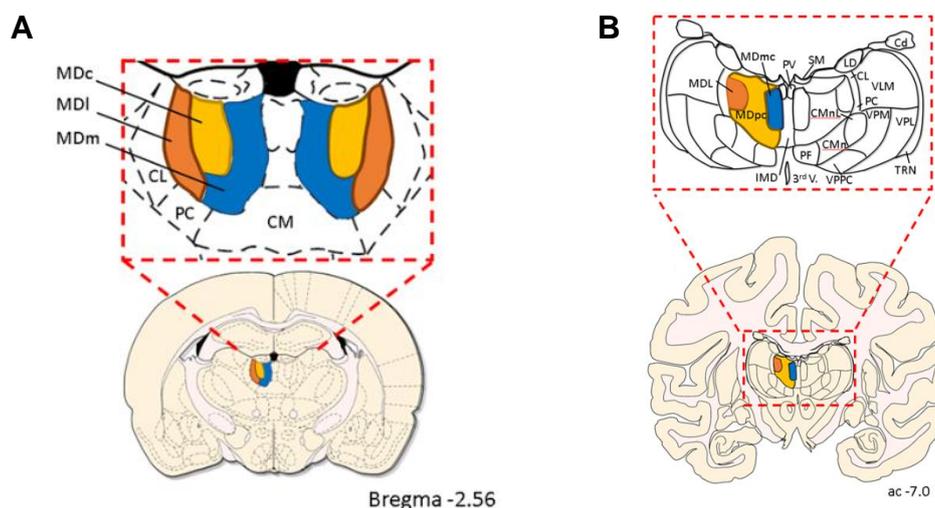


Figure 14. Les subdivisions anatomiques du MD chez le rongeur (A) et chez le primate (B). (A) MDc : segment central du MD ; MDl : segment latéral ; MDm : segment médian. (B) MDmc : segment magnocellulaire ; MDpc : subdivision parvocellulaire ; MDdc : subdivision densocellulaire. (Adaptée de Perry et al., 2021).

Il est possible d'identifier une relative homologie anatomique entre le rongeur et le primate. Ainsi, la partie MDmc présente chez le singe correspondrait au MDm présent chez le rat, la partie MDpc au MDc et les parties MDdc et MDmf auraient une équivalence avec le MDl (Georgescu et al., 2020) (**Figure 15**).

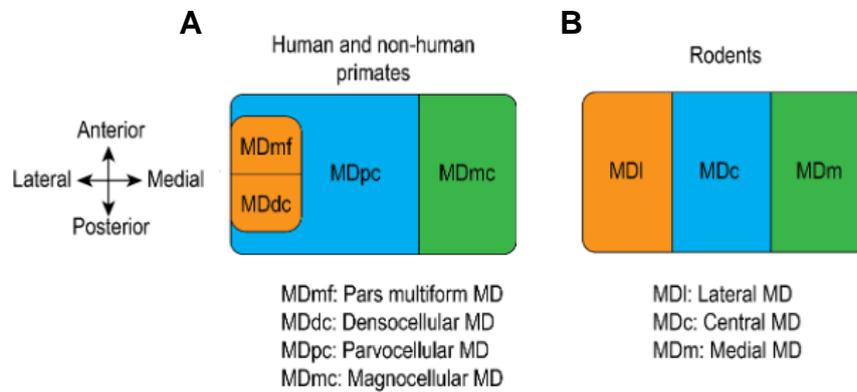


Figure 15. Représentation graphique des homologies anatomiques présentes au sein des divisions du MD chez le primate (A) et chez le rongeur (B). (Adaptée de Georgescu et al., 2020).

4.2.2. Connectivité du MD

- **Afférences**

Le MD innerve largement l'ensemble du cortex préfrontal et chaque segment du MD fait l'objet de projections relativement spécifiques. Les afférences provenant du PL, des ganglions de la base et du tronc cérébral innervent principalement le MDl. Le segment MDc est innervé par l'OFC ainsi que par des afférences sensorielles spécifiques provenant du cortex piriforme et le tubercule olfactif. Le MDm est lui innervé par l'IL et un ensemble de structures limbiques telles que le noyau accumbens, le BLA et l'aire tegmentale ventrale (Groenewegen, 1988). Ces observations sont retrouvées chez le primate chez qui le MDmc reçoit également des afférences excitatrices en provenance de l'amygdale, de l'OFC et du vmPFC (Aggleton & Mishkin, 1983; Goldman-Rakic & Porrino, 1985; Mitchell & Chakraborty, 2013; Ray & Price, 1992; Russchen et al., 1987).

Le MD reçoit également de nombreuses afférences inhibitrices en provenance du TRN (Jones, 2002; Zikopoulos & Barbas, 2012) et notamment de la part de toutes les divisions du TRN ce qui est une caractéristique du MD chez le primate non retrouvée pour les autres noyaux thalamiques qui interagissent seulement avec des divisions spécifiques du TRN (Barbas et al., 2013). Chez le rongeur, le TRN projette vers le MD de façon topographique. La partie rostrale du TRN projette vers la partie rostrale du MD alors que les parties caudale et ventrale du TRN projettent vers la partie caudale du MD (Groenewegen, 1988).

- **Efférences**

Chez le rongeur et le singe, le MD et le PFC partagent de nombreuses connexions réciproques. En effet, les efférences en direction du PFC sont organisées de façon symétrique aux afférences. Chez le primate, le MDmc se connecte préférentiellement à l'OFC, le MDpc au PFC dorsolatéral et le MDdc aux régions postéro-latérales (Phillips et al., 2021). Chez les rongeurs, il y a une organisation topographique avec un gradient médiolatéral thalamique qui est à l'origine d'un gradient ventrodorsal cortical sur le mur médian : le MDm innerve le vmPFC tandis que le MDl innerve plutôt le dmPFC. Le MDc, quant à lui, est largement relié à l'OFC (Alcaraz et al., 2016a; Murphy & Deutch, 2018; Schmitt et al., 2017).

4.2.3. Fonctions du MD

D'une façon générale, le cortex préfrontal a historiquement été défini comme la région du cortex qui fait l'objet de projections thalamiques issues principalement du thalamus médiodorsal (Rose & Woolsey, 1948). Il en découle qu'un critère de proximité fonctionnelle a souvent orienté les recherches, pour faire écho à ce critère de connectivité anatomique. Par conséquent, le rôle du MD a souvent été considéré selon les grandes fonctions classiquement associées au cortex préfrontal et il y a une littérature relativement abondante et parfois controversée qui a trait au rôle du MD dans la mémoire de travail, les processus attentionnels et la prise de décision.

- **La mémoire de travail**

Chez l'animal, la mémoire de travail est souvent réduite à une conception assez simple selon laquelle elle représente l'information pertinente à retenir pour une durée limitée, typiquement la réalisation d'un essai unique, ce qui bien sûr contraste avec la conception classique de la mémoire de travail envisagée comme un système complexe comportant une composante exécutive et une composante proprement mnésique (Baddeley & Hitch, 1974; Cowan, 2014). Il en découle que le type d'épreuve et leur complexité diffèrent grandement entre primate et rongeur ce qui va nécessairement impacter sur les bases neurales envisagées. Dans cette partie nous allons passer en revue les données disponibles chez le rongeur.

La mémoire de travail est presque systématiquement abordée chez le rongeur par des épreuves d'alternance, typiquement dans un labyrinthe en T. Dans la version la plus standard de cette épreuve, les animaux doivent d'abord visiter le seul bras qui leur est accessible au cours d'un essai dit forcé (*sample run*). Ensuite, deux bras sont disponibles et les animaux doivent visiter l'un d'entre eux pour obtenir une récompense, selon la règle retenue (le bras différent si c'est

une règle de non-appariement, *non-matching-to sample* ; ou le même bras si c'est une règle d'appariement, *matching-to-sample*). Le plus souvent c'est la règle de non-appariement qui est utilisée, qui repose sur la tendance naturelle des animaux à considérer des éléments nouveaux (Aggleton & Nelson, 2015). De façon importante, l'introduction d'un délai de plusieurs secondes entre le *sample* et le *test run* est nécessaire pour véritablement solliciter la mémoire de travail (le paradigme le plus courant est donc une épreuve de *delayed non-matching-to-sample*). L'utilisation de ce paradigme a permis de recueillir un éventail de données assez large qui n'est pas exempt de contradictions selon l'espèce considérée (rat ou souris).

Chez le Rat, les données semblent assez claires et l'approche lésionnelle classique a systématiquement démontré une absence d'effets dans cette épreuve même lorsque des délais longs sont inclus (Alcaraz et al., 2016b; Hunt & Aggleton, 1998; Mitchell & Dalrymple-Alford, 2005; Neave et al., 1993). Des études récentes menées chez la souris et reposant sur des approches pharmaco- et opto-génétiques suggèrent au contraire que le MD pourrait jouer un rôle crucial dans la mémoire de travail (Bolkan et al., 2017; Parnaudeau et al., 2013). Plusieurs éléments peuvent rendre compte de ces différences. Tout d'abord, les rongeurs peuvent utiliser des stratégies distinctes pour résoudre la tâche en s'appuyant sur des indices allocentrique, egocentrique ou directionnel (Aggleton & Nelson, 2015; Dudchenko, 2001) et il est possible qu'une utilisation différente de ces stratégies soit à l'œuvre dans ces espèces dont certaines seraient davantage sensibles à une perturbation du fonctionnement du MD. D'autre part, les méthodes modernes de perturbation reposent sur la diffusion de vecteurs viraux dans les régions d'intérêt avec un risque d'affecter également les régions voisines. Il est dans ces conditions difficile chez la souris d'éviter totalement d'affecter le thalamus antérieur, qui est une région absolument critique pour réaliser cette épreuve (Aggleton & Nelson, 2015; Alcaraz et al., 2016b; Wolff et al., 2015a). De fait, l'acquisition de l'épreuve est également perturbée dans l'une de ces études ce qui est un élément qui va en ce sens (Parnaudeau et al., 2013).

Ainsi, l'ensemble des données disponibles chez le rongeur ne permet pas d'établir avec certitude une implication du MD dans l'épreuve d'alternance renforcée. Il reste envisageable que le MD puisse avoir une contribution sur les aspects exécutifs de la mémoire de travail que l'on peut envisager également par l'étude de l'attention sélective ou de prise de décision.

- **Prédiction et Attention sélective**

D'une façon générale, le MD semble important pour extraire d'une multitude de stimuli environnementaux les éléments les plus pertinents qui présentent un intérêt immédiat pour le

sujet (Wolff et al., 2015a). Ainsi, le MD va pouvoir jouer un rôle important dans de nombreuses situations d'apprentissage comme des épreuves de discrimination reposant sur de multiples modalités sensorielles (Courtiol & Wilson, 2016; Marton et al., 2018; Wolff, et al., 2015). Dans cette section, nous examinerons plus particulièrement le rôle de cette région thalamique dans la capacité à utiliser des stimuli environnementaux pour résoudre un problème.

Le rôle du MD dans la capacité à attribuer ou modifier la valeur prédictive d'un stimulus a été relativement peu étudié, c'est ce qui a motivé la première contribution expérimentale de mon travail doctoral qui sera explicité par **la publication 1**. Chez le rat, une lésion du MD ne semble pas empêcher la formation de nouvelles associations entre des stimuli prédictifs et des événements lors d'un conditionnement appétitif. En revanche, il semble que la réponse adaptative soit altérée lorsque la contingence entre le stimulus et la récompense qui lui est associée est dégradée (Ostlund & Balleine, 2008). Cependant, durant cette étude, l'animal avait la possibilité de guider son choix sur des contingences aussi bien pavloviennes qu'instrumentales, ce qui permet simplement d'identifier un rôle important pour cette région dans des situations complexes. De la même façon, lorsque des animaux porteurs d'une lésion du MD sont soumis à une épreuve de dévaluation dans un labyrinthe, mobilisant ainsi encore une fois différents types de contingences, il y a bien un déficit pour adapter le choix (Alcaraz, et al., 2016).

Plus récemment, l'inspiration d'une tâche multimodale visuelle/auditive mise au point par le laboratoire de Bob Wurtz au début des années 2000 (McAlonan et al., 2006), a conduit au développement d'une tâche d'attention dirigée. Dans cette épreuve de choix forcé à deux alternatives, une souris doit choisir entre un stimulus cible visuel ou auditif à chaque essai afin de recevoir une récompense. Au début de l'essai, un indice indique à l'animal la règle à considérer (choisir l'indice visuel ou auditif). L'indice varie d'un essai à l'autre, pour s'assurer que l'animal adopte une stratégie de sélection sensorielle basée sur cet indice, ce qui a été confirmé par une approche de modélisation (Rikhye et al., 2018). Cette épreuve dépend bien de l'intégrité fonctionnelle du dmPFC mais également de celle du MD (Schmitt et al., 2017), surtout lorsque le « bruit » de l'environnement est augmenté (Mukherjee et al., 2021). De façon intéressante, cette approche comportementale a également permis d'établir un rôle important pour le MD pour maintenir au niveau cortical la représentation de la règle à suivre pendant toute la durée de l'essai, une propriété éminemment exécutive. Ce rôle du MD dans la capacité à identifier ou à changer de règle dans une épreuve complexe a récemment été confirmé pour l'épreuve standard pour évaluer les capacités attentionnelles (*attentional set-shifting*, Birrell &

Brown, 2000) montrant que le MD est particulièrement important pour s'adapter à des changements de dimension (Ouhaz et al., 2022).

- **Prise de décision**

Plusieurs études ont permis d'établir un rôle pour le MD dans la capacité à contrôler l'action dirigée vers un but. Tandis que la lésion du MD n'affecte pas l'acquisition instrumentale initiale, les rats présentent typiquement un déficit lors du test faisant suite à une phase de dévaluation par satiété sélective (Alcaraz et al., 2016b; Bradfield, 2013; Corbit et al., 2003). Les animaux sont sensibles à la dévaluation, ont un niveau de motivation qui semble globalement préservé mais présentent une réduction du taux de réponse pour les deux options disponibles (dévaluée et non dévaluée), suggérant donc un déficit de nature associative (généralisation). De façon similaire, la réponse adaptative est perturbée chez le singe consécutivement à une lésion du MD, même lorsqu'il n'y a pas de déficit dans l'acquisition initiale, pourtant typiquement plus complexe chez le primate (Baxter, 2013; Chakraborty et al., 2019; Izquierdo & Murray, 2010; Mitchell et al., 2007). Enfin, une perturbation a également été rapportée dans des études utilisant des interventions temporaires, aussi bien chez le rongeur que le primate (Fisher et al., 2019; Parnaudeau et al., 2015; Wicker et al., 2018). L'ensemble de ces données suggère donc un rôle majeur pour le MD dans la capacité à effectuer un choix contrôlé.

Au vu des nombreuses connexions que partagent le MD et le PFC et de ces similitudes fonctionnelles entre le MD et le mPFC, il a été envisagé qu'une coopération fonctionnelle puisse être à l'œuvre entre ces régions. Une approche de déconnexion fonctionnelle par des lésions unilatérales et contralatérales du MD et du PL a permis de montrer que les rats qui ont subi cette intervention ne sont en effet plus sensibles à la dévaluation (Bradfield et al., 2013). Là encore, un effet similaire a été rapporté chez le primate (Browning et al., 2015). Pour mieux appréhender les bases de ces interactions fonctionnelles entre MD et mPFC, une approche pharmacogénétique conditionnelle a été entreprise pour inhiber de façon sélective les voies thalamocorticales ou corticothalamiques qui connectent ces deux régions en manipulant l'activité de neurones corticaux ou thalamiques sélectionnés par leur connectivité spécifique (Alcaraz et al., 2018; Morceau et al., 2019). De façon intéressante, une dissociation fonctionnelle partielle a été observée. Alors que les deux voies sont nécessaires pour faire un choix en fonction de la valeur (dévaluation), seule la voie thalamocorticale semble nécessaire pour faire un choix en fonction de la contingence (dégradation) (Alcaraz et al., 2018). Ainsi les deux attributs de l'action dirigée sont supportés par des voies anatomiques au moins

partiellement dissociables, ce qui souligne l'importance fonctionnelle de la direction des informations et indique un niveau supplémentaire de complexité dans l'organisation des circuits thalamocorticaux (Wolff & Vann, 2019).

Au final, le MD apparaît bien comme une structure qui semble jouer un rôle important dans de nombreuses fonctions exécutives et c'est une caractéristique qui semble largement conservée dans le phylum.

5. Circuits thalamocorticaux

La majorité des connaissances que nous avons sur le monde qui nous entoure et de nous-même dépend de la coopération entre les aires corticales et les aires sous-corticales. En effet la plupart des informations externes arrivent au cortex par l'intermédiaire du thalamus (Jones, 1985). Le thalamus étant l'afférence majeure du cortex, cette structure sous-corticale va relayer les informations sensorielles provenant de la périphérie en direction des régions corticales. Cependant, les échanges entre ces deux régions ne sont pas unidirectionnels. Des études récentes démontrent que même si les voies afférentes primaires qui font synapse au niveau thalamique et qui innervent le cortex sont responsables du contenu de base des informations qui atteignent le cortex, il existe également des connexions étendues débutant cette fois-ci du cortex en direction du thalamus, ces deux voies ayant des fonctions bien distinctes. Effectivement, de nombreuses études du rongeur à l'humain ont élargi le rôle de la connexion étroite et importante qui se joue entre le cortex et le thalamus non plus uniquement au niveau sensoriel mais également cognitif (Halassa & Kastner, 2017; Halassa & Sherman, 2019; Pergola et al., 2018; Wolff & Vann, 2019).

5.1. Principes d'organisation au sein des circuits thalamocorticaux

Communément, deux classifications des projections thalamocorticales ont été proposées en se basant respectivement sur les sorties ou les entrées des noyaux thalamiques.

Une classification basée sur l'efférence thalamique suggérée par Jones distingue d'abord les projections thalamocorticales de type *core* des projections thalamocorticales de type *matrix* (**Figure 16A**) (Jones, 2001). Les neurones thalamocorticaux *core* projettent seulement en direction du cortex, de façon localisée et massive et innervent les couches corticales moyennes. C'est typiquement le cas des neurones constitutifs des noyaux thalamiques qui font effectivement office de relai sensoriel. A l'inverse, les neurones thalamocorticaux dits *matrix* innervent les couches corticales les plus superficielles, majoritairement la couche 1,

de façon plus éparse et diffuse ainsi que les ganglions de la base. Ce sont des neurones qui sont candidats à jouer un rôle plus intégrateur. Cette classification est en réalité une classification des neurones thalamocorticaux individuels davantage que des noyaux thalamiques à proprement parler puisque certains noyaux thalamiques sont composés à la fois de neurones thalamocorticaux de type « **core** » et « **matrix** ». De plus, Sherman et Guillery définissent deux types de projections glutamatergiques, dont font partie les projections thalamocorticales à savoir les projections *drivers* et les projections *modulatrices*. Les afférences dites *drivers* portent l'information principale directement jusqu'à leur cible alors que les projections à propriété *modulatrice* vont moduler l'activité du neurone en jouant notamment sur la libération de neurotransmetteur du neurone. La grande majorité des neurones thalamocorticaux sont dits modulateurs et offrent une projection plus diffuse et centrée au niveau des couches superficielles (Zikopoulos & Barbas, 2007; Lee & Sherman, 2008; Sherman & Guillery, 2013; Viaene et al., 2011). Il existe des exceptions où les projections thalamocorticales contiennent les deux types limitant ainsi cette classification basée sur l'efférence qui ne peut pas catégoriser tous les noyaux thalamiques.

Une seconde classification des circuits thalamocorticaux proposée par Sherman et Guillery considère les afférences glutamatergiques du thalamus (Sherman & Guillery, 1998; Sherman & Guillery, 2013). Cette classification définit deux types de noyaux thalamiques, les noyaux dits *first-order* (FO) et les noyaux dits *higher-order* (HO), selon l'origine de leur afférence de type *driver* principale (**Figure 16B**). Une afférence de type *driver* est donc capable à elle seule de déclencher l'activité d'un neurone cible auparavant silencieux et se distingue de l'influence plus limitée des entrées de type *modulator* qui ne peuvent donc que moduler une activité préexistante (Sherman, 2016). Tous les noyaux thalamiques (FO et HO) reçoivent une influence corticale modulatrice issue de la couche 6 mais seuls les noyaux de type HO reçoivent en plus une projection corticale de type *driver* issue de la couche 5 tandis que les noyaux FO font l'objet d'une projection de type *driver* de la périphérie.

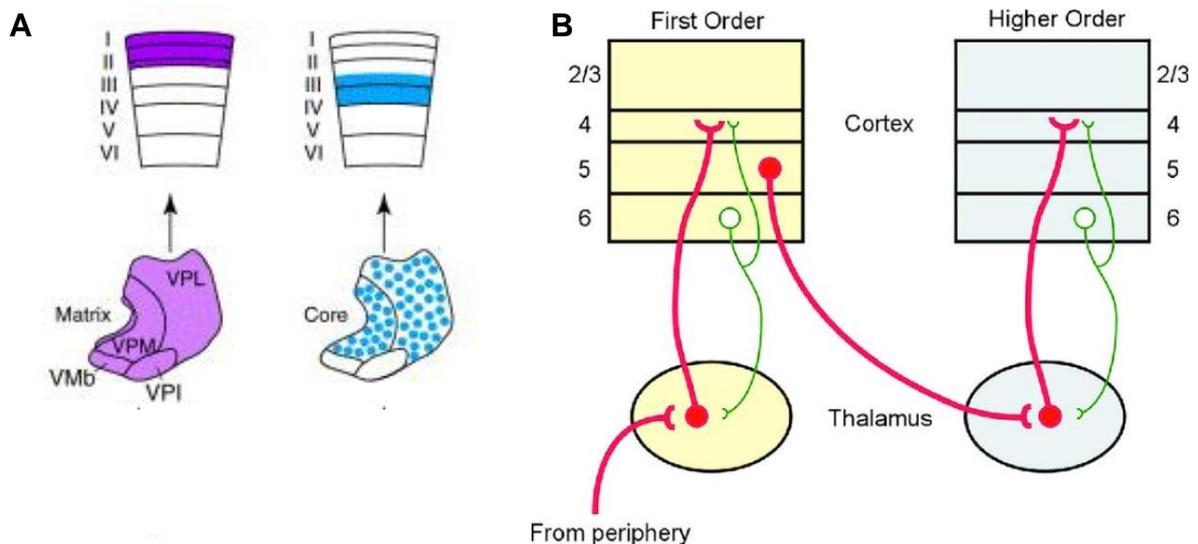


Figure 16. Classification des circuits thalamocorticaux selon l'efférence thalamique (A) ou selon l'afférence thalamique (B). (B) Les noyaux thalamiques *first-order* et *higher-order* reçoivent des afférences de type *driver* (rouge) d'origine différente mais les deux types de noyaux reçoivent une afférence modulatrice corticale (vert). (Adaptée de Jones, 2001; Lee & Sherman, 2008).

Lors de ce travail doctoral, j'ai eu l'occasion de contribuer à un article de synthèse qui permet de donner les bases fonctionnelles des circuits thalamocorticaux avec un focus particulier sur la façon dont ces circuits permettent de traiter, à de multiples niveaux, les multiples stimuli environnementaux qui nous parviennent en permanence (**Publication 2**). Dans cet article, nous nous intéressons en particulier à la coopération entre circuits sensoriel et associatif qui est nécessaire pour donner du sens aux éléments pertinents de l'environnement et nous revenons sur le rôle globalement fondamental joué par le thalamus à de multiples niveaux. Pour ce faire nous exposons dans le détail un certain nombre de principes fonctionnels qui sont à l'œuvre dans ces circuits et apportons un éclairage sur la diversité des contributions thalamiques. Cet article a été rédigé avec des collaborateurs de l'équipe qui sont spécialistes du versant sensoriel du fonctionnement thalamique, nous permettant ainsi de proposer une perspective complémentaire et unifiée de la contribution fonctionnelle du thalamus, du traitement sensoriel à l'attention sélective pour donner du sens à l'environnement.

5.2. Les circuits thalamocorticaux : le rôle du thalamus de la perception sensorielle à la cognition (**Publication 2**)



A thalamic bridge from sensory perception to cognition

M. Wolff^{a,b,*}, S. Morceau^{a,b}, R. Folkard^c, J. Martin-Cortecero^c, A. Groh^c

^a CNRS, INCIA, UMR 5287, Bordeaux, France

^b University of Bordeaux, INCIA, UMR 5287, Bordeaux, France

^c Institute of Physiology and Pathophysiology, Medical Biophysics, Heidelberg University, INF 326, 69120, Heidelberg, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:

Thalamus
Attention
Pavlovian conditioning
Thalamic reticular nucleus
Driver
Modulator

ABSTRACT

The ability to adapt to dynamic environments requires tracking multiple signals with variable sensory salience and fluctuating behavioral relevance. This complex process requires integrative crosstalk between sensory and cognitive brain circuits. Functional interactions between cortical and thalamic regions are now considered essential for both sensory perception and cognition but a clear account of the functional link between sensory and cognitive circuits is currently lacking. This review aims to document how thalamic nuclei may effectively act as a bridge allowing to fuse perceptual and cognitive events into meaningful experiences. After highlighting key aspects of thalamocortical circuits such as the classic first-order/higher-order dichotomy, we consider the role of the thalamic reticular nucleus from directed attention to cognition. We next summarize research relying on Pavlovian learning paradigms, showing that both first-order and higher-order thalamic nuclei contribute to associative learning. Finally, we propose that modulator inputs reaching all thalamic nuclei may be critical for integrative purposes when environmental signals are computed. Altogether, the thalamus appears as the bridge linking perception, cognition and possibly affect.

1. Introduction

Extracting relevant signals from complex environments in order to instruct appropriate behaviors is an essential brain function. The underlying transformation of sensory signals into meaningful actions relies on the coordination between sensory and cognitive brain areas. Classically, cognitive abilities are thought to be largely supported by the cortex and, in particular its prefrontal portion (Donoso et al., 2014). In contrast, subcortical regions, such as thalamic nuclei are believed to relay sensory information to the cortex. Mounting evidence now contradicts this view, showing that a tight interplay between cortical and thalamic nuclei appears to be essential for both sensory and cognition (Halassa and Kastner, 2017; Halassa and Sherman, 2019; Wolff and Vann, 2019), from rodents to humans (Pergola et al., 2018).

Conserved across species and modalities, thalamocortical (TC) systems consist of two principal signaling streams via first-order (FO) and higher-order (HO) thalamic nuclei (Sherman, 2016). The former corresponds to the textbook sensory relay function of the thalamus: FO receives driver inputs capable of directly relaying spiking activity from the periphery. On the contrary HO thalamic nuclei receive driver inputs from layer 5 of the cortex and not from the periphery. These nuclei may

thus participate critically to cortical functioning, by implementing a transthalamic route, allowing cortical areas to communicate via parallel cortico-cortical and cortico-thalamo-cortical streams (Sherman, 2016, 2005; Sherman and Guillery, 1996). All FO and some HO nuclei are modality specific. For example, auditory signals are relayed via the ventral division of the medial geniculate body (MGv, the FO nucleus) to the primary auditory cortex (A1) while neurons in layer 5 of A1 in turn drive the dorsal division of the medial geniculate body (MGd, the HO nucleus) (Lee and Sherman, 2010). HO are governed by cortically “computed” signals rather than by ascending “raw” sensory signals, which corroborates the idea that HO integrates selected sensory signals from the sensory cortex, that are subsequently fed into recipient cognitive cortical circuits. Thus, in contrast to FO nuclei, who mainly function to relay sensory signals to the cortex, the complex functions of HO thalamic nuclei are to date far from understood.

A current open question in system neuroscience is the specific role played by sensory and cognitive HO thalamic nuclei. It is currently assumed that HO nuclei play highly integrative roles whereas FO nuclei are not expected to achieve specific functions, besides their relay role. However, some classic and more recent data contradict this idea and suggest instead a more intricate functioning of FO and HO nuclei,

* Corresponding author at: CNRS, INCIA, UMR 5287, Bordeaux, France.

E-mail address: mathieu.wolff@u-bordeaux.fr (M. Wolff).

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.11.013>

Received 9 June 2020; Received in revised form 7 October 2020; Accepted 2 November 2020

Available online 24 November 2020

0149-7634/© 2020 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

consistent with the view that the thalamus as a whole could link sensory perception and cognition.

In this review paper, we aim to provide an overview on how thalamic nuclei provide a critical contribution to process environmental signals, from their initial sensory processing to the attribution of a predictive value, which may vary over time. The latter can drastically alter fundamental mechanisms of sensory perception. We will first focus on elementary thalamic mechanisms supporting sensory perception. How environmental signals are perceived is also dependent on attentional factors. We will thus expand on the critical role played by the reticular thalamus on the ability to direct attention toward salient cues. Then we will consider associative learning paradigms that illustrate how thalamic nuclei critically contribute to cognitive processing by assessing the current behavioral relevance of environmental signals. Surprisingly, there is no broad coverage of the large body of data on that topic despite its relevance for the interplay between cognitive and sensory processes. We thus aim to provide a comprehensive review of that literature to fill this gap. Finally, we discuss how thalamic nuclei as a whole may implement neural routes connecting sensory and cognitive signals to fuse them into a meaningful experience and identify some possible research directions to further explore this view. It should be noted that while the primary focus of the review are studies conducted in rodents, primate literature is discussed at various places, especially for conceptual views on how thalamic nuclei are at the crossroad of multiple circuits supporting cognition, emotion and perception.

2. Main features of thalamocortical circuits from a sensory perspective

Common to all sensory modalities, thalamic activity is determined by two types of synaptic inputs. While driver synapses robustly relay presynaptic input via few but strong giant synapses, modulator synapses alter information transmission via numerous regular sized synapses (Sherman and Guillery, 1998). Electron microscopy and electrophysiological studies in the dorsal thalamus have shown that driver boutons form multiple synaptic contacts with their postsynaptic target (Groh et al., 2008; Guillery, 1966; Hoogland et al., 1991; Viaene et al., 2011) and largely determine the receptive field and activity patterns of their postsynaptic targets. Modulator inputs are characterized by small boutons forming single synapses with the postsynaptic target (Guillery, 1966; Viaene et al., 2011) and can modify the information transmission via both ionotropic and metabotropic glutamate receptors activation. This can therefore impact the signal-to-noise ratio of the driver inputs, for instance by modifying receptive fields (Li et al., 2003; Sherman and Guillery, 1998; Sillito and Jones, 2002; Temereanca and Simons, 2004).

Driver and modulator inputs also differ in aspects of short-term plasticity regarding the postsynaptic response profile. Driver inputs are characterized by a high probability of vesicle release, leading to large amplitude, fast excitatory postsynaptic potential (EPSPs) via ionotropic receptors activation. However, repetitive activation leads to rapid synaptic fatigue, resulting in frequency dependent depression of postsynaptic responses (Mease et al., 2016a; Mo et al., 2017; Sherman and Guillery, 1998; Viaene et al., 2011). Synaptic depression contributes to sensory response adaptation, a phenomenon common to all sensory modalities and well-characterized in FO nuclei such as the ventral posteromedial nucleus (VPM) (Chung et al., 2002; Martin-Cortecero and Nuñez, 2014; Mease et al., 2014). On the other hand, modulators are characterized by a low probability of vesicle release. A single pulse stimulation can thus elicit a small amplitude EPSP, that will increase with repetitive activation in a frequency-dependent manner.

Based on the origin of their driver inputs, thalamic nuclei have been classified as FO and HO nuclei. FO nuclei receive driver input from the periphery and are thus considered to mainly function as thalamic relays for sensory signals *en route* to the cortex. For example, the VPM receives driver input from trigeminal (V) brainstem nuclear complex and relays whisker information to somatosensory barrel cortex (Feldmeyer, 2012;

Rodriguez-Moreno et al., 2020; Viaene et al., 2011). By contrast, HO nuclei are dominated by descending cortico-thalamic (CT) inputs from cortical layer 5 and thus receive sensory signals mainly via the cortex (Mease et al., 2016b) and, to a lesser extent, via ascending sensory pathways (Groh et al., 2014). This conserved thalamocortical architecture suggests that sensory signals are relayed via FO nuclei, processed in the cortex and then transmitted via HO to different sensory related cortical areas, thereby implicating HO as a trans-thalamic communication hub between cortical areas (Guillery, 1995; Mo and Sherman, 2019; Sherman, 2016, 2005). One of the best characterized HO nuclei is the posterior nucleus (PO), which receives whisker signals predominantly via barrel cortex layer 5B and subsequently relays information back to barrel cortex and to several other cortical areas like primary motor cortex (Casas-Torremocha et al., 2019; Mease et al., 2016b; Mo and Sherman, 2019; Zhang and Bruno, 2019).

While the distinct roles of FO and HO are not entirely understood, the formulation of the transthalamic bridge function of HO nuclei (Sherman, 2016) is also supported by specific cortical innervation patterns. FO nuclei contain specific thalamocortical neurons projecting to small confined zones within one cortical, whereas HO output pathways involve “multi-specific” neurons (Clascá et al., 2016) that broadly innervate several cortical recipient areas (Bosman et al., 2011; Kuramoto et al., 2017b; Pouchelon et al., 2014).

The parallel dual streams of information through both FO and HO nuclei enable not only processing of environmental signals, but also integration with other information through transthalamic communication (Fig. 1). An important additional feature of thalamocortical circuits is the possibility to fine-tune ascending thalamocortical information as a function of current needs. We thus consider in the following section the prominent role played by the thalamic reticular nucleus (TRN).

3. The thalamic reticular nucleus as a thalamic searchlight

Due to its anatomical position, its intrinsic physiological properties, and its connectivity, the TRN has long been hypothesized to play a role in attentional control (Crick, 1984; Skinner and Yingling, 1976; Yingling and Skinner, 1976). New converging evidence indicates a fundamental contribution of the TRN to many cognitive processes such as rule switching, cognitive flexibility, fear extinction, spatial navigation and flight behaviors (Dong et al., 2019; Lee et al., 2019; Nakajima and Halassa, 2017; Vantomme et al., 2020; Wimmer et al., 2015). This new research adds to the growing body of literature implicating the TRN in cognitive processing and provides an excellent opportunity to readdress how the TRN may link frontal cortices with somatosensory cortices in the context of attention and cognition. In this section we provide a brief summary of the main physiological features of the TRN before analyzing the literature indicating that the TRN may constitute a thalamic searchlight that is controlled by sensory and frontal cortical areas.

3.1. Cortico-reticular gating of incoming sensory information in the thalamus

The ability to direct and maintain attention is an essential ability for survival. Living organisms process numerous sensory signals and distinguishing between relevant versus irrelevant stimuli, which are both computed by the thalamus *en route* to the sensory cortices (Sherman and Guillery, 2006) is crucial. The TRN has arguably the biggest influence on gating incoming sensory information from the external environment, as it is the primary source of inhibition in FO thalamic nuclei (Guillery, 1995; Halassa and Acsády, 2016; Pinault, 2004). This means that brain regions that project to the TRN can exert influence over thalamic signaling, possibly altering the perceptual salience of the information carried by these signals.

The TRN wraps around the anterolateral thalamus and provides modality specific inhibition to each of the thalamic nuclei (for a review, see Pinault, 2004). It in turn receives driving input from collaterals

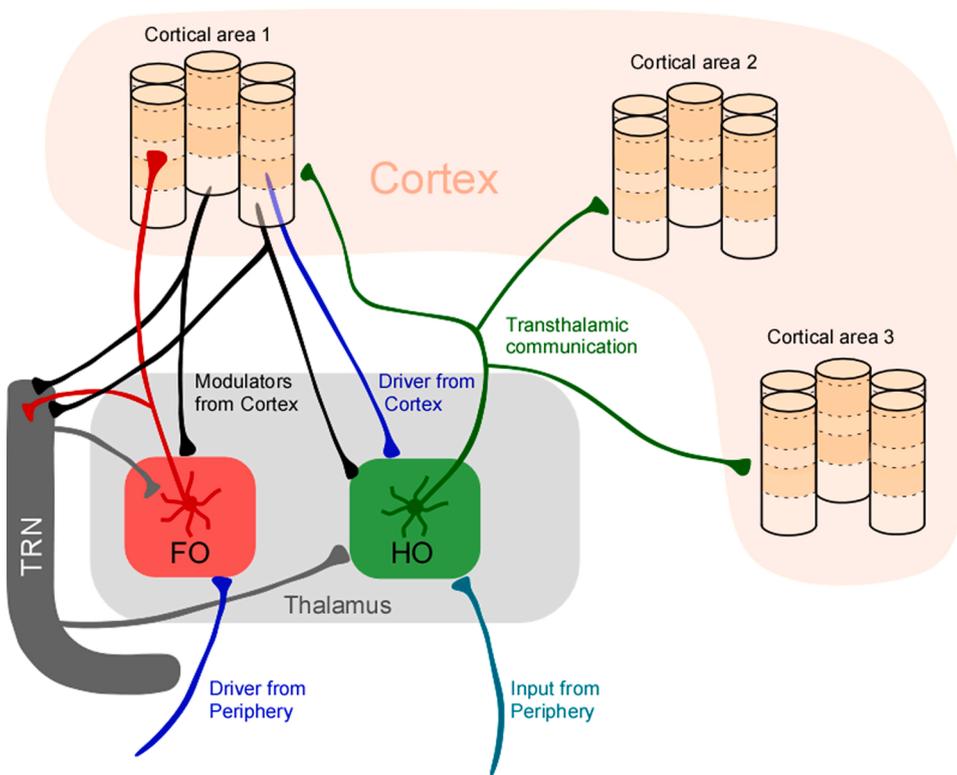


Fig. 1. Schematic drawing of sensory thalamocortical organization. Sensory information from periphery reaches FO nuclei (red box) via driver inputs (blue axons). FO nuclei relay sensory information to cortical layer 4 and TRN (red axons). Subsequently, the cortex relays the processed events to HO nuclei via driver input from layer 5. Finally, HO nuclei relay information to other related cortical areas (green axons). Cortex modulates the activity of FO and HO nuclei via modulator inputs (black axons) and also triggers TRN activity.

belonging to the ascending primary thalamic neurons *en route* to the sensory cortices, and modulatory input from descending cortico-thalamic collaterals (Gentet and Ulrich, 2004, 2003; Sherman and Guillery, 1998). Thus, the TRN can be broadly divided into modality-specific topographic sectors that receive driving inputs from the thalamus, and modulatory inputs from the cortex. Specifically, the dorsocaudal visual sector (visTRN), the ventrocaudal auditory sector (audTRN), and the ventrocentral somatosensory sector (ssTRN) are connected to their respective thalamic nuclei and cortices (Coleman and Mitrofanis, 1996; Shosaku et al., 1984; Shosaku and Sumitomo, 1983). Innervation from sensory cortices originates from descending projections in layer 6 of the cortex that also synapse onto thalamic nuclei of its respective modality (Bourassa et al., 1995; Deschênes and Hu, 1990; Sherman and Guillery, 2006). Descending CT projections vastly outnumber the ascending thalamocortical projections. For example, there are as many as 10 CT projections for every thalamocortical projection in the somatosensory cortex (Deschênes et al., 1998; Jones, 2002; Liu et al., 1995). These layer 6 (L6) boutons are excitatory ‘modulators’ and exhibit paired-pulse facilitation at both the CT-TC and the CT-TRN synapses (Crandall et al., 2015; Jurgens et al., 2012; Sherman and Guillery, 1998), though the GABAergic TRN-TC synapse shows paired-pulse depression, giving a net output of L6 that can exert either an excitation or inhibition on thalamic relay cells dependent on firing rates (Crandall et al., 2015; Zhang et al., 2017). In sensory cortices, only pyramidal cells in L6 project directly to the TRN but all thalamic nuclei (both FO and HO nuclei) receive this modulatory influence, possibly opening the way for integrative functions (Sherman, 2016). The physiology of this CT influence appears to be complex and highly dynamic with an excitatory-inhibitory balance shifting in an activity-dependent fashion (Crandall et al., 2015; Kirchgessner et al., 2020).

Simple inhibition of TC firing appears however too simple to account for the subtle role of the TRN in highly-evolved functions. As a source of dynamic inhibition to thalamic nuclei, the TRN is in prime position to regulate the availability of the T-Type Ca^{2+} current in thalamic cells, and thus whether the thalamic cell is in ‘burst’ or ‘tonic’ firing mode (Sherman, 2001). The TRN itself contains at least two different

distinctions of cells capable of bursting, and how TRN bursting contributes to cognition is not well understood, though altered TRN bursting is implicated in many neurological disorders; from Schizophrenia to ADHD (Ferrarelli and Tononi, 2017; Krause et al., 2003; Lee et al., 2007; Pratt and Morris, 2015; Wells et al., 2016). Clearly, further work is required to highlight the mechanisms by which the TRN can exert its influence on thalamocortical circuits.

3.2. The role of TRN in attention

From rodent to primate, normal attentional functioning is reliant on widespread connectivity between prefrontal areas, FO/HO nuclei and the TRN (McAlonan et al., 2008; Roth et al., 2016; Zhou et al., 2016; Zikopoulos and Barbas, 2007). The specific role of the TRN in attention has been extensively examined in the context of vision. Early studies reported a specific enhanced activation of the visTRN when rats actively explore novel environments (Montero, 1997; Montero et al., 2001). Interestingly, this effect was drastically reduced by lesions restricted to layer 6 of the visual cortex (V1), suggesting an essential role of descending modulatory corticothalamic inputs from sensory areas (Montero, 2000). Similarly, many c-Fos-positive neurons are found in the TRN when rats attend to conditioned but not neutral stimuli, indicating that selective attention may indeed engage TRN activity (McAlonan et al., 2000).

Recent works conducted in rodent provide further support for this view, relying on two-alternative forced choice tasks (2AFC), which typically assess how animals dynamically switch attention from distinct sensory modalities to solve a relatively simple conditional discrimination task. In this task, the mouse is first informed by a single cue whether it should ‘Attend to vision’ or ‘Attend to audition’, then it must wait during an anticipatory phase before selecting the correct reward location when presented simultaneously with conflicting auditory and visual stimuli according to the rule for that trial (Wimmer et al., 2015). Recording in opto-tagged visTRN neurons showed increased firing in ‘Attend to audition’ trials and decreased firing in ‘Attend to vision’ trials during the anticipatory phase (Wimmer et al., 2015). This is consistent

with the notion that the TRN implements an attentional filter that may be controlled by top-down signals as a function of current task rule. Using chloride photometry, it was then confirmed that the TRN engages feed-forward inhibition of the lateral geniculate nucleus (LGN), specifically to FO thalamic relay cells that signal to V1.

In a cross-modal attention task assessed in primate, visTRN activity transiently increased when attention shifted from auditory to visual stimuli (McAlonan et al., 2008). Whilst apparently counterintuitive with the before-mentioned gate-keeper role of the TRN, evidence in both rodent and primates suggests that increased firing rates of visTRN units during visual attention appears not to be uncommon, even if the population response tends towards decreased visTRN activity (McAlonan et al., 2008; Wimmer et al., 2015). Subsequent work in primates has demonstrated inverse relationships in firing rates between LGN and visTRN populations during goal-oriented visual attention in single-modal tasks, very similar to the rodent data (Wimmer et al., 2015) as well as an overall decrease in visTRN population responses (McAlonan et al., 2008). Thus, while the link between attention and TRN activity is evident in both rodents and primates, the sign of modulation of individual TRN neurons associated with attentional shifts differs between some studies, possibly as a consequence of procedural or between-species differences.

3.3. The TRN as a bridge between sensory perception and cognition

TRN's sectorial segmentation and open-loop organization is well suited to integrate inputs from a wide range of cortical regions that could utilize the TRN for gating information flow through thalamic nuclei with high spatiotemporal precision (Briggs and Usrey, 2008; Pinault and Deschênes, 1998; Willis et al., 2015). The modulation of TRN activity associated with attention shifts has been shown to be controlled by cortical inputs from sensory areas (Montero, 2000).

Recent findings in mice now suggest that the dynamic crosstalk between prefrontal and thalamic regions can suppress distracting information flow to the visual cortex through on-demand recruitment of the TRN by the prelimbic cortex (PL) (Wimmer et al., 2015). Subsequent research has clarified that this PL modulation of TRN activity acts in modality-specific pathways, through prefrontal-striatal projections innervating the caudal globus pallidus (GB), that in turn project to the TRN (Nakajima et al., 2019). Moreover, this prefrontal-striatal pathway also enhances sensory discrimination, possibly by active suppression of distracting information. Interestingly, the activity of the TRN within an extended PL-GB-TRN circuit may become more important when the task is more challenging. In a simple visual Go/No-go task, visTRN firing decreases during stimulus anticipation and presentation but neither its activation nor its inhibition actually affects error rates (Halassa et al., 2014). However, when the cognitive demands of the task increase, i.e. for 2AFC detection tasks, the PL, via the basal ganglia, decreases TRN firing in the sector of the behaviorally relevant stimulus, and increases activity in sectors of the anticipated distractor, which is necessary for successful performance (Nakajima et al., 2019; Wimmer et al., 2015).

In 2AFC tasks, the role of the PL appears to be more important during the anticipatory period whereas interfering with TRN functions is detrimental at any stage of the task. It may be that anticipation, expectation, or even pre-emptive visualization of a learned stimulus may elicit certain activity patterns in the LGN and V1, that are dependent on sustained PL activity (Lundqvist et al., 2016; Schmitt et al., 2017). However, upon stimulus presentation, sensory thalamic signaling and cortico-thalamic feedback could possibly transiently sustain these representations, and the PL may therefore be no longer necessary. Clarifying prefrontal and TRN interactions in other types of task would be very useful to further our understanding of this unique circuit at a broader level.

Prefrontal cortical areas innervate the anterior TRN (Cornwall et al., 1990) via large and small cortical boutons, suggesting that both L6 and L5 may contact these TRN regions (Zikopoulos and Barbas, 2006).

Whereas innervation of TRN by sensory cortical regions is almost exclusively from L6, the purported innervation from PFC L5 to certain TRN sectors is suggestive of relatively strong driving control of inhibition in HO thalamic signaling. Experimental evidence for prefrontal modulation of sensory HO nuclei via the TRN is limited, yet a few studies have uncovered a possible role for these pathways in cognitive behaviors (Dong et al., 2019; Lee et al., 2019; Vantomme et al., 2020). Activity in the cingulate cortex, that receives input from the orbitofrontal cortex (OFC) and the medial prefrontal cortex (mPFC) among others, can bidirectionally modulate flight behaviors in response to fearful stimuli by inhibiting the interomediodorsal thalamic nucleus via excitation of the limbic TRN (Dong et al., 2019). Modulating the activity of the medial part of the dorsal midline thalamus by rostroventral TRN has been shown to modulate cued fear extinction, through altered signaling to the central amygdala (Lee et al., 2019). Finally, presubicular-retrosplenial cortices have been implicated in facilitation of egocentric strategies during spatial navigation through monosynaptic excitation of anterodorsal TRN, resulting in finer tuning of head direction cells in anterior thalamic nuclei (ATN) (Vantomme et al., 2020).

Are reticulo-thalamic interactions solely under cortical control? A recent study uncovered an important role for a poorly known pathway from the basolateral amygdala (BLA) to the TRN for increasing tone-evoked responses in the MGv and in the auditory cortex (Aizenberg et al., 2019), possibly opening new research directions for assessing the role of the TRN in associative processes or fearful contexts. The TRN can thus be recruited by a number of brain structures to track the current relevance of environmental stimuli; be it by the PL to flexibly perform cognitive tasks (Nakajima et al., 2019; Wimmer et al., 2015), by sensory association areas through L6-mediated top-down modulation (Ahrens et al., 2015), or even by the amygdala to potentially assign fearful associations (Aizenberg et al., 2019). In addition, a recent study indicated that the TRN may influence both sensory signaling and integrative pathways (Martinez-Garcia et al., 2020), consistent with the idea that this region appears as an important integrative node for cognition and sensation.

4. The Pavlovian thalamus

Processing environmental signals not only requires to direct attention to salient cues but also to assess their behavioral relevance, especially when they allow to predict important events. Learning episodes during which an initially meaningless sensory cue can acquire a predictive value to signal behaviorally relevant events (i.e. to become a conditioned stimulus, CS) can be readily modelled through the rich theoretical and operational framework of associative learning (Rescorla, 1988). This section aims to analyze the dense literature that has highlighted thalamic contribution to Pavlovian processes. We begin by focusing on the anterior thalamus before considering the role of FO nuclei, embracing both auditory and visual regions to identify functional commonalities beyond modality-specific sensory processing. We then move on to examine the role of HO nuclei, with one example of modality-specific thalamic nucleus and then a summary on the research conducted on both the mediodorsal thalamus (MD) and the *reuniens* thalamic nuclei (Re), which has tapped into various experimental settings and provided insights on the neural circuits to which these nuclei contribute. Finally we consider the substantial and currently vivid research conducted on thalamic nuclei not currently formally classified as FO and HO, showing that this consideration alone is not sufficient to capture their circuit-level functional contribution.

4.1. Anterior thalamic nuclei

The anterior thalamus (technically, anterior thalamic nuclei, ATN) is a unique thalamic region whose fundamental links with memory functions were unambiguously identified in diencephalic patients decades ago (Aggleton and Brown, 1999; Harding et al., 2000). Cognitive

impairments following ATN damage are evident in both spatial and nonspatial tasks taxing multiple sensory modalities (Gibb et al., 2006; Law and Smith, 2012; Wolff et al., 2006), indicating that the role of this region is primarily determined by the nature of the cognitive challenge encountered. The anterior thalamic region comprises three distinct nuclei with dissociable properties. For instance, the anteroventral (AV) and the anteromedial (AM) nuclei have been proposed to act together to relay theta oscillations within the Papez circuit while the anterodorsal (AD) nucleus is part of the head-direction cell circuit (Vann and Aggleton, 2004). Analyzing cortical and subcortical afferents has led to the suggestion that the AM could be considered an HO nucleus while both the AV and the AD could be considered FO (Perry and Mitchell, 2019) but there is no definitive conclusion on that topic and further research is needed.

Early evidence showing a specific role of the anterior thalamus in Pavlovian conditioning come from a series of experiments conducted by Gabriel in the rabbit. These studies demonstrated that the AV plays a role in discriminative avoidance learning, during which animals learn that a specific auditory cue signals the occurrence of a mild electric footshock. AV neuronal responses were initially found to reflect learning during conditioning (Gabriel et al., 1977) or reversal of stimulus-outcome contingency (Gabriel et al., 1980) but AV lesions appeared to impair the maintenance or retention of the conditioned avoidance behavior rather than its original acquisition (Gabriel et al., 1983). In rats, acquisition of contextual fear memory is delayed after ATN lesions (Dupire et al., 2013; Marchand et al., 2014). In addition, contextual fear memories formed without the ATN region are less enduring over time (Marchand et al., 2014). Surprisingly, the converse pattern of results was obtained after inactivation of the AD, with impaired recent but not remote contextual fear memory (Lopez et al., 2018). Acquisition of contextual fear memory for predators was found to be impaired by lesioning (Carvalho-Netto et al., 2010) or inactivating the AM (de Lima et al., 2017). Furthermore, latent inhibition was recently shown to be abolished by ATN lesions (Nelson et al., 2018), which fits well with the proposal that the ATN may be important to assess the current relevance of environmental stimuli (Wright et al., 2015).

Collectively, these data indicate that the ATN substantially contribute to Pavlovian processes, especially in the acquisition phase. The effect is clearer when assessing contextual fear memory suggesting that the ATN is more important when there is no particularly salient stimulus to attend. This observation hints toward a role in directing attention to task-relevant stimuli (Wright et al., 2015), independently of their physical attributes. Interestingly, this function has also been suggested for the MD (Wolff et al., 2015a; Wolff and Vann, 2019). Identifying environmental signals that have current behavioral relevance thus appears as a recurring theme for thalamic functions (Wolff and Vann, 2019).

4.2. FO nuclei

The auditory thalamus, the medial geniculate body (MGB) has been an important research focus as auditory cues are often used in Pavlovian conditioning procedures. However, only its ventral subdivision corresponds to an actual FO nucleus as both the dorsal and medial subdivisions correspond to HO nuclei (Lee and Sherman, 2010). Interestingly, the frequency receptive fields of MGv neurons appears to be altered by classical conditioning as these neurons are differentially modulated by conditioned and neutral stimuli (Edeline and Weinberger, 1991). This activity may thus reflect aspects of associative learning at a very early stage of stimulus processing. Unfortunately, all subsequent studies aimed at further documenting the role of this region did not differentiate between the ventral and other subdivisions of the MGB (Campeau and Davis, 1995; Heldt and Falls, 1998; LeDoux et al., 1984; Orsini and Maren, 2009) and will therefore be reviewed in the HO nuclei section below.

Lesions of the LGN, the visual thalamus, block the expression of fear-potentiated startle to a visual but not an olfactory conditioned stimulus (Shi and Davis, 2001). Interestingly, electrical stimulation of the LGN can serve as a sufficient conditioned stimulus to elicit eye blink conditioning in the rat (Halverson et al., 2009; Halverson and Freeman, 2010) and reversible LGNv inactivation blocks the expression of visual eye blink conditioning (Steinmetz et al., 2013). LGN neuronal activity habituates during eye blink conditioning, but can recover from habituation when training switches from unpaired to paired conditioning, indicating that the role of the LGN may involve modulation of attention toward behaviorally relevant cues (Kashef et al., 2014). Consistent with this, a majority of LGNd neurons are differentially activated by CS + and CS- auditory stimuli, suggesting that arousal-relative associative responding may occur in this visual thalamic nucleus (Cain et al., 2000). Importantly, these experimental data collected in rodents may translate, at least to some extent, to humans. Indeed, a central role for the thalamus was recently demonstrated in humans using a Pavlovian procedure with fearful faces (i.e. visual stimuli) as CS (Lithari et al., 2015).

Altogether, the data reviewed in this section indicate that there are aspects of associative plasticity in FO thalamic nuclei that are necessary for successful conditioning. These data therefore argue against a purely relay function even for these FO nuclei, and suggest instead that they may contribute to cognitive processes. Provisionally, caution is needed when considering the functional implications of the FO/HO dichotomy as at least some FO nuclei appear to also support non-relay functions despite being under the driver influence of the periphery.

4.3. HO nuclei

HO nuclei can be roughly divided into two categories, depending on whether they are specific to a sensory modality or not. The medial and the dorsal portions of the MGB are part of the auditory thalamus and will be considered here as the principle example of sensory HO nuclei. The role of the pulvinar (the HO nucleus for vision) will not be considered here as excellent reviews are available (Bourgeois et al., 2020; Halassa and Kastner, 2017; Saalman and Kastner, 2009). Both the MD and the *reuniens* thalamic nuclei will be considered as examples of “cognitive” HO nuclei. As they belong to distinct neural circuits, studies focusing on these nuclei provide complementary insights.

4.3.1. Auditory thalamus

Lesions of the MGm do not alter emotional responses to aversive stimuli *per se* but suppress the conditioned fear responses to auditory but not visual stimuli (LeDoux et al., 1986, 1984), indicative of a specific role in addressing auditory predictive cues. Typically, discriminative fear learning is impaired after MGm lesions (Antunes and Moita, 2010). Recordings in the MGm revealed that the frequency of the receptive fields of these neurons is affected by classical conditioning, suggesting that this could reflect learning about the functional significance of auditory stimuli (Edeline and Weinberger, 1992; Lennartz and Weinberger, 1992). Similar findings were obtained in the rabbit, with MGm lesions blocking differential Pavlovian conditioning of bradycardia (McCabe et al., 1993) while some MGm neurons were shown to respond specifically to conditioned stimuli (Jarrell et al., 1986; Supple and Kapp, 1989). Eye blink conditioning is also prevented by MGm lesions (Halverson and Freeman, 2010, 2006), showing that the MGm conveys critical CS information irrespective of specific task demands. On the contrary, conditioned inhibition is not affected by MGm lesion, indicating that the involvement of the region also depends on the behavioral outcome of the CS and not only on its physical attributes (Heldt and Falls, 1998).

The critical interdependence of connections between the MGm, associative cortex and the amygdala for successful conditioning was established early on using disconnection procedures (Romanski and LeDoux, 1992). For instance, stimulating the MGm produced a robust and long-lasting neuronal response in the lateral nucleus of the

amygdala (Clugnet and LeDoux, 1990). MGM plasticity and successful conditioning was then demonstrated to be critically dependent on the activity of the basolateral nucleus of the amygdala (Maren et al., 2003, 2001). Further research is needed to clarify the nature of the functional interactions at play between the MGM and the amygdala, but it is generally assumed that both the direct thalamo-amygdalar pathway and the indirect thalamo-cortico-amygdalar pathways may support Pavlovian learning (Boatman and Kim, 2006, see also Fig. 2).

Intracellular signaling pathways and protein synthesis in the MGM are necessary for the formation of fear memories (Apergis-Schoute et al., 2005; Parsons et al., 2006). A viral strategy enabling to overexpress CREB in the MGM showed that this manipulation enhanced the formation of auditory fear memory and produced generalization of auditory fear (Han et al., 2008). The MGM is also a known relay for the extinction of a fear memory but may not be, by itself, a critical site of plasticity for its formation (Orsini and Maren, 2009). Finally, its importance for auditory trace conditioning was recently established in the rabbit, showing a role for this region for both the processing of auditory stimuli and the generation of task-related persistent signals (Hoffmann et al., 2018). Collectively, these data indicate that the MGM plays a critical role in auditory fear conditioning and, together with the amygdala, could be considered the root of auditory fear conditioning (Weinberger, 2011) as summarized in Fig. 2.

4.3.2. Cognitive HO nuclei

The MD has been extensively studied, likely due to its strategical connections with the OFC and the BLA in both rats (Alcaraz et al., 2016a; Groenewegen, 1988; Krettek and Price, 1977; but see Matyas et al., 2014 for mice) and primate (Barbas et al., 2011; Timbie and Barbas, 2015) which are key structures for mediating stimulus-outcome associations (Lichtenberg et al., 2017; McDannald et al., 2005). Its potential role in Pavlovian processes was first examined in the rabbit and damage to this region interfere with both differential heart rate conditioning and eye blink responses (Buchanan, 1991, 1988; Buchanan and Thompson, 1990; Powell and Churchwell, 2002). In line with these behavioral data, the activity of MD neurons varies during conditioning and extinction to reflect associative learning (Orona and Gabriel, 1983; Oyoshi et al., 1996). A single study conducted in rats reported that MD lesions reduced contextual fear conditioning (Li et al., 2004). More recently, electrophysiological recordings and alterations of MD activity in behaving mice

indicate that the firing mode in the MD modulates the extinction of conditioned stimuli (Lee et al., 2011), thereby supporting the notion that the MD is important for tracking the current relevance of environmental signals. In the context of fear memories, the input from the superior colliculus has also been demonstrated to be important (Baek et al., 2019), showing that a more thorough consideration of thalamic afferents is necessary to understand thalamic integrative functions.

A number of studies have also examined whether the MD controls behavioral choice based on stimulus-outcome associations through appetitive Pavlovian paradigms. While the role of the MD in Pavlovian devaluation tasks appears uncertain (Pickens, 2008), other data point toward a clearer role in using cues to select appropriate actions (Ostlund and Balleine, 2008; Parnaudeau et al., 2015) especially when the integration of Pavlovian and instrumental contingencies is necessary (Alcaraz et al., 2016b; Wolff et al., 2015b). At a circuit level, the function of parallel BLA-to-OFC routes, directly or indirectly through the MD is an outstanding question (Timbie and Barbas, 2015). A direct comparison of BLA versus OFC lesions in Pavlovian procedures indicates that the BLA consistently signals reward while the MD support cue-guided but not outcome-guided responses (Ostlund and Balleine, 2008). Thus a specialization of these pathways is likely with the indirect route through the MD supporting associative processes, possibly including affective import of stimuli (Timbie et al., 2020), while the direct route from the BLA to the OFC may more generally sustain outcome representations. The highly integrative role of the MD may not only arise for amygdalar afferents but also from an input from the ventral pallidum which has been suggested to account for the ability to bias a behavioral response based on predictive cues (Leung and Balleine, 2015). Providing a systematic input-output mapping of thalamic neurons would be extremely valuable to unambiguously describe the organization of these circuits. This can now theoretically be achieved at a cellular level relying on the TRIO technique which should stimulate research on that direction in rodent (Beier et al., 2015; Schwarz et al., 2015). As a whole, the MD may therefore play a critical role in identifying important environmental signals and tracking their behavioral relevance over time (Wolff et al., 2015a). Beyond the downstream inputs mentioned above, this global function is expected to engage intense functional exchanges between the MD and the prefrontal cortex to generate rules categorization transcending sensory modalities (Halassa and Sherman, 2019; Schmitt et al., 2017) or even shape mental representations (Wolff and Vann, 2019).

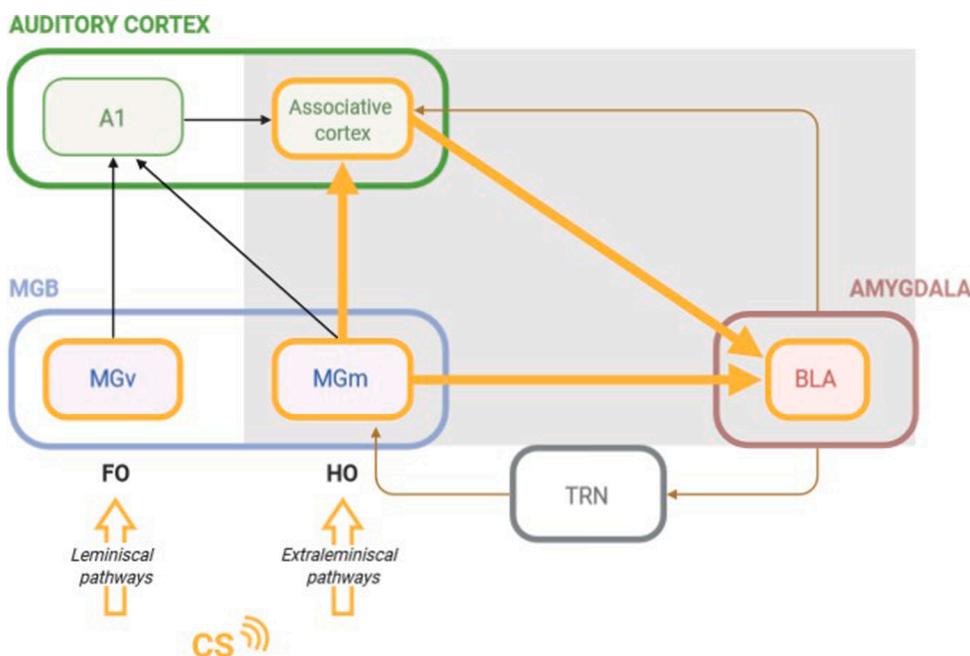


Fig. 2. A thalamo-amygdalar-cortical circuit for auditory Pavlovian conditioning. The auditory CS information (orange arrows) reaches the ventral (FO) and the medial (HO) components of the MGB through dual pathways (black arrows indicate existing connections). During conditioning, a tight interplay between the MGM, the BLA and associative cortical areas is likely to be essential (shaded area). While the MGB directly projects to the BLA and cortical areas, the BLA may influence MGB activity through a TRN projection (brown arrows). Overall, the MGB, may connect cortical and temporal areas for integration of auditory information in cognition. Importantly, this tripartite circuit may impact the functioning of the MGv. Areas and connections highlighted in orange have a demonstrated role in Pavlovian conditioning. A1: Primary Auditory cortex; BLA: Basolateral Amygdala; FO: First order; HO: Higher Order; MGB: Medial Geniculate Body; MGv = ventral division of the MGB; MGm: medial division of the MGB.

On the other hand, the Re appears as a major thalamic hub to orchestrate functional exchanges between the hippocampus and the prefrontal cortex and has recently attracted considerable attention (Cassel et al., 2013; Cassel and Pereira de Vasconcelos, 2015). Its role in Pavlovian associative processes has, however, been exclusively examined in the context of fear conditioning. The extent to which contextual fear memory can be generalized appears to critically depend on Re activity, suggesting that the Re acts as a gate adjusting the prominence of relevant environmental stimuli that guide behavioral responses (Xu and Sudhof, 2013). Consistent with this study, Re inhibition before conditioning was found to impair contextual fear conditioning freezing whereas Re inhibition before retrieval appeared to increase generalization to the conditioning context (Ramanathan et al., 2018b). Pre-training lesions but not acute chemogenetic inhibition appear to impair contextual fear memory (Quet et al., 2020), which is reminiscent of the effect of intralaminar thalamic lesion (Lopez et al., 2009), possibly due to the similar projections to the prefrontal cortex for these thalamic nuclei. Chronic chemogenetic Re inhibition during consolidation is sufficient to impair remote contextual fear memory (Vetere et al., 2017) showing further an important role of this region in the formation of enduring fear memories. Reconsolidation of fear memory was also suggested to be at least partially supported by the Re (Sierra et al., 2017). Finally, the Re appears to play an important role in mediating the extinction of fear memories (Ramanathan et al., 2018a; Ramanathan and Maren, 2019). Collectively, these data point toward an essential role of this thalamic region in the adaptive regulation of fear conditioned memory. It would be informative to examine whether this region is also involved in appetitive associative learning.

4.4. Other thalamic nuclei

At present, many thalamic nuclei cannot be unambiguously classified as FO or HO (Perry and Mitchell, 2019; Varela, 2014). For example, the submedial thalamus is a little known thalamic region reciprocally connected with the OFC (Alcaraz et al., 2016a; Coffield et al., 1992; Yoshida et al., 1992) and is suggested to be either a FO or a HO nucleus depending on a dorsoventral partition (Kuramoto et al., 2017a). This nucleus was nonetheless recently shown to be critical for the updating but not the initial acquisition of stimulus-outcome associations (Alcaraz et al., 2015), which points toward a critical role for the thalamus in adaptive processes and flexible responding. However, it is unclear whether this region is specifically involved in Pavlovian processes *per se* as its connections with the OFC were also shown to support the updating of action-outcome contingencies (Fresno et al., 2019). Thus, this region could generally support adaptive behaviors, not only those guided by environmental signals.

The paraventricular thalamic nucleus (PVN) is located at the interface between brain rewards circuits (Kirouac, 2015; Millan et al., 2017). PVN neurons innervated by the PFC but also PVN neurons projecting to the nucleus accumbens both respond to predictive cues (Otis et al., 2019, 2017) suggesting that the PVN could gate associative learning by dynamically representing salient cues (Zhu et al., 2018). Using classic Pavlovian procedures, the retrieval of auditory fear conditioned memory was found to be associated with increased c-Fos expression in the PVN at late time points after learning (Do-Monte et al., 2015). PVN lesions decrease fear expression but do not affect fear acquisition or extinction (Li et al., 2014). The PVN strongly innervates the lateral division of the central amygdala (CeL) and inhibiting CeL-projecting PVN neurons is sufficient to impair both fear conditioning and its expression (Penzo et al., 2015). Conversely, activating these neurons increased conditioned fear expression (Chen and Bi, 2019). A recent proposal posits that the PVN may be important to arbitrate between aversive and appetitive behaviors, when environmental cues have acquired conflicting valences (Choi et al., 2019).

Appetitive conditioning procedures open avenues to examine how predictive environmental signals may themselves acquire motivational

value for some but not all individuals. The former are considered ‘sign-trackers’ while the latter are called ‘goal-trackers’, the difference being that sign-trackers clearly orient behavioral response toward the predictive cue whereas goal-trackers preferentially approach the location of reward delivery (Flagel and Robinson, 2017). The PVN has been suggested to regulate sign-tracking behavior by adjusting the incentive salience of cues (Haight and Flagel, 2014). Consistent with this view, PVN lesions increase sign-tracking while diminishing goal-tracking behaviors (Haight et al., 2015). The PVN could control these behavioral responses by integrating multiple subcortical afferents from the lateral hypothalamus, the medial amygdala and the nucleus accumbens, which are all recruited upon presentation of incentive predictive cues (Haight et al., 2017). Finally, the PVN also receives cortical innervation from the prelimbic cortex and manipulating this prelimbic-PVN pathway differentially affects sign- and goal-trackers, suggesting a cortical top-down control over the process of incentive value attribution (Campus et al., 2019). A topographical organization within the PVN has been suggested to account for its dual role in appetitive (anterior PVN) and aversive (posterior PVN) information processing, suggesting that, overall, this thalamic region may support the ability to use learned information for executing context-appropriate behaviors (Hill-Bowen et al., 2020).

As a whole, data reviewed in this section reveal a complex interplay between amygdalar, thalamic and cortical components to adapt sensory processing to current cognitive demand (see Fig. 2), possibly in relation with emotional processing (John et al., 2016). Interestingly, the thalamic component of this circuit (the MGB and TRN) appears to link together cortical and temporal regions, which is the case for numerous thalamic nuclei as previously noted (Wolff et al., 2015a; Wolff and Vann, 2019). Overall, the thalamus should be considered a major hub in distributed neural circuits, providing supplemental integrative opportunities as it the recipient of multiple subcortical inputs that have not been sufficiently considered. This clearly calls for a critical assessment of these inputs to better understand thalamic contribution within thalamocortical circuits. Table 1 summarizes many of the studies that have documented a role for thalamic nuclei in associative processes underlying Pavlovian conditioning.

5. A thalamic link between perception and cognition

5.1. Distinctive thalamic features

Based on the previous sections, several key aspects of thalamic functioning are worth highlighting. First, it is striking that the thalamus as a whole continuously processes environmental signals, from their sensory perception to their integration in cognitive constructs. Each aspect of stimuli processing indeed requires a critical thalamic contribution, often with dynamic interplay between cortical and temporal regions. Of interest, this latter point is reminiscent of a pioneer theoretical account positing that the thalamus can be considered a critical functional link between the frontal and the temporal lobes (Warrington and Weiskrantz, 1982). Building on this view, the thalamus may thus bind together information processed in frontal and temporal brain regions (Wolff et al., 2015a) to dynamically adapt the content of mental representations (Wolff and Vann, 2019). Secondly, it is clear that the TRN plays a critical role in controlling signal flows within thalamocortical circuits by adjusting the attentional gain attributed to each signal, taking into account not only its physical salience but also its current behavioral relevance. Often seen as loops (Guo et al., 2017), thalamocortical circuits can thus be dynamically “opened” by the TRN (Zikopoulos and Barbas, 2007). The recent finding that the TRN can be recruited by brain structures such as the BLA (Aizenberg et al., 2019) further underscores the integrated functioning of thalamocortical circuits with temporal structures. Third, the dichotomy between FO and HO nuclei has a clear physiological relevance but caution is warranted in regards to its functional implication. The dynamics of thalamocortical circuit functioning is inherently dependent on an intricate contribution

Table 1

Thalamic nuclei supporting Pavlovian conditioning. ATN: Anterior Thalamus Nuclei; HO: Higher-Order nucleus; FO: First Order nucleus; LGN: Lateral Geniculate Nucleus; MD: Mediodorsal nucleus; MGd: dorsal division of the Medial Geniculate body; MGm: medial division of the Medial Geniculate body; MGv: ventral division of the Medial Geniculate body; PVN: Paraventricular nucleus; Sub: Submedial nucleus.

THALAMIC NUCLEI	AVERSIVE CONDITIONING			APPETITIVE CONDITIONING	NOTES
	Contextual	Elementary	Extinction		
FO	LGN		Cain et al., 2000 Shi and Davis, 2001 Halverson et al., 2009 Halverson and Freeman, 2010 Steinmetz et al., 2013 Kashef et al., 2014 Lithari et al., 2015		
		MGv	LeDoux et al., 1984* Edeline and Weinberger, 1991 Heldt and Falls, 1998*	Orsini and Maren, 2009*	*MGm and MGv were both affected
HO	MGm		LeDoux et al., 1984; 1986 Jarrell et al., 1986 Supple and Kapp, 1989 Clugnet and Ledoux, 1990 Edeline and Weinberger, 1992 Romanski and LeDoux, 1992 McCabe et al., 1993 Heldt and Falls, 1998* Maren et al., 2001 Apergis-Schoute et al., 2005 Halverson and Freeman, 2006; 2010 Parsons et al., 2006 Han et al., 2008 Weinberger et al., 2011	Orsini and Maren, 2009*	*MGm and MGv were both affected
		MGd			
	MD	Li et al., 2004	Orona and Gabriel, 1983 Buchanan et al., 1988, 1991 Buchanan and Thompson, 1990 Powell and Churchwell, 2002 Baek et al., 2019	Lee et al., 2011	Oyoshi et al., 1996 Ostlund and Balleine, 2008 Pickens, 2008 Leung and Balleine, 2015 Parnaudeau et al., 2015 Wolff et al., 2015b Alcaraz et al., 2016b
	Reuniens	Xu & Stüdhof, 2013 Sierra et al., 2017 Vetere et al., 2017* Quet et al., 2020*		Ramanathan et al., 2018, Ramanathan et al., 2018 Ramanathan & Maren., 2019	*memory consolidation was impaired
	ATN	Carvalho-Netto et al., 2010 Dupire et al., 2013 Marchand et al., 2014 De Lima et al., 2017 Lopez et al., 2018	Gabriel et al., 1977 Gabriel et al., 1980 Gabriel et al., 1983		Alcaraz et al., 2016a
?	PVN		Li et al., 2014 Penzo et al., 2015 Chen and Bi, 2019 Choi et al., 2019*		Haight and Flagel, 2014 Haight et al., 2015, 2017 Otis et al., 2017, 2019 Zhu et al., 2018 Campus et al., 2019 Alcaraz et al., 2015*
	Sub				* (degradation)

from both types of nuclei and FO nuclei should not be considered less important than HO nuclei in that respect. As summarized in Table 1, various studies indicate that FO nuclei also process impending signals as a function of prior learning events. Clearly, this is not to be expected from a pure relay station. Perhaps a conceptual reappraisal of the term “relay” in the context of brain circuits is needed. The complex functioning of FO and HO may represent the thalamic bridge that links perception and cognition as we detail in the next section.

5.2. The thalamic bridge

Interactions between cortical and thalamic regions appear to play a key role in cognitive functions. To fulfill these functions, cognitive circuits must be informed about sensory events, and indeed several lines of evidence indicate that sensory responses first appear in sensory cortex and spread rostrally to the rostral pole and the dorsal prefrontal cortices (Aronoff et al., 2010). Numerous studies in primates and rodents

observed streams of sensory signals from primary sensory areas to unimodal association areas, multimodal association areas and finally limbic areas (Hoover and Vertes, 2007; Jones and Powell, 1970; Martin-Cortecero and Nuñez, 2016). These sensory streams resemble parallel and sequential processing from sensation to cognition (Barbas, 2015; Mesulam, 1998) with possible relevance for a unified conscious experience (Chanes and Barrett, 2016). The reasons for the existence of parallel cortico-cortical and cortico-thalamocortical routes (Zingg et al., 2014) are not clear to date. Specifically, better understanding how the interactions between each cortical stage, FO and HO thalamic nuclei contribute to the sequential computations of impeding information *en route* to prefrontal areas is much needed.

Based on the distinct properties of driver and modulator inputs, it is tempting to speculate that ascending sensory events relayed by drivers are subsequently transformed into modulator messages on their way to cognitive subnetworks, in order to be integrated with other multimodal messages. Due to the small impact of individual modulator messages the postsynaptic neuron is able to integrate coincident messages from different streams (Fig. 3). Whereas driver messages guarantee robust transmission of single sensory features, modulator inputs allow integrative processes which take many sensory and non-sensory features into account. Indeed, cognitive circuits receive inputs from different sensory modalities (Barbas et al., 2002). Therefore, in order to weight these inputs, their size should be small enough to not overrule other inputs.

Spatial summation along dendrites could explain, how individual small excitatory inputs coming from different sensory circuits, can be integrated in cognitive cortical areas; for example, when a rodent learns to associate an auditory event with a visual event to perform a task. When both signals occur in a short time window, the postsynaptic cell can act as a coincidence detector serving as the structural basis for associative learning and rule detection. The resulting output spikes of PFC neurons may then generate cognitive and behavioral functions; for example, initiating motor activity and increase or decrease attention in a modality-specific manner (Fig. 3). Thus, one would expect to find a

larger proportion of modulator inputs in associative areas compared to primary sensory areas. According to this view, interactions between HO and FO nuclei are necessary to achieve behaviorally relevant functions, again pointing toward the need of a critical reappraisal of the ‘relay’ function in system neuroscience.

5.3. Future directions and concluding remarks

Based on the data presented here, we identify several lines of research that may be useful to further our understanding of the contribution of thalamic nuclei in integrative functions. Perhaps the most evident one is highlighted in Table 1: thalamic nuclei which are not currently classified as FO or HO nuclei nonetheless play highly integrative roles. As such, there is a clear need to collect additional data to solve these currently unresolved issues (Perry and Mitchell, 2019; Varela, 2014), with the informed view that this classification alone is not sufficient to identify the functional contribution of these nuclei. The functional role of thalamic nuclei may not be only determined by the origin of their driver inputs. Modulatory inputs from the cortex reach both HO and FO thalamic nuclei and deeply affect the functioning of thalamocortical neurons, particularly when considering branching corticothalamic pathways to the TRN. It is therefore essential to maintain a solid research effort to interrogate these nuclei not only at the level of their physiology, but also at the behavioral level. Second, the data reviewed in this paper suggest a more intricate functioning of FO and HO nuclei in behaviorally relevant functions. Some of these data were collected decades ago and could inspire new research now that more specific tools exist to interrogate thalamic functions in-depth. The activity of HO nuclei may be influenced by prior experience (Edeline and Weinberger, 1991; Shi and Davis, 2001) so determining the inputs that can influence this activity is of major interest. Relying on projection-specific manipulations has already proven to be a successful strategy to reveal some functional features of thalamocortical organization, such as the reciprocity of connections or “re-entry” (Alcaraz et al., 2018; Morceau et al., 2019), and may be useful here. Third, it is

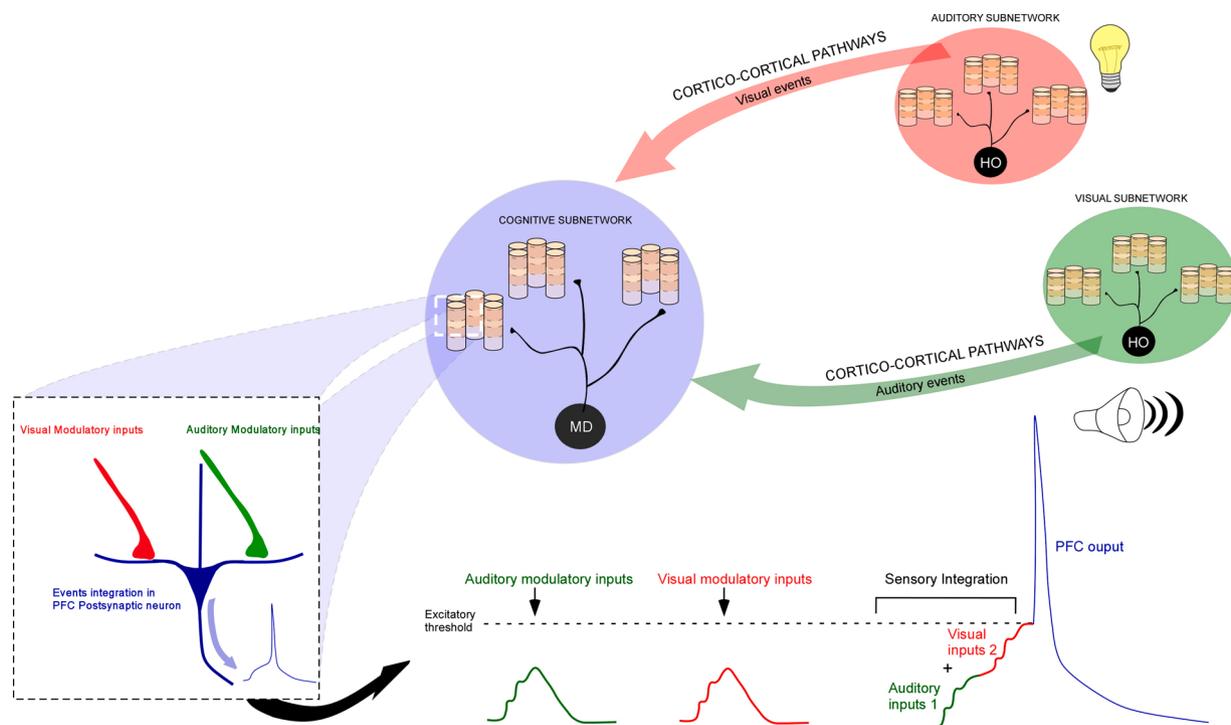


Fig. 3. Proposed integration of sensory signals in the cognitive TC system. Output from sensory TC systems, such as auditory and visual (red and green circle respectively) reach cognitive TC system (blue circle) via cortico-cortical pathways (red and green arrows respectively). Multimodal sensory signals converge via weak modulator inputs in cognitive cortical neurons (blue, left panel). Coincident multimodal sensory signals may thus produce cognitive output signals (bottom, blue).

clear that the TRN plays a critical and unique role in thalamocortical functioning. Existing data largely confirm Crick's intuition on the TRN acting as a thalamic searchlight (Crick, 1984) and actually extend it beyond directed attention to cognition (Wimmer et al., 2015; Wolff and Vann, 2019). In this context, the recent data showing that the BLA can recruit the TRN to alter the functioning of thalamocortical circuits (Aizenberg et al., 2019) adds weight to the proposal that the BLA-TRN pathway could constitute an emotional gatekeeper that selects signals sent to cortex for further processing in highly emotional situations (John et al., 2016; Zikopoulos and Barbas, 2012). Investigating further whether this connection effectively links emotion and cognition would be of prime value, reminding us that many thalamic regions were once considered as "limbic" (Vogt and Gabriel, 1993).

To conclude, while the data reviewed in this paper are derived mostly from rodent studies, we believe that the core concepts also translate to primates. For example, the role of the BLA-TRN pathway has been examined recently in mice (Aizenberg et al., 2019), but its postulated function builds upon considerations coming from the primate (John et al., 2016; Timbie and Barbas, 2015; Zikopoulos and Barbas, 2012). Similarly, some HO nuclei such as the MD have been extensively examined from rodent to primate, including humans, with a general cross-species agreement when it comes to overall function (Chakraborty et al., 2019; Mitchell, 2015; Mitchell and Chakraborty, 2013; Pergola et al., 2018). Thus, the main functional thalamic features appear to be largely conserved from rodents to primates. While considering subcortical afferents to the thalamus is essential to fully understand thalamic functions, a comprehensive coverage of these pathways would go beyond the scope of this review (see Wolff and Vann, 2019 for more details). Research conducted on primates has provided insights on how cerebellar and dopaminergic innervations impact the functioning of thalamocortical circuits (Barbas et al., 2013; García-Cabezas et al., 2007). A clear perspective for future research is therefore to study these pathways more systematically in rodent models to further our understanding of the contribution of the thalamus in brain functions while pinpointing between-species commonalities and differences (García-Cabezas et al., 2009).

Thalamic dysfunction is at the core of numerous mental pathologies such as schizophrenia (Anticevic et al., 2014; Pinault, 2011), obsessive-compulsive disorders (Monteiro and Feng, 2016; Rotge et al., 2012), drug addiction (Balleine et al., 2015), Down syndrome (Perry et al., 2019), Korsakoff syndrome (Harding et al., 2000; Victor et al., 1971) and Alzheimer's disease (Aggleton et al., 2016). Identifying global thalamic functions is therefore valuable as a myriad of pathologies sharing the same issue of long-range disconnectivity may benefit from such advancements (van den Heuvel and Sporns, 2019). Until recently, research on sensory and cognitive aspects of thalamic functioning have been relatively separated. Several lines of research now suggest that a fundamental aspect of thalamic functioning is that it fuses perceptual, emotional and cognitive information into one single meaningful experience. Operationally, this appears to be as close as possible to a definition of consciousness. Decoding the neural bases of consciousness has indeed proven to be a challenging and long journey (Sohn, 2019) which invariably connects with thalamic research (León-Domínguez and León-Carrión, 2019; Llinas et al., 1998; Seth and Baars, 2005).

Acknowledgements

This work was supported by funding from DFG Grants GR3757/3-1, GR3757/4-1 and DFG Collaborative Research Center 1158. We'd like to thank Shauna Parkes for helpful discussions on earlier versions of this paper.

References

Aggleton, J.P., Brown, M.W., 1999. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav. Brain Sci.* 22, 425–444 discussion 444–449.

- Aggleton, J.P., Pralus, A., Nelson, A.J.D., Hornberger, M., 2016. Thalamic pathology and memory loss in early Alzheimer's disease: moving the focus from the medial temporal lobe to Papez circuit. *Brain* 139, 1877–1890. <https://doi.org/10.1093/brain/aww083>.
- Ahrens, S., Jaramillo, S., Yu, K., Ghosh, S., Hwang, G.-R., Paik, R., Lai, C., He, M., Huang, Z.J., Li, B., 2015. ErbB4 regulation of a thalamic reticular nucleus circuit for sensory selection. *Nat. Neurosci.* 18, 104–111. <https://doi.org/10.1038/nn.3897>.
- Aizenberg, M., Rolón-Martínez, S., Pham, T., Rao, W., Haas, J.S., Geffen, M.N., 2019. Projection from the Amygdala to the thalamic reticular nucleus amplifies cortical sound responses. *Cell Rep.* 28 <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.06.050>, 605–615.e4.
- Alcaraz, F., Marchand, A.R., Courtand, G., Coutureau, E., Wolff, M., 2016a. Parallel inputs from the mediodorsal thalamus to the prefrontal cortex in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 44, 1972–1986. <https://doi.org/10.1111/ejn.13316>.
- Alcaraz, F., Marchand, A.R., Vidal, E., Guillou, A., Faugère, A., Coutureau, E., Wolff, M., 2015. Flexible use of predictive cues beyond the orbitofrontal cortex: role of the submedial thalamic nucleus. *J. Neurosci.* 35, 13183–13193. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1237-15.2015>.
- Alcaraz, F., Fresno, V., Marchand, A.R., Kremer, E.J., Coutureau, E., Wolff, M., 2018. Thalamocortical and corticothalamic pathways differentially contribute to goal-directed behaviors in the rat. *eLife* 7, e32517. <https://doi.org/10.7554/eLife.32517>.
- Alcaraz, F., Naneix, F., Desfosses, E., Marchand, A.R., Wolff, M., Coutureau, E., 2016b. Dissociable effects of anterior and mediodorsal thalamic lesions on spatial goal-directed behavior. *Brain Struct. Funct.* 221, 79–89. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0893-7>.
- Anticevic, A., Cole, M.W., Repovs, G., Murray, J.D., Brumbaugh, M.S., Winkler, A.M., Savić, A., Krystal, J.H., Pearlson, G.D., Glahn, D.C., 2014. Characterizing thalamocortical disturbances in schizophrenia and bipolar illness. *Cereb. Cortex* 24, 3116–3130. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht165>.
- Antunes, R., Moita, M.A., 2010. Discriminative auditory fear learning requires both tuned and nontuned auditory pathways to the amygdala. *J. Neurosci.* 30, 9782–9787. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1037-10.2010>.
- Apergis-Schoute, A.M., Debiec, J., Doyère, V., LeDoux, J.E., Schafe, G.E., 2005. Auditory fear conditioning and long-term potentiation in the lateral amygdala require ERK/MAP kinase signaling in the auditory thalamus: a role for presynaptic plasticity in the fear system. *J. Neurosci.* 25, 5730–5739. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0096-05.2005>.
- Aronoff, R., Matyas, F., Mateo, C., Ciron, C., Schneider, B., Petersen, C.C.H., 2010. Long-range connectivity of mouse primary somatosensory barrel cortex. *Eur. J. Neurosci.* 31, 2221–2233. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07264.x>.
- Baek, J., Lee, S., Cho, T., Kim, S.-W., Kim, M., Yoon, Y., Kim, K.K., Byun, J., Kim, S.J., Jeong, J., Shin, H.-S., 2019. Neural circuits underlying a psychotherapeutic regimen for fear disorders. *Nature* 566, 339–343. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0931-y>.
- Balleine, B.W., Morris, R.W., Leung, B.K., 2015. Thalamocortical integration of instrumental learning and performance and their disintegration in addiction. *Brain Res.* 1628, 104–116. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.12.023>.
- Barbas, H., 2015. General cortical and special prefrontal connections: principles from structure to function. *Annu. Rev. Neurosci.* 38, 269–289. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071714-033936>.
- Barbas, H., Ghashghaei, H., Rempel-Clower, N., Xiao, D., 2002. Anatomic basis of functional specialization in prefrontal cortices in primates. *The Frontal Lobes. Science Elsevier, Amsterdam*, pp. 1–27.
- Barbas, H., Zikopoulos, B., Timbie, C., 2011. Sensory pathways and emotional context for action in primate prefrontal cortex. *Biol. Psychiatry* 69, 1133–1139. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.008>.
- Barbas, H., García-Cabezas, M.A., Zikopoulos, B., 2013. Frontal-thalamic circuits associated with language. *Brain Lang.* 126, 49–61. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.10.001>.
- Beier, K.T., Steinberg, E.E., DeLoach, K.E., Xie, S., Miyamichi, K., Schwarz, L., Gao, X.J., Kremer, E.J., Malenka, R.C., Luo, L., 2015. Circuit architecture of VTA dopamine neurons revealed by systematic input-output mapping. *Cell* 162, 622–634. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.015>.
- Boatman, J.A., Kim, J.J., 2006. A thalamo-cortico-amygdala pathway mediates auditory fear conditioning in the intact brain. *Eur. J. Neurosci.* 24, 894–900. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04965.x>.
- Bosman, L.W., Houweling, A.R., Owens, C.B., Tanke, N., Shevchouk, O.T., Rahmati, N., Teunissen, W.H., Ju, C., Gong, W., Koekkoek, S.K., De Zeeuw, C.L., 2011. Anatomical pathways involved in generating and sensing rhythmic whisker movements. *Front. Integr. Neurosci.* 5, 53. <https://doi.org/10.3389/fnint.2011.00053>.
- Bourassa, J., Pinault, D., Deschênes, M., 1995. Corticothalamic projections from the cortical barrel field to the somatosensory thalamus in rats: a single-fibre study using biocytin as an anterograde tracer. *Eur. J. Neurosci.* 7, 19–30. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1995.tb01016.x>.
- Bourgeois, A., Guedj, C., Carrera, E., Vuilleumier, P., 2020. Pulvino-cortical interaction: an integrative role in the control of attention. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 111, 104–113. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.01.005>.
- Briggs, F., Urey, W.M., 2008. Emerging views of corticothalamic function. *Curr. Opin. Neurobiol. Sens. Syst.* 18, 403–407. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.09.002>.
- Buchanan, S.L., 1988. Mediodorsal thalamic lesions impair differential Pavlovian heart rate conditioning. *Exp. Brain Res.* 73, 320–328. <https://doi.org/10.1007/bf00248224>.
- Buchanan, S.L., 1991. Differential and reversal Pavlovian conditioning in rabbits with mediodorsal thalamic lesions: assessment of heart rate and eyeblink responses. *Exp. Brain Res.* 86, 174–181. <https://doi.org/10.1007/bf00231051>.

- Buchanan, S.L., Thompson, R.H., 1990. Mediodorsal thalamic lesions and Pavlovian conditioning of heart rate and eyeblink responses in the rabbit. *Behav. Neurosci.* 104, 912–918. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.104.6.912>.
- Cain, M.E., Kapp, B.S., Puryear, C.B., 2000. Arousal-related associative response characteristics of dorsal lateral geniculate nucleus neurons during acoustic Pavlovian fear conditioning. *Behav. Neurosci.* 114, 241–253.
- Campeau, S., Davis, M., 1995. Involvement of subcortical and cortical afferents to the lateral nucleus of the amygdala in fear conditioning measured with fear-potentiated startle in rats trained concurrently with auditory and visual conditioned stimuli. *J. Neurosci.* 15, 2312–2327.
- Campus, P., Covelto, I.R., Kim, Y., Parsegian, A., Kuhn, B.N., Lopez, S.A., Neumaier, J.F., Ferguson, S.M., Solberg Woods, L.C., Sarter, M., Flagel, S.B., 2019. The paraventricular thalamus is a critical mediator of top-down control of cue-motivated behavior in rats. *eLife* 8, e49041. <https://doi.org/10.7554/eLife.49041>.
- Carvalho-Netto, E.F., Martinez, R.C.R., Baldo, M.V.C., Canteras, N.S., 2010. Evidence for the thalamic targets of the medial hypothalamic defensive system mediating emotional memory to predatory threats. *Neurobiol. Learn. Mem.* 93, 479–486. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2010.01.005>.
- Casas-Torremocha, D., Porrero, C., Rodriguez-Moreno, J., García-Amado, M., Lübke, J.H. R., Núñez, Á., Clascá, F., 2019. Posterior thalamic nucleus axon terminals have different structure and functional impact in the motor and somatosensory vibrissal cortices. *Brain Struct. Funct.* 224, 1627–1645. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01862-4>.
- Cassel, J.C., Pereira de Vasconcelos, A., 2015. Importance of the ventral midline thalamus in driving hippocampal functions. *Prog. Brain Res.* 219, 145–161. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2015.03.005>.
- Cassel, J.C., Pereira de Vasconcelos, A., Loureiro, M., Cholvin, T., Dalrymple-Alford, J.C., Vertes, R.P., 2013. The reuniens and rhomboid nuclei: neuroanatomy, electrophysiological characteristics and behavioral implications. *Prog. Neurobiol.* 111, 34–52. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.08.006>.
- Chakraborty, S., Ouhaz, Z., Mason, S., Mitchell, A.S., 2019. Macaque parvocellular mediodorsal thalamus: dissociable contributions to learning and adaptive decision-making. *Eur. J. Neurosci.* 49, 1041–1054. <https://doi.org/10.1111/ejn.14078>.
- Chanes, L., Barrett, L.F., 2016. Redefining the role of limbic areas in cortical processing. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 20, 96–106. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.11.005>.
- Chen, M., Bi, L.-L., 2019. Optogenetic long-term depression induction in the PVT-CeL circuitry mediates decreased fear memory. *Mol. Neurobiol.* 56, 4855–4865. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1407-z>.
- Choi, E.A., Jean-Richard-Dit-Bressel, P., Clifford, C.W.G., McNally, G.P., 2019. Paraventricular thalamus controls behavior during motivational conflict. *J. Neurosci.* 39, 4945–4958. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2480-18.2019>.
- Chung, S., Li, X., Nelson, S.B., 2002. Short-term depression at thalamocortical synapses contributes to rapid adaptation of cortical sensory responses in vivo. *Neuron* 34, 437–446. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00659-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00659-1).
- Clascá, F., Porrero, C., Galazo, M.J., Rubio-Garrido, P., Evangelio, M., 2016. Chapter 4 - Anatomy and development of multispecific thalamocortical axons: implications for cortical dynamics and evolution. In: Rockland, K.S. (Ed.), *Axons and Brain Architecture*. Academic Press, San Diego, pp. 69–92. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801393-9.00004-9>.
- Clugnet, M.C., LeDoux, J.E., 1990. Synaptic plasticity in fear conditioning circuits: induction of LTP in the lateral nucleus of the amygdala by stimulation of the medial geniculate body. *J. Neurosci.* 10, 2818–2824. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-08-02818.1990>.
- Coffield, J.A., Bowen, K.K., Miletic, V., 1992. Retrograde tracing of projections between the nucleus submedialis, the ventrolateral orbital cortex, and the midbrain in the rat. *J. Comp. Neurol.* 321, 488–499. <https://doi.org/10.1002/cne.903210314>.
- Coleman, K.A., Mitrofanis, J., 1996. Organization of the visual reticular thalamic nucleus of the rat. *Eur. J. Neurosci.* 8, 388–404. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1996.tb01222.x>.
- Cornwall, J., Cooper, J.D., Phillipson, O.T., 1990. Projections to the rostral reticular thalamic nucleus in the rat. *Experimental Brain Research* 80, 157–171. <https://doi.org/10.1007/BF00228857>.
- Crandall, S.R., Cruikshank, S.J., Connors, B.W., 2015. A corticothalamic switch: controlling the thalamus with dynamic synapses. *Neuron* 86, 768–782. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.040>.
- Crick, F., 1984. Function of the thalamic reticular complex: the searchlight hypothesis. *PNAS* 81, 4586–4590. <https://doi.org/10.1073/pnas.81.14.4586>.
- de Lima, M.A.X., Baldo, M.V.C., Canteras, N.S., 2017. A role for the anteromedial thalamic nucleus in the acquisition of contextual fear memory to predatory threats. *Brain Struct. Funct.* 222, 113–129. <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1204-2>.
- Deschênes, M., Hu, B., 1990. Electrophysiology and pharmacology of the corticothalamic input to lateral thalamic nuclei: an intracellular study in the cat. *Eur. J. Neurosci.* 2, 140–152. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1990.tb00406.x>.
- Deschênes, M., Veinante, P., Zhang, Z.-W., 1998. The organization of corticothalamic projections: reciprocity versus parity. *Brain Res. Rev.* 28, 286–308. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00017-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00017-4).
- Do-Monte, F.H., Quiñones-Laracunte, K., Quirk, G.J., 2015. A temporal shift in the circuits mediating retrieval of fear memory. *Nature* 519, 460–463. <https://doi.org/10.1038/nature14030>.
- Dong, P., Wang, H., Shen, X.-F., Jiang, P., Zhu, X.-T., Li, Y., Gao, J.-H., Lin, S., Huang, Y., He, X.-B., Xu, F.-Q., Duan, S., Lian, H., Wang, H., Chen, J., Li, X.-M., 2019. A novel cortico-intrathalamic circuit for flight behavior. *Nat. Neurosci.* 22, 941–949. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0391-6>.
- Donoso, M., Collins, A.G., Koehlin, E., 2014. Human cognition. Foundations of human reasoning in the prefrontal cortex. *Science* 344, 1481–1486. <https://doi.org/10.1126/science.1252254>.
- Dupire, A., Kant, P., Mons, N., Marchand, A.R., Coutureau, E., Dalrymple-Alford, J., Wolff, M., 2013. A role for anterior thalamic nuclei in affective cognition: interaction with environmental conditions. *Hippocampus* 23, 392–404. <https://doi.org/10.1002/hipo.22098>.
- Edeline, J.M., Weinberger, N.M., 1991. Subcortical adaptive filtering in the auditory system: associative receptive field plasticity in the dorsal medial geniculate body. *Behav. Neurosci.* 105, 154–175. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.105.1.154>.
- Edeline, J.M., Weinberger, N.M., 1992. Associative retuning in the thalamic source of input to the amygdala and auditory cortex: receptive field plasticity in the medial division of the medial geniculate body. *Behav. Neurosci.* 106, 81–105. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.106.1.81>.
- Feldmeyer, D., 2012. Excitatory neuronal connectivity in the barrel cortex. *Front. Neuroanat.* 6, 24. <https://doi.org/10.3389/fnana.2012.00024>.
- Ferrarelli, F., Tononi, G., 2017. Reduced sleep spindle activity point to a TRN-MD thalamus-PFC circuit dysfunction in schizophrenia. *Schizophr. Res. Pathol. Thalamus Schizophr.* 180, 36–43. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.05.023>.
- Flagel, S.B., Robinson, T.E., 2017. Neurobiological basis of individual variation in stimulus-reward learning. *Curr. Opin. Behav. Sci.* 13, 178–185. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.12.004>.
- Fresno, V., Parkes, S.L., Faugère, A., Coutureau, E., Wolff, M., 2019. A thalamocortical circuit for updating action-outcome associations. *Elife* 8. <https://doi.org/10.7554/eLife.46187>.
- Gabriel, M., Miller, J.D., Saltwick, S.E., 1977. Unit activity in cingulate cortex and anteroventral thalamus of the rabbit during differential conditioning and reversal. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 91, 423–433. <https://doi.org/10.1037/h0077321>.
- Gabriel, M., Orona, E., Foster, K., Lambert, R.W., 1980. Cingulate cortical and anterior thalamic neuronal correlates of reversal learning in rabbits. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 94, 1087–1100. <https://doi.org/10.1037/h0077739>.
- Gabriel, M., Lambert, R.W., Foster, K., Orona, E., Sparenborg, S., Mairora, R.R., 1983. Anterior thalamic lesions and neuronal activity in the cingulate and retrosplenial cortices during discriminative avoidance behavior in rabbits. *Behav. Neurosci.* 97, 675–696.
- García-Cabezas, M.A., Rico, B., Sánchez-González, M.A., Cavada, C., 2007. Distribution of the dopamine innervation in the macaque and human thalamus. *Neuroimage* 34, 965–984. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.07.032>.
- García-Cabezas, M.A., Martínez-Sánchez, P., Sánchez-González, M.Á., Garzón, M., Cavada, C., 2009. Dopamine innervation in the thalamus: monkey versus rat. *Cereb. Cortex* 19, 424–434. <https://doi.org/10.1093/cercor/bbn093>.
- Genet, L.J., Ulrich, D., 2003. Strong, reliable and precise synaptic connections between thalamic relay cells and neurones of the nucleus reticularis in juvenile rats. *J. Physiol.* 546, 801–811. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.032730>.
- Genet, L.J., Ulrich, D., 2004. Electrophysiological characterization of synaptic connections between layer VI cortical cells and neurons of the nucleus reticularis thalami in juvenile rats. *Eur. J. Neurosci.* 19, 625–633. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03168.x>.
- Gibb, S.J., Wolff, M., Dalrymple-Alford, J.C., 2006. Odour-place paired-associate learning and limbic thalamus: comparison of anterior, lateral and medial thalamic lesions. *Behav. Brain Res.* 172, 155–168. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.05.017>.
- Groenewegen, H.J., 1988. Organization of the afferent connections of the mediodorsal thalamic nucleus in the rat, related to the mediodorsal-prefrontal topography. *Neuroscience* 24, 379–431.
- Groh, A., de Kock, C.P., Wimmer, V.C., Sakmann, B., Kuner, T., 2008. Driver or coincidence detector: modal switch of a corticothalamic giant synapse controlled by spontaneous activity and short-term depression. *J. Neurosci.* 28, 9652–9663. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1554-08.2008>.
- Groh, A., Bokor, H., Mease, R.A., Plattner, V.M., Hangya, B., Stroth, A., Deschênes, M., Acsády, L., 2014. Convergence of cortical and sensory driver inputs on single thalamocortical cells. *Cereb. Cortex* 24, 3167–3179. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht173>.
- Guillery, R.W., 1966. A study of Golgi preparations from the dorsal lateral geniculate nucleus of the adult cat. *J. Comp. Neurol.* 128, 21–49. <https://doi.org/10.1002/cne.901280104>.
- Guillery, R.W., 1995. Anatomical evidence concerning the role of the thalamus in corticocortical communication: a brief review. *J. Anat.* 187, 583–592.
- Guo, Z.V., Inagaki, H.K., Daie, K., Druckmann, S., Gerfen, C.R., Svoboda, K., 2017. Maintenance of persistent activity in a frontal thalamocortical loop. *Nature* 545, 181–186. <https://doi.org/10.1038/nature22324>.
- Haight, J.L., Flagel, S.B., 2014. A potential role for the paraventricular nucleus of the thalamus in mediating individual variation in Pavlovian conditioned responses. *Front. Behav. Neurosci.* 8, 79. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00079>.
- Haight, J.L., Fraser, K.M., Akil, H., Flagel, S.B., 2015. Lesions of the paraventricular nucleus of the thalamus differentially affect sign- and goal-tracking conditioned responses. *Eur. J. Neurosci.* 42, 2478–2488. <https://doi.org/10.1111/ejn.13031>.
- Haight, J.L., Fuller, Z.L., Fraser, K.M., Flagel, S.B., 2017. A food-predictive cue attributed with incentive salience engages subcortical afferents and efferents of the paraventricular nucleus of the thalamus. *Neuroscience* 340, 135–152. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.10.043>.
- Halassa, M.M., Acsády, L., 2016. Thalamic inhibition: diverse sources, diverse scales. *Trends Neurosci.* 39, 680–693. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.08.001>.
- Halassa, M.M., Kastner, S., 2017. Thalamic functions in distributed cognitive control. *Nat. Neurosci.* 20, 1669–1679. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0020-1>.

- Halassa, M.M., Sherman, S.M., 2019. Thalamocortical circuit motifs: a general framework. *Neuron* 103, 762–770. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.06.005>.
- Halassa, M.M., Chen, Z., Wimmer, R.D., Brunetti, P.M., Zhao, S., Zikopoulos, B., Wang, F., Brown, E.N., Wilson, M.A., 2014. State-dependent architecture of thalamic reticular subnetworks. *Cell* 158, 808–821. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.06.025>.
- Halverson, H.E., Freeman, J.H., 2006. Medial auditory thalamic nuclei are necessary for eyeblink conditioning. *Behav. Neurosci.* 120, 880–887. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.120.4.880>.
- Halverson, H.E., Freeman, J.H., 2010. Ventral lateral geniculate input to the medial pons is necessary for visual eyeblink conditioning in rats. *Learn. Mem.* 17, 80–85. <https://doi.org/10.1101/lm.1572710>.
- Halverson, H.E., Hubbard, E.M., Freeman, J.H., 2009. Stimulation of the lateral geniculate, superior colliculus, or visual cortex is sufficient for eyeblink conditioning in rats. *Learn. Mem.* 16, 300–307. <https://doi.org/10.1101/lm.1340909>.
- Han, J.-H., Yiu, A.P., Cole, C.J., Hsiang, H.-L., Neve, R.L., Josselyn, S.A., 2008. Increasing CREB in the auditory thalamus enhances memory and generalization of auditory conditioned fear. *Learn. Mem.* 15, 443–453. <https://doi.org/10.1101/lm.993608>.
- Harding, A., Halliday, G., Caine, D., Kril, J., 2000. Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia. *Brain* 123 (Pt 1), 141–154.
- Heldt, S.A., Falls, W.A., 1998. Destruction of the auditory thalamus disrupts the production of fear but not the inhibition of fear conditioned to an auditory stimulus. *Brain Res.* 813, 274–282. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(98\)01047-6](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(98)01047-6).
- Hill-Bowen, L.D., Flannery, J.S., Poudel, R., 2020. Paraventricular thalamus activity during motivational conflict highlights the nucleus as a potential constituent in the neurocircuitry of addiction. *J. Neurosci.* 40, 726–728. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1945-19.2019>.
- Hoffmann, L.C., Zara, S.J., DeLord, E.D., Mauk, M.D., 2018. Medial auditory thalamus is necessary for expression of auditory trace eyelid conditioning. *J. Neurosci.* 38, 8831–8844. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1009-18.2018>.
- Hoogland, P.V., Wouterlood, F.G., Welker, E., Van der Loos, H., 1991. Ultrastructure of giant and small thalamic terminals of cortical origin: a study of the projections from the barrel cortex in mice using Phaseolus vulgaris leuco-agglutinin (PHA-L). *Exp. Brain Res.* 87, 159–172.
- 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>.
- Jarrell, T.W., Gentile, C.G., McCabe, P.M., Schneiderman, N., 1986. The role of the medial geniculate region in differential Pavlovian conditioning of bradycardia in rabbits. *Brain Res.* 374, 126–136. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90401-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)90401-4).
- John, Y.J., Zikopoulos, B., Bullock, D., Barbas, H., 2016. The emotional gatekeeper: a computational model of attentional selection and suppression through the pathway from the Amygdala to the inhibitory thalamic reticular nucleus. *PLoS Comput. Biol.* 12, e1004722. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004722>.
- Jones, E.G., 2002. Thalamic circuitry and thalamocortical synchrony. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B Biol. Sci.* 357, 1659–1673. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1168>.
- Jones, E.G., Powell, T.P., 1970. An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey. *Brain* 93, 793–820. <https://doi.org/10.1093/brain/93.4.793>.
- Jurgens, C.W.D., Bell, K.A., McQuiston, A.R., Guido, W., 2012. Optogenetic stimulation of the corticothalamic pathway affects relay cells and GABAergic neurons differently in the mouse visual thalamus. *PLoS One* 7, e45717. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045717>.
- Kashef, A., Campolattaro, M.M., Freeman, J.H., 2014. Learning-related neuronal activity in the ventral lateral geniculate nucleus during associative cerebellar learning. *J. Neurophysiol.* 112, 2234–2250. <https://doi.org/10.1152/jn.00185.2013>.
- Kirchgessner, M.A., Franklin, A.D., Callaway, E.M., 2020. Context-dependent and dynamic functional influence of corticothalamic pathways to first- and higher-order visual thalamus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* <https://doi.org/10.1073/pnas.2002080117>.
- Kirouac, G.J., 2015. Placing the paraventricular nucleus of the thalamus within the brain circuits that control behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 56, 315–329. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.08.005>.
- Krause, M., Hoffmann, W.E., Hajós, M., 2003. Auditory sensory gating in hippocampus and reticular thalamic neurons in anesthetized rats. *Biol. Psychiatry* 53, 244–253. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01463-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01463-4).
- Krettek, J.E., Price, J.L., 1977. Projections from the amygdaloid complex to the cerebral cortex and thalamus in the rat and cat. *J. Comp. Neurol.* 172, 687–722. <https://doi.org/10.1002/cne.901720408>.
- Kuramoto, E., Iwai, H., Yamanaka, A., Ohno, S., Seki, H., Tanaka, Y.R., Furuta, T., Hioki, H., Goto, T., 2017a. Dorsal and ventral parts of thalamic nucleus submedialis project to different areas of rat orbitofrontal cortex: a single neuron-tracing study using virus vectors. *J. Comp. Neurol.* 525, 3821–3839. <https://doi.org/10.1002/cne.24306>.
- Kuramoto, E., Pan, S., Furuta, T., Tanaka, Y.R., Iwai, H., Yamanaka, A., Ohno, S., Kaneko, T., Goto, T., Hioki, H., 2017b. Individual mediodorsal thalamic neurons project to multiple areas of the rat prefrontal cortex: a single neuron-tracing study using virus vectors. *J. Comp. Neurol.* 525, 166–185. <https://doi.org/10.1002/cne.24054>.
- Law, L.M., Smith, D.M., 2012. The anterior thalamus is critical for overcoming interference in a context-dependent odor discrimination task. *Behav. Neurosci.* 126, 710–719. <https://doi.org/10.1037/a0029698> <https://doi.org/10.1037/2012-26000-004> [pii].
- LeDoux, J.E., Sakaguchi, A., Reis, D.J., 1984. Subcortical efferent projections of the medial geniculate nucleus mediate emotional responses conditioned to acoustic stimuli. *J. Neurosci.* 4, 683–698.
- LeDoux, J.E., Iwata, J., Pearl, D., Reis, D.J., 1986. Disruption of auditory but not visual learning by destruction of intrinsic neurons in the rat medial geniculate body. *Brain Res.* 371, 395–399. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90383-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)90383-5).
- Lee, C.C., Sherman, S.M., 2010. Drivers and modulators in the central auditory pathways. *Front. Neurosci.* 4, 79. <https://doi.org/10.3389/neuro.01.014.2010>.
- Lee, S.-H., Govindaiah, G., Cox, C.L., 2007. Heterogeneity of firing properties among rat thalamic reticular nucleus neurons. *J. Physiol.* 582, 195–208. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.134254>.
- Lee, Sukchan, Ahmed, T., Lee, Soojung, Kim, H., Choi, S., Kim, D.-S., Kim, S.J., Cho, J., Shin, H.-S., 2011. Bidirectional modulation of fear extinction by mediodorsal thalamic firing in mice. *Nat. Neurosci.* 15, 308–314. <https://doi.org/10.1038/nn.2999>.
- Lee, J.-H., Latchoumane, C.-F.V., Park, J., Kim, J., Jeong, J., Lee, K.-H., Shin, H.-S., 2019. The rostroventral part of the thalamic reticular nucleus modulates fear extinction. *Nat. Commun.* 10, 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12496-9>.
- Lennarz, R.C., Weinberger, N.M., 1992. Frequency-specific receptive field plasticity in the medial geniculate body induced by Pavlovian fear conditioning is expressed in the anesthetized brain. *Behav. Neurosci.* 106, 484–497. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.106.3.484>.
- León-Domínguez, U., León-Carrión, J., 2019. Prefrontal neural dynamics in consciousness. *Neuropsychologia* 131, 25–41. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2019.05.018>.
- Leung, B.K., Balleine, B.W., 2015. Ventral pallidum projections to mediodorsal thalamus and ventral tegmental area play distinct roles in outcome-specific Pavlovian-instrumental transfer. *J. Neurosci.* 35, 4953–4964. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4837-14.2015>.
- Li, J., Guido, W., Bickford, M.E., 2003. Two distinct types of corticothalamic EPSPs and their contribution to short-term synaptic plasticity. *J. Neurophysiol.* 90, 3429–3440.
- Li, X.B., Inoue, T., Nakagawa, S., Koyama, T., 2004. Effect of mediodorsal thalamic nucleus lesion on contextual fear conditioning in rats. *Brain Res.* 1008, 261–272. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.02.038>.
- Li, Y., Dong, X., Li, S., Kirouac, G.J., 2014. Lesions of the posterior paraventricular nucleus of the thalamus attenuate fear expression. *Front. Behav. Neurosci.* 8, 94. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00094>.
- Lichtenberg, N.T., Pennington, Z.T., Holley, S.M., Greenfield, V.Y., Cepeda, C., Levine, M.S., Wassum, K.M., 2017. Basolateral Amygdala to orbitofrontal cortex projections enable cue-triggered reward expectations. *J. Neurosci.* 37, 8374–8384. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0486-17.2017>.
- Lithari, C., Moratti, S., Weisz, N., 2015. Thalamocortical interactions underlying visual fear conditioning in humans. *Hum. Brain Mapp.* 36, 4592–4603. <https://doi.org/10.1002/hbm.22940>.
- Liu, X.-B., Honda, C.N., Jones, E.G., 1995. Distribution of four types of synapse on physiologically identified relay neurons in the ventral posterior thalamic nucleus of the cat. *J. Comp. Neurol.* 352, 69–91. <https://doi.org/10.1002/cne.903520106>.
- Llinas, R., Ribary, U., Contreras, D., Pedraarena, C., 1998. The neuronal basis for consciousness. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B Biol. Sci.* 353, 1841–1849. <https://doi.org/10.1098/rstb.1998.0336>.
- Lopez, J., Wolff, M., Lecourtier, L., Cosquer, B., Bontempi, B., Dalrymple-Alford, J., Cassel, J.C., 2009. The intralaminar thalamic nuclei contribute to remote spatial memory. *J. Neurosci.* 29, 3302–3306. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5576-08.2009>.
- Lopez, J., Gamache, K., Milo, C., Nader, K., 2018. Differential role of the anterior and intralaminar/lateral thalamic nuclei in systems consolidation and reconsolidation. *Brain Struct. Funct.* 223, 63–76. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1475-2>.
- Lundqvist, M., Rose, J., Herman, P., Brincat, S.L., Buschman, T.J., Miller, E.K., 2016. Gamma and beta bursts underlie working memory. *Neuron* 90, 152–164. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.02.028>.
- Marchand, A., Faugère, A., Coutureau, E., Wolff, M., 2014. A role for anterior thalamic nuclei in contextual fear memory. *Brain Struct. Funct.* 219, 1575–1586. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0586-7>.
- Maren, S., Yap, S.A., Goosens, K.A., 2001. The amygdala is essential for the development of neuronal plasticity in the medial geniculate nucleus during auditory fear conditioning in rats. *J. Neurosci.* 21, RC135.
- Maren, S., Ferrario, C.R., Corcoran, K.A., Desmond, T.J., Frey, K.A., 2003. Protein synthesis in the amygdala, but not the auditory thalamus, is required for consolidation of Pavlovian fear conditioning in rats. *Eur. J. Neurosci.* 18, 3080–3088. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2003.03063.x>.
- Martin-Cortecero, J., Nuñez, A., 2014. Tactile response adaptation to whisker stimulation in the lemniscal somatosensory pathway of rats. *Brain Res.* 1591, 27–37. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.10.002>.
- Martin-Cortecero, J., Nuñez, A., 2016. Sensory responses in the medial prefrontal cortex of anesthetized rats. Implications for sensory processing. *Neuroscience* 339, 109–123. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.09.045>.
- Martinez-Garcia, R.L., Voelcker, B., Zaltsman, J.B., Patrick, S.L., Stevens, T.R., Connors, B.W., Cruikshank, S.J., 2020. Two dynamically distinct circuits drive inhibition in the sensory thalamus. *Nature* 583, 813–818. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2512-5>.
- Matyas, F., Lee, J., Shin, H.S., Acsady, L., 2014. The fear circuit of the mouse forebrain: connections between the mediodorsal thalamus, frontal cortices and basolateral amygdala. *Eur. J. Neurosci.* 39, 1810–1823. <https://doi.org/10.1111/ejn.12610>.
- McAlonan, K., Brown, V.J., Bowman, E.M., 2000. Thalamic reticular nucleus activation reflects attentional gating during classical conditioning. *J. Neurosci.* 20, 8897–8901. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-23-08897.2000>.
- McAlonan, K., Cavanaugh, J., Wurtz, R.H., 2008. Guarding the gateway to cortex with attention in visual thalamus. *Nature* 456, 391–394. <https://doi.org/10.1038/nature07382>.

- McCabe, P.M., McEchron, M.D., Green, E.J., Schneiderman, N., 1993. Electrolytic and ibotenic acid lesions of the medial subnucleus of the medial geniculate prevent the acquisition of classically conditioned heart rate to a single acoustic stimulus in rabbits. *Brain Res.* 619, 291–298. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)91623-Z](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)91623-Z).
- McDannald, M.A., Saddoris, M.P., Gallagher, M., Holland, P.C., 2005. Lesions of orbitofrontal cortex impair rats' differential outcome expectancy learning but not conditioned stimulus-potentiated feeding. *J. Neurosci.* 25, 4626–4632. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5301-04.2005>.
- Mease, R.A., Krieger, P., Groh, A., 2014. Cortical control of adaptation and sensory relay mode in the thalamus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111, 6798–6803. <https://doi.org/10.1073/pnas.1318665111>.
- Mease, R.A., Sumser, A., Sakmann, B., Groh, A., 2016a. Corticothalamic spike transfer via the L5B-Pom pathway in vivo. *Cereb. Cortex* 26, 3461–3475. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw123>.
- Mease, R.A., Sumser, A., Sakmann, B., Groh, A., 2016b. Cortical dependence of whisker response in posterior medial thalamus in vivo. *Cereb. Cortex* 26, 3534–3543. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw144>.
- Mesulam, M.M., 1998. From sensation to cognition. *Brain* 121 (Pt 6), 1013–1052. <https://doi.org/10.1093/brain/121.6.1013>.
- Millan, E.Z., Ong, Z., McNally, G.P., 2017. Paraventricular thalamus: gateway to feeding, appetitive motivation, and drug addiction. *Prog. Brain Res.* 235, 113–137. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2017.07.006>.
- Mitchell, A.S., 2015. The mediodorsal thalamus as a higher order thalamic relay nucleus important for learning and decision-making. *Neurosci. Biobehav. Rev.* Cogn. Thalamus 54, 76–88. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.03.001>.
- Mitchell, A.S., Chakraborty, S., 2013. What does the mediodorsal thalamus do? *Front. Syst. Neurosci.* 7 <https://doi.org/10.3389/fnys.2013.00037>.
- Mo, C., Sherman, S.M., 2019. A sensorimotor pathway via higher-order thalamus. *J. Neurosci.* 39, 692–704. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1467-18.2018>.
- Mo, C., Petrof, I., Viaene, A.N., Sherman, S.M., 2017. Synaptic properties of the lemniscal and paralemniscal pathways to the mouse somatosensory thalamus. *PNAS* 114, E6212–E6221. <https://doi.org/10.1073/pnas.1703222114>.
- Monteiro, P., Feng, G., 2016. Learning from animal models of obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 79, 7–16. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.020>.
- Montero, V.M., 1997. C-fos induction in sensory pathways of rats exploring a novel complex environment: shifts of active thalamic reticular sectors by predominant sensory cues. *Neuroscience* 76, 1069–1081. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(96\)00417-4](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(96)00417-4).
- Montero, V.M., 2000. Attentional activation of the visual thalamic reticular nucleus depends on 'top-down' inputs from the primary visual cortex via corticogeniculate pathways. *Brain Res.* 864, 95–104. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)02182-X](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02182-X).
- Montero, V.M., Wright, L.S., Siegel, F., 2001. Increased glutamate, GABA and glutamine in lateral geniculate nucleus but not in medial geniculate nucleus caused by visual attention to novelty. *Brain Res.* 916, 152–158. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)02886-4](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)02886-4).
- Morceau, S., Piquet, R., Wolff, M., Parkes, S.L., 2019. Targeting reciprocally connected brain regions through CAV-2 mediated interventions. *Front. Mol. Neurosci.* 12, 303. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00303>.
- Nakajima, M., Halassa, M.M., 2017. Thalamic control of functional cortical connectivity. *Curr. Opin. Neurobiol.* 44, 127–131. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.04.001>.
- Nakajima, M., Schmitt, L.L., Halassa, M.M., 2019. Prefrontal cortex regulates sensory filtering through a basal ganglia-to-thalamus pathway. *Neuron* 103. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.026>, 445–458.e10.
- Nelson, A.J.D., Powell, A.L., Kinnavane, L., Aggleton, J.P., 2018. Anterior thalamic nuclei, but not retrosplenial cortex, lesions abolish latent inhibition in rats. *Behav. Neurosci.* 132, 378–387. <https://doi.org/10.1037/bne0000265>.
- Orona, E., Gabriel, M., 1983. Multiple-unit activity of the prefrontal cortex and mediodorsal thalamic nucleus during acquisition of discriminative avoidance behavior in rabbits. *Brain Res.* 263, 295–312. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(83\)90322-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(83)90322-0).
- Orsini, C.A., Maren, S., 2009. Glutamate receptors in the medial geniculate nucleus are necessary for expression and extinction of conditioned fear in rats. *Neurobiol. Learn. Mem.* 92, 581–589. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2009.07.007>.
- Ostlund, S.B., Balleine, B.W., 2008. Differential involvement of the basolateral amygdala and mediodorsal thalamus in instrumental action selection. *J. Neurosci.* 28, 4398–4405. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5472-07.2008>.
- Otis, J.M., Nambodiri, V.M.K., Matan, A.M., Voets, E.S., Mohorn, E.P., Kosyk, O., McHenry, J.A., Robinson, J.E., Resendez, S.L., Rossi, M.A., Stuber, G.D., 2017. Prefrontal cortex output circuits guide reward seeking through divergent cue encoding. *Nature* 543, 103–107. <https://doi.org/10.1038/nature21376>.
- Otis, J.M., Zhu, M., Nambodiri, V.M.K., Cook, C.A., Kosyk, O., Matan, A.M., Ying, R., Hashikawa, Y., Hashikawa, K., Trujillo-Pisanty, I., Guo, J., Ung, R.L., Rodriguez-Romaguera, J., Anton, E.S., Stuber, G.D., 2019. Paraventricular thalamus projection neurons integrate cortical and hypothalamic signals for cue-reward processing. *Neuron* 103. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.018>, 423–431.e4.
- Oyoshi, T., Nishijo, H., Asakura, T., Takamura, Y., Ono, T., 1996. Emotional and behavioral correlates of mediodorsal thalamic neurons during associative learning in rats. *J. Neurosci.* 16, 5812–5829.
- Parnaudeau, S., Taylor, K., Bolkan, S.S., Ward, R.D., Balsam, P.D., Kellendonk, C., 2015. Mediodorsal thalamus hypofunction impairs flexible goal-directed behavior. *Biol. Psychiatry* 77, 445–453. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.03.020>.
- Parsons, R.G., Riedner, B.A., Gafford, G.M., Helmstetter, F.J., 2006. The formation of auditory fear memory requires the synthesis of protein and mRNA in the auditory thalamus. *Neuroscience* 141, 1163–1170. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.04.078>.
- Penzo, M.A., Robert, V., Tucciaroni, J., De Bundel, D., Wang, M., Van Aelst, L., Darvas, M., Parada, L.F., Palmiter, R.D., He, M., Huang, Z.J., Li, B., 2015. The paraventricular thalamus controls a central amygdala fear circuit. *Nature* 519, 455–459. <https://doi.org/10.1038/nature13978>.
- Pergola, G., Danet, L., Pitel, A.L., Carlesimo, G.A., Segobin, S., Pariente, J., Suchan, B., Mitchell, A.S., Barbeau, E.J., 2018. The regulatory role of the human mediodorsal thalamus. *Trends Cogn. Sci.* 22, 1011–1025. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.08.006>.
- Perry, B.A.L., Mitchell, A.S., 2019. Considering the evidence for anterior and laterodorsal thalamic nuclei as higher order relays to cortex. *Front. Mol. Neurosci.* 12 <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00167>.
- Perry, J.C., Pakkenberg, B., Vann, S.D., 2019. Striking reduction in neurons and glial cells in anterior thalamic nuclei of older patients with Down syndrome. *Neurobiol. Aging* 75, 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.11.009>.
- Pickens, C.L., 2008. A limited role for mediodorsal thalamus in devaluation tasks. *Behav. Neurosci.* 122, 659–676. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.122.3.659>.
- Pinault, D., 2004. The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 46, 1–31. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.04.008>.
- Pinault, D., 2011. Dysfunctional thalamus-related networks in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 37, 238–243. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq165>.
- Pinault, D., Deschênes, M., 1998. Anatomical evidence for a mechanism of lateral inhibition in the rat thalamus. *Eur. J. Neurosci.* 10, 3462–3469. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00362.x>.
- Pouchelon, G., Gambino, F., Bellone, C., Telley, L., Vitali, I., Lüscher, C., Holtmaat, A., Jabaoud, D., 2014. Modality-specific thalamocortical inputs instruct the identity of postsynaptic L4 neurons. *Nature* 511, 471–474. <https://doi.org/10.1038/nature13390>.
- Powell, D.A., Churchwell, J., 2002. Mediodorsal thalamic lesions impair trace eyeblink conditioning in the rabbit. *Learn. Mem.* 9, 10–17. <https://doi.org/10.1101/lm.45302>.
- Pratt, J.A., Morris, B.J., 2015. The thalamic reticular nucleus: a functional hub for thalamocortical network dysfunction in schizophrenia and a target for drug discovery. *J. Psychopharmacol.* <https://doi.org/10.1177/0269881114565805>.
- Quet, E., Majchrzak, M., Cosquer, B., Morvan, T., Wolff, M., Cassel, J.-C., Pereira de Vasconcelos, A., Stéphane, A., 2020. The reuniens and rhomboid nuclei are necessary for contextual fear memory persistence in rats. *Brain Struct. Funct.* <https://doi.org/10.1007/s00429-020-02048-z>.
- Ramanathan, K.R., Jin, J., Giustino, T.F., Payne, M.R., Maren, S., 2018a. Prefrontal projections to the thalamic nucleus reuniens mediate fear extinction. *Nat. Commun.* 9, 4527. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06970-z>.
- Ramanathan, K.R., Maren, S., 2019. Nucleus reuniens mediates the extinction of contextual fear conditioning. *Behav. Brain Res.* 374, 112114. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112114>.
- Ramanathan, K.R., Ressler, R.L., Jin, J., Maren, S., 2018b. Nucleus reuniens is required for encoding and retrieving precise, hippocampal-dependent contextual fear memories in rats. *J. Neurosci.* 38, 9925–9933. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1429-18.2018>.
- Rescorla, R.A., 1988. Pavlovian conditioning. It's not what you think it is. *Am. Psychol.* 43, 151–160. <https://doi.org/10.1037/0003-066x.43.3.151>.
- Rodriguez-Moreno, J., Porrero, C., Rollenhagen, A., Rubio-Teves, M., Casas-Torremocha, D., Alonso-Nanclares, L., Yakoubi, R., Santuy, A., Merchan-Pérez, A., DeFelipe, J., Lübke, J.H.R., Clasca, F., 2020. Area-specific synapse structure in branched posterior nucleus axons reveals a new level of complexity in thalamocortical networks. *J. Neurosci.* 40, 2663–2679. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2886-19.2020>.
- Romanski, L., LeDoux, J., 1992. Equipotentiality of thalamo-amygdala and thalamo-cortico-amygdala circuits in auditory fear conditioning. *J. Neurosci.* 12, 4501–4509. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.12-11-04501.1992>.
- Rotge, J.Y., Auouzerate, B., Amestoy, V., Lambrecq, V., Langbour, N., Nguyen, T.H., Dovero, S., Carroit, L., Tignol, J., Bioulac, B., Burbaud, P., Guehl, D., 2012. The associative and limbic thalamus in the pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: an experimental study in the monkey. *Transl. Psychiatry* 2, e161. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.88>.
- Roth, M.M., Dahmen, J.C., Muir, D.R., Imhof, F., Martini, F.J., Hofer, S.B., 2016. Thalamic nuclei convey diverse contextual information to layer 1 of visual cortex. *Nat. Neurosci.* 19, 299–307. <https://doi.org/10.1038/nn.4197>.
- Saalmann, Y.B., Kastner, S., 2009. Gain control in the visual thalamus during perception and cognition. *Curr. Opin. Neurobiol.* 19, 408–414. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2009.05.007>.
- Schmitt, L.L., Wimmer, R.D., Nakajima, M., Happ, M., Mofakham, S., Halassa, M.M., 2017. Thalamic amplification of cortical connectivity sustains attentional control. *Nature* 545, 219–223. <https://doi.org/10.1038/nature22073>.
- Schwarz, L.A., Miyamichi, K., Gao, X.J., Beier, K.T., Weissbourd, B., DeLoach, K.E., Ren, J., Ibanes, S., Malenka, R.C., Kremer, E.J., Luo, L., 2015. Viral-genetic tracing of the input-output organization of a central noradrenergic circuit. *Nature* 524, 88–92. <https://doi.org/10.1038/nature14600>.
- Seth, A.K., Baars, B.J., 2005. Neural Darwinism and consciousness. *Conscious. Cogn.* 14, 140–168. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2004.08.008>.
- Sherman, S.M., 2001. Tonic and burst firing: dual modes of thalamocortical relay. *Trends Neurosci.* 24, 122–126. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)01714-8](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)01714-8).
- Sherman, S.M., 2005. Thalamic relays and cortical functioning. *Prog. Brain Res.* 149, 107–126. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(05\)49009-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)49009-3).
- Sherman, S.M., 2016. Thalamus plays a central role in ongoing cortical functioning. *Nat. Neurosci.* 16, 533–541. <https://doi.org/10.1038/nn.4269>.

- Sherman, S.M., Guillery, R.W., 1996. Functional organization of thalamocortical relays. *J. Neurophysiol.* 76, 1367–1395. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.76.3.1367>.
- Sherman, S.M., Guillery, R.W., 1998. On the actions that one nerve cell can have on another: distinguishing “drivers” from “modulators”. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 7121–7126.
- Sherman, S.M., Guillery, R.W., 2006. Exploring the Thalamus and Its Role in Cortical Function, 2nd Ed, Exploring the Thalamus and Its Role in Cortical Function, 2nd ed. MIT Press, Cambridge, MA, US.
- Shi, C., Davis, M., 2001. Visual pathways involved in fear conditioning measured with fear-potentiated startle: behavioral and anatomic studies. *J. Neurosci.* 21, 9844–9855.
- Shosaku, A., Sumitomo, I., 1983. Auditory neurons in the rat thalamic reticular nucleus. *Exp. Brain Res.* 49, 432–442. <https://doi.org/10.1007/BF00238784>.
- Shosaku, A., Kayama, Y., Sumitomo, I., 1984. Somatotopic organization in the rat thalamic reticular nucleus. *Brain Res.* 311, 57–63. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(84\)91398-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(84)91398-2).
- Sierra, R.O., Pedraza, L.K., Zanona, Q.K., Santana, F., Boos, F.Z., Crestani, A.P., Haubrich, J., de Oliveira Alvares, L., Calcagnotto, M.E., Quillfeldt, J.A., 2017. Reconsolidation-induced rescue of a remote fear memory blocked by an early cortical inhibition: involvement of the anterior cingulate cortex and the mediation by the thalamic nucleus reuniens. *Hippocampus* 27, 596–607. <https://doi.org/10.1002/hipo.22715>.
- Sillito, A.M., Jones, H.E., 2002. Corticothalamic interactions in the transfer of visual information. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 357, 1739–1752. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1170>.
- Skinner, J.E., Yingling, C.D., 1976. Regulation of slow potential shifts in nucleus reticularis thalami by the mesencephalic reticular formation and the frontal granular cortex. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 40, 288–296. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(76\)90152-8](https://doi.org/10.1016/0013-4694(76)90152-8).
- Sohn, E., 2019. Decoding the neuroscience of consciousness. *Nature* 571, S2–S5. <https://doi.org/10.1038/d41586-019-02207-1>.
- Steinmetz, A.B., Buss, E.W., Freeman, J.H., 2013. Inactivation of the ventral lateral geniculate and nucleus of the optic tract impairs retention of visual eyeblink conditioning. *Behav. Neurosci.* 127, 690–693. <https://doi.org/10.1037/a0033729>.
- Supple, W.F., Kapp, B.S., 1989. Response characteristics of neurons in the medial component of the medial geniculate nucleus during Pavlovian differential fear conditioning in rabbits. *Behav. Neurosci.* 103, 1276–1286. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.103.6.1276>.
- Temereanca, S., Simons, D.J., 2004. Functional topography of corticothalamic feedback enhances thalamic spatial response tuning in the somatosensory whisker/barrel system. *Neuron* 41, 639–651. <https://doi.org/S0896627304000467> [pii].
- Timbic, C., Barbas, H., 2015. Pathways for emotions: specializations in the amygdalar, mediodorsal thalamic, and posterior orbitofrontal network. *J. Neurosci.* 35, 11976–11987. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2157-15.2015>.
- Timbic, C., García-Cabezas, M.Á., Zikopoulos, B., Barbas, H., 2020. Organization of primate amygdalar-thalamic pathways for emotions. *PLoS Biol.* 18, e3000639. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000639>.
- van den Heuvel, M.P., Sporns, O., 2019. A cross-disorder connectome landscape of brain dysconnectivity. *Nat. Rev. Neurosci.* 20, 435–446. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0177-6>.
- Vann, S.D., Aggleton, J.P., 2004. The mammillary bodies: two memory systems in one? *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 35–44. <https://doi.org/10.1038/nrn1299>.
- Vantomme, G., Rovó, Z., Cardis, R., Béard, E., Katsioudi, G., Guadagno, A., Perrenoud, V., Fernandez, L.M., Lüthi, A., 2020. A thalamic reticular circuit for head direction cell tuning and spatial navigation. *bioRxiv* 804575. <https://doi.org/10.1101/804575>.
- Varela, C., 2014. Thalamic neuromodulation and its implications for executive networks. *Front. Neural Circuits* 8, 69. <https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00069>.
- Vetere, G., Kenney, J.W., Tran, L.M., Xia, F., Steadman, P.E., Parkinson, J., Josselyn, S.A., Frankland, P.W., 2017. Chemogenetic interrogation of a brain-wide fear memory network in mice. *Neuron* 94. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.03.037>, 363–374 e4.
- Viaene, A.N., Petrof, I., Sherman, S.M., 2011. Properties of the thalamic projection from the posterior medial nucleus to primary and secondary somatosensory cortices in the mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 18156–18161. <https://doi.org/10.1073/pnas.1114828108> <https://doi.org/1114828108> [pii].
- Victor, M., Adams, R.D., Collins, G.H., 1971. *The Wernicke–Korsakoff Syndrome*. PA: F. A. Davis, Philadelphia.
- Vogt, B.A., Gabriel, M., 1993. *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus*. Birkhäuser, Boston.
- Warrington, E.K., Weiskrantz, L., 1982. Amnesia: a disconnection syndrome? *Neuropsychologia* 20, 233–248.
- Weinberger, N.M., 2011. The medial geniculate, not the amygdala, as the root of auditory fear conditioning. *Hear. Res.* 274, 61–74. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.03.093>.
- Wells, M.F., Wimmer, R.D., Schmitt, L.I., Feng, G., Halassa, M.M., 2016. Thalamic reticular impairment underlies attention deficit in Ptchd1 Y/– mice. *Nature* 532, 58–63. <https://doi.org/10.1038/nature17427>.
- Willis, A.M., Slater, B.J., Gribkova, E.D., Llano, D.A., 2015. Open-loop organization of thalamic reticular nucleus and dorsal thalamus: a computational model. *J. Neurophysiol.* 114, 2353–2367. <https://doi.org/10.1152/jn.00926.2014>.
- Wimmer, R.D., Schmitt, L.I., Davidson, T.J., Nakajima, M., Deisseroth, K., Halassa, M.M., 2015. Thalamic control of sensory selection in divided attention. *Nature* 526, 705–709. <https://doi.org/10.1038/nature15398>.
- Wolff, M., Vann, S.D., 2019. The cognitive thalamus as a gateway to mental representations. *J. Neurosci.* 39, 3–14. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0479-18.2018>.
- Wolff, M., Faugere, A., Desfosses, E., Coutureau, E., Marchand, A.R., 2015b. Mediodorsal but not anterior thalamic nuclei lesions impair acquisition of a conditional discrimination task. *Neurobiol. Learn. Mem.* 125, 80–84. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.07.018>.
- Wolff, M., Gibb, S.J., Dalrymple-Alford, J.C., 2006. Beyond spatial memory: the anterior thalamus and memory for the temporal order of a sequence of odor cues. *J. Neurosci.* 26, 2907–2913. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5481-05.2006>.
- Wolff, M., Alcaraz, F., Marchand, A.R., Coutureau, E., 2015a. Functional heterogeneity of the limbic thalamus: from hippocampal to cortical functions. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 54, 120–130. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.11.011>.
- Wright, N.F., Vann, S.D., Aggleton, J.P., Nelson, A.J., 2015. A critical role for the anterior thalamus in directing attention to task-relevant stimuli. *J. Neurosci.* 35, 5480–5488. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4945-14.2015>.
- Xu, W., Sudhof, T.C., 2013. A neural circuit for memory specificity and generalization. *Science* 339, 1290–1295. <https://doi.org/10.1126/science.1229534>.
- Yingling, C.D., Skinner, J.E., 1976. Selective regulation of thalamic sensory relay nuclei by nucleus reticularis thalami. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 41, 476–482. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(76\)90059-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(76)90059-6).
- Yoshida, A., Dostrovsky, J.O., Chiang, C.Y., 1992. The afferent and efferent connections of the nucleus submedialis in the rat. *J. Comp. Neurol.* 324, 115–133. <https://doi.org/10.1002/cne.903240109>.
- Zhang, W., Bruno, R.M., 2019. High-order thalamic inputs to primary somatosensory cortex are stronger and longer lasting than cortical inputs. *Elife* 8. <https://doi.org/10.7554/eLife.44158>.
- Zhang, C., Chen, R.-X., Zhang, Y., Wang, J., Liu, F.-Y., Cai, J., Liao, F.-F., Xu, F.-Q., Yi, M., Wan, Y., 2017. Reduced GABAergic transmission in the ventrobasal thalamus contributes to thermal hyperalgesia in chronic inflammatory pain. *Sci. Rep.* 7, 1–19. <https://doi.org/10.1038/srep41439>.
- Zhou, H., Schafer, R.J., Desimone, R., 2016. Pulvinar-cortex interactions in vision and attention. *Neuron* 89, 209–220. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.034>.
- Zhu, Y., Nachtrab, G., Keyes, P.C., Allen, W.E., Luo, L., Chen, X., 2018. Dynamic salience processing in paraventricular thalamus gates associative learning. *Science* 362, 423–429. <https://doi.org/10.1126/science.aat0481>.
- Zikopoulos, B., Barbas, H., 2006. Prefrontal projections to the thalamic reticular nucleus form a unique circuit for attentional mechanisms. *Journal of Neuroscience* 26, 7348–7371. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5511-05.2006>.
- Zikopoulos, B., Barbas, H., 2007. Circuits for multisensory integration and attentional modulation through the prefrontal cortex and the thalamic reticular nucleus in primates. *Rev. Neurosci.* 18, 417–438.
- Zikopoulos, B., Barbas, H., 2012. Pathways for emotions and attention converge on the thalamic reticular nucleus in primates. *J. Neurosci.* 32, 5338–5350. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4793-11.2012>.
- Zingg, B., Hintiryan, H., Gou, L., Song, M.Y., Bay, M., Bienkowski, M.S., Foster, N.N., Yamashita, S., Bowman, I., Toga, A.W., Dong, H.-W., 2014. Neural networks of the mouse neocortex. *Cell* 156, 1096–1111. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.023>.

5.3. Particularités du circuit OFC-MD

Comme c'est le cas pour les autres subdivisions préfrontales, le MD est connecté de façon privilégiée avec l'OFC (Alcaraz et al., 2016a; Kuramoto et al., 2017; Murphy & Deutch, 2018; Ray & Price, 1992; Vertes et al., 2023). Une particularité de ce circuit est qu'il existe une autre projection thalamique importante issue du thalamus submédian qui est une région profonde relativement peu connue (Tang et al., 2009) qui se rajoute à la connexion avec le MD. Au moment où débute ce travail doctoral la signification fonctionnelle de cette organisation n'est pas claire mais on peut toutefois relever des principes d'organisation des systèmes thalamocorticaux.

D'abord les voies thalamocorticales sont en l'espèce et à l'évidence organisées avec un certain niveau de convergence. La région VLO est ainsi particulièrement innervée par le MD et le Sub. A cet égard, cela contribue certainement à doter cette région d'un fort potentiel intégrateur (Wolff & Vann, 2019) (**Figure 17A**). Ensuite, il est clair que le MD projette vers l'ensemble du cortex préfrontal et en particulier vers le dmPFC. Il en résulte que ces projections se caractérisent également par une forte divergence (**Figure 17B**). Il est notable que cette divergence se retrouve au niveau de neurones individuels du MD qui vont effectivement présenter un *branching* vers différentes régions préfrontales (Kuramoto et al., 2017). Cette divergence peut prendre tout son sens dans une perspective de traitement parallèle de l'information (Wolff & Vann, 2019), voire de redondance fonctionnelle.

Des considérations récentes prêtent au MD un statut de HO même si les données physiologiques ne sont pas encore toutes disponibles (Perry & Mitchell, 2019) mais il est clair que l'ensemble des données fonctionnelles plaident en ce sens. L'existence probable de projections de type *driver* issues du cortex préfrontal est donc compatible avec l'idée que le MD pourrait constituer un lien transthalamique entre les régions préfrontales. Ce principe d'organisation semble en effet à l'œuvre dans les circuits sensoriels où il est communément établi que les noyaux thalamiques HO permettent d'implémenter une voie de communication indirecte supplémentaire, en plus des voies de communication directe qui existent entre aires corticales (Guillery, 1995; Sherman, 2012, 2016; Sherman & Guillery, 2011). La raison d'être de ce principe d'organisation n'est toujours pas claire actuellement mais il est probable que cela permette une intégration d'éléments supplémentaires dans des représentations corticales.

Ainsi selon ces considérations fonctionnelles, le MD pourrait constituer un hub thalamique important pour unifier, actualiser et utiliser des représentations corticales mobilisant différentes aires préfrontales, avec le bénéfice d'être l'une des sorties principales du système des ganglions de la base qui est fondamental pour le contrôle de l'action dirigée (**Figure 17**) (Wolff & Halassa, 2023, *Soumis*).

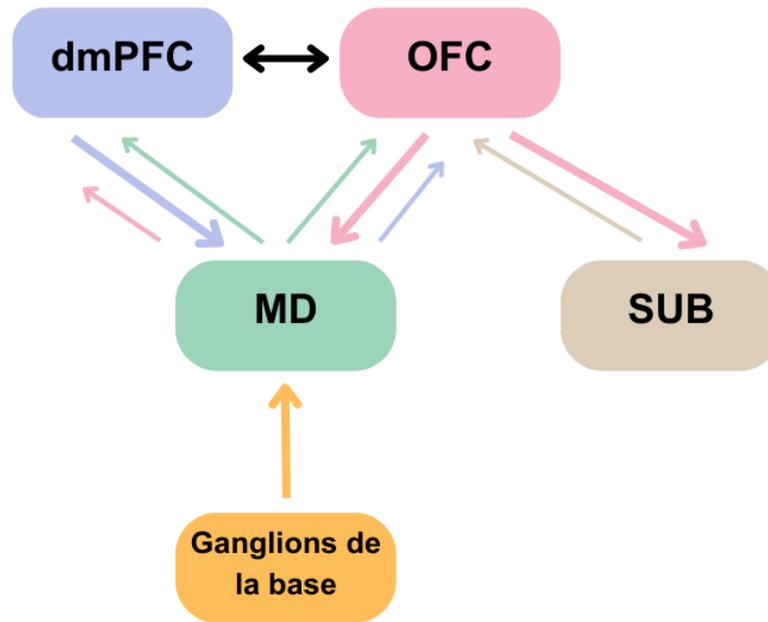


Figure 17. Le thalamus médiodorsal : un hub thalamique pour la communication entre les aires corticales ?

Le MD est réciproquement connecté à la fois au dmPFC et à l'OFC, ce qui représente une propriété de divergence caractéristique au sein de ces projections thalamocorticales. Les projections thalamocorticales sont aussi caractérisées par la propriété de convergence puisque l'OFC possède deux afférences thalamiques majeures à savoir le MD et le Sub avec qui il partage des connexions réciproques. Les projections corticothalamiques sont quantitativement plus nombreuses (flèches épaisses) comparé aux projections thalamocorticales (flèches fines) et il est possible d'envisager un lien transthalamique exercé par le MD entre aires préfrontales (flèches bleues du dmPFC à l'OFC et roses pour le trajet inverse).

Avant de rentrer dans le cœur de ce travail de doctorat, qui visera à faire progresser notre connaissance du rôle de ce circuit, nous allons évoquer les aspects plus complexes de la prise de décision, qui se retrouvent très souvent dans les environnements naturels qui sont par nature changeant avec donc de nombreuses irrégularités avec lesquelles les individus doivent composer.

Partie 3 - Bases neurales du choix dans un milieu incertain

1. Généralités

Dans un environnement naturel, donc changeant, l'individu doit continuellement adapter son comportement pour survivre. Pour ce faire, traiter efficacement les événements présents dans l'environnement pour prendre une décision adaptée est indispensable. L'approche classique pour étudier la prise de décision implique des variations limitées aux dimensions d'intérêt (par exemple, la valeur courante du but ou sa relation de contingence avec une action) dans un environnement essentiellement stable, comme nous l'avons vu dans les premières parties de cette introduction. Dans un environnement dynamique, les observations plus anciennes peuvent ne plus refléter l'état actuel du monde, ce qui force l'individu à s'adapter et à actualiser ses représentations mentales et donc s'affranchir d'informations qui ne seraient plus pertinentes.

Au plan comportemental, on peut mimer le caractère incertain de l'environnement par des épreuves dites probabilistes dans lesquelles les options disponibles ne sont pas entièrement déterminées puisqu'elles sont associées à une probabilité de réalisation d'un événement et ces probabilités peuvent varier de façon imprévisible pour le sujet. Dans une telle épreuve, le sujet devra donc continuellement sonder son environnement pour prendre une décision appropriée aux conditions environnementales courantes. C'est particulièrement le cas des épreuves de « bandit à n bras », qui permettent d'introduire une incertitude continue en proposant différentes options probabilistes pouvant varier au fil du temps (Cohen et al., 2007). Ce type d'épreuve se caractérise donc par un niveau de complexité qui est lié à la difficulté d'extraire l'information pertinente du « bruit » de l'environnement. Ce bruit résulte non seulement de l'incertitude attendue (le caractère probabiliste des options disponibles) que de l'incertitude inattendue (la permutation d'options favorables et défavorables) qui crée l'élément de surprise pouvant déclencher un changement de stratégie (Yu & Dayan, 2005). Dans de telles situations, ces stratégies oscillent typiquement entre exploitation (le sujet tire parti de la stabilité relative de l'environnement pour maximiser ses gains) et exploration de l'environnement quand l'élément de surprise signale qu'il devient nécessaire de réévaluer les options disponibles. La nécessité d'arbitrer de façon optimale entre exploitation et exploration de l'environnement est donc une caractéristique fondamentale de la prise de décision en milieu incertain.

2. Dilemme exploitation-exploration

Pour s'adapter à un environnement changeant et incertain, l'individu va donc se confronter au dilemme **Exploitation/Exploration** (E/E) (Kaelbling et al., 1996; Sutton & Barto, 1998). Le dilemme E/E est un dilemme comportemental qui se déroule chaque fois que notre désir d'information entre en conflit avec notre désir de récompense. En effet, la conséquence d'une action est initialement inconnue et s'apprend par l'expérience. Même lorsqu'elles sont connues, ces conséquences peuvent varier au cours du temps. Ainsi, dans de telles situations, nous pouvons privilégier l'état actuel de nos connaissances qui reflète nos expériences passées afin de maximiser les gains, soit « **d'exploiter** » l'environnement, ou bien décider de sonder les différentes options qui se proposent à nous, soit « **d'explorer** » l'environnement, afin de sélectionner une potentielle meilleure alternative. L'exemple le plus couramment exposé pour décrire ce problème est celui du choix du restaurant. Allons-nous choisir le restaurant favori qui nous donnera l'assurance d'un bon repas sans surprise (exploitation) ou bien plutôt tester le dernier restaurant ouvert juste à côté qui sera peut-être meilleur mais aussi potentiellement moins à notre convenance (exploration) (Kaelbling et al., 1996; Sutton & Barto, 1998) ? Les stratégies d'exploitation sont efficaces dans un environnement stable mais dans un environnement incertain, l'exploration est nécessaire et intrinsèquement liée à la capacité à apprendre rapidement. Néanmoins, une exploration excessive est également inadaptée car elle va entraîner une chute des gains réalisés par le sujet. Les états d'exploitation et d'exploration ne sont donc pas des états distincts mais existent selon un continuum (Addicott et al., 2017). Par conséquent, trouver un équilibre entre exploration et exploitation est un élément essentiel de la flexibilité comportementale.

2.1. Epreuves de Bandit à n bras

Pour comprendre comment les êtres vivants arbitrent ce dilemme E/E dans des environnements incertains, il est nécessaire d'étudier l'adaptation du comportement en réponse à des variations soudaines des différentes contingences qui définissent les options possibles (Cohen et al., 2007). Plusieurs paradigmes sont utilisés mais le plus commun est la tâche de « bandit à n bras » analogue des machines à sous présentant n bras (**Figure 18**) (Cohen et al., 2007; Daw et al., 2006). Ces tâches se révèlent appropriées pour étudier le compromis entre exploiter une source connue de récompense (*continuer d'actionner le même bras de la machine*) et explorer l'environnement (*essayer les autres bras*) dans le but d'acquérir de l'information (Kaelbling et al., 1996). Toute tâche de « bandit à n bras » requiert que l'agent choisisse entre n options qui délivrent pour chacune une récompense selon une probabilité. Cette probabilité de récompense

peut varier graduellement au cours du temps. L'objectif pour l'individu est par conséquent de maximiser les récompenses attendues. La plupart des espèces animales sont capables de mettre en place une actualisation rapide de l'estimation des récompenses associées à des actions spécifiques et un abandon de celles qui sont censées perdre de leur valeur au profit d'autres qui peuvent être plus gratifiantes (Daw et al., 2006).

l'étude menée par Daw et ses collaborateurs (2006) a été l'une des premières à examiner de manière formelle comment les humains évaluaient le compromis entre l'exploration et l'exploitation dans un environnement incertain mais expérimentalement contrôlé au sein duquel les gains de chaque bandit évoluent lentement au fil du temps (**Figure 18**) (Daw et al., 2006). La possibilité de recueillir les stratégies employées (exploitation/exploration) par les sujets lors de l'épreuve est un indicateur précieux dans cette situation.

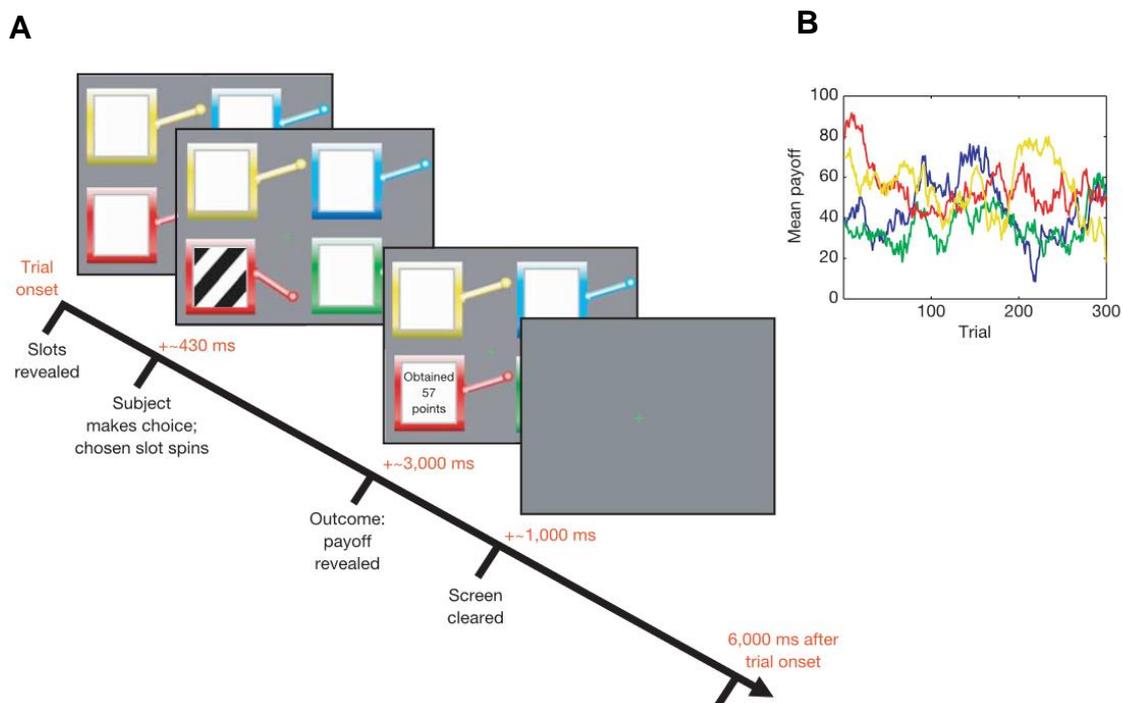


Figure 18. Design d'une tâche de bandit à 4 bras utilisée chez l'humain. (A) Illustration du déroulement d'un essai lors d'une session d'apprentissage. Les sujets sont face à un écran où 4 options apparaissent à chaque essai représentant quatre « machines à sous » de couleurs différentes. Les sujets doivent sélectionner une option parmi les quatre dans un temps limité de 1,5 sec grâce à une boîte à boutons sinon un grand « X » rouge s'affiche pour signaler que le choix n'était pas valable puis un nouvel essai est déclenché. Lors d'un essai valide, l'option clignote et 3 secondes après le nombre de points gagnés est affiché puis l'écran s'efface pour laisser place à un autre essai. (B) Le nombre de points gagnés oscille entre 1 et 100 points et ce nombre varie pour une option donnée au cours de la session afin de pousser l'individu à explorer les différentes options. L'essai dure 6 secondes puis un délai de 2 secondes est imposé avant le début du nouvel essai. Les individus effectuent 2 sessions de 150 essais séparées par un délai court. (Adaptée de Daw et al., 2006).

L'épreuve de bandit à n bras est également couramment utilisée chez le singe, d'une façon structurellement très proche de ce qui est proposé dans les études humaines. Les animaux doivent ainsi sélectionner une option sur un écran parmi trois options présentées (**Figure 19**) (Chakraborty et al., 2016; Walton et al., 2010). Il s'agit d'une tâche probabiliste où les options ne varient pas seulement par les changements de contingences associées mais également selon leur configuration spatiale.

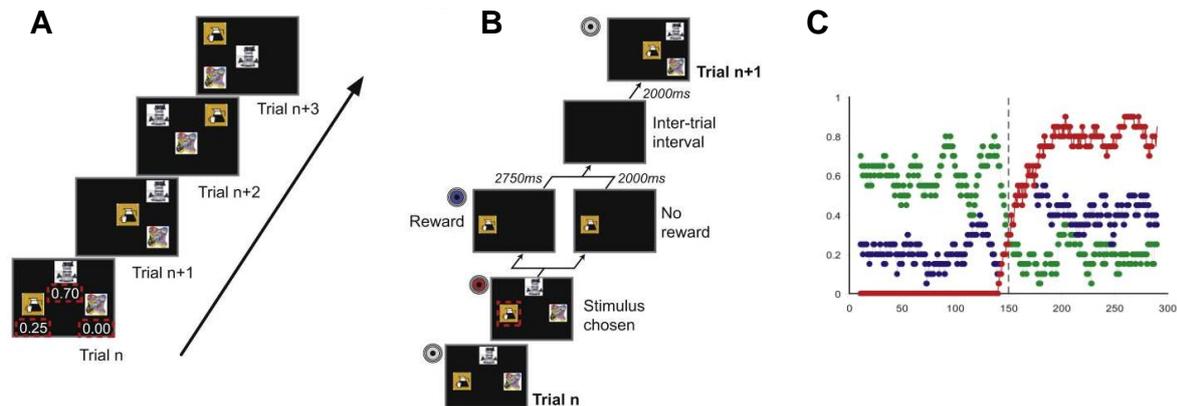


Figure 19. Design d'une tâche de bandit à 3 bras utilisée chez le singe. (A) A chaque essai, trois nouvelles options (stimuli) que l'animal n'a jamais rencontrées auparavant apparaissent sur l'écran selon une des 4 configurations spatiales possibles. La configuration et la position du stimulus au sein de cette configuration sont déterminées de manière aléatoire à chaque essai. Ainsi, les animaux doivent utiliser l'identité du stimulus plutôt que la valeur basée sur l'action ou la position spatiale pour guider leurs choix (B) L'animal sélectionne une option sur l'écran, entraînant l'extinction des deux autres options et l'attribution d'une récompense selon le programme de récompense. Un délai de 2 secondes entre les essais est imposé. (C) Chaque option est associée à des probabilités de récompense différentes qui varient au cours de la session et dont les degrés de probabilité (favorable, intermédiaire, défavorable) sont permutés au bout de 150 essais. Les animaux vont ensuite avoir 150 essais supplémentaires pour s'adapter à ce changement de contingence. (Adaptée de Walton et al., 2010)

Dans le but d'étudier les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent le dilemme exploitation/exploration, ces tâches couramment utilisées chez l'Homme et le primate ont fait l'objet d'adaptations chez le rongeur. Plusieurs formes de bandit à n bras ont vu le jour, permettant de définir deux approches principales, faisant appel respectivement à des labyrinthes (Laskowski et al., 2016; Sul et al., 2010) ou des cages opérantes (Cinotti et al., 2019; Groman et al., 2019).

Les épreuves se déroulant dans un labyrinthe offrent la possibilité pour l'animal d'explorer les différentes options en se déplaçant dans le dispositif et en ayant recours principalement à des informations spatiales pour guider leurs choix et sélectionner les différentes options et stratégies (**Figure 20**). Il est envisageable que la valeur « écologique » de cette approche soit plus élevée,

puisqu'elle tire parti du registre comportemental naturel de l'animal, à savoir se déplacer dans un environnement (qui demeure malgré tout bien artificiel). Cette approche est intéressante et offre des possibilités d'analyses intéressantes lorsqu'elle est couplée à des approches de neurophysiologie (Passecker et al., 2019) mais présente un certain nombre de limites, notamment l'apparition de biais spatiaux et d'alternance spontanée et surtout le nombre relativement faible d'essais qui est envisageable dans une session.

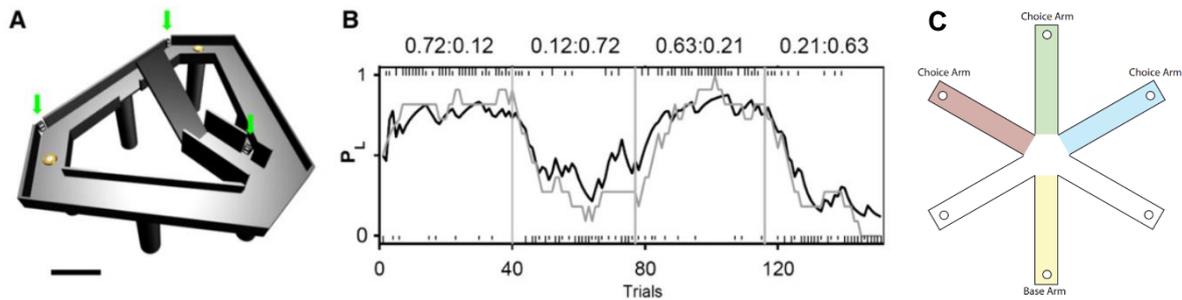


Figure 20. Epreuves de bandits à n bras en labyrinthe. (A) Illustration d'un bandit en forme de labyrinthe modifié en 8 où se trouvent deux sites (options) associés à (B) des probabilités différentes de récompense (Sul et al., 2010). En effet, 4 combinaisons de probabilités sont utilisées (72%/12%, 63%/21%, 21%/63%, 12%/72%) au cours d'une session faisant varier le niveau d'exploration des animaux. (C) Illustration d'un bandit en forme de labyrinthe radial à 6 bras (Laskowski et al., 2016). Le rongeur doit choisir entre 3 options (bras, *choice arm*) pour obtenir une récompense définissant des options très favorable, intermédiaire et défavorable en fonction de la récompense obtenue et du temps entre deux essais consécutifs.

L'autre approche consiste à recourir à des cages de conditionnement avec comme principaux avantages la possibilité d'inclure un grand nombre d'essais dans une session et de limiter les biais spatiaux. La réponse de l'animal peut être l'appui sur un levier (Cinotti et al., 2019) ou une réponse de *nose-poke* (Groman et al., 2019). La possibilité d'avoir de nombreux essais (typiquement, au moins une centaine par session) permet une analyse plus fine des stratégies employées par les individus. Il est aussi possible de calibrer finement les différents paramètres pour évaluer l'impact des conditions d'apprentissage sur les stratégies employées par les animaux pour résoudre la tâche. Dans le cadre de notre projet, nous avons développé une tâche de bandit à trois bras de type opérant qui s'inspire d'une étude préalable de l'équipe (Cinotti et al., 2019) (**Figure 21**).

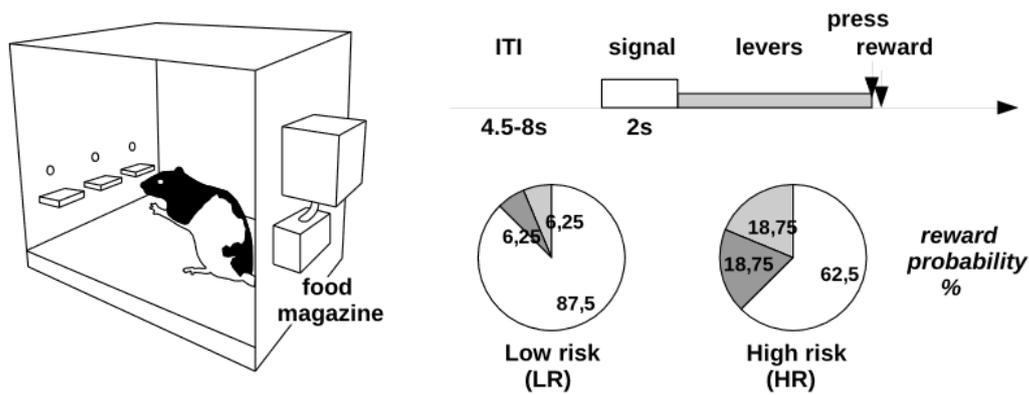


Figure 21. Design d'une tâche de bandit à 3 bras de type opérant adaptée chez le rongeur. Durant la tâche, les rats doivent sélectionner un des trois leviers pour recevoir une récompense entraînant la rétractation de ces derniers. Dans cette épreuve, deux niveaux de risque ont été imposés. Une condition à faible risque où un levier est associé avec une probabilité de 87.5% et les deux autres 6.25% s'oppose à la condition à haut risque (62.5%/18.75%/18.75%) qui rend la discrimination du levier cible plus difficile. Plusieurs changements de conditions ont lieu durant la session pour évaluer l'exploration des animaux. (Adaptée de Cinotti et al., 2019).

Dans cette étude, l'exploration des animaux a été évaluée en fonction du niveau de risque global de l'environnement. Dans un environnement plus risqué, c'est-à-dire lorsque les probabilités associées à chaque option sont plus proches, les animaux doivent explorer davantage leur environnement pour faire un choix.

Dans le cadre de notre projet, nous avons souhaité avoir recours à une épreuve de type opérant afin d'avoir un grand nombre d'essais par session dont les changements de contingence sont contrôlés, dans le but de la rendre parfaitement propice à l'utilisation d'interventions réversibles bien contrôlées et pouvoir identifier clairement des phases d'exploitation et d'exploration au sein d'une même séance. Le développement de cette épreuve comportementale sera détaillé ultérieurement dans le Chapitre 2.

2.2. Stratégies d'exploration

Différentes stratégies sont possibles pour guider le choix vers les options les plus favorables dans un environnement incertain. Une description approfondie de ces stratégies nécessiterait des considérations algorithmiques qui renvoient aux approches computationnelles qui sont nécessaires pour expliciter les opérations réalisées par les individus pour accomplir une tâche. Nous viserons ici simplement à en expliquer les grands principes. Dans ce cadre simplifié, on identifie deux formes principales de stratégie d'exploration : l'exploration dirigée et l'exploration aléatoire (Schulz & Gershman, 2019; Wilson et al., 2014).

La stratégie d'**exploration dirigée** se caractérise par un attrait pour les options incertaines. L'individu est expressément en quête d'un **bonus d'information** et va donc attribuer une valeur subjective à chaque option non seulement sur la base du gain escompté mais aussi sur son incertitude relative. Le sujet engagé dans cette stratégie cherche donc à réduire l'incertitude plus qu'à immédiatement sécuriser un gain. Le sujet peut ainsi faire le pari qu'une option dont la valeur d'incertitude plus élevée pourrait être la source d'un gain très important.

A l'inverse, les stratégies **d'exploration aléatoire** sont fondées sur l'introduction de **hasard** dans le choix comportemental, sans forcément tenir compte du niveau d'incertitude relative de chaque option. Le sujet n'est alors pas spécifiquement motivé par la diminution du niveau d'incertitude et présente des fluctuations régulières de ces choix dans l'espoir de faire émerger des options plus favorables.

Distinguer formellement ces stratégies est une entreprise compliquée car il est difficile de distinguer l'exploration aléatoire d'un désengagement de la tâche de la part de l'individu. Wilson et collègues ont développé une tâche dite *horizon task* dans le but de différencier spécifiquement l'exploration dirigée de l'exploration aléatoire (Wilson et al., 2014). Pour ce faire, le nombre d'essais libres proposés aux sujets au cours des séances durant lesquels les sujets peuvent explorer est modulé définissant un horizon étendu (période d'exploration plus longue) ou un horizon limité (période d'exploration plus courte). Les auteurs démontrent alors que les humains adoptent à la fois des stratégies exploratoires dirigées et aléatoires selon l'horizon considéré : quand les périodes d'exploration sont plus longues les sujets cherchent à réduire l'incertitude (exploration dirigée) tandis que le choix est caractérisé par des fluctuations aléatoires lorsque les périodes d'exploration sont plus brèves (exploration aléatoire).

Ainsi, il est donc possible d'influer sur le type de stratégie auquel ont recours les sujets en manipulant la structure de l'épreuve. Notons tout de même qu'un formalisme mathématique reste requis pour caractériser l'une ou l'autre de ces stratégies et que sans ce formalisme, il n'est pas commode d'effectuer clairement cette distinction, à plus forte raison chez l'animal.

2.3. Bases neurobiologiques du dilemme exploitation-exploration

D'une façon générale, les données de la littérature indiquent que la capacité à arbitrer le dilemme E/E repose largement sur les régions préfrontales et certains éléments sous-corticaux qui leur sont étroitement associés. En raison du rôle crucial de l'élément de surprise pour

déclencher une transition abrupte entre phase d'exploitation et phase d'exploration, l'implication du système dopaminergique est également centrale.

Régions préfrontales

Chez l'humain, la plupart des études s'accordent à identifier un rôle central pour l'ensemble du cortex préfrontal dans les épreuves de bandit. Par exemple, une étude princeps indique un rôle majeur de l'OFC dans les épreuves de bandit, avec un rôle possiblement très important pour le cortex frontopolaire (aire 10), une région particulière de l'OFC, dans les stratégies d'exploration (Daw et al., 2006; Kringelbach, 2005). D'autres approches de neuroimagerie chez l'humain indiquent également une activation du mPFC (Blanchard & Gershman, 2018; Domenech et al., 2020).

Chez le primate non humain, les données disponibles indiquent que la lésion de l'OFC produit un déficit majeur dans une épreuve de bandit à trois bras (voir **Figure 19**, Walton et al., 2010). Une étude plus récente confirme ce résultat et montre que l'OFC encode un bonus d'exploration (valeur relative des nouvelles options) ainsi que l'identité du stimulus choisi (option sur l'écran) et les résultats de la récompense, qui sont nécessaires pour calculer la valeur des options nouvelles (exploration) et familières (exploitation), confirmant ainsi l'implication déterminante de cette région dans l'ensemble de ces processus (Costa & Averbeck, 2020).

Chez le rongeur enfin, des approches neurophysiologiques confirment une implication différentielle du mPFC et de l'OFC chez un rat se comportant librement dans une tâche de bandit à deux bras décrite précédemment (Sul et al., 2010) suggérant des rôles distincts du mPFC et de l'OFC. Tandis que le mPFC semble être majoritairement lié aux choix antérieurs de l'animal, l'OFC semble contribuer de façon importante dans la mise à jour de la valeur des résultats attendus des actions choisies (Sul et al., 2010). Une autre étude s'est intéressée au rôle du mPFC et plus précisément de sa partie dorsale, confirmant un rôle cette région corticale dans les comportements dirigés vers un but mais suggérant que les rats s'appuient sur d'autres zones pour résoudre le dilemme exploration-exploitation (Laskowski et al., 2016).

Striatum

Une contribution des régions sous-corticales est également nécessaire et le rôle important du striatum ventral apparaît aussi bien chez l'humain (Hogeveen et al., 2022), le singe (Costa et al., 2019; Hogeveen et al., 2022) et le rongeur (Groman et al., 2019). Ces études rapportent par des approches computationnelles que le striatum ventral semble participer au compromis entre

phases d'exploitation et d'exploration. Dans un cadre opérant, les interactions que partagent l'OFC et le striatum ventral semblent requises lorsque des comportements flexibles doivent être adoptés notamment lors des changements de contingence (Groman et al., 2019).

Thalamus

Actuellement, peu de données ont identifié un rôle des noyaux thalamiques au sein du dilemme E/E. Toutefois, une étude récente chez le singe montre que la lésion du MD altère la performance de l'animal qui est soumis à la même épreuve de bandit à trois bras (Chakraborty et al., 2016) que celle ayant permis de mettre en évidence le rôle de l'OFC (**Figure 19**) (Walton et al., 2010). De façon intéressante, le déficit de performance est sélectif de la période post-switch tout comme c'est le cas du déficit résultant d'une lésion de l'OFC (Walton et al., 2010). Dans ces études, la nature du déficit semble différente et nous aurons l'occasion de revenir plus loin et assez largement sur l'aspect complémentaire de la contribution fonctionnelle de l'OFC et du MD.

Neuromodulation

Même si cela n'est pas l'objet du présent travail, nous considérons bien évidemment l'implication importante des neuromodulateurs (dopamine, noradrénaline) au sein des tâches de bandit où règne l'incertitude. Les travaux princeps de Schultz et collaborateurs ont montré que la dopamine avait un rôle particulier au cours de l'apprentissage pour signaler la surprise (Schultz, 1998; Schultz et al., 1997). En effet, leurs résultats indiquent que les neurones dopaminergiques présentent une activité liée au résultat (récompense), qui est d'autant plus grande que la récompense est inattendue. En opposition, cette activation dopaminergique n'était pas retrouvée lorsque le résultat était pleinement prédit (**Figure 22**).

Les auteurs ont alors émis l'hypothèse que les neurones dopaminergiques coderaient pour une erreur de prédiction de la récompense où le mode de décharge phasique en bouffées de potentiels d'action signifierait une erreur positive (« ce qui arrive est mieux que prévu ») tandis que l'arrêt de l'activité signifierait une erreur négative (« ce qui arrive est pire que prévu »). Ces données initialement obtenues chez le primate non-humain ont par la suite été retrouvées chez le rongeur (Phillips et al., 2003) et l'humain (McClure et al., 2003). De façon complémentaire, une étude récente de l'équipe chez le rat suggère que la dopamine pourrait adapter le compromis exploration-exploitation face à des contingences environnementales changeantes (Cinotti et al.,

2019). Le rôle d'autres neuromodulateurs comme la noradrénaline semble également capitale pour réguler l'action des régions préfrontales (Sadacca et al., 2017).

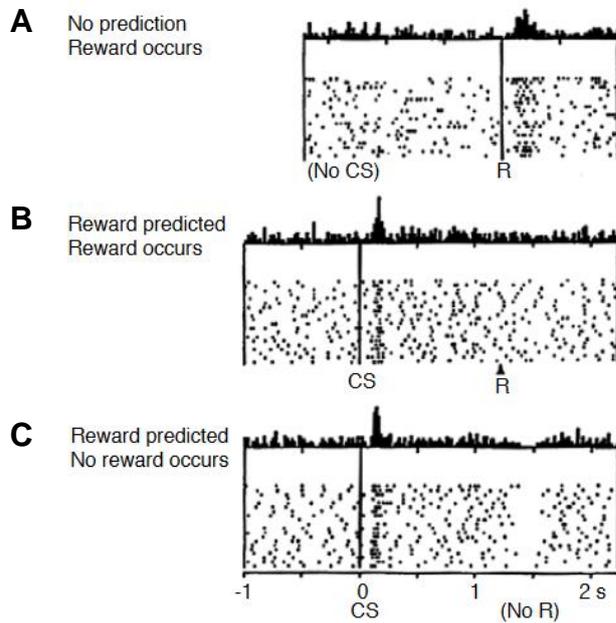


Figure 22. Codage de l'erreur de prédiction de la récompense par les neurones dopaminergiques (A) : la distribution de la récompense (jus de fruit, R) qui est non prédictible à ce stade de l'apprentissage déclenche l'augmentation de la décharge des cellules dopaminergiques (erreur de prédiction positive). **(B) :** après une phase d'apprentissage, les neurones dopaminergiques n'augmentent plus leur décharge lors de la présentation de la récompense mais lors de la présentation des stimuli (CS) qui prédisent la délivrance de la récompense. **(C)** Lorsque la récompense n'est pas distribuée alors qu'elle est prédite par le stimulus, les neurones dopaminergiques arrêtent transitoirement leur

activité (erreur de prédiction négative). (Adaptée de Schultz et al., 1997).

• Conclusions

En conclusion, les structures impliquées dans le dilemme exploitation-exploration semblent relativement bien conservées chez les mammifères avec une coopération fonctionnelle entre aires préfrontales et certaines régions sous-corticales. Alors que la contribution des différentes aires préfrontales a été assez largement examinée, faisant apparaître un rôle déterminant pour l'OFC (bien sûr, d'autres régions préfrontales contribuent également), la contribution des régions sous-corticales et en particulier thalamique est moins connue. Au vu de la richesse des connexions anatomiques existant entre l'OFC et le thalamus, nous avons voulu examiner l'existence d'un circuit thalamocortical spécifique entre l'OFC et le MD qui pourrait être particulièrement important pour la prise de décision en milieu incertain. Nous pouvons donc maintenant définir plus clairement les objectifs principaux de ce travail doctoral.

OBJECTIFS

Les données de la littérature indiquent que la prise de décision requiert la combinaison de différents processus élémentaires. Ces processus élémentaires sont sous-tendus par les régions frontales et le cortex orbitofrontal apparaît comme une structure essentielle pour former et mettre à jour des représentations mentales permettant à l'individu d'exprimer un registre comportemental flexible lui permettant de prendre des décisions adaptées dans un environnement changeant.

Les régions thalamiques apparaissent comme un partenaire privilégié pour l'ensemble des régions préfrontales et semblent contribuer de façon critique aux processus cognitifs classiquement attribués à ces régions préfrontales. Ainsi, nombre de noyaux thalamiques semblent mobilisés pour assumer l'intégration de différentes informations porteuses d'une signification au plan comportemental, loin du rôle de simple relai souvent envisagé pour le thalamus.

Nous avons par conséquent porté notre attention sur la région dorsale du thalamus médian, le thalamus médiodorsal, qui a pour particularité d'innover l'ensemble des régions préfrontales et d'être impliqué dans plusieurs processus essentiels pour une prise de décision adaptée. **Ce projet doctoral a donc pour objectif principal d'examiner la contribution fonctionnelle du circuit thalamocortical formé par les projections réciproques entre l'OFC et le MD dans la prise de décision en milieu incertain. Notre hypothèse fonctionnelle principale est que l'OFC est un centre neural majeur pour ces fonctions cognitives mais que son fonctionnement est aussi fortement dépendant de la contribution du MD.**

Ma contribution expérimentale s'est organisée en 3 chapitres :

Chapitre 1 (Publication 1) : Dans un premier temps, nous avons voulu examiner le rôle du thalamus médiodorsal dans la capacité à s'adapter à un changement de la valeur prédictive de stimuli environnementaux signifiants. Ce travail s'inscrit dans un effort de recherche visant à clarifier la contribution fonctionnelle respective de l'OFC et des différentes régions thalamiques qui lui sont connectées.

Chapitre 2 : Dans un second temps, une partie essentielle de mon travail de doctorat a consisté à développer un paradigme comportemental original visant à étudier la capacité de l'animal à exercer un contrôle sur un environnement incertain, dans lequel il est nécessaire de

choisir entre la nécessité d'exploiter l'environnement, ou au contraire de l'explorer pour identifier les options les plus favorables. Pour ce faire, nous avons développé une tâche dite de « bandit à trois bras » instrumentale paramétrique, permettant de forcer l'animal à alterner entre phases d'exploitation et d'exploration au sein d'une même séance comportementale.

Chapitre 3 : Grâce à ce paradigme comportemental nous avons enfin essayé de comprendre les bases thalamocorticales de la prise de décision en milieu incertain au moyen de trois approches fonctionnelles complémentaires. Nous avons d'abord procédé à des lésions de l'OFC et du MD pour évaluer l'impact de ces manipulations dans l'épreuve de bandit à trois bras. Nous avons ensuite employé une approche de déconnexion fonctionnelle innovante pour établir si la communication entre l'OFC et le MD est indispensable pour réaliser l'épreuve. Enfin, nous avons eu recours à une approche de photométrie de fibre pour évaluer la dynamique d'activation du circuit lorsque les animaux sont engagés dans l'épreuve.

MÉTHODES GÉNÉRALES

L'ensemble des expériences comportementales présentées dans les chapitres 2 et 3 suivent les méthodologies décrites ci-dessous. Les spécificités propres à chaque partie notamment concernant la partie chirurgie (groupes d'animaux, coordonnées stéréotaxiques, vecteurs viraux utilisés) seront mentionnées au sein des parties correspondantes.

1. Animaux

Des rats mâles Long Evans provenant du centre d'élevage Janvier (France), pesant entre 300 et 400g, ont été testés pour l'ensemble du projet. Ils ont été placés par paires en cages enrichies (tube de polycarbonate, brique de bois, paille compressée) disposées dans une animalerie à 21+/-1°C avec un cycle jour/nuit de 12h/12h (durée de la période éclairée : 08h-20h). Les expériences se déroulent durant la phase éclairée du cycle. L'ensemble des conditions expérimentales se sont conformées aux normes éthiques en vigueur (directive 2010-63, 22 septembre 2010, Communauté européenne). Ces rats sont placés dans des conditions de privation alimentaire partielle, maintenus à 90% de leur poids initial, afin d'être motivés à obtenir une récompense alimentaire. Une semaine avant le début des expériences comportementales, les rats sont manipulés quotidiennement par l'expérimentateur.

2. Chirurgie

Les animaux sont anesthésiés à l'aide d'isoflurane 4%, puis sont placés sous un cadre stéréotaxique à l'aide des barres d'oreilles. L'anesthésie est maintenue à l'aide d'isoflurane 1-2% complétée par une administration sous-cutanée de ropivacaine (2mg/kg) en tant qu'analgésique local. Une craniotomie est réalisée puis lors d'approche lésionnelle, des lésions bilatérales neurotoxiques sont réalisées en injectant du *NMDA (N-méthyl-D-aspartate)* 20µg/µL (Sigma-Aldrich) dans la région concernée à l'aide de micropipettes en verre reliées par un tuyau en polyéthylène à un Picospritzer (General Valve) permettant des injections sous pression. Lors d'injections virales, les injections se font grâce à une seringue Hamilton de 10 µL qui est connectée à une micropompe (UMP3-1 and Micro4 Controller, World Precision Instruments). Les vecteurs viraux utilisés seront mentionnés dans le Chapitre 3. La seringue Hamilton est laissée 5 minutes en place après l'injection avant de la remonter lentement. Dans les deux cas, les injections sont réalisées en déterminant les coordonnées par rapport au Bregma, mais en utilisant la dure-mère pour la profondeur dans le cas du MD et bien l'os au niveau du Bregma pour l'OFC. Ce petit ajustement nous permet d'être un peu plus précis pour cibler les noyaux thalamiques. Le groupe contrôle est injecté avec des vecteurs viraux contrôle (pas de DREADD mais un rapporteur fluorescent). En fin de chirurgie, une administration sous-cutanée de Metacam (1-2mg/Kg) est réalisée pour prévenir de la douleur post-opératoire. Une durée de

trois semaines est nécessaire pour une expression suffisante des DREADDs et une convalescence complète, durée qui est réduite à une semaine dans le cadre de l'approche lésionnelle.

3. Procédures comportementales

3.1. Dispositif expérimental

Concernant le dispositif, les rats sont placés dans une cage opérante (40 cm largeur x 30 cm profondeur x 35 cm hauteur, Imetronic, France) où trois leviers rétractables (4 x 1 x 2 cm) sont disposés d'un côté et à l'opposé une mangeoire (6 x 4.5 x 4.5cm). Une lumière présente au-dessus de chaque cage assure l'éclairage durant la séance d'entraînement ainsi qu'une caméra ce qui permet de procéder à un suivi qualitatif du comportement. Durant la séance d'apprentissage, les animaux reçoivent une unique récompense alimentaire (45mg, F0165, Bio_Serv, NJ, USA). Les cages sont pilotées par le programme WHAND (<https://github.com/MarchandAlain/Whand>) développé par Alain Marchand.

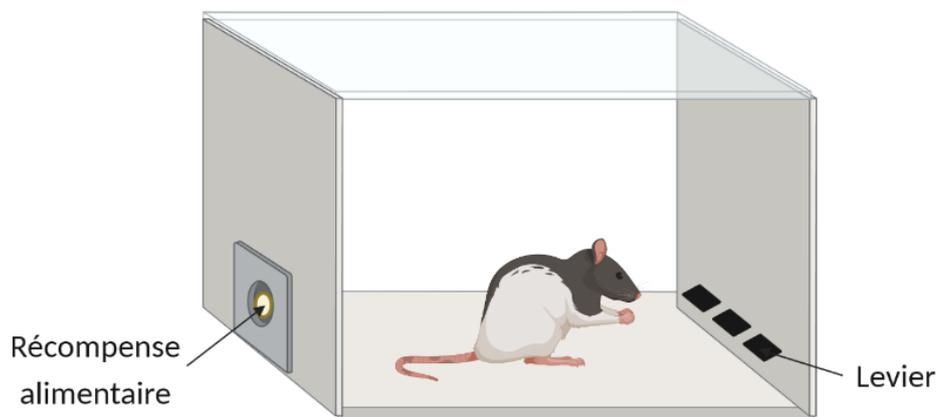


Figure 23. Dispositif de la tâche comportementale de « bandit à trois bras ». Les animaux sont placés dans une cage opérante où sont disposés trois leviers et à l'opposé une mangeoire, où une récompense peut être délivrée. Ces trois options (leviers) diffèrent dans la probabilité d'obtenir une récompense et ces contingences vont varier dans le temps mimant un environnement incertain. Le but pour l'animal est de maximiser ses gains en alternant des phases d'exploration et d'exploitation. La répartition spatiale des différentes options est contrebalancée pour l'ensemble du groupe d'animaux afin d'éviter au maximum les biais. L'appui sur un des leviers entraîne la rétractation de tous les leviers pendant une durée de 7.25 secondes avant le début du nouvel essai et la délivrance d'une pastille alimentaire lorsque le choix effectué par l'animal était récompensant. Dans le cas où le choix n'était pas récompensant, aucune pastille n'est délivrée et le rat doit patienter jusqu'au nouvel essai.

3.2. Familiarisation

Après avoir été manipulés par les expérimentateurs, les rats sont familiarisés avec les cages opérantes. Pour ce faire, deux séances de *magazine training* sont réalisées durant lesquelles trente pastilles tombent de façon temporellement aléatoire dans la mangeoire afin que l'animal puisse associer le son de la délivrance de la récompense avec l'obtention d'une récompense. Dans un second temps, une moyenne de cinq séances est proposée aux rats durant lesquelles les trois leviers sont présentés individuellement et aléatoirement dans le temps. Ces séances sont essentielles pour habituer les rats aux mouvements et aux bruits des leviers et que l'animal puisse comprendre que l'action d'appuyer sur le levier peut aboutir à l'obtention d'une récompense. Durant ces séances, l'animal doit compléter trente essais (appui sur un levier) répartis en 3 séries de 10 essais sur chaque levier.

4. Histologie

Pour les lésions, les rats ont reçu une dose létale de pentobarbital sodium et ont été perfusés par voie transcardiaque avec 150 mL de solution saline suivis de 150 mL de formaldéhyde à 10 %. Les coupes ont été coupées à l'aide d'un vibratome à une épaisseur de 60 µm. Elles ont ensuite été recueillies sur des lames recouvertes de gélatine et séchées avant d'être colorées à la thionine. L'analyse histologique des lésions est ensuite réalisée après observation au microscope. Concernant l'approche de déconnexion fonctionnelle, les rats ont été perfusés par voie transcardiaque avec 150 mL de solution saline suivis de 300 mL de paraformaldéhyde 4% (PFA). Les cerveaux sont ensuite conservés dans le PFA une nuit entière puis transférés dans du PB 0.1M. Les coupes ont été coupées à l'aide d'un vibratome à une épaisseur de 40 µm. Puis une immunohistochimie est réalisée pour mieux visualiser l'expression du rapporteur mCherry associé au DREADD. Pour cela, plusieurs rinçages sont réalisés dans du PBS 0.1M à température ambiante puis les coupes sont incubées dans une solution de blocage (0,2% de Triton X-100 et 4% de goat serum dans du PBS 0.1M). Les coupes sont ensuite incubées dans un bain contenant l'anticorps primaire (rabbit anti-RFP Polyclonal Antibody (PM005 MBL, Clinisciences), 1/1000^e dans solution de blocage) pendant 24h à température ambiante. Suite à cela, de nouveaux rinçages sont effectués avec du PBS 0.1M puis les coupes sont placées dans un bain contenant l'anticorps secondaire (Goat anti-rabbit rhodamine (TRITC) (111-025-003, Jackson, 1/200^e dans PBS 0.1M) pendant 2h. Après rinçage, les coupes sont incubées dans une solution Hoescht (BisBenzimide H33258 (B2883, Sigma), 1/5000^e dans du PBS 0.1M) pour une durée de 10 minutes. Les coupes sont ensuite montées dans du PB 0.05M sur des lames recouvertes de gélatine et de Fluoromount G (SouthernBiotech, 0100-01). Les lames sont

analysées au microscope à fluorescence. L'histologie pour l'approche de photométrie de fibre se déroule de façon similaire sans effectuer de réaction immunohistochimique.

5. Analyses des données comportementales

5.1. Indices d'exploration et de flexibilité

L'indice d'exploration se définit comme le pourcentage d'essais de type WIN-SHIFT c'est-à-dire les essais où l'animal considère une autre option (SHIFT) que le choix effectué l'essai d'avant, lorsque celui-ci s'est porté sur la bonne option et a été récompensé (WIN). Il faut donc considérer une « fenêtre » de deux essais (Cinotti et al., 2019).

L'indice de flexibilité analyse le niveau de persévération des animaux après le switch. Cet indice définit les essais où l'animal sélectionne l'option qui était assignée Good durant la période pre-switch mais qui ne l'est désormais plus durant la période post-switch. Cet indice est donc évalué seulement sur la période post-switch.

5.2. Statistiques

Les données ont été soumises aux tests ANOVA à l'aide du logiciel Statview. Pour la première version de la tâche, le pourcentage des appuis sur les trois leviers est recueilli sur les 100 essais qui définissent la session, regroupés en 5 blocs de 20 essais pour l'analyse. Les facteurs Bloc (B1 à B5) et Session (S1 à S6) correspondent à des mesures répétées. De cette expérience, la progression du niveau de performance est étudiée.

Ensuite, pour le reste du projet la performance ainsi que les indices d'exploration et de flexibilité ont été évalués sur forme de pourcentage divisé en 28 blocs de 5 essais (la session compte 140 essais) pour affiner l'étude de la dynamique d'apprentissage au cours de la session. De la même façon, les données ont été analysées par des tests ANOVA où les facteurs Bloc et Session correspondent à des mesures répétées et le facteur Groupe (Sham, OFC, MD, SUB, Contrôle, DREADD) représente un facteur indépendant. De plus, pour certaines analyses, nous avons procédé à des analyses de la phase pre-switch et post-switch séparément. Lorsque nous avons un effet significatif entre les groupes, nous avons approfondi les analyses en menant à bien des analyses post-hoc de Fisher. La valeur alpha définie pour rejeter l'hypothèse nulle est de 0.05 sur l'ensemble du projet.

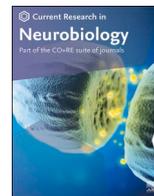
CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE

Chapitre 1 – Le rôle du thalamus médiodorsal dans les processus prédictifs (Publication 1)

Comme discuté précédemment dans l'introduction, une première approche a consisté à étudier la contribution du MD au sein des processus de dégradation des contingences pavloviennes. Nous avons ainsi évalué le rôle du MD dans la capacité à s'adapter à des changements relatifs aux contingences Pavloviennes en comparaison avec les travaux antérieurs réalisés dans l'équipe (Alcaraz et al., 2015).

Ce faisant, nous avons pu montrer que les lésions du MD réalisées aussi bien avant qu'après l'acquisition produisent un déficit spécifique durant le test conduit en conditions d'extinction sans pour autant altérer la phase de dégradation à proprement parler. Ainsi, les animaux ne semblent pas être en capacité de maintenir la spécificité de la réponse adaptative lorsque le feedback sensoriel de la récompense n'est plus disponible.

Ces résultats diffèrent des effets induits par les lésions de l'OFC ou du Sub qui sont plus critiques, puisque les animaux lésés ne peuvent pas développer de réponse adaptative durant la phase de dégradation (Alcaraz et al., 2015; Ostlund & Balleine, 2007). Ces résultats démontrent donc une contribution spécifique du MD au sein de ce circuit thalamocortical qui sera abordée dans la discussion générale.



The mediodorsal thalamus supports adaptive responding based on stimulus-outcome associations

Sarah Morceau, Angélique Faugère, Etienne Coutureau, Mathieu Wolff*

Univ. Bordeaux, CNRS, INCIA, UMR 5287, F-33000, Bordeaux, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Pavlovian degradation
Mental representations
Flexible responding
Thalamocortical circuits
Lesion

ABSTRACT

The ability to engage into flexible behaviors is crucial in dynamic environments. We recently showed that in addition to the well described role of the orbitofrontal cortex (OFC), its thalamic input from the submedial thalamic nucleus (Sub) also contributes to adaptive responding during Pavlovian degradation. In the present study, we examined the role of the mediodorsal thalamus (MD) which is the other main thalamic input to the OFC. To this end, we assessed the effect of both pre- and post-training MD lesions in rats performing a Pavlovian contingency degradation task. Pre-training lesions mildly impeded the establishment of stimulus-outcome associations during the initial training of Pavlovian conditioning without interfering with Pavlovian degradation training when the sensory feedback provided by the outcome rewards were available to animals. However, we found that both pre- and post-training MD lesions produced a selective impairment during a test conducted under extinction conditions, during which only current mental representation could guide behavior. Altogether, these data suggest a role for the MD in the successful encoding and representation of Pavlovian associations.

1. Introduction

Representing and maintaining accurate knowledge about the environment is critical for the survival of any organism. In natural environments, the relevance of incoming signals may vary over time, which prompts the need to regularly track the current predictive value of environmental cues. Pavlovian conditioning paradigms provide a rich framework to examine how predictive cues are used by animals to adjust behavioural output. In particular, degrading the contingency between a stimulus and its associated outcome provides an ideal avenue to examine how animals can adaptively adjust behavior in response to a cue that was previously relevant but that is now no longer reliable (Delamater, 1995). This process, called Pavlovian degradation has proven to be quite effective to highlight the neural bases of adaptive behaviors. Importantly, highly homologous neuronal circuits appear to support these abilities in mammals (Balleine and O'Doherty, 2010), with an important role for prefrontal regions to control behaviour and adapt it to current circumstances.

The orbitofrontal cortex (OFC) in particular appears as a core area for the encoding and updating of Pavlovian stimulus-outcome associations (Ostlund and Balleine, 2007). For instance, OFC lesions typically abolish the capacity to update these associations (Ostlund and Balleine, 2007);

Alcaraz et al. (2015) and neuronal activity within the OFC encode both the value and the identity of predicted outcomes (Howard and Kahnt, 2021, 2018; Stalnaker et al., 2018). As a highly integrative hub, the OFC connects to multiple brain regions especially at the subcortical level. Thalamic nuclei have recently emerged as essential partners for the cortical stage to support cognitive functions (Wolff et al., 2015, 2021; Wolff and Vann, 2019; Pergola et al., 2018; Rikhye et al., 2018; Perry et al., 2021). Interestingly, the OFC is the target from convergent inputs arising from two distinct thalamic nuclei, the submedial thalamic nucleus (Sub) and the mediodorsal thalamus (MD) (Alcaraz et al., 2015, 2016; Alcaraz et al., 2016a,b; Murphy and Deutch, 2018; Kuramoto et al., 2017a, 2017b). Previously, we identified the submedial thalamus as critical for updating stimulus-outcome associations (Alcaraz et al., 2015) and we also confirmed that functional interactions between the OFC and the Sub are necessary for adaptive responding (Fresno et al., 2019). While few evidence suggest that the MD may also guide behaviour based on predictive cues (Pickens, 2008; Ostlund and Balleine, 2008), the role of this region has not been examined within the same experimental framework, known to be reliant on OFC functions (Alcaraz et al., 2015).

The present study aimed at directly assessing the role of the MD in the flexible use of predictive cues, in a Pavlovian degradation protocol

* Corresponding author.

E-mail address: mathieu.wolff@u-bordeaux.fr (M. Wolff).

<https://doi.org/10.1016/j.crneur.2022.100057>

Received 20 May 2022; Received in revised form 12 September 2022; Accepted 26 September 2022

Available online 14 October 2022

2665-945X/© 2022 The Author(s). Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

previously shown to be sensitive to both OFC and Sub damage. To probe MD functions, we initially performed pre-training MD neurotoxic lesions in rats subsequently submitted to Pavlovian degradation. During degradation training *per se*, rats harbouring MD lesions were able to adapt to the new Pavlovian contingencies, as did Sham rats, despite a modest impairment in initial Pavlovian conditioning. But during a test conducted under extinction condition they were unable to maintain differential responding for the two predictive cues. To rule out a possible confound with initial acquisition which was affected by the lesion, we then adopted a post-training lesion approach and we fully replicated these findings: rats with MD lesions behaved normally during degradation training but exhibited a selective impairment when the sensory feedback provided by the food outcome was omitted during a test conducted under extinction conditions. Altogether, these data support the idea that the MD is important to guide behavior based on current mental representations (Wolff and Vann, 2019).

2. Methods

2.1. Animals and housing conditions

Forty-four male Long-Evans rats weighting 250 g–300 g at surgery were obtained from the Centre d'Élevage Janvier (France). Rats were initially housed in pairs and accustomed to the laboratory facility for two weeks before the beginning of the experiments. Environmental enrichment was provided by a polycarbonate tubing element in accordance with current French (Council directive 2013–118, February 1, 2013) and European (directive 2010–63, September 22, 2010, European Community) laws and policies regarding animal experiments. The temperature was maintained at 21 ± 1 °C with lights on from 7 a.m. to 7 p.m. For all behavioral experiments rats were food restricted to be around 90–95% of their initial body weight.

2.2. Surgery

Rats were anesthetized with 4% isoflurane and placed in a stereotaxic frame with atraumatic ear bars, in a flat skull position. During the surgery, isoflurane was maintained at 1.5–2%. Bilateral neurotoxic lesions were made using 20 µg/µl NMDA microinjections (Sigma-Aldrich). Glass micropipettes (outside diameter ~ 50 µm) connected by polyethylene tubing to a Picospritzer (General Valve) were used for pressure injections. One lesion per side as MD lesions were made with one lesion per side as follows: AP, -2.7; laterality, \pm 0.8; DV, -5.0 mm from dura. Each site was injected with 0.15 µl of NMDA. The Sham groups received similar surgery except that the micropipette was inserted only in the cortex with no injection as follows: AP: -2.7; laterality, \pm 0.7; DV from dura -2.0 mm. For all groups, the micropipette was left in place 3min after injection before a slow retraction. Rats were given 8–10 days of recovery before behavioral testing.

2.3. Behavioral experiments

2.3.1. Behavioral apparatus

Eight identical conditioning chambers (40 cm wide X 30 cm deep X 35 cm high; Imetronic) were used for behavioral experiments. Each chamber was located inside a sound and light attenuating wooden chamber (74 × 46 × 50 cm). Each of them had a ventilation fan that produce a background noise of 55 dB and 4 LEDs on the ceiling for illumination. Chambers had two opaque panels on each side (right and left) and a stainless-steel grid floor (rod diameter, 0.5 cm; inter-rod distance, 1.5 cm). A magazine (6 × 4.5 × 4.5 cm), placed in the middle of the left wall, could collect either food pellets (45 mg; F0165, Bio-Serv) or sucrose pellets (45 mg; 1811251, Bio-Serv) from dispensers located outside the operant chamber. Speakers in each chamber provided either a 3 kHz Tone or a 10 Hz Clicker auditory stimulus, both produced by the activation of a mechanical relay. The magazine was

equipped with infrared cells to detect the animal's visits. A personal computer connected to the conditioning chambers enabled to control the equipment and record the data (Poly Software, Imetronic).

2.3.2. Pavlovian contingency degradation

To examine the functional contribution of the MD in flexible outcome-guided behaviors, we aimed to focus on the ability to encode and update Pavlovian contingencies. To do so, an initial appetitive Pavlovian conditioning is conducted, during which rats were required to learn two distinct stimulus-outcome associations. Once the Pavlovian associations were reliably established, the contingency between one of the conditional stimuli (CS) and its outcome was selectively degraded so that the CS no longer reliably predicted the reward. Overall, there are three distinct phases of behavioral testing: Pavlovian conditioning, contingency degradation training and finally a test conducted under extinction conditions.

2.3.2.1. Pavlovian conditioning. The conditioning phase consisted in eight 40 min daily sessions during which rats learned that each predictive auditory cue was associated with the delivery of a particular outcome (i.e. grain or sugar pellets). For each session, each of the two CS (either the Tone or the Clicker) was presented 15 times consecutively. Each CS was presented for 20 s during which two samples of the associated reward were delivered. CS were separated by an average intertrial interval (ITI) of 60s. Specific associations were counterbalanced within groups (half have grain pellets associated with the tone and sucrose pellets with the clicker and half the alternate associations) for a total of 30 grain and 30 sucrose pellets delivered per daily session.

2.3.2.2. Pavlovian contingency degradation. Following Pavlovian conditioning, all rats were given six additional daily sessions. The only difference with Pavlovian conditioning was that one stimulus-outcome association was degraded, as animals now had an equal probability to get the food reward during CS presentation or during the ITI; the overall number of rewards was thus maintained. The nondegraded CS and its associated outcome were presented with the same contingencies as that used for the Pavlovian conditioning phase. As a result, rats should learn that this particular CS (degraded CS) has become less reliable to predict the delivery of the outcome and they are expected to diminish responding to that CS. All stimulus-outcome associations and associated contingency schedules (degraded *versus* nondegraded) were counter-balanced across rats and lesion groups.

2.3.2.3. Test without rewards (in extinction). One day after the last session of contingency degradation, rats underwent a final test under extinction conditions. This test consisted of four presentations of each CS presented in alternation (duration of the CS: 20s, duration of the ITI: 60s, total duration of the test: 11.40min). No reward was delivered during this test, preventing thus the animal to benefit from the sensory feedback of the rewards. Therefore, on this occasion, the animal's responding is only guided by its current mental representations.

2.4. Histology

Animals received a lethal dose of sodium pentobarbital and were perfused transcardially with 150 mL of saline followed by 150 mL of 10% formaldehyde. The sections of the MD were cut with a vibratome at 60 µm. Sections were then collected onto gelatin-coated slides and dried before being stained with thionine. Histological analysis of the lesions was performed under the microscope by two experimenters (MW and SM) blind to lesion conditions.

2.5. Data analysis

The data were submitted to ANOVAs on StatView software (SAS

Institute) with Lesion (Sham/MD), as between subject factor, Period (CS, ITI), Degradation (Degraded/NonDegraded), and Session as repeated measures. The dependent measure of interest was the average frequency of magazine visits during the CS (average number of visits per minute for acquisition and % of baseline performance for degradation training and the final test; baseline performance corresponding to the final session of Pavlovian conditioning), or preceding the CS (ITI) for initial conditioning. For the test conducting under extinction conditions, we focused our analysis on the first whole 20sec CS presentation for both degraded and non-degraded conditions to minimize any confound with extinction. To demonstrate that responding was stable during the presentation of these first stimuli we computed responding across four 5sec bins. To control for any potential nonspecific effect of the lesion we also computed a score by subtracting to the number of visits recorded during stimuli presentation, that recorded during the immediately preceding 20sec Pre-CS period. The α value for rejection of the null hypothesis was 0.05 throughout.

3. Results

3.1. Histology

Overall, MD lesions (Fig. 1A) were highly similar to previous works (Alcaraz et al., 2016a,b; Wolff et al., 2015a,b), showing substantial damage to the whole region, including the central, medial and lateral segments along the full extent of the anteroposterior axis (Fig. 1B). Lesions tended to encroach onto adjacent thalamic nuclei and especially onto the intralaminar nuclei, more particularly the centromedian and paracentral thalamic nuclei, while the centrolateral nuclei was only marginally affected. Additional damage to the paraventricular thalamic nucleus was also apparent in several cases. This additional damage to surrounding thalamic nuclei was not associated with any specific behavioural profile and the magnitude of the deficit was similar across all included individuals. For experiment 1, one MD rat was discarded from the behavioral analyses as it exhibited only minimal damage. In addition, two rats died after surgery (1 Sham and 1 MD). For experiment 2, one lesioned rat was discarded because the lesion was too posterior. Thus, the final groups for experiments 1 and 2 were therefore as follows: Sham Pre: $n = 9$; MD Pre: $n = 10$; Sham Post: $n = 10$; MD Post: $n = 11$.

3.2. Experiment 1: Pavlovian contingency degradation in pre-training lesioned rats

3.2.1. Pavlovian training

Fig. 2 shows the average rate of visits to the magazine during both CS presentation and the period preceding the stimulus (ITI). All rats preferentially visited the magazine during the CS, indicating that they progressively learned Pavlovian associations. These observations were supported by highly significant effects of Period ($F_{(1,17)} = 89.00$, $P < 0.0001$), Session ($F_{(7,119)} = 28.51$, $P < 0.0001$) and of the Session X Period interaction ($F_{(7,119)} = 11.69$, $P < 0.0001$). Overall, responding appeared to be somewhat lower in the MD group. The analyses indeed confirmed significant effects of Lesion ($F_{(1,17)} = 5.62$, $P = 0.0299$) and of the Lesion X Session ($F_{(7,119)} = 6.62$, $P < 0.0001$), Lesion X Period ($F_{(1,17)} = 4.76$, $P = 0.0435$), and Lesion X Period X Session ($F_{(7,119)} = 2.78$, $P = 0.0104$) interactions. In view of these differences, we conducted supplemental analyses in each group separately, which confirmed that Period reached significance for both MD ($F_{(1,9)} = 43.09$, $P = 0.0001$) and Sham ($F_{(1,8)} = 45.77$, $P = 0.0001$) rats, and so did the Period X Session interaction (MD, $F_{(7,63)} = 2.41$, $P = 0.0301$; Sham,

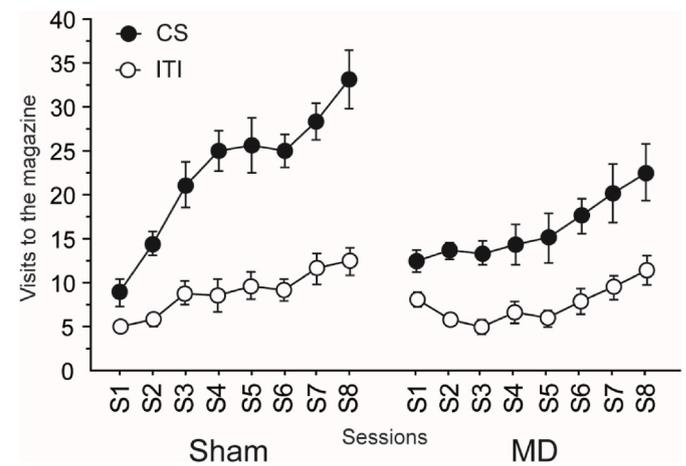


Fig. 2. Pre-training MD lesions: acquisition of Pavlovian associations. Pavlovian conditioning, number of visits to the magazine (per minute) during the CS and the ITI.

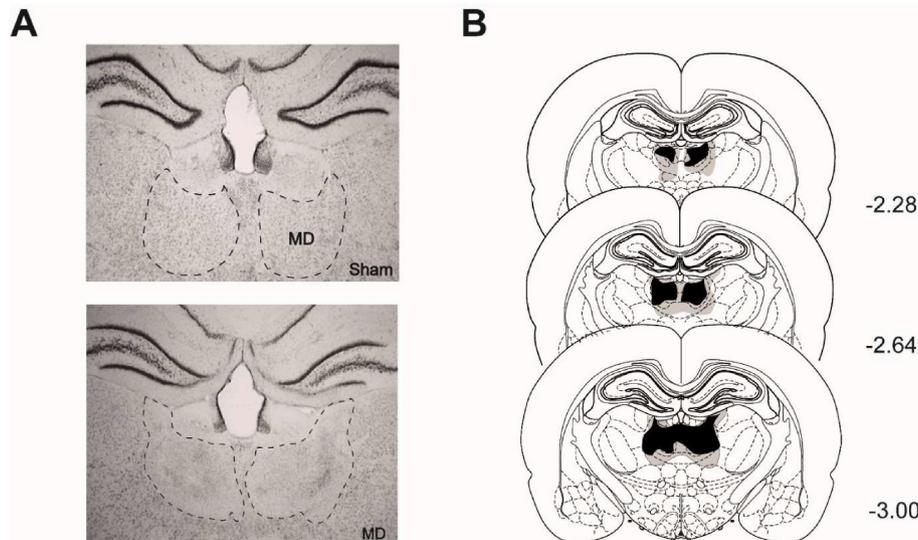


Fig. 1. Histology. A. Representative photomicrographs of the MD (dashed line) in Sham (top) and lesioned rats (bottom). B. Schematic representation of the included largest (gray) and smallest (black) MD lesion at three different levels of the anteroposterior axis (indicated in millimetres relative to bregma), Thionine protein stain.

$F_{(7,56)} = 10.28, P < 0.0001$). Pre-training lesion of MD did thus not prevent Pavlovian conditioning but reduced responding was evident in MD rats.

3.2.2. Pavlovian contingency degradation

Fig. 3A shows the rate of visits to the magazine during Pavlovian contingency degradation for the cues with either a degraded or non-degraded predictive value. At this occasion, all rats displayed adaptive responding, as responding to the stimulus corresponding to the degraded Pavlovian association progressively decreased. These observations were supported by the main effect of Degradation ($F_{(1,17)} = 20.87, P = 0.0003$) and a significant Degradation X Session interaction ($F_{(5,85)} = 4.89, P = 0.0006$). Highly similar responding across groups was evident throughout this degradation phase as neither the factor Lesion ($F_{(1,17)} = 0.71, P = 0.4110$) nor the Lesion X Degradation ($F_{(1,17)} = 0.04, P = 0.8496$) or the Lesion X Degradation X Session ($F_{(5,85)} = 0.20, P = 0.9621$) interaction reached significance. All rats thus appeared to adapt their behavior to the new Pavlovian contingencies when food outcomes are available to the animals despite the mild effect of MD lesion during the initial acquisition.

3.2.3. Test conducted under extinction conditions

During presentation of the first stimuli at test, rats from both groups expressed stable responding across the whole 20s duration (5sec Bloc, 5sec Bloc X Lesion, $F_s < 1$).

Fig. 3B displays the rate of visits to the magazine during the test conducted under extinction conditions. The Sham group continued to exhibit differential responding by visiting more frequently the magazine during the presentation of the CS with nondegraded predictive value. By comparison, MD rats now exhibited reduced responding for both CS. The critical Degradation X Lesion interaction indeed reached significance ($F_{(1,17)} = 4.84, P = 0.0419$), consistent with the notion that only Sham rats maintained differential responding during the test. Further analyses indeed confirmed that a main effect of Degradation was highly significant for Sham rats ($F_{(1,8)} = 31.64, P = 0.0005$) but that it only approached significance for MD rats ($F_{(1,9)} = 4.29, P = 0.0683$).

To further confirm the selectivity of these results, we also computed a difference score by subtracting the number of visits during a 20sec PreCS period to that during the immediately following CS, thus controlling for baseline activity in-between CS presentations. This analysis produced highly significant effects of Lesion ($F_{(1,17)} = 19.67, P = 0.0004$) and Degradation ($F_{(1,17)} = 12.46, P = 0.0026$) and also a highly significant

Lesion X Degradation interaction ($F_{(1,17)} = 7.34, P = 0.0149$). For this parameter, the effect of Degradation was found to be significant for Sham ($F_{(1,8)} = 11.34, P = 0.0098$, but not MD rats ($F < 1$), thus fully confirming the initial analysis.

Altogether, these data suggest that MD rats may be generalizing the adaptive response during the test conducted under extinction condition, during which the sensory feedback provided by the food outcome cannot guide behavior. Since the impairment evident during the initial conditioning phase may account to some extent for this result, it provided the incentive to examine the impact of post-training MD lesion in the next experiment.

3.3. Experiment 2: Pavlovian contingency degradation in post-training lesioned rats

3.3.1. Pavlovian training

During initial Pavlovian conditioning, all rats exhibited higher rate

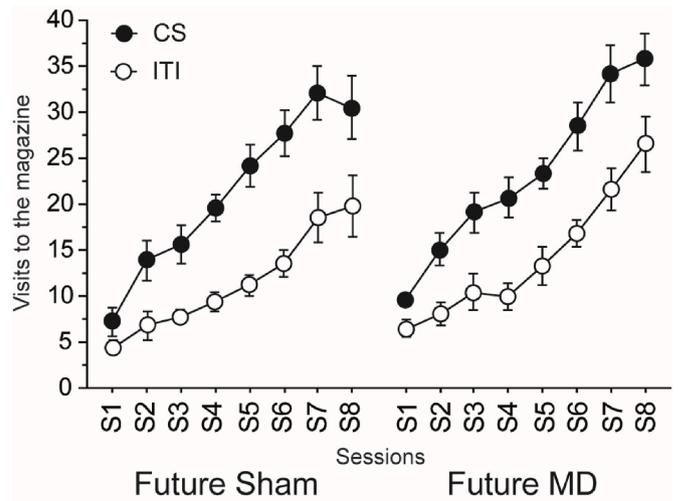


Fig. 4. Post-training MD lesions: acquisition of Pavlovian associations in the future Sham and MD groups (surgery was performed after this stage). Pavlovian conditioning, number of visits to the magazine (per minute) during the CS and the ITI.

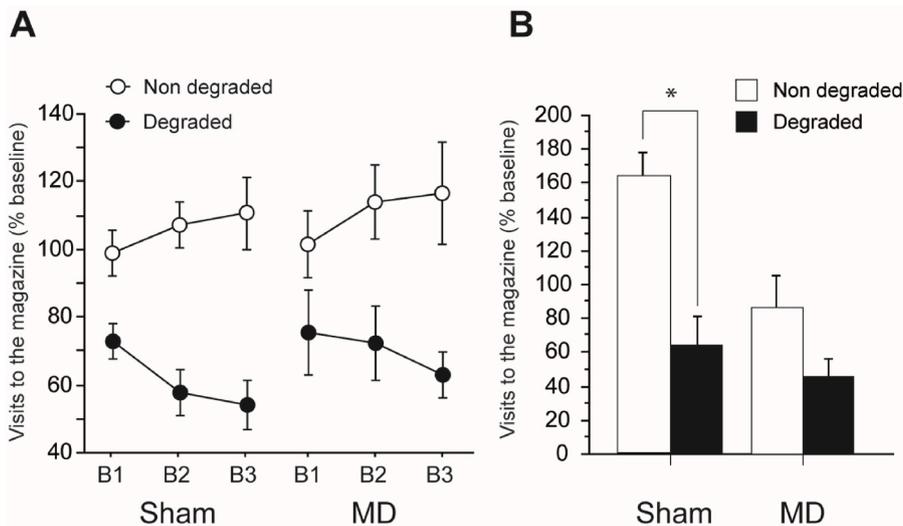


Fig. 3. Pre-training MD lesions: Pavlovian contingency degradation. Magazine visits expressed relative to the last session of acquisition (% baseline) during (A) degradation training and (B) the test conducted under extinction conditions. Results are shown for the nondegraded (white) as well as the degraded (black) contingencies for Sham (left) and MD (right) groups. Data are expressed as mean ± SEM; * P < 0.05.

of visits to the magazine during the CS compared to the ITI across sessions (Fig. 4). The analyses indeed showed highly significant effects of Period ($F_{(1,19)} = 126.78$, $P < 0.0001$), Session ($F_{(7,133)} = 49.83$, $P < 0.0001$) and of the Period X Session interaction ($F_{(7,133)} = 7.84$, $P < 0.0001$) exactly as before. Before proceeding to post-training lesions, we built two equivalent groups that were matched for presurgery performance as confirmed by the analyses (Lesion ($F_{(1,19)} = 1.96$, $P = 0.1778$; Lesion X Period, Lesion X Session, Lesion X Period X Session, $F_s < 1$). Thus, prior to surgery all rats learned Pavlovian associations in a similar way.

3.3.2. Pavlovian contingency degradation

During Pavlovian contingency degradation, all rats displayed adaptive responding, by progressively reducing their response for the stimulus for which the Pavlovian association is altered (Fig. 5A). The main effect of Degradation ($F_{(1,19)} = 5.19$, $P = 0.0345$), Session ($F_{(5,95)} = 2.85$, $P = 0.0191$) and the Degradation X Session interaction ($F_{(5,95)} = 2.75$, $P = 0.0231$) reached significance, thus confirming this observation. As before, we could not detect any difference between groups throughout this degradation phase as neither Lesion ($F_{(1,19)} = 1.56$, $P = 0.23$) nor the Lesion X Degradation ($F < 1$) or Lesion X Degradation X Session ($F_{(5,95)} = 1.16$, $P = 0.3351$) interactions reached significance. As before for pre-training lesions (experiment 1), all rats adapted their response to the new Pavlovian associations when food outcomes were available.

3.3.3. Test conducted under extinction conditions

During the test, the Sham group maintained differential responding for the degraded and the non-degraded stimulus (Fig. 5B). Unlike Sham rats, MD rats again exhibited reduced responding for both stimuli. The main effect of Degradation was significant ($F_{(1,19)} = 14.08$, $P = 0.0014$) but the main effect of Lesion was not ($F_{(1,19)} = 2.69$, $P = 0.1176$). Importantly, the critical Degradation X Lesion reached significance ($F_{(1,19)} = 5.74$, $P = 0.0270$) confirming differential profiles in Sham versus MD rats. More specifically, the main effect of Degradation reached significance for the Sham ($F_{(1,9)} = 11.66$, $P = 0.0077$) but not the MD ($F_{(1,10)} = 1.90$, $P = 0.1982$).

A similar conclusion was reached when analyzing the difference score. While the analysis revealed that the effect of Lesion only approached significance ($F_{(1,19)} = 3.52$, $P = 0.0761$), the main effect of Degradation reached significance ($F_{(1,19)} = 14.81$, $P = 0.0011$) and the critical Lesion X Degradation interaction was also significant ($F_{(1,19)} = 5.15$, $P = 0.0351$). As in the first experiment, the effect of Degradation

was significant for the Sham ($F_{(1,9)} = 19.37$, $P = 0.0017$) but not the MD group ($F_{(1,10)} = 1.22$, $P = 0.2945$) highlighting again the consistent results between the first and the second experiments.

This pattern of results thus mirrors that observed for experiment 1, with animals that were intact during the initial Pavlovian conditioning phase. Overall, degradation training proper was not affected by MD lesions even when the initial acquisition is impacted by MD lesion (experiment 1) but both pre- and post-training MD lesions produced a severe impairment during the test under extinction conditions, indicating that rats harboring MD lesions are unable to guide their behavior based on current stimulus-outcome associations if no sensory feedback is available.

4. Discussion

Thalamic nuclei provide important inputs to multiple subdivisions of the prefrontal cortex which may account for the important integrative functions of this cortical region. Thalamocortical projections indeed contact not only the OFC but also the medial prefrontal cortex (mPFC) (Alcaraz et al., 2016a,b; Groenewegen, 1988; Phillips et al., 2019) In the present work, we examined the possible role of the MD in flexible responding when stimulus-outcome associations guide behavior, a function previously demonstrated to be reliant on OFC functions. We found that both pre- and post-training MD lesions resulted in an inability to maintain flexible responding when the sensory feedback provided by the food outcome was not available to the animals. This convergent pattern of results from two independent experiments is consistent with the view that the MD plays a critical role in guiding behaviour by relying on current mental representations.

The present set of results indicate that during degradation training *per se*, rats with MD lesions appeared to develop adaptive differential responding for the two cues, in a manner that was largely equivalent to that of the Sham group and it was the case for both experiments. This clearly indicates that MD lesions did not prevent rats from identifying a change in cue-outcome contingencies or from engaging into successful adaptive strategies. While the former point is consistent with previous findings (Ostlund and Balleine, 2008), the latter differs from that earlier study during which Pavlovian degradation training was found to be impaired by MD lesions even when outcomes were delivered. This discrepancy may result from methodological differences: while rats in the Ostlund & Balleine study went through multiple phases of testing involving learning both instrumental and Pavlovian associations, the

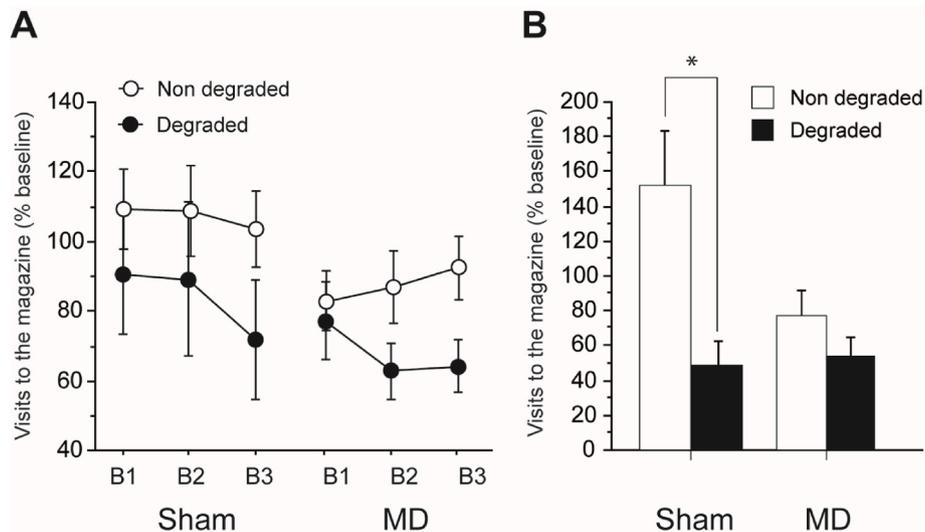


Fig. 5. Post-training MD lesions: Pavlovian contingency degradation. Magazine visits expressed relative to the last session of acquisition (% baseline) during (A) degradation training and (B) the test conducted under extinction conditions. Results are shown for the nondegraded (white) as well as the degraded (black) contingencies for Sham (left) and MD (right) groups. Data are expressed as mean \pm SEM; * $P < 0.05$.

present study was conducted with a pure Pavlovian framework. As a result, it is possible that rats were facing a more serious behavioral challenge in the initial study, which may be more sensitive to MD dysfunction. The ability of rats with MD lesion to cope with the Pavlovian degradation procedure when outcomes were available also differs from previous works on instrumental degradation (Corbit et al., 2003; Parnaudeau et al., 2015 but see Alcaraz et al., 2018) and suggests a possibly more limited role of the MD in cue-guided choices, except when instrumental and Pavlovian contingencies are mixed (Alcaraz et al., 2016a,b; Ostlund and Balleine, 2008), possibly suggesting a more prominent role of this region in complex behavioural settings (Mukherjee et al., 2021). However, when the sensory feedback provided by food outcomes was removed during the tests conducted under extinction conditions, a large and specific deficit was consistently apparent in rats with MD damage for both experiments, in a manner that was highly reminiscent from previous works assessing goal-directed behaviours (Alcaraz et al., 2018; Parnaudeau et al., 2015). This pattern of results points toward a major role for the MD when only current mental representations can guide behaviour (Wolff et al., 2021; Wolff and Vann, 2019).

As a possible caveat, we cannot totally exclude a global performance issue in rats harbouring MD lesions as they appeared to constantly exhibit reduced responding during both the initial acquisition (Experiment 1) and the critical tests conducted under extinction conditions. This pattern of results indeed somewhat mirrors previous observations that rats with MD dysfunctions exhibit lower levels of instrumental performance during initial acquisition (Alcaraz et al., 2018; Corbit et al., 2003). Nonetheless, rats with MD lesions also exhibit normal levels of instrumental performance when environmental cues govern choice, suggesting that the deficit displayed by MD rats is at the associative – rather than performance – level (Ostlund and Balleine, 2008). Motivation *per se* is not affected by MD lesions as previously shown during either rewarded tests (Corbit et al., 2003), post-test reward consumption (Alcaraz et al., 2016a,b, 2018) or progressive ratio assays (Alcaraz et al., 2016a,b). Altogether, it thus seems that a performance deficit alone cannot satisfactorily explain the current set of results. Additionally, as our lesions targeted the whole MD region, well beyond the central segment that more specifically connects to the OFC (Alcaraz et al., 2016a,b; Mitchell and Chakraborty, 2013), the value of any functional inferences at circuit-level remains limited as dysconnectivity with multiple prefrontal areas may possibly account for the deficit exhibited by rats with MD lesions. It is however worth reminding that while the OFC is clearly associated with flexible behaviors based on stimulus-outcome association, the medial prefrontal cortex is not (Corbit and Balleine, 2003; Coutureau et al., 2012).

The present study thus complements earlier findings showing that both the OFC and the submedial thalamus are necessary to support successful performance during Pavlovian degradation (Alcaraz et al., 2015). While the role of the OFC has been well established by multiple labs (Balleine et al., 2011; Delamater, 2007; Ostlund and Balleine, 2007), the existence of convergent inputs from distinct thalamic nuclei may be one key functional aspect of this integrative function. We previously uncovered the role of the little known thalamic submedial nucleus connecting to the OFC (Alcaraz et al., 2015; Fresno et al., 2019) but surprisingly, the role of the other major thalamic input from the MD region has not been thoroughly examined in the same settings, with only mixed or indirect evidence thus far (e.g. Ostlund and Balleine, 2008; Pickens, 2008). The present study thus provides new insights on the role of the MD in a task that has previously been demonstrated to recruit both OFC and Sub functions. The current results indeed suggest that the MD may support dissociable functions with a possible initial role during acquisition of new Pavlovian associations (Experiment 1) and a consistent role in guiding behaviour when sensory feedback is no longer available to support adaptive responding after manipulating stimulus-outcome contingency (Experiments 1 & 2). While the former is highly reminiscent from multiple lesions studies showing that MD

lesions typically slow down initial acquisition without necessarily preventing new learning in a wide range of behavioural tasks, even beyond Pavlovian learning (Chakraborty et al., 2019; Ouhaz et al., 2015b, 2022; Wolff et al., 2015a; 2015b), the latter appears to be in line with other works showing that adaptive instrumental responding is also impaired when only current mental representations can guide performance (Alcaraz et al., 2018; Wicker et al., 2018).

As MD afferents are not the only source of thalamic inputs to the OFC, this questions the specific roles played by MD and Sub inputs and the necessity to have convergent sites within the OFC that can integrate both streams. One key difference between the Sub and the MD is that while they both project to the same OFC loci, only the latter also projects to other prefrontal areas such as the medial prefrontal cortex (Alcaraz et al., 2016a,b). This suggests a more general role for the MD region, which may be more difficult to pinpoint than Sub functions. At first glance the role of the Sub indeed appears to be possibly more straightforward as Sub lesions totally spared Pavlovian acquisition but impaired degradation training in addition to the subsequent test under extinction conditions, suggesting a role in updating stimulus-outcome associations (Alcaraz et al., 2015). Interestingly, disconnecting the Sub from the OFC also produced a specific impairment when rats were required to update current goal value after reversal of action and outcome identity, which was not observed when disconnecting the OFC from the MD (Fresno et al., 2019). Altogether, these data thus consistently support the idea that the Sub may play a specific role in updating associations that currently govern behavioral output. By contrast, the role of the MD does not seem to be the updating of current knowledge but rather to sustain or influence current mental representation to support performance when flexible responding is needed (Wolff et al., 2021; Wolff and Vann, 2019). The respective contributions of these thalamic nuclei is thus expected to be complementary rather than overlapping or competing. These functional considerations have possible relevance to further highlight the highly integrative role played by the OFC (Banerjee et al., 2020; Groman et al., 2019; Wang and Kahnt, 2021). Gaining a more systematic understanding of returning corticothalamic projections may be key to further advance our understanding of the functional principles at play within the thalamocortical architecture (Alcaraz et al., 2018; Choi et al., 2022; Harris et al., 2019).

In conclusion, the present paper provides new evidence that the MD critically supports performance when only recently updated stimulus-outcome associations can guide choice. Two independent experiments indeed confirmed a selective impairment when the sensory feedback provided by food outcome was not available to the animals, irrespective of whether or not initial acquisition was affected. Both experiments also suggested that updating stimulus-outcome associations was not prevented by thalamic damage, unlike the outcome of Sub lesions, consistent with a general role of the MD in guiding choices when animals must infer from the current associative framework. This general role of the MD supports the idea that this thalamic region may act as an important hub for cognitive functions which may be particularly affected in several mental conditions such as Schizophrenia (Anticevic et al., 2014; Parnaudeau et al., 2018) or drug addiction (Balleine et al., 2015; Huang et al., 2018).

CRedit authorship contribution statement

Sarah Morceau: Formal analysis, Investigation, Writing – original draft, Writing – review & editing, Visualization. **Angélique Faugère:** Investigation, Resources. **Etienne Coutureau:** Conceptualization, Writing – original draft, Writing – review & editing, Visualization. **Mathieu Wolff:** Conceptualization, Writing – original draft, Writing – review & editing, Visualization, Supervision, Project administration.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial

interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Data availability

Data will be made available on request.

Acknowledgements

We thank Alain R Marchand for helpful discussion and analytic tools. Sarah Morceau was awarded a PhD grant EUR 17-EURE-0028 from the Bordeaux Neurocampus Graduate program.

References

- Alcaraz, F., Fresno, V., Marchand, A.R., Kremer, E.J., Coutureau, E., Wolff, M., 2018. Thalamocortical and corticothalamic pathways differentially contribute to goal-directed behaviors in the rat. *Elife* 7, e32517. <https://doi.org/10.7554/eLife.32517>.
- Alcaraz, F., Marchand, A.R., Courtand, G., Coutureau, E., Wolff, M., 2016a. Parallel inputs from the mediodorsal thalamus to the prefrontal cortex in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 44, 1972–1986. <https://doi.org/10.1111/ejn.13316>.
- Alcaraz, F., Marchand, A.R., Vidal, E., Guillou, A., Faugère, A., Coutureau, E., Wolff, M., 2015. Flexible use of predictive cues beyond the orbitofrontal cortex: role of the submedial thalamic nucleus. *J. Neurosci.* 35, 13183–13193. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1237-15.2015>.
- Alcaraz, F., Naneix, F., Desfosses, E., Marchand, A.R., Wolff, M., Coutureau, E., 2016b. Dissociable effects of anterior and mediodorsal thalamic lesions on spatial goal-directed behavior. *Brain Struct. Funct.* 221, 79–89. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0893-7>.
- Anticevic, A., Cole, M.W., Repovs, G., Murray, J.D., Brumbaugh, M.S., Winkler, A.M., Savić, A., Krystal, J.H., Pearlson, G.D., Glahn, D.C., 2014. Characterizing thalamo-cortical disturbances in Schizophrenia and bipolar illness. *Cerebr. Cortex* 24, 3116–3130. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht165>.
- Balleine, B.W., Leung, B.K., Ostlund, S.B., 2011. The orbitofrontal cortex, predicted value, and choice. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1239, 43–50. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06270.x>.
- Balleine, B.W., Morris, R.W., Leung, B.K., 2015. Thalamocortical integration of instrumental learning and their disintegration in addiction. *Brain Research, Role of corticostriatal circuits in addiction* 1628, 104–116. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.12.023>.
- Balleine, B.W., O'Doherty, J.P., 2010. Human and rodent homologies in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. *Neuropsychopharmacology* 35, 48–69. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.131>.
- Banerjee, A., Parente, G., Teutsch, J., Lewis, C., Voigt, F.F., Helmchen, F., 2020. Value-guided remapping of sensory cortex by lateral orbitofrontal cortex. *Nature* 585, 245–250. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2704-z>.
- Chakraborty, S., Ouhaz, Z., Mason, S., Mitchell, A.S., 2019. Macaque parvocellular mediodorsal thalamus: dissociable contributions to learning and adaptive decision-making. *Eur. J. Neurosci.* 49, 1041–1054. <https://doi.org/10.1111/ejn.14078>.
- Choi, E.A., Husić, M., Millan, E.Z., Gilchrist, S., Power, J.M., Dit Bressel, P.J.-R., McNally, G.P., 2022. A corticothalamic circuit trades off speed for safety during decision-making under motivational conflict. *J. Neurosci.* <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0088-22.2022>. JN-RM-0088-22.
- Corbit, L.H., Balleine, B.W., 2003. The role of prefrontal cortex in instrumental conditioning. *Behav. Brain Res. The Rodent Prefrontal Cortex* 146, 145–157. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.023>.
- Corbit, L.H., Muir, J.L., Balleine, B.W., 2003. Lesions of mediodorsal thalamus and anterior thalamic nuclei produce dissociable effects on instrumental conditioning in rats. *Eur. J. Neurosci.* 18, 1286–1294. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02833.x>.
- Coutureau, E., Esclassan, F., Scala, G.D., Marchand, A.R., 2012. The role of the rat medial prefrontal cortex in adapting to changes in instrumental contingency. *PLoS One* 7, e33302. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033302>.
- Delamater, A.R., 2007. The role of the orbitofrontal cortex in sensory-specific encoding of associations in pavlovian and instrumental conditioning. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1121, 152–173. <https://doi.org/10.1196/annals.1401.030>.
- Delamater, A.R., 1995. Outcome-selective effects of intertrial reinforcement in a Pavlovian appetitive conditioning paradigm with rats. *Anim. Learn. Behav.* 23, 31–39. <https://doi.org/10.3758/BF03198013>.
- Fresno, V., Parkes, S.L., Faugère, A., Coutureau, E., Wolff, M., 2019. A thalamocortical circuit for updating action-outcome associations. *Elife* 8, e46187. <https://doi.org/10.7554/eLife.46187>.
- Groenewegen, H.J., 1988. Organization of the afferent connections of the mediodorsal thalamic nucleus in the rat, related to the mediodorsal-prefrontal topography. *Neuroscience* 24, 379–431. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(88\)90339-9](https://doi.org/10.1016/0306-4522(88)90339-9).
- Groman, S.M., Keistler, C., Keip, A.J., Hammarlund, E., DiLeone, R.J., Pittenger, C., Lee, D., Taylor, J.R., 2019. Orbitofrontal circuits control multiple reinforcement-learning processes. *Neuron* 103, 734–746. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.042> e3.
- Harris, J.A., Mihalas, S., Hirokawa, K.E., Whitesell, J.D., Choi, H., Bernard, A., Bohn, P., Caldejon, S., Casal, L., Cho, A., Feiner, A., Feng, D., Gaudreault, N., Gerfen, C.R., Graddis, N., Groblewski, P.A., Henry, A.M., Ho, A., Howard, R., Knox, J.E., Kuan, L., Kuang, X., Lecoq, J., Lesnar, P., Li, Y., Luviano, J., McCounoughy, S., Mortrud, M.T., Naeemi, M., Ng, L., Oh, S.W., Ouellette, B., Shen, E., Sorensen, S.A., Wakeman, W., Wang, Q., Wang, Y., Williford, A., Phillips, J.W., Jones, A.R., Koch, C., Zeng, H., 2019. Hierarchical organization of cortical and thalamic connectivity. *Nature* 575, 195–202. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1716-z>.
- Howard, J.D., Kahnt, T., 2021. To be specific: the role of orbitofrontal cortex in signaling reward identity. *Behav. Neurosci.* 135, 210–217. <https://doi.org/10.1037/bne0000455>.
- Howard, J.D., Kahnt, T., 2018. Identity prediction errors in the human midbrain update reward-identity expectations in the orbitofrontal cortex. *Nat. Commun.* 9, 1611. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04055-5>.
- Huang, A.S., Mitchell, J.A., Haber, S.N., Alia-Klein, N., Goldstein, R.Z., 2018. The thalamus in drug addiction: from rodents to humans. *Phil. Trans. Biol. Sci.* 373, 20170028. <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0028>.
- Kuramoto, E., Iwai, H., Yamanaka, A., Ohno, S., Seki, H., Tanaka, Y.R., Furuta, T., Hioki, H., Goto, T., 2017a. Dorsal and ventral parts of thalamic nucleus submedial project to different areas of rat orbitofrontal cortex: a single neuron-tracing study using virus vectors. *J. Comp. Neurol.* 525, 3821–3839. <https://doi.org/10.1002/cne.24306>.
- Kuramoto, E., Pan, S., Furuta, T., Tanaka, Y.R., Iwai, H., Yamanaka, A., Ohno, S., Kaneko, T., Goto, T., Hioki, H., 2017b. Individual mediodorsal thalamic neurons project to multiple areas of the rat prefrontal cortex: a single neuron-tracing study using virus vectors. *J. Comp. Neurol.* 525, 166–185. <https://doi.org/10.1002/cne.24054>.
- Mitchell, A.S., Chakraborty, S., 2013. What does the mediodorsal thalamus do? *Front. Syst. Neurosci.* 7, 37. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00037>.
- Mukherjee, A., Lam, N.H., Wimmer, R.D., Halassa, M.M., 2021. Thalamic circuits for independent control of prefrontal signal and noise. *Nature* 600, 100–104. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04056-3>.
- Murphy, M.J.M., Deutch, A.Y., 2018. Organization of afferents to the orbitofrontal cortex in the rat. *J. Comp. Neurol.* 526, 1498–1526. <https://doi.org/10.1002/cne.24424>.
- Ostlund, S.B., Balleine, B.W., 2008. Differential involvement of the basolateral amygdala and mediodorsal thalamus in instrumental action selection. *J. Neurosci.* 28, 4398–4405. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5472-07.2008>.
- Ostlund, S.B., Balleine, B.W., 2007. Orbitofrontal cortex mediates outcome encoding in pavlovian but not instrumental conditioning. *J. Neurosci.* 27, 4819–4825. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5443-06.2007>.
- Ouhaz, Z., Perry, B.A.L., Nakamura, K., Mitchell, A.S., 2022. Mediodorsal thalamus is critical for updating during extradimensional shifts but not reversals in the attentional set-shifting task. *eNeuro* 9. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0162-21.2022>. ENEURO.0162-21.2022.
- Parnaudeau, S., Bolkan, S.S., Kellendonk, C., 2018. The mediodorsal thalamus: an essential partner of the prefrontal cortex for cognition. *Biol. Psychiatr.* 83, 648–656. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.11.008>.
- Parnaudeau, S., Taylor, K., Bolkan, S.S., Ward, R.D., Balsam, P.D., Kellendonk, C., 2015. Mediodorsal thalamus hypofunction impairs flexible goal-directed behavior. *Biol. Psychiatr.* 77, 445–453. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.03.020>.
- Pergola, G., Danet, L., Pitel, A.-L., Carlesimo, G.A., Segobin, S., Pariente, J., Suchan, B., Mitchell, A.S., Barbeau, E.J., 2018. The regulatory role of the human mediodorsal thalamus. *Trends Cognit. Sci.* 22, 1011–1025. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.08.006>.
- Perry, B.A.L., Lomi, E., Mitchell, A.S., 2021. Thalamocortical interactions in cognition and disease: the mediodorsal and anterior thalamic nuclei. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 130, 162–177. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.05.032>.
- Phillips, J.M., Fish, L.R., Kambi, N.A., Redinbaugh, M.J., Mohanta, S., Kecskemeti, S.R., Saalman, Y.B., 2019. Topographic organization of connections between prefrontal cortex and mediodorsal thalamus: evidence for a general principle of indirect thalamic pathways between directly connected cortical areas. *Neuroimage* 189, 832–846. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.078>.
- Pickens, C.L., 2008. A limited role for mediodorsal thalamus in devaluation tasks. *Behav. Neurosci.* 122, 659–676. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.122.3.659>.
- Rikhye, R.V., Wimmer, R.D., Halassa, M.M., 2018. Toward an integrative theory of thalamic function. *Annu. Rev. Neurosci.* 41, 163–183. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-080317-062144>.
- Stalnaker, T.A., Liu, T.-L., Takahashi, Y.K., Schoenbaum, G., 2018. Orbitofrontal neurons signal reward predictions, not reward prediction errors. *Neurobiol. Learn. Memory. Pavlovian Soc.* 153, 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.01.013>, 2016.
- Wang, F., Kahnt, T., 2021. Neural circuits for inference-based decision-making. *Curr. Opin. Behav. Sci.* 41, 10–14. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2021.02.004>.
- Wicker, E., Turchi, J., Malkova, L., Forcelli, P.A., 2018. Mediodorsal thalamus is required for discrete phases of goal-directed behavior in macaques. *Elife* 7, e37325. <https://doi.org/10.7554/eLife.37325>.
- Wolff, M., Alcaraz, F., Marchand, A.R., Coutureau, E., 2015a. Functional heterogeneity of the limbic thalamus: from hippocampal to cortical functions. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 54, 120–130. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.11.011>.
- Wolff, M., Faugère, A., Desfosses, É., Coutureau, É., Marchand, A.R., 2015b. Mediodorsal but not anterior thalamic nuclei lesions impair acquisition of a conditional discrimination task. *Neurobiol. Learn. Mem.* 125, 80–84. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.07.018>.
- Wolff, M., Morceau, S., Folkard, R., Martin-Cortecero, J., Groh, A., 2021. A thalamic bridge from sensory perception to cognition. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 120, 222–235. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.11.013>.
- Wolff, M., Vann, S.D., 2019. The cognitive thalamus as a gateway to mental representations. *J. Neurosci.* 39, 3–14. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0479-18.2018>.

Chapitre 2 – Développement d’une épreuve comportementale probabiliste de bandit à trois bras

Un objectif majeur de mon travail doctoral a consisté à développer une épreuve comportementale visant à contraindre les sujets à alterner entre phases d’exploitation et d’exploration de l’environnement au sein d’une même session d’apprentissage, dans le but d’étudier la prise de décision en milieu incertain. Comme mentionné précédemment, les épreuves comportementales de « bandit à n bras » sont des épreuves probabilistes utilisées classiquement chez l’humain et le primate non-humain pour étudier les processus décisionnels qui interviennent pendant le dilemme exploitation-exploration (Cohen et al., 2007). Nous avons donc adapté ce paradigme chez le rongeur en développant une tâche de « bandit à trois bras » instrumentale où trois options probabilistes sont présentées à l’animal et dont les contingences peuvent varier au cours du temps.

Afin de tirer le plein parti de cette épreuve, nous avons été amenés à considérer différents indicateurs pour évaluer non seulement la performance mais aussi le type de stratégies utilisées par les animaux. Nous avons ainsi eu recours à des indices d’exploration (essais de type « win-shift ») et de flexibilité (persévérance de l’animal pour une option qui a cessé d’être optimale) et il est clair que la poursuite de l’analyse des données comportementales et le développement d’approches de modélisation constituent des perspectives immédiates à ce travail.

Le développement de cette épreuve a été réalisé en plusieurs étapes, correspondant à des objectifs spécifiques ayant permis de mettre en lumière certaines difficultés. De ce fait, nous avons testé plusieurs variantes de la tâche pour équilibrer les avantages et inconvénients et finalement aboutir à une épreuve instrumentale probabiliste pleinement paramétrique. Il nous a semblé utile d’en retracer ici les étapes principales.

1. Développement d’une épreuve instrumentale probabiliste

Dans une première approche, nous avons envisagé de procéder à un apprentissage en plusieurs étapes, en proposant d’abord aux animaux un apprentissage initial dans un environnement fixe (les contingences sont stables) afin de leur permettre de se familiariser avec le dispositif et la règle (une option parmi trois est la plus favorable) avant de procéder à l’épreuve de bandit à proprement parler avec un environnement désormais incertain (les contingences peuvent varier lors d’une session).

1.1. Apprentissage initial (contingences fixes)

Lors de l'apprentissage initial, l'animal doit faire un choix entre trois options (trois leviers) qui diffèrent par la probabilité d'obtenir une récompense. Dans cette variante, nous avons défini une option très favorable associée à une probabilité d'obtenir une récompense fixée à 80% (Good), une option intermédiaire (40% - Medium) et une option défavorable (20% - Bad). Le choix optimal consiste donc sans ambiguïté à sélectionner l'option Good. Six séances comme celle-ci sont proposées à l'animal durant lesquelles les contingences associées aux leviers sont fixes afin de mimer un environnement stable. Le but de cet apprentissage initial était de pousser l'animal à explorer son environnement pour qu'il sélectionne l'option la plus favorable (Good) de façon stable. Une session consiste en 100 essais discrets consécutifs avec une limite de temps imposée de 45min après laquelle la session est interrompue même si les animaux n'ont pas fini les 100 essais.

POINT METHODES

- **Animaux**

Pour cette partie de développement de la tâche, 8 rats Sham ont été utilisés. Suite à un incident technique dans une des cages opérantes, un des rats a été exclu des analyses réduisant l'effectif à 7 rats.

Durant cette phase d'apprentissage initial, les animaux apprennent assez rapidement à identifier l'option la plus favorable tout en négligeant l'option défavorable mais aussi l'option intermédiaire. L'analyse statistique confirme une évolution importante du choix des animaux au cours des 6 jours d'apprentissage tant pour le levier Good (Effet Session, $(F(5,30) = 27.52, P < 0.0001)$) (**Figure 24**), que pour les leviers Medium (Effet Session, $(F(5,30) = 12.23, P < 0.0001)$) et Bad (Effet Session, $(F(5,30) = 10.98, P < 0.0001)$). Les animaux se stabilisent ainsi sur le levier Good à hauteur de 90% environ. Ainsi, ce premier résultat indique que l'identification de l'option la plus favorable dans un environnement stable ne pose pas de difficulté particulière aux animaux. On peut par ailleurs remarquer que les animaux semblent traiter de façon indifférenciée les options Medium et Bad, ayant correctement identifié l'option la plus favorable. A l'issue de cette phase, l'apprentissage se poursuit en milieu rendu incertain, en modifiant les contingences associées aux leviers.

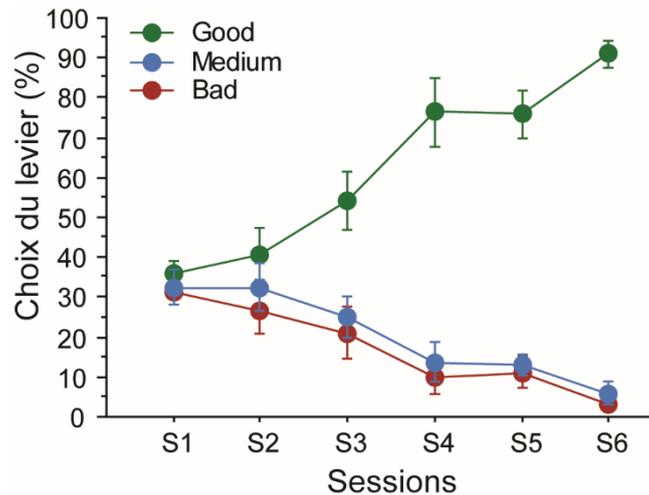


Figure 24. Moyenne du pourcentage de choix des trois options par session pendant l'apprentissage initial (contingences stables). Les animaux débutent l'apprentissage initial en choisissant de façon comparable les trois options (S1 et S2) puis progressivement sélectionnent l'option la plus favorable (Good) délaissant les deux autres options en fin d'apprentissage.

1.2. Exploitation/Exploration (environnement incertain)

En première approche, nous avons fixé un critère de performance de 70% (correspondant au pourcentage de fois où l'option la plus favorable GOOD est sélectionnée) à atteindre avant de débiter l'apprentissage en milieu incertain. La tâche se déroule exactement comme précédemment avec pour seule différence une permutation des contingences associées aux leviers, que nous avons communément appelé « **SWITCH** », une fois lors de la séance. Cette étape nous permet ainsi de forcer l'animal à explorer son environnement. Ainsi, le but de cette épreuve est de pouvoir étudier la transition entre phase d'exploitation et d'exploration au sein d'une même séance d'apprentissage.

POINT METHODES

- **Session de switch**

Les 20 premiers essais conservent les contingences que l'animal a rencontrées durant sa dernière séance puis lors du 21^e essai ces contingences sont permutées (**SWITCH**) incitant ainsi l'animal à explorer son environnement. Suite à cela, 79 essais supplémentaires sont proposés à l'animal pour identifier la nouvelle option Good. Nous avons divisé la séance en blocs de 20 essais pour étudier la dynamique d'apprentissage au cours de la séance. Pour réussir une séance, l'animal doit désormais répondre jusqu'à obtenir un niveau de performance en fin de séance de 65% sur les 2 derniers blocs de 20 essais de la période qui suit le switch (post-switch).

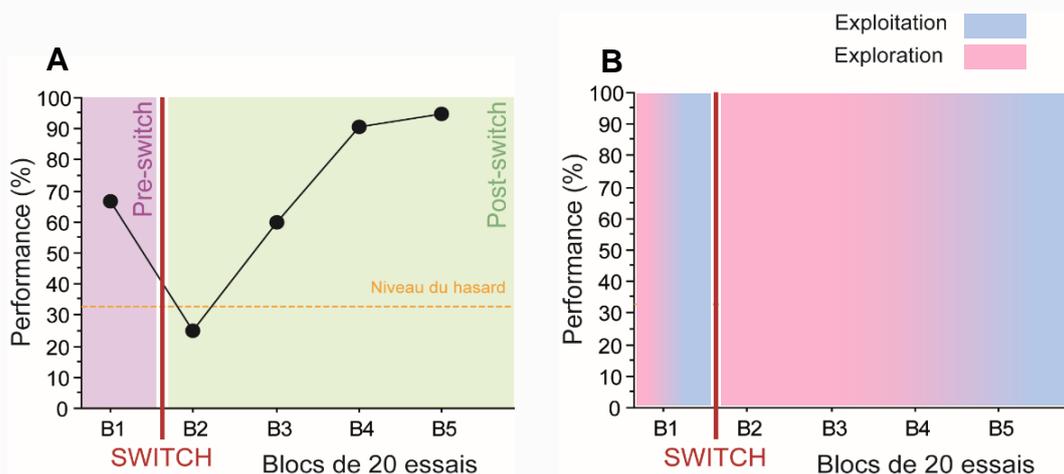


Figure 25. Courbe théorique du niveau de performance au cours d'une séance d'apprentissage.

(A) La séance est divisée en deux périodes séparées par le switch (pre-switch et post-switch). Pour les analyses, nous divisons la séance en 5 blocs de 20 essais. Durant le 1^{er} bloc, les contingences sont fixes et similaires à celles que l'animal a rencontré durant sa dernière séance puis le switch est introduit lors du 21^{ème} essai donnant ainsi 4 blocs supplémentaires à l'animal pour explorer son nouvel environnement et pouvoir à nouveau l'exploiter. (B) Répartition théorique des phases d'exploitation qui seraient présentes juste avant le switch et en fin de séance d'apprentissage et des phases d'exploration qui interviennent en tout début de séance et immédiatement après le switch pour une durée qui varie selon le stade de l'apprentissage et entre chaque individu.

Nous avons distingué deux cycles de session de switch permettant d'introduire des switch qualitativement différents (selon que l'option Good devienne Bad ou Medium) au cours de l'apprentissage de l'animal (**Figure 26**). Il est notable que nous avons choisi de débiter chaque séance dans la même configuration de contingences que la veille après le switch afin de réduire l'exploration en début de séance.

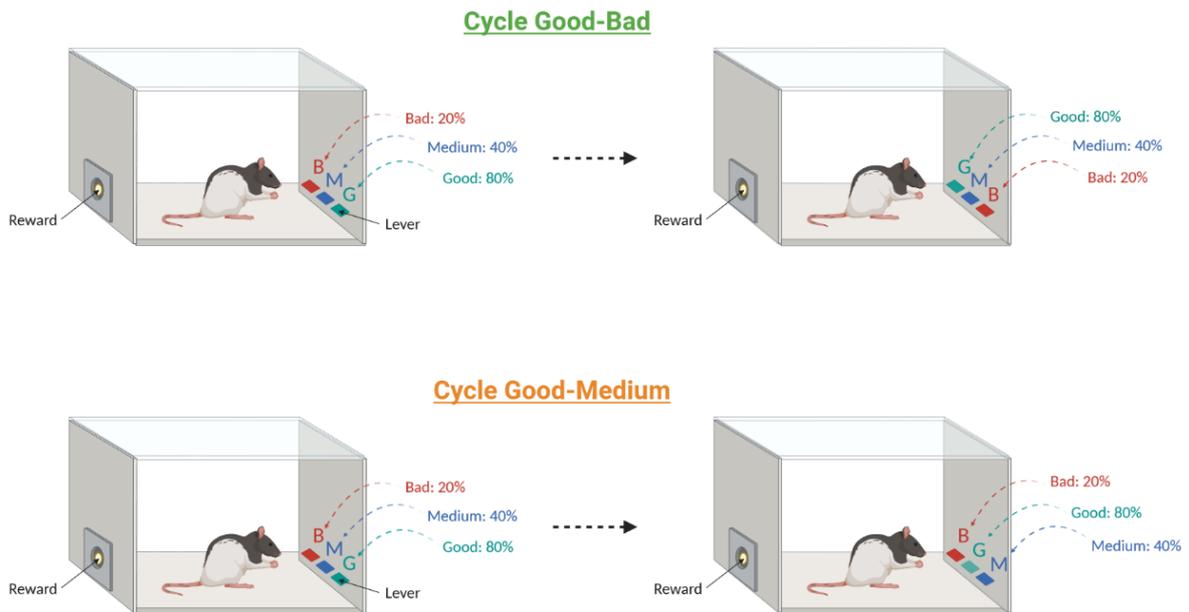


Figure 26. Représentation schématique des permutations de contingences (switch) au sein d'une séance de switch des cycles respectivement Good-Bad (GB) et Good-Medium (GM). Durant le cycle GB, les contingences entre les leviers Good et Bad sont permutées lors du 21^{ème} essai. De la même façon, lors du cycle GM, ce sont les contingences entre les leviers Good et Medium qui sont permutées.

- **Cycle Good-Bad**

Les animaux sont d'abord soumis à un cycle GB de 6 séances pendant lesquelles seules les options Good et Bad sont permutées lors du switch, le levier correspondant à l'option Medium est donc stable. Lorsque le critère de performance fixé n'est pas atteint, une séance sans switch avec les contingences correspondant à la dernière configuration rencontrée par l'animal est imposée et répétée jusqu'à ce que ce critère soit respecté. En début d'apprentissage, plusieurs séances sans switch sont généralement nécessaires entre deux sessions de switch puis progressivement, les animaux apprennent à alterner les séances de switch plus rapidement. Nous avons fixé un total de 6 séances de switch pour compléter l'entièreté de chaque cycle. Durant ce cycle, la capacité des animaux à s'adapter à un environnement dynamique est testée en mettant en jeu des phases d'exploitation et des phases d'exploration au cours d'une même séance. Durant la séance, les contingences sont d'abord identiques à celles que l'animal a

rencontrées la veille pour un premier bloc de 20 essais (phase d'exploitation) avant d'être modifiées pour 4 blocs de 20 essais supplémentaires (phase d'exploration). En moyenne, 18 sessions ont été nécessaires pour compléter l'entièreté du cycle (alternance de sessions sans switch avec 6 séances de switch). La performance post-switch (pourcentage d'appuis sur le levier Good sur la période des blocs 2 à 5) est représentée sur la **Figure 27A**.

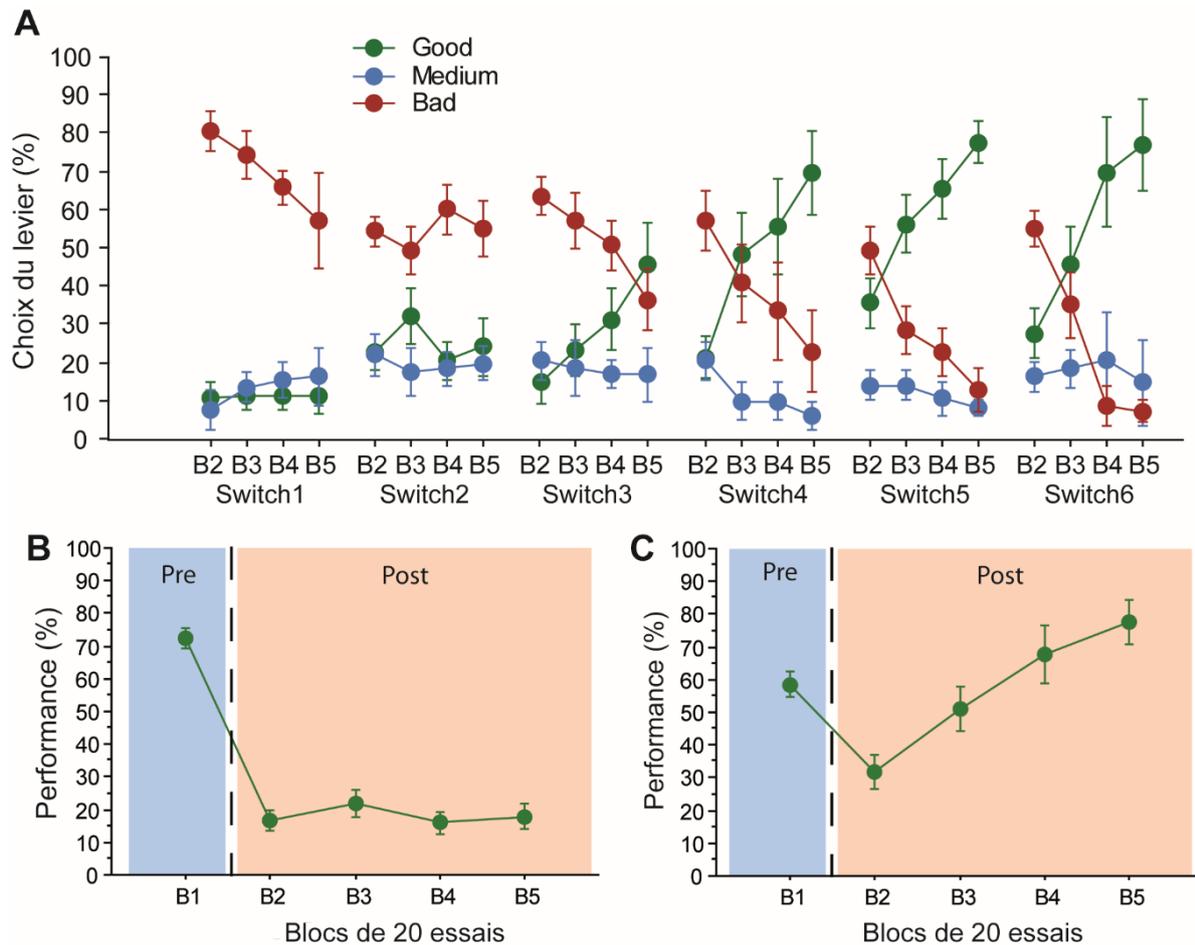


Figure 27. (A) Pourcentage du choix du levier durant les six sessions de switch du cycle GB. (A) Distribution des appuis effectués par les animaux durant la partie post-switch. Le niveau de performance (pourcentage d'appuis sur l'option Good) a également été considéré durant une phase précoce (moyenne des sessions 1 et 2, **(B)**) et une phase tardive (moyenne des sessions 5 et 6, **(C)**). Sur les figures B et C, la partie en bleu correspond à la phase pre-switch (« Pre ») tandis que la partie orangée correspond à la phase post-switch (« Post »).

Globalement, la capacité des animaux à identifier l'option la plus favorable après un switch est initialement faible, le caractère peu flexible de leur comportement de choix étant vraisemblablement lié à l'apprentissage initial en conditions stables, mais s'améliore nettement au fil des sessions successives, traduisant l'apparition d'un comportement de choix plus flexible lié à l'emploi de différentes stratégies.

Le niveau de performance augmente ainsi significativement au cours du cycle (Switch, $F(5,30) = 9.93, P < 0.0001$) et aussi, globalement, lors des blocs d'essais successifs au sein d'une séance de switch (Bloc, $F(3,18) = 29.25, P < 0.0001$). Par ailleurs, la performance intra-session évolue de façon importante au cours de ce cycle comme l'atteste l'existence d'une interaction significative entre Switch et Bloc ($F(15,90) = 3.76, P < 0.0001$), ce qui suggère que les processus exploratoires deviennent plus efficaces au fil de l'apprentissage. Afin de mieux caractériser cette progression tout au long du cycle, des phases précoces (moyenne des sessions de switch 1 et 2) et tardives (moyenne des sessions de switch 5 et 6) ont été étudiées (**Figure 27B et 27C**). En phase précoce, le niveau de performance chute drastiquement après le switch et les animaux ne parviennent pas à s'améliorer durant la session (Bloc, $F < 1$). Néanmoins, en phase tardive, les rats récupèrent rapidement un bon niveau de performance après le switch (Bloc, $F(3,18) = 27, P < 0.0001$), confirmant qu'ils se sont correctement adaptés au caractère dynamique et incertain de l'environnement. À ce stade, le levier médium est largement ignoré (moyenne de seulement 15% de choix du levier médium sur l'entièreté du cycle GB).

Nous avons ensuite introduit des variations qualitativement différentes, en permutant désormais les contingences associées aux options favorable et intermédiaire (cycle GM).

- **Cycle Good-Medium**

Le cycle GM a été réalisé de la même façon que le cycle GB. Ce cycle nous semblait intéressant pour rendre la discrimination entre les deux contingences permutées (Good : 80% ; Medium : 40%) plus difficile (le niveau de « bruit » de l'environnement augmente) pour les rats mais également pour introduire un changement qualitativement différent. Pour compléter 6 séances de switch, seulement 13 séances en moyenne ont été nécessaires (contre 18 auparavant), ce qui traduit probablement le fait que les animaux sont désormais plus familiers avec la structure de l'épreuve.

Le niveau de performance reste néanmoins bas au début de ce cycle, ce qui peut résulter d'une difficulté accrue pour s'adapter à un changement de contingence qui n'a encore jamais été rencontré. Néanmoins, à nouveau, la performance des animaux s'améliore de façon importante au fil des sessions (**Figure 28A**). Ces observations sont confirmées statistiquement par un effet significatif des facteurs Switch ($F(5,30) = 4.51, P = 0.0035$) et Bloc ($F(3,18) = 13.11, P < 0.0001$) ainsi qu'une interaction significative entre ces facteurs ($F(15,90) = 1.91, P = 0.0321$). En phase précoce (**Figure 28B**), le niveau de performance est à nouveau faible et stable après le switch (Bloc, $F(3,18) = 2.28, P = 0.1143$) mais durant la phase tardive (**Figure 28C**), à

nouveau, la performance des animaux augmente rapidement (Bloc, $F(3,18) = 8.52, P = 0.0010$). Durant ce cycle, la troisième option, désormais le levier Bad, est à nouveau presque totalement ignorée.

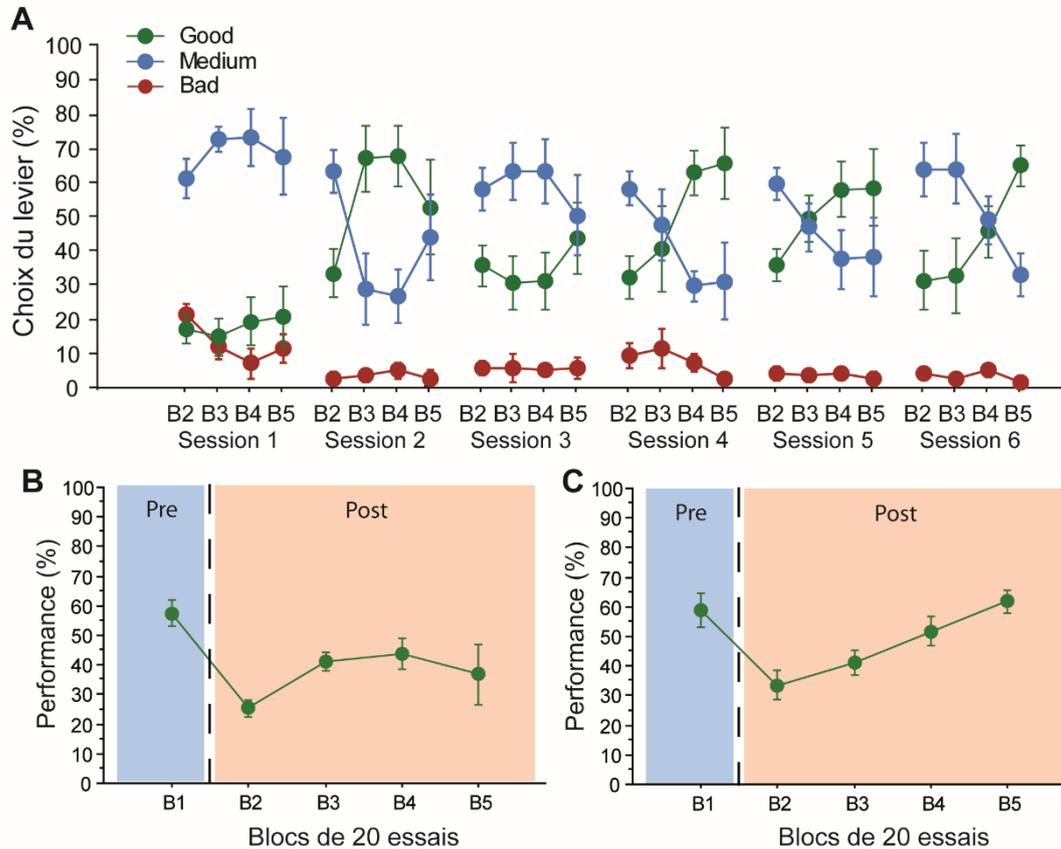


Figure 28. (A) Pourcentage du choix du levier durant les six sessions de switch du cycle GM. Durant chaque session de switch, les contingences entre le levier Good et le levier Medium sont permutées au cours de la séance. De la même manière que pour le cycle GB, le niveau de performance a été étudié pour les sessions 1 et 2 qui ont fait l'objet d'une moyenne pour analyser les phases précoces (B) et les sessions 5 et 6 pour analyser les phases tardives (C).

1.3. Conclusions

L'objectif de ce projet expérimental était de développer une épreuve comportementale permettant d'étudier le comportement de choix dans un environnement incertain en mettant notamment en jeu des phases d'exploitation et d'exploration au cours d'une même séance d'apprentissage. Cette première version de la tâche semble satisfaire à nos attentes sur plusieurs points. D'abord, il est vraisemblable que les fluctuations importantes du niveau de la performance (en fin de cycle) avant et après le switch soient liées à l'utilisation de stratégies différentes pour prendre en compte les irrégularités de l'environnement. Ensuite, il est clair qu'un apprentissage est requis pour bien appréhender les transitions abruptes des contingences

liées aux différentes options, comme cela a été noté lors de l'introduction (voir **Figure 1**) et comme l'indique assez clairement la dynamique de la performance des animaux tout au long des cycles. Enfin, les animaux atteignent un niveau de performance optimal en fin de cycle signalant une adaptation flexible à un environnement incertain par une alternance appropriée entre phases d'exploitation et d'exploration.

Cependant, plusieurs limites ont été relevées dans cette tâche en commençant par le problème de l'apprentissage initial qui entraîne des biais dans le choix des animaux. En effet, certains rats concentraient leurs choix pendant l'ensemble des séances sur le levier qui était favorable (Good) au moment de leur apprentissage initial respectif. Il était alors difficile de les désengager de cette option. Ensuite, une limite est observée concernant l'option qui reste fixe durant les cycles (Medium lors du cycle GB et Bad lors du cycle GM) et qui reste largement ignorée durant l'entièreté du cycle. Cette absence de considération des trois options est un problème puisque l'exploration se limite à une option en plus de celle sélectionnée auparavant et limite donc le caractère incertain de l'environnement. Cette troisième option n'est considérée que lors du cycle suivant, ce qui entraîne également des biais de choix pour l'animal qui n'a eu à considérer que deux options jusqu'alors. Ainsi, dans cette version, l'épreuve ressemble donc plus à un bandit à deux qu'à trois bras.

Au vu de ces éléments, nous avons décidé dans les expériences ultérieures d'utiliser dès le départ un cycle aléatoire mélangeant des sessions de switch GB et GM tout en s'assurant que chaque levier soit considéré quantitativement et qualitativement de façon équivalente sur l'ensemble du cycle. De plus, nous nous sommes interrogés sur la pertinence de l'option intermédiaire et sur la façon dont cela pouvait impacter sur la difficulté globale de l'épreuve. Pour l'ensemble de ces raisons, nous avons voulu étudier l'influence de l'apprentissage initial sur la capacité des animaux à prendre une décision adaptée dans un environnement changeant tout en étudiant l'impact spécifique de l'option intermédiaire, en envisageant une situation a priori plus simple définie par une option favorable (Good, 80%) et deux options également défavorables (Bad, 20%).

2. Influence des options proposées et de l'apprentissage initial

2.1. Deux options différentes contre trois options différentes

Dans cette deuxième partie du projet, deux variantes de la tâche de bandit sont testées dans le but d'examiner l'impact des options proposées sur la difficulté de la tâche. (**Figure 29**). La

2. Influence des options proposées et de l'apprentissage initial

2.1. Deux options différentes contre trois options différentes

Dans cette deuxième partie du projet, deux variantes de la tâche de bandit sont testées dans le but d'examiner l'impact des options proposées sur la difficulté de la tâche. (**Figure 29**). La première variante que nous appellerons communément GMB (Good Medium Bad) s'oppose donc à une nouvelle variante dénommée GBB (Good Bad Bad). La version GMB est similaire à la première version de la tâche en proposant trois options associées à des probabilités différentes de récompense (80%, 40%, 20%). La version GBB quant à elle propose une option très favorable (Good, 80%) et deux options défavorables (Bad, 20%).

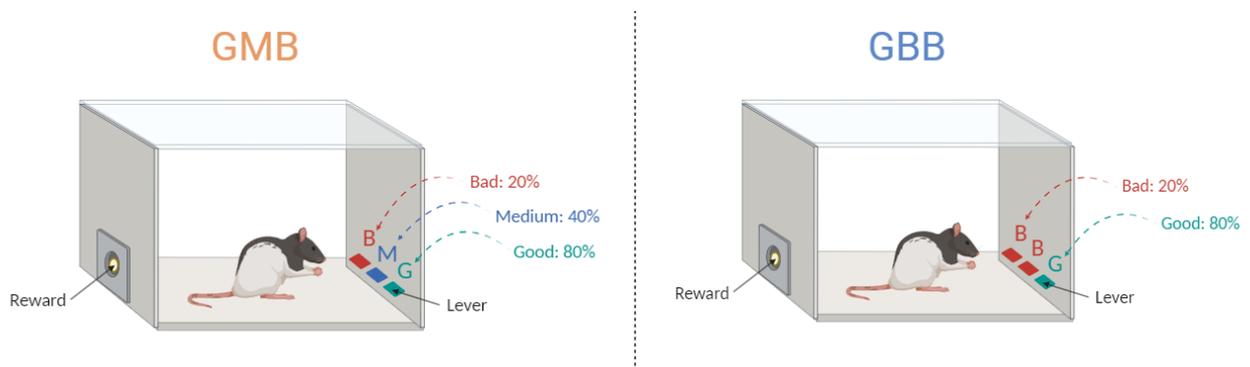


Figure 29. Représentation schématique des deux variantes de la tâche de bandit à trois bras. À gauche, une variante GMB (Good, Medium, Bad) où trois leviers sont associés à des probabilités différentes d'obtenir une récompense. À droite, une variante GBB (Good, Bad, Bad) où cette fois-ci l'animal a le choix entre une option favorable et deux options défavorables.

Comme mentionné précédemment, l'étape d'apprentissage initial est supprimée, les animaux sont désormais confrontés à des sessions de switch directement après la phase de familiarisation. Par conséquent, nous avons augmenté le nombre d'essais par session (désormais fixé à 140 essais, au lieu de 100 précédemment) pour donner aux animaux l'opportunité d'atteindre un niveau de performance plus élevé avant et après le switch.

POINT METHODES

- **Animaux**

48 rats naïfs ont été entraînés et séparés en deux groupes : 24 animaux ont suivi la variante GMB et 24 la variante GBB. Ces animaux ont été entraînés pendant 25 sessions à raison d'une session de switch par jour. Pour les phases 1 et 2, seule la moitié des groupes d'animaux ont poursuivi le projet car l'autre moitié a suivi une approche lésionnelle. Les effectifs sont donc de 12 par groupe pour ces phases 1 et 2.

- **Session de switch**

Désormais, les 40 premiers essais conservent les contingences que l'animal a rencontré la veille puis lors du 41^e essai ces contingences sont permutées (**SWITCH**) incitant ainsi l'animal à explorer son environnement. Suite à cela, l'animal dispose de 99 essais supplémentaires pour identifier la nouvelle option favorable (Good). Pour réussir une séance, l'animal doit désormais répondre jusqu'à obtenir un niveau de performance en fin de séance de 65% sur les 4 derniers blocs de 5 essais post-switch (20 derniers essais de la séance). Des blocs de 5 essais au lieu de 20 sont désormais considérés pour évaluer plus finement la performance.

Au vu des critères de performance que nous avons fixés, 25 sessions ont été nécessaires pour établir une performance optimale chez les deux groupes d'animaux. Pour évaluer la dynamique de l'apprentissage, nous avons d'abord caractérisé de façon séparée la répartition des choix des deux groupes (GMB et GBB) parmi les trois options en considérant le début (moyenne des quatre premières séances) et la fin de l'apprentissage (moyenne des quatre dernières séances). Nous avons ensuite effectué des comparaisons directes dans un deuxième temps.

En début d'apprentissage, le groupe GMB identifie correctement l'option favorable avant le switch mais peine à le faire après (**Figure 30A**). Les animaux orientent ensuite majoritairement leur choix sur la meilleure option (levier Good) en fin d'apprentissage pour atteindre un niveau de performance d'environ 60% en fin de séance (**Figure 30B**). Les animaux tendent à ignorer l'option Bad mais sélectionnent toutefois régulièrement l'option intermédiaire.

Le groupe GBB semble identifier dès le début de l'apprentissage l'option la plus favorable (**Figure 30C**). C'est d'autant plus évident en fin d'apprentissage (**Figure 30D**), avec un niveau de choix élevé pour l'option la plus favorable (la performance est autour de 80%). Les deux options défavorables sont largement délaissées puisqu'elles sont choisies dans seulement 10% des cas.

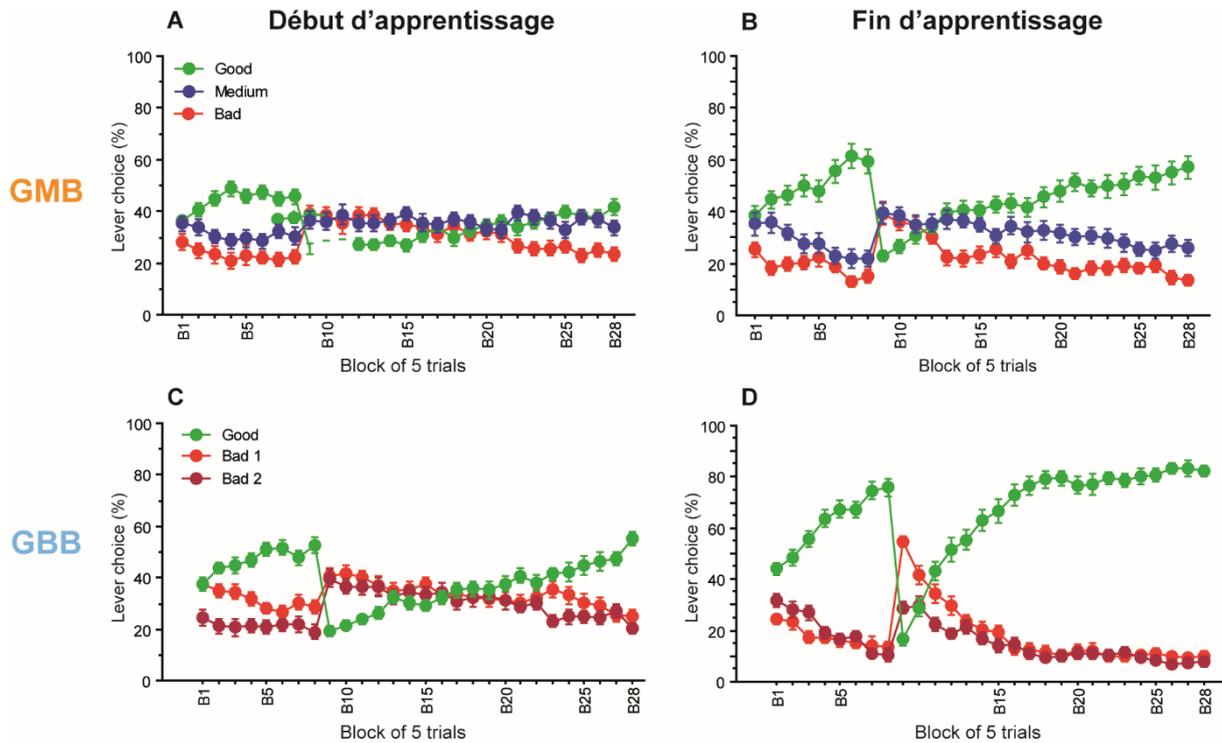


Figure 30. Pourcentage du choix de levier durant le début de l'apprentissage (A, C) et la fin de l'apprentissage (B, D). La discrimination des trois leviers au cours de l'apprentissage est évaluée chez le groupe GMB (A, B) et chez le groupe GBB (C, D).

Pour faire des comparaisons explicites entre les deux groupes, nous nous sommes d'abord concentrés sur la performance (pourcentage d'appuis sur le levier Good) durant les phases critiques de l'apprentissage (début et fin).

En début d'apprentissage (**Figure 31A**), le niveau de performance est globalement bas et présente une amélioration modeste après le switch, d'une façon globalement similaire pour les deux groupes d'animaux. De façon globale, aucune différence entre les groupes n'est retrouvée comme l'atteste l'absence d'effet significatif du facteur Groupe ($F(1, 46) = 2.62, P = 0.1122$). Néanmoins, une dynamique d'apprentissage semble différente entre les groupes comme en témoigne l'interaction significative entre les facteurs Groupe X Bloc ($F(27,1242) = 1.50, P =$

0.0480), l'effet du facteur Bloc étant globalement significatif ($F(27,1242) = 26.85, P < 0.0001$). Cette dynamique semble globalement en faveur des animaux GBB.

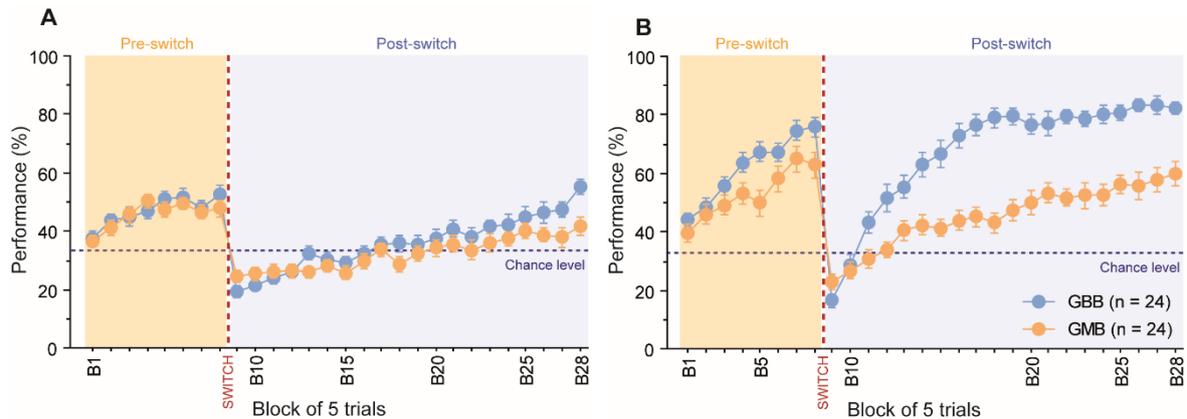


Figure 31. Performance des animaux des groupes GMB (orange) et GBB (bleu) au cours de l'apprentissage.

Nous avons comparé le niveau de performance (pourcentage d'appuis sur le levier Good) durant le début d'apprentissage (moyenne des 4 premières séances) (A) et en fin d'apprentissage (moyenne des 4 dernières séances) (B) des deux groupes expérimentaux GMB et GBB. En tout, l'apprentissage représente 25 sessions de switch quotidiennes.

En fin d'apprentissage (**Figure 31B**), cette différence entre les groupes est nettement accentuée. Ces observations sont confirmées statistiquement par un effet significatif des facteurs Groupe ($F(1,46) = 44.04, P < 0.0001$) et Bloc ($F(27,1242) = 40.45, P < 0.0001$) ainsi que de l'interaction significative entre ces facteurs ($F(27,1242) = 6.62, P < 0.0001$). En effet, le niveau de performance est bien plus important pour les animaux du groupe GBB (80%) que GMB (50%) en fin de séance.

Ainsi, ces résultats démontrent que le groupe GBB a appris la tâche de façon plus efficace et rapide que le groupe GMB au cours de l'apprentissage mais il se pose la question de savoir si cette différence résulte uniquement d'un niveau de difficulté intrinsèquement plus élevée dans la version GMB ou si cela repose également sur l'emploi de stratégies au moins partiellement différentes. Il est donc nécessaire de considérer d'autres paramètres que la simple mesure de la performance. Pour cela, nous avons considéré des indices d'exploration et de flexibilité communément utilisés dans la littérature afin de comprendre cette différence de niveau de performance rencontrée entre le groupe GBB et GMB.

- **Indices d'exploration et de flexibilité**

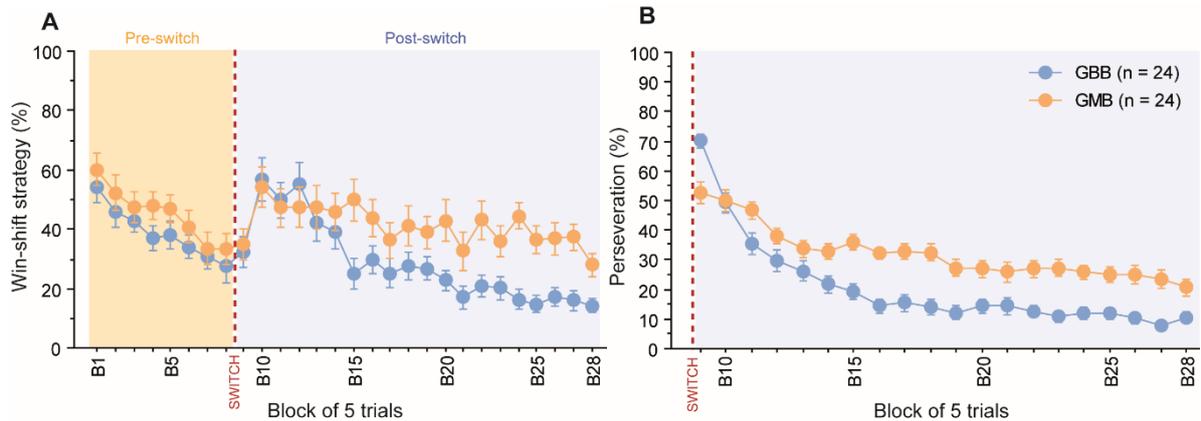


Figure 32. Pourcentage d'exploration (A) et de flexibilité (B) en fin d'apprentissage. Ces indices sont analysés sur la période de fin d'apprentissage désignant la moyenne des quatre dernières sessions. **(A)** Les essais win-shift désignent les essais où l'animal sélectionne un autre levier que le levier Good à l'essai actuel même si à l'essai précédent il avait été récompensé suite à l'appui sur ce dernier. **(B)** Les essais de persévérance identifient les essais où l'animal sélectionne l'option qui était la plus favorable durant la période pre-switch.

Les indices d'exploration et de flexibilité sont considérés pour la fin de l'apprentissage (cf **Figure 31B**), lorsque les animaux ont une bonne maîtrise de l'épreuve et se sont donc stabilisés sur certaines stratégies.

L'indice d'exploration se définit comme le pourcentage d'essais de type WIN-SHIFT qui sélectionne les essais où l'animal a choisi une autre option que la plus favorable malgré qu'il ait été récompensé à l'essai précédent par le choix de cette dernière. On peut constater qu'un niveau d'exploration élevé est présent en début de séance, même si les contingences sont les mêmes que lors de la dernière séance de l'animal (**Figure 32A**). C'est un phénomène classique et c'est la raison pour laquelle la période Pre-Switch doit être suffisamment longue pour permettre aux animaux d'être effectivement engagés dans une phase d'exploitation, qui se traduit effectivement par un niveau plus faible de choix de type Win-Shift. Cependant, lorsque le switch est introduit, les essais Win-shift augmentent de façon importante cinq essais après le switch, temps requis pour que les animaux comprennent qu'un changement s'est produit et qu'ils implémentent un changement de stratégie.

Ces observations sont confirmées par un effet significatif du facteur Bloc ($F(27,1242) = 8.82$, $P < 0.001$) démontrant que ce pourcentage d'exploration varie au cours de la séance. On peut noter qu'après le switch, le niveau d'exploration reste globalement plus élevé pour les animaux GMB tandis que les animaux GBB présentent un pic plus transitoire. L'analyse statistique

confirme ces différentes dynamiques (Groupe, $F(1,46) = 7.73$, $P = 0.0078$; Interaction Groupe X Bloc ($F(27,1242) = 1.86$, $P = 0.0048$)).

Ces observations indiquent donc que les rats GBB semblent plus efficaces durant leur phase exploratoire pour identifier les nouvelles contingences. De plus, cet indice d'exploration est un indicateur précieux de l'engagement de l'animal dans les phases exploratoires nous confirmant la présence d'une transition abrupte entre phase d'exploitation et d'exploration, tout du moins avec le protocole GBB.

Pour examiner le caractère flexible du comportement de choix nous avons analysé la persévération des animaux en période post-switch pour l'option qui était l'option la plus favorable avant le switch (**Figure 32B**). Cet indice sélectionne donc les essais où l'animal choisit spécifiquement l'option qui était assignée comme favorable (Good) durant la période pre-switch. Immédiatement après le switch, les rats ont un pourcentage de persévération important car ils continuent de choisir l'option favorable de la période pre-switch puis ils vont progressivement se détacher de cette option pour explorer les autres options, diminuant ainsi le taux de persévération (Bloc $F(27,1242) = 82.75$, $P < 0.0001$). Néanmoins, les animaux GMB semblent persévérer plus longtemps et de façon plus importante que le groupe GBB. Cette différence de groupe est confirmée statistiquement par un effet significatif du facteur Groupe ($F(1,46) = 12.04$, $P = 0.0011$) ainsi que par une interaction significative entre les facteurs Groupe et Bloc ($F(27,1242) = 9.33$, $P < 0.0001$). Ainsi, ces résultats semblent donc indiquer que le comportement des animaux GBB semble globalement plus flexible que celui des animaux GMB.

• Conclusions

Pris dans leur ensemble, ces données suggèrent des différences importantes entre les protocoles GMB et GBB qui semblent aller bien au-delà d'une simple gradation de la difficulté de l'épreuve. En effet les animaux semblent recourir à des stratégies globalement différentes. Les animaux GBB se concentrent de façon flexible sur l'option la plus favorable, en ayant recours à une stratégie d'exploration transitoire et bien adaptée. Les animaux GMB continuent de considérer de façon non négligeable l'option intermédiaire et ont plus de mal à se détacher de l'option favorable après un switch en ayant recours à une stratégie d'exploration moins spécifique visant surtout à exclure l'option la plus défavorable, plutôt qu'à rigoureusement se concentrer sur l'option la plus favorable. Ceci suggère donc clairement que les conditions d'apprentissage initial peuvent influencer grandement sur les stratégies de choix dans un

environnement incertain. Pour poursuivre nos investigations, nous avons cherché à tester spécifiquement cette hypothèse fonctionnelle en effectuant des transitions entre les protocoles GBB et GMB.

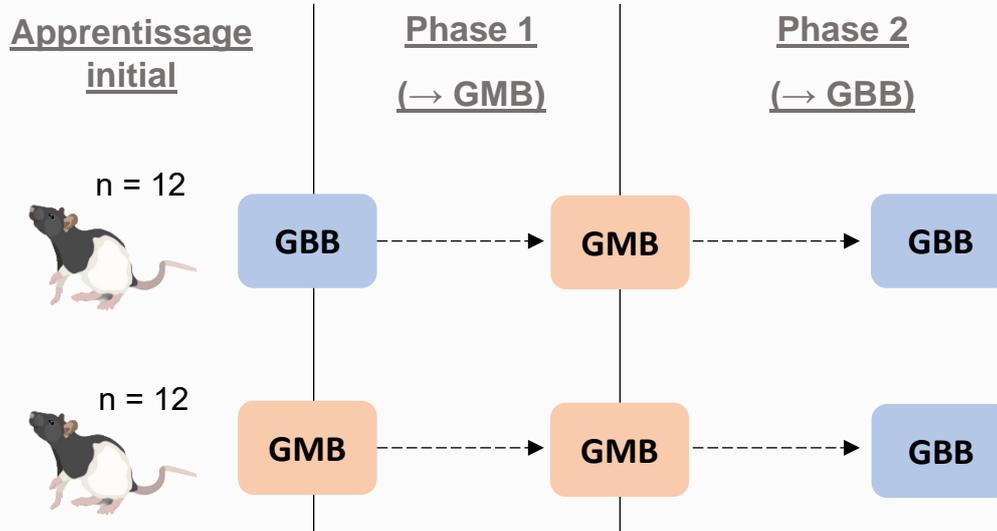
2.2. Influence de l'apprentissage initial

Nous avons donc voulu comprendre comment les modalités initiales de la tâche apprises pendant l'apprentissage pouvaient influencer la prise de décision en milieu incertain. En effet, nous avons montré jusqu'ici que la variante GBB de la tâche était plus « facile » à apprendre que la variante GMB et qu'elle permet aux animaux de développer des stratégies plus efficaces pour optimiser leurs gains. Nous avons par conséquent utilisé les mêmes animaux pour examiner l'impact d'une transition entre les protocoles.

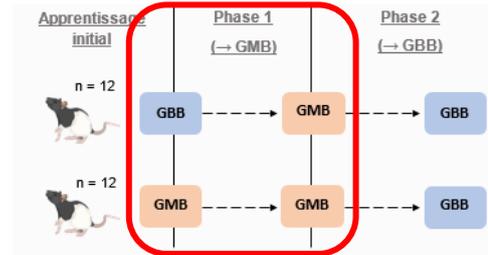
POINT METHODES

- **Modifications des modalités de la tâche**

La moitié des animaux (GMB et GBB) entraînés durant l'apprentissage sont gardés pour la suite de cette expérience. Cependant, ces derniers vont être soumis à des modifications de modalité de la tâche. Dans un premier temps (phase 1) tous les animaux vont suivre le protocole GMB : il y a donc une transition uniquement pour le groupe ayant appris la tâche en condition GBB (l'entraînement des rats GMB se poursuit). Les rats sont entraînés pendant 10 séances. Dans un second temps (phase 2), tous les animaux sont entraînés à suivre la variante GBB : c'est donc la première transition pour les animaux ayant initialement appris la tâche en conditions GMB, et la seconde pour l'autre groupe (retour aux conditions initiales), pendant 10 séances.



2.2.1. Phase 1 (→ GMB)



Pour la suite de cette expérience, nous avons continué à entraîner les rats du groupe GBB en changeant les modalités de la tâche puisqu'ils vont désormais suivre la variante GMB (GBB → GMB). Simultanément, les rats GMB poursuivent leur entraînement comme lors de l'apprentissage (GMB → GMB). Nous avons envisagé que la performance des animaux (GBB → GMB) pourrait être diminuée lors de cette transition puisque ces animaux doivent désormais considérer trois options qualitativement différentes. Nous avons testé les animaux pendant 10 sessions dans ces conditions. Il est notable que seuls les animaux du groupe initial GBB sont soumis à ce changement de protocole, les animaux du groupe GMB sont toujours testés dans les mêmes conditions, on peut donc estimer qu'ils bénéficient de plus d'un surcroît d'apprentissage dans cette modalité.

Nous avons donc comparé la performance des deux groupes d'animaux désormais soumis au même protocole GMB aussi bien en phase précoce (4 premières séances, **Figure 33A**) qu'en phase tardive (4 dernières séances, **Figure 33B**).

Durant la phase précoce, de façon intéressante, les animaux du groupe GBB → GMB semblent présenter une performance légèrement supérieure au groupe GMB → GMB. Il y a un effet global du facteur Bloc ($F(27,594) = 19.13, P < 0.0001$) et une absence d'interaction significative entre les facteurs Groupe et Bloc ($F(27,594) = 1.28, P = 0.1557$) mais le facteur Groupe est en effet très proche de la significativité ($F(1,22) = 4.10, P = 0.0551$). Cette observation est d'autant plus claire lorsque nous analysons seulement la période post-switch. En effet, l'analyse statistique révèle alors un effet significatif des facteurs Groupe ($F(1,22) = 5.85, P = 0.0243$), Bloc ($F(19,418) = 26.13, P < 0.0001$) et une absence d'interaction significative entre les facteurs Groupe X Bloc ($F(19,418) = 1.31, P = 0.3167$) qui confirme donc que les animaux ayant appris la tâche avec le protocole GBB continuent d'avoir des performances supérieures.

En phase tardive, cette tendance se voit confirmée (Bloc ($F(27,594) = 15.50, P < 0.0001$; Bloc X Bloc ($F < 1$)) avec une différence globale entre les groupes (Groupe, $F(1,22) = 5.04, P = 0.0352$) montrant une meilleure performance chez les animaux GBB → GMB. L'analyse statistique de la période post-switch spécifiquement n'indique plus de différence entre les groupes (Groupe, ($F(1,22) = 2.67, P = 0.1166$), Bloc $F(19,418) = 26.00 P < 0.0001$; Groupe X Bloc ($F(19,418) = 1.26, P = 0.2072$) suggérant que la performance tend à se rapprocher entre les groupes GBB → GMB et GMB → GMB notamment en fin de séance.

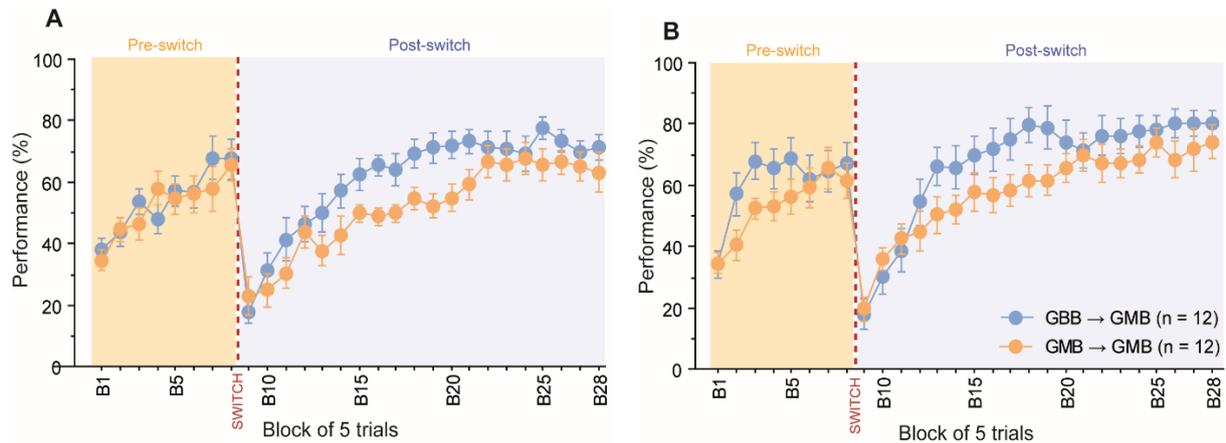


Figure 33. Performance durant les périodes précoce (A) et tardive (B) de la phase 1. Durant cette phase 1, les animaux du groupe GBB → GMB suivent un entraînement avec la variante GMB de la tâche. Le groupe GMB → GMB poursuit son entraînement dans sa variante d'origine. Nous avons divisé la phase 1 en période précoce (moyenne des 4 premières sessions) et tardive (moyenne des 4 dernières sessions).

Ainsi, les animaux qui ont d'abord appris la tâche dans la version GBB conservent des performances supérieures lorsqu'ils sont testés dans la version GMB, alors même que les animaux de l'autre groupe ont été testés exclusivement avec ce dernier protocole et ont donc bénéficié d'un apprentissage plus long dans cette modalité. Ce résultat suggère donc que les conditions différentes d'apprentissage initial ont permis le développement de stratégies plus efficaces pour résoudre l'épreuve.

Les indices d'exploration (WIN-SHIFT) et de persévération sont évalués uniquement durant la phase tardive de cette phase, où la performance des animaux est bien stabilisée.

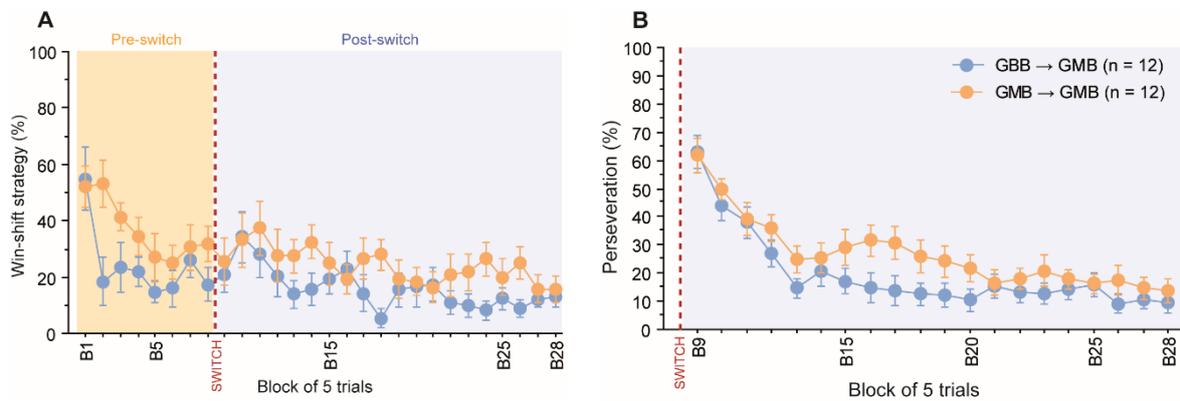


Figure 34. Indices d'exploration (A) et de flexibilité (B) durant la période tardive de la phase 1.

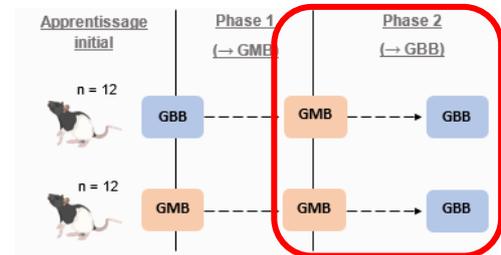
Comme précédemment, nous avons analysé l'indice d'exploration chez ces animaux. Les animaux GMB → GMB explorent à un niveau légèrement plus important que les animaux GBB → GMB surtout en début de séance (Groupe ($F(1,22) = 5.72, P = 0.0258$)) mais très vite ce niveau d'exploration diminue (Bloc ($F(27,594) = 4.03, P < 0.0001$) ; Groupe x Bloc ($F < 1$)). Ainsi, les animaux GBB → GMB semblent adopter une stratégie exploratoire de nouveau plus efficace que pour les animaux GMB → GMB. Le changement de protocole ne semble donc pas influencer sur les stratégies mises en œuvre par ces animaux.

L'ensemble des animaux font preuve de flexibilité lors la phase 1 puisque les analyses ne révèlent aucune différence entre les groupes (Groupe ($F(1,22) = 2.78, P = 0.1096$) ; Bloc ($F(19,418) = 24.12, P < 0.0001$) ; Groupe x Bloc ($F(19,418) = 1.05 P = 0.3987$)). Les animaux ne restent pas bloqués sur l'ancienne meilleure option et s'engagent dans des processus exploratoires.

Pour conclure, l'apprentissage initial d'une variante de la tâche influence la résolution de la tâche lorsque les animaux font face à un changement de variante. En effet, les animaux GBB → GMB sont capables très rapidement de s'adapter à une variante plus difficile (GMB) que celle qu'ils ont appris lors de leur apprentissage initial. De plus, leur stratégie d'apprentissage leur permet d'avoir un niveau de performance plus important que les animaux GMB → GMB qui ont appris cette variante initialement et qui ont eu le droit à un apprentissage prolongé. La question principale qu'il nous reste à examiner était donc de savoir si les animaux qui ont toujours effectué l'épreuve avec le protocole GMB pourraient bénéficier d'un passage au

protocole GBB. Pour évaluer cela, l'ensemble des animaux a donc été à nouveau entraîné avec le protocole GBB.

2.2.2. Phase 2 (→ GBB)



Il s'agit donc du premier changement de protocole pour les animaux ayant appris l'épreuve dans sa version GMB (GMB → GMB → GBB) et d'un retour aux conditions de départ pour les animaux l'ayant appris en version GBB (GBB → GMB → GBB). Nous émettons l'hypothèse que cette variante GBB pourrait enfin améliorer les performances des animaux GMB → GMB → GBB en les incitant à employer des stratégies plus adaptées. Nous avons là encore procédé à 10 sessions d'apprentissage permettant de différencier une phase précoce (moyenne des 4 premières sessions, **Figure 35A**) et une phase tardive (4 dernières sessions, **Figure 35B**).

Durant la phase précoce, les animaux GMB → GMB → GBB ont toujours un niveau de performance qui semble inférieur à celui du groupe GBB → GMB → GBB durant la période post-switch (Groupe $F(1,22) = 4.17$, $P = 0.0532$, Groupe X Bloc $F < 1$). Néanmoins, en phase tardive, les deux groupes GMB → GMB → GBB et GBB → GMB → GBB ont un niveau de performance complètement comparable durant l'ensemble de la séance et s'adaptent de façon similaire aux changements de contingence durant la période post-switch puisqu'ils atteignent un niveau de performance très important en fin de séance (en moyenne 90%). Ces observations sont confirmées statistiquement par une absence d'effet significatif du Groupe ($F(1,22) = 1.67$, $P = 0.2093$) ainsi que de l'interaction Groupe X Bloc ($F < 1$).

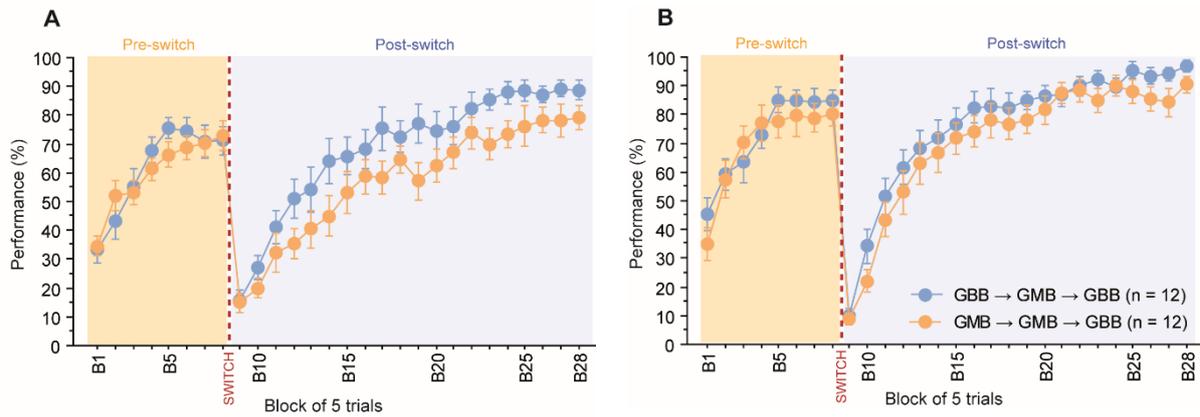


Figure 35. Performance durant les périodes précoce (A) et tardive (B) de la phase 2. Durant cette phase 2, les animaux du groupe GBB → GMB → GBB originel retournent à leur variante initiale à savoir la variante GBB. Le groupe GMB → GMB → GBB est cette fois-ci testé dans la variante GBB. Pour étudier la dynamique d'apprentissage au cours de cette période, nous avons divisé la phase 2 en phase précoce (moyenne des 4 premières sessions) et tardive (moyenne des 4 dernières sessions).

Ainsi, pour la première fois, les animaux du groupe ayant initialement appris la tâche avec le protocole GMB sont capables d'avoir un excellent niveau de performance, équivalent à celui de l'autre groupe.

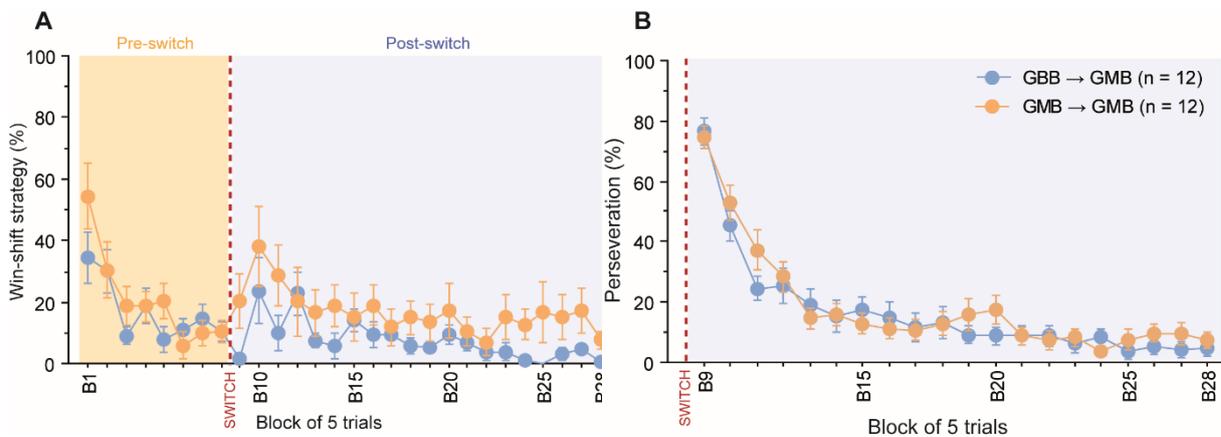


Figure 36. Indices d'exploration (A) et de flexibilité (B) durant la phase tardive de la phase 2.

Comme on pouvait le suspecter au vu de la performance, des animaux, il semble que les animaux du groupe GBB → GMB → GBB ont pu mettre en place des stratégies plus optimales pour résoudre l'épreuve (**Figure 36A**). En effet, on peut noter que ces animaux présentent enfin un véritable pic d'exploration juste après le switch comme mentionné précédemment puis font preuve d'un niveau d'exploration très faible en période post-switch, à l'instar de l'autre groupe d'animaux. Par conséquent, il n'y a plus de différence entre les deux groupes d'animaux pour

ce qui concerne les essais de type WIN-SHIFT (Groupe ($F(1,19) = 2.85, P = 0.1078$) ; Groupe X Bloc ($F(27,513) = 1.10, P = 0.3350$). Les deux groupes $GMB \rightarrow GMB \rightarrow GBB$ et $GBB \rightarrow GMB \rightarrow GBB$ semblent donc adopter des stratégies exploratoires efficaces et équivalentes lorsqu'ils sont testés dans la variante GBB. De nouveau l'indice de flexibilité a été étudié lors de la phase tardive de la phase 2 (**Figure 36B**). Aucun indice d'inflexibilité n'est retrouvé dans les analyses statistiques (Groupe $F < 1$; Groupe X Bloc $F < 1$). En effet, le niveau de performance entre les groupes est comparable et très haut lors de cette phase tardive ce qui explique que les animaux s'adaptent parfaitement aux conditions.

3. Conclusions

Pour conclure, nous avons testé deux variantes (GMB, GBB) de la tâche de bandit à trois bras pour étudier l'impact de type d'options proposées aux animaux et l'influence de l'apprentissage initial sur la capacité à prendre une décision adaptée en milieu incertain.

Nos résultats indiquent clairement que la variante GMB qui propose trois options différentes (favorable, intermédiaire, défavorable) est plus difficile à résoudre que la variante GBB où seule une option favorable s'oppose à deux options défavorables. De façon importante, cela impacte également sur les stratégies développées par les animaux. La variante GBB incite les animaux à une recherche active de l'option la plus favorable, vraisemblablement facilité par le feedback clair de l'environnement (les deux options alternatives ont seulement 20% de succès). Dans ces conditions, les animaux persévèrent peu et ont une stratégie d'exploration transitoire et efficace. La variante GMB se caractérise par un feedback plus ambigu de l'environnement ce qui conduit les animaux, avant tout, à éviter l'option la plus défavorable. Il en découle un échantillonnage plus maintenu dans le temps entre l'option favorable et l'option intermédiaire qui se traduit par un niveau de persévération plus élevé et une stratégie d'exploration moins efficace.

De façon importante, nous notons que cet apprentissage initial (**Figure 37C**) produit des effets durables sur la façon dont les animaux résolvent l'épreuve, même en cas de changement de protocole (**Figure 37D, E**). Ainsi lorsque les animaux ayant appris l'épreuve en version GBB sont soumis à la version GMB, ils continuent d'utiliser la stratégie la plus efficace de recherche délibérée de l'option la plus favorable, caractérisée notamment par une exploration transitoire et efficace (**Figure 37 A, D**). Ceci leur permet de résoudre l'épreuve de façon plus optimale que les animaux ayant continuellement été entraînés avec le protocole GMB, en dépit du fait que ces derniers bénéficient d'une expérience accrue avec ce protocole. En fait, ce n'est que lorsque ces animaux seront entraînés avec le protocole GBB qu'ils vont enfin pouvoir revoir

leur stratégie et donc enfin améliorer leurs performances (**Figure 37B, E**). Ces éléments attestent donc clairement de l'importance fondamentale de l'apprentissage initial (« ce que les animaux ont appris ») pour la capacité à décider en milieu incertain.

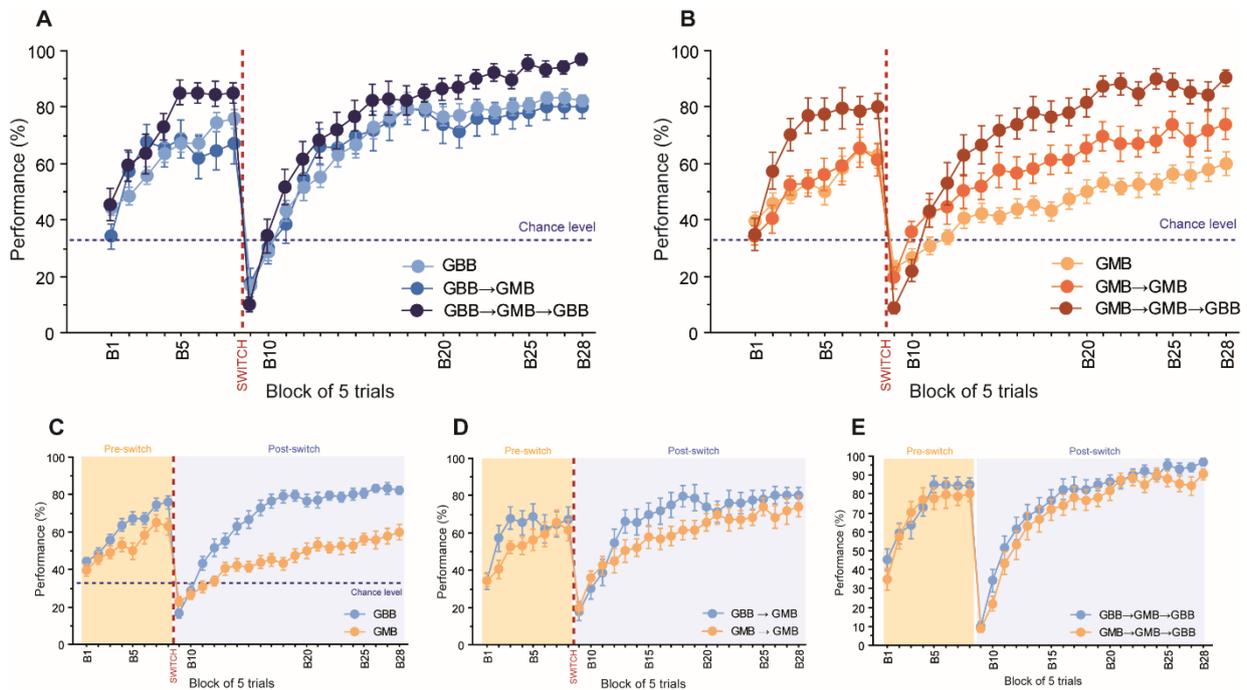


Figure 37. Performance sous l'influence de l'apprentissage initial. (A) Niveau de performance pour le groupe initialement GBB lors de la fin d'apprentissage (bleu clair) (C), de la période tardive des phases 1 (bleu intermédiaire) (D) et phase 2 (bleu foncé) (E). (B) Niveau de performance pour le groupe initialement GMB lors de la fin d'apprentissage (orange clair) (C), de la période tardive des phases 1 (orange intermédiaire) (D) et phase 2 (orange foncé) (E).

Au vu de nos objectifs, pour la suite du projet, nous avons décidé de conserver uniquement la variante GBB car le niveau de performance est globalement meilleur et surtout car les transitions entre phases d'exploitation et d'exploration sont plus marquées nous permettant d'avoir recours à des interventions pour évaluer les bases neurales impliquées dans ces processus.

4. Une épreuve de bandit paramétrique

Enfin, après avoir développé une tâche instrumentale probabiliste, nous nous sommes interrogés sur le caractère incertain de l'environnement, dans la mesure où nous ne proposons qu'un seul changement par séance aux animaux. En effet, chez l'humain et le primate, l'environnement est rendu incertain par la présentation de nouvelles options et des changements de probabilités à de nombreuses reprises au cours de la séance, ce qui peut impacter grandement sur la dynamique des processus mis en œuvre.

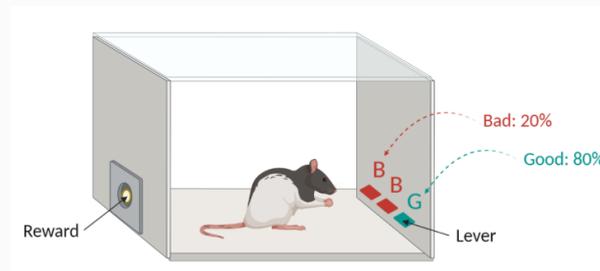
La démarche que nous avons suivie relève d'un compromis entre la nécessité de modéliser le caractère incertain de l'environnement et celle d'avoir une épreuve adaptée au Rat dans laquelle nous pourrions évaluer de façon relativement univoque l'effet de manipulations sélectives des régions d'intérêt. Nous avons donc évalué l'impact de différents paramètres comme une modification des probabilités associées aux options proposées (par exemple, l'épreuve est plus difficile si on utilise des seuils de 70%/30%/30% au lieu de 80%/20%/20%) ou bien l'introduction d'un switch à un moment différent de la session (les animaux n'anticipent pas le changement et s'adaptent toujours en réaction à un changement). Ces données ne feront pas l'objet d'un exposé dans ce manuscrit.

Dans cette partie, nous développerons en revanche la version ultime de notre épreuve avec une variante GBB qui propose aux animaux trois changements lors d'une séance unique. Cette version permet une meilleure approche de l'incertitude de l'environnement et a de plus certains avantages pratiques comme la possibilité de contrebalancer toutes les options pour un animal donné lors d'une séance unique (3 switch pour 3 leviers qui peuvent chacun être l'option favorable dans une séance).

POINT METHODES

- **Modifications des modalités de la tâche : version GBB*3**

Dans cette version GBB*3 de la tâche, les options proposées à l'animal sont similaires à la variante GBB. Désormais, 200 essais sont proposés à l'animal pour compléter la session. Durant cette session, trois changements de contingence (**Switch**) sont introduits pour créer un milieu plus incertain.



Les trois switch sont distribués de la façon suivante :

- 1^{er} switch : lors du **41^e** essai comme précédemment
- 2^e switch : lors du **101^e** essai
- 3^e switch : lors du **151^e** essai

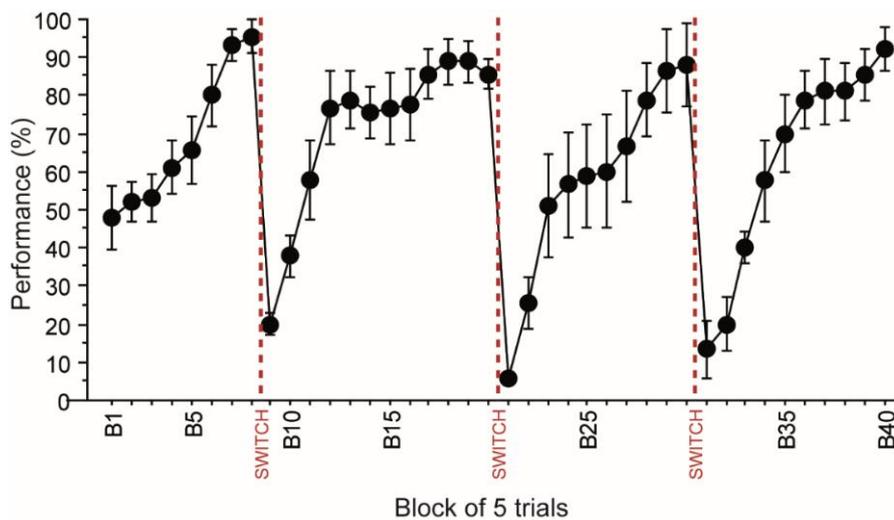


Figure 38. Performance des animaux soumis à la variante GBB*3 de la tâche de bandit à trois bras. Au sein d'une même séance, trois changements de contingence (switch) sont introduits à différents moments. Les animaux doivent s'adapter rapidement après chaque switch pour identifier la nouvelle option favorable.

Comme on peut le voir sur la **Figure 38**, des animaux bien entraînés à la version standard de l'épreuve (GBB avec un seul switch) parviennent sans difficultés majeures à résoudre la variante proposant trois switch en dépit d'une légère baisse de la performance lors du deuxième switch. La performance tend ensuite à revenir à des valeurs plus hautes lors du switch. Ces variations peuvent traduire l'existence d'une dynamique complexe liée au niveau de certitude de l'animal (plus la performance est bonne lors d'un switch, moins elle est bonne lors du switch suivant).

- **Conclusions**

Dans cette partie du projet consacrée au développement d'une tâche instrumentale probabiliste paramétrique, nous avons développé une tâche de bandit à trois bras permettant d'étudier la prise de décision en milieu incertain qui se caractérise par des transitions entre phases d'exploitation et d'exploration de l'environnement. Cette épreuve est fortement paramétrique et il est possible de moduler la difficulté de l'épreuve et même d'influencer le choix des stratégies des animaux par l'emploi de certaines variantes (GBB *versus* GMB). Nous pouvons moduler le « bruit » de l'environnement en jouant aussi bien sur la valeur des probabilités associées aux différentes options qu'au nombre de changement par session. Au-delà de l'aspect méthodologique de ce chapitre, nous pouvons en conclure que l'apprentissage initial des animaux, soit la façon dont les animaux apprennent à résoudre l'épreuve, exerce une influence fondamentale sur la prise de décision en milieu incertain.

Pour la suite du projet, nous utiliserons la variante GBB pour laquelle le niveau de performance atteint en fin d'apprentissage est important et qui permet d'avoir des transitions abruptes entre phases d'exploitation et phases d'exploration. De ce fait, elle est particulièrement bien adaptée pour étudier les bases neurales impliquées dans la prise de décision en milieu incertain en ayant recours à ces différentes versions de la variante GBB (Chapitre 3).

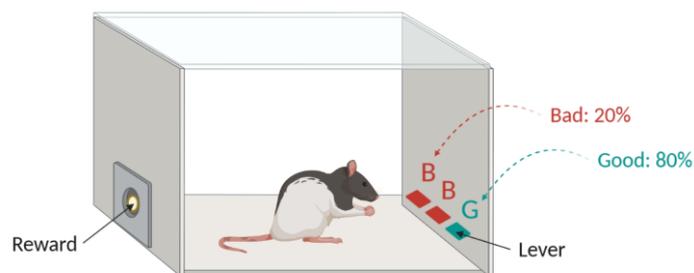
Chapitre 3 – Bases thalamocorticales de la prise de décision en milieu incertain

Un lien anatomique privilégié lie les régions thalamiques aux régions préfrontales. A cette proximité anatomique se rajoutent des similitudes au plan fonctionnel car certains noyaux thalamiques tels que le noyau médiodorsal (MD) semblent jouer un rôle essentiel dans les processus cognitifs qui sont généralement associés à ces régions préfrontales. Le MD innerve ainsi l'ensemble du PFC du mur médian à la région orbitofrontale (Alcaraz et al., 2016a) et joue un rôle majeur dans des aptitudes cognitives de haut niveau (Alcaraz et al., 2018; Bolkan et al., 2017; Schmitt et al., 2017). Prendre une décision adaptée dans un milieu incertain nécessite un ensemble de processus cognitifs complexes et au vu des données de la littérature, il semble raisonnable de postuler un rôle important pour les régions préfrontales, et en particulier l'OFC (Parkes et al., 2018) ainsi donc que pour le MD.

Ainsi dans cette dernière partie, l'objectif est d'étudier la contribution fonctionnelle du circuit thalamocortical formé par les projections réciproques entre l'OFC et le MD dans la prise de décision en milieu incertain.

Pour ce faire, nous avons étudié le rôle de l'OFC et du MD au sein de notre tâche de bandit à trois bras à l'aide de trois approches fonctionnelles complémentaires. Dans un premier temps, nous avons employé une approche lésionnelle pour évaluer globalement le rôle de ces régions dans notre épreuve de bandit à trois bras. Puis, grâce à une approche de déconnexion fonctionnelle innovante, nous avons souhaité étudier si les interactions fonctionnelles qui existent entre l'OFC et le MD sont nécessaires pour réaliser la tâche comportementale. Enfin, nous avons utilisé une approche de photométrie de fibre pour évaluer la dynamique d'activation de ce circuit thalamocortical OFC-MD lorsque l'animal se comporte librement dans l'épreuve.

Pour l'ensemble de ce chapitre, nous avons donc utilisé la variante GBB de l'épreuve.



1. Approche lésionnelle

Nous avons eu recours à une stratégie de lésions réalisées après l'apprentissage, car nous souhaitons avant tout examiner le rôle des régions d'intérêt dans la réalisation de l'épreuve, soit la capacité à faire des transitions flexibles entre phases d'exploitation et d'exploration de l'environnement. Une lésion effectuée préalablement à la phase d'acquisition pourrait en effet interférer avec l'apprentissage de l'épreuve et compliquer ainsi l'interprétation des résultats.

1.1. Cortex orbitofrontal

POINT METHODES

- **Animaux**

24 rats naïfs ont été entraînés dans la variante GBB de la tâche de bandit à trois bras comme expliqué précédemment. Ces animaux ont été entraînés pendant 25 sessions à raison d'une session de switch par jour.

- **Chirurgie**

Après atteinte des critères d'apprentissage, une lésion excitotoxique bilatérale de l'OFC est réalisée en suivant les méthodes de chirurgie générales expliquées précédemment. Six injections de NMDA 20 μ g/ μ L sont réalisées selon les coordonnées suivantes (mm à partir du bregma) : AP +4.2, ML +/-1.4, DV -4.4 (volume de 0.18 μ L) ; AP +3.7 ML +/- 2.4 DV -4.5 (volume de 0.24 μ L) ; AP +3.2, ML +/- 3.2, DV -5.2 (volume de 0.18 μ L). Une semaine de récupération est donnée aux animaux avant de reprendre l'entraînement post-chirurgie. Concernant le groupe Sham, seule une craniotomie est réalisée.

- **Histologie**

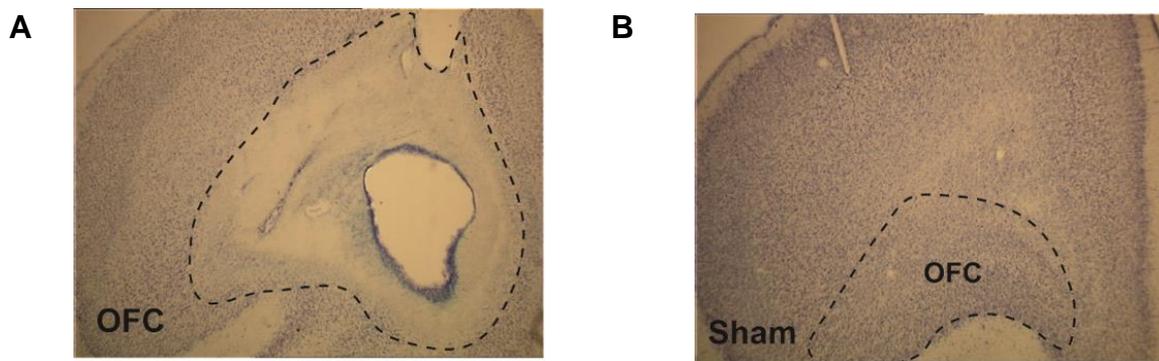


Figure 39. Histologie. Photographies représentatives de l'OFC chez des rats lésés (A) (ligne en pointillé) et des rats Sham (B).

De façon générale, les lésions de l'OFC étaient comparables à celles effectuées précédemment dans l'équipe (Alcaraz et al., 2015; Fresno et al., 2019). Les rats OFC présentaient des dommages étendus principalement aux parties latérales (LO) et ventrales (VO) de l'OFC, tandis que le cortex préfrontal médian n'était généralement pas affecté. Dans certains cas, des dommages étaient toutefois observés au niveau du MO. Un rat OFC a été écarté car la lésion était minime et trop dorsale. De plus, sur la base des critères de performance fixés, nous avons exclu un animal dont la performance avant la chirurgie était trop faible. Les groupes finaux sont donc répartis ainsi : groupe Sham (n = 12) et groupe OFC (n = 10).

- **Données comportementales**

Dans un premier temps, nous avons entraîné les animaux dans la tâche pendant 25 sessions quotidiennes. Afin de vérifier l'absence de différence entre les futurs groupes (Sham et OFC), nous avons comparé leur niveau de performance en fin d'apprentissage (moyenne des quatre dernières sessions) (**Figure 40A**). Le niveau de performance est comparable entre les futurs groupes en fin d'apprentissage. Ces observations sont confirmées statistiquement par l'absence d'effet significatif des facteurs Groupe ($F(1,20) = 0.005$, $P = 0.9421$) et de l'interaction entre les facteurs Groupe et Bloc ($F(27,540) = 1.31$, $P = 0.1369$). Comme attendu, la performance évolue de façon dynamique lors de la session (Bloc $F(27,540) = 34.32$, $P < 0.0001$).

Suite à cet apprentissage, nous avons réalisé des lésions bilatérales de l'OFC. De façon comparable à la fin d'apprentissage, nous avons analysé le niveau de performance des animaux après la chirurgie sur une moyenne de 4 séances (**Figure 40B**). De façon globale, un déficit majeur de la performance est retrouvé pour les animaux OFC (Groupe ($F(1,20) = 12.63$, $P =$

0.0020) ; Bloc ($F(27,540) = 25.13, P < 0.0001$) ; Interaction Groupe X Bloc ($F(27,540) = 2.48, P < 0.0001$) qui semble spécifique de la période post-switch. En effet, en début de séance (période pre-switch), aucune différence n'est observée entre les groupes (Groupe $F(1,20) = 1.11, P = 0.3040$; Interaction Groupe X Bloc $F < 1$). Après le switch, les animaux contrôles atteignent rapidement un niveau de performance proche de 90% en fin de session. A l'inverse, le niveau de performance des animaux OFC est fortement altéré. Ces observations sont confirmées par effet significatif du facteur Groupe ($F(1,20) = 12.73, P = 0.0019$), Bloc ($F(19,380) = 36.58, P < 0.0001$) et de l'interaction Groupe X Bloc ($F(19,380) = 2.04, P = 0.0066$). Ainsi, ces résultats indiquent que le déficit de performance observé chez les animaux OFC est sélectif à la période post-switch.

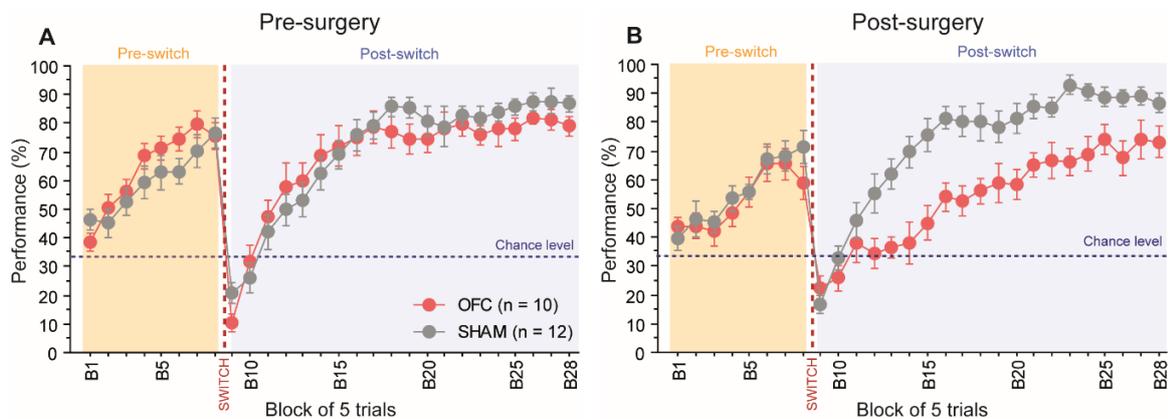


Figure 40. Performance durant la période qui précède la chirurgie (fin d'apprentissage) (A) et qui suit la chirurgie (post-chirurgie) (B). Une moyenne de 4 séances a été analysée durant les deux périodes.

Nous avons ensuite regardé si le déficit de performance observé chez les animaux OFC peut s'expliquer par une stratégie d'exploration différente entre les groupes. Pour ce faire, nous avons analysé l'indice d'exploration décrit précédemment (**Figure 41A**). Durant la phase pre-switch, tous les animaux réduisent rapidement leur exploration en raison de leur connaissance des contingences actuelles, sans différence notable entre les groupes (Groupe ($F(1,20) = 1.97, P = 0.1762$) ; Bloc ($F(7,140) = 6.52, P < 0.0001$) ; Groupe X Bloc ($F(7,140) = 1.68, P = 0.1192$)). Après le changement de contingences, on peut en revanche observer des différences notables. Chez les animaux contrôles, un pic d'exploration abrupt et temporaire est observé après le switch témoignant d'une phase exploratoire efficace leur permettant d'identifier très rapidement la nouvelle meilleure option. Ce pic d'exploration semble plus étendu et durer au cours de la période post-switch chez les animaux OFC en comparaison avec les animaux contrôles comme l'atteste statistiquement l'effet significatif de l'interaction Groupe X Bloc ($F(27,40) = 2.11, P = 0.0010$). L'évolution différentielle d'exploration entre les groupes est

confirmée aussi bien par un effet significatif du facteur Bloc ($F(27,540) = 9.25, P < 0.0001$) que du facteur Groupe ($F(1,20) = 16.29, P = 0.0006$). Ces résultats indiquent donc l'usage d'une stratégie exploratoire moins efficace chez les animaux OFC.

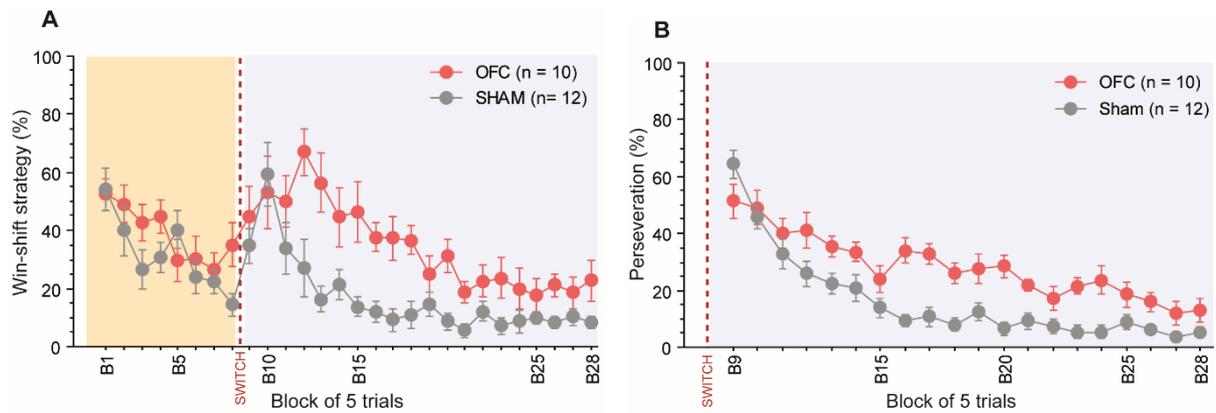


Figure 41. Indices d'exploration (A) et de persévération (B) après la chirurgie. (A) L'indice d'exploration sélectionne les essais où l'animal choisit une autre option que l'option favorable et cela même si la sélection de celle-ci à l'essai précédent était bénéfique (essais Win-shift). (B) Les essais de persévération désignent les essais où l'animal va choisir l'option qui était désignée la plus favorable (Good) durant la période pre-switch. L'analyse est donc réduite uniquement à la période post-switch.

Comme nous l'avons évoqué en introduction, un niveau de persévération notable est souvent rapporté dans les tâches de changement de règles à la suite de lésions de l'OFC. De ce fait, nous avons analysé le pourcentage d'essais où les animaux continuent à persévérer dans notre tâche (**Figure 41B**). Immédiatement après le switch, les deux groupes d'animaux persévèrent de façon importante (proche de 60%) en sélectionnant l'option préalablement la plus favorable. Puis, rapidement les animaux contrôles vont se détacher de cette option et explorer d'autres alternatives. A l'inverse, les animaux OFC vont persévérer plus longtemps durant la séance et de façon significativement différente des rats contrôles (Groupe ($F(1,20) = 18.58, P = 0.0003$; Bloc ($F(19,380) = 30.42, P < 0.0001$; Groupe X Bloc ($F(19,380) = 2.93, P < 0.0001$). Ainsi, les animaux OFC semblent avoir plus de difficultés à se détacher de l'ancienne option favorable pour aller explorer les nouvelles alternatives.

En conclusion, les données indiquent qu'une lésion de l'OFC chez des animaux préalablement bien entraînés entraîne un déficit de performance majeur qui se manifeste spécifiquement pendant la période post-switch. Ce déficit de performance semble résulter d'une difficulté pour ces animaux à adopter une stratégie exploratoire efficace et d'une façon générale à faire preuve de flexibilité comportementale. Ces déficits peuvent donc résulter d'une difficulté à abandonner

l'option qui était auparavant la plus avantageuse mais aussi de difficultés à utiliser de manière adéquate les informations positives une fois que les contingences ont été modifiées.

1.2. Thalamus

Nous avons continué d'examiner la contribution des bases neurales de la prise de décision en milieu incertain en étudiant le rôle du thalamus et plus précisément du MD qui est étroitement connecté avec la région orbitofrontale. Ce noyau thalamique n'est pas le seul à présenter un lien anatomique étroit avec l'OFC, en effet le thalamus submédian (Sub) est également un partenaire privilégié de l'OFC avec un rôle avéré dans certaines fonctions cognitives comme la capacité à mettre à jour des contingences Pavloviennes (Alcaraz et al., 2015) ou instrumentales, en lien avec l'OFC (Fresno et al., 2019). Dans ces conditions, il nous a semblé pertinent de contraster l'effet de la lésion du MD avec celle du Sub dans notre épreuve.

POINT METHODES

- **Animaux**

36 rats naïfs ont été entraînés dans la variante GBB de la tâche de bandit à trois bras comme expliqué précédemment. Ces animaux ont été entraînés pendant 26 sessions à raison d'une session de switch par jour.

- **Chirurgie**

Des lésions excitotoxiques bilatérales du MD et du Sub sont réalisées en suivant les méthodes de chirurgie générales expliquées précédemment. Deux injections de NMDA 20 μ g/ μ L sont réalisées selon les coordonnées suivantes (mm à partir de la dure-mère) : **MD** : AP -2.7, ML +/-0.8, DV -5.0 (volume de 0.15 μ L) ; **SUB** : AP -2.7 ML +/- 0.7 DV -7.1 (volume de 0.06 μ L). Une semaine de convalescence est nécessaire avant de reprendre l'entraînement post-chirurgie. Concernant le groupe Sham, seule une craniotomie est réalisée.

- **Histologie**

Dans l'ensemble, les lésions MD (**Figure 42**) étaient très similaires aux travaux précédents de l'équipe (Alcaraz et al., 2016b; Morceau et al., 2022; Wolff et al., 2015b) montrant des dommages substantiels à l'ensemble de la région, y compris les segments centraux, médians et latéraux sur toute l'étendue de l'axe antéro-postérieur. Les lésions avaient tendance à toucher également les noyaux thalamiques adjacents et surtout les noyaux intralaminaires (centromédians et paracentraux) tandis que les noyaux centrolatéraux n'étaient que partiellement touchés. Des dommages supplémentaires au noyau thalamique paraventriculaire étaient également apparents dans plusieurs cas. L'atteinte des noyaux thalamiques environnants n'a pas été associée à un profil comportemental spécifique et nous n'avons pas relevé de différence notable ou systématique chez les individus inclus. Deux rats MD ont été exclus des analyses car ils présentaient une lésion minimale et trop antérieure et trop dorsale dans l'autre.

De la même façon, les lésions du Sub présentent de grandes similitudes avec des travaux précédents (Alcaraz et al., 2015; Fresno et al., 2019). Le complexe reuniens/rhomboïde n'était pas affecté chez la majorité des rats, même si quelques-uns présentaient des dommages modérés à ce niveau comme sur la figure (qui représente la plus grosse lésion du SUB). De plus, le critère de performance nous a amené à exclure 5 rats (2 Sham, 1 MD et 2 Sub) nous conduisant à la distribution finale suivante : un groupe Sham (n = 9) et un groupe MD (n = 8) et un groupe Sub (n = 7).

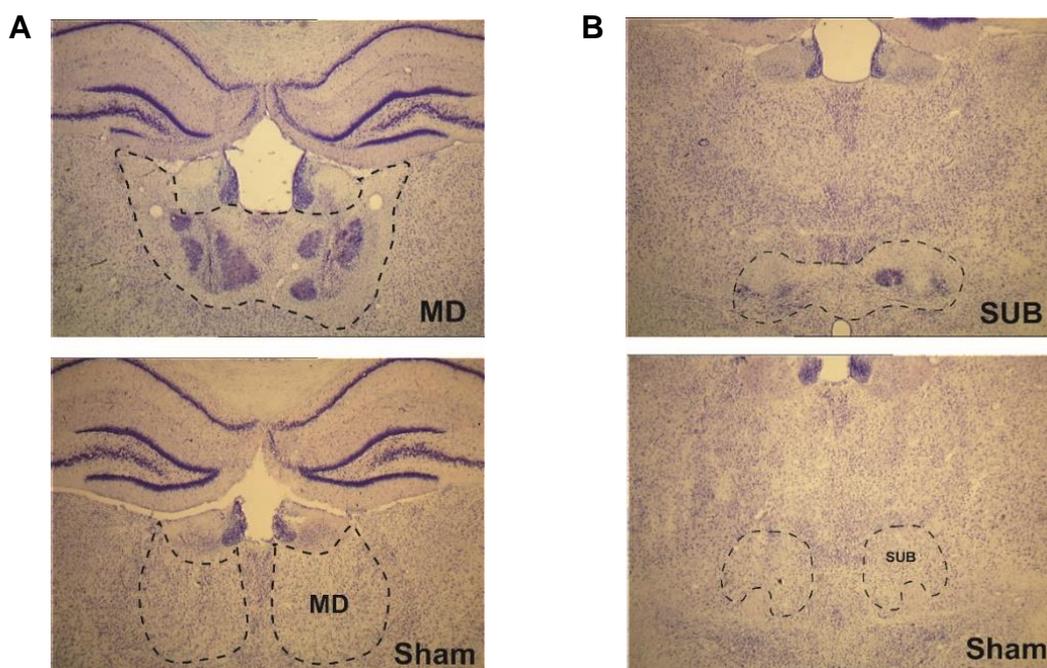


Figure 42. Histologie. Photographies représentatives des régions du MD (A) chez des rats lésés (haut, ligne en pointillé) et des rats Sham (bas) et des régions du SUB (B) chez les rats SUB (haut) et des rats Sham (bas).

- **Données comportementales**

Nous avons donc entraîné un groupe de rats naïfs pendant 26 sessions (**Figure 43A**). Les rats ont appris la tâche comme le montre la dynamique d'apprentissage au cours de la séance (Bloc ($F(27,54) = 43.55, P < 0.0001$)). En fin d'apprentissage, il n'y a pas de différence significative entre les futurs groupes. Ces observations sont confirmées par des analyses statistiques démontrant l'absence d'effet des facteurs Groupe ($F < 1$) et de l'interaction Groupe X Bloc ($F(54,567) = 1.11, P = 0.2819$).

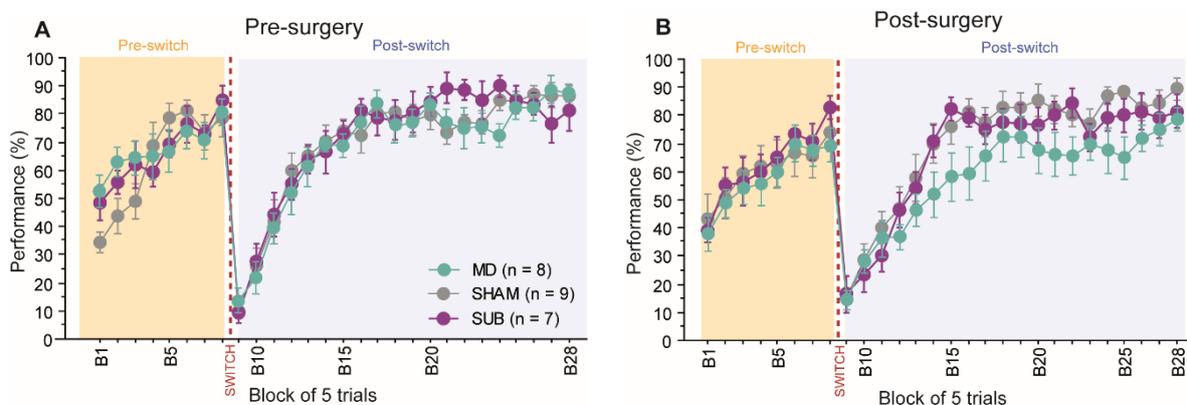


Figure 43. Performance avant (A) et après la chirurgie (B). La performance lors des 4 dernières sessions avant réalisation des lésions est comparée avec la performance des 4 sessions qui suivent la chirurgie.

Suite à cela, nous avons réalisé de façon distincte des lésions bilatérales excitotoxiques du MD et du Sub pour une partie de ces rats et nous les avons entraînés à nouveau au sein de la tâche (**Figure 43B**). La performance de l'ensemble des groupes n'est pas perturbée durant la période pre-switch néanmoins un déficit de performance semble être présent pour le groupe MD durant la période post-switch. Globalement, si l'interaction Groupe X Bloc n'est pas significative ($F < 1$), ces observations semblent attestées par des analyses statistiques indiquant un effet Groupe proche de la significativité ($F(2,21) = 3.12, P = 0.0652$). Le test post-hoc de Fisher indique une différence significative entre les groupes Sham et MD ($P = 0.0264$), une tendance entre les groupes MD et Sub ($P = 0.0832$) et une claire absence d'effet entre groupes Sham et Sub ($P = 0.6677$). Si on s'intéresse spécifiquement à la période post-switch où le déficit de performance est observé, les analyses statistiques révèlent des effets proches de la significativité (Groupe ($F(2,21) = 3.01, P = 0.0708$) ; Bloc ($F(19,38) = 48.36, P < 0.0001$) ; Groupe X Bloc ($F < 1$)). Ce déficit de performance rencontré durant la période post-switch chez les animaux MD

mais pas Sub est à nouveau appuyé par un test post-hoc de Fisher (MD/Sham $P=0.0256$; MD/SUB $P = 0.1190$; Sham/Sub $P = 0.5242$). En comparaison, aucune différence entre les groupes n'est retrouvée lors de la période pre-switch (Groupe ($F<1$) ; Groupe X Bloc $F <1$). Ainsi, les résultats suggèrent un déficit de performance sélectif à la période post-switch pour les animaux ayant des lésions du MD. À l'inverse, les lésions du Sub n'altèrent pas le niveau de performance durant la séance, ces animaux se comportant de façon similaire aux animaux contrôles.

Nous avons ensuite procédé à une analyse de l'indice d'exploration (**Figure 44A**). Les animaux s'adaptent aux changements de contingence comme l'indique leur pic d'exploration présent après le switch qui diminue progressivement au fur et à mesure de l'exploration de leur environnement (Bloc ($F_{27,54} = 7.18, P < 0.0001$). Le groupe contrôle ainsi que le groupe Sub présentent un profil en tout point similaire à ce que nous avons coutume d'observer chez des animaux intacts, avec un pic d'exploration net et transitoire. En regard, le profil d'exploration des animaux MD semble un peu plus « bruité », à un degré toutefois moindre que ce que nous avons observé après lésion de l'OFC. Il en découle que l'analyse statistique ne révèle pas de différence statistique entre les groupes (Groupe ($F(2,21) = 1.38, P = 0.2730$; Groupe X Bloc, $F<1$).

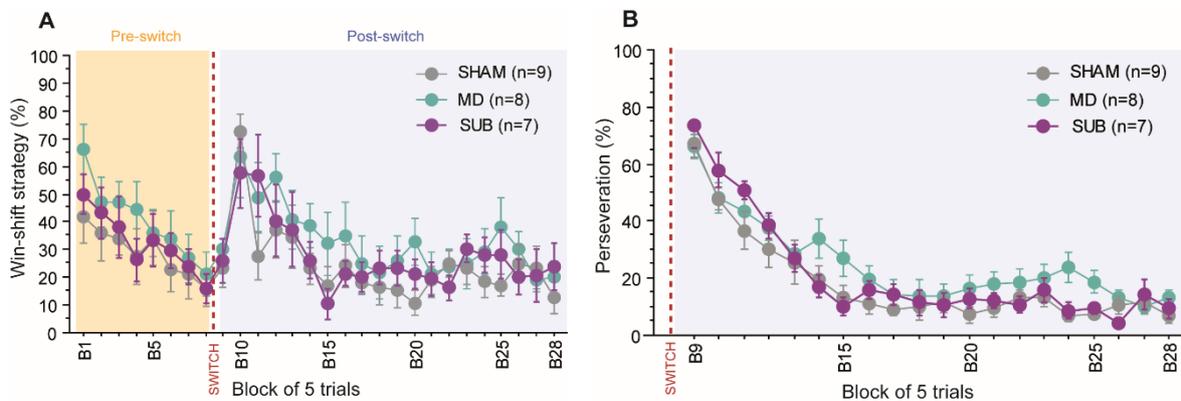


Figure 44. Indices d'exploration (A) et de flexibilité (B) après la chirurgie. Nous avons analysé les indices d'exploration et de persévérance sur la période suivant la chirurgie. De façon comparable à la performance, cette période représente une moyenne de 4 sessions.

En plus des stratégies exploratoires, nous avons analysé le pourcentage d'essais où l'animal persévère (**Figure 44B**). Tout comme les animaux contrôles, les animaux lésés persévèrent immédiatement après le switch puis ignorent cette option progressivement (Bloc ($F(19,38) = 50.70, P < 0.0001$)). Les analyses statistiques indiquent une absence de différence globale entre les groupes (Groupe $F(2,21) = 2.32, P = 0.1232$; Groupe X Bloc $F <1$).

Au vu de ces résultats, nous avons considéré que les analyses statistiques avec 3 groupes indépendants sont souvent délicates. Pour essayer de corroborer certains éléments nous avons ensuite conduit de nouvelles analyses en considérant uniquement les groupes MD et Sham. Pour la performance durant la période post-switch, une différence notable entre les groupes est observée (Groupe ($F(1,15) = 4.93$, $P = 0.0422$) de même lorsqu'on analyse la flexibilité entre ces groupes (Groupe ($F(1,15) = 3.82$, $P = 0.0694$) dont la différence est proche de la significativité suggérant une difficulté relative pour les animaux MD à se détacher de l'ancienne meilleure option.

• Conclusions

Pour conclure, nous avons étudié l'effet de lésions excitotoxiques *post-training* de l'OFC, du MD et du Sub au sein de notre tâche de bandit à trois bras. Les résultats indiquent un déficit de performance sélectif à la période post-switch chez les animaux OFC et MD mais pas Sub. Les indices d'exploration suggèrent une stratégie exploratoire inefficace chez les animaux OFC qui apparaissent en difficulté pour intégrer les informations positives après sélection de la nouvelle meilleure option. De plus, ces animaux semblent persévérer de façon plus importante indiquant qu'ils auraient également du mal à se détacher de l'ancienne option la plus favorable. La lésion du MD altère également la performance des animaux après le switch mais de façon plus modérée. Les analyses statistiques ne nous permettent pas d'en déduire une conclusion claire sur la nature des difficultés rencontrées pour s'adapter aux changements de contingences lors de la période post-switch. Les analyses sont également limitées par le plus faible nombre d'animaux dans cette expérience. Néanmoins, il semble que nous pouvons écarter la contribution fonctionnelle du Sub dans cette épreuve, ce qui ajoute à nos travaux montrant globalement des rôles différents pour ces deux régions thalamiques (Alcaraz et al., 2015; Fresno et al., 2019; Morceau et al., 2022).

Pris dans leur ensemble, ces résultats suggèrent donc l'existence d'un circuit thalamocortical spécifique OFC-MD pour prendre une décision adaptée en milieu incertain. Un rôle certainement majeur de l'OFC apparaît et il est possible que la contribution du MD soit critique pour cette activité. Pour tester cette hypothèse, nous avons ensuite cherché à examiner l'impact d'une déconnexion fonctionnelle transitoire entre ces deux régions.

2. Approche de déconnexion fonctionnelle

Afin d'étudier la contribution des interactions fonctionnelles entre l'OFC et le MD au sein de notre tâche, nous avons utilisé une approche de déconnexion fonctionnelle permettant d'inhiber temporairement les neurones de l'OFC connectés directement avec le MD. En effet, en regard du déficit majeur de performance observé après la lésion de l'OFC, cette région corticale semble jouer un rôle fondamental et nous avons donc orienté notre approche de déconnexion fonctionnelle pour tester le rôle des neurones corticaux connectés directement par le MD.

La technique de déconnexion fonctionnelle à laquelle nous avons eu recours repose sur l'utilisation de vecteurs viraux aux propriétés complémentaires qui permettent d'inhiber de façon temporaire des neurones sélectionnés par des projections spécifiques. Pour déconnecter l'OFC du MD, nous avons voulu agir aussi bien sur les neurones de l'OFC qui projettent vers le MD que vers ceux qui font l'objet de projections issues du MD. Pour cette dernière condition notamment, nous avons eu recours à un vecteur viral apparu relativement récemment et qui a pour particularité d'avoir un tropisme aussi bien antérograde et trans-synaptique (injecté dans une région A qui projette vers B, il pourra donc franchir la synapse pour infecter les neurones en B), que rétrograde (Zingg et al., 2017, 2020, 2022) (**Figure 45**).

Par conséquent, nous avons injecté ce vecteur viral AAV1 qui embarque le matériel codant pour la Cre recombinase dans le MD et un deuxième vecteur viral plus classique dans l'OFC qui porte un DREADD inhibiteur et dépendant de la Cre recombinase. Ainsi l'injection périphérique d'un ligand exogène spécifique permet d'inhiber les neurones de l'OFC connectés directement avec le MD et donc de déconnecter fonctionnellement ces deux régions dans la mesure où l'intervention est bilatérale.

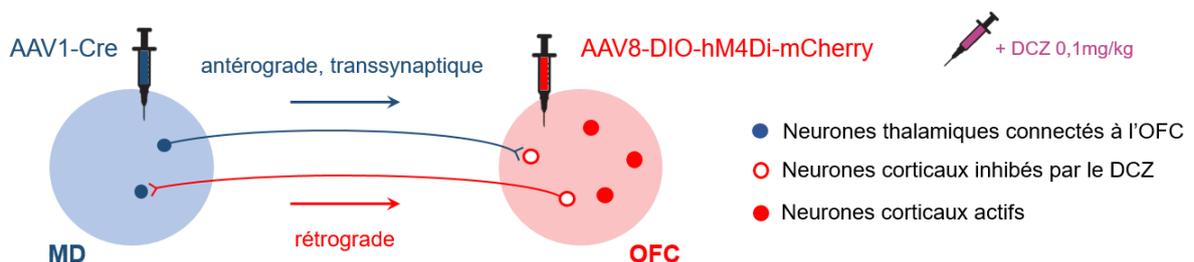


Figure 45. Représentation schématique de l'approche de déconnexion fonctionnelle permettant d'inhiber les neurones corticaux en contact direct avec le thalamus. Nous avons injecté un vecteur portant un DREADD inhibiteur (DREADD) et dépendant de la Cre-recombinase (Cre) dans l'OFC et un vecteur antérograde trans-synaptique portant la Cre recombinase dans le MD (AAV1). Ainsi, le vecteur DREADD ne peut s'exprimer qu'en présence de la Cre. Ainsi, l'injection d'un ligand exogène spécifique en périphérie (DCZ 0.1mg/kg) permet l'inhibition transitoire de l'ensemble des neurones de l'OFC connectés directement avec le MD (ronds blanc

contour rouge), en tirant parti aussi bien du tropisme antérograde (pour inhiber les neurones de l'OFC innervés par le MD) que rétrogrades (pour inhiber les corticothalamiques de l'OFC).

De nombreuses précautions sont requises pour utiliser les vecteurs viraux. Un facteur critique est le titre utilisé. En effet, un titre élevé est la condition nécessaire pour obtenir le tropisme antérograde pour le vecteur AAV1 (Zingg et al., 2017). Nous avons en revanche observé qu'un titre trop élevé pour des vecteurs conditionnels (sous la dépendance de la Cre recombinase) peut résulter en des « fuites » de l'expression de transgène normalement sous contrôle de la Cre, mais en l'absence de celle-ci (**Figure 46**). Ces éléments sont connus mais très rarement discutés dans la littérature en dépit d'un rôle potentiellement majeur pour l'interprétation de certains résultats. Nous avons par conséquent mené un travail de détermination systématique du titre optimal pour utiliser dans des conditions contrôlées les AAVs dont l'expression dépend de la Cre recombinase. Ce travail a fait l'objet d'une publication qui est présentée en annexe (Morceau et al., 2019, **Publication 3**).

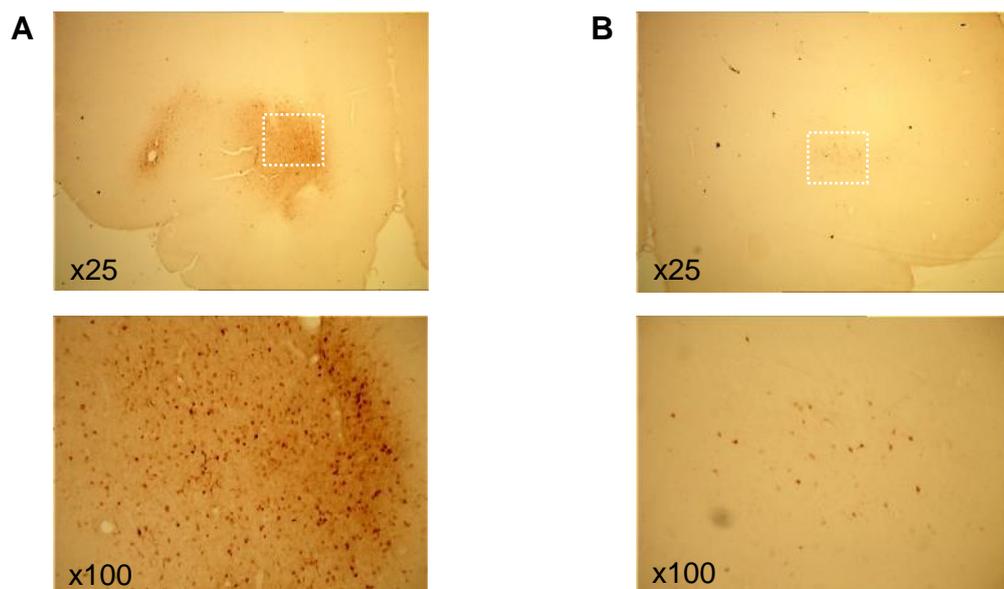


Figure 46. Importance du titre des vecteurs viraux. Chirurgies pilotes démontrant l'importance du titre viral. (vue globale en haut et agrandissement en bas). Nous avons injecté le vecteur DREADD dans l'OFC sans dilution d'une part (**A**) et avec une dilution au 1/5 d'autre part (**B**). Sans dilution, nous avons observé un marquage aspécifique Cre-indépendant indiquant une fuite de l'expression du transgène dans ce cas devient négligeable avec une dilution au 1/5 (**B**).

POINT METHODES

- **Animaux**

24 rats naïfs ont été entraînés pendant 25 sessions avec la variante GBB à raison d'une session de switch par jour. Après la chirurgie, les animaux sont entraînés dans la version GBB*3 de la variante GBB pour 3 sessions supplémentaires.

- **Chirurgie**

Des déconnexions fonctionnelles entre l'OFC et le MD sont réalisées après l'apprentissage en suivant les méthodes de chirurgie générales expliquées précédemment. Pour le groupe expérimental (DREADD), quatre injections de AAV8-hSyn-DIO-hM4Di-mCherry (1.21×10^{12} gc/mL) sont réalisées dans l'OFC selon les coordonnées suivantes (mm à partir du bregma) : AP + 3.9, ML +/- 2.0, DV -5.0 (volume de 1 μ L) ; AP +3.3, ML +/- 2.8, DV -5.2 (volume de 1 μ L). Quatre injections de AAV1-hSyn-Cre-WPRE-hGH (2.2×10^{13} gc/mL) sont effectuées dans le MD selon les coordonnées suivantes (mm à partir du bregma) : AP -2.3, ML +/- 0.7, DV -5.3 (volume de 0.5 μ L) ; AP -2.7, ML +/- 0.7, DV -5.3 (volume de 0.5 μ L). Concernant le groupe contrôle (Contrôle), quatre injections de AAV8-hSyn-DIO-mCherry (4.4×10^{12} gc/mL) sont réalisées dans l'OFC les mêmes coordonnées que pour le groupe expérimental. Les quatre injections de l'AAV1 dans le MD sont également réalisées en suivant les mêmes indications que pour le groupe expérimental. Une durée de trois semaines est nécessaire pour une expression suffisante des DREADDs et une convalescence complète.

- **Injection du ligand**

Pour activer les DREADDs, le ligand majoritairement utilisé est la clozapine-N-oxyde (CNO), qui est un métabolite de l'anti-psychotique, la clozapine. Cependant, l'inertie pharmacologique de ce composé est controversée puisqu'il a été démontré que le CNO traverse faiblement la barrière hémato encéphalique (BHE) et nécessite de se métaboliser de nouveau en clozapine qui elle possède une forte perméabilité cérébrale (Gomez et al., 2017).

De ce fait, ce composé possède une très forte affinité pour les DREADDs mais également pour d'autres récepteurs dans le cerveau avec le risque d'induire des effets non spécifiques. Pour ces raisons, nous avons choisi d'utiliser un ligand de dernière génération, le Deschloroclozapine (DCZ) récemment mis sur le marché (Nagai et al., 2019 ; Nentwig et al., 2022). Cet agoniste présente une plus grande sélectivité pour les DREADDs que la clozapine puisque l'activation de ces derniers nécessite une concentration beaucoup plus faible que pour la clozapine et passe bien la BHE. Le DCZ (Hello Bio), est dilué dans une solution saline avec du DMSO 0.5% et utilisé à une concentration finale de 0.1 mg/kg. Lors des sessions d'injection, le DCZ est injecté par voie intra-péritonéale une demi-heure avant le début de l'épreuve comportementale et son effet s'étend sur une durée d'1h30 ce qui couvre toute la durée de la séance comportementale. Tous les animaux sont injectés avec le ligand DCZ.

- **Histologie**

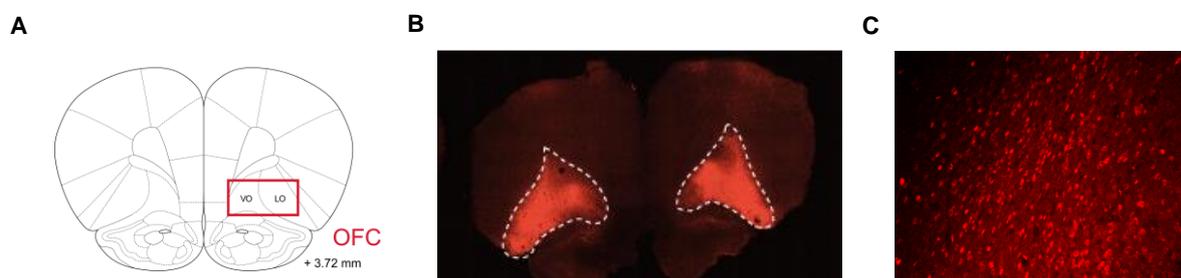


Figure 47. Histologie. (A) Représentation schématique des parties latérales (LO) et ventrale (VO) de l'OFC (site d'injection du DREADD). (B) Photographie montrant l'expression de mCherry au niveau de l'OFC chez un rat DREADD. (C) Photographie de corps cellulaires des neurones infectés exprimant le mCherry, zoom de la partie LO de l'image (A).

De façon générale, l'expression du mCherry était localisée au niveau des parties ventrale (VO) et latérale (LO) de l'OFC (**Figure 47**) de façon similaire aux études précédentes (Parkes et al., 2018). Ces observations sont conformes à la littérature des projections thalamocorticales existantes chez le rongeur (Alcaraz et al., 2016a) entre l'OFC et le MD car nos injections thalamiques du vecteur AAV1 étaient ciblées au niveau du segment central (MDC). La partie MO de l'OFC ne présente pas d'expression mCherry. Après vérification histologique, nous avons conservé l'ensemble des rats DREADD dans notre étude. De plus, 3 rats contrôles ont

été exclus en regard des critères de performance fixés avant la chirurgie. Les groupes finaux d'animaux sont donc : groupe contrôle (n = 9) et groupe DREADD (n = 12). Avant chaque session post-chirurgie, tous les animaux (groupe contrôle et groupe DREADD) reçoivent une injection de DCZ (0.1mg/kg) trente minutes avant le début de la session.

- **Données comportementales**

Conformément à l'approche lésionnelle, nous avons d'abord entraîné les rats pendant 25 sessions puis nous avons réalisé la chirurgie visant à délivrer les vecteurs viraux dans l'OFC et le MD. Les deux groupes d'animaux présentent des performances en tout point comparables lorsqu'ils sont testés dans la version standard de l'épreuve, sans injection de ligand (**Figure 48**) (Groupe F<1, Bloc F(27,513) = 45.21, Groupe X Bloc <1).

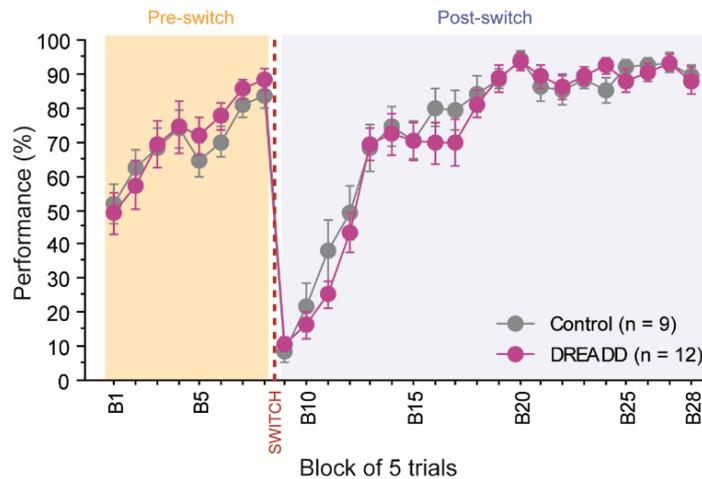


Figure 48. Performance pré-chirurgie des futurs groupes (contrôle et DREADD) dans la version GBB. Le niveau de performance a été analysé en fin d'apprentissage en analysant la moyenne des 3 dernières séances sur les 25 sessions d'entraînement.

L'approche de déconnexion fonctionnelle étant une intervention spécifique qui ne perturbe pas l'ensemble des neurones de l'OFC, nous avons envisagé que cette intervention pourrait ne pas avoir un effet massif et nous avons donc décidé de tester les animaux directement dans la version la plus exigeante de l'épreuve. Après la chirurgie, nous avons donc choisi de procéder à l'entraînement des rats dans la version GBB*3 de la variante GBB, à laquelle ils vont donc être confrontés pour la première fois, maximisant ainsi le caractère incertain de leur environnement. Nous avons entraîné les rats durant 3 sessions (**Figure 49**).

De façon intéressante, les animaux contrôles semblent s'adapter parfaitement aux multiples changements de contingence tandis que les animaux expérimentaux (DREADD) semblent éprouver des difficultés grandissantes (Groupe $F(1,19) = 6.15$ $P = 0.0227$; Bloc $F(39,741) = 15.24$ $P < 0.0001$; Groupe X Bloc $F(39,741) = 1.26$ $P = 0.1383$). La performance des animaux DREADD est globalement plus faible même si l'on ne tient pas compte de la période Pre-Switch initial (Groupe $F(1,19) = 6.71$ $P = 0.0179$).

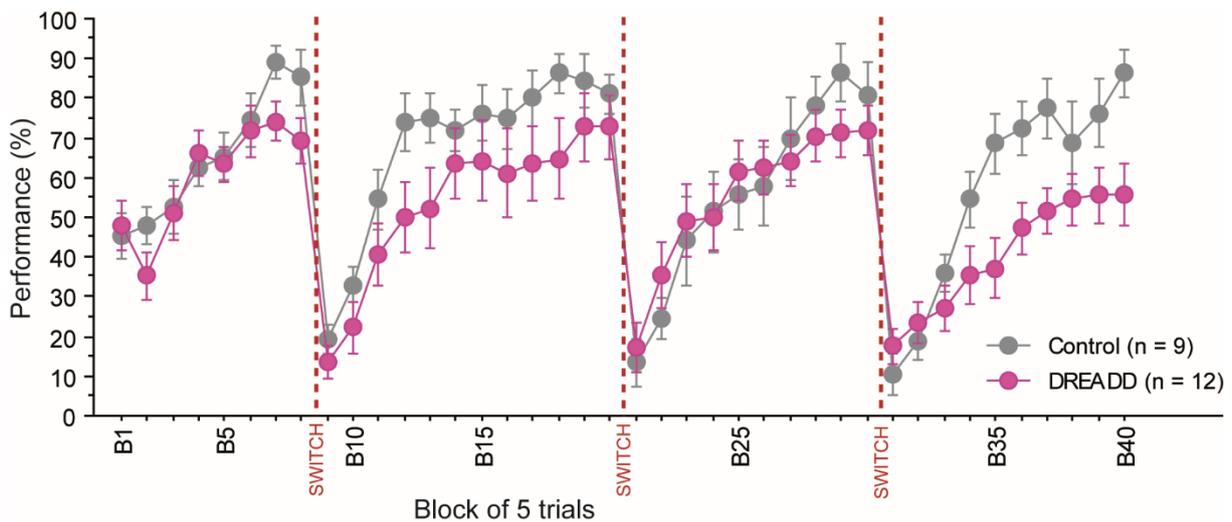


Figure 49. Performance post-chirurgie dans la version GBB*3 de la variante GBB. Nous avons analysé la moyenne de 3 sessions post-chirurgie.

Nous avons ensuite essayé de comprendre la dynamique de la performance tout au long de la session. La performance des animaux contrôle semble globalement bonne et équivalente à la fin de chaque période de switch mais si un recul est notable à l'occasion du deuxième et du troisième switch. Ce recul porte davantage sur la période initiale, ce qui a probablement un lien avec le caractère nouveau de l'épreuve, qui mobilise davantage les animaux. En regard, la performance des animaux DREADD semble se dégrader progressivement, pour descendre à un niveau particulièrement faible lors du troisième switch. L'introduction du 3^e switch perturbe en effet fortement la performance des animaux DREADD qui semblent totalement confus et ne parviennent pas à identifier l'option désormais la plus favorable (Analyse post-switch B31-B40 : Groupe $F(1,19) = 5.76$ $P = 0.0268$; Bloc ($F(9,171) = 31.11$ $P < 0.0001$; Groupe X Bloc ($F(9,171) = 3.63$ $P = 0.0004$).

Ainsi, ces résultats indiquent que l'inhibition des neurones de l'OFC connectés avec le MD semble suffisante pour perturber fortement la prise de décision en milieu incertain.

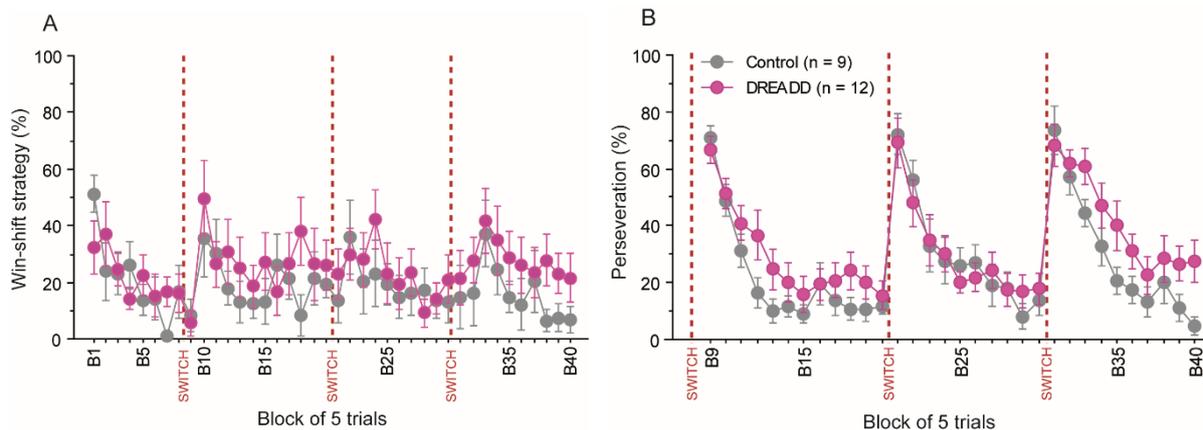


Figure 50. Indices d'exploration (A) et de flexibilité post-chirurgie (B) dans la version GBB*3 de la variante GBB. Nous avons analysé la moyenne de 3 sessions.

Dans cette version de l'épreuve, il y a davantage de variations liées à l'exploration ce qui complique l'analyse et l'interprétation des données (**Figure 50A**). Dans ces conditions, l'indice d'exploration ne révèle pas de différence globale entre les groupes (Groupe $F < 1$; Bloc ($F(39,741) = 2.07$ $P = 0.0002$; Groupe X Bloc $F(<1)$ même si les animaux DREADD semblent présenter une exploration globalement plus élevée lorsqu'ils sont en difficulté (après le dernier switch notamment). Les analyses statistiques ciblées sur le 3^e switch en regard du déficit de performance n'indiquent pas de différence significative entre les groupes (Analyse post-switch B31-40, Groupe $F(1,19) = 1.29$ $P = 0.2705$; Bloc $F(9,171) = 2.75$ $P = 0.0050$; Groupe X Bloc $F < 1$).

Concernant la flexibilité des animaux (**Figure 50B**), on peut relever une différence globale entre les groupes (Groupe $F(1,19) = 4.57$ $P = 0.0457$; Bloc ($F(31,589) = 16.99$ $P < 0.0001$; Groupe X Bloc $F < 1$) avec les animaux du groupe DREADD qui semblent persister un peu plus vers l'option qui était préalablement favorable, particulièrement pour le premier et le dernier switch. Seules les analyses du 3^e switch démontrent une différence proche de la significativité entre les groupes (Analyse post-switch B31-40, Groupe $F(1,19) = 3.51$ $P = 0.0766$; Bloc $F(9,171) = 25.78$ $P < 0.0001$; Groupe X Bloc $F(9,171) = 1.14$ $P = 0.3408$).

Dans leur ensemble, ces observations suggèrent qu'une diminution de la flexibilité comportementale dans des conditions où des changements multiples surviennent soit l'un des facteurs principaux permettant d'expliquer la baisse de performance du groupe expérimental.

- **Conclusions**

En conclusion, notre approche de déconnexion fonctionnelle entre l'OFC et le MD a montré que dans un environnement incertain, les interactions entre ces deux régions semblent nécessaires lorsque l'animal doit s'adapter à un changement de contingences. En effet, l'inhibition temporaire des neurones de l'OFC connectés avec le MD est suffisante pour altérer le niveau de performance lorsque de multiples switch sont introduits durant la session d'apprentissage. La communication entre l'OFC et le MD semble donc essentielle lors d'une prise de décision en milieu incertain. Au vu du fait que la lésion de l'une et l'autre structure semblait produire des déficits qualitativement différents, la question de la contribution fonctionnelle spécifique de chaque région est donc posée.

3. Approche de photométrie de fibre

Nous avons montré précédemment que l'OFC et le MD sont tous les deux impliqués dans la prise de décision en milieu incertain et que les interactions entre ces deux régions étaient nécessaires notamment durant la phase exploratoire. Pour mieux caractériser la contribution fonctionnelle spécifique de ces régions, nous avons donc entrepris d'examiner la dynamique d'activation des populations neuronales au sein de l'OFC et du MD durant la prise de décision en milieu incertain et en particulier lors des phases d'exploitation et d'exploration. Dans cette optique, nous avons eu recours à une approche de photométrie de fibre pour recueillir des données d'imagerie calcique comme indicateur de l'activité neuronale. Nous avons donc procédé à des enregistrements simultanés dans l'OFC et le MD chez l'animal se comportant librement dans la tâche de bandit à trois bras. Nous avons terminé les enregistrements mais les analyses sont encore à un stade préliminaire et nous ne pourrions donc exposer ici que les points principaux que nous avons observés.

3.1. Généralités

Actuellement la technique de référence permettant de corréler le comportement avec les dynamiques neuronales *in vivo* chez un animal réalisant une tâche comportementale librement est la technique d'électrophysiologie. Bien qu'ayant de nombreux avantages, cette dernière ne permet pas de cibler des populations de neurones spécifiques comme il est possible de le faire grâce au recours à des vecteurs viraux qui sont liés à la photométrie de fibre (Gunaydin et al., 2014). D'autre part, la fibre implantée est de petite taille et flexible, ce qui limite les dommages des tissus environnants et facilite l'enregistrement simultanément de multiples régions cérébrales (Wang et al., 2021). Enfin, cette technique est globalement relativement facilement

d'accès pour un laboratoire qui ne dispose pas de compétences particulières en neurophysiologie.

Les rapporteurs fluorescents utilisés sont des senseurs calciques encodés génétiquement qui sont injectés dans les régions cérébrales d'intérêt. La famille des GCaMP est le plus souvent utilisée (Nakai et al., 2001). Ce senseur calcique comprend une version modifiée de la GFP, la calmoduline ainsi qu'un peptide M13 qui se lie à la calmoduline (**Figure 51A**). Lorsque le calcium est présent, il va se lier à la calmoduline et va provoquer une interaction entre cette dernière et le peptide M13. Cette interaction provoque une modification de conformation de la GFP exposant le chromophore de façon proportionnelle à la présence du calcium provoquant ainsi une augmentation de la fluorescence recueillie.

Pour pouvoir recueillir ce signal fluorescent, une fibre optique est implantée dans la région du cerveau ciblée et va être capable de simultanément délivrer une lumière d'excitation et de recueillir la fluorescence induite par cette excitation (**Figure 51B**). Le signal d'émission collecté est ensuite spectralement séparé à l'aide d'un miroir dichroïque, passe à travers un filtre à bande et se retrouve concentré sur un photodétecteur qui convertit l'information sur l'intensité de fluorescence en signal analogue.

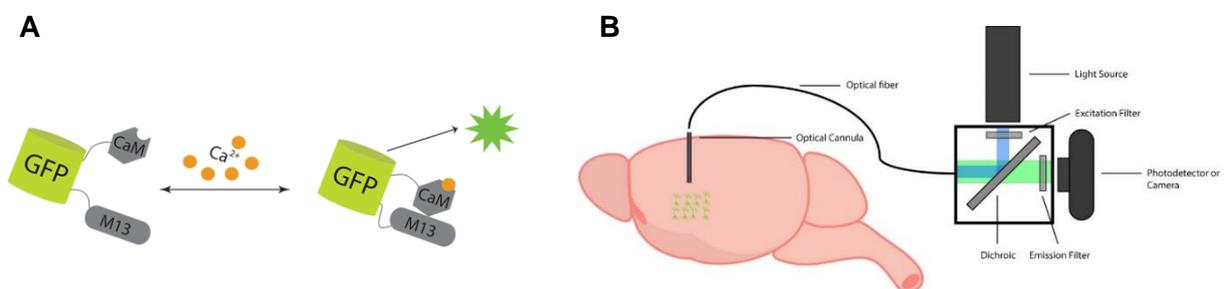


Figure 51. (A) Fonctionnement de la famille des GCaMP en présence de calcium. (B) Représentation schématique de la collecte de données calciques *in vivo* grâce à la technique de photométrie de fibre.

3.2. Dynamique d'activation des populations neuronales corticales et thalamiques

Nous avons donc recueilli la dynamique d'activation de la population neuronale de l'OFC et du MD simultanément chez 5 rats en suivant la méthode expliquée ci-dessous. Nous avons enregistré l'OFC et le MD du même côté pour tous les animaux car les projections sont majoritairement ipsilatérales entre ces deux régions.

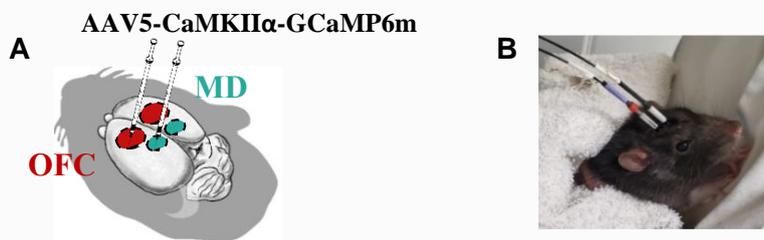
POINT METHODES

- **Animaux**

5 rats naïfs ont été entraînés pendant 25 sessions avec la variante GBB à raison d'une session de switch par jour.

- **Chirurgie**

Les animaux ont été opérés préalablement à l'entraînement. Pour ce faire, 3 injections de AAV5-CaMKII-GCaMP6m-WPRE-SV40 (6.3×10^{12} vg/mL) sont réalisées selon les coordonnées suivantes (mm à partir du bregma pour l'OFC et à partir de la dure-mère pour le MD) : **OFC** (2 injections) AP + 3.7, ML - 2.0, DV -5.0 (volume de 1 μ L), AP +3.2, ML - 2.8, DV -5.2 (volume de 1 μ L) ; **MD** (1 injection) AP -2.6, ML -0.7, DV - 5.1 (volume de 0.5 μ L). Suite à cela, des vis sont insérées en surface de la boîte crânienne de façon à solidifier le futur casque qui recouvrira le crâne. Une couche de Super-bond (Super-Bond, Universal Kit, Phymep) est déposée sur l'ensemble du crâne puis les fibres optiques (RWD Life Science Co, R-FOC-F400C-50NA Fiber Optic Cannulae with \varnothing 2.5mm Ceramic Ferrule, 400 μ m Core, 0.50NA) sont injectées au-dessus du site d'injection du virus selon les coordonnées suivantes (mm à partir du bregma pour l'OFC et à partir de la dure-mère pour le MD) : **OFC** AP + 3.5, ML - 2.4, DV -4.85; **MD** AP -2.6, ML -0.7, DV -4.85. Une fois les fibres implantées, un casque de ciment est réalisé afin de tenir les fibres en place et s'assurer qu'elles ne se décrocheront pas lorsque l'expérimentateur connecte ou déconnecte l'animal pour l'enregistrement. Une durée de trois semaines est nécessaire pour une expression suffisante du GCaMP et une convalescence complète.



- **Enregistrement du signal**

Les animaux sont connectés à l'aide de deux fibres optiques reliées à un joint tournant (Joint rotatif à fibre optique et électrique assisté 2x2, Doric) permettant de collecter simultanément l'activité calcique de deux régions d'intérêt, ici l'OFC et le MD. Ces deux fibres sont elles-mêmes reliées à un système de traitement des données électriques en donnant analogiques (RWD Life Science Co, R810 Dual Color Multichannel Fiber Photometry System). Dans notre cas, le joint tournant est essentiel car il remplit plusieurs fonctions cruciales. Tout d'abord, il permet d'exciter le GCaMP et de recueillir la fluorescence émise par celui-ci. De plus, il permet de contrôler le mouvement des fibres qui résulte des mouvements de l'animal se comportant dans la tâche. Cela est nécessaire pour éviter l'emmêlement des câbles et assurer un enregistrement viable de l'activité calcique.

Le système de photométrie que nous utilisons possède deux sources de lumière d'excitation, 405nm (isosbestique) et 470nm (GCaMP). Etant donné que le GCaMP n'est fluorescent que lorsqu'il est lié aux ions calcium, une source LED de 405 nm est utilisée pour photoexciter les points isosbestiques du fluorophore (GFP), c'est-à-dire la fluorescence indépendante du calcium en tant que situation contrôle pour lors des analyses ne sélectionner que les événements dépendants du calcium. En effet, ces deux signaux récoltés vont servir pour extraire la dynamique d'activation au sein des régions d'intérêt.

Afin de s'affranchir de l'étape de photobleaching dans nos analyses, nous enregistrons 1 min avant de démarrer la session d'apprentissage. La durée totale de la session est enregistrée soit environ 20 minutes.

- **Analyse du signal**

Afin de corrélérer les données de fluorescence avec les données comportementales, nous avons eu recours à l'utilisation de signaux TTL (Transistor-Transistor-Logic) qui sont synchronisés avec des évènements d'intérêt. Ces signaux TTL envoient une sortie LED lors des évènements d'intérêt et sont codés de la façon suivante :

- Un pulse de 300 ms lorsque le levier P1 (droite) est activé
- Deux pulses de 300ms séparés d'un intervalle de 300ms lorsque le levier P2 (gauche) est activé
- Trois pulses de 300ms séparés par deux intervalles de 300ms lorsque le levier P3 (milieu) est activé
- Un pulse décalé de 600ms lorsqu'une récompense a été délivrée

Les analyses de ces données sont réalisées grâce à des programmes qui sont exécutés sous Python. Ces programmes ont été écrits par Alain Marchand, chercheur CNRS de l'équipe.

Une première étape de synchronisation entre les données photométriques et comportementales est réalisée (phautom.py). Ce programme va alors créer deux bases de données incrémentielles avec tous les enregistrements de tous les rats. Puis nous allons définir les paramètres de calculs d'intérêt (deltaf/f, z-score, essais d'intérêt, évènements d'intérêt (appui sur le levier Good, Bad, récompensé, pas récompensé, aire sous la courbe)). En prenant en compte, les paramètres voulus, le programme phanal.py extrait les $\Delta F/F$ ($(F - F_0)/F_0$ où F_0 est la fluorescence instantanée du canal isosbétique) ou les z-scores (moyenne $\Delta F/F$ / écart-type) des essais sélectionnés dans les bases de données créées au préalable. Les données traitées sont alors analysées à l'aide de tableaux croisés dynamiques dans Excel.

Nous avons enregistré l'activité des populations neuronales de l'OFC et du MD durant chaque session de l'apprentissage. Dans un premier temps, nous avons ciblé nos analyses sur la fin de l'apprentissage (moyenne des six dernières sessions) où les animaux sont devenus experts de la tâche. En particulier, nous avons centré nos analyses sur les essais où l'animal sélectionne l'option la plus favorable (Good) et en examinant pour cette partie seulement la phase exploratoire de la session (30 essais après le switch), lorsque l'implication de ces régions semblent déterminante (**Figure 53**). Nous avons comparé les essais récompensés (**Figure 53A**) avec les essais non récompensés (**Figure 53B**).

De façon intéressante, les signaux de l'OFC et du MD semblent de nature complètement différente (**Figure 53C, D**).

Le signal dans l'OFC semble augmenter avant l'appui sur le levier Good avec un pic centré au moment de l'appui indiquant une activité anticipatrice du futur choix, que ce choix soit ultérieurement récompensé ou non. Ce signal évoque donc une *ramping activity* qui est classique au niveau cortical (Narayanan, 2016). Ce signal décroît après l'appui pour augmenter de niveau fortement lorsque l'animal a été récompensé. Ce deuxième pic semble décalé au moment où l'animal accède effectivement à la récompense, soit après la distribution de la pastille alimentaire, suggérant un signal de consommation ou de renforcement. Cette hypothèse a fait l'objet de sessions d'enregistrement où l'animal réalise des sessions dites de magazine training, pendant lesquelles les récompenses sont distribuées mais sans contexte d'apprentissage ou de performance puisqu'il n'y a pas de leviers. Ces données ont été collectées et nécessitent d'être analysées. Ce signal de récompense/consommation est absent lorsque l'appui sur le levier Good n'a pas été récompensé (**Figure 53B**). Ainsi il y a dans l'OFC dans tous les cas un premier pic qui correspond à la décision d'appuyer sur le levier et un deuxième pic qui montre une modulation forte de l'OFC liée à l'obtention de la récompense.

Dans le MD, on retrouve un signal qui semble lié à l'appui sur ce levier mais ce signal semble ici plutôt correspondre à une dépression en opposition complète avec le signal cortical. Une modulation du signal liée à la récompense plus complexe est observée. On observe en effet un pic d'activation lié à l'obtention d'une récompense, mais de façon plus précoce à ce qui est observé dans l'OFC. Il est envisageable que ce pic coïncide en fait avec la livraison de la récompense alimentaire qui procure un signal audible pour l'animal. De façon particulièrement intéressante, un pic d'activation s'observe également dans le MD quand il n'y a pas de récompense. Ce signal diffère très clairement du signal observé dans cette même région lorsque la récompense est obtenue : il est plus tardif et présente une activité davantage maintenue dans

le temps. En fait, il ressemble très exactement au signal observé dans l'OFC quand la récompense est obtenue. À ce stade de nos analyses, il est délicat d'interpréter de façon univoque cette activité mais on peut noter que ce signal de « non-récompense » pourrait indiquer un rôle important du MD pour signaler des événements inattendus significatifs.

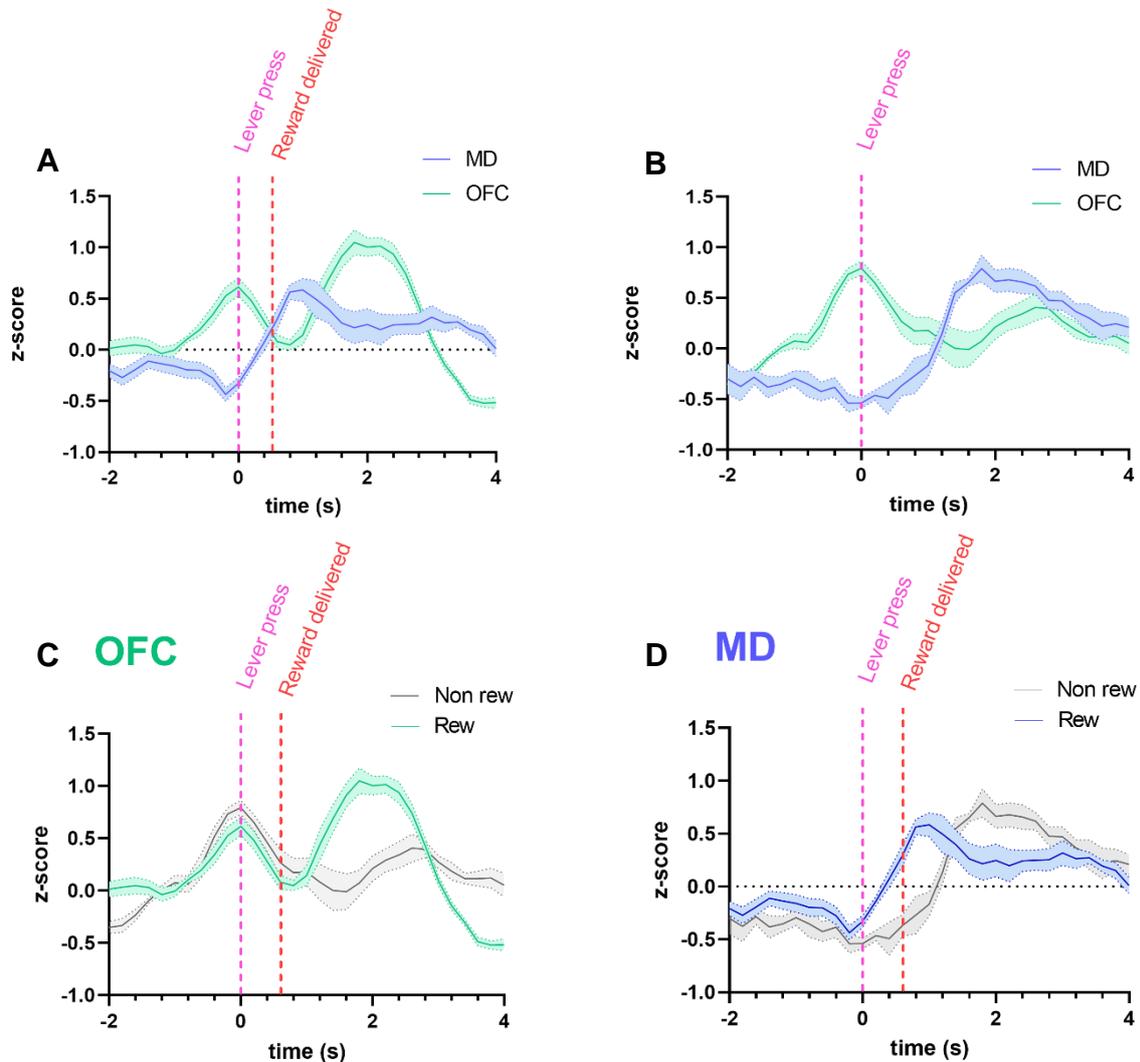


Figure 53. Activité neuronale au sein de l'OFC et du MD chez les animaux réalisant la tâche de bandit. Nous avons enregistré 5 rats pendant 25 sessions. Nous avons regardé dans un premier temps les signaux moyennés sur les 6 dernières séances de l'apprentissage lorsque l'animal appuie sur le levier Good et est récompensé par ce choix (A) ou lorsqu'il n'est pas récompensé (B). Nous avons comparé graphiquement la comparaison des signaux récompensés et non récompensés au sein de l'OFC (C) et du MD (D).

Pris dans leur ensemble, ces premières observations indiquent clairement des profils d'activation distincts dans l'OFC et le MD, ce qui suggère complémentarité davantage que redondance de fonctions entre l'OFC et le MD lorsque les animaux prennent des décisions en milieu incertain. De nombreuses analyses restent à mener pour étayer et confirmer ces premiers éléments mais le fait que ces observations proviennent d'enregistrements doubles réalisés chez

les mêmes individus est un argument de poids en faveur de rôles différents pour les régions corticales et thalamiques.

- **Conclusions**

Ces résultats préliminaires indiquent une dynamique nettement différente entre l'OFC et le MD au sein de la tâche de bandit. Tandis que l'OFC semble avoir une activité anticipatrice du futur choix et de la récompense, le MD semble signaler une conséquence inattendue et pourrait ainsi contribuer à mettre à jour les représentations mentales de l'animal lorsqu'il s'agit d'une situation incertaine. De multiples autres analyses sont bien entendu nécessaires pour notamment identifier la dynamique d'activation selon les périodes dans une séance d'apprentissage (pre-switch, post-switch) et déterminer s'il existe des signatures spécifiques de ces régions au sein des phases d'exploitation et d'exploration et ce premier point d'étape est de nature à nous encourager à poursuivre en ce sens.

DISCUSSION GÉNÉRALE

Pris dans leur ensemble, les travaux entrepris au cours de ce projet doctoral ont mis en lumière les bases psychologiques et neurobiologiques de la prise de décision en milieu incertain. Plus spécifiquement, nous avons examiné ses bases corticales et thalamiques, en envisageant l'existence d'un circuit fonctionnel spécifique formé par l'OFC et le MD. Nous avons émis l'hypothèse fonctionnelle que l'OFC serait un centre neural majeur pour ces fonctions cognitives mais que son fonctionnement pourrait dépendre fortement de la contribution du MD. Plusieurs éléments convergents permettent au terme de ce travail de soutenir ce point de vue.

Nous avons dans un premier temps souhaité mieux comprendre l'implication du MD dans la capacité à s'adapter à des changements de la valeur prédictive de certains stimuli, une fonction typiquement dépendante de l'intégrité fonctionnelle de l'OFC (Alcaraz et al., 2015; Ostlund & Balleine, 2007). Nous avons ainsi été en mesure de montrer qu'à l'instar de la lésion de l'OFC, la lésion du MD produit un déficit spécifique dans la capacité à guider le choix dans une épreuve de dégradation de la contingence Pavlovienne (Morceau et al., 2022, **Publication 1**), un effet qui présente des similitudes mais aussi certaines différences avec celui induit par une lésion du thalamus submédian, l'autre afférence thalamique majeure de l'OFC. Nous avons ensuite développé une épreuve de « bandit à trois bras » instrumentale paramétrique, où l'animal doit alterner entre phases d'exploitation et d'exploration au sein d'une même séance d'apprentissage, modélisant ainsi la capacité à prendre une décision dans un environnement incertain. Trois approches fonctionnelles convergentes soulignent le rôle fondamental du circuit OFC-MD pour une performance optimale dans cette épreuve. D'abord, des lésions de l'OFC et du MD mais pas du thalamus submédian produisent un déficit spécifique lorsque l'animal doit explorer son environnement après un changement. De plus, la déconnexion fonctionnelle des neurones de l'OFC avec le MD est suffisante pour produire un tel déficit. Enfin l'activité corticale et thalamique lorsque l'animal effectue l'épreuve présente des profils distincts et complémentaires et suggèrent que différentes dimensions de l'épreuve sont représentées au niveau cortical et thalamique.

L'ensemble de ces données suggère donc de nombreuses pistes de réflexion et un certain nombre de perspectives. Pour structurer l'ensemble de ces éléments, nous discuterons d'abord des bases psychologiques de la prise de décision en milieu incertain et de certaines particularités découvertes à l'occasion de la mise en place de notre épreuve. Nous aborderons ensuite plus dans le détail l'ensemble des données fonctionnelles permettant de mieux comprendre le rôle du circuit OFC-MD dans la prise de décision en milieu incertain, en soulignant les limites et les forces de certaines des méthodes employées. Nous reviendrons ensuite brièvement sur le rôle

du MD dans la capacité à choisir en tenant compte de la valeur prédictive courante des indices environnementaux avant de mener une réflexion plus fondamentale sur la contribution fonctionnelle spécifique de cette région thalamique dans des circuits cérébraux étendus. Nous soulignerons enfin les nombreuses perspectives de ce travail tout en soulignant sa valeur translationnelle.

- **Stratégies d'apprentissage en milieu incertain**

Nous avons développé une épreuve instrumentale probabiliste qui contraint l'animal à alterner entre phases d'exploitation et d'exploration de l'environnement. Cette tâche de « bandit à trois bras » est paramétrique, nous permettant de moduler la difficulté de l'épreuve en rendant l'environnement plus ou moins incertain. Nous avons testé plusieurs versions de cette tâche afin d'optimiser les paramètres. Deux versions de cette tâche ont été testées où l'une (GMB) propose une option très favorable (80%), une option intermédiaire (40%) et une option défavorable (20%) et l'autre (GBB) propose une option très favorable (80%) et deux options également défavorables (20%). Cet environnement probabiliste correspond donc au niveau d'incertitude attendu par des animaux bien entraînés tandis que la permutation soudaine des différentes options (le switch) est l'élément de surprise qui représente l'incertitude « inattendue », qui est le facteur principal pour engager le sujet dans une stratégie d'exploration. En cherchant à définir les paramètres optimaux pour les objectifs que nous nous étions fixés, nous avons été amenés à mener une réflexion sur l'impact des conditions d'apprentissage initiales sur la façon dont les animaux vont ensuite décider en milieu incertain.

Influence de l'apprentissage initial sur le choix des stratégies

La comparaison directe des deux versions de l'épreuve (GMB vs GBB) nous a permis d'établir dès le départ qu'en modulant le niveau d'incertitude globale de l'épreuve, on exerce une influence sur la façon dont les animaux vont pouvoir résoudre l'épreuve. En effet, quand l'incertitude est élevée, les animaux ont besoin d'investir davantage dans une stratégie d'exploration, un phénomène déjà observé dans l'équipe avec une version plus complexe de l'épreuve (Cinotti et al., 2019). La nécessité de recourir de façon accrue à une stratégie d'exploration va nécessairement avoir un effet délétère puisque l'exploration est définie comme un choix qui diffère de l'option réputée correcte afin de réduire le taux d'incertitude global de l'environnement (essais de type « win-shift »). C'est bien ce que nous avons observé en analysant différents aspects du comportement des animaux soumis à ces deux protocoles. La performance globalement plus élevée des animaux GBB est surtout observée après le switch

(**Figure 31B**, page 119) tandis qu'elle est relativement similaire auparavant. Ceci est corroboré par l'analyse des essais de type « win-shift » (**Figure 32A**, page 120) qui signale bien une différence majeure entre les deux groupes d'animaux après le switch. Ainsi, il semble donc que c'est surtout la gestion de l'incertitude inattendue (Yu & Dayan, 2005) qui diffère entre ces deux groupes d'animaux. Nous avons également pu noter une tendance accrue des animaux GMB à persévérer vers l'option qui était la meilleure avant le switch. Pris dans leur ensemble, ces données sont compatibles avec le fait que les animaux sont engagés dans des stratégies qui sont fondamentalement différentes. Alors que les animaux du groupe GBB apprennent avant tout à identifier l'option la plus favorable (pic d'exploration marqué et transitoire, peu de persévération), les animaux GMB semblent davantage chercher à minimiser leurs pertes, en évitant l'option la plus défavorable. Il en résulte un échantillonnage prolongé des deux autres options qui permettrait d'expliquer aussi bien la plus faible performance, que l'exploration et la persévération globalement plus importantes et maintenues dans le temps. Si cette analyse est correcte, le niveau de performance des animaux serait donc moins impacté par la difficulté relative de l'épreuve (la condition GMB correspond à un niveau de « bruit » plus élevé que la condition « GBB », soit une épreuve globalement plus difficile) que par l'emploi de stratégies différentes, indépendamment de la difficulté intrinsèque de l'épreuve. C'est la raison pour laquelle nous avons voulu tester cette hypothèse en changeant de protocole pour les animaux ayant appris l'épreuve en condition GBB : si c'est la difficulté intrinsèque de l'épreuve qui contraint la performance on s'attend alors à une baisse sensible lors du changement de protocole tandis que l'opération pourrait être relativement indolore si c'est l'emploi de la « bonne » stratégie qui est l'élément déterminant.

Nos résultats semblent globalement en accord avec la deuxième possibilité. En effet, à cette occasion, les animaux qui ont appris initialement l'épreuve dans sa version GBB maintiennent de hauts niveaux de performance et ne semblent pas particulièrement affectés par le changement de protocole. En effet, de façon marquante, ces animaux présentent toujours de meilleures performances que les animaux qui sont entraînés depuis le début avec ce même protocole GMB (**Figure 33**, page 124). Cette interprétation est confirmée par le fait que les animaux ayant appris l'épreuve dans la version GBB continuent d'avoir un profil d'exploration optimal, avec un pic transitoire et spécifique et une faible persévération (**Figure 34**, page 125). En regard de cela, les animaux ayant appris l'épreuve dans sa version GMB vont présenter une amélioration globale sensible de leur performance, car ils ont bénéficié d'un temps d'apprentissage plus long avec ce protocole (10 sessions supplémentaires) mais ils semblent toujours avoir recours à une

stratégie moins efficace qui se traduit par un niveau d'exploration globalement élevé, sans pic vraiment net et une légère tendance (non significative) à persévérer comme si ils continuaient à échantillonner régulièrement les options autres que défavorables. Au vu de ces éléments, nous avons finalement voulu étudier l'impact d'un retour au protocole GBB pour l'ensemble des animaux, en faisant l'hypothèse que ce changement pourrait enfin permettre aux animaux ayant appris la tâche dans la version GMB d'optimiser leur stratégie.

Lorsque nous procédons à ce dernier changement de protocole, on peut remarquer que c'est un retour aux conditions de départ pour le groupe ayant appris la tâche dans sa version GBB (deux changements de protocole successifs donc) mais que c'est en fait le premier changement pour les animaux ayant initialement appris l'épreuve dans sa version GMB. Pour le premier groupe, bien entendu, les performances sont excellentes à tout point de vue, à tel point que l'on peine même désormais à identifier le pic d'exploration post-switch chez ces animaux, ce qui souligne le caractère optimal de leur performance (**Figure 35B et 36A**, page 127). On pouvait légitimement s'attendre à un tel résultat puisque ces animaux ont dès le départ employé une stratégie efficace et ont donc bénéficié d'un temps d'apprentissage plus long pour l'optimiser totalement. Le résultat important que nous observons durant cette phase est sans conteste le fait que les animaux du groupe GMB vont pour la première fois atteindre de très hauts niveaux de performance, qui devient même enfin comparable à celle de l'autre groupe en phase tardive. On note par ailleurs clairement une amélioration des performances entre phase précoce et phase tardive pour ce groupe d'animaux (**Figure 35**, page 127), ce qui confirme que le changement de protocole a permis à ces animaux de mettre en place de nouveaux apprentissages. Ceci est confirmé par le fait qu'on observe pour la première fois un pic net et transitoire d'exploration chez ces animaux (**Figure 36A**, page 127) ainsi qu'un niveau de persévération qui est enfin minimal (**Figure 36B**, page 127).

Pris dans leur ensemble, ces résultats sont donc éloquentes. On peut en effet en conclure que les deux protocoles envisagés vont non seulement influencer sur les stratégies utilisées par les animaux pour résoudre l'épreuve mais que cette influence de l'apprentissage initial est durable même lorsque les conditions de l'environnement sont changeantes (le niveau de « bruit » de l'environnement étant variable). Seul le protocole GBB permet aux animaux de développer une stratégie optimale pour maximiser leurs gains, en effectuant des transitions abruptes entre phases d'exploitation et phases d'exploration. Le protocole GMB conduit à l'inverse les animaux à échantillonner les options qui ne sont pas manifestement défavorable à défaut d'être systématiquement les meilleures : c'est une stratégie de contrôle du risque dans un

environnement plus incertain. Nous pensons que ces expériences constituent par elles-mêmes un excellent exemple montrant comment des modifications assez faibles de certains paramètres (dans notre cas, seulement 20% de différence pour définir une option intermédiaire plutôt que deux options également défavorables) peuvent avoir une influence drastique sur les stratégies utilisées par les sujets et nous montrent que les conditions d'apprentissage initiales ont un rôle crucial pour influencer durablement sur les stratégies qui sont employées. Au vu de nos objectifs principaux, il semble donc assez logique d'avoir finalement opté pour le protocole GBB afin d'évaluer l'impact d'expériences de perturbation des éléments du circuit OFC-MD sur les transitions abruptes entre exploitation et exploration.

De l'analyse du comportement aux stratégies de décision en milieu incertain

D'autres analyses comportementales seraient nécessaires pour tirer pleinement parti des données dont nous disposons pour mieux appréhender les stratégies mises en place au sein des deux versions. D'autres indicateurs sont ainsi envisagés tels les essais de type *lose-shift* qui correspondent aux essais où les animaux ne sont pas récompensés et vont donc en retour changer d'option. De façon importante, c'est une stratégie relativement simple (*win-stay/lose-shift policy*) mais qui permet de rendre compte du fait que le sujet va s'engager dans une stratégie d'exploration en réaction à l'omission d'une récompense attendue (Swanson et al., 2017). Pour ce type de paramètres, il devient capital de considérer l'influence des choix précédents sur le choix actuel, ce qui peut s'évaluer par une approche de régression logistique (Chakraborty et al., 2016; Groman et al., 2019; Walton et al., 2010). Ainsi, nous pourrions comparer cet indicateur entre les phases d'exploitation et d'exploration mais également en fonction des choix récompensés et non récompensés. Il serait utile de poursuivre ces analyses des données comportementales par des approches de modélisation pour confirmer qu'il est possible d'identifier des stratégies intrinsèquement différentes (au point d'y associer un formalisme mathématique distinct) dans les différentes versions de l'épreuve.

Dans cette perspective, nous avons envisagé d'utiliser une approche de modélisation en collaboration avec Mehdi Khamassi (Cinotti et al., 2019) pour mieux caractériser les stratégies mises en place par les animaux d'un point de vue computationnel. Une approche dite *model-free* (« Q-learning »), qui définit un type d'apprentissage par renforcement dans lequel la valeur d'une action donnée est mise à jour sur la base de l'erreur de prédiction de la récompense (différence entre la récompense obtenue et la récompense attendue), sans considérer le cadre associatif dans lequel elle s'inscrit, a ainsi été envisagée, ce n'est bien sûr pas la seule option disponible. Ce travail est en cours et n'est pas suffisamment avancé pour le présenter ici. Mais

on peut toutefois noter qu'il relève d'une problématique fondamentale qui consiste à mieux appréhender la façon dont l'agent aborde un problème. Dans une perspective dite *model-free*, les choix de l'agent sont donc dictés uniquement par la valeur perceptible de chaque action et il n'est pas nécessaire d'avoir une représentation détaillée des liens causaux entre les différentes actions possibles et les événements de l'environnement (stimuli, récompenses). Ce mode de contrôle de l'action est donc rapide et peu coûteux en ressources cognitives. Il est par contre réputé moins flexible que la prise de décision qui se base sur une représentation détaillée du monde (*model-based*) dans laquelle toutes les relations causales entre les actions et les événements sont spécifiées, au prix d'une mobilisation plus importante des ressources cognitives (Daw et al., 2005; Drummond & Niv, 2020). D'une façon générale, l'agent n'a pas besoin de recourir de façon exclusive à l'un ou l'autre des modes de décision qui repose sur des circuits anatomiques au moins partiellement dissociables (Drummond & Niv, 2020). C'est souvent le caractère volatile de l'environnement qui va déterminer du recours à l'un ou l'autre de ces modes de décisions (Behrens et al., 2007), en lien avec le fait que l'agent « apprend à apprendre » dans de telles situations (Faraud et al., 2016). À l'occasion de la mise en place de ce protocole, nous avons pu constater la grande influence de « trajectoires » d'apprentissage qui sont une manifestation particulièrement criante du lien fondamental entre le contenu de l'apprentissage et la capacité à décider.

Avoir une idée plus fine des stratégies effectivement utilisées par les animaux sera donc une perspective particulièrement importante pour nous permettre de mieux appréhender le rôle des circuits neuronaux d'intérêt.

Phénotypes et variabilité interindividuelle

Pour clore cette section de la discussion il nous semble finalement utile de revenir sur un point que nous n'avons pas encore abordé mais qui est néanmoins critique pour mieux appréhender les stratégies utilisées par les animaux, à savoir le problème de la variabilité interindividuelle (Boogert et al., 2018). Bien sûr, selon les individus, les performances peuvent être très variables dans notre épreuve de bandit. Pour l'illustrer nous avons regroupé les données de plus d'une centaine d'individus contrôles qui ont pris part aux différentes expériences de mon travail doctoral (**Figure 54**).

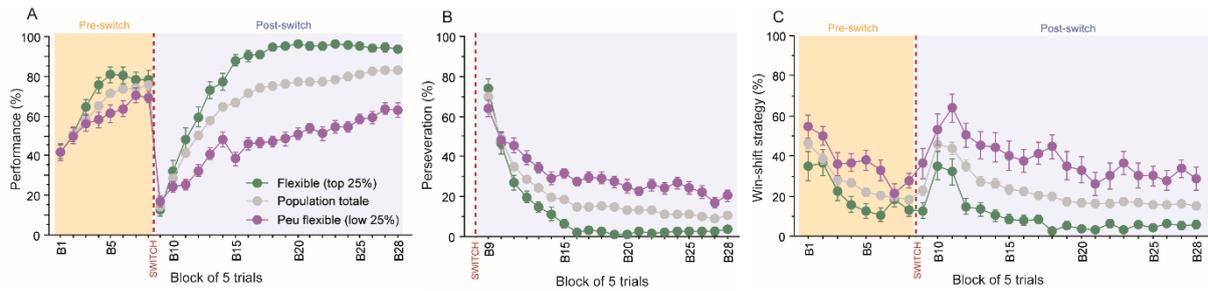


Figure 54. Existence de différents phénotypes en fin d'apprentissage. Différents phénotypes peuvent être établis dans une population d'animaux, même en ayant recours à une approche relativement sommaire basée sur la performance (A). Nous avons moyenné la performance de 107 rats contrôles issus de nos expériences pour savoir si différents phénotypes se dessinaient dans notre population d'animaux. En effet, nous avons relevé des très « bons » rats (courbe verte) qui s'adaptent de façon flexible (B) au switch et explorent peu (C) et des très « mauvais » rats (courbe violette) qui persèverent (B) et explorent (C) de façon plus importante.

Dans ce travail nous avons considéré des groupes d'animaux sans tenir compte de cet élément de variabilité que nous avons au contraire chercher à réduire par l'emploi notamment de critères de performance avant réalisation des interventions et qui ont été un facteur d'inclusion ou d'exclusion de certains individus qui s'écartent trop de la moyenne. Ce faisant il y a une perte de la richesse des informations mais nous avons estimé que c'était un compromis raisonnable au vu de nos objectifs. On pourra tout de même relever qu'une grande variabilité des performances individuelles est typique dans les épreuves qui font appel aux fonctions exécutives (Pittaras et al., 2022). Les différences interindividuelles dans les comportements flexibles peuvent être liées à une variabilité des signaux neuronaux (Uddin, 2021), ce qui bien sûr pourrait avoir des conséquences lorsque l'on envisage un circuit d'intérêt. De façon importante, cette variabilité interindividuelle et ses fondements neuronaux peuvent être prédictifs de la susceptibilité individuelle à développer des conditions pathologiques ou psychiatriques, ce qui pourrait avoir un fort intérêt au vu de l'intérêt grandissant pour les épreuves de bandit pour appréhender ces pathologies (Addicott et al., 2017).

- **Bases thalamocorticales de la décision en milieu incertain**

Dans le but d'étudier les bases neurales qui sous-tendent la prise de décision en milieu incertain, nous avons eu recours à différentes approches fonctionnelles complémentaires. Dans un premier temps, une approche lésionnelle a permis de mettre en évidence un déficit sélectif à la période post-switch consécutivement aux lésions de l'OFC et du MD mais pas de celle du Sub, permettant ainsi de poser les bases thalamocorticales de la décision en milieu incertain. Nous avons ensuite confirmé que les interactions fonctionnelles entre l'OFC et le MD semblent en effet au moins en partie sous-tendre la performance des animaux dans l'épreuve de bandit à

trois bras. Enfin nous avons employé une technique de photométrie de fibre permettant de caractériser des signaux distincts et probablement complémentaires dans l'OFC et le MD pour représenter les éléments pertinents permettant au sujet de choisir en milieu incertain. Dans cette section nous aborderons les particularités et les inévitables limites méthodologiques des approches que nous avons employé avant de proposer une synthèse et une réflexion sur les principaux résultats obtenus et en particulier le caractère convergent de ces données.

Limites méthodologiques

Une partie importante de ce travail a reposé sur l'utilisation de lésions irréversibles. C'est le cas aussi bien pour les premières expériences visant à préciser les contours du circuit thalamocortical d'intérêt dans notre épreuve de bandit à trois bras (Chapitre 3) que pour l'étude du rôle du MD dans la capacité à s'adapter à des changements de la contingence Pavlovienne (Chapitre 1, **Publication 1**). C'est un choix qui peut surprendre pour un projet contemporain mais nous pensons que c'est une approche qui conserve tout son intérêt. Bien sûr, c'est une intervention permanente et la question d'une éventuelle compensation fonctionnelle est souvent posée sans qu'il soit aisé d'être catégorique quand un effet net n'est pas observé. Un point plus problématique qui est particulièrement prégnant avec les régions thalamiques est la possibilité de provoquer des phénomènes de diaschisis cortical (Carrera & Tononi, 2014), soit un dysfonctionnement cortical qui résulte de la perte définitive des afférences thalamiques. Il en résulte que les déficits peuvent aussi bien être liés à la lésion à proprement parler qu'à des dysfonctionnements dans des sites distaux (au niveau cortical) qui apparaissent consécutivement à la lésion (Hwang et al., 2020) Ceci a par exemple été largement documenté dans le cas des dommages du thalamus antérieur, qui résultent invariablement en une chute irrémédiable de l'activité dans la zone de projection principale du thalamus antérieur, à savoir le cortex rétrosplénial (Amin et al., 2010; Dupire et al., 2013; Jenkins et al., 2002; Mendez-Lopez et al., 2013; Poirier et al., 2008). Par conséquent, nous ne pouvons pas exclure totalement cette possibilité pour interpréter nos données lésionnelles. Nous pouvons néanmoins observer qu'à l'occasion de la **publication 1** (Morceau et al., 2022), nous avons utilisé et comparé les approches lésionnelles avant et après l'acquisition originale et que la grande similitude des résultats observés, ainsi qu'une certaine spécificité (absence d'effet détectable lors de la phase de dégradation et déficit durant le test) sont de nature à suggérer un effet plutôt « direct » de ces lésions plutôt que des dysfonctionnements généralisés qui auraient vraisemblablement produit des déficits beaucoup plus importants. Dans l'ensemble, l'impact des lésions du MD se caractérise en effet par une certaine subtilité (Alcaraz et al., 2016b; Corbit et al., 2003; Ouhaz

et al., 2022). Les approches fonctionnelles plus modernes reposant sur les vecteurs viraux ne sont pas non plus exemptes de limites.

Bien sûr, les approches virales offrent la promesse de pouvoir cibler des voies spécifiques en utilisant la complémentarité de vecteurs viraux (Alcaraz et al., 2018; Morceau et al., 2019). L'utilisation des vecteurs viraux de type AAV (adeno-associated virus) est ainsi devenu un outil couramment utilisé dans la recherche fondamentale (Haggerty et al., 2019) en raison de leur petite taille, de la possibilité d'avoir un tropisme spécifique (antérograde, rétrograde ou la combinaison des deux) et de la possibilité d'incorporer un promoteur spécifique à un type cellulaire (Challis et al., 2022), permettant ainsi d'envisager des approches de perturbation très spécifiques. Néanmoins, des limites liées à l'utilisation de ces vecteurs sont également à considérer dans nos approches. D'abord, la question de la diffusion des vecteurs viraux dans les structures d'intérêt n'est pas triviale. Cette diffusion va dépendre du sérotype employé, du mode d'injection mais même en tenant compte de tout cela, il n'est pas toujours possible d'estimer la proportion réelle de neurones infectés dans la région dans laquelle le vecteur viral semble avoir diffusé. Trop souvent, les contrôles histologiques réalisés à l'issue de ces études manquent de finesse et ne permettent pas toujours d'écarter le risque d'une diffusion du vecteur mal maîtrisée. C'est particulièrement problématique chez la souris où l'on peut trouver des études qui rapportent par exemple des volumes de 0.5µL pour cibler le MD (Parnaudeau et al., 2013) ce qui va nécessairement conduire à affecter bon nombre de régions adjacentes. Ce problème est moindre lorsque l'on use d'approches conditionnelles (la combinaison de deux vecteurs viraux permet dans une certaine mesure de s'affranchir du problème de la diffusion) mais il se pose alors la question de la spécificité de l'expression conditionnelle. En effet, comme nous l'avons vu à l'occasion de la **publication 3**, le titre utilisé a alors une importance critique. Si le titre est trop élevé, cela peut conduire à une « fuite » d'expression du transgène normalement sous le contrôle de la Cre recombinase, même lorsque la Cre recombinase n'est pas présente (Botterill et al., 2021; Morceau et al., 2019). Il est donc impératif de mener au préalable une étude pour déterminer le titre approprié qui est un compromis entre la nécessité d'infecter les neurones d'intérêt et de s'assurer que cette infection est suffisamment spécifique. Nos propres essais nous ont amené à diluer le titre des AAVs Cre-dépendant d'un facteur cinq pour l'expérience de déconnexion fonctionnelle (**Figure 46**, page 144), sans cela nous aurions ciblé un nombre bien trop important de neurones de l'OFC.

Enfin, nous avons mis en place une approche de photométrie de fibre qui est une grande nouveauté pour l'équipe qui n'avait pas d'expérience en neurophysiologie. Ceci nous donne un

accès précieux au fonctionnement des circuits d'intérêt même si bien sûr l'approche d'imagerie calcique par photométrie de fibre n'a pas la même finesse qu'une approche d'électrophysiologie. Nous cherchons ici à recueillir des activités collectives, de type LFP, sans avoir accès aux activités individuelles. Même en tenant compte de cette spécificité, il a déjà été montré que l'approche par photométrie de fibre permettait bien de recueillir des éléments signifiants, mais que les informations sont dégradées par rapport à une approche d'électrophysiologie (Hart et al., 2022). Nous pensons tout de même que cette approche reste utile, en particulier dû au fait qu'elle repose sur l'utilisation de vecteurs viraux pour recueillir éventuellement l'activité de populations neuronales spécifiques plutôt que simplement circonscrits spatialement dans une région cérébrale (Wang et al., 2021) et nous gardons à l'esprit que nos analyses, encore dans une phase relativement préliminaire, pourraient manquer de finesse pour révéler comment les populations corticales et thalamiques peuvent représenter des éléments pertinents.

Contribution corticale et thalamique au dilemme exploitation-exploration

Après un rappel des contraintes méthodologiques liées aux différentes approches fonctionnelles envisagées, nous pouvons maintenant revenir sur les principaux résultats obtenus.

L'approche lésionnelle nous a permis aussi bien de valider le développement de l'épreuve en confirmant le rôle central de l'OFC dans la capacité à arbitrer le dilemme exploitation-exploration (Costa & Averbeck, 2020; Daw et al., 2006; Sul et al., 2010; Walton et al., 2010) que de mieux appréhender les frontières anatomiques d'un circuit thalamocortical dans lequel non seulement le MD mais également le Sub (Alcaraz et al., 2015; Fresno et al., 2019) étaient a priori de bons candidats pour jouer un rôle dans ces processus. Il y a des similarités entre l'effet des lésions corticales et thalamiques dans le sens où lorsqu'un effet est observé, il porte spécifiquement sur la période post-switch durant laquelle exploration et flexibilité comportementale sont requis. Ce constat est donc de nature à nous rassurer sur le caractère spécifique de nos interventions, d'autant plus que les lésions ont été réalisées chez des animaux déjà experts pour dissocier l'impact de l'apprentissage initial de celui de la performance à proprement parler dans l'épreuve. La lésion de l'OFC produit ainsi un déficit massif, avec une altération sensible de la capacité à mettre en place une stratégie d'exploration pertinente et de la flexibilité comportementale. Au vu des données de la littérature comme nous l'avons survolé dans l'introduction, cet effet était attendu (pour revue, Izquierdo, 2017). L'effet des lésions thalamiques a comme souvent conduit à l'émergence de profils plus ambigus. On peut toutefois noter que nous n'avons pu relever aucun élément allant dans le sens d'une perturbation après

lésion du Sub, ce qui contraste fortement avec des données antérieures de l'équipe, pour lesquelles des lésions similaires ont été réalisées (Alcaraz et al., 2015). À l'inverse, la lésion du MD semble produire un déficit qui ressemble à celui induit par la lésion de l'OFC, mais à un degré moindre. La chute de performance est en effet moins importante et il n'y a pas de modification très claire des stratégies ou de la flexibilité comportementale chez des animaux bien entraînés. Dans la littérature, l'effet de la lésion du MD apparaît parfois comme transitoire (Wolff et al., 2015a; Wolff et al., 2015b) donc il serait probablement instructif de considérer l'impact de la lésion sur l'apprentissage de l'épreuve. Globalement, ces données sont en accord avec l'idée générale selon laquelle l'OFC est la région capitale permettant à l'animal de représenter une situation complexe pour faire un choix et que le MD pourrait contribuer au fonctionnement de cette région, à l'instar de ce qui a déjà été démontré dans le cas du dmPFC (Mukherjee et al., 2021; Schmitt et al., 2017). Nous en concluons que l'OFC et le MD pourraient donc bien représenter deux constituants d'un circuit fonctionnel important pour la prise de décision en milieu incertain.

Pour tester de façon plus directe cette hypothèse fonctionnelle, nous avons eu recours à une stratégie de déconnexion fonctionnelle innovante visant à cibler l'ensemble des neurones de l'OFC qui sont directement connectés au MD (aussi bien ceux qui sont la cible des projections thalamiques que les neurones corticothalamiques qui projettent en retour vers le MD). Pour cela, nous avons utilisé des vecteurs viraux aux propriétés complémentaires permettant d'inhiber temporairement les neurones de l'OFC connectés au MD (groupe DREADD). Nous nous attendions à ce que cette intervention considérablement plus spécifique et limitée que l'approche lésionnelle puisse avoir un effet comportemental plus modeste et c'est donc la raison pour laquelle nous avons employé à cette occasion la version la plus complexe de l'épreuve, avec trois changements par session (GBB*3). Structurellement, l'épreuve est alors plus proche des approches typiquement employées chez le primate humain et non humain dans lesquelles de multiples changements interviennent en effet lors d'une session (Daw et al., 2006; Walton et al., 2010; Chakraborty et al., 2016). De façon frappante, les animaux contrôles se sont avérés parfaitement capables de s'adapter à cette situation plus complexe, grâce à l'emploi d'une stratégie bien adaptée qui a pu se mettre en place tout au long de l'apprentissage, en dépit de l'injection du ligand DCZ (**Figure 49**, page 148), confirmant ainsi que ni l'injection à proprement parler, ni un éventuel effet non spécifique du ligand ne semble affecter de façon notable la performance des animaux. Les animaux du groupe DREADD présentent en revanche un profil différent avec un niveau de performance qui semble se dégrader progressivement à

mesure que de nouveaux changements sont introduits. Il semble donc que l'effet de la manipulation soit plus important lorsque le niveau d'incertitude augmente pour les animaux. Il nous reste à faire de nombreuses analyses, notamment histologiques, et à envisager des approches de modélisation pour mieux comprendre la nature de ce déficit mais en l'état nous pouvons conclure que l'inhibition des neurones de l'OFC qui sont connectés avec le MD est *suffisante* pour induire un déficit dans l'épreuve de bandit à trois bras. Des contrôles supplémentaires seraient nécessaires pour évaluer si cette manipulation présente également un caractère *nécessaire* (Figure 55).

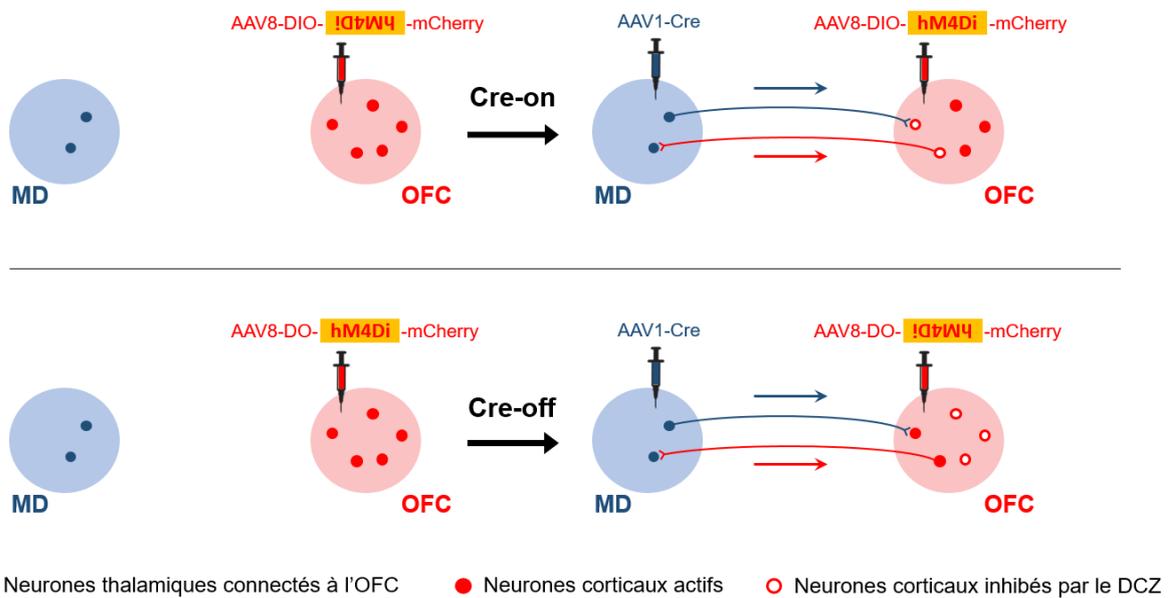


Figure 55. Condition de contrôle envisagée utilisant la stratégie Cre-off. Une condition contrôle supplémentaire viserait à inhiber uniquement les neurones de l'OFC qui ne sont pas connectés avec le MD à l'aide de techniques dites Cre OFF (Saunders & Sabatini, 2015) pour comparer l'impact fonctionnel avec la technique plus classique Cre ON à laquelle nous avons eu recours. Dans la stratégie Cre ON (haut), le transgène est par défaut silencieux car son cadre de lecture est inversé, la Cre recombinase rétablit donc le cadre de lecture pour autoriser l'expression. C'est exactement l'inverse pour la stratégie Cre OFF, la lecture est effective par défaut, sauf s'il y a action de la Cre recombinase.

Enfin, nous avons employé une approche de photométrie de fibre afin de mieux comprendre la contribution spécifique de l'OFC et du MD durant la prise de décision en milieu incertain et en particulier lors des phases d'exploitation et d'exploration. Pour ce faire, nous avons effectué des enregistrements simultanés de l'activité neuronale globale de l'OFC et du MD chez l'animal se comportant librement dans la tâche de bandit à trois bras. Comme mentionné précédemment, nous avons enregistré les animaux durant chaque session d'entraînement mais l'ensemble des analyses n'a pas encore été réalisé. Uniquement des résultats préliminaires ont été présentés dans ce manuscrit en s'intéressant dans un premier temps à deux événements spécifiques à

savoir l'appui sur le levier et le moment où la récompense est distribuée (ou non). À ce stade nous pouvons faire l'observation majeure que les signaux provenant de l'OFC et du MD semblent être de nature complètement différente pour ces deux évènements.

En effet, le signal dans l'OFC présente deux pics d'activation distincts dans la séance. Un premier pic centré sur le moment où l'animal appuie sur le levier Good suggérant une activité anticipatrice du futur choix, que ce choix soit ultérieurement récompensé ou non. Comme dit précédemment, ce signal fait penser à une *ramping activity* qui est classiquement retrouvée au niveau cortical (Narayanan, 2016). Un deuxième pic est observé cette fois-ci uniquement lorsque l'animal est récompensé de son choix. Il nous reste à clarifier si ce signal est lié au renforcement ou bien plus simplement à la consommation, indépendamment d'un processus d'apprentissage.

Un signal est également recueilli dans le MD lors de l'appui sur le levier mais il semble correspondre à une petite dépression, en totale opposition avec le signal observé dans l'OFC. Ensuite, lorsqu'une récompense est distribuée, un pic d'activation est constaté mais à un moment plus précoce que ce qui est observé dans l'OFC. Ce signal pourrait être corrélé au moment où la pastille alimentaire est délivrée qui entraîne un signal audible pour l'animal qui pourrait donc représenter dans le MD la signification de ce signal (voir section suivante). Encore une fois ce point pourra être clarifié avec l'analyse des séances de magazine training. De façon particulièrement intéressante, un pic d'activation est également observé dans le MD lors d'un choix non récompensé. Ce signal se distingue d'un signal observé lors d'un choix récompensé puisqu'il apparaît de façon plus tardive et semble se maintenir dans le temps. Une comparaison directe entre le signal observé dans l'OFC quand la récompense est obtenue et dans le MD quand la récompense est *non obtenue* est assez frappante quant à l'apparente similitude de ces signaux corticaux et thalamiques en réponse à des évènements opposés (**Figure 56**).

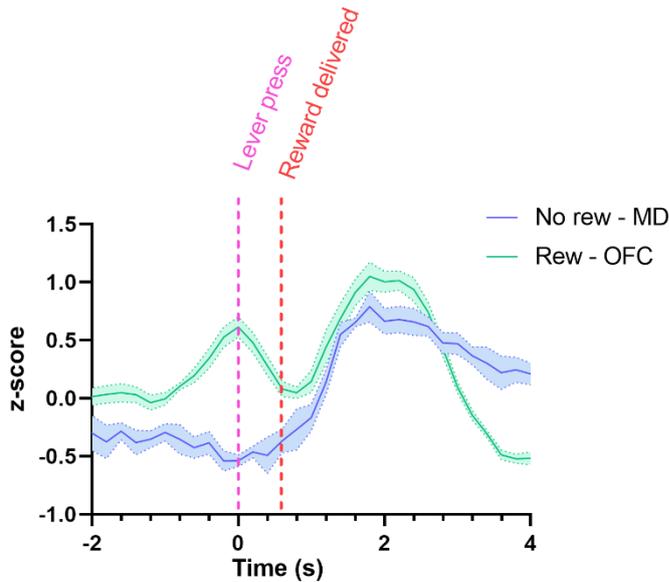


Figure 56. Signal cortical et thalamique observé lors d'un appui récompensé (OFC, vert) et non récompensé (MD, bleu). On peut noter la grande similitude des pics d'activité correspondant à la période où la récompense peut être distribuée.

Il est bien sûr délicat d'interpréter les résultats sans analyses solides mais nous pouvons émettre l'hypothèse que ce signal de « non-récompense » pourrait signifier une contribution importante du MD dans la capacité à tirer profit du feedback négatif lors d'un choix non récompensé, permettant ainsi au sujet d'identifier plus rapidement les options favorables dans un environnement dynamique (Chakraborty et al., 2016).

Évidemment, de nombreuses analyses supplémentaires sont à prévoir pour tirer pleinement parti des multiples enregistrements réalisés simultanément dans le MD et l'OFC chez un même animal. De multiples comparaisons sont à envisager comme notamment les appuis sur les leviers correspondant aux options défavorables et une comparaison directe des signaux observés selon que le sujet est engagé dans une phase d'exploration ou d'exploitation, sans même évoquer la dynamique de l'apprentissage (phase précoce *versus* phase tardive de l'apprentissage, pour évaluer l'impact de l'expertise du sujet). À ce titre, nous devons peut-être envisager différentes stratégies d'échantillonnage. Dans un premier temps nous avons cherché à moyenniser un grand nombre d'évènements (vingtaine d'appuis) pour extraire les grandes régularités mais il est possible que cette approche puisse résulter en une perte d'information spécifique liée à certains évènements, surtout avec une approche qui est déjà un corrélat « dégradé » de l'activité neuronale (Hart et al., 2022).

Pris dans leur ensemble, ces résultats soulignent donc qu'une coopération fonctionnelle étroite semble à l'œuvre entre l'OFC et le MD et soit de nature à faire progresser notre compréhension du fonctionnement d'un circuit thalamocortical complexe.

Contribution corticale et thalamique à la prédiction d'évènements

Durant ce travail doctoral, nous n'avons pas seulement abordé le rôle du MD dans la capacité à décider dans un environnement caractérisé par des contingences instrumentales incertaines mais nous avons aussi voulu évaluer son rôle dans la capacité à s'adapter à des changements relatifs aux contingences Pavloviennes. Cette approche était motivée non seulement par la volonté de mieux comprendre le rôle fonctionnel du MD dans différentes situations comportementales mais aussi par celle de mieux appréhender sa contribution spécifique dans un circuit dont le rôle de plusieurs éléments était déjà connu.

En effet, aussi bien la lésion de l'OFC que celle de l'une de ses afférences thalamiques principales, le thalamus submédian (Sub), produit un déficit spécifique et sévère dans la capacité à s'adapter à des changements du lien prédictif entre stimuli et les récompenses qui leur sont associées (Alcaraz et al., 2015; Ostlund & Balleine, 2007). Plus spécifiquement, l'OFC et le Sub ne sont pas requis pour l'acquisition initiale des contingences pavloviennes, mais sont indispensables pour permettre aux animaux de s'adapter lors du protocole de dégradation de la contingence Pavloviennne. Il nous a semblé pertinent d'examiner le rôle du MD dans la même épreuve comportementale afin d'essayer de mieux comprendre l'organisation fonctionnelle d'un circuit thalamocortical caractérisé par les convergences des projections thalamiques issues aussi bien du Sub que du MD au niveau de l'OFC (Alcaraz et al., 2016a; Murphy & Deutch, 2018). Pour cela nous avons eu recours à une approche lésionnelle en effectuant les lésions du MD aussi bien avant qu'après l'acquisition. Les résultats sont probants dans la mesure où les deux manipulations produisent exactement le même effet à savoir un déficit spécifique durant le test conduit en conditions d'extinction mais pas durant la phase de dégradation à proprement parler. Cela semble donc signifier que le développement d'une réponse adaptative n'est pas perturbé par la lésion du MD mais plutôt que les animaux ne semblent pas capables de maintenir la spécificité de cette réponse adaptative lorsque le feedback sensoriel de la récompense n'est plus disponible pour les animaux. Ceci constitue donc un élément de contraste avec l'effet résultant de lésions de l'OFC ou du Sub qui est plus drastique, puisque les animaux lésés ne peuvent pas développer de réponse adaptative durant la phase de dégradation (Alcaraz et al., 2015; Ostlund & Balleine, 2007) (**Table 1**).

	Acquisition	Dégradation	Test
OFC	+	-	-
Sub	+	-	-
MD	+	+	-

Table 1. Résumé de la contribution de l'OFC, du Sub et du MD au sein des différentes phases d'acquisition, de dégradation et de test final évaluées durant la procédure de dégradation des contingences pavloviennes.

Cette table résume la présence d'un déficit (-) ou non (+), consécutivement à une lésion de chaque structure pour ces trois phases.

Ces données permettent donc d'aborder la question de la contribution spécifique du MD dans ce circuit thalamocortical qui semble critique pour s'adapter à des changements de contingence Pavlovienne. Le rôle de l'OFC apparaît comme central pour de tels processus (Balleine et al., 2011; Delamater, 2007; Ostlund & Balleine, 2007), mais la nature de la contribution du thalamus est plus incertaine (Ostlund & Balleine, 2008; Pickens, 2008). Une interprétation parcimonieuse de ces résultats pourrait être de prêter au Sub un rôle majeur dans la capacité à mettre à jour certains éléments pertinents qui font partie d'une représentation globale sous le contrôle de l'OFC (Wolff et al., 2021; Wolff & Vann, 2019). Ainsi, le MD aurait ici un rôle distinct qui pourrait être lié à l'identification et au maintien de la règle, comme cela a été proposé dans d'autres situations expérimentales dans laquelle la stratégie des sujets est sous le contrôle de stimuli environnementaux (Mukherjee et al., 2021; Schmitt et al., 2017). Nous aurons l'occasion de revenir sur ce point mais on peut déjà envisager des contributions thalamiques qui sont donc davantage complémentaires que redondantes, ce qui alimente bien l'idée d'un haut potentiel intégrateur pour l'OFC (Banerjee et al., 2020; Groman et al., 2019; Wang & Kahnt, 2021) vers lequel convergent ces afférences thalamiques, en plus des nombreuses autres régions corticales et sous-corticales.

- **Architecture fonctionnelle des circuits thalamocorticaux**

Interactions fonctionnelles entre le MD et l'OFC

Collectivement, les résultats obtenus durant ce travail doctoral suggèrent donc l'existence d'un circuit thalamocortical entre l'OFC et le MD impliqué dans la prise de décision en milieu incertain, en se basant aussi bien sur l'utilisation d'indices environnementaux (Ostlund & Balleine, 2007; Alcaraz et al., 2015; Morceau et al., 2022) que de contingences instrumentales (Chapitre 3). Ces éléments enrichissent notre compréhension de la contribution fonctionnelle du MD aux fonctions préfrontales qui a été pour l'essentiel appréhendée en considérant le dmPFC (Alcaraz et al., 2018; Bolkan et al., 2017; Bradfield et al., 2013; Bruinsma et al., 2022; Cross et al., 2012; DeNicola et al., 2020; Marton et al., 2018; Mukherjee et al., 2021; Parnaudeau et al., 2013; Perry et al., 2021; Schmitt et al., 2017) alors même que ce n'est pas forcément la région qui est la plus richement innervée par le MD (Alcaraz et al., 2016a). Cette propriété fondamentale du MD d'influencer de multiples régions préfrontales du fait de ses projections thalamocorticales divergentes (Alcaraz et al., 2016a; Kuramoto et al., 2017) a été prise en compte à un stade assez précoce dans la littérature, avec l'idée que le MD pourrait participer aussi bien au traitement des contingences instrumentales que Pavloviennes, selon que l'on considère les connexions avec le dmPFC ou l'OFC (Ostlund & Balleine, 2008).

De fait, il y a relativement peu d'études disponibles qui ont essayé d'identifier la nature de la coopération fonctionnelle entre le MD et l'OFC, particulièrement si l'on se restreint aux processus liés à la prise de décision. De façon intéressante, chez le primate la déconnexion de l'OFC et du MD produit un déficit dans une épreuve de dévaluation (Browning et al., 2015), un résultat qui semble contraster avec des données antérieures de l'équipe chez le Rat où cette manipulation semble sans effet (Fresno et al., 2019). On peut remarquer que les paradigmes utilisés chez le primate et le rongeur diffèrent notablement en complexité, l'épreuve de dévaluation chez le rongeur faisant suite à une étape de discrimination de stimuli qui est peut-être plus à même d'engager les fonctions associées à l'OFC que ne l'est la version instrumentale plus classiquement utilisée chez le rongeur. Les interactions entre l'OFC et le MD ont néanmoins aussi été abordées dans un cadre en partie différent de celui de la prise de décision, en considérant le traitement des informations olfactives dans lequel le MD pourrait jouer un rôle de premier plan (Courtiol & Wilson, 2014, 2015). De façon intéressante, le couplage fonctionnel entre le MD et l'OFC semble augmenté lorsque le sujet doit faire un choix basé sur l'information olfactive (Courtiol & Wilson, 2016) même si la signification de ce couplage

fonctionnel pose question (Courtiol et al., 2019). L'ensemble de ces éléments nous conduit à considérer le fait que les interactions fonctionnelles entre OFC et MD sont vraisemblablement complexes, faisant intervenir aussi bien des projections directes que des connexions indirectes par le biais d'autres acteurs à même de réguler ce circuit.

Différents degrés de complexité de l'architecture thalamocorticale

Traditionnellement, les circuits thalamocorticaux sont souvent qualifiés de « boucle » en raison des riches connexions réciproques entre régions corticales et thalamiques qui définissent ces circuits (par exemple, Bhattacharya et al., 2021) mais il est entendu que l'on peut considérer que ces boucles sont ouvertes à plusieurs niveaux (Zikopoulos & Barbas, 2007). D'abord, nous l'avons assez largement évoqué, il y a des projections divergentes qui sont issues du MD pour contacter différentes aires préfrontales permettant d'informer simultanément ces différentes aires (Alcaraz et al., 2016a; Kuramoto et al., 2017), ce qui traduit vraisemblablement le fait que l'information pertinente n'est pas circonscrite à une boucle particulière. Ensuite, nous avons également abordé le cas des projections convergentes issues du MD et du Sub vers l'OFC. Assez souvent l'implication fonctionnelle de ces régions thalamiques peut sembler proche (Alcaraz et al., 2015; Morceau et al., 2022) mais elle peut aussi différer de façon drastique. C'est ce que nous avons observé dans l'épreuve de bandit où seul le MD semble jouer un rôle important. A l'inverse, nous avons déjà observé que c'est la déconnexion du Sub et non pas celle du MD avec l'OFC qui conduit à l'impossibilité de produire une réponse adaptative après inversion des contingences instrumentales (Fresno et al., 2019). Il y a donc de la synergie dans cette organisation avec des rôles complémentaires plutôt que redondants pour les différentes entrées thalamiques. Dans ces conditions, il est tentant de prêter au MD un rôle de relai transthalamique entre ces régions préfrontales (Hummos et al., 2022), un rôle qui ne pourrait échoir au Sub qui est uniquement connecté à l'OFC.

Un autre élément pouvant jouer un rôle dans ce circuit est le noyau réticulaire thalamique (TRN) qui est la source externe principale d'inhibition des noyaux thalamiques. Le TRN contribue en effet aux processus d'attention sélective et pourrait même avoir un rôle important dans ces processus cognitifs de haut niveau (Wolff & Vann, 2019). Ces éléments ayant déjà été largement discuté dans la **publication 1** (Wolff et al., 2021) nous ne reviendrons pas à nouveau dessus mais il est clair que c'est un élément de complexité fonctionnelle important puisqu'aussi

bien les voies thalamocorticales que corticothalamiques présentent un *branching* vers le TRN (Figure 57).

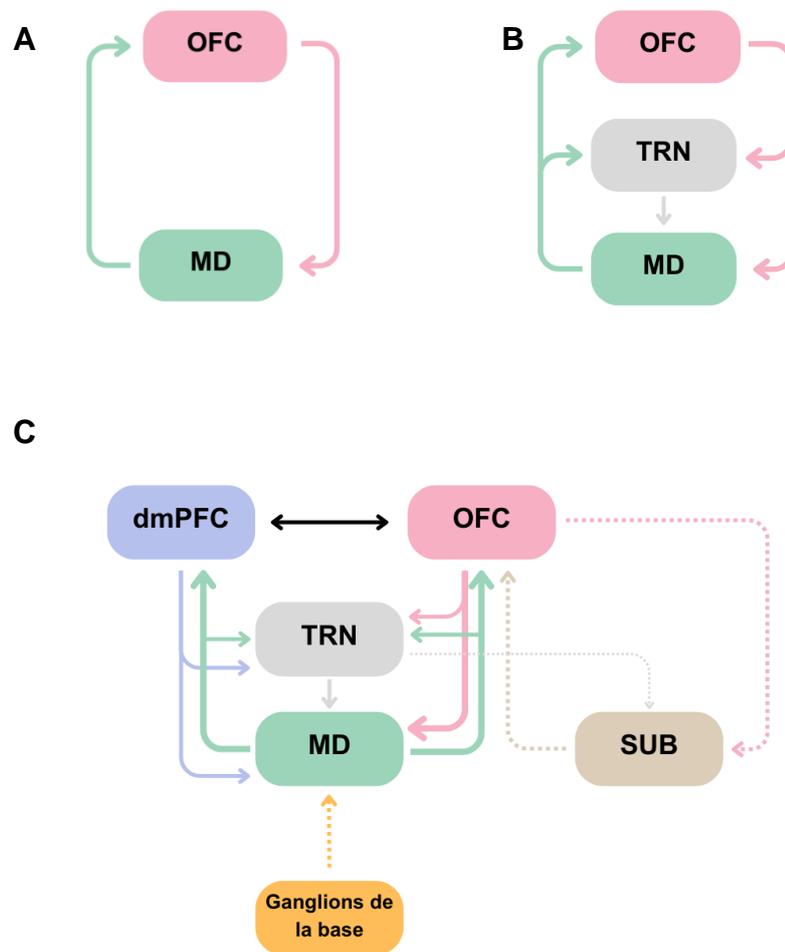


Figure 57. Différents degrés de complexité des circuits thalamocorticaux. La conception de ces circuits en simple boucle (A) est complexifiée en prenant en considération le *branching* vers le TRN (B). Si l'on considère les voies thalamocorticales aussi bien divergentes (du MD vers l'OFC et le dmPFC) que convergentes (du MD et du Sub vers l'OFC), ainsi que le lien privilégié du MD avec les ganglions de la base, la complexité du circuit dans lequel le MD pourrait jouer un rôle intégrateur majeur apparaît clairement (C). Bien sûr le rôle central du MD peut aussi se concevoir par les afférences spécifiques dont il fait l'objet et notamment par le fait qu'il est l'une des voies de sortie principales des ganglions de la base, un réseau de structure éminemment important pour le contrôle de l'action.

Le MD reçoit également des afférences des régions sous-corticales telles que les ganglions de la base qui est un circuit fondamental pour le contrôle de l'action dirigée donc il est vraisemblable que le rôle particulier du MD soit lié à cette connectivité singulière (Wolff, 2023 *In press*; Wolff & Halassa, 2023 *soumis*).

Un dernier élément de complexité porte sur la nature des neurones corticaux qui sont contactés par le MD. Selon la conception classique, les neurones thalamocorticaux vont en effet

majoritairement contacter des cellules corticales pyramidales (Usrey et al., 1999). Cette perspective classique a été remise en cause ces dernières années particulièrement pour les noyaux thalamiques de type HO et plus particulièrement le MD. En effet il a d'abord été démontré que les neurones du MD pouvaient aussi contacter directement des interneurons PV au sein de dmPFC (Delevich et al., 2015) avant d'avoir la confirmation que c'est bien une particularité du MD que de contacter une proportion importante d'interneurones alors que c'est plus minoritaire dans le cas de noyaux thalamiques relai de type FO (Mukherjee et al., 2021). Cette particularité permet de comprendre que le MD est donc capable d'exercer une influence importante sur les microcircuits préfrontaux (Schmitt et al., 2017). L'information n'est pas connue pour l'OFC mais nous avons pu observer grâce à l'approche reposant sur l'AAV1 antérograde et trans-synaptique (**Chapitre 3**) qu'une proportion importante de neurones de l'OFC contactés par le MD exprime bien la parvalbumine (PV) (**Figure 58**), à l'instar de ce qui a été rapporté dans le mPFC. L'importance fonctionnelle de cette observation n'a pas encore été évaluée.

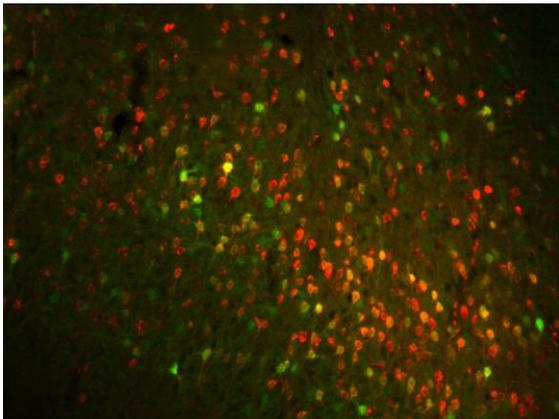


Figure 58. Double-marquage réalisé au sein de l'OFC chez les animaux ayant fait l'objet de l'approche de déconnexion fonctionnelle. Une proportion importante (entre 20 et 30% selon des comptages semi-quantitatifs préliminaires) de neurones corticaux expriment aussi bien le mCherry que la PV, permettant de démontrer que les projections du MD contactent des interneurons PV dans l'OFC.

Prises dans leur ensemble, ces considérations relatives à la complexité de l'organisation de l'architecture thalamocorticale nourrissent donc des perspectives importantes pour ce travail, au moment de conclure ce document.

- **Perspectives**

Les perspectives immédiates de ce travail ont déjà été largement esquissées. Bien évidemment un travail d'analyse approfondi de nos données recueillies avec l'approche de photométrie de fibre est indispensable pour évaluer la dynamique d'activation qui opère entre régions corticales et thalamiques durant les phases d'exploitation et d'exploration. Nous avons pu mettre en place des routines d'analyse programmées sous Python et nous devrions maintenant être en mesure de capitaliser cet effort en considérant les séquences d'évènements et les comparaisons qui nous semblent les plus pertinentes. Bien sûr, la question de l'échantillonnage reste une problématique centrale entre la nécessité de moyenniser assez d'évènements pour extraire de la régularité mais avec le risque de perdre de l'information spécifique. De combien d'essais ont réellement besoin les animaux pour s'adapter à un changement ? La réponse à cette question varie en fonction du niveau de l'apprentissage mais aussi, nous l'avons évoqué, en fonction des individus. Il nous sera utile de pouvoir encore mieux caractériser le type de stratégie utilisée par différents individus de façon plus fine, par blocs d'essais.

Ensuite, les approches de modélisation mentionnées précédemment doivent être poursuivies pour clarifier les stratégies employées par les animaux dans les différentes versions de la tâche et répondre à nos hypothèses concernant l'influence de l'apprentissage initial sur la façon dont les animaux prennent des décisions en milieu incertain. Peut-on envisager des stratégies de type *model-based* ou *model-free* selon le niveau d'incertitude globale de l'épreuve, à l'instar de ce qui est rapporté chez l'humain (Behrens et al., 2007) ? Ces approches de modélisation seraient bien entendu également précieuses pour mieux comprendre l'impact fonctionnel des différentes interventions que nous avons réalisé afin de mieux relier la stratégie comportementale à ses bases neurales. Là encore, nous souhaitons mieux appréhender les différences interindividuelles présentes au sein de nos populations d'animaux qui pourraient remettre en question nos critères de performance fixés et également nous permettre d'étudier les fondements neuronaux de ces différences.

Enfin, il nous serait utile d'affiner les éléments cruciaux qui sont échangés entre l'OFC et le MD pour prendre une décision en milieu incertain. L'approche que nous avons employée interdit de fait l'ensemble des échanges entre ces deux structures. Nos données indiquent ainsi un rôle du circuit OFC-MD dans son ensemble au sein de notre tâche mais qu'en est-il de la contribution spécifique des voies OFC→MD et MD→OFC ? Pour dissocier (ou établir) la contribution fonctionnelle spécifique des voies thalamocorticales et corticothalamiques nous

envisageons de recourir à une approche préalablement utilisée par l'équipe pour inhiber de façon transitoire et sélective chacune de ces voies (Alcaraz et al., 2018; **publication 3**, Morceau et al., 2019). Il serait également utile de manipuler plus sélectivement les voies thalamocorticales pour agir de façon distincte sur les cellules pyramidales ou les interneurons de l'OFC puisque finalement, l'effet net d'une approche « globale » ciblant l'ensemble de ces populations neuronales n'est pas évident. En complément du travail déjà accompli, nous pensons que ces expériences pourraient nous permettre d'affiner notre compréhension d'un circuit fonctionnel décidemment complexe.

CONCLUSIONS

Pour conclure, nous pensons avoir recueilli un ensemble de données convergentes qui permettent d'établir un rôle important du MD dans la prise de décision en milieu incertain, aussi bien dans la capacité à s'adapter à des changements de la valeur prédictive des indices environnementaux qu'à des variations du lien causal entre les actions disponibles et les événements qui leur sont associés. Ce rôle peut se concevoir dans le cadre d'interactions fonctionnelles avec l'OFC. Ces données permettent donc d'élargir le spectre fonctionnel du MD dont la contribution avait jusqu'alors surtout été envisagée en interaction avec le dmPFC. À ce titre, le MD se présente donc bien comme un lien trans-thalamique essentiel pour les régions préfrontales (Sherman, 2016; Hummos et al., 2022). Nous confirmons donc que le MD apparaît comme un partenaire privilégié pour l'ensemble du cortex préfrontal et il est donc vraisemblable qu'il participe de façon décisive à la formation et la mise à jour des représentations corticales qui permettent au sujet d'élaborer des stratégies de réponses flexibles (Wolff & Vann, 2019; Wolff et al., 2021; Wolff, 2023 *In Press*; Wolff et Halassa, 2023 *Soumis*). Bien entendu cette contribution n'est pas exclusive et doit se concevoir dans le cadre d'un circuit complexe dans lequel l'OFC joue assurément un rôle central et qui est soumis à de multiples influences neuromodulatrices dont l'importance fonctionnelle commence à émerger (Cerpa et al., 2023; Sadacca et al., 2017).

Il est assez frappant de constater la grande similarité des données obtenues chez le rongeur et le primate humain et non humain. C'est véritablement une caractéristique importante de ces circuits thalamocorticaux dont les principes fonctionnels semblent largement conservés (Pergola et al., 2018; Wolff & Vann, 2019; Wolff & Halassa, 2023 *Soumis*). Il y a donc une valeur translationnelle importante à mieux comprendre le fonctionnement de ces circuits, avec une pertinence avérée pour de nombreux troubles mentaux (Huang et al., 2019; Parnaudeau et al., 2018; Wolff & Halassa, 2023 *Soumis*). Plutôt que de relier des pathologies complexes dans leur globalité à un circuit discret, il semble dans cette perspective plus pertinent de considérer des traits particuliers, qui peuvent se retrouver dans différentes conditions. Le lien entre prise de décision adaptée/inadaptée et le fonctionnement des circuits thalamo-préfrontaux constitue ainsi une piste prometteuse en ce sens, particulièrement en usant d'approches comportementales à haute valeur translationnelle comme c'est le cas pour les épreuves de bandit (Addicott et al., 2017).

RÉFÉRENCES

- Adams, C. D., & Dickinson, A. (1981). Instrumental Responding following Reinforcer Devaluation. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B*, 33(2b), 109–121. <https://doi.org/10.1080/14640748108400816>
- Addicott, M. A., Pearson, J. M., Sweitzer, M. M., Barack, D. L., & Platt, M. L. (2017). A Primer on Foraging and the Explore/Exploit Trade-Off for Psychiatry Research. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 42(10), 1931–1939. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.108>
- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *The Behavioral and Brain Sciences*, 22(3), 425–444; discussion 444–489.
- Aggleton, J. P., & Mishkin, M. (1983). Memory impairments following restricted medial thalamic lesions in monkeys. *Experimental Brain Research*, 52(2), 199–209. <https://doi.org/10.1007/BF00236628>
- Aggleton, J. P., & Nelson, A. J. D. (2015). Why do lesions in the rodent anterior thalamic nuclei cause such severe spatial deficits? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 54, 131–144. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.08.013>
- Alcaraz, F., Fresno, V., Marchand, A. R., Kremer, E. J., Coutureau, E., & Wolff, M. (2018). Thalamocortical and corticothalamic pathways differentially contribute to goal-directed behaviors in the rat. *ELife*, 7, e32517. <https://doi.org/10.7554/eLife.32517>
- Alcaraz, F., Marchand, A. R., Courtand, G., Coutureau, E., & Wolff, M. (2016a). Parallel inputs from the mediodorsal thalamus to the prefrontal cortex in the rat. *Eur J Neurosci*, 44(3), 1972–1986. <https://doi.org/10.1111/ejn.13316>
- Alcaraz, F., Marchand, A. R., Vidal, E., Guillou, A., Faugère, A., Coutureau, E., & Wolff, M. (2015). Flexible Use of Predictive Cues beyond the Orbitofrontal Cortex: Role of the Submedial Thalamic Nucleus. *The Journal of Neuroscience*, 35(38), 13183–13193. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1237-15.2015>
- Alcaraz, F., Naneix, F., Desfosses, E., Marchand, A. R., Wolff, M., & Coutureau, E. (2016b). Dissociable effects of anterior and mediodorsal thalamic lesions on spatial goal-directed behavior. *Brain Structure & Function*, 221(1), 79–89. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0893-7>
- Alexander, L., Clarke, H. F., & Roberts, A. C. (2019). A Focus on the Functions of Area 25. *Brain Sciences*, 9(6), 129. <https://doi.org/10.3390/brainsci9060129>
- Amin, E., Wright, N., Poirier, G. L., Thomas, K. L., Erichsen, J. T., & Aggleton, J. P. (2010). Selective lamina dysregulation in granular retrosplenial cortex (area 29) after anterior thalamic lesions: An in situ hybridization and trans-neuronal tracing study in rats. *Neuroscience*, 169(3), 1255–1267. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.05.055>
- Arcelli, P., Frassoni, C., Regondi, M. C., De Biasi, S., & Spreafico, R. (1997). GABAergic neurons in mammalian thalamus: A marker of thalamic complexity? *Brain Research Bulletin*, 42(1), 27–37. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(96\)00107-4](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(96)00107-4)
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working Memory. In G. H. Bower (Ed.), *Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 8, pp. 47–89). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60452-1](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60452-1)

- Balleine, B. W., & Dickinson, A. (1998). Goal-directed instrumental action: Contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology*, *37*(4–5), 407–419. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(98\)00033-1](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(98)00033-1)
- Balleine, B. W., Leung, B. K., & Ostlund, S. B. (2011). The orbitofrontal cortex, predicted value, and choice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1239*(1), 43–50. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06270.x>
- Balleine, B. W., & Ostlund, S. B. (2007). Still at the Choice-Point: Action Selection and Initiation in Instrumental Conditioning. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1104*(1), 147–171. <https://doi.org/10.1196/annals.1390.006>
- Banerjee, A., Parente, G., Teutsch, J., Lewis, C., Voigt, F. F., & Helmchen, F. (2020). Value-guided remapping of sensory cortex by lateral orbitofrontal cortex. *Nature*, *585*(7824), 245–250. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2704-z>
- Barbas, H., García-Cabezas, M. Á., & Zikopoulos, B. (2013). Frontal-thalamic circuits associated with language. *Brain and Language*, *126*(1), 49–61. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.10.001>
- Barker, J., Torregrossa, M., & Taylor, J. (2013). Bidirectional modulation of infralimbic dopamine D1 and D2 receptor activity regulates flexible reward seeking. *Frontiers in Neuroscience*, *7*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2013.00126>
- Barreiros, I. V., Ishii, H., Walton, M. E., & Panayi, M. C. (2021). Defining an Orbitofrontal Compass: Functional and Anatomical Heterogeneity Across Anterior–Posterior and Medial–Lateral Axes. *Behavioral Neuroscience*, *135*(2), 165–173. <https://doi.org/10.1037/bne0000442>
- Barreiros, I. V., Panayi, M. C., & Walton, M. E. (2021). Organization of afferents along the anterior-posterior and medial-lateral axes of the rat orbitofrontal cortex. *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.02.017>
- Basilis Zikopoulos, & Helen Barbas. (2007). Circuits for Multisensory Integration and Attentional Modulation Through the Prefrontal Cortex and the Thalamic Reticular Nucleus in Primates. *Reviews in the Neurosciences*, *18*(6), 417–438. <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.2007.18.6.417>
- Baxter, M. (2013). Mediodorsal thalamus and cognition in non-human primates. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *7*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsys.2013.00038>
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, *50*(1–3), 7–15. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(94\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0010-0277(94)90018-3)
- 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*(2), 490–509. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.002>
- Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., Walton, M. E., & Rushworth, M. F. S. (2007). Learning the value of information in an uncertain world. *Nature Neuroscience*, *10*(9), Article 9. <https://doi.org/10.1038/nn1954>
- Bhattacharya, S., Cauchois, M. B. L., Iglesias, P. A., & Chen, Z. S. (2021). The impact of a closed-loop thalamocortical model on the spatiotemporal dynamics of cortical and thalamic traveling waves. *Scientific Reports*, *11*, 14359. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93618-6>

- Birrell, J. M., & Brown, V. J. (2000). Medial Frontal Cortex Mediates Perceptual Attentional Set Shifting in the Rat. *The Journal of Neuroscience*, *20*(11), 4320–4324. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-11-04320.2000>
- Blanchard, T. C., & Gershman, S. J. (2018). Pure Correlates of Exploration and Exploitation in the Human Brain. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, *18*(1), 117–126. <https://doi.org/10.3758/s13415-017-0556-2>
- Bolkan, S. S., Stujenske, J. M., Parnaudeau, S., Spellman, T. J., Rauffenbart, C., Abbas, A. I., Harris, A. Z., Gordon, J. A., & Kellendonk, C. (2017). Thalamic projections sustain prefrontal activity during working memory maintenance. *Nature Neuroscience*, *20*(7), 987–996. <https://doi.org/10.1038/nn.4568>
- Boogert, N. J., Madden, J. R., Morand-Ferron, J., & Thornton, A. (2018). Measuring and understanding individual differences in cognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *373*(1756), 20170280. <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0280>
- Boorman, E. D., Witkowski, P. P., Zhang, Y., & Park, S. A. (2021). The orbital frontal cortex, task structure, and inference. *Behavioral Neuroscience*, *135*(2), 291–300. <https://doi.org/10.1037/bne0000465>
- Boretius, S., Kasper, L., Tammer, R., Michaelis, T., & Frahm, J. (2009). MRI of cellular layers in mouse brain in vivo. *NeuroImage*, *47*(4), 1252–1260. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.095>
- Botterill, J. J., Khlaifia, A., Walters, B. J., Brimble, M. A., Scharfman, H. E., & Arruda-Carvalho, M. (2021). Off-Target Expression of Cre-Dependent Adeno-Associated Viruses in Wild-Type C57BL/6J Mice. *ENeuro*, *8*(6), ENEURO.0363-21.2021. <https://doi.org/10.1523/ENeuro.0363-21.2021>
- Boulougouris, V., Dalley, J. W., & Robbins, T. W. (2007). Effects of orbitofrontal, infralimbic and prelimbic cortical lesions on serial spatial reversal learning in the rat. *Behavioural Brain Research*, *179*(2), 219–228. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.02.005>
- Bouwmeester, H., Smits, K., & Van Ree, J. M. (2002). Neonatal development of projections to the basolateral amygdala from prefrontal and thalamic structures in rat. *Journal of Comparative Neurology*, *450*(3), 241–255. <https://doi.org/10.1002/cne.10321>
- Bradfield, L. A., & Hart, G. (2020). Rodent medial and lateral orbitofrontal cortices represent unique components of cognitive maps of task space. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *108*, 287–294. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.11.009>
- Bradfield, L., Hart, G., & Balleine, B. (2013). The role of the anterior, mediodorsal, and parafascicular thalamus in instrumental conditioning. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *7*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsys.2013.00051>
- Bridle, J. S. (1990). Training Stochastic Model Recognition Algorithms as Networks can Lead to Maximum Mutual Information Estimation of Parameters. *Advances in Neural Information Processing Systems 2 (NIPS 1989)*
- Browning, P. G. F., Chakraborty, S., & Mitchell, A. S. (2015). Evidence for Mediodorsal Thalamus and Prefrontal Cortex Interactions during Cognition in Macaques. *Cerebral Cortex*, *25*(11), 4519–4534. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv093>
- Brodman, K. (1909). Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. <https://wellcomecollection.org/works/vrnkkxtj>

- Bruinsma, B., Pattij, T., & Mansvelder, H. D. (2022). Prefrontal cortical to mediodorsal thalamus projection neurons regulate post-error adaptive control of behavior. *ENeuro*. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0254-22.2022>
- Butter, C. M., Mishkin, M., & Rosvold, H. E. (1963). Conditioning and extinction of a food-rewarded response after selective ablations of frontal cortex in rhesus monkeys. *Experimental Neurology*, *7*(1), 65–75. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(63\)90094-3](https://doi.org/10.1016/0014-4886(63)90094-3)
- Carrera, E., & Tononi, G. (2014). Diaschisis: Past, present, future. *Brain: A Journal of Neurology*, *137*(Pt 9), 2408–2422. <https://doi.org/10.1093/brain/awu101>
- Cerpa, J. C., Piccin, A., Dehove, M., Lavigne, M., Kremer, E. J., Wolff, M., Parkes, S. L., & Coutureau, E. (2023). Inhibition of noradrenergic signalling in rodent orbitofrontal cortex impairs the updating of goal-directed actions. *ELife*, *12*, e81623. <https://doi.org/10.7554/eLife.81623>
- Chakraborty, S., Kolling, N., Walton, M. E., & Mitchell, A. S. (2016). Critical role for the mediodorsal thalamus in permitting rapid reward-guided updating in stochastic reward environments. *ELife*, *5*. <https://doi.org/10.7554/eLife.13588>
- Chakraborty, S., Ouhaz, Z., Mason, S., & Mitchell, A. S. (2019). Macaque parvocellular mediodorsal thalamus: Dissociable contributions to learning and adaptive decision-making. *The European Journal of Neuroscience*, *49*(8), 1041–1054. <https://doi.org/10.1111/ejn.14078>
- Challis, R. C., Ravindra Kumar, S., Chen, X., Goertsen, D., Coughlin, G. M., Hori, A. M., Chuapoco, M. R., Otis, T. S., Miles, T. F., & Gradinaru, V. (2022). Adeno-Associated Virus Toolkit to Target Diverse Brain Cells. *Annual Review of Neuroscience*, *45*(1), 447–469. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-111020-100834>
- Chase, E. A., Tait, D. S., & Brown, V. J. (2012). Lesions of the orbital prefrontal cortex impair the formation of attentional set in rats. *The European Journal of Neuroscience*, *36*(3), 2368–2375. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08141.x>
- Chudasama, Y., Passetti, F., Rhodes, S. E. V., Lopian, D., Desai, A., & Robbins, T. W. (2003). Dissociable aspects of performance on the 5-choice serial reaction time task following lesions of the dorsal anterior cingulate, infralimbic and orbitofrontal cortex in the rat: Differential effects on selectivity, impulsivity and compulsivity. *Behavioural Brain Research*, *146*(1), 105–119. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.020>
- Chudasama, Y., & Robbins, T. W. (2003). Dissociable Contributions of the Orbitofrontal and Infralimbic Cortex to Pavlovian Autoshaping and Discrimination Reversal Learning: Further Evidence for the Functional Heterogeneity of the Rodent Frontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, *23*(25), 8771–8780. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-25-08771.2003>
- Cinotti, F., Fresno, V., Aklil, N., Coutureau, E., Girard, B., Marchand, A. R., & Khamassi, M. (2019). Dopamine blockade impairs the exploration-exploitation trade-off in rats. *Scientific Reports*, *9*(1), 6770. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43245-z>
- Clarke, H. F., Robbins, T. W., & Roberts, A. C. (2008). Lesions of the Medial Striatum in Monkeys Produce Perseverative Impairments during Reversal Learning Similar to Those Produced by Lesions of the Orbitofrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, *28*(43), 10972–10982. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1521-08.2008>
- Cohen, J. D., McClure, S. M., & Yu, A. J. (2007). Should I stay or should I go? How the human brain manages the trade-off between exploitation and exploration. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *362*(1481), 933–942. <https://doi.org/10.1098/rstb.2007.2098>

- Colby, J. J., & Smith, N. F. (1977). The effect of three procedures for eliminating a conditioned taste aversion in the rat. *Learning and Motivation*, 8, 404–413. [https://doi.org/10.1016/0023-9690\(77\)90060-1](https://doi.org/10.1016/0023-9690(77)90060-1)
- Collins, A. G. E., & Shenhav, A. (2022). Advances in modeling learning and decision-making in neuroscience. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 47(1), 104–118. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01126-y>
- Colwill, R. M., & Rescorla, R. A. (1985). Postconditioning devaluation of a reinforcer affects instrumental responding. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 11, 120–132. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.11.1.120>
- Condé, F., Lund, J. S., Jacobowitz, D. M., Baimbridge, K. G., & Lewis, D. A. (1994). Local circuit neurons immunoreactive for calretinin, calbindin D-28k or parvalbumin in monkey prefrontal cortex: Distribution and morphology. *Journal of Comparative Neurology*, 341(1), 95–116. <https://doi.org/10.1002/cne.903410109>
- Corbit, L. H., & Balleine, B. W. (2003). The role of prelimbic cortex in instrumental conditioning. *Behavioural Brain Research*, 146(1–2), 145–157. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.023>
- Corbit, L. H., & Janak, P. H. (2010). Posterior dorsomedial striatum is critical for both selective instrumental and Pavlovian reward learning. *The European Journal of Neuroscience*, 31(7), 1312–1321. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07153.x>
- Corbit, L. H., Muir, J. L., & Balleine, B. W. (2003). Lesions of mediodorsal thalamus and anterior thalamic nuclei produce dissociable effects on instrumental conditioning in rats. *The European Journal of Neuroscience*, 18(5), 1286–1294. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02833.x>
- Corcus, A., & Pannequin, F. (2011). Neuroeconomics, decision-making and rationality. *Économie et Institutions*, 16, Article 16. <https://doi.org/10.4000/ei.74>
- Costa, V. D., & Averbeck, B. B. (2020). Primate Orbitofrontal Cortex Codes Information Relevant for Managing Explore-Exploit Tradeoffs. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 40(12), 2553–2561. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2355-19.2020>
- Costa, V. D., Mitz, A. R., & Averbeck, B. B. (2019). Subcortical Substrates of Explore-Exploit Decisions in Primates. *Neuron*, 103(3), 533-545.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.017>
- Courtial, E., Neiman, M., Fleming, G., Teixeira, C. M., & Wilson, D. A. (2019). A specific olfactory cortico-thalamic pathway contributing to sampling performance during odor reversal learning. *Brain Structure & Function*, 224(2), 961–971. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1807-x>
- Courtial, E., & Wilson, D. A. (2014). Thalamic olfaction: Characterizing odor processing in the mediodorsal thalamus of the rat. *Journal of Neurophysiology*, 111(6), 1274–1285. <https://doi.org/10.1152/jn.00741.2013>
- Courtial, E., & Wilson, D. A. (2015). The olfactory thalamus: Unanswered questions about the role of the mediodorsal thalamic nucleus in olfaction. *Frontiers in Neural Circuits*, 9. <https://doi.org/10.3389/fncir.2015.00049>
- Courtial, E., & Wilson, D. A. (2016). Neural Representation of Odor-Guided Behavior in the Rat Olfactory Thalamus. *The Journal of Neuroscience*, 36(22), 5946–5960. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0533-16.2016>

- Coutureau, E., Esclassan, F., Scala, G. D., & Marchand, A. R. (2012). The Role of the Rat Medial Prefrontal Cortex in Adapting to Changes in Instrumental Contingency. *PLOS ONE*, 7(4), e33302. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033302>
- Coutureau, E., & Killcross, S. (2003). Inactivation of the infralimbic prefrontal cortex reinstates goal-directed responding in overtrained rats. *Behavioural Brain Research*, 146(1–2), 167–174. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.025>
- Coutureau, E., Marchand, A. R., & Di Scala, G. (2009). Goal-directed responding is sensitive to lesions to the prelimbic cortex or basolateral nucleus of the amygdala but not to their disconnection. *Behavioral Neuroscience*, 123(2), 443–448. <https://doi.org/10.1037/a0014818>
- Coutureau, E., & Parkes, S. L. (2018). Chapter 8—Cortical Determinants of Goal-Directed Behavior. In R. Morris, A. Bornstein, & A. Shenhav (Eds.), *Goal-Directed Decision Making* (pp. 179–197). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812098-9.00008-5>
- Cowan, N. (2014). Working Memory Underpins Cognitive Development, Learning, and Education. *Educational Psychology Review*, 26(2), 197–223. <https://doi.org/10.1007/s10648-013-9246-y>
- Cross, L., Brown, M. W., Aggleton, J. P., & Warburton, E. C. (2012). The medial dorsal thalamic nucleus and the medial prefrontal cortex of the rat function together to support associative recognition and recency but not item recognition. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 20(1), 41–50. <https://doi.org/10.1101/lm.028266.112>
- Daw, N. D., & Dayan, P. (2014). The algorithmic anatomy of model-based evaluation. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1655), 20130478. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0478>
- Daw, N. D., Niv, Y., & Dayan, P. (2005). Uncertainty-based competition between prefrontal and dorsolateral striatal systems for behavioral control. *Nature Neuroscience*, 8(12), 1704–1711. <https://doi.org/10.1038/nn1560>
- Daw, N. D., O’Doherty, J. P., Dayan, P., Seymour, B., & Dolan, R. J. (2006). Cortical substrates for exploratory decisions in humans. *Nature*, 441(7095), 876–879. <https://doi.org/10.1038/nature04766>
- de Wit, S., & Dickinson, A. (2009). Associative theories of goal-directed behaviour: A case for animal–human translational models. *Psychological Research*, 73(4), 463–476. <https://doi.org/10.1007/s00426-009-0230-6>
- Delamater, A. R. (1995). Outcome-selective effects of intertrial reinforcement in a Pavlovian appetitive conditioning paradigm with rats. *Animal Learning & Behavior*, 23(1), 31–39. <https://doi.org/10.3758/BF03198013>
- Delamater, A. R. (2007). The Role of the Orbitofrontal Cortex in Sensory-Specific Encoding of Associations in Pavlovian and Instrumental Conditioning. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121(1), 152–173. <https://doi.org/10.1196/annals.1401.030>
- Delevich, K., Tucciarone, J., Huang, Z. J., & Li, B. (2015). The mediodorsal thalamus drives feedforward inhibition in the anterior cingulate cortex via parvalbumin interneurons. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(14), 5743–5753. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4565-14.2015>
- DeNicola, A. L., Park, M.-Y., Crowe, D. A., MacDonald, A. W., & Chafee, M. V. (2020). Differential Roles of Mediodorsal Nucleus of the Thalamus and Prefrontal Cortex in Decision-Making and State

- Representation in a Cognitive Control Task Measuring Deficits in Schizophrenia. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 40(8), 1650–1667. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1703-19.2020>
- Dennison, J. B., Sazhin, D., & Smith, D. V. (2022). Decision neuroscience and neuroeconomics: Recent progress and ongoing challenges. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Cognitive Science*, 13(3), e1589. <https://doi.org/10.1002/wcs.1589>
- Dias, R., Robbins, T. W., & Roberts, A. C. (1997). Dissociable forms of inhibitory control within prefrontal cortex with an analog of the Wisconsin Card Sort Test: Restriction to novel situations and independence from “on-line” processing. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 17(23), 9285–9297. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-23-09285.1997>
- Dickinson, A., & Balleine, B. (1994). Motivational control of goal-directed action. *Animal Learning & Behavior*, 22, 1–18. <https://doi.org/10.3758/BF03199951>
- Domenech, P., Rheims, S., & Koechlin, E. (2020). Neural mechanisms resolving exploitation-exploration dilemmas in the medial prefrontal cortex. *Science (New York, N.Y.)*, 369(6507), eabb0184. <https://doi.org/10.1126/science.abb0184>
- Donoso, M., Collins, A. G. E., & Koechlin, E. (2014). Human cognition. Foundations of human reasoning in the prefrontal cortex. *Science (New York, N.Y.)*, 344(6191), 1481–1486. <https://doi.org/10.1126/science.1252254>
- Drummond, N., & Niv, Y. (2020). Model-based decision making and model-free learning. *Current Biology*, 30(15), R860–R865. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.051>
- Dudchenko, P. A. (2001). How do animals actually solve the T maze? *Behavioral Neuroscience*, 115(4), 850–860. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.115.4.850>
- Dupire, A., Kant, P., Mons, N., Marchand, A. R., Coutureau, E., Dalrymple-Alford, J., & Wolff, M. (2013). A role for anterior thalamic nuclei in affective cognition: Interaction with environmental conditions. *Hippocampus*, 23(5), 392–404. <https://doi.org/10.1002/hipo.22098>
- Eagle, D. M., Baunez, C., Hutcheson, D. M., Lehmann, O., Shah, A. P., & Robbins, T. W. (2008). Stop-signal reaction-time task performance: Role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 18(1), 178–188. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm044>
- Faraut, M. C. M., Procyk, E., & Wilson, C. R. E. (2016). Learning to learn about uncertain feedback. *Learning & Memory*, 23(2), 90–98. <https://doi.org/10.1101/lm.039768.115>
- Fellows, L. K., & Farah, M. J. (2003). Ventromedial frontal cortex mediates affective shifting in humans: Evidence from a reversal learning paradigm. *Brain: A Journal of Neurology*, 126(Pt 8), 1830–1837. <https://doi.org/10.1093/brain/awg180>
- Fisher, H., Pajser, A., & Pickens, C. L. (2019). Pre-training inactivation of basolateral amygdala and mediodorsal thalamus, but not orbitofrontal cortex or prelimbic cortex, impairs devaluation in a multiple-response/multiple-reinforcer cued operant task. *Behavioural Brain Research*, 112159. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112159>
- Fiuzat, E. C., Rhodes, S. E. V., & Murray, E. A. (2017). The Role of Orbitofrontal–Amygdala Interactions in Updating Action–Outcome Valuations in Macaques. *The Journal of Neuroscience*, 37(9), 2463–2470. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1839-16.2017>

- Franklin, K. B. J., & Paxinos, G. (2019). *Paxinos and Franklin's the Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates, Compact: The Coronal Plates and Diagrams*. Academic Press.
- Fresno, V., Parkes, S. L., Faugère, A., Coutureau, E., & Wolff, M. (2019). A thalamocortical circuit for updating action-outcome associations. *ELife*, *8*, e46187. <https://doi.org/10.7554/eLife.46187>
- Friedman, N. P., & Robbins, T. W. (2022). The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *47*(1), 72–89. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01132-0>
- Gabbott, P. L. A., Warner, T. A., Jays, P. R. L., Salway, P., & Busby, S. J. (2005). Prefrontal cortex in the rat: Projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers. *The Journal of Comparative Neurology*, *492*(2), 145–177. <https://doi.org/10.1002/cne.20738>
- Georgescu, I. A., Popa, D., & Zagrean, L. (2020). The Anatomical and Functional Heterogeneity of the Mediodorsal Thalamus. *Brain Sciences*, *10*(9), Article 9. <https://doi.org/10.3390/brainsci10090624>
- Gerardo, C.-M., & Manuel, M.-M. V. (2020). The thalamic reticular nucleus: A common nucleus of neuropsychiatric diseases and deep brain stimulation. *Journal of Clinical Neuroscience*, *73*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.01.061>
- Goldman-Rakic, P. S., & Porrino, L. J. (1985). The primate mediodorsal (MD) nucleus and its projection to the frontal lobe. *The Journal of Comparative Neurology*, *242*(4), 535–560. <https://doi.org/10.1002/cne.902420406>
- Gomez, J. L., Bonaventura, J., Lesniak, W., Mathews, W. B., Sysa-Shah, P., Rodriguez, L. A., Ellis, R. J., Richie, C. T., Harvey, B. K., Dannals, R. F., Pomper, M. G., Bonci, A., & Michaelides, M. (2017). Chemogenetics revealed: DREADD occupancy and activation via converted clozapine. *Science* (New York, N.Y.), *357*(6350), 503–507. <https://doi.org/10.1126/science.aan2475>
- Gourley, S. L., Olevska, A., Zimmermann, K. S., Ressler, K. J., DiLeone, R. J., & Taylor, J. R. (2013). The orbitofrontal cortex regulates outcome-based decision-making via the lateral striatum. *The European Journal of Neuroscience*, *38*(3), 10.1111/ejn.12239. <https://doi.org/10.1111/ejn.12239>
- Graybiel, A. M. (2008). Habits, rituals, and the evaluative brain. *Annual Review of Neuroscience*, *31*, 359–387. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112851>
- Gremel, C. M., Chancey, J. H., Atwood, B. K., Luo, G., Neve, R., Ramakrishnan, C., Deisseroth, K., Lovinger, D. M., & Costa, R. M. (2016). Endocannabinoid Modulation of Orbitostriatal Circuits Gates Habit Formation. *Neuron*, *90*(6), 1312–1324. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.04.043>
- Gremel, C. M., & Costa, R. M. (2013). Orbitofrontal and striatal circuits dynamically encode the shift between goal-directed and habitual actions. *Nature Communications*, *4*, 2264. <https://doi.org/10.1038/ncomms3264>
- Groenewegen, H. J. (1988). Organization of the afferent connections of the mediodorsal thalamic nucleus in the rat, related to the mediodorsal-prefrontal topography. *Neuroscience*, *24*(2), 379–431. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(88\)90339-9](https://doi.org/10.1016/0306-4522(88)90339-9)
- Groman, S. M., Keistler, C., Keip, A. J., Hammarlund, E., DiLeone, R. J., Pittenger, C., Lee, D., & Taylor, J. R. (2019). Orbitofrontal Circuits Control Multiple Reinforcement-Learning Processes. *Neuron*, *103*(4), 734–746.e3. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.042>

- Guillery, R. W. (1995). Anatomical evidence concerning the role of the thalamus in corticocortical communication: A brief review. *Journal of Anatomy*, *187* (Pt 3)(Pt 3), 583–592.
- Gunaydin, L. A., Grosenick, L., Finkelstein, J. C., Kauvar, I. V., Fenno, L. E., Adhikari, A., Lammel, S., Mirzabekov, J. J., Airan, R. D., Zalocusky, K. A., Tye, K. M., Anikeeva, P., Malenka, R. C., & Deisseroth, K. (2014). Natural Neural Projection Dynamics Underlying Social Behavior. *Cell*, *157*(7), 1535–1551. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.017>
- Haggerty, D. L., Grecco, G. G., Reeves, K. C., & Atwood, B. (2019). Adeno-Associated Viral Vectors in Neuroscience Research. *Molecular Therapy. Methods & Clinical Development*, *17*, 69–82. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2019.11.012>
- Halassa, M. M., & Acsády, L. (2016). Thalamic inhibition: Diverse sources, diverse scales. *Trends in Neurosciences*, *39*(10), 680–693. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.08.001>
- Halassa, M. M., & Kastner, S. (2017). Thalamic functions in distributed cognitive control. *Nature Neuroscience*, *20*(12), 1669–1679. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0020-1>
- Halassa, M. M., & Sherman, S. M. (2019). Thalamocortical Circuit Motifs: A General Framework. *Neuron*, *103*(5), 762–770. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.06.005>
- Hammond, L. J. (1980). The effect of contingency upon the appetitive conditioning of free-operant behavior. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, *34*(3), 297–304. <https://doi.org/10.1901/jeab.1980.34-297>
- Hampton, A. N., Bossaerts, P., & O’Doherty, J. P. (2006). The role of the ventromedial prefrontal cortex in abstract state-based inference during decision making in humans. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *26*(32), 8360–8367. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1010-06.2006>
- Hart, E. E., Gardner, M. P. H., Panayi, M. C., Kahnt, T., & Schoenbaum, G. (2022). Calcium activity is a degraded estimate of spikes. *Current Biology: CB*, *32*(24), 5364–5373.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.10.037>
- Hart, G., & Balleine, B. W. (2016). Consolidation of Goal-Directed Action Depends on MAPK/ERK Signaling in Rodent Prelimbic Cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *36*(47), 11974–11986. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1772-16.2016>
- Hart, G., Bradfield, L. A., & Balleine, B. W. (2018). Prefrontal Corticostriatal Disconnection Blocks the Acquisition of Goal-Directed Action. *The Journal of Neuroscience*, *38*(5), 1311. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2850-17.2017>
- Heilbronner, S. R., Rodriguez-Romaguera, J., Quirk, G. J., Groenewegen, H. J., & Haber, S. N. (2016). Circuit-Based Corticostriatal Homologies Between Rat and Primate. *Biological Psychiatry*, *80*(7), 509–521. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.012>
- Hervig, M. E., Fiddian, L., Piilgaard, L., Božič, T., Blanco-Pozo, M., Knudsen, C., Olesen, S. F., Alsiö, J., & Robbins, T. W. (2020). Dissociable and Paradoxical Roles of Rat Medial and Lateral Orbitofrontal Cortex in Visual Serial Reversal Learning. *Cerebral Cortex*, *30*(3), 1016–1029. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz144>
- Heyes, C., & Dickinson, A. (1990). The Intentionality of Animal Action. *Mind & Language*, *5*(1), 87–103. <https://doi.org/10.1111/j.1468-0017.1990.tb00154.x>

- Hitchcott, P. K., Quinn, J. J., & Taylor, J. R. (2007). Bidirectional Modulation of Goal-Directed Actions by Prefrontal Cortical Dopamine. *Cerebral Cortex*, *17*(12), 2820–2827. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm010>
- Hogeveen, J., Mullins, T. S., Romero, J. D., Eversole, E., Rogge-Obando, K., Mayer, A. R., & Costa, V. D. (2022). The neurocomputational bases of explore-exploit decision-making. *Neuron*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.03.014>
- Holland, P. C. (1990). Event representation in Pavlovian conditioning: Image and action. *Cognition*, *37*(1), 105–131. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(90\)90020-K](https://doi.org/10.1016/0010-0277(90)90020-K)
- Holland, P. C., & Rescorla, R. A. (1975). The effect of two ways of devaluing the unconditioned stimulus after first- and second-order appetitive conditioning. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *1*, 355–363. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.1.4.355>
- Holland, P. C., & Straub, J. J. (1979). Differential effects of two ways of devaluing the unconditioned stimulus after Pavlovian appetitive conditioning. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *5*, 65–78. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.5.1.65>
- Hoover, W. B., & Vertes, R. P. (2007). Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat. *Brain Structure and Function*, *212*(2), 149–179. <https://doi.org/10.1007/s00429-007-0150-4>
- Hoover, W. B., & Vertes, R. P. (2011). Projections of the medial orbital and ventral orbital cortex in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, *519*(18), 3766–3801. <https://doi.org/10.1002/cne.22733>
- Hornak, J., O'Doherty, J., Bramham, J., Rolls, E. T., Morris, R. G., Bullock, P. R., & Polkey, C. E. (2004). Reward-related Reversal Learning after Surgical Excisions in Orbito-frontal or Dorsolateral Prefrontal Cortex in Humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *16*(3), 463–478. <https://doi.org/10.1162/089892904322926791>
- Howard, J. D., & Kahnt, T. (2018). Identity prediction errors in the human midbrain update reward-identity expectations in the orbitofrontal cortex. *Nature Communications*, *9*(1), 1611. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04055-5>
- Howard, J. D., & Kahnt, T. (2021). To be specific: The role of orbitofrontal cortex in signaling reward identity. *Behavioral Neuroscience*, *135*(2), 210–217. <https://doi.org/10.1037/bne0000455>
- Huang, A. S., Rogers, B. P., & Woodward, N. D. (2019). Disrupted modulation of thalamus activation and thalamocortical connectivity during dual task performance in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *210*, 270–277. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.12.022>
- Hull, C. L. (1943). *Principles of behavior: An introduction to behavior theory* (pp. x, 422). Appleton-Century.
- Hummos, A., Wang, B. A., Drammis, S., Halassa, M. M., & Pleger, B. (2022). Thalamic regulation of frontal interactions in human cognitive flexibility. *PLOS Computational Biology*, *18*(9), e1010500. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010500>
- Hunt, P. R., & Aggleton, J. P. (1998). Neurotoxic lesions of the dorsomedial thalamus impair the acquisition but not the performance of delayed matching to place by rats: A deficit in shifting response rules. *The Journal of Neuroscience*, *18*, 10045–10052.
- Hwang, K., Bruss, J., Tranel, D., & Boes, A. D. (2020). Network Localization of Executive Function Deficits in Patients with Focal Thalamic Lesions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *32*(12), 2303–2319. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01628

- Izquierdo, A. (2017). Functional Heterogeneity within Rat Orbitofrontal Cortex in Reward Learning and Decision Making. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 37(44), 10529–10540. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1678-17.2017>
- Izquierdo, A., Brigman, J. L., Radke, A. K., Rudebeck, P. H., & Holmes, A. (2017). The neural basis of reversal learning: An updated perspective. *Neuroscience*, 345, 12–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.021>
- Izquierdo, A., & Murray, E. A. (2010). Functional interaction of medial mediodorsal thalamic nucleus but not nucleus accumbens with amygdala and orbital prefrontal cortex is essential for adaptive response selection after reinforcer devaluation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(2), 661–669. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3795-09.2010>
- Izquierdo, A., Suda, R. K., & Murray, E. A. (2004). Bilateral orbital prefrontal cortex lesions in rhesus monkeys disrupt choices guided by both reward value and reward contingency. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(34), 7540–7548. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1921-04.2004>
- Jenkins, T. A., Dias, R., Amin, E., Brown, M. W., & Aggleton, J. P. (2002). Fos Imaging Reveals that Lesions of the Anterior Thalamic Nuclei Produce Widespread Limbic Hypoactivity in Rats. *The Journal of Neuroscience*, 22(12), 5230–5238. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-12-05230.2002>
- Jones, B., & Mishkin, M. (1972). Limbic lesions and the problem of stimulus-reinforcement associations. *Experimental Neurology*, 36, 362–377. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(72\)90030-1](https://doi.org/10.1016/0014-4886(72)90030-1)
- Jones, E. G. (Ed.). (1985). *The Thalamus*. Springer US. <https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1749-8>
- Jones, E. G. (2001). The thalamic matrix and thalamocortical synchrony. *Trends in Neurosciences*, 24(10), 595–601. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01922-6](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01922-6)
- Jones, E. G. (2002). Thalamic circuitry and thalamocortical synchrony. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 357(1428), Article 1428. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1168>
- Kaelbling, L. P., Littman, M. L., & Moore, A. W. (1996). Reinforcement Learning: A Survey. *ArXiv:Cs/9605103*. <http://arxiv.org/abs/cs/9605103>
- Killcross, S., & Coutureau, E. (2003). Coordination of Actions and Habits in the Medial Prefrontal Cortex of Rats. *Cerebral Cortex*, 13(4), 400–408. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.4.400>
- Kim, H., Shimojo, S., & O’Doherty, J. P. (2006). Is Avoiding an Aversive Outcome Rewarding? Neural Substrates of Avoidance Learning in the Human Brain. *PLoS Biology*, 4(8), e233. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040233>
- Kim, J., & Ragozzino, M. E. (2005). The involvement of the orbitofrontal cortex in learning under changing task contingencies. *Neurobiology of Learning and Memory*, 83(2), 125–133. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2004.10.003>
- Kolb, B. (1984). Functions of the frontal cortex of the rat: A comparative review. *Brain Research Reviews*, 8(1), 65–98. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(84\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0165-0173(84)90018-3)
- Krettek, J. E., & Price, J. L. (1977). The cortical projections of the mediodorsal nucleus and adjacent thalamic nuclei in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 171(2), 157–191. <https://doi.org/10.1002/cne.901710204>

- Kringelbach, M. L. (2005). The human orbitofrontal cortex: Linking reward to hedonic experience. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(9), Article 9. <https://doi.org/10.1038/nrn1747>
- Kuramoto, E., Iwai, H., Yamanaka, A., Ohno, S., Seki, H., Tanaka, Y. R., Furuta, T., Hioki, H., & Goto, T. (2017). Dorsal and ventral parts of thalamic nucleus submedialis project to different areas of rat orbitofrontal cortex: A single neuron-tracing study using virus vectors. *The Journal of Comparative Neurology*, 525(18), 3821–3839. <https://doi.org/10.1002/cne.24306>
- Kuramoto, E., Pan, S., Furuta, T., Tanaka, Y. R., Iwai, H., Yamanaka, A., Ohno, S., Kaneko, T., Goto, T., & Hioki, H. (2017). Individual mediodorsal thalamic neurons project to multiple areas of the rat prefrontal cortex: A single neuron-tracing study using virus vectors. *Journal of Comparative Neurology*, 525(1), 166–185. <https://doi.org/10.1002/cne.24054>
- Laskowski, C. S., Williams, R. J., Martens, K. M., Gruber, A. J., Fisher, K. G., & Euston, D. R. (2016). The role of the medial prefrontal cortex in updating reward value and avoiding perseveration. *Behavioural Brain Research*, 306, 52–63. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.03.007>
- Laubach, M., Amarante, L. M., Swanson, K., & White, S. R. (2018). What, If Anything, Is Rodent Prefrontal Cortex? *ENeuro*, 5(5). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0315-18.2018>
- Lee, C. C., & Sherman, S. M. (2008). Synaptic properties of thalamic and intracortical inputs to layer 4 of the first- and higher-order cortical areas in the auditory and somatosensory systems. *Journal of Neurophysiology*, 100(1), 317–326. <https://doi.org/10.1152/jn.90391.2008>
- Lewis, D. A., Hashimoto, T., & Volk, D. W. (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(4), 312–324. <https://doi.org/10.1038/nrn1648>
- Lex, B., & Hauber, W. (2010). Disconnection of the entorhinal cortex and dorsomedial striatum impairs the sensitivity to instrumental contingency degradation. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(8), 1788–1796. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.46>
- Lopez-Persem, A., & Khamassi, M. (2021). Chapitre 4. Décision et action. In *Neurosciences cognitives* (pp. 95–127). De Boeck Supérieur. <https://doi.org/10.3917/dbu.khama.2021.01.0095>
- Machado, C. J., & Bachevalier, J. (2007). The effects of selective amygdala, orbital frontal cortex or hippocampal formation lesions on reward assessment in nonhuman primates. *The European Journal of Neuroscience*, 25(9), 2885–2904. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05525.x>
- Maia, T. V. (2009). Reinforcement learning, conditioning, and the brain: Successes and challenges. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 9(4), 343–364. <https://doi.org/10.3758/CABN.9.4.343>
- Marton, T. F., Seifkar, H., Luongo, F. J., Lee, A. T., & Sohal, V. S. (2018). Roles of Prefrontal Cortex and Mediodorsal Thalamus in Task Engagement and Behavioral Flexibility. *The Journal of Neuroscience*, 38(10), 2569–2578. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1728-17.2018>
- McAlonan, K., & Brown, V. J. (2003). Orbital prefrontal cortex mediates reversal learning and not attentional set shifting in the rat. *Behavioural Brain Research*, 146(1–2), 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.019>
- McAlonan, K., Cavanaugh, J., & Wurtz, R. H. (2006). Attentional modulation of thalamic reticular neurons. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(16), 4444–4450. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5602-05.2006>

- McClure, S. M., Berns, G. S., & Montague, P. R. (2003). Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron*, *38*(2), 339–346. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00154-5](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00154-5)
- McDannald, M. A., Jones, J. L., Takahashi, Y. K., & Schoenbaum, G. (2014). Learning theory: A driving force in understanding orbitofrontal function. *Neurobiology of Learning and Memory*, *108*, 22–27. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.06.003>
- McDannald, M. A., Takahashi, Y. K., Lopatina, N., Pietras, B. W., Jones, J. L., & Schoenbaum, G. (2012). Model-based learning and the contribution of the orbitofrontal cortex to the model-free world. *The European Journal of Neuroscience*, *35*(7), 991–996. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07982.x>
- McDonald, A. J. (1998). Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Progress in Neurobiology*, *55*(3), 257–332. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(98\)00003-3](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(98)00003-3)
- Mendez-Lopez, M., Arias, J. L., Bontempi, B., & Wolff, M. (2013). Reduced cytochrome oxidase activity in the retrosplenial cortex after lesions to the anterior thalamic nuclei. *Behavioural Brain Research*, *250*, 264–273. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.04.052>
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, *24*, 167–202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
- Mitchell, A. S. (2015). The mediodorsal thalamus as a higher order thalamic relay nucleus important for learning and decision-making. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *54*, 76–88. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.03.001>
- Mitchell, A. S., Browning, P. G. F., & Baxter, M. G. (2007). Neurotoxic Lesions of the Medial Mediodorsal Nucleus of the Thalamus Disrupt Reinforcer Devaluation Effects in Rhesus Monkeys. *The Journal of Neuroscience*, *27*(42), 11289–11295. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1914-07.2007>
- Mitchell, A. S., & Chakraborty, S. (2013). What does the mediodorsal thalamus do? *Frontiers in Systems Neuroscience*, *7*, 37. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00037>
- Mitchell, A. S., & Dalrymple-Alford, J. C. (2005). Dissociable memory effects after medial thalamus lesions in the rat. *European Journal of Neuroscience*, *22*, 973–985. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04199.x>
- Morceau, S., Faugère, A., Coutureau, E., & Wolff, M. (2022). The mediodorsal thalamus supports adaptive responding based on stimulus-outcome associations. *Current Research in Neurobiology*, *3*, 100057. <https://doi.org/10.1016/j.crneur.2022.100057>
- Morceau, S., Piquet, R., Wolff, M., & Parkes, S. L. (2019). Targeting Reciprocally Connected Brain Regions Through CAV-2 Mediated Interventions. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *12*, 303. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00303>
- Morris, R. W., Cyrzon, C., Green, M. J., Le Pelley, M. E., & Balleine, B. W. (2018). Impairments in action–outcome learning in schizophrenia. *Translational Psychiatry*, *8*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0103-0>
- Mukherjee, A., Lam, N. H., Wimmer, R. D., & Halassa, M. M. (2021). Thalamic circuits for independent control of prefrontal signal and noise. *Nature*, *600*(7887), 100–104. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04056-3>
- Murphy, M. J. M., & Deutch, A. Y. (2018). Organization of afferents to the orbitofrontal cortex in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, *526*(9), 1498–1526. <https://doi.org/10.1002/cne.24424>

- Murray, E. A., Moylan, E. J., Saleem, K. S., Basile, B. M., & Turchi, J. (2015). Specialized areas for value updating and goal selection in the primate orbitofrontal cortex. *ELife*, *4*. <https://doi.org/10.7554/eLife.11695>
- Nagai, Y., Miyakawa, N., Takuwa, H., Hori, Y., Oyama, K., Ji, B., Takahashi, M., Huang, X.-P., Slocum, S. T., DiBerto, J. F., Xiong, Y., Urushihata, T., Hirabayashi, T., Fujimoto, A., Mimura, K., English, J. G., Liu, J., Inoue, K., Kumata, K., ... Minamimoto, T. (2020). Deschloroclozapine, a potent and selective chemogenetic actuator enables rapid neuronal and behavioral modulations in mice and monkeys. *Nature Neuroscience*, *23*(9), Article 9. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0661-3>
- Nakai, J., Ohkura, M., & Imoto, K. (2001). A high signal-to-noise Ca²⁺ probe composed of a single green fluorescent protein. *Nature Biotechnology*, *19*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/84397>
- Naneix, F., Marchand, A. R., Pichon, A., Pape, J.-R., & Coutureau, E. (2013). Adolescent Stimulation of D2 Receptors Alters the Maturation of Dopamine-dependent Goal-Directed Behavior. *Neuropsychopharmacology*, *38*(8), Article 8. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.55>
- Naneix, F., Marchand, A. R., Scala, G. D., Pape, J.-R., & Coutureau, E. (2009). A Role for Medial Prefrontal Dopaminergic Innervation in Instrumental Conditioning. *The Journal of Neuroscience*, *29*(20), 6599–6606. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1234-09.2009>
- Naneix, F., Marchand, A. R., Scala, G. D., Pape, J.-R., & Coutureau, E. (2012). Parallel Maturation of Goal-Directed Behavior and Dopaminergic Systems during Adolescence. *Journal of Neuroscience*, *32*(46), 16223–16232. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3080-12.2012>
- Narayanan, N. S. (2016). Ramping activity is a cortical mechanism of temporal control of action. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *8*, 226–230. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.02.017>
- Neave, N., Sahgal, A., & Aggleton, J. P. (1993). Lack of effect of dorsomedial thalamic lesions on automated tests of spatial memory in the rat. *Behavioural Brain Research*, *55*(1), 39–49. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(93\)90005-B](https://doi.org/10.1016/0166-4328(93)90005-B)
- Nentwig, T. B., Obray, J. D., Vaughan, D. T., & Chandler, L. J. (2022). Behavioral and slice electrophysiological assessment of DREADD ligand, deschloroclozapine (DCZ) in rats. *Scientific Reports*, *12*, 6595. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10668-0>
- O'Doherty, J., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., Hornak, J., & Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature Neuroscience*, *4*(1), 95–102. <https://doi.org/10.1038/82959>
- O'Doherty, J. P. (2007). Lights, Camembert, Action! The Role of Human Orbitofrontal Cortex in Encoding Stimuli, Rewards, and Choices. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1121*(1), 254–272. <https://doi.org/10.1196/annals.1401.036>
- Ogawa, M., van der Meer, M. A. A., Esber, G. R., Cerri, D. H., Stalnaker, T. A., & Schoenbaum, G. (2013). Risk-responsive orbitofrontal neurons track acquired salience. *Neuron*, *77*(2), 251–258. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.11.006>
- Ongür, D., & Price, J. L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *10*(3), 206–219. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.206>
- Ostlund, S. B., & Balleine, B. W. (2005). Lesions of medial prefrontal cortex disrupt the acquisition but not the expression of goal-directed learning. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*(34), 7763–7770. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1921-05.2005>

- Ostlund, S. B., & Balleine, B. W. (2007). Orbitofrontal Cortex Mediates Outcome Encoding in Pavlovian But Not Instrumental Conditioning. *The Journal of Neuroscience*, 27(18), 4819–4825. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5443-06.2007>
- Ostlund, S. B., & Balleine, B. W. (2008). Differential involvement of the basolateral amygdala and mediodorsal thalamus in instrumental action selection. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(17), 4398–4405. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5472-07.2008>
- Ouhaz, Z., Perry, B. A. L., Nakamura, K., & Mitchell, A. S. (2022). Mediodorsal Thalamus Is Critical for Updating during Extradimensional Shifts But Not Reversals in the Attentional Set-Shifting Task. *Eneuro*, 9(2), ENEURO.0162-21.2022. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0162-21.2022>
- Panayi, M. C., & Killcross, S. (2018). Functional heterogeneity within the rodent lateral orbitofrontal cortex dissociates outcome devaluation and reversal learning deficits. *eLife*, 7, e37357. <https://doi.org/10.7554/eLife.37357>
- Parkes, S. L., Ravassard, P. M., Cerpa, J.-C., Wolff, M., Ferreira, G., & Coutureau, E. (2018). Insular and Ventrolateral Orbitofrontal Cortices Differentially Contribute to Goal-Directed Behavior in Rodents. *Cerebral Cortex*, 28(7), 2313–2325. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx132>
- Parnaudeau, S., Bolkan, S. S., & Kellendonk, C. (2018). The Mediodorsal Thalamus: An Essential Partner of the Prefrontal Cortex for Cognition. *Biological Psychiatry*, 83(8), 648–656. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.11.008>
- Parnaudeau, S., O’Neill, P.-K., Bolkan, S. S., Ward, R. D., Abbas, A. I., Roth, B. L., Balsam, P. D., Gordon, J. A., & Kellendonk, C. (2013). Inhibition of mediodorsal thalamus disrupts thalamofrontal connectivity and cognition. *Neuron*, 77(6), 1151–1162. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.01.038>
- Parnaudeau, S., Taylor, K., Bolkan, S. S., Ward, R. D., Balsam, P. D., & Kellendonk, C. (2015). Mediodorsal Thalamus Hypofunction Impairs Flexible Goal-Directed Behavior. *Biological Psychiatry*, 77(5), 445–453. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.03.020>
- Passecker, J., Mikus, N., Malagon-Vina, H., Anner, P., Dimidschstein, J., Fishell, G., Dorffner, G., & Klausberger, T. (2019). Activity of Prefrontal Neurons Predict Future Choices during Gambling. *Neuron*, 101(1), 152–164.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.050>
- Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex* (pp. xv, 430). Oxford Univ. Press.
- Paxinos, G., & Watson, C. (2014). *Paxinos and Watson’s the rat brain in stereotaxic coordinates* (Seventh edition). Academic Press/Elsevier.
- Pergola, G., Danet, L., Pitel, A.-L., Carlesimo, G. A., Segobin, S., Pariente, J., Suchan, B., Mitchell, A. S., & Barbeau, E. J. (2018). The Regulatory Role of the Human Mediodorsal Thalamus. *Trends in Cognitive Sciences*, 22(11), 1011–1025. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.08.006>
- Perry, B. A. L., Lomi, E., & Mitchell, A. S. (2021). Thalamocortical interactions in cognition and disease: The mediodorsal and anterior thalamic nuclei. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 130, 162–177. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.05.032>
- Perry, B. A. L., & Mitchell, A. S. (2019). Considering the Evidence for Anterior and Laterodorsal Thalamic Nuclei as Higher Order Relays to Cortex. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2019.00167>

- Petrides, M., Tomaiuolo, F., Yeterian, E. H., & Pandya, D. N. (2012). The prefrontal cortex: Comparative architectonic organization in the human and the macaque monkey brains. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 48(1), 46–57. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.07.002>
- Phillips, J. M., Kambi, N. A., Redinbaugh, M. J., Mohanta, S., & Saalman, Y. B. (2021). Disentangling the influences of multiple thalamic nuclei on prefrontal cortex and cognitive control. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 128, 487–510. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.06.042>
- Phillips, P. E. M., Stuber, G. D., Heien, M. L. A. V., Wightman, R. M., & Carelli, R. M. (2003). Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. *Nature*, 422(6932), 614–618. <https://doi.org/10.1038/nature01476>
- Pickens, C. L. (2008). A limited role for mediodorsal thalamus in devaluation tasks. *Behavioral Neuroscience*, 122(3), 659–676. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.122.3.659>
- Pickens, C. L., Saddoris, M. P., Setlow, B., Gallagher, M., Holland, P. C., & Schoenbaum, G. (2003). Different Roles for Orbitofrontal Cortex and Basolateral Amygdala in a Reinforcer Devaluation Task. *The Journal of Neuroscience*, 23(35), 11078–11084. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-35-11078.2003>
- Pinault, D. (2004). The thalamic reticular nucleus: Structure, function and concept. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 46(1), 1–31. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.04.008>
- Pittaras, E., Hamelin, H., & Granon, S. (2022). Inter-Individual Differences in Cognitive Tasks: Focusing on the Shaping of Decision-Making Strategies. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 16. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2022.818746>
- Poirier, G. L., Shires, K. L., Sugden, D., Amin, E., Thomas, K. L., Carter, D. A., & Aggleton, J. P. (2008). Anterior thalamic lesions produce chronic and profuse transcriptional de-regulation in retrosplenial cortex: A model of retrosplenial hypoactivity and covert pathology. *Thalamus & Related Systems*, 4(1), 59–77. <https://doi.org/10.1017/S1472928808000368>
- Price, J. L. (2007). Definition of the orbital cortex in relation to specific connections with limbic and visceral structures and other cortical regions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121, 54–71. <https://doi.org/10.1196/annals.1401.008>
- Ramos, R. T. (2014). The concepts of representation and information in explanatory theories of human behavior. *Frontiers in Psychology*, 5. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2014.01034>
- Rangel, A., Camerer, C., & Montague, P. R. (2008). A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(7), Article 7. <https://doi.org/10.1038/nrn2357>
- Ray, J. P., & Price, J. L. (1992). The organization of the thalamocortical connections of the mediodorsal thalamic nucleus in the rat, related to the ventral forebrain-prefrontal cortex topography. *The Journal of Comparative Neurology*, 323(2), 167–197. <https://doi.org/10.1002/cne.903230204>
- Reber, J., Feinstein, J. S., O’Doherty, J. P., Liljeholm, M., Adolphs, R., & Tranel, D. (2017). Selective impairment of goal-directed decision-making following lesions to the human ventromedial prefrontal cortex. *Brain*, 140(6), 1743–1756. <https://doi.org/10.1093/brain/awx105>
- Rescorla, R. A. (1968). Probability of shock in the presence and absence of cs in fear conditioning. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 66, 1–5. <https://doi.org/10.1037/h0025984>
- Rescorla, R. A. (1988). Pavlovian conditioning: It’s not what you think it is. *American Psychologist*, 43, 151–160. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.43.3.151>

- Rhodes, S. E. V., & Murray, E. A. (2013). Differential Effects of Amygdala, Orbital Prefrontal Cortex, and Prelimbic Cortex Lesions on Goal-Directed Behavior in Rhesus Macaques. *The Journal of Neuroscience*, 33(8), 3380–3389. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4374-12.2013>
- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science (New York, N.Y.)*, 306(5695), 443–447. <https://doi.org/10.1126/science.1100301>
- Rikhye, R. V., Gilra, A., & Halassa, M. M. (2018). Thalamic regulation of switching between cortical representations enables cognitive flexibility. *Nature Neuroscience*, 21(12), 1753–1763. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0269-z>
- Rolls, E. T. (2000). The Orbitofrontal Cortex and Reward. *Cerebral Cortex*, 10(3), 284–294. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.284>
- Rose, J. E., & Woolsey, C. N. (1948). The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat. *Research Publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease*, 27 (1 vol.), 210–232.
- Roy, D. S., Zhang, Y., Halassa, M. M., & Feng, G. (2022). Thalamic subnetworks as units of function. *Nature Neuroscience*, 25(2), 140–153. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00996-1>
- Rudebeck, P. H., & Rich, E. L. (2018). Orbitofrontal cortex. *Current Biology: CB*, 28(18), R1083–R1088. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.07.018>
- Russchen, F. T., Amaral, D. G., & Price, J. L. (1987). The afferent input to the magnocellular division of the mediodorsal thalamic nucleus in the monkey, *Macaca fascicularis*. *Journal of Comparative Neurology*, 256(2), 175–210. <https://doi.org/10.1002/cne.902560202>
- Sadacca, B., Wikenheiser, A. M., & Schoenbaum, G. (2017). Towards a theoretical role for tonic norepinephrine in the orbitofrontal cortex in facilitating flexible learning. *Neuroscience*, 345, 124–129. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.04.017>
- Sanfey, A. G., Loewenstein, G., McClure, S. M., & Cohen, J. D. (2006). Neuroeconomics: Cross-currents in research on decision-making. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(3), 108–116. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.01.009>
- Saunders, A., & Sabatini, B. L. (2015). Cre Activated and Inactivated Recombinant Adeno-Associated Viral Vectors for Neuronal Anatomical Tracing or Activity Manipulation. *Current Protocols in Neuroscience / Editorial Board, Jacqueline N. Crawley ... [et Al.]*, 72, 1.24.1-1.24.15. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0124s72>
- Schmitt, L. I., Wimmer, R. D., Nakajima, M., Happ, M., Mofakham, S., & Halassa, M. M. (2017). Thalamic amplification of cortical connectivity sustains attentional control. *Nature*, 545(7653), 219–223. <https://doi.org/10.1038/nature22073>
- Schoenbaum, G., Chiba, A. A., & Gallagher, M. (1998). Orbitofrontal cortex and basolateral amygdala encode expected outcomes during learning. *Nature Neuroscience*, 1(2), 155–159. <https://doi.org/10.1038/407>
- Schoenbaum, G., Roesch, M. R., & Stalnaker, T. A. (2006). Orbitofrontal cortex, decision-making and drug addiction. *Trends in Neurosciences*, 29(2), 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.12.006>
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80(1), 1–27. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.1.1>

- Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science (New York, N.Y.)*, 275(5306), 1593–1599. <https://doi.org/10.1126/science.275.5306.1593>
- Schulz, E., & Gershman, S. J. (2019). The algorithmic architecture of exploration in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 55, 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.11.003>
- Sherman, S. M. (2007). THE THALAMUS IS MORE THAN JUST A RELAY. *Current Opinion in Neurobiology*, 17(4), 417–422. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.07.003>
- Sherman, S. M. (2012). Thalamocortical Interactions. *Current Opinion in Neurobiology*, 22(4), 575–579. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.03.005>
- Sherman, S. M. (2016). Thalamus plays a central role in ongoing cortical functioning. *Nature Neuroscience*, 19(4), Article 4. <https://doi.org/10.1038/nn.4269>
- Sherman, S. M., & Guillery, R. W. (1998). On the actions that one nerve cell can have on another: Distinguishing “drivers” from “modulators.” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(12), 7121–7126. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.12.7121>
- Sherman, S. M., & Guillery, R. W. (2011). Distinct functions for direct and transthalamic corticocortical connections. *Journal of Neurophysiology*, 106(3), 1068–1077. <https://doi.org/10.1152/jn.00429.2011>
- Sherman, S. M., & Guillery, R. W. (2013) The Dual Nature of the Thalamic Input to Cortex. *Functional connections of cortical areas, a new view from the thalamus*. <https://doi.org/10.7551/mitpress/9263.003.0009>
- Shiflett, M. W., Brown, R. A., & Balleine, B. W. (2010). Acquisition and Performance of Goal-Directed Instrumental Actions Depends on ERK Signaling in Distinct Regions of Dorsal Striatum in Rats. *The Journal of Neuroscience*, 30(8), 2951–2959. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1778-09.2010>
- Shipman, M. L., Trask, S., Bouton, M. E., & Green, J. T. (2018). Inactivation of prelimbic and infralimbic cortex respectively affects minimally-trained and extensively-trained goal-directed actions. *Neurobiology of Learning and Memory*, 155, 164–172. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.07.010>
- Singh, A., Peyrache, A., & Humphries, M. D. (2019). Medial Prefrontal Cortex Population Activity Is Plastic Irrespective of Learning. *Journal of Neuroscience*, 39(18), 3470–3483. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1370-17.2019>
- Skinner, B. F. (1938). *The behavior of organisms: An experimental analysis* (p. 457). Appleton-Century.
- Smaers, J. B., Gómez-Robles, A., Parks, A. N., & Sherwood, C. C. (2017). Exceptional Evolutionary Expansion of Prefrontal Cortex in Great Apes and Humans. *Current Biology: CB*, 27(5), 714–720. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.01.020>
- Stalnaker, T. A., Liu, T.-L., Takahashi, Y. K., & Schoenbaum, G. (2018). Orbitofrontal neurons signal reward predictions, not reward prediction errors. *Neurobiology of Learning and Memory*, 153, 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.01.013>
- Sul, J. H., Kim, H., Huh, N., Lee, D., & Jung, M. W. (2010). Distinct roles of rodent orbitofrontal and medial prefrontal cortex in decision making. *Neuron*, 66(3), 449–460. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.033>
- Sutton, R. S., & Barto, A. G. (n.d.). *Reinforcement Learning: An Introduction*. 352.

- Swanson, A. M., DePoy, L. M., & Gourley, S. L. (2017). Inhibiting Rho kinase promotes goal-directed decision making and blocks habitual responding for cocaine. *Nature Communications*, 8, 1861. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01915-4>
- Tait, D. S., & Brown, V. J. (2007). Difficulty overcoming learned non-reward during reversal learning in rats with ibotenic acid lesions of orbital prefrontal cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121, 407–420. <https://doi.org/10.1196/annals.1401.010>
- Takahashi, Y. K., Chang, C. Y., Lucantonio, F., Haney, R. Z., Berg, B. A., Yau, H.-J., Bonci, A., & Schoenbaum, G. (2013). Neural estimates of imagined outcomes in the orbitofrontal cortex drive behavior and learning. *Neuron*, 80(2), 507–518. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.08.008>
- Tang, J.-S., Qu, C.-L., & Huo, F.-Q. (2009). The thalamic nucleus submedius and ventrolateral orbital cortex are involved in nociceptive modulation: A novel pain modulation pathway. *Progress in Neurobiology*, 89(4), 383–389. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.10.002>
- Thorndike, E. L. (1898). Animal intelligence: An experimental study of the associative processes in animals. *The Psychological Review: Monograph Supplements*, 2, i–109. <https://doi.org/10.1037/h0092987>
- Timbie, C., & Barbas, H. (2015). Pathways for Emotions: Specializations in the Amygdalar, Mediodorsal Thalamic, and Posterior Orbitofrontal Network. *The Journal of Neuroscience*, 35(34), 11976–11987. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2157-15.2015>
- Tolman, E. C. (1948). Cognitive maps in rats and men. *Psychological Review*, 55(4), 189–208. <https://doi.org/10.1037/h0061626>
- Tran-Tu-Yen, D. A. S., Marchand, A. R., Pape, J.-R., Di Scala, G., & Coutureau, E. (2009). Transient role of the rat prelimbic cortex in goal-directed behaviour. *The European Journal of Neuroscience*, 30(3), 464–471. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06834.x>
- Turner, K. M., & Parkes, S. L. (2020). Prefrontal regulation of behavioural control: Evidence from learning theory and translational approaches in rodents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 118, 27–41. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.07.010>
- Uddin, L. Q. (2021). Brain Mechanisms Supporting Flexible Cognition and Behavior in Adolescents With Autism Spectrum Disorder. *Biological Psychiatry*, 89(2), 172–183. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.05.010>
- Ullsperger, M., Fischer, A. G., Nigbur, R., & Endrass, T. (2014). Neural mechanisms and temporal dynamics of performance monitoring. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(5), 259–267. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.02.009>
- Usrey, W. M., Reppas, J. B., & Reid, R. C. (1999). Specificity and Strength of Retinogeniculate Connections. *Journal of Neurophysiology*, 82(6), 3527–3540. <https://doi.org/10.1152/jn.1999.82.6.3527>
- Van De Werd, H. J. J. M., & Uylings, H. B. M. (2008). The rat orbital and agranular insular prefrontal cortical areas: A cytoarchitectonic and chemoarchitectonic study. *Brain Structure & Function*, 212(5), 387–401. <https://doi.org/10.1007/s00429-007-0164-y>
- Vertes, R. P., Hoover, W. B., Witter, M. P., Yanik, M. F., Rojas, A. K. P., & Linley, S. B. (2023). Projections from the five divisions of the orbital cortex to the thalamus in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 531(2), 217–237. <https://doi.org/10.1002/cne.25419>

- Viaene, A. N., Petrof, I., & Sherman, S. M. (2011). Synaptic Properties of Thalamic Input to the Subgranular Layers of Primary Somatosensory and Auditory Cortices in the Mouse. *The Journal of Neuroscience*, *31*(36), 12738–12747. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1565-11.2011>
- Vogt, B. A., Hof, P. R., Zilles, K., Vogt, L. J., Herold, C., & Palomero-Gallagher, N. (2013). Cingulate area 32 homologies in mouse, rat, macaque and human: Cytoarchitecture and receptor architecture. *The Journal of Comparative Neurology*, *521*(18), 4189–4204. <https://doi.org/10.1002/cne.23409>
- Vogt, B. A., & Paxinos, G. (2014). Cytoarchitecture of mouse and rat cingulate cortex with human homologies. *Brain Structure & Function*, *219*(1), 185–192. <https://doi.org/10.1007/s00429-012-0493-3>
- Wallis, J. D. (2007). Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annual Review of Neuroscience*, *30*, 31–56. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094334>
- Wallis, J. D. (2011). Cross-species studies of orbitofrontal cortex and value-based decision-making. *Nature Neuroscience*, *15*(1), 13–19. <https://doi.org/10.1038/nn.2956>
- Wallis, J. D., & Miller, E. K. (2003). Neuronal activity in primate dorsolateral and orbital prefrontal cortex during performance of a reward preference task. *The European Journal of Neuroscience*, *18*(7), 2069–2081. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02922.x>
- Walton, M. E., Behrens, T. E. J., Buckley, M. J., Rudebeck, P. H., & Rushworth, M. F. S. (2010). Separable Learning Systems in the Macaque Brain and the Role of Orbitofrontal Cortex in Contingent Learning. *Neuron*, *65*(6), 927–939. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.027>
- Wang, F., & Kahnt, T. (2021). Neural circuits for inference-based decision-making. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *41*, 10–14. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2021.02.004>
- Wang, Y., DeMarco, E. M., Witzel, L. S., & Keighron, J. D. (2021). A selected review of recent advances in the study of neuronal circuits using fiber photometry. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *201*, 173113. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173113>
- Wassum, K. M. (2022). Amygdala-cortical collaboration in reward learning and decision making. *ELife*, *11*, e80926. <https://doi.org/10.7554/eLife.80926>
- West, E. A., DesJardin, J. T., Gale, K., & Malkova, L. (2011). Transient inactivation of orbitofrontal cortex blocks reinforcer devaluation in macaques. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *31*(42), 15128–15135. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3295-11.2011>
- Whyte, A. J., Kietzman, H. W., Swanson, A. M., Butkovich, L. M., Barbee, B. R., Bassell, G. J., Gross, C., & Gourley, S. L. (2019). Reward-Related Expectations Trigger Dendritic Spine Plasticity in the Mouse Ventrolateral Orbitofrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, *39*(23), 4595–4605. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2031-18.2019>
- Wicker, E., Turchi, J., Malkova, L., & Forcelli, P. A. (2018). Mediodorsal thalamus is required for discrete phases of goal-directed behavior in macaques. *ELife*, *7*, e37325. <https://doi.org/10.7554/eLife.37325>
- Wikenheiser, A. M., & Schoenbaum, G. (2016). Over the river, through the woods: Cognitive maps in the hippocampus and orbitofrontal cortex. *Nature Reviews. Neuroscience*, *17*(8), 513–523. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.56>
- Wilson, R. C., Geana, A., White, J. M., Ludvig, E. A., & Cohen, J. D. (2014). Humans Use Directed and Random Exploration to Solve the Explore–Exploit Dilemma. *Journal of Experimental Psychology. General*, *143*(6), 2074–2081. <https://doi.org/10.1037/a0038199>

- Wilson, R. C., Takahashi, Y. K., Schoenbaum, G., & Niv, Y. (2014). Orbitofrontal Cortex as a Cognitive Map of Task Space. *Neuron*, *81*(2), 267–279. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.11.005>
- Wolff, M. (2023). Thalamic bases of goal-directed behaviors. *The Cerebral Cortex and Thalamus*. In press
- Wolff, M., Alcaraz, F., Marchand, A. R., & Coutureau, E. (2015a). Functional heterogeneity of the limbic thalamus: From hippocampal to cortical functions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *54*, 120–130. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.11.011>
- Wolff, M., Faugère, A., Desfosses, É., Coutureau, É., & Marchand, A. R. (2015b). Mediodorsal but not anterior thalamic nuclei lesions impair acquisition of a conditional discrimination task. *Neurobiology of Learning and Memory*, *125*, 80–84. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.07.018>
- Wolff, M., & Halassa, M. (2023). The mediodorsal thalamus in executive control. *Neuron*. Submitted
- Wolff, M., Morceau, S., Folkard, R., Martin-Cortecero, J., & Groh, A. (2021). A thalamic bridge from sensory perception to cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *120*, 222–235. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.11.013>
- Wolff, M., & Vann, S. D. (2019). The Cognitive Thalamus as a Gateway to Mental Representations. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *39*(1), 3–14. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0479-18.2018>
- Woon, E. P., Sequeira, M. K., Barbee, B. R., & Gourley, S. L. (2020). Involvement of the rodent prelimbic and medial orbitofrontal cortices in goal-directed action: A brief review. *Journal of Neuroscience Research*, *98*(6), 1020–1030. <https://doi.org/10.1002/jnr.24567>
- Yin, H. H., Knowlton, B. J., & Balleine, B. W. (2005). Blockade of NMDA receptors in the dorsomedial striatum prevents action–outcome learning in instrumental conditioning. *European Journal of Neuroscience*, *22*(2), 505–512. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04219.x>
- Yu, A. J., & Dayan, P. (2005). Uncertainty, neuromodulation, and attention. *Neuron*, *46*(4), 681–692. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.04.026>
- Zhou, J., Zong, W., Jia, C., Gardner, M. P. H., & Schoenbaum, G. (2021). Prospective representations in rat orbitofrontal ensembles. *Behavioral Neuroscience*. <https://doi.org/10.1037/bne0000451>
- Zikopoulos, B., & Barbas, H. (2012). Pathways for Emotions and Attention Converge on the Thalamic Reticular Nucleus in Primates. *Journal of Neuroscience*, *32*(15), 5338–5350. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4793-11.2012>
- Zimmermann, K. S., Li, C., Rainnie, D. G., Ressler, K. J., & Gourley, S. L. (2018). Memory Retention Involves the Ventrolateral Orbitofrontal Cortex: Comparison with the Basolateral Amygdala. *Neuropsychopharmacology*, *43*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.139>
- Zimmermann, K. S., Yamin, J. A., Rainnie, D. G., Ressler, K. J., & Gourley, S. L. (2017). Connections of the mouse orbitofrontal cortex and regulation of goal-directed action selection by BDNF-TrkB. *Biological Psychiatry*, *81*(4), 366–377. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.10.026>
- Zingg, B., Chou, X.-L., Zhang, Z.-G., Mesik, L., Liang, F., Tao, H. W., & Zhang, L. I. (2017). AAV-Mediated Anterograde Transsynaptic Tagging: Mapping Corticocollicular Input-Defined Neural Pathways for Defense Behaviors. *Neuron*, *93*(1), 33–47. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.11.045>

- Zingg, B., Dong, H.-W., Tao, H. W., & Zhang, L. I. (2022). Application of AAV1 for Anterograde Transsynaptic Circuit Mapping and Input-Dependent Neuronal Cataloging. *Current Protocols*, 2(1), e339. <https://doi.org/10.1002/cpz1.339>
- Zingg, B., Peng, B., Huang, J., Tao, H. W., & Zhang, L. I. (2020). Synaptic Specificity and Application of Anterograde Transsynaptic AAV for Probing Neural Circuitry. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 40(16), 3250–3267. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2158-19.2020>

ANNEXE 1 (**Publication 3**)



Targeting Reciprocally Connected Brain Regions Through CAV-2 Mediated Interventions

Sarah Morceau^{1,2†}, Robin Piquet^{1,2†}, Mathieu Wolff^{1,2*} and Shauna L. Parkes^{1,2*}

¹CNRS, INCIA, UMR 5287, Bordeaux, France, ²Université de Bordeaux, INCIA, UMR 5287, Bordeaux, France

OPEN ACCESS

Edited by:

Ildikó Rácz,
Universitätsklinikum Bonn, Germany

Reviewed by:

Gonzalo Flores,
Meritorious Autonomous University of
Puebla, Mexico
Anthony E. Pickering,
University of Bristol, United Kingdom

*Correspondence:

Mathieu Wolff
mathieu.wolff@u-bordeaux.fr
Shauna L. Parkes
shauna.parkes@u-bordeaux.fr

[†]These authors have contributed
equally to this work

Received: 15 February 2019

Accepted: 26 November 2019

Published: 10 December 2019

Citation:

Morceau S, Piquet R, Wolff M and
Parkes SL (2019) Targeting
Reciprocally Connected Brain
Regions Through CAV-2 Mediated
Interventions.
Front. Mol. Neurosci. 12:303.
doi: 10.3389/fnmol.2019.00303

An important issue in contemporary neuroscience is to identify functional principles at play within neural circuits. The reciprocity of the connections between two distinct brain areas appears as an intriguing feature of some of these circuits. This organization has been viewed as “re-entry,” a process whereby two or more brain regions concurrently stimulate and are stimulated by each other, thus supporting the synchronization of neural firing required for rapid neural integration. However, until relatively recently, it was not possible to provide a comprehensive functional assessment of such reciprocal pathways. In this Brief Research Report, we highlight the use of a chemogenetic strategy to target projection-defined neurons in reciprocally connected areas through CAV-2 mediated interventions in the rat. Specifically, we targeted the bidirectional pathways between the dorsomedial prefrontal cortex (dmPFC) and the mediodorsal thalamus, as well as those connecting the insular cortex (IC) and the basolateral complex of the amygdala (BLA). These data showcase the usefulness of CAV-2-related strategies to address circuit-level issues. Moreover, we illustrate the inherent limitation of Cre-dependent adeno-associated viruses (AAVs) with “leaked” expression of the gene of interest in the absence of Cre and highlight the need for appropriate control conditions.

Keywords: neural circuits, DREADD, prefrontal cortex, thalamus, insular cortex, basolateral amygdala

INTRODUCTION

A fundamental challenge for systems neuroscience is to connect structure to function. This becomes more difficult when considering distributed neural circuits with complex connectivity. One particularly intriguing feature of many distributed neural circuits is the reciprocity of the connections between two of their key elements. Functionally, an influential account posits that this organization enables re-entry, a process whereby two or more brain regions concurrently stimulate and are stimulated by each other, thus supporting the synchronization of neural firing required for rapid neural integration (Edelman and Gally, 2013). This account assumes global functions for reciprocal pathways such as categorizing sensory inputs, manipulating mental constructs and generating motor commands (Edelman and Gally, 2013; Wolff and Vann, 2019) but does not address the directionality of the exchanges within such “re-entrant” pathways. The aim of this Brief Research Report is to highlight the versatility of a CAV2-mediated strategy

to target projection-defined neurons in reciprocally connected areas. We provide two such examples by using the CAV2-Cre vector and a Cre-dependent adeno-associated virus (AAV) carrying an inhibitory Designer Receptor Activated by Designer Drugs [DREADDs; hM4D(Gi); Armbruster et al., 2007] to target a thalamocortical circuit and the reciprocal connections between the gustatory portion of the insular cortex (IC) and the basolateral complex of the amygdala (BLA; Sripanidkulchai et al., 1984; McDonald, 1998; Yamamoto, 2006). Finally, we illustrate the known problem of Cre-independent transgene expression (e.g., Sjulson et al., 2016) at commonly used titrations to highlight the need for systematic control conditions in these types of interventions.

METHODS

We used an AAV carrying a floxed inhibitory DREADD receptor (hM4Di; Armbruster et al., 2007) and the retrograde CAV-2 vector (Junyent and Kremer, 2015) carrying the Cre recombinase to selectively express the inhibitory receptor in neurons based on their anatomical connectivity. First, we targeted the reciprocal connections between the mediodorsal thalamus (MD) and the dorsomedial prefrontal cortex (dmPFC), as shown in **Figures 1A,D**. Then, in a separate group of rats, we targeted the bidirectional pathways between the IC and the BLA, as shown in **Figures 2A,D**.

Animals and Housing Conditions

Twenty-four male Long Evans rats weighing 275 g to 300 g at surgery were obtained from Centre d'Élevage Janvier (France). Housing conditions were the same as previously described (Alcaraz et al., 2018; Parkes et al., 2018), in accordance with current laws and policies (French Council directive 2013-118, February 1, 2013 and European directive 2010-63, September 22, 2010). The experimental protocols received approval #5012053-A from the local Ethics Committee on December 7, 2012. Six rats were used to assess connections between the MD and the dmPFC (three for MD-to-dmPFC and three for dmPFC-to-MD connections) and six others to assess the insular-BLA circuit (three for IC-to-BLA and three for BLA-to-IC connections). Another set of 12 rats was used to generate the different control conditions (three for each titer conditions for single AAV injections and another three to test the IC-to-BLA projection with the most diluted AAV condition).

Surgery

Rats were anesthetized and prepared for stereotaxic surgery, as previously described (see Alcaraz et al., 2018; Parkes et al., 2018). For the thalamocortical circuit, CAV-2 and AAV were pressure injected (Picospritzer, General Valve Corporation, Fairfield, NJ, USA) into the brain through a glass micropipette (outside diameter: around 100 μm) and polyethylene tubing. In all cases, the needle was left in place 5 min after injection before slow retraction.

To target the MD-to-dmPFC pathway, 1 μl of 1×10^9 genomic copies/ μl (gc/ μl) of CAV2-Cre (Biocampus PVM, Montpellier, France) was injected bilaterally in the dmPFC at

the following coordinates (in mm from Bregma): AP +3.2, ML ± 0.6 , DV -3.4 mm. In the same surgery session, 1 μl of 1×10^9 gc/ μl of AAV8-hSyn-DIO-hM4Di-mCherry (UNC Vector Core, Chapel Hill, NC, USA) was injected bilaterally in MD at the following coordinates: AP -2.6 , ML ± 0.7 and DV -5.6 . To target the dmPFC-to-MD pathway in a separate group of rats, virus injections were reversed, i.e., CAV-2 in the MD and AAV in the dmPFC. All injection parameters were the same, except for the mediolateral coordinates of AAV injection in the dmPFC, which were set at ± 0.8 mm, to preferentially target cortical layers V and VI that project to the MD.

For the temporocortical circuit, CAV2 and AAV were microinjected (UMP3-1 and Micro4 Controller, World Precision Instruments) *via* a 10 μl NanoFil syringe with a blunt, 33 G needle. To target the BLA-to-IC pathway (**Figure 2A**), 0.25 μl of 1.21×10^{12} gc/ μl of AAV8-hSyn-DIO-hM4Di-mCherry (Addgene plasmid, Viral Vector Production Unit, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain) was injected bilaterally in BLA at two sites (in mm from Bregma): AP -2.0 , ML ± 4.6 , DV -8.7 and AP -3.0 , ML ± 5.0 , DV -8.7 . In the same surgery session, 1 μl of 1×10^9 gc/ μl of CAV2-Cre (Biocampus PVM, Montpellier, France) was injected bilaterally at two sites in IC (in mm from Bregma): AP +0.7, ML ± 5.5 , DV -7.4 and AP +1.7, ML ± 5.0 , DV -7.0 . To target the IC-to-BLA pathway, virus injections were reversed, i.e., CAV-2 in BLA and AAV in IC (**Figure 2B**).

To determine the extent of Cre-independent viral expression, we also injected AAV8-hSyn-DIO-hM4Di-mCherry (Addgene, Cambridge, MA, USA) alone at three titrations in another set of rats. The IC-to-BLA pathway was selected for this control condition. We therefore injected 1 μl of 1.21×10^{12} gc/ μl , 4.8×10^{11} gc/ μl or 4.8×10^{10} gc/ μl at two sites in the IC. We then tested whether the weakest AAV titration (4.8×10^{10} gc/ μl) was still effective in promoting Cre-dependent expression by injecting the AAV8 in the IC and the CAV2-Cre in the BLA (0.25 μl of 1.21×10^{10} gc/ μl injected at two sites).

Histology

For optimal viral expression, rats were perfused transcardially >1 month after surgery with 4% paraformaldehyde in 0.1 M phosphate buffer (PFA). Brains were kept in the same PFA solution overnight then, 40 μm sections were cut using a vibratome. Immunocytochemistry [fluorescent and non-fluorescent (DAB)] was performed to enhance mCherry staining. The fluorescent staining protocol is described in detail in Alcaraz et al., 2018. Briefly, sections were rinsed in 0.1 M phosphate-buffered saline (PBS), incubated in a blocking solution for 1 h, and then incubated with rabbit anti-RFP primary antibody (1:200 in blocking solution, Clinisciences, PM005) at 4°C for 48 h. The sections were then rinsed in PBS and placed in a bath containing goat anti-rabbit coupled to DyLight[®] 549 (1:200 in PBS, 2 h; Jackson ImmunoResearch, 111-025-003). Following rinses in PBS, sections were incubated in Hoechst solution for neuronal counterstaining (1:5,000 in PBS, 15 min, bisBenzimide H 33258, Sigma, B2883). Finally, sections were rinsed, mounted onto gelatin-coated slides and coverslipped with the anti-fading reagent Fluoromount[®] G (SouthernBiotech, 0100-01).

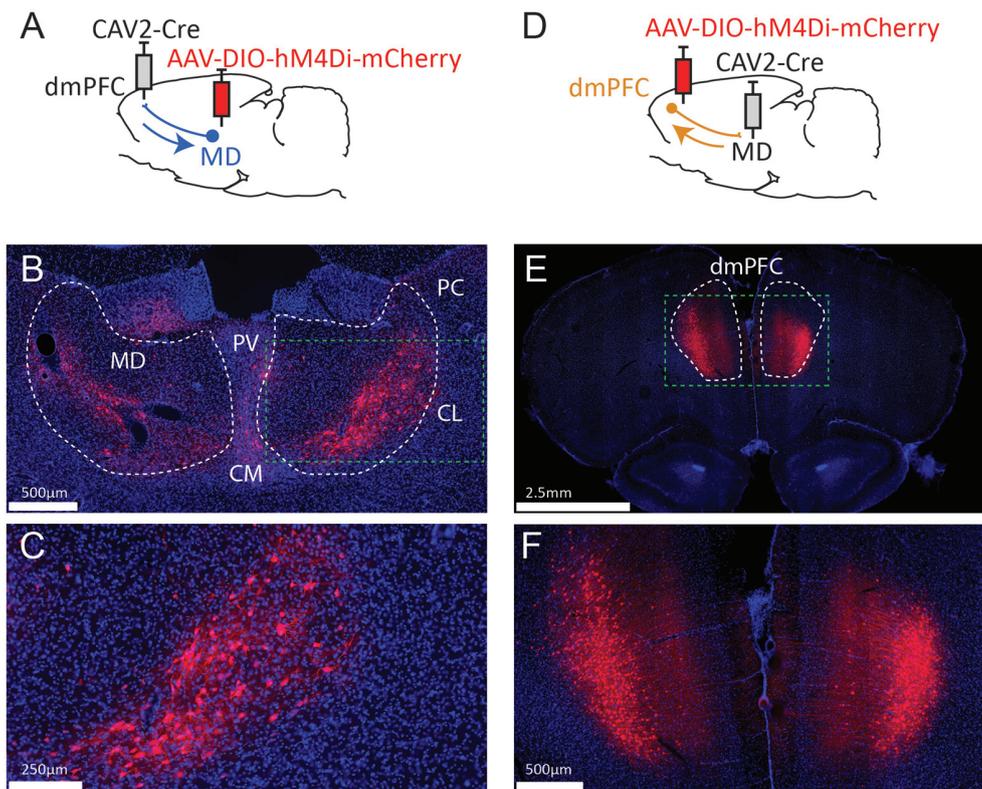


FIGURE 1 | Strategy to target projection-defined thalamic (A) or cortical (D) neurons. The resulting labeling appears consistent with the currently known connectivity both in the MD (B,C) and the dmPFC (E,F). The green dotted lines in (B,E) correspond to the areas magnified in (C,F), respectively. PV, paraventricular nucleus; CM, centromedial nucleus; PC, paracentral nucleus; CL, centrolateral nucleus; MD, mediodorsal thalamus; dmPFC, dorsomedial prefrontal cortex (A32d). Images were captured using a Nanozoomer slide scanner (Hamamatsu Photonics) and the NDP.view 2.0[®] freeware (Hamamatsu Photonics).

For non-fluorescent staining, floating sections were prepared by rinsing in 0.1 M PBS with 0.3% Triton X-100 (PBST; 5×5 min), and then in 0.5% H_2O_2 in 0.1 M PBST for 30 min. Following further rinsing in PBST, sections were incubated with rabbit anti-RFP (1:1,000 in PBST, Clinisciences, PM005) for 24 h at room temperature (RT). Then, the secondary antibody was applied (goat anti-rabbit biotinylated antibody, 1:1,000 in PBST containing 1% goat serum) and sections were incubated for 2 h at RT. Slices were then rinsed in PBST, incubated in avidine-biotinylated complex kit for 2 h at RT, rinsed in PBST and 0.05 M Tris buffer. Staining was revealed using 3,3'-Diaminobenzidine (DAB) solution (10 mg DAB + 50 ml 0.05 M Tris + 20 μl 30% H_2O_2) for 10 min. Finally, sections were rinsed, mounted and coverslipped with Eukitt (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA).

RESULTS

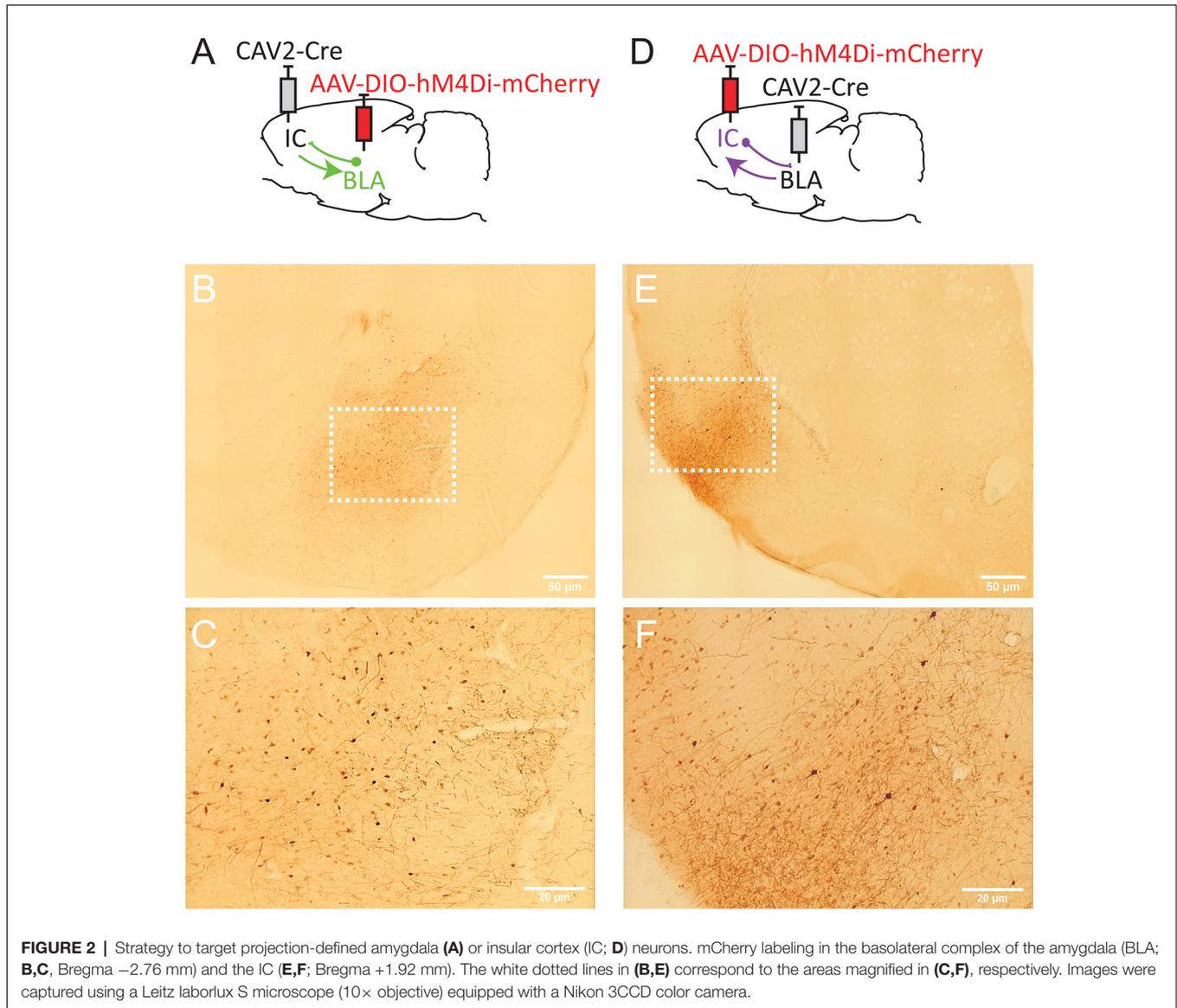
Connections Between the Medial Prefrontal Cortex and the Mediodorsal Thalamus

To target dmPFC-projecting MD cells, we injected an AAV carrying a floxed hM4Di receptor expression cassette in the MD

and the retrograde CAV2-Cre in the dmPFC (Figure 1A). As a result, only thalamic cells projecting to the dmPFC should be infected by both vectors and therefore express mCherry and hM4Di. As shown in Figures 1B,C, the actual observations were consistent with this expectation as mCherry expression was more evident in the lateral portion of the MD, in agreement with our current knowledge of these thalamocortical projections (Groenewegen, 1988; Alcaraz et al., 2016). mCherry expression was also visible to some degree in adjacent dmPFC-projecting thalamic areas such as the intralaminar group (paracentral and centro-lateral nuclei, mostly) and, to some extent, the centro-medial and the paraventricular nuclei. In some cases, fluorescence was also observed in the habenula. Next, injection sites for the viral construct were reversed in a distinct set of rats (Figure 1D). This manipulation produced heavy labeling in deep layers of the dmPFC (Figures 1E,F). Importantly, this observation is consistent with the existence of abundant corticothalamic projections targeting the MD from cortical layers 5/6 (Gabbott et al., 2005).

Connections Between the Insular and the Basolateral Complex of the Amygdala

To target IC-projecting neurons in BLA, we injected the AAV carrying a floxed hM4Di receptor expression cassette in BLA



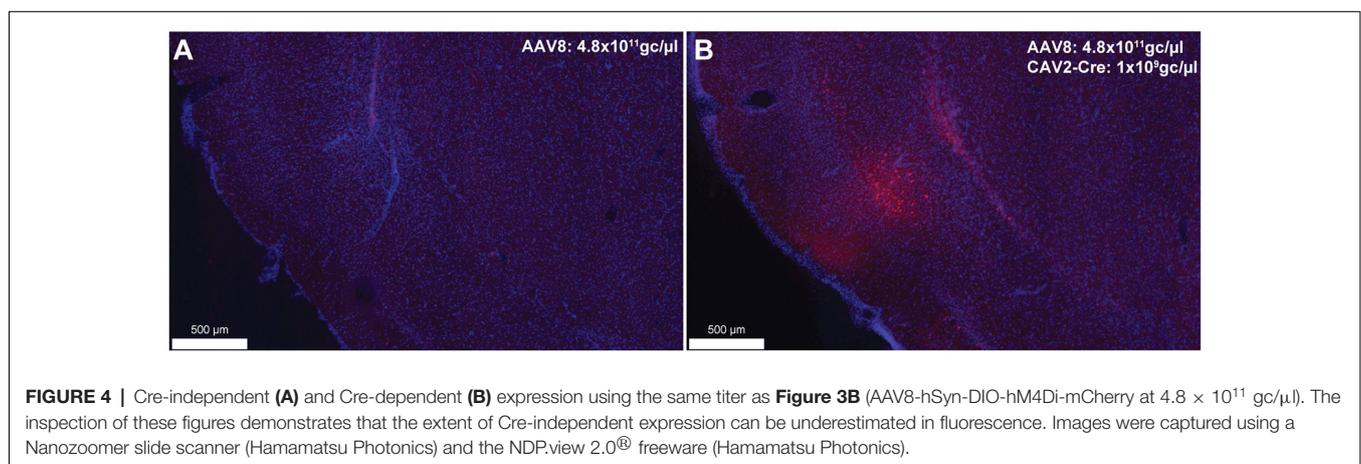
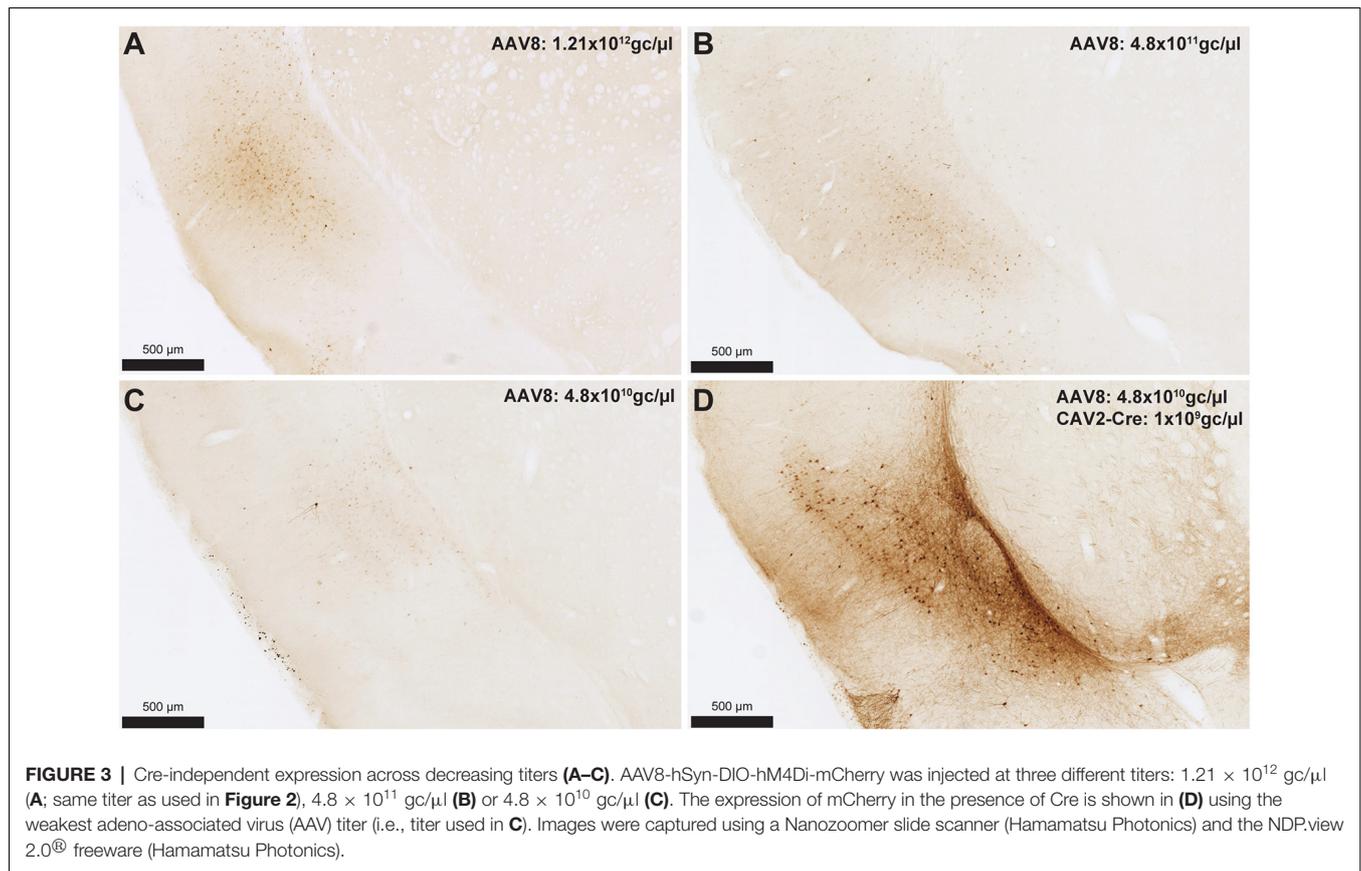
and the retrograde CAV2-Cre in IC (**Figure 2A**). Therefore, only amygdala cells projecting to the IC should be infected by both vectors and, thus, express mCherry and hM4Di. As shown in **Figures 2B,C**, we observed mCherry expression in the BLA and this expression was detected throughout the anteroposterior axis of the amygdala (between Bregma -2.04 and -3.48). Consistent with previous retrograde tracing studies (Sripanidkulchai et al., 1984), mCherry expression appeared to be greater in the basolateral (BL) and basomedial (BM) regions with less staining observed in the lateral amygdala however this was not formally quantified.

In a distinct group of rats, we reversed the location of the virus injections to study BLA-projecting neurons in the IC (**Figure 2D**). As shown in **Figures 2E,F**, we observed mCherry expression in most areas of IC, including agranular (dorsal and ventral) and dysgranular but little labeling in granular IC. We also observed some expression in the adjacent

primary somatosensory cortex. mCherry expression was detected throughout the “gustatory IC” from Bregma $+2.28$ mm to 0.00 mm. This result is largely consistent with previous neuroanatomical tracing studies describing the connections from gustatory IC to the amygdala (see McDonald, 1998; Shi and Cassell, 1998).

Cre-Independent Expression Using AAV8-hSyn-DIO-hM4Di-mCherry

To provide an estimation of the Cre-independent expression that can be observed using this AAV, three rats received an injection of AAV only in the IC at 1.21×10^{12} gc/ μ l (**Figure 3A**), 4.8×10^{11} gc/ μ l (**Figure 3B**) or 4.8×10^{10} gc/ μ l (**Figure 3C**). We also injected three rats with the weakest AAV dilution (4.8×10^{10} gc/ μ l) in the IC and the CAV2-Cre in the BLA (**Figure 3D**) to ensure that labeling of BLA-projecting IC neurons could still be obtained with



a titer that minimized non-specific staining. As shown in **Figures 3A–C**, Cre-independent labeling was observed at all three titers. While this expression was not quantified, the amount of labeling seemed to decrease with the titer. It appears that at 4.8×10^{10} gc/ μ l minimal Cre-independent expression was observed (**Figure 3C**), while considerable Cre-dependent expression was preserved (**Figure 3D**). Finally, even at a titer where considerable leakage was observed in DAB amplification (4.8×10^{11} gc/ μ l; **Figure 3B**), immunofluorescence appeared

insufficiently sensitive to reveal the Cre-independent expression (**Figure 4**), suggesting that this issue may be overlooked in similar studies that rely only on fluorescence.

DISCUSSION

Collectively, these data illustrate the use of the CAV2 vector to target neurons based on their anatomical connectivity in reciprocal thalamocortical and temporo-cortical pathways. In

both circuits, the labeling of projection-defined neurons was found to closely match the currently known architecture of these connections. For instance, in the MD, most labeled cells occupied the lateral segment of the structure, consistent with the fact that it is the most lateral portion of that structure that projects to the dmPFC (Groenewegen, 1988; Alcaraz et al., 2016). In the dmPFC, all labeled cells appeared to be in deep layers, again in agreement that deep but not superficial cortical layers project back to the MD (Gabbott et al., 2005). Similarly, in the gustatory IC, the majority of staining was found in dysgranular and agranular areas with little staining in the granular region, as previously described (Shi and Cassell, 1998). It should be noted that we also observed extensive labeling of fibers in the central nucleus of the amygdala, which again aligns with previous studies (Shi and Cassell, 1998). As expected, in the BLA-to-IC pathway, neuronal staining was detected throughout the anteroposterior axis and there appeared to be more labeled neurons in the basolateral nucleus than in the lateral nucleus (Sripanidkulchai et al., 1984), although this observation was not quantified.

Off-target transgene expression or “leakage” has been observed for a variety of genetically coded neuroscience tools (for a review see Sjulson et al., 2016). Here, we illustrated this limitation in AAVs carrying DREADDs and the fluorescent protein, mCherry. As expected, this Cre-independent expression appeared to reduce with weaker virus titers (Figure 3). Such leakage may be an issue that is specific to AAVs as Cerpa et al report in this Research Topic that no such leakage is observed when using the novel CAV2-DIO-DREADD vector in wild-type rats at a similar titration and volume. It should also be noted that the CAV2-Cre vector can infect axons of passage, which may potentially lead to Cre expression in regions that do not project to the site of injection (Schwarz et al., 2015). If an AAV is injected in areas from which such axons arise, neurons that do not connect to the site of injections of the CAV2-Cre vector may express the gene carried by the AAV. Finally, as previously reported (Sjulson et al., 2016), we observed that relying on fluorescence may underestimate the extent of both specific and Cre-independent expression. Indeed, a more sensitive method (such as DAB amplification) may be required to fully appreciate the extent of the leakage. These observations highlight the need for careful selection of the optimal AAV dosage and the importance of explicitly acknowledging and illustrating transgene leakage, using sufficiently sensitive detection methods.

Finally, the interventions described here in the thalamocortical circuit have been previously found to produce a specific impairment in an adaptive decision-making task, showing that thalamocortical and corticothalamic pathways support complementary but dissociable aspects of decision

processes (Alcaraz et al., 2018). Thus, using CAV2 to target projection-defined neurons enabled us to identify the directionality of the functional exchanges within neural circuits as an important feature. However, as the vector is known to rely on the presence of its CAR receptor for initial infection (Bru et al., 2010; Zussy et al., 2016), detailing the expression of this receptor at brain-wide levels and in various species would be useful to predict its efficacy in other brain regions and pathways.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets generated for this study are available on request to the corresponding authors.

ETHICS STATEMENT

Experiments were conducted in accordance with current laws and policies (French Council directive 2013-118, February 1, 2013 and European directive 2010-63, September 22, 2010). The experimental protocols received approval #5012053-A from the local Ethics Committee on December 7, 2012.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

SM, RP, MW, and SP collected and analyzed the data. MW and SP wrote the manuscript. SM, RP, MW, and SP revised the manuscript and approved the final version.

FUNDING

This work was supported by a National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression (NARSAD; Grant No. 27402) Young Investigator grant (Brain and Behavior Research Foundation) and a grant from the French agency for research (Agence Nationale de la Recherche) ANR-19-CE37-0004-07 awarded to SP and a NARSAD Independent Investigator grant (Brain and Behavior Research Foundation; Grant No. 26583) awarded to MW.

ACKNOWLEDGMENTS

The microscopy was performed, in part, at the Bordeaux Imaging Center (BIC), a service unit of the CNRS-INSERM and Bordeaux University and a member of the national infrastructure France BioImaging. The help of Jeremie Teillon (BIC) and Gilles Courtand (CNRS, INCIA) is acknowledged. We also acknowledge E. J. Kremer for generously donating the canine adenovirus type 2 (CAV-2) vector for these experiments.

REFERENCES

Alcaraz, F., Fresno, V., Marchand, A. R., Kremer, E. J., Coutureau, E., and Wolff, M. (2018). Thalamocortical and corticothalamic pathways differentially contribute to goal-directed behaviors in the rat. *Elife* 7:e32517. doi: 10.7554/eLife.32517

Alcaraz, F., Marchand, A. R., Courtand, G., Coutureau, E., and Wolff, M. (2016). Parallel inputs from the mediodorsal thalamus to the prefrontal cortex in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 44, 1972–1986. doi: 10.1111/ejn.13316

Armbruster, B. N., Li, X., Pausch, M. H., Herlitze, S., and Roth, B. L. (2007). Evolving the lock to fit the key to create a family of G protein-coupled

- receptors potently activated by an inert ligand. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 104, 5163–5168. doi: 10.1073/pnas.0700293104
- Bru, T., Salinas, S., and Kremer, E. J. (2010). An update on canine adenovirus type 2 and its vectors. *Viruses* 2, 2134–2153. doi: 10.3390/v2092134
- Edelman, G. M., and Gally, J. A. (2013). Reentry: a key mechanism for integration of brain function. *Front. Integr. Neurosci.* 7:63. doi: 10.3389/fnint.2013.00063
- Gabbott, P. L., Warner, T. A., Jays, P. R., Salway, P., and Busby, S. J. (2005). Prefrontal cortex in the rat: projections to subcortical autonomic, motor and limbic centers. *J. Comp. Neurol.* 492, 145–177. doi: 10.1002/cne.20738
- Groenewegen, H. J. (1988). Organization of the afferent connections of the mediodorsal thalamic nucleus in the rat, related to the mediodorsal-prefrontal topography. *Neuroscience* 24, 379–431. doi: 10.1016/0306-4522(88)90339-9
- Junyent, F., and Kremer, E. J. (2015). CAV-2-why a canine virus is a neurobiologist's best friend. *Curr. Opin. Pharmacol.* 24, 86–93. doi: 10.1016/j.coph.2015.08.004
- McDonald, A. J. (1998). Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Prog. Neurobiol.* 55, 257–332. doi: 10.1016/s0301-0082(98)00003-3
- Parkes, S. L., Ravassard, P. M., Cerpa, J. C., Wolff, M., Ferreira, G., and Coutureau, E. (2018). Insular and ventrolateral orbitofrontal cortices differentially contribute to goal-directed behavior in rodents. *Cereb. Cortex* 28, 2313–2325. doi: 10.1093/cercor/bhx132
- Schwarz, L. A., Miyamichi, K., Gao, X. J., Beier, K. T., Weissbourd, B., Deloach, K. E., et al. (2015). Viral-genetic tracing of the input-output organization of a central noradrenaline circuit. *Nature* 524, 88–92. doi: 10.1038/nature14600
- Shi, C. J., and Cassell, M. D. (1998). Cortical, thalamic and amygdaloid connections of the anterior and posterior insular cortices. *J. Comp. Neurol.* 399, 440–468. doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19981005)399:4<440::aid-cne2>3.0.co;2-1
- Sjulson, L., Cassataro, D., Dasgupta, S., and Miesenbock, G. (2016). Cell-specific targeting of genetically encoded tools for neuroscience. *Annu. Rev. Genet.* 50, 571–594. doi: 10.1146/annurev-genet-120215-035011
- Sripanidkulchai, K., Sripanidkulchai, B., and Wyss, J. M. (1984). The cortical projection of the basolateral amygdaloid nucleus in the rat: a retrograde fluorescent dye study. *J. Comp. Neurol.* 229, 419–431. doi: 10.1002/cne.902290310
- Wolff, M., and Vann, S. D. (2019). The cognitive thalamus as a gateway to mental representations. *J. Neurosci.* 39, 3–14. doi: 10.1523/jneurosci.0479-18.2018
- Yamamoto, T. (2006). Neural substrates for the processing of cognitive and affective aspects of taste in the brain. *Arch. Histol. Cytol.* 69, 243–255. doi: 10.1679/aohc.69.243
- Zussy, C., Loustalot, F., Junyent, F., Gardoni, F., Bories, C., Valero, J., et al. (2016). Coxsackievirus adenovirus receptor loss impairs adult neurogenesis, synapse content and hippocampus plasticity. *J. Neurosci.* 36, 9558–9571. doi: 10.1523/jneurosci.0132-16.2016

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2019 Morceau, Piquet, Wolff and Parkes. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.