



HAL
open science

Effets d'un régime obésogène à l'adolescence sur les fonctions mnésiques et sociales dépendantes de la zone CA2 de l'hippocampe

Alice Fermigier

► **To cite this version:**

Alice Fermigier. Effets d'un régime obésogène à l'adolescence sur les fonctions mnésiques et sociales dépendantes de la zone CA2 de l'hippocampe. Neurosciences. Université de Bordeaux, 2024. Français. NNT : 2024BORD0181 . tel-04741037

HAL Id: tel-04741037

<https://theses.hal.science/tel-04741037v1>

Submitted on 17 Oct 2024

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.

THÈSE PRÉSENTÉE POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE : SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

SPÉCIALITÉ : NEUROSCIENCES

Par **Alice FERMIGIER**

**Effets d'un régime obésogène à l'adolescence sur les
fonctions mnésiques et sociales dépendantes de la
zone CA2 de l'hippocampe**

**Effect of obesogenic food consumption on memory and social
functions: implication of hippocampal area CA2**

Sous la direction de : Guillaume FERREIRA

Soutenue le 02 octobre 2024

Membres du jury :

Mme RAVEL Nadine	DR, CNRS, Université Lyon I	Rapportrice
Mme VERRET Laure	Maître de Conférences, CNRS, Université Toulouse III	Rapportrice
Mme ROUX Lisa	DR, CNRS, INCIA (Bordeaux)	Examinatrice
M. MARSICANO Giovanni	DR, INSERM, Institut Magendie (Bordeaux)	Examineur
Mme PISKOROWSKI Rebecca	DR, INSERM, Institut de Psychiatrie et de Neurosciences (Paris)	Examinatrice
M. FERREIRA Guillaume	DR, INRAE, NutriNeuro (Bordeaux)	Directeur de thèse

Résumé

L'obésité juvénile est un problème de santé publique préoccupant associé à des comorbidités cardio-métaboliques, mais également à des déficiences cognitives dont l'ampleur reste mal connue. En raison de l'augmentation de la consommation d'aliments obésogènes, la prévalence mondiale du surpoids et de l'obésité chez les enfants et les adolescents âgés de 5 à 19 ans a considérablement augmenté, passant de 8 % en 1990 à 20 % en 2022, d'où l'importance d'en connaître les conséquences cognitives. L'obésité juvénile peut être reproduite en laboratoire chez des rongeurs nourris avec un aliment riche en lipides saturés et en sucre (HFD) pendant l'adolescence. Notre équipe a récemment montré que les déficits de mémoire spatiale, contextuelle et de reconnaissance d'objet induits par un HFD sont associés à une hyperactivité hippocampique et peuvent être restaurés par une diminution chimogénétique de l'activité des neurones pyramidaux de l'hippocampe. Dans ce travail de thèse, nous avons tenté de déchiffrer si des aires spécifiques de l'hippocampe pourraient être responsables des altérations de la mémoire sociale. Nous nous sommes concentrés sur la zone CA2 de l'hippocampe dorsal, connue pour son rôle crucial dans la mémoire sociale.

Des approches électrophysiologiques *ex vivo* réalisées par l'équipe Chevaleyre-Piskorowski ont mis en évidence une hyperexcitabilité des cellules pyramidales de CA2, associée à une moindre modulation ocytocinergique chez les souris nourries avec un HFD. En parallèle nous avons montré que l'inactivation chimogénétique restreinte aux neurones pyramidaux du CA2 ainsi que l'injection locale d'ocytocine dans la zone CA2 annulaient les déficits de mémoire sociale des souris nourries avec un HFD.

Par ailleurs, le stress influence les interactions sociales. Aussi, dans une seconde étude, nous avons évalué l'impact du HFD sur cette modulation des orientations sociales par le stress ainsi que le rôle joué par l'aire CA2. Un stress aigu (choc électrique ou contention) diminue l'intérêt naturel des souris pour les cibles sociales nouvelles, aboutissant à une diminution de la préférence pour un congénère nouveau et à l'apparition d'une préférence pour les odeurs sociales familières, et ce chez les souris nourries avec un aliment standard mais pas un HFD. Ce manque de néophobie sociale induite par le stress chez les souris HFD est associé à une activité calcique basale plus variable dans les neurones pyramidaux de CA2. De plus, l'inactivation chimogénétique de ces neurones ou l'injection locale d'ocytocine dans la zone CA2 rétablissent, après le stress, la néophobie sociale induite par le stress chez les souris nourries avec un HFD. Dans l'ensemble, nos résultats indiquent qu'une alimentation haute en graisse et en sucre à l'adolescence perturbe la mémoire sociale et la néophobie sociale due au stress par une altération de l'activité de l'aire CA2 de l'hippocampe et de sa signalisation ocytocinergique.

Mots clés : obésité, mémoire sociale, préférences sociales, stress, adolescence, CA2, hippocampe, ocytocine, chimogénétique

Abstract

Childhood obesity is a concerning public health issue associated with cardiometabolic comorbidities, but also with cognitive deficits whose extent remains poorly understood. Due to increasing consumption of obesogenic foods, the worldwide prevalence of overweight and obesity in children and adolescents aged 5 to 19 has risen considerably, from 8% in 1990 to 20% in 2022, hence the importance of knowing their cognitive consequences. Juvenile obesity can be modeled with rodents fed a diet high in saturated fat and sugar (HFD) during adolescence. Our team has recently shown that HFD-induced deficits in spatial, contextual and object recognition memory are associated with hippocampal hyperactivity and can be restored by chemogenetically decreasing hippocampal pyramidal neurons' activity. In this thesis work, we sought to decipher whether specific areas of the hippocampus might be responsible for alterations in social memory in particular. We focused on the CA2 area of the dorsal hippocampus, known for its crucial role in social memory.

Ex vivo electrophysiological approaches carried out by the Chevalleyre-Piskorowski team revealed hyperexcitability of CA2 pyramidal cells, associated with reduced oxytocinergic-dependent plasticity in HFD-fed mice. In parallel, we showed that chemogenetic inactivation restricted to CA2 pyramidal neurons and local injection of oxytocin in CA2 reversed social memory deficits in HFD-fed mice.

Stress also influences social interactions. In a second study, we thus assessed the impact of a HFD on the modulation of social orientations by stress, and the role played by area CA2. Acute stress (electric shock or restraint) decreases the investigation of novel social targets, leading to decreased preference for a novel conspecific and increased preference for familiar social odors, and thus in control diet but not HFD-fed mice. This lack of stress-induced social neophobia in HFD-fed mice is associated with greater basal calcium activity in CA2 pyramidal neurons. Furthermore, chemogenetic inactivation of these neurons or local injection of oxytocin into CA2 restored stress-induced social neophobia in HFD-fed mice. Altogether, our results show that HFD feeding during adolescence disrupts social memory and stress-induced social neophobia by altering the activity and the oxytocinergic system in the CA2 area of the hippocampus.

Keywords: obesity, social memory, social preferences, stress, adolescence, CA2, hippocampus, oxytocin, chemogenetics

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier **Guillaume Ferreira** de m'avoir si bien accompagné tout au long de cette thèse. Un grand merci de m'avoir transmis tes connaissances sur les neurosciences et l'olfaction, mais également pour la gentillesse et l'humanité que tu incarnes au quotidien. Cela a été une grande chance et un immense plaisir de travailler avec toi.

Un grand merci à **Laure Verret** et **Nadine Ravel** pour avoir accepté de relire ce travail de thèse, et également à **Lisa Roux**, **Giovanni Marsicano** et **Rebecca Piskorowski** d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je suis très heureuse de pouvoir recueillir vos précieux avis sur mes travaux et très honorée de vous compter comme membres de mon jury.

Je souhaite également remercier toute l'équipe Souvenir Gras, en particulier **Eva Ducourneau**. Tu as été un soutien très précieux pendant toute la durée de cette thèse, et ton aide tant technique qu'émotionnelle a été très importante pour moi. Merci également à **John Bakoyiannis** et **Matéo N-Diaye**, mes co-doctorants, pour votre apport au projet et pour les personnes inspirantes que vous êtes. Merci enfin à **Mylène Potier** pour ton aide précieuse sur les manip de fin de thèse et pour les discussions au coin du robot pipeteur.

Merci également à l'équipe FoodCircus pour vos retours au fur et à mesure du projet. Je souhaite en particulier remercier **Jean-Christophe Helbling** pour ton aide sur les manip PCR, pour ta bonne humeur et pour les bons conseils de rando. Un merci tout particulier à **Anna Petitbon**, car sans toi l'obtention de mes différentes bourses de thèse aurait été autrement plus difficile. Un immense merci également à **Pierre Triffilieff** pour la même raison, mais également pour tes précieux apports tout au long du projet et surtout pour tes excellentes blagues.

Merci à **David Jarriault** pour les discussions passionnantes sur l'olfaction et pour m'avoir permis d'apprendre à utiliser le plethysmographe, et à **Céline Lucas** pour ton aide précieuse à la paillasse. Un grand merci également à l'équipe animalerie, en particulier **Gregory Artaxet** et **Serge Alfos** pour votre suivi si minutieux des souris et de leur bien-être. Merci également à **Céline Ducroix-Crépy** et **Eva Bruchet** pour les génotypages. Merci enfin aux gentilles souris CA2-Cre, les êtres vivants avec qui j'ai finalement passé le plus de temps pendant ce travail de thèse.

Merci à **Vivien Chevaleyre**, **Rebecca Piskorowski** et **Maud Muller**, pour nous avoir fourni ces souris et surtout pour nos discussions durant le déroulement du projet, cela a été toujours un grand plaisir d'échanger avec vous au cours de cette collaboration.

Merci enfin à tous les collègues de NutriNeuro pour ces quatre belles années.

Table des matières

Remerciements	iv
Table des matières	v
Publications scientifiques	vii
Liste des abréviations	ix
Liste des tableaux	xi
Liste des figures	xi
I. Introduction générale	12
Chapitre 1 Rôle et bases neurobiologiques de la fonction sociale	12
1.1 Ethologie de la fonction sociale chez le rongeur	12
1.1.1 Rôle de la fonction sociale chez le rongeur	12
1.1.2 Bases éthologiques et méthodes d'études	13
1.1.3 L'olfaction dans la communication sociale	16
1.2 Bases neurobiologiques de la fonction sociale	18
1.2.1 Neurophysiologie de la perception olfactive	19
1.2.2 Sociabilité	22
1.2.3 Néophilie sociale	24
1.2.4 Interactions avec les congénères : agression ou affiliation	24
1.3 L'ocytocine dans la fonction sociale	26
1.3.1 Le système ocytocinergique	26
1.3.2 Rôles de l'ocytocine dans les comportements sociaux	30
Chapitre 2 Mémoire sociale et zone CA2 de l'hippocampe	35
2.1 Classification de la mémoire	35
2.1.1 Les différents systèmes de mémoire	35
2.1.2 La mémoire épisodique et l'hippocampe	36
2.2 Hippocampe et mécanismes de la mémoire épisodique	41
2.2.1 Le circuit tri-synaptique	41
2.2.2 Mécanismes de formation, de consolidation et de rappel de la mémoire	42
2.3 La région CA2 de l'hippocampe	44
2.3.1 Définir la zone CA2	44
2.3.2 Connectivité de la région CA2	47
2.3.3 Plasticité de la région CA2	48
2.3.4 Ocytocine et région CA2	51
2.3.5 Corticostérone, récepteurs minéralocorticoïdes et région CA2	52
2.3.6 Région CA2 et mémoire sociale	53
2.3.7 Région CA2 et comportements sociaux	59
Chapitre 3 Effets du stress sur la fonction sociale	62
3.1 Physiologie du stress	62
3.2 Effets cérébraux des acteurs du stress	63
3.2.1 Effets cérébraux de la CRH	63
3.2.2 Effets cérébraux de la CORT	64
3.2.3 Ocytocine, vasopressine et stress	65

3.3	Modulation des comportements sociaux par le stress	65
3.3.1	Effets du stress sur l'attraction sociale	67
3.3.2	Effets du stress sur la mémoire sociale	73
3.3.3	Effets du stress sur la nouveauté sociale	73
Chapitre 4 Les effets de l'alimentation obésogène précoce sur les fonctions mnésiques, émotionnelles et sociales.		76
4.1	Obésité juvénile et co-morbidités	76
4.1.1	Epidémiologie	76
4.1.2	Etudier les comorbidités : les modèles pré-cliniques	76
4.2	L'adolescence, une période sensible	77
4.2.1	Définition de l'adolescence	77
4.2.2	Maturation cérébrale pendant le développement	78
4.3	Effets périphériques de l'obésité	79
4.3.1	Inflammation	79
4.3.2	Effets sur le microbiote intestinal	79
4.3.3	Effets métaboliques	80
4.4	Conséquences cérébrales, cognitives et comportementales de l'obésité	80
4.4.1	Effets de l'obésité sur la mémoire dépendante de l'hippocampe	80
4.4.2	Effets de l'obésité sur la régulation émotionnelle	84
4.5	Mécanismes impliqués dans les effets cognitifs et émotionnels d'un régime obésogène	85
4.5.1	Inflammation	85
4.5.2	Altération de la signalisation métabolique	86
4.5.3	Altérations hippocampiques	87
4.5.4	Obésité et système endocannabinoïde	90
4.5.5	Obésité et axe corticotrope	91
4.5.6	Obésité et système ocytocinergique	92
II.	Objectifs	95
III.	Résultats	97
Chapitre 1 Effet d'une alimentation obésogène sur la mémoire sociale : rôle de la zone CA2 de l'hippocampe et de sa signalisation ocytocinergique		97
Chapitre 2 Effet d'une alimentation obésogène sur la néophobie sociale induite par le stress : rôle de la zone CA2 de l'hippocampe et de sa signalisation ocytocinergique		137
IV.	Discussion générale	175
1.	Un régime obésogène péri-adolescent perturbe la fonction sociale	176
2.	Effets sur la perception olfactive ou effets centraux ?	179
3.	Effet des sucres, des acides gras ou de leurs conséquences métaboliques ?	180
4.	Obésité juvénile, hyperactivité hippocampique et ocytocine	182
5.	Conséquences comportementales : mémoire sociale	186
6.	Conséquences comportementales : néophobie sociale due au stress	187
7.	Implication du réseau entourant la région CA2	190
Conclusion générale		191
Bibliographie		193

Publications scientifiques

Articles

Fermigier A., Ferreira G. (2021). **Neurobiologie des apprentissages alimentaires.** *La Lettre des Neurosciences* 61 20-23

Bakoyiannis I., Ducourneau E.G., N'Diaye M., **Fermigier A.**, Ducroix-Crepy C., Fauré L., Bosch-Bouju C., Coutureau E., Trifilieff P., Ferreira G. (2024) **Obesogenic diet induces circuit-specific memory deficits in mice.** *eLife* 4:13:e80388. doi :**10.7554/eLife.80388**

Fermigier A., Ducourneau E.G., Potier M., Helbling J.C., Bakoyiannis I., Chevaleyre V., Piskorowski R.A., Ferreira G. (in preparation) **Obesogenic diet impairs social responses to stress through hippocampal CA2 dysfunction: emphasis on oxytocin signalling**

Muller M., **Fermigier A.**, Ducourneau E.G., Potier M., Helbling J.C., Ferreira G., Piskorowski R.A., Chevaleyre V. (in preparation) **A HFD Impairs Social Memory Through Aberrant Hippocampal CA2 Excitability and Oxytocin Signaling**

Communications orales

Fermigier A. (2021). Impact of an obesogenic diet on hippocampus-dependent memory function. *Bordeaux Neurocampus Day*

Fermigier A. (2021). Régime obésogène et perturbation de la reconnaissance sociale olfactive chez la souris, mécanismes centraux ou périphériques ? *GDR O3 (Odorant Odor Olfaction)*

Fermigier A. (2022). Adolescent high-fat diet intake and social odor preferences: the emotional state matters. *GDR O3*

Posters

Fermigier A., Ducourneau E., Bakoyannis I., N'Diaye M, Ferreira G (19-21 Mai 2021, Strasbourg). Obesogenic diet impairs social odor preference through hippocampal dysfunctions. *NeuroFrance*

N'Diaye M, Ducourneau E, Bakoyannis I, **Fermigier A.**, Lafenetre P, Marsicano G., Ferreira G (19-21 Mai 2021, Strasbourg). Role of the endocannabinoid system in the effects of obesogenic diet on memory: is there a gender difference? *NeuroFrance*

Fermigier A., Ducourneau E., Bakoyannis I., N'Diaye M, Ferreira G (12-15 Octobre 2021, Cahors). Obesogenic diet impairs social odor preference through hippocampal dysfunctions. *GDR Mémoire*

N'Diaye M, Ducourneau E, Bakoyannis I, **Fermigier A.**, Lafenetre P, Marsicano G., Ferreira G (12-15 Octobre 2021, Cahors). Role of the endocannabinoid system in the effects of obesogenic diet on memory: is there a gender difference? *GDR Mémoire*

Fermigier A., Ducourneau E., Bakoyannis I., N'Diaye M, Chevaleyre V, Piskorowski R, Ferreira G (9-13 Juillet, 2022, Paris, France). Stress-induced social odor preference is disrupted by adolescent high-fat diet consumption: is hippocampal CA2 area involved? *FENS Forum*

Ferreira G, N'Diaye M, Ducourneau E, Bakogiannis I, **Fermigier A**, Lafenetre P, Marsicano G. (9-13 Juillet, 2022, Paris, France). Comparing the role of the endocannabinoid system in the effects of obesogenic diet on memory in females and males. *FENS Forum*

Muller M, Loisy M., Bouisset G, Ducourneau E, **Fermigier A**, Lafenetre P, Lopez S, Verret L, Ferreira G, Piskorowski R, Chevaleyre V (9-13 Juillet, 2022, Paris, France). Modulation of CA2 plasticity and social memory by environmental factors: effect of high-fat diet and environmental enrichment. *FENS Forum*

Fermigier A, Ducourneau E., Bakoyannis I., N'Diaye M, Chevaleyre V, Piskorowski R, Ferreira G (8 Novembre, 2022, Bordeaux, France). Stress-induced social odor preference is disrupted by adolescent high-fat diet consumption: is hippocampal CA2 area involved? *Bordeaux Neurocampus Day*

Fermigier A, Ducourneau E., Bakoyannis I., N'Diaye M, Jarriault D, Chevaleyre V, Piskorowski R, Ferreira G (24-26 Mai, 2023, Lyon, France). Social memory and social odor preference are disrupted by adolescent high-fat diet consumption through hippocampal CA2 hyperactivity. *NeuroFrance*

N'Diaye M, Ducourneau E, Bakogiannis I, **Fermigier A**, Potier M, Lafenetre P, Bellochio L, Marsicano G., Ferreira G (24-26 Mai, 2023, Lyon, France). Obesogenic diet induces memory deficits through CB1 receptors on hippocampal glutamatergic neurons in males but prefrontal GABAergic neurons in females. *NeuroFrance*

Liste des abréviations

2-AG	2-arachidonylecylglycérol
ACC	cortex cingulaire antérieur
ACoA	amygdale corticale antérieure
ACTH	hormone adrénocorticotrope
AGPI	acide gras poly-insaturé
AGS	acide gras saturé
AOB	bulbe olfactif accessoire
AON	noyau olfactif antérieur
ARNm	acide ribo-nucléique messenger
AVP	arginine vasopressine
AVPR	récepteur à la vasopressine
BLA	amygdale baso-latérale
BNST	noyau du lit de la strie terminale
CA	<i>Cornu Ammonis</i>
CB1R	récepteur CB1 aux endocannabinoïdes
CCK	cholecystokinine
CeA	amygdale centrale
CMH	complexe majeur d'histocompatibilité
CORT	corticostérone
CPP	préférence spatiale conditionnée
CRH	corticotrophine
CRHR1	récepteur à la CRH de type 1
CRHR2	récepteur à la CRH de type 2
DAG	diacylglycérol
DG	gyrus denté
DOR	récepteur delta-opioïde
EC	cortex entorhinal
eCB	endocannabinoïde
GABA	acide γ -aminobutyrique
GR	récepteur aux glucocorticoïdes
HFD	alimentation riche en lipides saturés
HPA	hypothalamo-hypophyso-surrénalien
IL	cortex infra-limbique
ITI	intervalle entre entraînement et test
LEC	cortex entorhinal latéral
LS	septum latéral
LTD	dépression à long-terme
LTP	potentialisation à long-terme
MeA	amygale médiane
MOB	bulbe olfactif principal
MOE	épithélium olfactif principal
mPFC	cortex pré-frontal médian
MPOA	aire préoptique médiane
MR	récepteur aux minéralocorticoïdes
MUP	protéines urinaires majeures

NAc	noyau accumbens
NP	neurone pyramidal
NSO	neurone sensoriel olfactif
OLM	mémoire de localisation d'objets
ORM	mémoire de reconnaissance d'objets
OT	ocytocine
OTR	récepteur à l'ocytocine
OTu	tubercule olfactif
PA	potentiel d'action
PAG	substance grise péri-aqueducale
PC	cortex piriforme
PL	cortex pré-limbique
PLCoA	amygdale corticale postéro-latérale
PMCoA	amygdale corticale postéro-médiane
PMv	noyau prémammillaire ventral
PNNs	filets péri-neuronaux
PV	paralbumine
PVN	noyau para-ventriculaire de l'hypothalamus
ROS	composé oxygéné réactif
sCPP	préférence spatiale socialement
SDS	stress de défaite sociale
SL	<i>stratum lucidum</i>
SLM	<i>stratum lacunosum moleculare</i>
SO	<i>stratum oriens</i>
SOM	somatostatine
SON	noyau supra-optique de l'hypothalamus
SP	<i>stratum pyramidale</i>
SR	<i>stratum radiatum</i>
SRM	mémoire de reconnaissance sociale
SuM	noyau supra-mammillaire de l'hypothalamus
SWR	<i>sharp-wave ripple</i>
TGOT	[Thr4,Gly7]-ocytocin
V1aR	récepteur à la vasopressine de type 1a
V1bR	récepteur à la vasopressine de type 1b
vHPC	hippocampe ventral
VIP	peptide vaso-intestinal
VMH	hypothalamus ventro-médian
VNO	organe voméro-nasal
VTA	aire tegmentale ventrale

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : EFFETS DES REGIMES RICHES EN LIPIDES SATURES ET EN SUCRES SUR LA MEMOIRE SOCIALE.....	83
---	----

Liste des figures

FIGURE 1 : LES QUATRE PHASES COMPOSANT LES COMPORTEMENTS SOCIAUX INNES.....	13
FIGURE 2 : DU TRANSFERT EMOTIONNEL AUX COMPORTEMENTS PROSOCIAUX	16
FIGURE 3 : LE NEUROEPITHELIUM OLFACTIF.....	19
FIGURE 4 : SCHEMA DE L'ORGANISATION DU NEZ DES RONGEURS	20
FIGURE 5 : SCHEMA SIMPLIFIE DES VOIES CENTRALES IMPLIQUEES DANS LE TRAITEMENT DES SIGNAUX CHIMIQUES	21
FIGURE 6 : LE CIRCUIT DE L'AGRESSION	25
FIGURE 7 : SCHEMA SIMPLIFIE DE LA SIGNALISATION LIEE A L'OTR DANS LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL	27
FIGURE 8 : LES DIFFERENTES CONCENTRATIONS D'OCYTOCINE DETERMINENT LE COUPLAGE SPECIFIQUE DES RECEPTEURS DE L'OCYTOCINE A DIFFERENTS SOUS-TYPES DE PROTEINES G	28
FIGURE 9 : PROJECTIONS ET AIRES CEREBRALES MODULEES PAR LE SYSTEME OCYTOCINERGIQUE.....	29
FIGURE 10 : MODELE NEURONAL DE L'APPARIEMENT SOCIAL.....	33
FIGURE 11 : CLASSIFICATION DES TYPES DE MEMOIRE A LONG TERME	36
FIGURE 12 : PARADIGMES D'EVALUATION DE LA MEMOIRE SOCIALE DIRECTE	39
FIGURE 13 : META-ANALYSE DES PARADIGMES D'EVALUATION DE LA MEMOIRE SOCIALE PRATIQUES SUR LA SOURIS	40
FIGURE 14 : LA BOUCLE TRI-SYNAPTIQUE DE L'HIPPOCAMPE	42
FIGURE 15 : ILLUSTRATION DE LA MORPHOLOGIE DES NEURONES PYRAMIDAUX HIPPOCAMPIQUES.....	45
FIGURE 16 : EXPRESSION DES MARQUEURS MOLECULAIRES DE LA ZONE CA2	45
FIGURE 17 : L'EXPRESSION DU RECEPTEUR A L'OCYTOCINE ET DU RECEPTEUR MINERALOCORTICOÏDE DANS LA REGION CA2 DORSALE	46
FIGURE 18 : CONNECTIVITE INTRA ET EXTRA-HIPPOCAMPIQUE DES NEURONES PYRAMIDAUX DE CA2	48
FIGURE 19 : MECANISMES DE RESISTANCE A LA LTP DES NEURONES PYRAMIDAUX DE LA REGION CA2	49
FIGURE 20 : MECANISMES DE PLASTICITE INHIBITRICE AUX SYNAPSES CA3-CA2.....	50
FIGURE 21 : SCHEMA DES REGIONS CEREBRALES IMPLIQUEES DANS LA MEMOIRE SOCIALE ET DE LEURS CONNEXIONS	55
FIGURE 22 : L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRENALIEN, SA REGULATION ET SES FONCTIONS	63
FIGURE 23 : SCHEMATISATION DES CIRCUITS IMPLIQUES DANS LA MODULATION MNESIQUE ET EMOTIONNELLE DES COMPORTEMENTS SOCIAUX	66
FIGURE 24 : EFFETS DU STRESS SUR LE COMPORTEMENT SOCIAL EN FONCTION DU STADE DE DEVELOPPEMENTAL ET DU STRESSEUR UTILISE.....	67
FIGURE 25 : REGIONS ET CIRCUITS IMPLIQUES DANS L'EVITEMENT SOCIAL DU AU STRESS	68
FIGURE 26 : EFFET D'UNE INJECTION INTRAPERITONEALE SUR LES PERFORMANCES DE MEMOIRE SOCIALE DES SOURIS FEMELLES	177
FIGURE 27 : LES RONGEURS SONT CAPABLES DE DETECTER LES ODEURS DE STRESS INDEPENDEMMENT DE LEUR REGIME ALIMENTAIRE	180
FIGURE 28 : EFFETS D'UN REGIME OBESOGENE (HFD) SUR LE NOMBRE DE NEURONES DU PVN MARQUES A L'OCYTOCINE A LA SUITE D'UNE STIMULATION SOCIALE	183
FIGURE 29 : EFFET D'UNE DIMINUTION DE L'EXPRESSION DES RECEPTEURS CB1 DANS LES NEURONES HIPPOCAMPIQUES SUR LA MEMOIRE SOCIALE ET LA NEOPHOBIE OLFACTIVE SOCIALE DUE AU STRESS.....	186
FIGURE 30 : EFFET DE L'INHIBITION CHEMOGENETIQUE DE L'HIPPOCAMPE DORSAL ET VENTRAL SUR LA NEOPHOBIE SOCIALE DUE AU STRESS	190
FIGURE 31 : DONNEES PRELIMINAIRES SUR L'EFFET DE L'INHIBITION CHEMOGENETIQUE DE L'HIPPOCAMPE DORSAL ET VENTRAL ET DES PROJECTIONS SUR LES DEFICITS DE MEMOIRE SOCIALE (SRM) DUS AU REGIME OBESOGENE (HFD).....	191

I. Introduction générale

Cette thèse s'intéresse aux bases comportementales et neurobiologiques des effets d'un régime obésogène consommé à l'adolescence sur la cognition sociale. Elle abordera en particulier la mémoire sociale mais également les changements d'orientation sociale suite à un stress, en se focalisant sur la zone CA2 de l'hippocampe dorsal ainsi qu'au système ocytocinergique, tous deux connus pour leurs rôles fondamentaux dans la fonction sociale.

Aussi, l'introduction de cette thèse tentera de donner une vue d'ensemble de ces principaux thèmes au travers de 4 chapitres portant respectivement sur 1) le rôle et les bases de la fonction sociale avec un focus sur le système ocytocinergique, 2) la mémoire sociale et le rôle de l'aire CA2 de l'hippocampe, 3) l'effet du stress sur la fonction sociale et enfin 4) les effets des régimes obésogènes précoces sur les fonctions mnésiques, émotionnelles et sociales.

Chapitre 1 Rôle et bases neurobiologiques de la fonction sociale

La fonction sociale est un élément essentiel au maintien et à l'évolution des populations. Son étude chez le rongeur a permis la découverte de certaines de ses bases neurophysiologiques, dont une partie ont été remarquablement conservées au cours de l'évolution et sont donc applicables à l'humain. Ces études ont également permis de découvrir les étonnantes capacités sociales de ces rongeurs, en particulier leurs capacités olfactives que nous allons détailler au cours de cette thèse.

1.1 Ethologie de la fonction sociale chez le rongeur

Les mammifères présentent un éventail extrêmement large de groupes sociaux (pouvant aller de petites paires à de grandes communautés), ainsi qu'une variation équivalente de la complexité sociale, de la flexibilité comportementale et des capacités cognitives (Silk, 2007 ; Clutton-Brock, 2009). Nous aborderons ici la fonction sociale des rongeurs et plus particulièrement de l'espèce qui nous intéressera au cours de cette thèse, la souris.

1.1.1 Rôle de la fonction sociale chez le rongeur

Les rongeurs sont tous des espèces sociales, même si leur organisation peut différer d'une espèce à l'autre. Certaines espèces monogames, comme le campagnol des prairies, ont été particulièrement étudiées mais ce système social reste rare chez les rongeurs (inférieur à 5%). Ceux-ci s'organisent plus généralement en colonies, à l'instar de la souris domestique commensale (*Mus musculus*, *Mus domesticus*), qui forme généralement des groupes composés d'un mâle, d'une ou plusieurs femelles reproductrices et de leurs portées, qu'elles mettent le plus souvent en commun (Hayes, 2000).

En conditions de laboratoire, les souris utilisées en expérimentation sont généralement réparties dans des groupes d'animaux du même sexe, modifiant ainsi leur hiérarchie sociale naturelle. Dans les groupes de mâles comme de femelles s'établit une hiérarchie sociale linéaire où le ou la dominant-e a un accès privilégié aux ressources. Les souris mâles comme femelles utilisent des comportements de combat, de poursuite et de montage pour établir rapidement des relations sociales hiérarchisées.

La structure sociale étant donc modifiée en conditions de laboratoires, et en absence de prédateur et de restriction alimentaire, il est difficile d'y évaluer les bénéfices de la structure

sociale. Cependant, il est clair que la souris a sélectionné au cours de l'évolution des comportements à la fois innés et flexibles favorisant l'apparition de structures sociales durables (Wei *et al.*, 2021).

1.1.2 Bases éthologiques et méthodes d'études

Selon l'un des fondateurs de l'éthologie et Prix Nobel 1973, Nikolaus Tinbergen, les comportements innés peuvent être divisés en deux phases, appétitive et consommatoire (Tinbergen, 1963). Lors de l'accouplement et de l'agression par exemple, la phase appétitive comprend diverses actions visant à rapprocher un animal d'une cible sociale, tandis que la phase consommatoire permet la réalisation d'actions stéréotypées.

Les revues de (Wei *et al.*, 2021 ; Sato *et al.*, 2023) proposent elles de diviser les comportements sociaux innés en quatre phases au lieu de deux, afin de mieux décrire les points de changement observés dans la progression d'un comportement social. Ces quatre phases sont la détection, l'approche, l'investigation et la consommation (Fig.1).

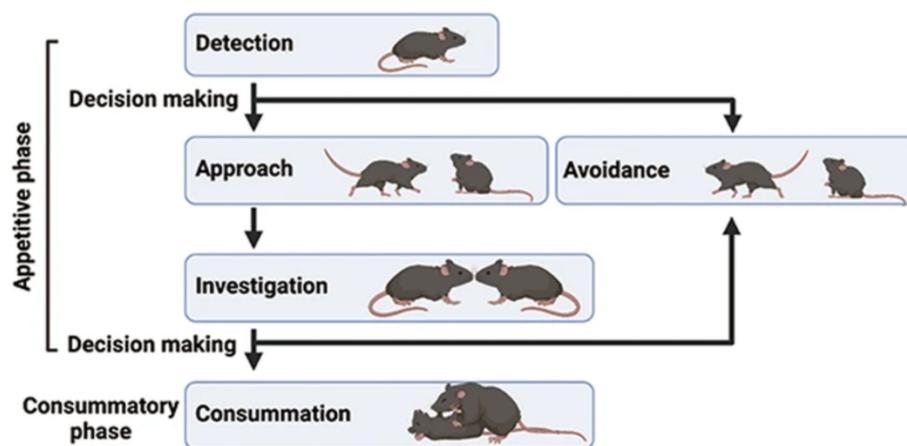


Figure 1 : Les quatre phases composant les comportements sociaux innés : détection, approche / évitement, investigation et consommation. La détection, l'approche et l'investigation constituent toutes trois la phase appétitive de l'interaction sociale. Le passage de la détection à l'approche et de l'investigation à la consommation est déterminée par une prise de décision, qui est susceptible de changer en fonction de l'expérience de l'animal, de son état interne et de facteurs externes. D'après (Sato *et al.*, 2023).

1.1.2.1 Phase de détection

Au cours de cette phase, un individu cherche à identifier la présence et la localisation d'une cible sociale éloignée grâce à des indices sensoriels émis par la cible. Chez les rongeurs, ces indices sont principalement de nature olfactive (voir 1.1.3). Lorsqu'il détecte des indices olfactifs dignes d'intérêt, le rongeur change d'orientation et augmente sa fréquence respiratoire, passant de 1-3 Hz à 4-12 Hz (Deschênes *et al.*, 2016). Cela permet au rongeur d'échantillonner au maximum l'odeur et de déterminer la direction de sa source avant de s'en approcher ou, dans certains cas, de s'en éloigner. Cette capacité peut être étudiée en mesurant la fréquence respiratoire d'un rongeur en réponse à un signal social olfactif, et ce par différentes méthodes (Grimaud et Murthy, 2018) dont la méthode que nous avons choisie dans la partie expérimentale de cette thèse, la plethysmographie en corps entier (Prada-Dacasa *et al.*, 2020).

1.1.2.2 Phase d'approche

A la suite de la détection, l'individu va choisir de s'en approcher ou non. L'approche d'une cible sociale nécessite que l'individu soit disposé à interagir avec, ce qui est naturellement récompensant chez le rongeur dans la plupart des cas. La manière la plus classique d'évaluer la

valence positive associée au contact avec un congénère est de mesurer le comportement exploratoire des rongeurs, en comparant le temps que ceux-ci passent à explorer un stimulus non social ou social (Dölen et al., 2013 ; Lei et al., 2022 ; Cum et al., 2024). Le test de préférence spatiale socialement conditionnée (ou *social conditioned place preference* sCPP) (Harda et al., 2022), consiste lui à associer un contexte à la présence ou à l'absence de congénères et à évaluer si les animaux développent une préférence pour le contexte associé à la présence de congénères. D'autres paradigmes plus complexes permettent de mesurer le niveau de récompense d'une interaction sociale en l'opposant par exemple à une récompense alimentaire (Ramsey et al., 2023).

1.1.2.3 Phase d'investigation

La phase d'investigation est une exploration minutieuse du stimulus social, visant à recueillir des informations sur le congénère. Cette phase permet à l'individu de recueillir suffisamment d'informations pour passer à la phase de consommation appropriée. Le flairage est souvent dirigé vers les zones faciales et anogénitales, où les phéromones sont enrichies (Liberles, 2014). Il est difficile de comprendre par des mesures comportementales si un animal réussit à récolter des informations sur le congénère investigué, mais un des moyens possibles est d'étudier la mémoire sociale à très court terme, comme par exemple avec un protocole d'habituation/déshabitude avec des intervalles très courts entre les différentes présentations (Yang et Crawley, 2009). Cela est néanmoins un paradigme d'étude de la mémoire sociale (voir 2.1.2.4) et fera nécessairement intervenir des processus mnésiques, même à très court terme.

1.1.2.4 Phase de consommation

La phase de consommation est adaptée en fonction des objectifs que l'individu souhaite atteindre, et peut ainsi prendre des formes très diverses comme l'initiation d'un comportement sexuel ou le soin des petits. Entre individus de même âge et de même sexe, les animaux peuvent initier une agression ou bien engager des comportements prosociaux, en fonction du contexte.

1.1.2.4.1 L'agression

L'agression est une méthode importante et ubiquitaire de défense ou de compétition chez le rongeur, et est donc primordiale dans la défense du territoire ou des petits mais également dans la mise en place de la hiérarchie sociale. Elle prend en compte des comportements de menace (poursuite, élan, signaux de queue) ainsi que des stratégies pour infliger de la douleur à leurs adversaires (morsure, griffures). Les rongeurs mâles sont généralement plus agressifs que les femelles, bien que les schémas moteurs d'attaque soient largement similaires entre les sexes (Hashikawa *et al.*, 2018). Agression et hiérarchie sociale étant intimement liées, il a pu être montré que la taille des groupes de souris avait un effet sur la quantité d'agressions observées. Ainsi, les souris élevées en groupes de deux présentaient beaucoup plus de comportements agressifs que les souris élevées en groupes de trois (Jirkof *et al.*, 2020).

L'agression peut être motivée par deux facteurs : la récompense naturellement induite par une victoire contre une autre souris (on parle alors d'agression appétitive), et l'instinct de défense lorsqu'un individu pénètre dans son territoire (on parle alors d'agression défensive). De manière intéressante, il semble que, contrairement aux mâles, les souris femelles ne présentent pas d'agression appétitive mais uniquement une agression défensive (Aubry *et al.*, 2022), une agression appétitive ayant cependant pu être mise en évidence chez la rate (Börchers *et al.*, 2023). L'agression défensive de la souris est le plus souvent évaluée dans le test résident-intrus, dans lequel le sujet, dans sa propre cage d'habitation, est confronté à un individu inconnu. Le comportement d'agression naturel induit par ce schéma est ensuite mesuré via diverses

observations comme la latence de la première attaque, le nombre d'attaques et la durée moyenne de l'attaque (Kwiatkowski *et al.*, 2021). L'agression appétitive peut être mesurée par des paradigmes de CPP où le sujet va préférer un contexte où il aura eu l'occasion d'emporter la victoire sur une autre souris, ou encore via des tâches opérantes (Aubry *et al.*, 2022).

1.1.2.4.2 Les comportements prosociaux

De nombreux comportements prosociaux entre rongeurs de même sexe et même âge comme la consolation et l'aide (De Waal et Preston, 2017 ; Lim et Hong, 2023) ont pu être mis en évidence, et reposent sur la capacité du rongeur à détecter et à partager l'état émotionnel d'un congénère.

Une souris non stressée témoin du mal-être d'un de ses congénères de cage aura par exemple tendance à augmenter son comportement d'*allogrooming* (c'est-à-dire le toilettage de l'autre), ce qui aura pour effet de baisser le stress de la souris stressée (Burkett *et al.*, 2016 ; Lim et Hong, 2023). Même la seule présence d'un congénère peut abaisser le mal-être d'un individu stressé ou ressentant de la douleur (Kiyokawa et Hennessy, 2018). Ce phénomène, appelé tampon social (ou *social buffering*), a pu être mis en évidence chez la souris (Langford *et al.*, 2006 ; Guzmán *et al.*, 2009 ; Burkett *et al.*, 2016 ; Sterley *et al.*, 2018) comme chez le rat (Davitz et Mason, 1955 ; Baum, 1969 ; Bartal *et al.*, 2011)¹.

Enfin, les rongeurs présentent un comportement d'aide vis-à-vis de congénères familiers (Ben-Ami Bartal *et al.*, 2021). Ainsi, une souris voyant un congénère coincé dans un tube sera le plus souvent encline à l'aider à se libérer (Ueno *et al.*, 2019a). Il est à noter que si ce comportement est bien caractérisé chez le rat (Bartal *et al.*, 2011 ; Sato *et al.*, 2015), son existence est encore sujette à débat chez la souris (Ueno *et al.*, 2019b).

Ces comportements que l'on pourrait qualifier d'altruistes sont motivés par une récompense psychologique produite par la réduction du stress chez le congénère aidé ou consolé (Fig.2) (De Waal et Preston, 2017). Ils impliquent donc une transmission émotionnelle efficace chez la souris qui dans plusieurs études a même été qualifiée d'empathie. Il a en effet été montré que la souris pouvait détecter l'état émotionnel positif ou négatif d'un conspécifique (Ferretti *et al.*, 2019) et également ressentir du stress à la vue d'un congénère subissant un stress ou venant de subir un stress (Warren *et al.*, 2013 ; Allsop *et al.*, 2018). Une souris peut même apprendre en observant à apparier un son avec un choc électrique aux pattes subi par un congénère, un processus appelé apprentissage de la peur par observation (Keum et Shin, 2019) ou peur observationnelle. De la même manière que chez l'humain, il semble que ces comportements impliquant de l'empathie soient plus marqués lorsque les congénères sont connus de longue date que s'ils sont inconnus (Pisansky *et al.*, 2017 ; Ben-Ami Bartal *et al.*, 2021), ce qui sous-tend une modulation de ceux-ci par le système mnésique.

¹ L'existence du tampon social a également été mis en évidence chez le chat (John *et al.*, 1968), le pigeon (Hake *et al.*, 1969), les primates non humains (Coe *et al.*, 1978 ; Coe *et al.*, 1982 ; Stanton *et al.*, 1985 ; Wiener *et al.*, 1987) et l'humain (Younger *et al.*, 2010 ; Eisenberger *et al.*, 2011 ; Qi *et al.*, 2020).

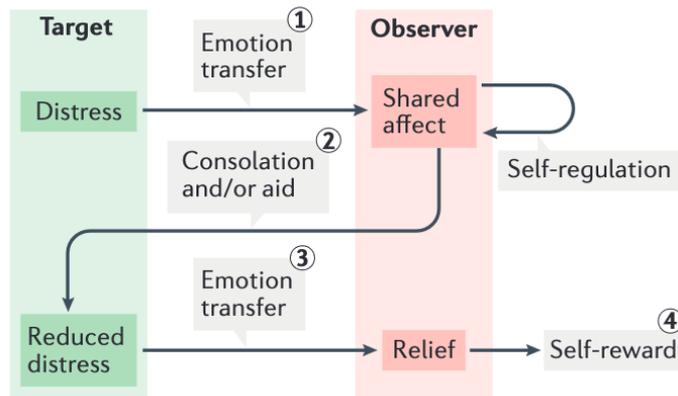


Figure 2 : Du transfert émotionnel aux comportements prosociaux. Comme l'ont montré de nombreuses études animales, l'empathie peut favoriser les comportements d'aide et de consolation entre congénères. Tout d'abord, la détresse de la cible induit un stress ou une détresse chez l'observateur par le biais d'un transfert émotionnel (étape 1). L'observateur doit réduire sa propre détresse pour pouvoir s'occuper efficacement de la cible, par exemple en l'aidant ou en la consolant (étape 2). La réduction de la détresse de la cible résultant de l'aide apportée est ensuite transférée à l'observateur, améliorant ainsi sa propre détresse (étape 3) ; cette réduction constitue une récompense intrinsèque pour l'altruisme pratiqué (étape 4). D'après (De Waal et Preston, 2017).

1.1.3 L'olfaction dans la communication sociale

Contrairement à l'humain, chez qui la fonction sociale est principalement sous-tendue par l'audition et la vue, la communication intraspécifique des rongeurs se fait principalement de manière olfactive. En effet les sécrétions corporelles telles que l'urine contiennent une pléthore de signaux chimiques, leurs caractéristiques les plus importantes étant leur taille et leur polarité, qui sont les principaux facteurs déterminant respectivement leur volatilité dans l'air et leur solubilité dans l'eau (Singh *et al.*, 1987 ; Mucignat-Caretta *et al.*, 1995 ; Spehr *et al.*, 2006a). Ainsi, dans l'environnement terrestre, les signaux d'attraction et d'alarme, qui agissent par nature à distance, sont généralement de petites molécules organiques volatiles. En revanche, les signaux chimiques qui transmettent des informations sur des individus spécifiques sont susceptibles d'être relativement peu volatiles - par exemple, des protéines ou des peptides - de sorte qu'elles ne se dispersent pas et peuvent être associées de manière plus fiable au producteur.

Certaines de ces molécules, appelées phéromones, peuvent déclencher des réponses physiologiques et/ou comportementales stéréotypées chez les individus de la même espèce. D'autres ont été mises en évidence comme des marqueurs spécifiques permettant la reconnaissance de chaque individu. Enfin, certains signaux olfactifs pourraient permettre la signalisation d'états particuliers comme le stress ou la maladie.²

1.1.3.1 Les phéromones

Ces dernières ont été définies en 1959 par les entomologistes Peter Karlson et Martin Lüscher comme des « substances chimiques sécrétées à l'extérieur par un individu et reçues par un second individu de la même espèce, chez lequel elles déclenchent une réaction spécifique, par exemple un comportement défini ou un processus de développement » (Karlson et Lüscher,

² Il est à noter que tous les types de molécules cités pourraient et ont été qualifiés de phéromones, servant à la communication intra-spécifique (Brennan et Zufall, 2006), mais l'application du terme phéromone à un composé portant souvent à débat nous ne parlerons ici de phéromone que lorsqu'une molécule produit un comportement ou une réponse physiologique stéréotypée et bien caractérisée.

1959). Leur nom est d'ailleurs basé sur le grec "pherein" (qui signifie transporter ou transférer) et "hormone" (qui signifie stimuler ou exciter).

Les phéromones peuvent avoir des effets considérables sur la physiologie et le comportement des mammifères (Keverne et De La Riva, 1982 ; Wysocki et Lepri, 1991 ; Meredith, 1998 ; Zilkha *et al.*, 2023), notamment dans la reproduction. Chez les rongeurs, les phéromones peuvent influencer le début de la puberté ainsi que la durée du cycle œstral et provoquer une augmentation des niveaux de testostérone sérique chez les mâles. Les phéromones mâles peuvent également stimuler les comportements de cour des femelles, ainsi que la lordose, ou posture réceptive. Inversement, les phéromones femelles peuvent agir sur les mâles pour stimuler le comportement de monte et les vocalisations ultrasoniques associées à la parade nuptiale. A l'inverse, les souris juvéniles émettent dans leurs glandes lacrymales une phéromone qui, captée par un mâle adulte, inhibe les comportements sexuels (Ferrero *et al.*, 2013).

Un des effets les plus impressionnants des phéromones est l'effet Bruce (mis en évidence par Hilda M. Bruce en 1959) où l'exposition d'une souris femelle gestante à un mâle ou à l'urine d'un mâle inconnu au cours des 72 heures suivant l'accouplement entraîne un échec de gestation (Bruce, 1959 ; Parkes et Bruce, 1962 ; Brennan et Keverne, 1997 ; Brennan, 2009). Cela est non seulement un exemple édifiant des effets physiologiques drastiques que peuvent avoir les phéromones, mais sous-tend également que l'effet des phéromones est couplé à la détection de « marqueurs d'individualité », et que ces marqueurs sont des composés odorants présents dans l'urine des souris.

1.1.3.2 Marqueurs olfactifs individuels et reconnaissance sociale

Même si la reconnaissance sociale chez le rongeur est un processus faisant intervenir de multiples sensorialités (De La Zerda *et al.*, 2020), les rongeurs peuvent reconnaître leurs conspécifiques uniquement à leur odeur. Même si les membres d'une même famille ou d'une même souche peuvent partager certaines similitudes olfactives (Manning *et al.*, 1992), chaque individu possède des marqueurs olfactifs distincts qui le rendent reconnaissable.

Dans la plupart des espèces mammifères, les individus utilisent plusieurs sources d'odeurs pour communiquer (Albone & Shirley 1984 ; Brown & Macdonald 1987). Chez le hamster doré (*Mesocricetus auratus*) par exemple, ces sources comprennent l'urine, les excréments, les sécrétions vaginales et les glandes des flancs et des oreilles (Johnston *et al.* 1993).

Chez la souris et le rat, les marqueurs d'individualité ont été principalement étudiés dans l'urine. L'une des sources de complexité des odeurs chez les rongeurs réside dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), hautement polymorphe (Yamazaki *et al.*, 1998 ; Leinders-Zufall *et al.*, 2004). En effet, il a été montré que l'acuité olfactive des souris (Yamazaki *et al.*, 1983) et des rats (Singh *et al.*, 1987) leur permettait de distinguer les odeurs urinaires de souches congéniques ne différant que par un seul gène du CMH. De plus, à partir de (Yamazaki *et al.*, 1976), de nombreuses études sur la souris ont montré que le choix du partenaire favorisait les individus dont le CMH était différent (Yamazaki *et al.*, 1988 ; Egid et Brown, 1989 ; Eklund *et al.*, 1991 ; Potts *et al.*, 1991). Le choix du partenaire dépendant du CMH a également été démontré chez le rat (Brown *et al.*, 1987 ; Singh *et al.*, 1987)³. A l'inverse, les femelles souris préfèrent partager

³ Et également d'autres vertébrés comme les oiseaux (Freeman-Gallant *et al.*, 2003 ; Bonneaud *et al.*, 2006 ; Griggio *et al.*, 2011), les poissons (Milinski *et al.*, 2005 ; Forsberg *et al.*, 2007 ; Gahr *et al.*, 2018), les reptiles (Olsson

leur nid avec des femelles dont les allèles du CMH sont similaires (Manning *et al.*, 1992) et qui leur sont donc généralement apparentées. De même, les souriceaux semblent avoir une préférence pour les peptides du CMH similaires à celui de leur mère (Yamazaki *et al.*, 2000).

L'urine des rongeurs contient également, et en quantité nettement plus importante, d'autres protéines appelées protéines urinaires majeures (MUP), qui lient et libèrent de petites phéromones volatiles (Bacchini *et al.*, 1992 ; Robertson *et al.*, 1993 ; Peele *et al.*, 2003). Ces phéromones volatiles liées aux MUP (ainsi que les MUP elles-mêmes selon certaines études (Morè, 2006)) jouent également un rôle important dans le mécanisme de reconnaissance individuelle chez la souris (Hurst *et al.*, 2001 ; Cheetham *et al.*, 2007), et elles pourraient même être un marqueur de statut social interprétable par les souris inconnues (Veyrac *et al.*, 2011 ; Lee *et al.*, 2017).

1.1.3.3 Marqueurs olfactifs de stress et de maladie

L'odeur corporelle peut également informer sur un risque de contagion. De nombreuses publications ont montré que les maladies chroniques, les infections pathogènes et parasitaires, les inflammations et les vaccinations peuvent modifier les odeurs corporelles chez l'humain (Olsson *et al.*, 2014) comme chez la souris (Kavaliers et Colwell, 1995a ; Yamazaki *et al.*, 2002 ; Kimball *et al.*, 2014 ; Kimball *et al.*, 2016). Les conséquences de ces changements d'odeurs peuvent dépendre du contexte (Renault *et al.*, 2008 ; Arakawa *et al.*, 2009 ; Arakawa *et al.*, 2010), mais les individus en bonne santé limitent généralement leur investigation des odeurs des personnes malades ou infectées et les considèrent comme plus aversives que les individus en bonne santé (Kavaliers et Colwell, 1995b ; Olsson *et al.*, 2014 ; Boillat *et al.*, 2015 ; Regenbogen *et al.*, 2017).

Le stress peut également modifier drastiquement les odeurs corporelles et urinaires des souris (Zalaquett et Thiessen, 1991) comme des humains (Calvi *et al.*, 2020 ; Wunder *et al.*, 2023)⁴. Chez la souris, la première réaction aux odeurs provenant d'animaux stressés est d'augmenter la vigilance (Zalaquett et Thiessen, 1991) mais peut également en fonction du contexte déclencher des comportements plus complexes, comme la consolation (voir 1.1.2.4.2).

1.2 Bases neurobiologiques de la fonction sociale

Comme décrit plus haut, les comportements sociaux, tels que l'accouplement, le conflit et le soin aux jeunes, sont essentiels à la survie de toute espèce vertébrée. Tous les membres d'une espèce expriment des comportements sociaux de manière stéréotypée et spécifique à l'espèce, sans apprentissage, grâce à des circuits neuronaux mis en place au cours du développement. Nous détaillerons ici les circuits neuronaux sous-tendant les comportements sociaux de la souris, depuis la perception olfactive jusqu'aux aires cérébrales de plus haut niveau.

et al., 2003), les primates non-humains (Schwensow *et al.*, 2008) et les êtres humains (Gilbert *et al.*, 1986 ; Jacob *et al.*, 2002 ; Roberts *et al.*, 2008).

⁴ Les signaux de stress humains peuvent d'ailleurs être captés par plusieurs espèces animales domestiques, dont le chien (D'Aniello *et al.*, 2018 ; Wilson *et al.*, 2022), le cheval (Sabiniewicz *et al.*, 2020 ; Jardat *et al.*, 2023) et la souris (Destrez *et al.*, 2021)

1.2.1 Neurophysiologie de la perception olfactive

1.2.1.1 Systèmes sensoriels

Les souris émettent des signaux volatils qui vont être captés par deux organes dédiés : l'épithélium olfactif principal (ou *main olfactory epithelium* MOE), liée au bulbe olfactif principal (ou *main olfactory bulb* MOB) et l'organe voméro-nasal (VNO) lié au bulbe olfactif accessoire (ou *accessory olfactory bulb* AOB). Les deux systèmes partagent une organisation histologique similaire, se composant de trois types cellulaires différents (Fig.3) : les neurones sensoriels olfactifs (NSO) qui portent les récepteurs aux composés odorants (Buck et Axel, 1991), les cellules sustentaculaires qui comme leur nom l'indique ont un rôle de soutien, et les cellules basales ou progénitrices, des cellules souches amenées à se différencier en NSO (Shiple et al., 2003).

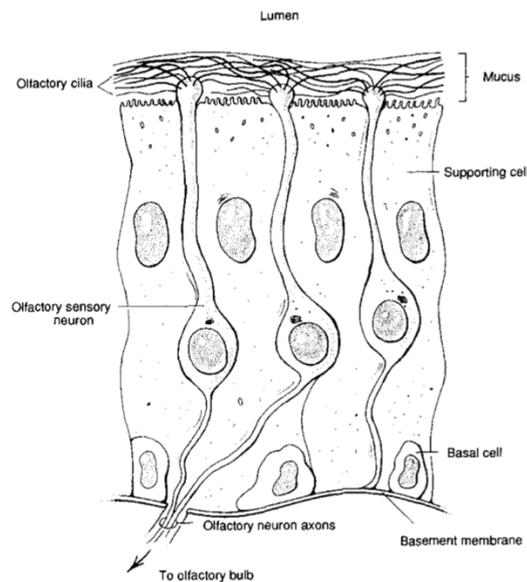


Figure 3 : Le neuroépithélium olfactif. Les événements initiaux de la perception des odeurs se produisent dans la cavité nasale, au niveau d'un neuroépithélium spécialisé schématisé ici. Les composés odorants interagissent avec des récepteurs spécifiques sur les cils des neurones sensoriels olfactifs. Les signaux générés par ces premiers événements de liaison sont propagés par les axones des neurones olfactifs jusqu'au bulbe olfactif. D'après (Buck et Axel, 1991).

Chez l'humain, le MOE occupe une petite surface diffuse au sommet de la cavité nasale d'environ 2 cm², soit moins de 8 % de sa surface. Chez les rongeurs, la surface de cet épithélium est plus étendue et occupe la moitié de la cavité nasale (Escada et al., 2009). Le système olfactif accessoire, lui, détecte les signaux chimiosensoriels dans le VNO, un organe bilatéral en forme de cigare qui s'ouvre par un conduit étroit dans la cavité nasale (Spehr et al., 2006a ; Bakker et Leinders-Zufall, 2015) (Fig.4) et est responsable d'une grande partie des effets des phéromones⁵ (Wysocki et Lepri, 1991 ; Luo et al., 2003 ; Brennan et Zufall, 2006).

⁵ L'absence de VNO fonctionnel chez l'humain est d'ailleurs un des arguments majeurs en faveur d'une absence de phéromones dans cette espèce, même si cela donne toujours lieu à d'ardents débats car les humains émettent bien des odeurs capables de véhiculer des informations sur leurs états émotionnel et physiologique (Wysocki et Preti, 2004 ; Calvi et al., 2020).

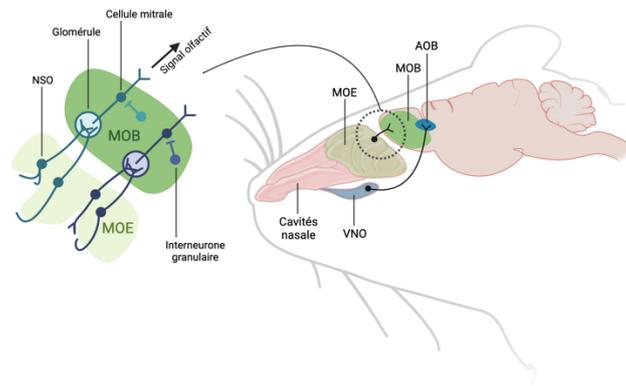


Figure 4 : Schéma de l'organisation du nez des rongeurs en sous-systèmes chimiosensoriels avec l'épithélium olfactif principal (MOE) et l'organe voméronasal (VNO). Le MOE tapisse la partie postérieure de la cloison nasale ainsi que la surface dorsolatérale des cornets nasaux. Les NSO bipolaires étendent leurs dendrites ciliaires apicales dans le mucus olfactif. Les axones des NSO passent à travers la lame criblée et convergent vers les dendrites des cellules mitrales dans la couche glomérulaire du bulbe olfactif principal (MOB). Le VNO est constitué de tubes bilatéralement symétriques situés à la base antérieure de la cloison nasale. Les stimuli sont aspirés dans la lumière du VNO à la suite de contractions vasculaires des vaisseaux sanguins latéraux, et les neurones sensoriels du VNO relaient ensuite le signal à l'AOB.

Lors du flairage, processus par lequel un individu acquiert activement des indices olfactifs, l'animal accélère sa respiration (Deschênes et al., 2016) et s'oriente progressivement vers la source d'odeur en fonction de la faible différence entre les entrées d'odeur dans la narine gauche et la narine droite (Rajan *et al.*, 2006 ; Parthasarathy et Bhalla, 2013).

Les systèmes olfactifs principal et accessoire sont tous deux impliqués dans la réception des signaux sociaux, et tous deux avec une très grande sensibilité (Leinders-Zufall *et al.*, 2004 ; Spehr *et al.*, 2006b). Certaines molécules sont exclusivement captées par un seul des systèmes mais un bon nombre d'entre elles peuvent être captées par les deux systèmes (Xu *et al.*, 2005 ; Spehr *et al.*, 2006a ; Brennan et Zufall, 2006), avec pour chacun des effets bien spécifiques. Par exemple, le traitement des peptides du CMH par le système principal chez les souris mâles est nécessaire à un test de préférence sociale (Spehr *et al.*, 2006b), mais ces mêmes peptides reçus uniquement par le VNO des femelles suffisent à provoquer un blocage de l'effet Bruce (Leinders-Zufall *et al.*, 2004).

1.2.1.2 Relai du signal olfactif

Les NSO du MOE et du VNO transmettent ensuite les signaux olfactifs reçus à des aires cérébrales de plus haut niveau, en commençant par les cellules mitrales du MOB et de l'AOB, respectivement (Fig.4), qui vont ensuite relayer ces signaux à des régions plus intégratives (Fig.5). Selon (Spehr *et al.* 2006b), le MOB envoie ces signaux au tubercule olfactif (OTu), au noyau olfactif antérieur (AON), à l'amygdale corticale postéro-latérale (PLCoA) et antérieure (ACoA), à l'amygdale médiane (MeA), au cortex piriforme (PC) et au cortex entorhinal (EC), lui-même lié à l'hippocampe. En revanche, les signaux transmis à l'AOB sont relayés vers le noyau du lit de la strie terminale (ou *bed nucleus of the stria terminalis* BNST), l'amygdale médiane (MeA) et l'amygdale corticale postéro-médiale (PMCoA).

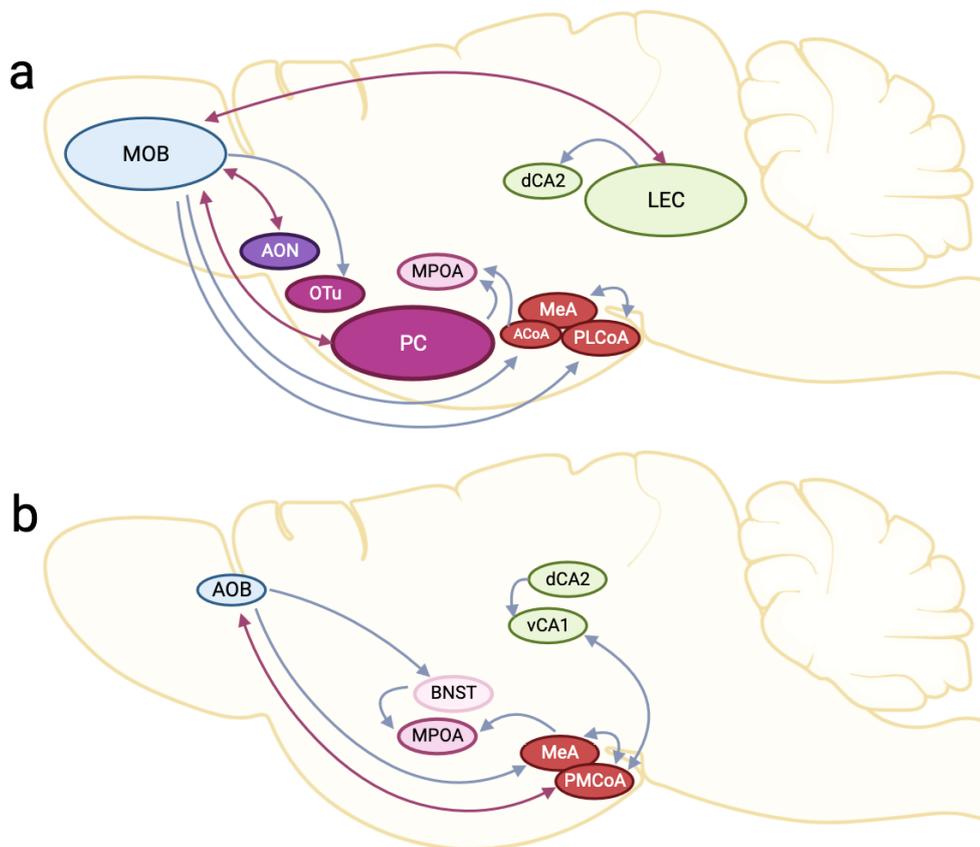


Figure 5 : Schéma simplifié des voies centrales impliquées dans le traitement des signaux chimiques captés par les systèmes olfactifs principal (a) et accessoire (b). Les connexions en violet indiquent l'existence d'un feedback entre les régions sensorielles et corticales concernées. MOB : bulbe olfactif principal, AOB : bulbe olfactif accessoire, AON : noyau olfactif antérieur, OTu : tubercule olfactif, PC : cortex piriforme, ACoA : amygdale corticale antérieure, MeA : amygdale médiane, MPOA : aire pré-optique médiane, PLCoA : amygdale corticale postéro-latérale, PMCoA : amygdale corticale postéro-médiane, BNST : noyau du lit de la strie terminale, LEC : cortex entorhinal latéral, vCA1 : CA1 ventrale, dCA2 : CA2 dorsal.

L'aire pré-optique médiane (MPOA) serait selon (Spehr *et al.* 2006b) un hub regroupant les informations captées par le MOB et l'AOB. Pour d'autres, ce rôle de hub serait plutôt joué en amont par la MeA (Brennan et Zufall, 2006 ; Chen et Hong, 2018), la MPOA jouant toutefois un rôle primordial dans la communication avec le système de récompense mésolimbique (Chen et Hong, 2018). Beaucoup de ces structures étant interconnectées (un très petit nombre des connexions existantes est représenté en Figure 5), il est également possible qu'elles reçoivent toutes des informations provenant à la fois du MOB et de l'AOB de manière plus ou moins directe.

En outre, la Figure 5 illustre les connexions existantes entre le système olfactif et les zones hippocampiques CA2 dorsale et CA1 ventrale, des composants cruciaux du système mnésique social qui nous intéresseront particulièrement dans la suite de cette thèse.

1.2.1.3 Feedback cortical

Si le transfert d'informations *feedforward* est étudié depuis de nombreuses années, des études plus récentes ont pu montrer que les aires corticales pouvaient également exercer un contrôle *top-down* en *feedback* sur les aires sensorielles pour moduler leur sensibilité à certains stimuli. L'AON et les cortex piriforme et entorhinal en particulier semblent fournir une quantité impressionnante d'afférences sur les cellules mitrales mais également les interneurons du MOB (Markopoulos *et al.*, 2012 ; Rothermel et Wachowiak, 2014; Soria-Gomez *et al.*, 2014). D'un point de vue anatomique, le nombre d'afférences corticales dans le MOB est tel qu'il dépasse même

le nombre d'afférences sensorielles (Shepherd, 1972 ; Otazu *et al.*, 2015). L'AON et l'EC envoient également des projections *feedback* sur le cortex piriforme (Leitner *et al.*, 2016 ; Medinaceli Quintela *et al.*, 2022).

D'un point de vue fonctionnel, il a pu être montré que les projections *feedback* GABAergiques (Mazo *et al.*, 2022) et glutamatergiques (Otazu *et al.*, 2015) depuis le cortex piriforme pouvaient modifier les schémas d'activation des neurones du MOB et ainsi améliorer la sensibilité olfactive en réponse à certains odorants, ou bien la discrimination d'odeurs similaires.

De façon similaire, il semble que le contrôle *feedback* de l'AON module les performances olfactives par son action sur les interneurons granulaires et les cellules mitrales du MOB (Markopoulos *et al.*, 2012 ; Medinaceli Quintela *et al.*, 2020), avec des conséquences importantes sur le seuil de détection des odeurs. De manière importante, il a pu être montré que cette voie pouvait moduler la reconnaissance sociale, l'activation chémogénétique des projections glutamatergiques de l'AON sur le MOB ayant été montrées comme perturbant la discrimination sociale, tandis que leur inhibition l'améliorait (Aqrabawi *et al.*, 2016). L'AON est également densément connecté à l'hippocampe ventral, ce qui pourrait avoir une signification fonctionnelle (voir 2.3.6.2).

La connexion *feedback* de l'EC sur le MOB a elle moins été étudiée, mais il semblerait qu'elle soit médiée par les neurones glutamatergiques Calbindine+ de la couche II du cortex entorhinal latéral (LECII) (Leitner *et al.*, 2016). De manière intéressante, le LECII est également la partie de l'EC communicant avec la région CA2 dorsale (dont nous allons amplement parler en partie 2.3), ces projections sont donc susceptibles d'avoir un lien avec la mémoire sociale.

En comparaison des études sur le MOB, très peu d'études se sont penchées sur les connexions *feedback* s'établissant sur l'AOB. Une étude récente a cependant montré qu'il existait des connexions *feedback* sur l'AOB depuis la PMCoA, et que l'activité de ces connexions, à la fois spontanée et en réponse à des odeurs, s'intensifiait au cours du développement post-natal (Oboti et Sokolowski, 2020). Par ailleurs, la PMCoA a été montrée comme importante dans la consolidation de la mémoire olfactive à long terme et est densément connectée à l'hippocampe ventral CA1 (Liu *et al.*, 2024), ses connexions *feedback* sur l'AOB pourraient donc également être impliquées dans la modulation mnésique de l'investigation olfactive.

1.2.2 Sociabilité

Une fois un individu détecté, la phase d'approche et la durée de la phase d'investigation vont être dépendantes de la récompense inhérente au contact avec cet individu.

La stimulation du VNO semble tout d'abord avoir des propriétés récompensantes intrinsèques. Cela explique non seulement l'intérêt inné des rongeurs pour les stimuli sociaux, mais pourrait également agir comme un renforçateur (stimulus inconditionnel) dans l'apprentissage associatif des indices olfactifs captés par le système olfactif principal (Moncho-Bogani *et al.*, 2005), qui deviendraient à leur tour récompensants même en l'absence de stimulation du VNO. Un signal de l'AOB permettrait donc d'activer le système de récompense dopaminergique mésolimbique de la souris, en particulier le noyau accumbens (NAc) et l'aire tegmentale ventrale (VTA). Cela se ferait via les neurones GABAergiques de la MeA, liés à l'AOB de manière directe ou par le biais de la BNST et la PMCoA (Brennan et Zufall, 2006). En effets ces neurones semblent médier le comportement de renforcement social grâce à leurs projections vers la MPOA, ce qui favoriserait la libération de dopamine dans le NAc. L'activation du circuit MeA-MPOA permet d'ailleurs de surmonter de manière robuste le comportement d'évitement social (Hu *et al.*, 2021). Pendant l'investigation, les signaux olfactifs sociaux sont également détectés par le MOE, puis passent par

le MOB pour converger avec les entrées du VNO vers les neurones de la MeA (directement, ou via la PLCoA) (Martinez-Marcos, 2009). Comme dit précédemment, la MeA est d'ailleurs souvent considérée comme un hub de première importance dans le circuit social cérébral (Brennan et Zufall, 2006 ; Chen et Hong, 2018), les neurones de la MeA émettant des signaux distincts en réponse à l'investigation de différents congénères (Bergan *et al.*, 2014 ; Li *et al.*, 2017) et étant impliqués dans un grand nombre de comportements sociaux. Certaines régions de la voie olfactive principale comme l'AON et le cortex piriforme semblent également directement envoyer des informations au NAc (Li *et al.*, 2018).

D'autres indices du rôle du NAc dans l'approche sociale ont pu être mis en évidence par une administration locale d'antagoniste du récepteur à l'ocytocine (une neurohormone particulièrement impliquée dans le comportement social, décrite en 1.3), ce qui a eu pour conséquence la diminution des interactions sociales (Yu *et al.*, 2016 ; Williams *et al.*, 2020). Inversement, l'augmentation de la libération de sérotonine dans le NAc permet de remédier à un déficit d'approche sociale dans des modèles murins d'autisme (Walsh *et al.*, 2018). De plus, les cellules du NAc semblent s'activer avant l'initiation de l'approche, ce qui suggère qu'elles jouent un rôle dans cette initiation (Scribner *et al.*, 2020). Les cellules dopaminergiques de la VTA projetant sur le NAc augmentent également leur activité pendant l'approche sociale (Gunaydin *et al.*, 2014).

Le OTu, considéré tout comme le NAc comme une partie du striatum ventral (recevant des projections dopaminergiques de la VTA) et recevant de nombreuses afférences du MOB (Yamaguchi, 2017), semble également être impliqué dans l'approche sociale et la valeur hédonique des odeurs sociales. En effet, des études fonctionnelles ont montré que sa lésion ou son inactivation chémogénétique abolissait l'attraction des souris femelles pour les signaux masculins (Agustín-Pavón *et al.*, 2014 ; DiBenedictis *et al.*, 2015).

Enfin, le cortex préfrontal médian (mPFC), qui forme des connexions réciproques avec diverses régions sous-corticales telles le NAc, l'amygdale et la VTA (Ko, 2017), semble également impliqué dans la phase appétitive de l'interaction sociale (Amodio et Frith, 2006 ; Yizhar et Levy, 2021 ; Sato *et al.*, 2023). L'activité de certains neurones du mPFC augmente de manière robuste lors d'une approche sociale (Lee *et al.*, 2016) tandis que d'autres neurones de cette même région sont inhibés (Liang *et al.*, 2018). De manière plus précise, il semble que l'activation des projections des neurones du cortex prélimbique (PL) (une sous-région du mPFC) sur le NAc et l'amygdale basolatérale (BLA) supprime l'attraction pour les stimuli sociaux (Murugan *et al.*, 2017 ; Huang *et al.*, 2020), tandis que l'inhibition du circuit cortex infralimbique (IL)-BLA perturbe l'interaction sociale (Huang *et al.*, 2020). D'après (Sato *et al.*, 2023), les projections du PL vers le NAc et l'amygdale ont d'ailleurs un rôle suppresseur de l'interaction sociale tandis que les projections de l'IL vers le NAc et l'amygdale promeuvent l'interaction sociale. Enfin, une étude a pu montrer que l'activation du circuit BLA-mPFC supprimait l'intérêt social pour les congénères, tandis que son inhibition le facilitait (Felix-Ortiz *et al.*, 2016). De manière intéressante, les auteurs ont fait la même observation sur les projections BLA-hippocampe ventral (vHPC) (Felix-Ortiz et Tye, 2014), suggérant que la BLA peut via ses connexions engendrer un évitement social. Cette implication de la BLA n'est pas sans rappeler le fait qu'elle encode la valence des stimuli, certains de ses neurones répondant à des stimuli appétitifs et d'autres à des stimuli aversifs (Zhang *et al.*, 2021).

1.2.3 Néophilie sociale

Une autre caractéristique de l'interaction sociale que nous n'avons pas encore mentionnée est la néophilie sociale naturelle du rongeur. Les rongeurs préfèrent en effet généralement la nouveauté (Berlyne, 1950), et ce que ce soit pour des objets ou des congénères. Cette préférence pour la nouveauté est très utilisée dans les paradigmes d'étude de la mémoire sociale, nous reviendrons donc dessus lors de la partie y étant dédiée (voir 2.1.2).

Il semble que cette néophilie sociale s'établisse au cours du développement. En effet, les jeunes rats présentent d'abord une préférence pour leurs frères et sœurs puis préfèrent les rats inconnus à partir du 16^e jour post-natal (Clemens *et al.*, 2020). Ce phénotype serait apparemment sous-tendu par le septum latéral (LS), puisqu'une lésion du LS avant le 13^e jour post-natal abolit la préférence pour les frères et sœurs alors qu'une lésion du LS après le 16^e jour post-natal abolit la préférence pour les individus nouveaux (Clemens *et al.*, 2020). En outre, des enregistrements électrophysiologiques *in vivo* révèlent que les neurones du LS répondant aux odeurs sociales inconnues sont situés dans la partie dorsale (dLS) et les neurones répondant aux odeurs sociales familiales sont situés dans la partie ventrale du LS (vLS). De plus, la fraction des neurones du vLS répondant à des stimuli familiaux diminue au cours du développement, avec une activité basale augmentée (Clemens *et al.*, 2020).

Le NAc est sans doute également impliqué dans cette néophilie sociale, l'imagerie par miniscope *in vivo* chez le campagnol des prairies ayant révélé que des ensembles distincts de neurones du NAc sont activés lors de l'approche de leur partenaire ou de congénères inconnus (Scribner *et al.*, 2020).

1.2.4 Interactions avec les congénères : agression ou affiliation

Le déclenchement des phases de consommation résulte d'un dialogue entre l'état émotionnel interne des animaux et les signaux sociaux (en grande partie olfactifs) captés lors de la phase d'investigation (Anderson, 2016). Les comportements entre individus de même sexe et de même âge étant ce qui nous intéresse ici, nous nous contenterons de détailler les circuits sous-tendant ces derniers mais d'excellentes revues détaillant entre autres les comportements sexuels et parentaux peuvent être consultées (Anderson, 2016 ; Chen et Hong, 2018 ; Wei *et al.*, 2021).

1.2.4.1 Comportements agonistiques : l'agression

La partie ventrolatérale de l'hypothalamus ventro-médian (VMHvl) et le noyau prémammillaire ventral (PMv) sont apparus comme les substrats neuronaux clés de la génération de l'attaque (Falkner *et al.*, 2014 ; Lee *et al.*, 2014 ; Falkner *et al.*, 2016 ; Stagkourakis *et al.*, 2018), les deux recevant des afférences principalement GABAergiques de la BNST et de la MeA (Anderson, 2016). Le VMHvl a été montrée comme répondant préférentiellement aux odeurs urinaires de souris de même sexe chez le mâle (A.-X. Chen *et al.*, 2020), et l'activation du PMv comme augmentant substantiellement le comportement agressif (Hong *et al.*, 2014 ; Yang *et al.*, 2022). Une autre région importante dans l'agression est le LS, en particulier sa partie vLS qui exerce une inhibition tonique sur le circuit de l'agressivité via ses afférences GABAergiques au VMHvl. Le dLS, lui, reçoit de massives afférences glutamatergiques de la région CA2 dorsale de l'hippocampe et envoie à son tour des projections inhibitrices au vLS. Une activation du circuit CA2-dLS promeut donc les comportements agressifs en ôtant l'inhibition du VMHvl (Leroy *et al.*, 2018). Le VMHvl reçoit également des afférences depuis l'amygdale postérieure qui ont été montrées importantes dans l'agression entre rongeurs mâles (Yamaguchi *et al.*, 2020). En outre, le vHPC envoie également des projections au VMHvl, et l'activation chémogénétique de cette voie semble aussi favoriser

l'agression chez les souris mâles (Chang et Gean, 2019). Ces voies provenant de l'hippocampe pourraient sous-tendre la modulation mnésique du comportement agressif (Annas *et al.*, 2013 ; Villegas et Siegelbaum, 2024).

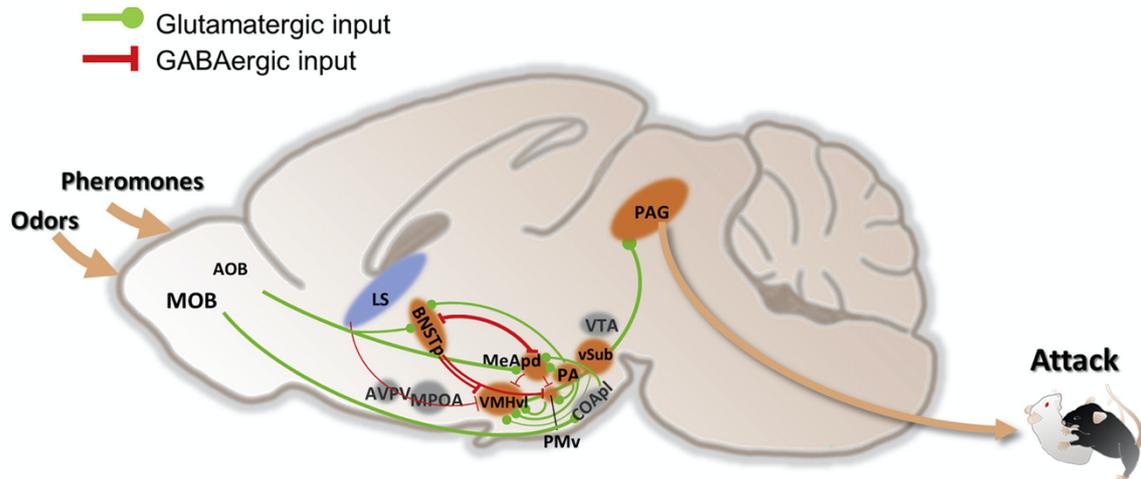


Figure 6 : Le circuit de l'agression. Les régions bleues suppriment l'agressivité, tandis que les régions orange la favorisent. Les régions grises ne sont pas essentielles pour les comportements agressifs ou n'ont pas encore été étudiées. La largeur des lignes indique la force des connexions entre les structures. AOB, bulbe olfactif accessoire ; AVPV, noyau périventriculaire antéro-ventral ; BNSTp, partie postérieure du noyau du lit de la strie terminale ; CoApl, amygdale corticale postéro-latérale ; LS, septum latéral ; MeA, amygdale médiale ; MPOA, aire préoptique médiale ; PA, amygdale postérieure ; PAG, substance grise périaqueducale ; PMv, noyau prémammillaire ventral ; VMHvl, partie ventrolatérale de l'hypothalamus ventromédial ; vSUB, subiculum ventral ; VTA : aire tegmentale ventrale. D'après (Wei *et al.*, 2021).

Le VMHvl projette ensuite densément vers le mésencéphale, en particulier la substance grise périaqueducale (PAG), une région prémotrice essentielle pour l'exécution finale de l'attaque (Falkner *et al.*, 2020). Ainsi, l'information sensorielle circule des premiers relais olfactifs vers la MeA, le PMv et le VMHvl, puis vers la PAG pour générer une attaque. Pour une description plus détaillée de ces réseaux voir (Wei *et al.*, 2021 ; Zha et Xu, 2021).

1.2.4.2 Comportements prosociaux : empathie, consolation et aide

L'olfaction est encore une fois centrale dans cette fonction chez le rongeur, car l'odeur seule des sécrétions ano-génitales d'une souris stressée suffit à induire un stress chez un congénère naïf (Sterley *et al.*, 2018) et à initier un comportement de consolation (Y. E. Wu *et al.*, 2021). De même, l'odeur d'un congénère semble suffire à diminuer l'activation cFos des cellules à corticotrophine du noyau paraventriculaire (PVN) lors d'un stress, suggérant que l'odeur participe fortement au tampon social (Klein *et al.*, 2015).

Ces comportements prosociaux étant précédés d'une approche et d'une investigation sociale et motivés par l'aspect récompensant d'observer le soulagement d'un congénère (Fig.2), ils nécessitent l'intégrité des structures décrites en 1.2.2. En particulier, la MeA semble encore une fois être une région primordiale pour la conduite des comportements prosociaux. L'activation optogénétique à faible intensité des neurones GABAergiques de la MeA semble en effet induire des comportements copulatoires ou d'*allogrooming* entre mâles, mais il est à noter qu'une activation plus forte des mêmes cellules conduit à de l'agression (Hong *et al.*, 2014). De plus, l'activité neurale GABAergique de la MeA répond différenciellement à un individu stressé ou naïf, et les projections de ces neurones sur la MPOA semblent être responsables du comportement d'*allogrooming* (Y. E. Wu *et al.*, 2021). Le cortex cingulaire antérieur (ACC) semble également jouer un rôle important dans le comportement d'*allogrooming* chez le campagnol des prairies et

le campagnol mandarin (Burkett *et al.*, 2016 ; Li *et al.*, 2019). Le circuit ACC-BLA est par ailleurs important dans l'acquisition de la peur observationnelle (Jeon *et al.*, 2010 ; Allsop *et al.*, 2018).

D'autres structures, comme l'amygdale centrale (CeA) et le mPFC semblent importantes dans la conduite de ces comportements, en particulier dans la détection des états émotionnels des congénères. En effet, une inhibition de la communication ocytocinergique entre le PVN et la CeA bloque l'intérêt porté aux congénères exprimant une émotion forte (positive ou négative), montrant l'importance de ces régions dans la réaction vis-à-vis des émotions des congénères (Ferretti *et al.*, 2019). En combinant l'électrophysiologie *in vivo* avec une tâche comportementale de discrimination de l'état affectif chez la souris, une activation différentielle du mPFC a pu être montrée en fonction de l'état émotionnel du congénère. Des manipulations optogénétiques ont révélé que l'inhibition des interneurons à somatostatine du mPFC, mais pas ceux à parvalbumine, bloquait la discrimination de l'état affectif (Scheggia *et al.*, 2020). Le même groupe a pu montrer un autre rôle du mPFC dans les comportements prosociaux, à savoir le choix du partage de ressources alimentaires entre congénères (Scheggia *et al.*, 2022). Plus précisément, ils ont montré que les communications bidirectionnelles mPFC-BLA modulaient la motivation à partager les ressources.

Au sein de l'amygdale, il semble qu'un circuit reliant la BLA à la MeA sous-tende l'acquisition de la peur observationnelle, une inactivation chémogénétique bilatérale du circuit BLA-MeA pendant le conditionnement empêchant son acquisition (Twining *et al.*, 2017). Le vHPC, en particulier les circuits vHPC-mPFC et vHPC-LS-BLA, est également impliqué dans la peur observationnelle, puisqu'une inhibition chémogénétique empêche son acquisition sans avoir d'effet sur le conditionnement de peur classique (Peng *et al.*, 2024). Cette participation de l'hippocampe pourrait expliquer que la peur observationnelle soit plus efficace lorsque l'individu observé est connu (Pisansky *et al.*, 2017). Malheureusement, cette interaction entre comportements sociaux affiliatifs et mémoire n'a été que peu étudiée mais nous y reviendrons brièvement en 2.3.7.

Par ailleurs, beaucoup d'attention a été portée sur l'implication du système ocytocinergique dans ces comportements, ce qui fait l'objet de la partie suivante.

1.3 L'ocytocine dans la fonction sociale

L'ocytocine (OT), synthétisée dans l'hypothalamus, module plusieurs aspects du comportement social, comme la reconnaissance sociale, l'agression et même l'évitement d'individus infectés (Kavaliers et Choleris, 2011 ; Walsh *et al.*, 2023). D'autres neurotransmetteurs, en particulier la sérotonine et la dopamine qui sont impliquées dans divers processus cognitifs et émotionnels, jouent également un rôle essentiel dans la régulation des comportements prosociaux (Dölen *et al.*, 2013 ; Gunaydin *et al.*, 2014 ; X. Wu *et al.*, 2021 ; Walsh *et al.*, 2023 ; Molas *et al.*, 2024) mais ne seront pas abordées ici. Nous évoquerons aussi brièvement le rôle de l'arginine vasopressine (AVP), intimement liée à l'OT.

1.3.1 Le système ocytocinergique

1.3.1.1 La synthèse de l'ocytocine

L'OT est un petit neuropeptide composé de seulement 9 acides aminés (Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly), produite dans le noyau supraoptique (SON) et le PVN de l'hypothalamus par deux grands types de neurones : les neurones magnocellulaires et les neurones parvocellulaires. Les neurones magnocellulaires du SON et du PVN sont de grandes cellules qui libèrent l'OT dans la

circulation sanguine via des projections axonales vers l'hypophyse postérieure, et sont donc impliqués dans les réactions physiologiques nécessaires entre autres à la lactation et la parturition (Dale, 1906 ; Ott et Scott, 1909). En revanche, les neurones parvocellulaires sont des cellules plus petites situées exclusivement dans le PVN qui ne projettent pas vers l'hypophyse postérieure mais vers de nombreuses structures cérébrales (Fig.9), dont beaucoup sont impliquées dans les comportements sociaux (Althammer et Grinevich, 2018). Les neurones parvocellulaires du PVN ciblent également les neurones magnocellulaires du PVN et du SON, ce qui en fait des régulateurs potentiels de la libération d'ocytocine périphérique (Grinevich et Ludwig, 2021).

1.3.1.2 Le récepteur à l'ocytocine

Le récepteur à l'OT (OTR), codé par un seul gène et hautement conservé au cours de l'évolution (Jurek et Neumann, 2018) appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Comme les autres RCPG, l'OTR peut être couplé à différentes protéines G (ici Gq/11 ou Gi/Go), activant différentes cascades de signalisation (illustrées sur la Figure 7) qui ont la plupart du temps des effets opposés tant sur la cellule que sur le comportement (Busnelli et Chini, 2017). L'atosiban et la carbétocine, des ligands respectivement spécifiques des voies Gi et Gq ont d'ailleurs été développés dans le but d'étudier séparément ces voies de signalisation (Busnelli et Chini, 2017 ; Jurek et Neumann, 2018).

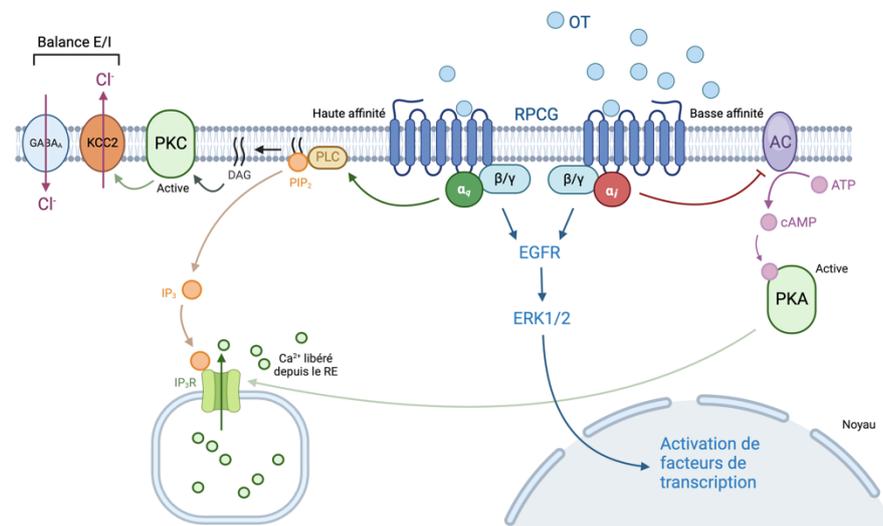


Figure 7 : Schéma simplifié de la signalisation liée à l'OTR dans le système nerveux central. Selon le type de protéines G α activées par l'ocytocine, différentes voies intracellulaires sont activées. Toutes les cascades réactionnelles ne sont pas représentées. OT : ocytocine, PLC : phospholipase C, PKC : protéine kinase C, PKA : protéine kinase A, PIP₂ : phosphatidylinositol(4,5)-biphosphate, DAG : diacylglycérol, IP₃ : inositol tri-phosphate, IP₃R : récepteur IP₃, EGFR : récepteur du facteur de croissance épidermique, ERK : kinase régulée par le signal extracellulaire, RCPG : récepteur couplé aux protéines G, AC : adénylate cyclase, cAMP : adénosine mono-phosphate cyclique, E/I : excitation / inhibition, GABA_A : récepteur à l'acide γ -amino-butirique de type A, KCC2 : co-transporteur K⁺ Cl⁻ de type 2.

Ainsi, l'activation de la voie Gq aura pour conséquence d'augmenter le calcium intracellulaire via les récepteurs à l'inositol tri-phosphate sur la paroi du réticulum endoplasmique, augmentant ainsi l'excitabilité des cellules (Van Den Burg *et al.*, 2015 ; Busnelli et Chini, 2017). De plus, elle entraîne l'activation de la phosphokinase C qui phosphoryle et active à son tour le co-transporteur potassium-chlorure KCC2, de première importance dans la balance excitation/inhibition des neurones GABAergiques, en particulier durant la période péri-natale (Busnelli et Chini, 2017 ; Pozzi *et al.*, 2020). Enfin, l'activation de la voie Gq inhibe les canaux potassiques *inward rectifying*, ce qui augmente l'excitabilité de la cellule (Busnelli et Chini, 2017 ; Liu *et al.*, 2022). L'activation de la voie Gi aura à l'inverse tendance à la diminuer en activant les

canaux potassiques *inward rectifying* et en inhibant l'adénylate cyclase et donc la production d'adénosine mono-phosphate cyclique (cAMP) (Busnelli et Chini, 2017). La signalisation cAMP-phosphokinase A est en effet connue pour augmenter la libération de calcium du réticulum endoplasmique en phosphorylant le récepteur à l'inositol-tri-phosphate, le calcium entraînant à son tour la production de cAMP (Arnsten, 2015). Les voies Gq et Gi convergent cependant dans la transactivation du récepteur du facteur de croissance épidermique et l'activation de la cascade MAP kinase impliquant les kinases régulées par le signal extracellulaire 1 et 2, une voie de signalisation qui semble avoir une importance primordiale dans la plasticité neuronale et dans les effets sociaux et anxiolytiques de l'OT (Blume *et al.*, 2008 ; Satoh *et al.*, 2011).

La nature du couplage (Gi ou Gq) semble dépendre entre autres de la concentration du ligand. En effet, la concentration efficace médiane, pour laquelle 50 % de l'effet maximal est observé, est de 2,16 nM pour l'isoforme Gq, tandis que pour les différentes isoformes Gi/Go elle varie de 11,5 nM à 91,8 nM (Busnelli *et al.*, 2012) (Fig.8).

Le cholestérol, se trouvant principalement dans des régions spécialisées de la membrane plasmique appelées radeaux lipidiques, semble également jouer un rôle primordial dans cette balance en stabilisant l'OTR dans un état de haute affinité Gq (Jurek et Neumann, 2018).

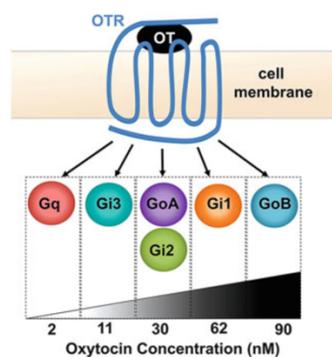


Figure 8 : Les différentes concentrations d'oxytocine déterminent le couplage spécifique des récepteurs de l'oxytocine à différents sous-types de protéines G. L'utilisation de biocapteurs et de cellules rénales transfectées avec des OTR humains a permis de déterminer les concentrations efficaces médianes de l'OT pour différentes protéines G : Gq=2,16 nM ; Gi3=11,5 nM ; GoA=29,8 nM ; Gi2=32,27 nM ; Gi1=62,63 nM et GoB=91,8 nM. D'après (Busnelli et Chini, 2017).

Les valeurs de concentration efficace médiane au moins 10 fois plus élevées pour les isoformes Gai et Gao que Gaq indiquent que les voies médiées par Gi/Go sont activées à des concentrations d'OT plus élevées que la voie Gq, qui elle est activée à des concentrations correspondant généralement aux concentrations endogènes de l'OT (Busnelli *et al.*, 2012). La communauté scientifique s'accorde donc généralement sur le fait que l'OTR est majoritairement couplé à Gq mais les autres modes de couplage ne doivent pas pour autant être oubliés. La concentration locale du peptide, le niveau d'expression des isoformes individuelles, leur localisation dans des domaines spécifiques de la membrane plasmique ainsi que bien sûr les types de cellules neuronales où les OTR sont exprimés déterminent quel sera l'effet de l'OT sur la neurophysiologie et le comportement.

1.3.1.3 Projection ocytocinergiques et réception de l'oxytocine dans le cerveau

L'OT libérée dans l'hypothalamus peut atteindre des concentrations aussi élevées que 1 ng/mL, qui augmentent encore (2 à 4 fois) dans des circonstances particulières telles que la parturition ou la lactation (Leng et Ludwig, 2016). Les OTR étant également présents de manière très distribuée dans le cerveau, les neurones hypothalamiques ocytocinergiques envoient également

des projections axonales à longue distance dans les aires cérébrales concernées (Fig. 9). Ces projections ont été cartographiées par Valery Grinevich et ses collègues en utilisant un virus recombinant adéno-associé exprimant un marqueur fluorescent sous un promoteur du gène de l'OT (Knobloch *et al.*, 2012). Ainsi, le LS reçoit des milliers de fibres en provenance du PVN (Knobloch *et al.*, 2012) et la concentration basale d'OT y est relativement élevée (>1 nM) et peut être multipliée par quatre en présence de stimuli sociaux ou d'un traitement pharmacologique (Zoicas *et al.*, 2014). Dans d'autres régions du cerveau comme le NAc, le nombre basal de fibres et les niveaux d'OT sont presque indétectables (Ross et Young, 2009 ; Knobloch *et al.*, 2012) mais augmentent considérablement après des interactions sociales pour atteindre des concentrations compatibles avec l'activité de l'OTR (Ross et Young, 2009). Pour une analyse complète des projections ocytocinergiques et de l'expression de l'OTR chez la souris, ainsi que leurs rôle putatifs voir (Son *et al.*, 2022)).

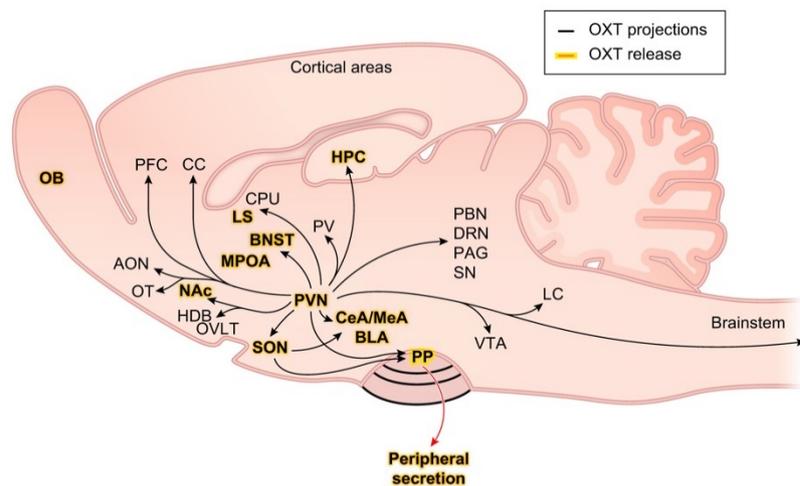


Figure 9 : Projections et aires cérébrales modulées par le système ocytocinergique. Les projections ocytocinergiques provenant du PVN sont représentées par des lignes noires, reliant les régions cérébrales où l'expression de l'OTR a été détectée. Les régions cérébrales où la libération d'OT a été directement démontrée par microdialyse sont mises en évidence en jaune. AON, noyau olfactif antérieur ; OB, bulbe olfactif ; OT, tubercule olfactif ; NAc, noyau accumbens ; OVLT, organum vasculosum laminae terminalis ; SON, noyau supraoptique ; PVN, noyau paraventriculaire de l'hypothalamus ; PP, hypophyse postérieure ; PFC, cortex préfrontal ; CC, cortex cingulaire ; MPOA, aire préoptique médiane ; BNST, noyau du lit de la strie terminale ; LS, septum latéral ; CPU, putamen caudé ; PV, noyau paraventriculaire du thalamus ; CeA, amygdale centrale ; MeA, amygdale médiane ; BLA, amygdale basolatérale ; VTA, aire tegmentale ventrale ; LC, locus coeruleus ; PBN, noyau parabrachial ; DRN, noyau du raphé dorsal ; PAG, gris périaqueducal ; SN, substantia nigra ; HPC, hippocampe ; HDB, noyau de la branche horizontale de la bande diagonale. D'après (Jurek et Neumann, 2018).

En ce qui concerne la région dorsale de l'hippocampe, celle-ci est innervée par des fibres ocytocinergiques en provenance du PVN, en particulier l'aire CA2 qui présente une importante expression d'OTR. L'importance de la signalisation ocytocinergique au sein de la région CA2 sera abordée plus en détail en 2.3.5.

1.3.1.4 Impact neurophysiologique de l'ocytocine

L'expression de l'OTR semble être principalement localisée dans les interneurons GABAergiques, comme cela est le cas au sein du mPFC (Nakajima *et al.*, 2014 ; Li *et al.*, 2016), du LS (Menon *et al.*, 2018), de l'hippocampe (Owen *et al.*, 2013 ; Tirko *et al.*, 2018 ; Young et Song, 2020) et de la CeA (Knobloch *et al.*, 2012). Dans ces régions, l'activation des OTR diminue rapidement l'activité inhibitrice évoquée, mais augmente l'activité inhibitrice spontanée (Owen *et al.*, 2013 ; Mitre *et al.*, 2016), ce qui mène à penser que l'OT favoriserait l'inhibition tonique à l'état basal mais induirait une désinhibition rapide en présence de stimuli, ce qui améliorerait le transfert d'informations en augmentant le rapport signal/bruit. Cette modulation de la

transmission synaptique par l'OT en présence de stimuli sociaux serait ainsi primordiale afin d'augmenter la saillance de ceux-ci (Shamay-Tsoory et Abu-Akel, 2016).

L'expression de l'OTR dans les cellules pyramidales excitatrices a été également décrite, en particulier dans le noyau olfactif antérieur (AON) (Oettl *et al.*, 2016), la VTA (Peris *et al.*, 2017), le noyau supra-mamillaire de l'hypothalamus (SuM) (Thirtamara Rajamani *et al.*, 2023), le mPFC (Tan *et al.*, 2019) et la région CA2 de l'hippocampe (Tirko *et al.*, 2018 ; Liu *et al.*, 2022).

Dans l'AON, l'activation optogénétique des terminaisons ocytocinergiques provoque une augmentation des courants post-synaptiques spontanés et une baisse du seuil de décharge, et ce même en présence d'inhibiteur des récepteurs GABA_A (Oettl *et al.*, 2016), ce qui montre que l'OT provoque une élévation directe de l'excitabilité des neurones glutamatergiques. Comme indiqué en 1.2.1.3, l'AON exerce ensuite une modulation en *feedback* sur les interneurons granulaires GABAergiques du MOB, désinhibant ainsi certaines cellules mitrales pour augmenter le rapport signal / bruit et potentialiser la réponse aux odorants sociaux.

Le système OT-OTR peut donc agir sur la transmission inhibitrice et/ou excitatrice en fonction de la région cérébrale concernée avec comme effet général de faciliter le traitement des informations sociales.

1.3.1.5 Ocytocine et vasopressine

Il est difficile de parler d'OT sans mentionner un autre nonapeptide, l'AVP, car les deux systèmes sont intimement liés. L'OT et l'AVP sont libérées toutes deux par le PVN en réponse à un stress ou une stimulation sociale, et peuvent chacune se lier aux récepteurs de l'autre (avec néanmoins une moindre affinité) grâce à leur structure très proche. De manière remarquable, ces deux peptides ont été très conservés au cours de l'évolution et sont présents de manière quasi-ubiquitaire chez les vertébrés. En effet, ils seraient issus d'une duplication du gène ancestral commun, la vasotocine, ayant eu lieu avant la divergence des vertébrés il y a environ 450 millions d'années (Donaldson et Young, 2008 ; Jurek et Neumann, 2018). De même, l'OTR partage un ancêtre commun et une forte homologie structurelle et séquentielle avec les 3 sous-types (V1a, V1b, V2) de récepteurs de l'AVP (Jurek et Neumann, 2018). Electrophysiologiquement parlant, ces deux neuropeptides semblent également avoir des effets similaires sur les cellules réceptrices (Raggenbass, 2001). Pour cette raison, de nombreuses études choisissent d'utiliser au lieu de l'OT le [Thr4,Gly7]-ocytocin (TGOT), ce dernier ayant une affinité de plus de 10.000 fois supérieure pour l'OTR que pour les récepteurs à l'AVP (Busnelli *et al.*, 2013 ; Jurek et Neumann, 2018).

1.3.2 Rôles de l'ocytocine dans les comportements sociaux

L'OT est impliquée dans un nombre très important de comportements sociaux et non-sociaux. Nous parlerons ici de son rôle dans l'agression et les comportements affiliatifs, pour parler dans les Chapitres suivant de son rôle dans la mémoire sociale et de son lien avec l'obésité.

1.3.2.1 Ocytocine et approche sociale

L'ocytocine est depuis longtemps connue pour être primordiale dans les comportements sociaux. Les souris OTR-KO sont en général plus agressives, passent moins de temps à flairer le nez et les parties anogénitales d'une souris nouvellement rencontrée (Pobbe *et al.*, 2012) et moins de temps en interaction sociale lorsqu'elles ont le choix entre une souris et une cage vide (Sala *et al.*, 2011). De plus, comme cela a pu être montré grâce à des modulations chémogénétiques spécifiques, l'activation des neurones à OT du PVN renforce l'intérêt envers les signaux sociaux tandis que leur inhibition l'abolit (Resendez *et al.*, 2020).

La récompense sociale induite par l'investigation d'un congénère semble provenir en particulier d'une modulation des neurones de la VTA et du NAc par l'OT (Dölen *et al.*, 2013 ; Gunaydin *et al.*, 2014 ; Peris *et al.*, 2017 ; Hung *et al.*, 2017 ; Williams *et al.*, 2020). Ainsi l'OT augmenterait la libération de dopamine dans le NAc et le PFC depuis la VTA (Hung *et al.*, 2017 ; Kohli *et al.*, 2019) et agirait au niveau du NAc en y induisant une dépression à long-terme de la transmission excitatrice sur les neurones épineux moyens (Dölen *et al.*, 2013). Enfin, l'activation de l'OTR dans la MeA semble également jouer un rôle important dans l'approche sociale (Arakawa *et al.*, 2010) et l'attraction mâle-femelle (Yao *et al.*, 2017). Il semble cependant que l'OT puisse avoir une action ambivalente, promouvant l'approche et l'investigation sociale via son action sur le système de récompense, mais entraînant l'évitement social via son action sur la BNST, en particulier après un stress (Duque-Wilckens *et al.*, 2018 ; Steinman *et al.*, 2019 ; Duque-Wilckens *et al.*, 2020) (voir 3.1.3.1).

Les récepteurs à l'AVP V1a et V1b semblent également très importants pour l'attractivité sociale, les souris V1a-KO présentant des déficits dans le test d'interaction sociale (Egashira *et al.*, 2007), et les souris V1b-KO ne présentant pas de préférence pour une litière souillée par rapport à une litière propre, sans pour autant présenter de déficits sensoriels olfactifs (Wersinger *et al.*, 2004).

1.3.2.2 Ocytocine et agression

Les études indiquent généralement que l'OT facilite les actions prosociales (telles que l'affiliation sociale, l'attachement, le soutien social, le comportement maternel et la confiance), tandis que l'AVP favorise les comportements antisociaux (tels que l'agression). En effet, les souris KO pour le récepteur V1b ont une baisse d'agressivité (Wersinger *et al.*, 2002) tandis que les souris OTR-KO présentent une agressivité accrue (Sala *et al.*, 2011 ; Dhakar *et al.*, 2012 ; Hattori *et al.*, 2015). De même une agressivité accrue semble être corrélée à une moindre libération d'OT dans le PVN chez le rat (Calcagnoli *et al.*, 2014 ; De Jong *et al.*, 2014).

Une réduction d'activité des OTR dans le LS et une augmentation dans la MPOA et le VMH ont été observées chez des rats très agressifs, tandis que l'activité des V1aR semblait augmentée dans le LS et le VMH (Lukas *et al.*, 2013). De manière intéressante, il semble que l'activation des V1bR de la zone CA2 potentialise significativement les réponses pyramidales excitatrices ainsi que le comportement agressif, sans affecter l'anxiété (Pagani *et al.*, 2015). L'activation du circuit CA2-LS étant corrélée à une augmentation de l'agression (Leroy *et al.* 2018), cela concorde avec un rôle de l'AVP dans l'initiation du comportement agressif.

Cependant, il semblerait que le rôle de l'OT et de l'AVP sur le LS soit différent chez les mâles et les femelles. Si l'activation des cellules du dLS semblent inhiber le vLS et donc activer le VMH chez les mâles (Leroy *et al.*, 2018), il semble que chez les femelles l'agression nécessite une activation des OTR sur le vLS associée à une inhibition tonique du dLS, potentialisée par une moindre libération d'AVP dans cette zone (Oliveira *et al.*, 2021).

1.3.2.3 Ocytocine et affiliation

Une des avancées majeures dans la compréhension du rôle de l'OT dans l'affiliation nous vient d'études sur les campagnols. Plus précisément, il est apparu que les campagnols des prairies (*Microtus ochrogaster*), qui sont monogames, avaient une densité significativement plus élevée en OTR dans le NAc en comparaison avec les campagnols des montagnes (*Microtus montanus*) non monogames (Insel et Shapiro, 1992). L'importance critique de ces récepteurs a ensuite été établie en montrant que la perfusion d'un antagoniste aux OTR dans le NAc empêchait l'appariement chez les campagnols des prairies (Young *et al.*, 2001).

Depuis, le rôle de l'OT a été étudié dans de nombreux comportements prosociaux chez la souris, de la perception émotionnelle jusqu'à la consolation. Ainsi, la libération endogène d'OT du PVN vers la CeA, mais pas vers le NAc, le PFC ou l'hippocampe, est nécessaire pour la discrimination des émotions des congénères (Ferretti *et al.*, 2019). La peur observationnelle (et en particulier sa potentialisation par la familiarité avec un congénère) semble également dépendante de l'OT, la stimulation des neurones à OT du PVN rendant possible la peur observationnelle envers un individu inconnu, possiblement via son action sur l'ACC (Pisansky *et al.*, 2017). A l'inverse, il semble que l'activation des neurones à OT dans le LS empêche l'acquisition d'une peur observationnelle chez les souris femelles et soit important dans son extinction en conditions physiologiques (Menon *et al.*, 2018).

Le comportement de consolation initié à la suite de la détection d'une détresse chez un congénère est également dépendant de la signalisation OT depuis le PVN, en particulier vers l'ACC (une région associée à l'empathie chez l'humain (Burkett *et al.*, 2016)) et la MeA (Y. E. Wu *et al.*, 2021). Les effets anxiolytiques de ce comportement de consolation par caresses sont eux aussi généralement attribués à l'OT, la stimulation cutanée, soit intra-spécifique soit humain-animal, activant les neurones à OT dans le PVN et le SON (Okabe *et al.*, 2015 ; Okabe *et al.*, 2020 ; Tang *et al.*, 2020 ; Yu *et al.*, 2022) et déclenchant ainsi la libération d'OT tant au niveau central que périphérique (Uvnäs Moberg et Petersson, 2022).

De plus, une injection d'OT dans le PVN réduit la réponse anxieuse et l'élévation de corticostérone en réponse à un stress d'immobilisation, tandis qu'une injection d'un antagoniste des OTR dans le PVN bloque les effets du tampon social (Cohen *et al.*, 2014 ; Smith et Wang, 2014), montrant que le tampon social dépend de l'activation des OTR dans le PVN. De plus, il a pu être montré que les neurones encodant la réponse au stress dans la CeA étaient inhibés par l'activation des OTR et la présence d'un congénère, et que la signalisation OTR dans la CeA était nécessaire au tampon social (Hegoburu *et al.*, 2024). La signalisation OTR au sein du mPFC semble également jouer un rôle, mais ce dernier diffère en fonction du sexe de l'animal (Maroun *et al.*, 2020).

Les bases neurophysiologiques de l'interaction entre familiarité et comportements prosociaux ont malheureusement été peu étudiées, mais pourraient impliquer un effet différentiel de l'OT en fonction de la nature connue ou inconnue d'un congénère. Des études chez l'humain ont par exemple montré que l'OT pouvait augmenter la confiance et l'empathie envers des individus du même groupe mais à l'inverse augmenter l'agression envers des inconnus (De Dreu *et al.*, 2010). Cela pourrait sous-tendre également un contrôle des systèmes mnésiques sur la libération ou la réception de l'OT. Hasse Walum et Larry Young proposent un modèle où les informations mnésiques contenues dans l'hippocampe et l'amygdale modulent l'initiation des comportements sociaux via le NAc, le PVN orchestrant le tout via ses afférences ocytocinergiques (Fig. 10) (Walum et Young, 2018). Les neurones sensibles à l'OT de l'AON améliorent eux le signal/bruit dans le bulbe olfactif lors d'une interaction sociale, ce dernier étant aussi modulé par le système hippocampique via le LEC (Fig.5).

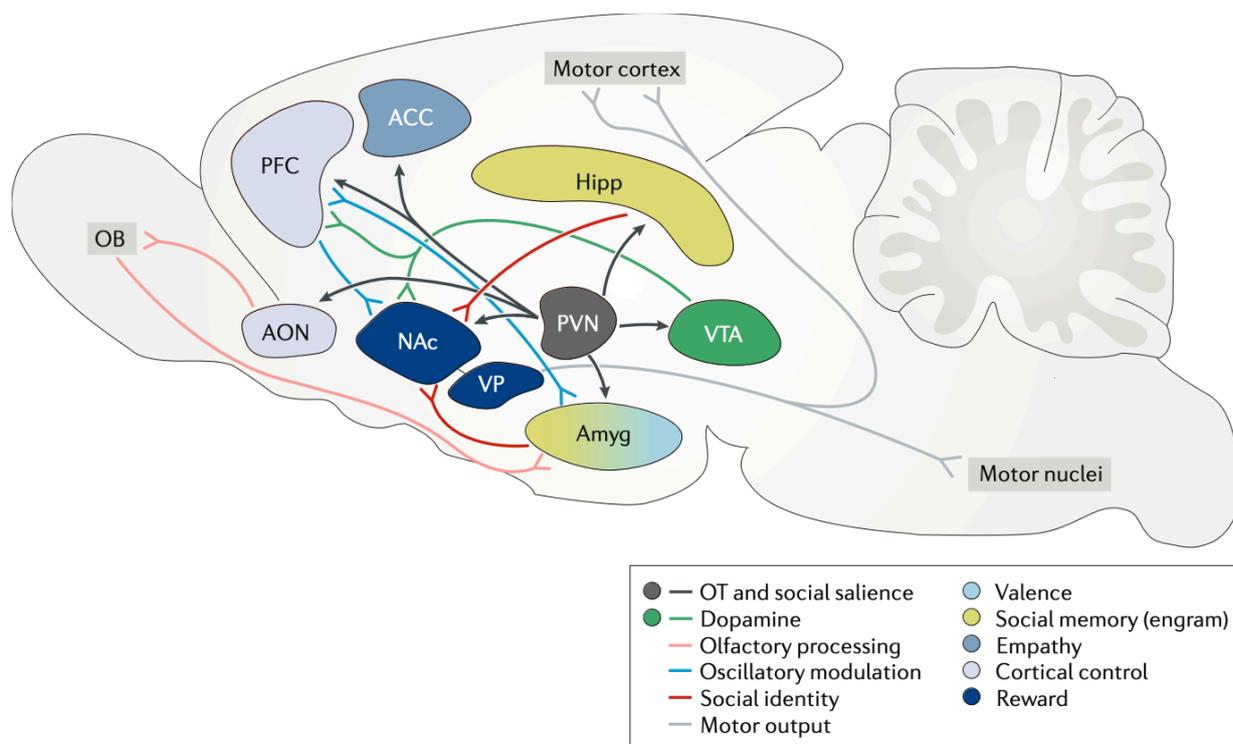


Figure 10 : Modèle neuronal de l'appariement social. Le bulbe olfactif (OB) traite les informations olfactives représentant l'identité du partenaire pendant l'accouplement, et les neurones sensibles à l'ocytocine (OT) dans le noyau olfactif antérieur (AON) améliorent le rapport signal/bruit de la sortie de l'OB. Les traces neuronales permettant la discrimination individuelle sont transmises à l'amygdale (Amyg), qui forme une mémoire sociale du partenaire et attribue une valence aux stimuli associés. Les engrammes sociaux, groupes de neurones activés par un individu, se forment dans l'hippocampe (Hipp) et éventuellement dans l'amygdale et se projettent dans le noyau accumbens (NAc). L'aire tegmentale ventrale (VTA) libère de la dopamine dans le NAc et le cortex préfrontal, activant ainsi le système de récompense. L'OT libéré par les neurones du noyau paraventriculaire (PVN) agit sur l'ensemble du réseau pour améliorer la saillance et le flux d'informations sociales dans le réseau. Le PFC coordonne les oscillations du NAc et éventuellement de l'amygdale pour faciliter le flux d'informations sociales et la plasticité synaptique, reliant la représentation neuronale de l'identité du partenaire à la récompense. Les signaux du partenaire deviennent intrinsèquement gratifiants et l'activation du NAc désinhibe le pallidum ventral (VP), ce qui conduit à l'initiation de comportements orientés vers le partenaire par le biais de la sortie motrice. La signalisation OT dans le cortex cingulaire antérieur (ACC) entraîne lui un comportement de consolation envers le partenaire en détresse. D'après (Walum et Young, 2018).

La Figure 10 représente plus précisément un modèle de l'appariement social chez les campagnols des prairies après un accouplement, mais peut être étendu à de nombreux comportements sociaux au vu de la similarité des structures impliquées. De manière intéressante, l'appariement est un comportement absent chez la souris mais qui peut être établi à la suite d'une modulation du système mnésique hippocampique (voir 2.3.7). Le PFC et l'ACC ont également été montrés comme liés au système mnésique hippocampique, en particulier dans la consolidation de la mémoire à long terme (voir 2.2.2.2), et pourraient donc aussi être impliqués dans le dialogue entre familiarité et comportements prosociaux.

Conclusion du Chapitre 1

La souris possède un large éventail de comportements sociaux affiliatifs et agonistiques. Les différentes composantes de ces comportements sociaux, depuis la perception sensorielle olfactive jusqu'à l'expression motrice en passant par la modulation émotionnelle, sont soutenues par un réseau cérébral complexe faisant intervenir de nombreux acteurs.

L'ocytocine, en jouant un rôle coordinateur entre ces différentes structures, semble faciliter le traitement d'informations sociales et favoriser l'approche sociale ainsi que les comportements prosociaux. La mémoire sociale est également un modulateur important de ces comportements,

et sera approfondie dans le prochain chapitre, avec une attention particulière portée à la région CA2 de l'hippocampe.

Enfin, une large littérature indique que les événements stressants sont des modulateurs importants de la fonction sociale et que celle-ci est sous-tendue par la modulation de l'activité des structures évoquées dans ce chapitre, ainsi que par le système ocytocinergique, entre autres. Cette modulation de la fonction sociale par le stress sera développée au sein du chapitre 3.

Chapitre 2 Mémoire sociale et zone CA2 de l'hippocampe

Comme indiqué au chapitre précédent, la mémoire a une importance cruciale dans les comportements sociaux, tant dans l'intérêt porté aux stimuli sociaux pendant la phase d'approche et d'investigation que dans les comportements plus complexes. Cette mémoire sociale est sous-tendue par la plasticité de réseaux sous-jacents, faisant intervenir un grand nombre d'aires cérébrales précédemment citées (Tanimizu *et al.*, 2017). Parmi ces régions, il apparaît que l'hippocampe et plus particulièrement son aire CA2 dorsale joue un rôle primordial dans la mémoire sociale (Hitti et Siegelbaum, 2014 ; Montagrin *et al.*, 2018). Nous évoquerons ici d'abord les découvertes fondatrices sur la mémoire dépendante de l'hippocampe pour ensuite nous intéresser plus en détail à la mémoire sociale et à la région CA2.

2.1 Classification de la mémoire

2.1.1 Les différents systèmes de mémoire

Les travaux de Brenda Milner et William Scoville sur le patient H. M. ont été les premiers à démontrer le rôle des lobes temporaux médians dans la mémoire. H. M. souffrait de fréquentes crises d'épilepsie généralisées, très incapacitantes et résistantes à tous traitements anticonvulsivants, ce qui a amené ses médecins à pratiquer une ablation complète de larges foyers épileptiques comprenant l'intégralité des lobes temporaux médians. L'opération a eu des effets bénéfiques pour ses crises d'épilepsie mais inattendus sur sa mémoire : les tests neuropsychologiques ont montré une amnésie dense pour tous les événements postérieurs à l'opération (amnésie antérograde) et les événements antérieurs récents (amnésie rétrograde récente), mais une mémoire intacte pour les événements survenus avant les 19 mois précédant l'opération. Ses autres capacités mnésiques (apprentissage de règles, de nouveaux gestes, d'habitudes) étaient intactes sans que le patient puisse se souvenir d'avoir réalisé ces apprentissages (Scoville et Milner, 1957).

Plus tard, les travaux en imagerie par résonance magnétique de Suzanne Corkin et de ses collègues ont pu montrer que la résection bilatérale du lobe temporal médian de H. M. comprenait la formation hippocampique et les structures adjacentes, y compris la majeure partie du complexe amygdaloïde et du cortex entorhinal (Corkin *et al.*, 1997).

A la suite de cette découverte, de nombreuses études ont pu établir un lien entre l'intégrité de structures cérébrales précises et l'encodage ou la récupération de certaines informations. Il a donc pu être montré qu'il existait différents systèmes de mémoire en fonction du type d'information traitée et des structures cérébrales impliquées, ce qui a donné lieu à la création d'un modèle catégorisant les types de mémoire à long terme (Squire et Zola, 1996) qui est à notre époque toujours d'actualité (Henke, 2010) (Fig.11).

Dans ce modèle, la mémoire à long terme est divisée en deux grandes catégories. La première, appelée mémoire déclarative ou explicite, se caractérise par la capacité de se souvenir consciemment (« *je sais, je me souviens* »). Cette mémoire se compose de deux sous-classes : la mémoire épisodique, qui comprend les souvenirs d'événements autobiographiques, et la mémoire sémantique, qui comprend les faits et les connaissances générales (Tulving, 2002).

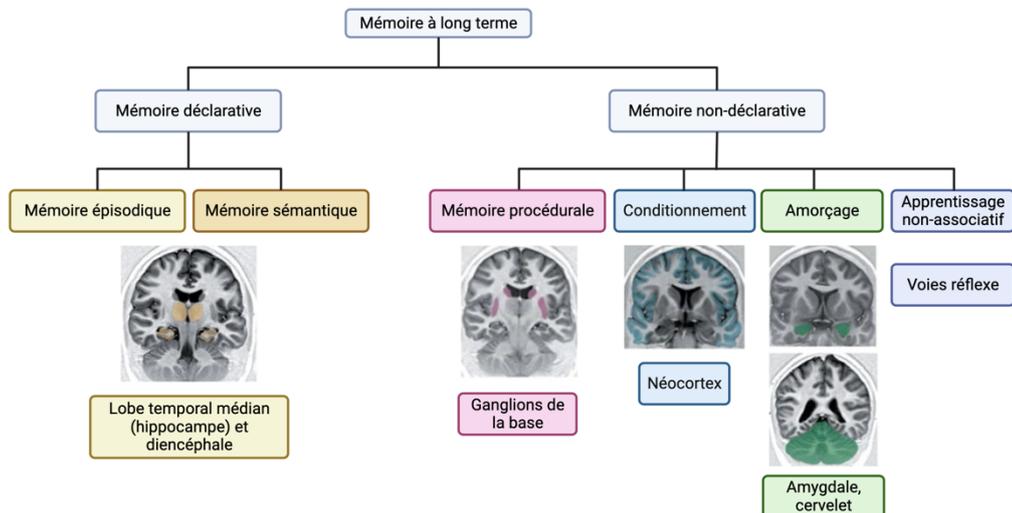


Figure 11 : Classification des types de mémoire à long terme de Squire et Zola, ainsi que les structures cérébrales impliquées. Adapté de (Henke, 2010).

La mémoire sémantique est impersonnelle et dépourvue de contexte autobiographique, tandis que les souvenirs épisodiques sont hautement personnels. Ils comprennent le lieu et le moment où les épisodes se sont produits et s'accompagnent du sentiment de revivre des épisodes vécus personnellement. Les mémoires épisodique et sémantique dépendent du lobe temporal médian, et en particulier de l'hippocampe.

L'autre classe englobe diverses capacités d'apprentissage et de mémorisation inconscientes et est appelée mémoire non déclarative ou implicite. Celle-ci comprend l'apprentissage procédural de compétences et d'habitudes sensorimotrices et cognitives, l'amorçage, le conditionnement simple, l'habituation et la sensibilisation qui s'expriment tous par des changements de comportement et sont indépendants du lobe temporal médian (Henke, 2010). Dans le cadre de cette thèse, nous nous concentrons sur les types de mémoire impliquant l'hippocampe, en particulier la mémoire épisodique.

2.1.2 La mémoire épisodique et l'hippocampe

Chez l'humain, le rôle de l'hippocampe dans la mémoire déclarative épisodique a pu être précisé à partir d'études portant sur des patients présentant des lésions bilatérales à la suite d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (Zola-Morgan *et al.*, 1986 ; Rempel-Clower *et al.*, 1996). Ces patients présentaient les mêmes déficits de mémoire que le patient H.M. : amnésie antérograde et rétrograde récente, mais aucun signe d'autres déficits de mémoire, ce qui a confirmé que l'hippocampe était essentiel dans la mémoire déclarative mais non nécessaire à la mémoire implicite et autres fonctions intellectuelles (Penfield et Milner, 1958 ; Cave et Squire, 1992).

Il est difficile d'affirmer que les animaux possèdent une mémoire déclarative épisodique, cette dernière étant caractérisée par la capacité de l'humain de « voyager mentalement dans le temps », c'est-à-dire de revivre ses souvenirs et de les verbaliser en exprimant ce qu'il a vécu (« quoi »), de décrire le lieu où il se trouvait (« où ») et de situer le souvenir dans le temps (« quand »). En se basant sur les comportements des animaux, une mémoire de type épisodique (*episodic-like*) a pu être mise en évidence de manière édifiante chez le geai bleu par Nikola Clayton et ses collègues (Clayton *et al.*, 2003). En effet, les geais sont capables de retrouver quel type de nourriture ils ont caché antérieurement, quand et où ils l'ont cachée, indiquant qu'ils présentent des capacités similaires à celles de la mémoire épisodique chez l'humain.

L'importance de l'hippocampe dans la mémoire n'est également plus un débat chez le rongeur (Kesner et Novak, 1982 ; Morris *et al.*, 1982) et le primate non-humain (Zola-Morgan *et al.*, 1989), grâce à l'utilisation de paradigmes prenant généralement en compte les questions « quoi », « où » et « quand ». De plus, l'organisation anatomique des principales voies d'interaction entre le néocortex et les aires temporales médianes, ainsi que l'organisation des aires temporales médianes, est largement conservée entre les espèces de mammifères, des rongeurs aux primates, ce qui fait des rongeurs un modèle d'étude légitime de la mémoire dépendante de l'hippocampe (Eichenbaum, 2000 ; Dickerson et Eichenbaum, 2010). Voyons quels différents sous-types de mémoire peuvent être évalués chez les rongeurs et comment ceux-ci sont sensibles à l'intégrité de l'hippocampe.

2.1.2.1 Mémoire de reconnaissance : « quoi »

Les rongeurs étant des animaux curieux et cherchant la nouveauté (Berlyne, 1950), beaucoup de tests de mémoire de reconnaissance sont basés sur la différence entre le temps qu'un rongeur passe à explorer un objet familier ou un objet nouveau. Dans le test de mémoire de reconnaissance d'objet (ORM) l'animal est exposé à deux objets identiques nouveaux (A) puis, après un temps plus ou moins long, il est confronté à l'objet désormais familier (A) et à un nouvel objet (B) présentés aux mêmes emplacements (Leger *et al.*, 2013). Si le rongeur se souvient de l'objet familier (A), il explorera naturellement davantage l'objet nouveau (B).

Ce paradigme présente l'avantage de ne pas nécessiter de motivation extrinsèque et permet de tester facilement la mémoire à différents intervalles de temps. Néanmoins, il dépend de l'appétence pour la nouveauté du rongeur, comportement qui est sensible au stress et à l'anxiété (Maroun et Akirav, 2008) (ces facteurs doivent d'ailleurs être systématiquement contrôlés pour affirmer qu'il existe une différence de mémoire entre deux groupes de souris).

Alors que l'ORM dépend fortement de l'intégrité du cortex périrhinal quel que soit le délai de rétention, l'hippocampe n'est pas impliqué pour de faibles délais mais devient indispensable pour l'ORM à long-terme (≥ 24 h) (pour revue : Cohen and Stackman, 2015).

2.1.2.2 Mémoire spatiale : « où »

La mémoire spatiale implique les informations permettant la navigation dans l'espace, c'est-à-dire celles relatives à l'emplacement d'objets physiques dans l'espace ou bien aux propriétés spatiales de l'environnement lui-même, et dépend fortement de l'intégrité de l'hippocampe (Morellini, 2013). En effet l'hippocampe contient des cellules dites « de lieu » qui s'activent quand l'animal se trouve dans un lieu donné. Elles permettent ainsi de coder l'environnement et donc de faire une carte mentale de l'espace (Moser *et al.*, 2015).

Cette mémoire peut être testée par un schéma similaire à celui de l'ORM, appelée mémoire de localisation d'objet (OLM). Les objets restent cette fois les mêmes entre les phases d'exposition initiale et de test, mais l'emplacement de l'un des deux objets est modifié lors du test. Les rongeurs détectant le changement spatial et préférant la nouveauté, ils exploreront davantage l'objet au nouvel emplacement. Ce test dépend fortement de l'intégrité de l'hippocampe (pour revue : (Warburton et Brown, 2015)).

D'autres tests de mémoire spatiale mesurent les performances d'apprentissage des rongeurs dans des labyrinthes spatiaux. Parmi les plus utilisés, on peut citer les tests de labyrinthe en Y ou en T, où le rongeur doit se souvenir quel est le bras déjà exploré et le bras nouveau (Kraeuter *et al.*, 2019), et le labyrinthe aquatique de Morris qui mesure la capacité d'un rongeur à trouver une plate-forme cachée dans un bassin d'eau opaque (Morris, 1984 ; Morris, 2015). D'autres tests

plus complexes comme le labyrinthe radial (Olton et Samuelson, 1976) et le labyrinthe de Barnes (Barnes, 1979) testent non seulement la mémoire spatiale mais aussi la mémoire de travail (Pitts, 2018 ; Kohler *et al.*, 2022 ; Wijnen *et al.*, 2024). Pour un historique et une description détaillés des labyrinthes utilisés en neurosciences comportementales, (Wijnen *et al.*, 2024) peut être consulté.

2.1.2.3 Mémoire temporelle : « quand »

Si tester la mémoire spatiale et de reconnaissance est relativement facile chez le rongeur, tester la mémoire temporelle est un challenge un peu plus technique. Plusieurs paradigmes ont cependant été développés afin de l'évaluer (Barbosa et Castelo-Branco, 2022). Un de ces paradigmes est assez similaires à l'ORM, avec l'exposition à un objet 1 à t_1 , puis l'exposition à un objet 2 à t_2 . Lors d'un test de choix entre ces deux objets, le rongeur explore en général plus longtemps l'objet le plus ancien. Ceci dépend fortement de l'intégrité de l'hippocampe (pour revue : (Warburton et Brown, 2015)).

De même, (Aqrabawi et Kim, 2018) ont utilisé un paradigme de mémoire olfactive temporelle en présentant successivement 3 odeurs, puis en laissant la souris investiguer soit la première soit la dernière odeur présentée. Cette même étude présente d'autres tests novateurs mélangeant les différentes composantes de la mémoire épisodique afin de mieux la modéliser. Ainsi, leur test de mémoire spatiale contextuelle demande aux animaux de se souvenir de l'emplacement d'une source odorante associée à un contexte donné. Ils ont également évalué l'intérêt suscité par une odeur en fonction de sa congruence avec le contexte (Aqrabawi et Kim, 2018).

D'autres paradigmes plus complexes tentent d'évaluer en même temps une mémoire contextuelle, spatiale et de reconnaissance chez le rat basée sur l'association d'une odeur, de l'emplacement d'une récompense dans une arène et d'un contexte multisensoriel (lumière, sons et motif des murs de l'arène) (Auguste *et al.*, 2023).

2.1.2.4 Mémoire sociale : « qui »

Alors que les aspects "où" et "quoi" de la mémoire épisodique ont été largement étudiés, le "qui" de la mémoire épisodique a été pendant longtemps négligé. La capacité de se souvenir d'autres personnes est pourtant un aspect majeur de la mémoire épisodique et un des éléments les plus handicapants de ses pathologies. Le patient H. M. a par exemple été signalé comme présentant une "incapacité totale à se souvenir de photographies de nouveaux visages après deux minutes" (Milner *et al.*, 1968). De même, l'incapacité à se souvenir d'individus rencontrés récemment est un des symptômes connus de la maladie d'Alzheimer, qui endommage entre autres la mémoire épisodique.

Les rongeurs sauvages forment des groupes sociaux complexes qui impliquent de pouvoir reconnaître des dizaines d'individus et de se souvenir certaines de leurs caractéristiques (comme par exemple leur rang hiérarchique) (Hurst, 1987 ; Schweinfurth, 2020). En laboratoire, l'exploration de la mémoire sociale chez le rongeur a débuté dans les années 70 par la constatation que les rats pouvaient sentir la différence entre une odeur de partenaire de cage et une odeur sociale nouvelle (Carr *et al.*, 1976). Depuis, de nombreux paradigmes ont été développés pour tester la mémoire de reconnaissance sociale (SRM), chacun de ces paradigmes comprenant un sujet (l'animal dont le comportement est mesuré) et un stimulus social (l'animal ou l'odeur sociale présentée au sujet).

Ces paradigmes se basent en général sur deux règles : les rongeurs sont naturellement sociaux (ils préfèrent donc l'interaction sociale à l'absence d'interaction sociale) et naturellement attirés

par la nouveauté (ils préfèrent l'interaction avec un animal nouveau qu'avec un animal familier) (Berlyne, 1950 ; Gheusi *et al.*, 1994 ; Moy *et al.*, 2004). D'autres tests plus complexes ont également été développés pour étudier non pas la mémoire sociale directe mais la mémoire sociale associative, c'est-à-dire l'association entre un stimulus social et un stimulus non social (en général renforcé, positivement ou négativement). Enfin, comme cela est le cas dans l'étude de (Carr *et al.*, 1976), quelques équipes se sont penchées sur la mémoire sociale uniquement par son biais olfactif.

Mémoire sociale directe

Trois paradigmes (et leurs variantes) sont principalement utilisés dans les études actuelles (Van Der Kooij et Sandi, 2012 ; Cum *et al.*, 2024). Le premier est le test d'interaction directe (Fig. 12a), consistant simplement à exposer le sujet à un congénère puis à le réexposer un certain laps de temps plus tard. Le test d'habituation-déshabitude en 5 phases (Fig. 12b), implique lui 4 présentations à un même congénère puis une présentation d'un nouveau congénère. Enfin, dans le test de discrimination sociale en trois chambres (Fig. 12c), le sujet apprend les caractéristiques d'un congénère nouveau durant une phase de familiarisation puis sera réexposé à ce congénère opposé à un congénère nouveau. Plus récemment, compte tenu des limites du test en trois chambres (Jabarin *et al.*, 2022), des arènes plus petites ont été utilisées pour présenter un congénère familier et un congénère nouveau (Fig. 12d) (Okuyama *et al.*, 2016 ; Oliva *et al.*, 2020 ; Lopez-Rojas *et al.*, 2022 ; Costa *et al.*, 2022), permettant un temps d'exploration plus long des cibles sociales et réduisant le besoin de navigation spatiale. La phase de familiarisation a également été modifiée dans certaines études, opposant à l'individu familier un autre individu (Oliva *et al.*, 2020 ; Lopez-Rojas *et al.*, 2022) ou bien un objet avec une forme de souris (Phillips *et al.*, 2019 ; Xu *et al.*, 2022) à la place d'une cage vide, pour corriger les potentiels biais qui seraient dus à une mémoire de reconnaissance d'objet. Ces tests sont fortement perturbés par des lésions de l'hippocampe (Kogan *et al.*, 2000).

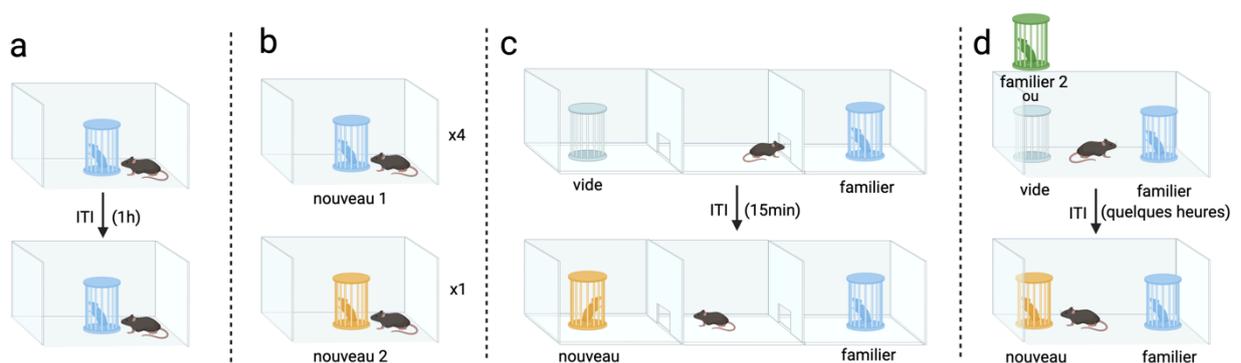


Figure 12 : Paradigmes d'évaluation de la mémoire sociale directe. a) Test d'interaction directe. b) Test d'habituation/déshabitude en 5 phases. c-d) Test de discrimination en 3 chambres (c) et ses variantes (d). Les temps entre les phases de familiarisation et de test (ITI) sont donnés à titre indicatifs et varient beaucoup entre les études.

Le niveau de familiarité du congénère dit « familier » diffère lui aussi selon les études, la majeure partie d'entre elles pratiquant une familiarisation de moins de 5 minutes (Fig.13a-b). En comparaison, très peu d'études comparent l'attractivité d'un individu nouveau comparé à un individu connu de longue date, que ça soit la mère, un membre de la portée (*littermate*) ou bien un individu de la cage d'habitation (*cagemate*) (Fig. 13a-c) (Cum *et al.*, 2024).

Enfin le temps de rétention de la mémoire (c'est-à-dire le temps entre la phase de familiarisation et la phase de test, ou *inter-trial interval* ITI) diffère également beaucoup entre les études, la

majeure partie d'entre elles pratiquant un ITI relativement court, de 6 minutes à 1 heure (Fig. 13d) (Cum *et al.*, 2024).

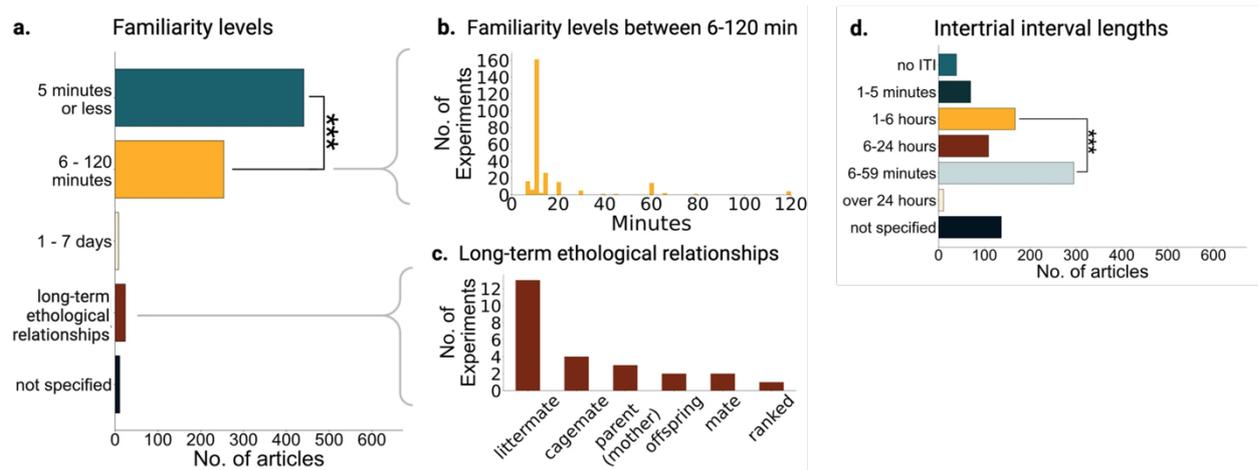


Figure 13 : Méta-analyse des paradigmes d'évaluation de la mémoire sociale pratiqués sur la souris. a-c) Niveaux de familiarité entre le sujet et la souris dite « familière » et nombre de publications associées. d) Intervalles de temps pratiqués entre la familiarisation et le test dans les études utilisant des paradigmes nécessitant une phase de familiarisation. D'après (Cum *et al.*, 2024).

La majeure partie des publications comparent le temps d'exploration (le plus souvent mesuré manuellement) entre ces différents stimuli sociaux (Cum *et al.*, 2024). Si la mémoire sociale est intacte, le temps passé à explorer les stimuli sociaux diminue à mesure que la familiarisation augmente dans le paradigme d'habituation-déshabitude et d'interaction directe, pour ensuite augmenter à nouveau lors de la présentation du nouveau congénère. Le temps passé avec le nouveau congénère est lui plus élevé dans le test de choix et ses variantes.

Il est à noter que les tests de discrimination sociale, comme tous les tests nécessitant une appétence pour la nouveauté, sont sensibles au stress et à l'anxiété (Zhan *et al.*, 2024). En outre, un isolement social d'une semaine ou même de 24h induit des déficits de SRM sans provoquer de déficits d'autre mémoires hippocampiques (Kogan *et al.*, 2000 ; Gusmão *et al.*, 2012 ; Monteiro *et al.*, 2014), la SRM à long-terme (7 jours) semblant être plus sensible à un isolement de 24h que la SRM à court terme (30 min) (Kogan *et al.*, 2000).

Comme dans beaucoup de domaines des neurosciences, la SRM a été principalement étudiée chez le mâle, même si les études prennent de plus en plus en compte des femelles (Cum *et al.*, 2024). Chez le mâle (et la femelle dans une moindre mesure), la détection de l'odeur d'un adulte inconnu peut engendrer l'activation du circuit relatif à l'agression sociale ou bien à l'évitement en fonction de la hiérarchie sociale des animaux. Les tests de SRM présentés ayant pour base le temps d'exploration des stimuli sociaux, l'activation de ces circuits peut en altérer considérablement les résultats. Pour corriger ces potentiels biais, les souris utilisées comme stimuli sociaux sont principalement des juvéniles (jusqu'à 5-6 semaines d'âges), certaines études sur le mâle ayant également utilisé des femelles ovariectomisées (Cum *et al.*, 2024). D'autres études utilisent comme cible sociale des animaux inconscients pour éviter les biais dus à des signaux émotionnels, mais une étude récente a montré que cela pouvait rendre la SRM moins efficace (De La Zerda *et al.*, 2020).

Mémoire sociale associative

Quelques études ont également créé des tâches basées sur du conditionnement opérant pour étudier la mémoire sociale associative (Gheusi *et al.*, 1994 ; Kong *et al.*, 2023). Les souris sont

ainsi capables d'associer un certain congénère à la présence d'une récompense et un autre à l'absence d'une récompense.

D'autres études ont en outre évalué la capacité des souris à associer un congénère avec un stimulus nociceptif (De La Zerda *et al.*, 2020 ; Kassraian *et al.*, 2023). Dans une des études, le sujet apprenait à associer une souris de souche ICR à un choc électrique, puis une souris C57Bl6 à l'absence de choc. Dans un test de choix proposé ultérieurement, le sujet préférait investiguer la souris C57Bl6 (De La Zerda *et al.*, 2020). Dans la deuxième étude, le sujet pouvait librement explorer deux congénères (CS+ et CS-) dans un environnement similaire à celui présenté en Figure 12c, mais était systématiquement soumis à un choc électrique lorsqu'il investiguait le congénère CS+. A la suite de ce conditionnement, les souris étaient soumises à un test de choix (sans choc) entre les souris CS+ et CS- et passaient significativement plus de temps avec la souris CS- non associée aux chocs (Kassraian *et al.*, 2023).

Mémoire sociale olfactive

Tout comme l'interaction avec un congénère, les odeurs sociales sont naturellement attractives pour la souris (Kobayakawa *et al.*, 2007) et cette attractivité est modulée par le degré de connaissance de l'odeur. Des tests similaires à ceux évoqués précédemment ont donc été développés, avec cette fois-ci comme cible sociale non plus un congénère mais une odeur sociale, qui est en général une odeur d'urine. D'autres études ont utilisé comme source odorante de la litière souillée ou bien des blocs de bois placés au contact de la litière dans les cages des animaux, présentant ainsi des molécules contenues dans l'urine, les fèces et autres sécrétions biologiques. D'autres enfin ont utilisé un individu entier mais placé derrière une grille opaque (Noack *et al.*, 2010), ou encore des sécrétions vaginales de femelles en œstrus chez le hamster (Petruilis *et al.*, 2005). Les protocoles d'interaction directe, d'habituation / déshabituaton et de discrimination peuvent être utilisés avec ces différentes sources odorantes comme stimuli sociaux (Yamazaki *et al.*, 2000 ; Wersinger *et al.*, 2004 ; Lehmkuhl *et al.*, 2014 ; Zou *et al.*, 2015 ; Lietzau *et al.*, 2020).

Certaines études ont opposé des odeurs inconnues à des odeurs de compagnons de cage, ou de la cage d'habitation elle-même, avec en général une attraction plus marquée envers l'odeur sociale nouvelle (Pena *et al.*, 2017 ; Lietzau *et al.*, 2020), mais pas systématiquement. Il ainsi pu être montré que les rats mâles ne préféraient une odeur d'urine nouvelle à une odeur de compagnon de cage que si elles provenaient d'animaux juvéniles (Carr *et al.*, 1976).

2.2 Hippocampe et mécanismes de la mémoire épisodique

2.2.1 Le circuit tri-synaptique

L'hippocampe proprement dit se compose de la région de la corne d'Amon (CA), une bande de neurones pyramidaux tenant son nom à sa ressemblance aux cornes du dieu égyptien Amon, et du gyrus denté (DG). La représentation classique (excluant CA2) du schéma de câblage de l'hippocampe est celle d'une boucle tri-synaptique (Fig. 14) dans laquelle on a longtemps pensé qu'il n'y avait qu'une entrée, le cortex entorhinal (EC) et qu'une sortie, le CA1. Dans ce modèle, le principal afflux d'informations se fait par des axones de la voie perforante, qui transmettent des données sensorielles multimodales depuis l'EC jusqu'au DG. Grâce à son très grand nombre de cellules granulaires, le DG effectue une "séparation des formes" (*pattern separation*), permettant de différencier les entrées d'informations qui se chevauchent. Cette étape du traitement de l'information est nécessaire pour ne pas confondre des schémas d'information similaires mais représentant des souvenirs distincts (McNaughton et Nadel, 1990). Les cellules granulaires du DG projettent à leur tour leurs axones (appelées fibres moussues) vers les

dendrites des neurones pyramidaux (NPs) de CA3. Ces synapses ont une propriété unique : elles forment des grands terminaux présynaptiques, avec des sites de libération multiples sur des structures dendritiques appelés "excroissances épineuses" des NPs de CA3 (illustrées en Figure 16c) (Amaral et Dent, 1981 ; Henze *et al.*, 2000).

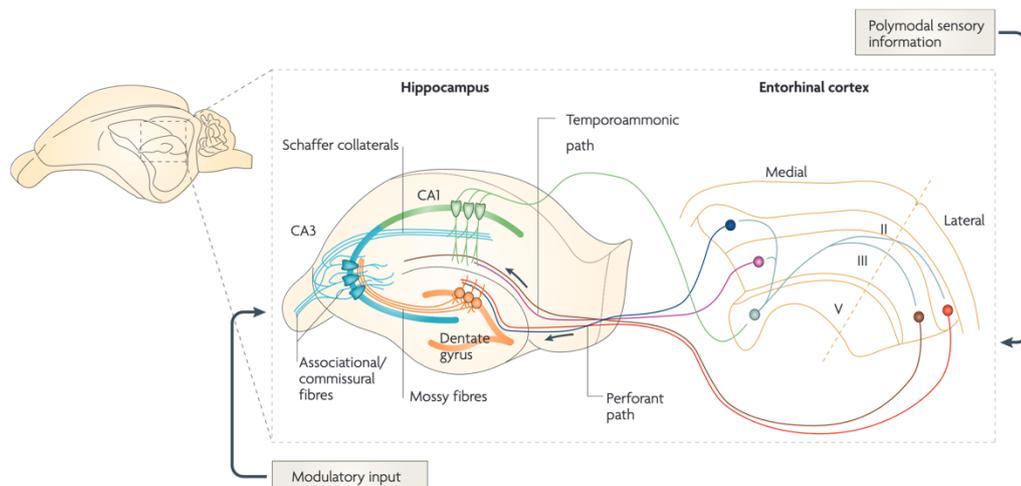


Figure 14 : La boucle tri-synaptique de l'hippocampe. Les entrées en provenance de l'EC parviennent à l'hippocampe par la voie perforante vers le DG ainsi que directement vers la zone CA1. Dans le DG, les cellules granulaires envoient des fibres moussues aux NPs de CA3, qui eux-mêmes projettent sur les NPs de CA1. Ceux-ci renvoient alors leurs axones vers l'EC. D'après (Neves *et al.*, 2008).

Les NPs de CA3 forment eux-mêmes un réseau auto-associatif au sein de chaque hémisphère, se connectant les uns aux autres par le biais de connexions commissurales. On pense que cette architecture leur permet de réaliser un "achèvement du modèle" (*pattern completion*), un phénomène qui permet le rappel précis d'éléments à partir de la présentation d'un seul indice (McClelland *et al.*, 1995 ; Nakazawa *et al.*, 2002). Les NPs de CA3 transmettent ensuite le signal aux NPs du CA1 ipsilatéral et controlatéral par l'intermédiaire de leurs collatérales de Schaffer.

Les dendrites des NPs du CA1 reçoivent des afférences du CA3 mais aussi une entrée sensorielle directe des cellules de la couche III de l'EC. L'intégration par les NPs de CA1 des informations intégrées du CA3 d'une part, et des informations sensorielles de l'EC d'autre part, est censée permettre aux NPs du CA1 de comparer l'expérience présente et celles précédemment vécues (Neves *et al.*, 2008). Enfin, les NPs de CA1 projettent vers le subiculum, le parasubiculum, la couche V de l'EC ainsi que vers d'autres zones corticales et non corticales (Naber *et al.*, 2001).

Cette boucle n'est cependant pas close, car l'hippocampe reçoit des afférences depuis de nombreuses structures extra-hippocampiques. De plus, ces circuits sont influencés par des neuromodulateurs tels que la dopamine, la sérotonine, la corticostérone, l'AVP et l'OT qui peuvent influencer les processus de mémorisation de l'hippocampe. Enfin, l'hippocampe abrite également une population variée d'interneurones GABAergiques qui modulent la transmission de l'information, en particulier au sein de la zone CA2.

2.2.2 Mécanismes de formation, de consolidation et de rappel de la mémoire

La mémoire à long terme nécessite à la fois une méthode par laquelle l'information peut être encodée, un moyen de consolider cette représentation afin de la garder en mémoire et un moyen de la rappeler. Différents mécanismes ont été proposés quant aux substrats neuronaux de ces étapes de la mémoire à long terme.

2.2.2.1 Mécanismes de formation de la mémoire : la plasticité synaptique et cellulaire

Initialement théorisé par Donald Hebb en 1949 (Hebb, 1949), le lien entre changements synaptiques et mémorisation s'est réellement renforcé lorsque des enregistrements électrophysiologiques *in vitro* et *in vivo* ont révélé des changements durables de l'efficacité synaptique au sein de structures cérébrales après de nombreuses formes d'apprentissage (Rioult-Pedotti *et al.*, 2000 ; Ryan *et al.*, 2015). Cette plasticité peut prendre la forme de potentialisation à long terme (LTP) et de dépression à long terme (LTD), deux mécanismes permettant respectivement d'augmenter et de diminuer la transmission synaptique et qui s'expriment par des changements à la fois pré- et post-synaptiques (Abraham *et al.*, 2019). La LTP a été la première à être montrée comme sous-tendant la mémorisation dans diverses régions cérébrales (Martin *et al.*, 2000), y compris l'hippocampe (Whitlock *et al.*, 2006 ; Neves *et al.*, 2008). Pouvant être à la fois rapidement induite (entre autres par un mécanisme de remaniement post-synaptique des récepteurs glutamatergiques NMDA) et maintenue pendant une longue période (entre autres grâce un processus de synthèse protéique), elle serait le support cellulaire de la mémorisation à court et à long-terme (Abraham *et al.*, 2019).

La plasticité synaptique n'est cependant pas le seul mécanisme de mémorisation, l'excitabilité intrinsèque des cellules étant également modifiée au cours d'un apprentissage et nécessaire au bon déroulement de celui-ci (Lisman *et al.*, 2018).

Ces mécanismes de plasticité synaptique et d'excitabilité viennent renforcer le postulat initial de Hebb qui avançait que des cellules s'activant ensemble renforcent leurs connexions, formant ainsi une assemblée de cellules qui déchargeraient systématiquement de manière synchrone. Cette assemblée, correspondant à l'engramme proposé par Richard Semon (Semon, 1911 ; Josselyn et Tonegawa, 2020), pourrait alors répliquer l'activité neuronale générée par l'expérience initiale (Hebb, 1949). Des études plus récentes ont pu confirmer cette théorie, en montrant qu'activer par optogénétique les cellules spécifiquement recrutées lors d'un apprentissage (dites cellules de l'engramme) conduisait au rappel de celui-ci (Liu *et al.*, 2012). D'autres études postulent même que l'apprentissage établirait *de novo* une connectivité spécifique entre les cellules d'un engramme, et que ce sont ces nouvelles connexions qui favoriseraient la consolidation dite synaptique de la mémoire (Tonegawa *et al.*, 2015 ; Ryan *et al.*, 2015).

2.2.2.2 Mécanismes de consolidation : relai cortical et sharp-wave-ripples

Un autre mécanisme de consolidation synaptique de la mémoire a été également découvert au sein de l'hippocampe, initialement sur la mémoire spatiale, et implique la répétition accélérée de la séquence d'activation des cellules hippocampiques pendant les périodes de repos (sommeil ou immobilité) après l'apprentissage. Ce phénomène, appelé *sharp-wave-ripples* (SWR) est composé de deux motifs distincts : des ondes à basse fréquence (~0.01–3 Hz, *sharp-waves*) qui se propagent de CA3 jusqu'au CA1, superposées à des ondulations à haute fréquence (~150–200 Hz, *ripples*) au sein du CA1 (pour revue : (Buzsáki, 2015)). La perturbation de ces motifs hippocampiques pendant le repos nuit à la consolidation de la mémoire spatiale (Girardeau *et al.*, 2009 ; Ego-Stengel et Wilson, 2010), démontrant leur rôle dans cette dernière. Le rôle des SWR a essentiellement été étudié dans la transmission CA3-CA1 et la mémoire spatiale, mais des études plus récentes ont pu montrer que la région CA2 dorsale était également le siège de SWR et que ces dernières étaient nécessaires à la consolidation de la mémoire sociale (Oliva *et al.*, 2020) (voir 2.3.6.3.3).

Il existe un autre niveau de consolidation mnésique appelé « consolidation systémique » qui s'établit à très long terme (plusieurs semaines, mois) et dont certaines théories suggèrent que les souvenirs deviennent indépendants de l'hippocampe et sont « transférés » dans le néocortex via un dialogue hippocampo-cortical (Lisman et Morris, 2001 ; Lesburguères *et al.*, 2011). Cela serait en accord avec le fait que les lésions du lobe temporal médian chez l'humain ne perturbent pas la mémoire ancienne, comme évoqué en 2.1.1. Des études basées sur l'utilisation du glucose cérébral (Bontempi *et al.*, 1999), l'activation de gènes précoces (Maviel *et al.*, 2004 ; Frankland *et al.*, 2004) et la formation des épines dendritiques (Restivo *et al.*, 2009 ; Lesburguères *et al.*, 2011) ont ainsi montré que la mise en mémoire initiale impliquant l'hippocampe semble être suivie par des changements neuronaux dans le mPFC, le cortex orbitofrontal, l'ACC ou le cortex rétrosplénial. Les SWR semblent également jouer un rôle dans le relai cortical de la mémoire (Todorova et Zugaro, 2020), des enregistrements simultanés *in vivo* ayant montré que les SWR hippocampiques se produisaient en coordination avec une activation neuronale néocorticale (Ji et Wilson, 2007 ; Tang et Jadhav, 2019). De plus, l'inactivation de l'hippocampe pendant les 15 premiers jours suivant l'apprentissage entraîne un déficit de la mémoire à très long-terme, tandis que l'inactivation ultérieure n'entraîne pas de déficit (Lesburguères *et al.*, 2011). En revanche, l'inactivation corticale, pendant les périodes précoces ou tardives, entraîne un déficit de la mémoire à très long-terme (Lesburguères *et al.*, 2011). Ceci suggère que l'activité hippocampique durant la période initiale est cruciale pour la formation de la mémoire, mais que celle-ci devient indépendante de l'hippocampe après une certaine période.

La place de l'hippocampe dans le rappel de la mémoire ancienne est cependant aujourd'hui toujours débattue, car des résultats contradictoires ont été publiés à ce sujet (Tonegawa *et al.*, 2018). D'autres chercheurs ont d'ailleurs proposé des théories alternatives au modèle de consolidation systémique. La théorie des « traces multiples », par exemple, propose que l'hippocampe reste toujours impliqué dans la récupération de la mémoire, arguant que cette région est nécessaire pour rendre compte de toutes les modalités de la mémoire épisodique récupérée (Nadel *et al.*, 2000).

2.3 La région CA2 de l'hippocampe

2.3.1 Définir la zone CA2

2.3.1.1 Particularités anatomiques

Les premiers neuroanatomistes séparaient le CA des rongeurs en deux zones distinctes : la partie supérieure, constituée de petits NPs (*regio superior* de Cajal), et la partie inférieure, constituée de NPs plus grands (*regio inferior* de Cajal). Cette délimitation fut utilisée jusqu'en 1934, où Rafael Lorente de Nó nota qu'une petite zone du *regio inferior* était suffisamment distincte dans sa cytoarchitecture et sa connectivité pour justifier une nomenclature séparée (Lorente De Nó, 1934). Lorente de Nó a en effet observé que, si le corps des NPs du CA2 et du CA3 étaient plus grands que ceux du CA1 (Fig. 15a), les dendrites des NPs du CA2 ne présentaient pas les excroissances épineuses associées à l'entrée des fibres moussues provenant du DG, caractéristiques des NPs du CA3 (Fig. 15b-c). Il a également observé que les cellules du CA2 recevaient des collatérales de Schaffer des NPs du CA3, tout comme les cellules de l'aire CA1 (Lorente De Nó, 1934).

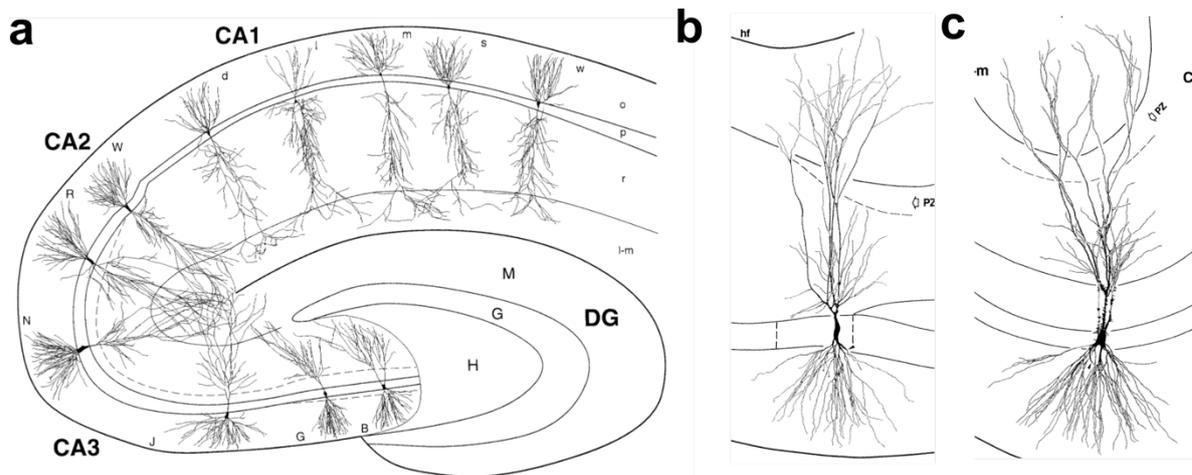


Figure 15 : Illustration de la morphologie des neurones pyramidaux hippocampiques, (a) dans l'ensemble de l'hippocampe, (b) dans la région CA2 et (c) dans la région CA3. Notez en (a) la taille importante des corps cellulaires des neurones pyramidaux CA2 et CA3 comparativement à CA1, ainsi que la différence d'arborisation dendritique entre CA1 et CA2. En (b-c), notez l'absence d'excroissances épineuses dendritiques sur le neurone pyramidal CA2. o : stratum oriens, p : stratum pyramidale, r : stratum radiatum, l-m : stratum lacunosum-moleculare. Adapté de (Ishizuka et al., 1995).

Les NPs de CA2 ont également moins de dendrites obliques que ceux de CA1 (Fig.15a) (Lorente De Nò, 1934 ; Ishizuka *et al.*, 1995). De plus, les dendrites apicales des NPs de CA2 sont ramifiées d'une manière qui pourrait être particulièrement bien adaptée à la transmission des signaux des synapses distales dans le *stratum lacunosum moleculare* (SLM) aux corps cellulaires (Piskorowski et Chevalyere, 2012 ; Sun *et al.*, 2014). Cela pourrait expliquer que les synapses distales de l'ECII sur les NPs CA2 soient plus efficaces pour initier un potentiel d'action que les synapses de l'ECIII dans le SLM du CA1 (Chevalyere et Siegelbaum, 2010).

Il est important de préciser que, malgré une description de la portion ventrale de CA2 (vCA2) par Lorente de Nò (Lorente De Nò, 1934), presque toutes les études portant sur la région CA2 se sont concentrées sur sa portion dorsale (dCA2). Les délimitations et l'existence même de la vCA2 sont d'ailleurs sujettes à controverses (Dudek *et al.*, 2016).

2.3.1.2 Particularités moléculaires

Des études récentes sur les attributs moléculaires des NPs de CA2 ont confirmé l'aspect unique de la zone CA2 et permettent une définition actualisée de cette région (Fig. 16) (Lein *et al.*, 2005 ; Kohara *et al.*, 2014 ; Hitti et Siegelbaum, 2014) : celle-ci est enrichie entre autres en régulateur de signalisation des protéines G 14 (RGS14), en protéine de cellules de Purkinje (PCP4), en *striatum-enriched protein-tyrosine phosphatase* (STEP), en molécule d'adhésion avec domaine analogue à l'Ig 2 (Amigo2) et en protéine transmembranaire de régulation de récepteurs AMPA $\gamma 5$ (TARP $\gamma 5$, encodé par le gène *Cacng5*).

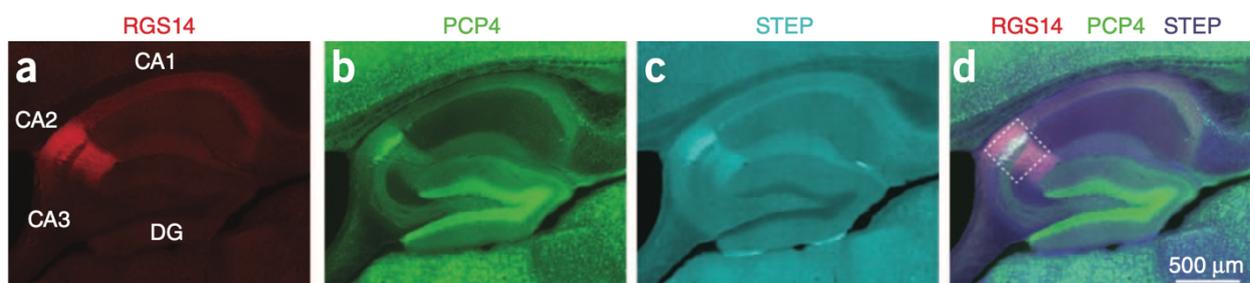


Figure 16 : Expression des marqueurs moléculaires de la zone CA2 RGS14 (a), PCP4 (b) et STEP (c) dans un hippocampe de souris, ainsi que les trois expressions superposées (d). D'après (Kohara et al., 2014).

Les particularités moléculaires du CA2 servent également à moduler ou imager spécifiquement les neurones de cette zone. Les lignées transgéniques Amigo2-Cre (Hitti et Siegelbaum, 2014), Cacng5-Cre (Boehringer *et al.*, 2017), V1b-Cre et PCP4-Cre (Boyle *et al.*, 2024) ont été d'ailleurs déjà utilisées dans ce but.

En outre, la région CA2 dorsale a été montrée comme présentant une densité particulièrement importante en OTR (Fig. 17a) et en V1b (Dudek *et al.*, 2016), avec une importance physiologique qui sera détaillée en partie 2.3.4. La zone CA2 exprime également une densité plus élevée de récepteurs minéralocorticoïde (MR) à la corticostérone comparativement aux sous-champs hippocampiques environnants (Fig. 17b) (Kretz *et al.*, 2001 ; Kalman et Spencer, 2002), et la présence de ces MR est indispensable au développement d'autres paramètres physiologiques spécifiques aux neurones de la région CA2 (McCann *et al.*, 2021). Cela sera détaillé en partie 2.3.5.

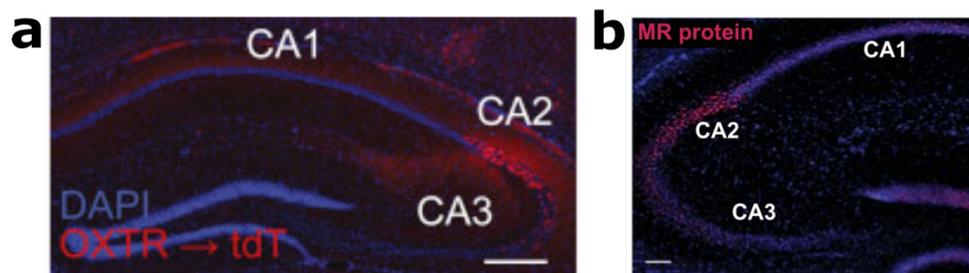


Figure 17 : L'expression du récepteur à l'ocytocine et du récepteur minéralocorticoïde dans la région CA2 dorsale. a) Expression du marquage tdTomato sous contrôle d'un promoteur du récepteur à l'ocytocine (OXTR) dans un hippocampe dorsal de souris. D'après (Tirko *et al.*, 2018). b) Marquage immunofluorescent du récepteur minéralocorticoïde (MR) dans un hippocampe dorsal de souris. D'après (McCann *et al.*, 2021).

2.3.1.3 Particularités de la matrice extra-cellulaire

Une autre particularité frappante de l'aire CA2 est la très forte expression de filets péri-neuronaux (*peri-neuronal nets* PNNs) en comparaison des autres régions hippocampiques. Ces PNNs entourent les interneurones à parvalbumine (PV) et le fort marquage autour des PN du CA2 est dû aux terminaisons des neurones PV qui entourent le soma des PN (Domínguez *et al.*, 2019). Cette matrice extra-cellulaire particulière a un effet important sur la plasticité du CA2, car elle semble empêcher la potentialisation à long terme (LTP) des synapses excitatrices (Carstens *et al.*, 2016 ; Carstens et Dudek, 2019), ainsi que la LTD aux synapses inhibitrices (iLTD) (Domínguez *et al.*, 2019). De plus, il a pu être montré que l'expression des PNNs augmentait avec l'âge et correspondait à l'émergence de la mémoire sociale (Carstens *et al.*, 2016 ; Domínguez *et al.*, 2019).

2.3.1.4 Particularités électrophysiologiques

Les NPs de la région CA2 sont des neurones de très grande taille dont la capacitance est notablement élevée. Leur résistance membranaire est en revanche plus faible que celle des NPs de CA1 et CA3, car les canaux de fuite TREK1 (ou KCNK2) sont plus fortement exprimés dans les NPs de CA2 (Talley *et al.*, 2001). L'une ou l'autre de ces caractéristiques électrophysiologiques peut contribuer au schéma spécifique des potentiels d'action de CA2, à savoir un déclenchement tardif et régulier à basse fréquence (contrairement aux NPs de CA3 qui ont tendance à se déclencher en salves) (Chevalyere et Siegelbaum, 2010 ; Kohara *et al.*, 2014). Ils sont également plus hyperpolarisés que leurs voisins, et certaines études ont trouvé que leur potentiel de repos était légèrement inférieur à celui des NPs de CA1 et de CA3, néanmoins sans consensus (Zhao *et*

al., 2007 ; Chevaleyre et Siegelbaum, 2010 ; Kohara *et al.*, 2014 ; Hitti et Siegelbaum, 2014). Les NPs de CA2 se distinguent enfin par une absence d'hyperpolarisation à la suite d'un potentiel d'action (Chevaleyre et Siegelbaum, 2010).

2.3.1.5 Interneurones de l'aire CA2

Une autre particularité de la zone CA2 de l'hippocampe est sa densité en interneurones, plus élevée que dans les zones CA1 ou CA3 (Botcher *et al.*, 2014), ce qui coïncide avec une inhibition *feedforward* qui y est particulièrement importante. En utilisant des marquages immunohistochimiques, Nicola Botcher et ses collègues ont constaté que le nombre et la classe des interneurones dans CA2 étaient différents de ceux des régions voisines (Botcher *et al.*, 2014). La densité en interneurones exprimant la reelin dans le *stratum pyramidale* (SP) du CA2 du rat est ainsi plus de trois fois et six fois supérieure à celle observée dans les zones CA3 et CA1, respectivement, et le nombre d'interneurones exprimant la calbindine est près de dix fois plus élevé dans le SP de CA2 que dans le CA1 et le CA3. Les interneurones à parvalbumine (PV) et à somatostatine semblent également être plus élevés dans le SP de CA2. Ces résultats ont été largement confirmés par des études de coloration *in situ* (Young et Song, 2020).

2.3.2 Connectivité de la région CA2

Chez les rongeurs, les afférences primaires faisant contact avec les NPs de CA2 proviennent de trois sources principales (Fig. 18) : les cellules granulaires du DG qui ciblent le *stratum lucidum* (SL), les neurones de CA3 qui ciblent le *stratum radiatum* (SR), et les neurones médians et latéraux de la couche II de l'EC latéral (LEC) qui ciblent le *stratum lacunosum-moleculare* (SLM) (Cui *et al.*, 2013 ; Kohara *et al.*, 2014). La principale cible de projection des NPs de CA2 est constituée par les neurones CA1 profonds, dont les dendrites se trouvent dans le *stratum oriens* (SO) (Shinohara *et al.*, 2012 ; Kohara *et al.*, 2014), et dans une moindre mesure des neurones CA1 situés dans le SR (Shinohara *et al.*, 2012). Les PN de CA2 sont fortement excités par les afférences du LEC, mais seulement faiblement par les afférences de CA3, pour ensuite fournir une très forte connexion excitatrice à CA1 (Chevaleyre et Siegelbaum, 2010 ; Sun *et al.*, 2014). Il est à noter que le dCA2 envoie des projections vers le dCA1 mais aussi jusqu'au vCA1, une projection majoritairement excitatrice car l'inactivation optogénétique des projections du dCA2 réduit l'expression cFos dans la couche pyramidale de vCA1 (Raam *et al.*, 2017).

Les connexions extra-hippocampiques dans CA2 comprennent les afférences AVP et OT du PVN (Cui *et al.*, 2013 ; Althammer *et al.*, 2022), du raphé médian, du septum médian et de la bande diagonale de Broca (Dudek *et al.*, 2016) ainsi que des connexions réciproques avec le noyau supramammillaire (SuM) (Pan et McNaughton, 2004 ; S. Chen *et al.*, 2020). Les neurones du dCA2 projettent également vers le LS (Cui *et al.*, 2013).

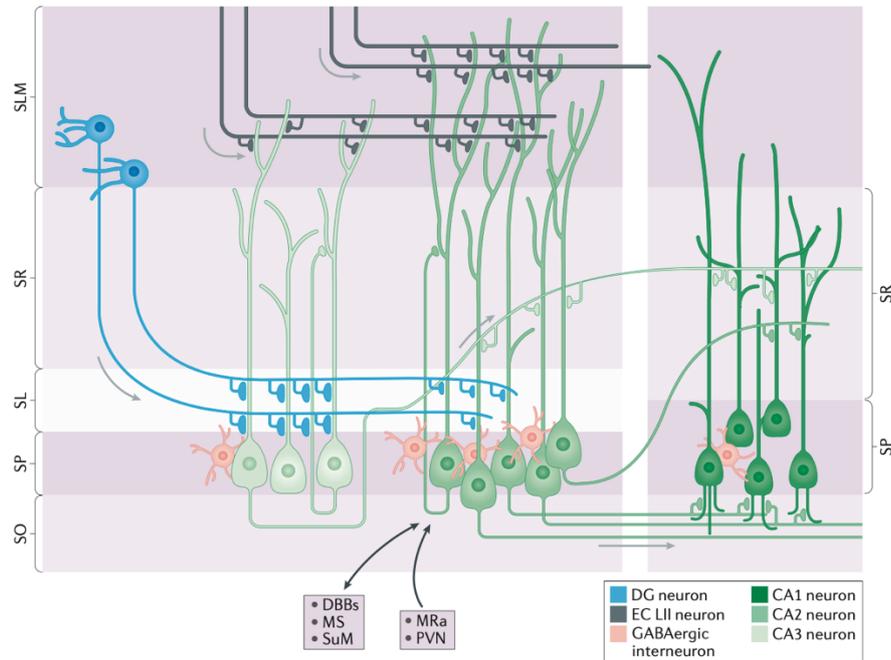


Figure 18 : Connectivité intra et extra-hippocampique des neurones pyramidaux de CA2. La région CA2 est située entre la région CA3 et la région CA1 et fait partie intégrante du circuit hippocampique. La connectivité particulière de la zone CA2 est illustrée, ainsi que sa relative densité en interneurons GABAergiques. D'après (Dudek *et al.*, 2016).

2.3.3 Plasticité de la région CA2

Plasticité à long-terme de la transmission excitatrice

Les synapses excitatrices CA3-CA2 présentes dans le SR sont particulièrement résistantes à la LTP (contrairement aux synapses CA3-CA1), l'échec de la LTP y ayant été signalé après de très divers protocoles d'induction (Zhao *et al.*, 2007 ; Simons *et al.*, 2009 ; Chevaleyre et Siegelbaum, 2010). Cette résistance à la LTP semble être médiée par plusieurs mécanismes illustrés sur la Figure 19. Le premier de ces mécanismes serait une présence importante de tampons calciques dans les NPs de CA2. En effet, bien que les courants des récepteurs NMDA soient comparables entre CA1 et CA2 (Zhao *et al.*, 2007), les augmentations de calcium sont fortement limitées dans les épines de CA2, probablement à cause de l'expression importante de PCP4 et RGS14 (Simons *et al.*, 2009 ; Lee *et al.*, 2010 ; Evans *et al.*, 2018). En outre, la signalisation ERK/MAP kinase est susceptible d'être réduite par la STEP, qui a été montrée comme inhibant la LTP (Pelkey *et al.*, 2002). Les récepteurs A1 de l'adénosine, qui peuvent bloquer à la fois la LTP et les adénylate-cyclases sont également enrichis dans CA2 (Simons *et al.*, 2012). Enfin, les PNNs entourant les synapses excitatrices au niveau des épines dendritiques dans le CA2 y inhibent également la LTP (Carstens *et al.*, 2016).

Cependant, les V1bR et les OTR, tous deux fortement exprimés dans les NPs de CA2, peuvent à l'inverse induire par leur activation une potentialisation dont le mécanisme semble similaire à celui de la LTP dans sa dépendance au calcium et à la CaMKII (Pagani *et al.*, 2015).

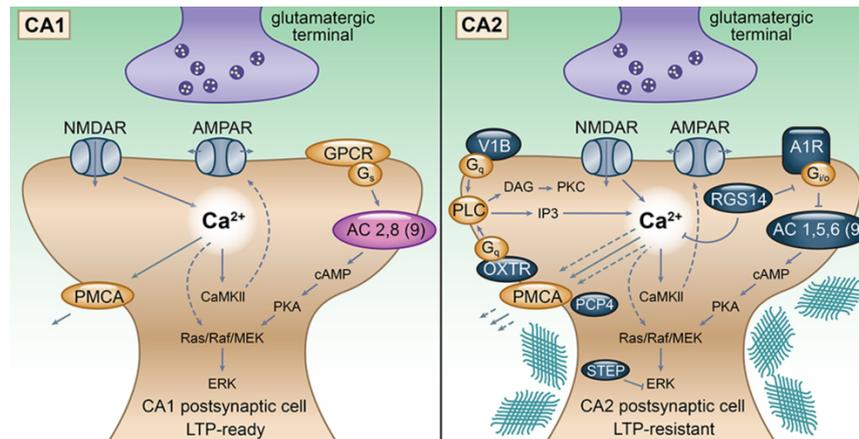


Figure 19 : Mécanismes de résistance à la LTP des neurones pyramidaux de la région CA2. Un neurone de CA1 permissif pour la LTP est représenté à titre de comparaison. Les molécules de signalisation influençant la LTP et fortement exprimées dans CA2 sont illustrées en bleu foncé. Les hachures cyan représentent les filets péri-neuronaux (PNNs). D'après (Carstens et Dudek, 2019).

Contrairement aux synapses CA3-CA2, la connexion excitatrice LECII-CA2 dans le SLM est plastique et on peut facilement y induire une LTP dépendante des récepteurs NMDA (Chevalyere et Siegelbaum, 2010 ; Lin *et al.*, 2018). Cette plasticité est également modulée positivement par l'activation des OTR présents dans les NPs de CA2 (Lin *et al.*, 2018). Cette différence de plasticité en fonction de l'emplacement des synapses peut s'expliquer par une inhibition *feedforward* plus importante dans le SR que dans le SLM.

Plasticité à long-terme de la transmission inhibitrice

Deux mécanismes de plasticité permettant de réduire la forte inhibition *feedforward* dans la SR de la région CA2 ont été découverts et sont illustrés sur la Figure 20.

La première est une dépression inhibitrice à long terme (iLTD) médiée par les récepteurs δ -opioïdes (DOR) des interneurons PV (Piskorowski et Chevalyere, 2013). Une stimulation du CA2 via les collatérales de Schaffer (et également les afférences du LECII) induit la libération d'enképhaline par les interneurons à peptide vasoactif intestinal, qui agit alors au niveau des DOR présynaptiques des interneurons PV (Leroy *et al.*, 2022). Les DORs induisent une diminution de la libération de GABA par les interneurons PV à la synapse avec les NPs de CA2, diminuant ainsi l'inhibition *feedforward* sur ces cellules. Comme mentionné précédemment, les NPs de CA2 ne déclenchent pas de potentiel d'action lors de la stimulation des collatérales de Schaffer, mais l'induction de la DOR-iLTD restaure cette capacité (Piskorowski et Chevalyere, 2013). La réduction de l'inhibition *feedforward* permettrait donc aux NPs de CA3 d'entraîner efficacement le déclenchement d'un potentiel d'action dans les NPs de CA2, recrutant ainsi CA2 dans la boucle tri-synaptique (Nasrallah *et al.*, 2015 ; Nasrallah *et al.*, 2017 ; Nasrallah *et al.*, 2019). Une autre manière d'initier cette DOR-iLTD sur les interneurons à PV serait une stimulation simultanée depuis le LECII et le CA3, dans un paradigme appelé *input-timing dependent plasticity* (Leroy *et al.*, 2017). Ce schéma de stimulation est particulièrement cohérent au niveau physiologique car cela permettrait (comme cela a été évoqué pour la double innervation corticale et hippocampique de CA1 (Neves *et al.*, 2008)) de joindre les informations contenues dans l'hippocampe et les informations transmises par le cortex sensoriel. De manière intéressante, il a également été démontré que cette plasticité médiée par les DOR se développe au cours de l'adolescence parallèlement aux PNNs et que la signalisation par les PNNs via NRG1 et ErbB4 était nécessaire à l'induction de la DOR-iLTD (Domínguez *et al.*, 2019).

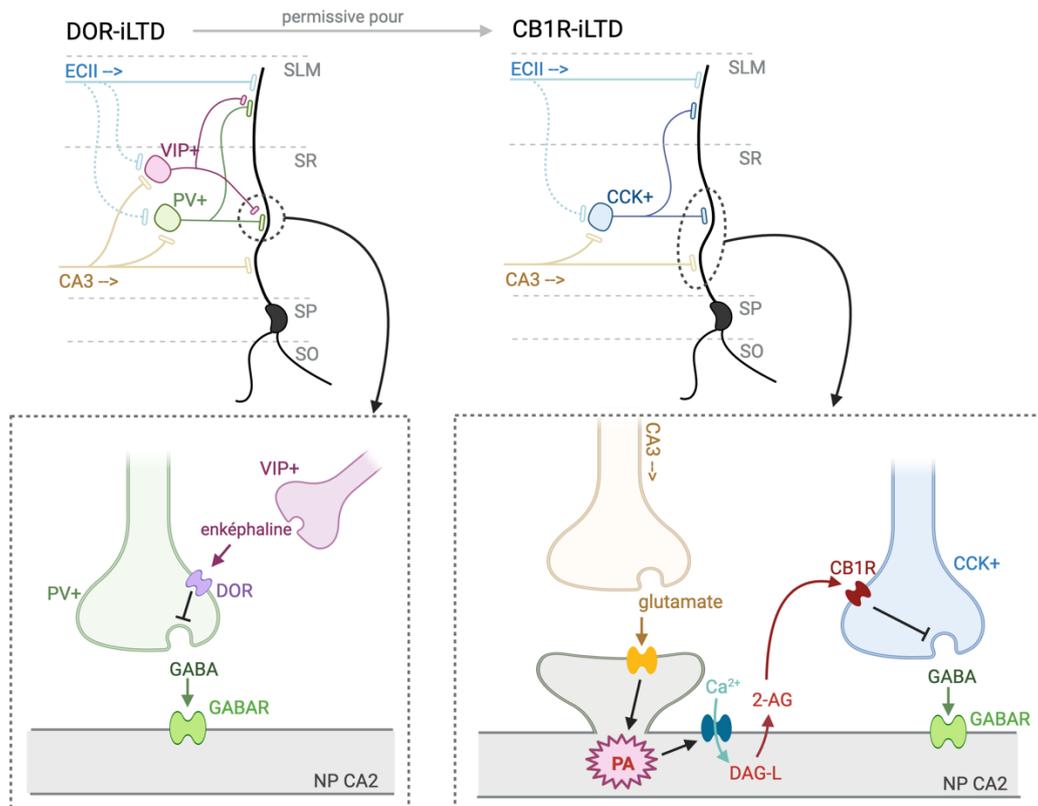


Figure 20 : Mécanismes de plasticité inhibitrice aux synapses CA3-CA2 (et dans une moindre mesure les synapses ECII-CA2). En réponse à une stimulation, les interneurons positifs au peptide vasoactif intestinal (VIP+) libèrent de l'enképhaline, qui va agir sur les récepteurs δ -opioïdes (DOR) des interneurons à paravalbumine (PV+). L'activation des DOR inhibe la libération de GABA et augmente ainsi l'excitabilité des neurones pyramidaux de CA2 (NP CA2). Cette inhibition de la dépression à long-terme permise par les DOR (DOR-iLTD) est permissive pour une autre iLTD, permise elle par l'activation des récepteurs CB1 (CB1R) et qui ne se déclenche qu'en cas de potentiel d'action (PA). Le déclenchement d'un PA suite à la réception d'un signal glutamatergique de CA3 entraîne une entrée de calcium (Ca^{2+}), transformant ainsi le diacylglycérol (DAG-L) en 2-arachidonylglycérol (2-AG). La libération de 2-AG va activer les CB1R des interneurons à cholécystokinine (CCK+) et ainsi limiter la libération de GABA, diminuant le tonus inhibiteur exercé par ces neurones.

Le second type d'iLTD ayant été découvert dans CA2 est lui dépendant de l'activation des récepteurs aux endocannabinoïdes de type 1 (CB1R) sur les interneurons GABAergiques à cholécystokinine (CCK) (Loisy *et al.*, 2022). L'activation des CB1R présynaptiques entraîne également une diminution de la libération de GABA sur les NPs de CA2, réduisant ainsi l'inhibition *feedforward*. Dans les conditions physiologiques, seuls les NPs déclenchant des potentiels d'action libèrent des endocannabinoïdes, rendant l'iLTD spécifique à ces NPs. Ce mécanisme jouerait un rôle primordial dans l'encodage. De plus, cette plasticité est dépendante de la iLTD induite par les DOR qui a donc un effet permissif pour la iLTD liée aux CB1R (Loisy *et al.*, 2022), ce qui a également une signification fonctionnelle (voir 2.3.6.1).

L'iLTD médiée par les DOR et les CB1R désinhibe donc efficacement la synapse CA3-CA2, mais peut également désinhiber la synapse LECII-CA2 dans le SLM. Cela n'est néanmoins que dans une moindre mesure, probablement en raison d'une inhibition *feedforward* moins importante dans la région dendritique distale de CA2 (Nasrallah *et al.*, 2017 ; Lin *et al.*, 2018). En revanche, il semble que l'OT peut fortement potentialiser l'iLTD à cette synapse d'une manière indépendante des OTR sur les NPs de CA2, et donc probablement dépendante des OTR présynaptiques sur les interneurons à PV (Lin *et al.*, 2018).

2.3.4 Ocytocine et région CA2

2.3.4.1 Projections ocytocinergiques vers CA2

En injectant un marqueur rétrograde dans dCA2 et en observant une coloration bilatérale du PVN, (Cui *et al.*, 2013) ont été les premiers à mettre en évidence la spécificité de la connexion PVN-dCA2. En 2018, Natasha Tirko et ses collègues ont montré grâce à l'utilisation d'une lignée de souris OT-Cre que ces projections étaient en partie ocytocinergiques, et qu'elles étaient dirigées principalement vers le SP de dCA2 (Tirko *et al.*, 2018). Cette même topographie a été également trouvée chez le rat grâce à un marquage rétrograde et un marquage des fibres ocytocinergiques dans la CA2 (Althammer *et al.*, 2022). En revanche, bien que certaines projections VP SON-CA2 aient été rapportées (Zhang et Hernández, 2013), il n'existe à notre connaissance aucune connexion OT SON-CA2 (Althammer *et al.*, 2022).

2.3.4.2 Réception de l'ocytocine dans la région CA2

De très nombreuses études s'accordent pour affirmer que le dCA2 et le dCA3 voisin sont particulièrement enrichis en OTR. La première mise en évidence de cela fut effectuée grâce à une lignée OTR-Venus montrant un marquage plus intense dans le dCA2/CA3 que dans les autres aires hippocampiques (Yoshida *et al.*, 2009). La même observation fut faite en utilisant le rapporteur tdTomato sous le contrôle du promoteur OTR (Tirko *et al.*, 2018). En utilisant un anticorps OTR généré dans leur laboratoire, (Mitre *et al.*, 2016) ont constaté que le niveau d'expression dans l'hippocampe dorsal était deux fois plus élevé dans CA2 que dans CA1 et CA3, et ont également constaté que l'OTR n'était pas surexprimé dans le CA2 ventral. Des études en hybridation *in situ* ont enfin rapporté une expression ARNm pour l'OTR dix fois plus élevée dans CA2 et CA3 dorsal que dans le CA1 dorsal (Raam *et al.*, 2017 ; Young et Song, 2020). Il est également à noter que la région CA2 est également très enrichie en récepteurs à l'AVP V1b comparativement au reste de l'hippocampe (Young *et al.*, 2006). À l'aide d'une lignée de souris OTR-Venus, (Dölen *et al.*, 2013) ont également prouvé l'existence d'une projection vCA1-NAC exprimant des OTR.

En ce qui concerne les populations cellulaires, des études d'hybridation *in situ* et d'immunomarquage ont montré que la grande majorité des NPs de CA2 (> 90%) exprimaient l'OTR (Raam *et al.*, 2017 ; Lin *et al.*, 2018 ; Young et Song, 2020). Bien que le *stratum pyramidale* concentre la majorité de l'expression des OTR, (Mitre *et al.*, 2016 ; Raam *et al.*, 2017 ; Tirko *et al.*, 2018), leur présence a également été rapportée dans le SO, le SR et le SLM de CA2 (Tirko *et al.*, 2018), ce qui concorde avec un action de l'OT au niveau des interneurons (Lin *et al.*, 2018). En effet, il semble qu'environ la moitié des cellules PV, un tiers des cellules SST (Raam *et al.*, 2017) et 85% des interneurons CCK (Young et Song, 2020) de la zone CA2 expriment les OTR. En outre, une étude a rapporté une expression OTR dans 40% des astrocytes du CA2 chez le rat (Althammer *et al.*, 2022), mais seulement dans 2 % des astrocytes du CA2 chez la souris indiquant une forte différence entre espèce (Althammer *et al.*, 2022).

2.3.4.3 Effet de l'ocytocine dans la fonction neuronale

Plusieurs études ont étudié les effets de l'application d'OT ou d'agonistes OTR sur les NPs de CA2. D'après celles-ci, l'application d'OT entraîne une dépolarisation des cellules qui conduit finalement au *burst*, c'est-à-dire une succession rapide de potentiels d'action limitée dans le temps (Tirko *et al.*, 2018 ; Liu *et al.*, 2022). L'OT entraîne également une augmentation de l'excitabilité cellulaire et des modifications de la forme du potentiel d'action (Tirko *et al.*, 2018 ; Liu *et al.*, 2022). L'application d'agonistes induit elle une augmentation à long terme de la

transmission au niveau des synapses CA3-CA2 (Pagani *et al.*, 2015) et LEC-CA2 (Lin *et al.*, 2018), ainsi qu'une réduction à long terme de la transmission inhibitrice sur CA2 lors de la stimulation dans le SLM (Lin *et al.*, 2018). L'OT semble également pouvoir moduler la plasticité synaptique excitatrice au niveau de la synapse LEC-CA2 (Lin *et al.*, 2018). Enfin, il a été rapporté que la délétion de l'OTR des NPs de CA2 diminue la complexité de leur arborisation dendritique basale, mais pas apicale (Lin *et al.*, 2018). Il est important de noter que l'effet fonctionnel de l'OT sur CA2 n'a été testé que chez les mâles à ce jour.

Comme cela a été fait dans le dCA1 (Owen *et al.*, 2013), l'effet de l'OT sur les interneurons PV de l'aire hippocampique dCA2 a également été étudié à l'aide de souris PV-Cre (Tirko *et al.*, 2018). L'OT dépolarise, renforce l'excitabilité et augmente le nombre de potentiel d'action des interneurons PV, indépendamment de la transmission synaptique.

L'OT de la région CA2 a également un effet important sur les comportements sociaux, ce qui sera abordé dans les parties suivantes.

2.3.5 Corticostérone, récepteurs minéralocorticoïdes et région CA2

Comme évoqué plus tôt, la région CA2 présente une densité plus élevée de MR que les sous-champs hippocampiques environnants (Fig. 17b) (Kretz *et al.*, 2001 ; Kalman et Spencer, 2002), observation confirmée récemment par séquençage ARN (McCann *et al.*, 2021). Au niveau cellulaire, les MRs sont exprimés dans le noyau des NPs du CA2, et ce du stade embryonnaire jusqu'à l'âge adulte (Kretz *et al.*, 2001). Si l'importance neurophysiologique de ces récepteurs et de la corticostérone dans la région CA2 est encore mal connue, la présence de ces MR pendant le développement est indispensable à l'apparition de plusieurs particularités moléculaires et fonctionnelles de ces neurones (McCann *et al.*, 2021).

2.3.5.1 Importance des MR dans le phénotype moléculaire de CA2

L'étude de (McCann *et al.*, 2021) a pu mettre en lumière l'importance des MR dans la mise en place du phénotype moléculaire de CA2, et ce à plusieurs étapes du développement.

Ainsi, une délétion cérébrale généralisée des MR depuis le stade embryonnaire grâce à un croisement entre des souris MR-flox et Nestin-Cre provoque une diminution drastique de plusieurs marqueurs moléculaires de CA2, dont RGS14, PCP4 et Amigo2 au 45^e jour postnatal.

Les auteurs et autrices ont ensuite croisé une lignée MR-flox avec une lignée Amigo2-Cre afin de supprimer l'expression des MR dans les NPs de CA2, et ce à partir d'un stade de développement plus avancé. Les neurones avaient ainsi un profil d'expression normal au 4^e jour post-natal mais, au 14^e jour, les auteurs ont observé encore une fois une diminution drastique de RGS14, PCP4 ainsi que WFA (un marqueur de PNNs).

Enfin, une injection virale d'AAV-Cre dans la région CA2 de souris MR-flox adultes a pu montrer que la délétion des MR de CA2 à l'âge adulte diminuait également l'expression de RGS14. De manière intéressante, les auteurs ont également pu montrer que la diminution physiologique de l'expression des MR dans CA2 suite à des injections systémiques chroniques de corticostérone diminuait également l'expression de RGS14.

2.3.5.2 Conséquences fonctionnelles et comportementales

Les auteurs et autrices ont ensuite pu montrer qu'une délétion des MRs depuis le stade embryonnaire provoquait un changement important dans la plasticité spécifique de la région CA2, rétablissant la capacité de LTP aux synapses CA3-CA2 (McCann *et al.*, 2021). Les mécanismes

sous-tendant cette modification de plasticité n'ont pas été étudiés en détail, mais seraient à relier à la diminution d'expression de RGS14, de PCP4 et des PNNs (voir 2.3.3).

Au niveau comportemental, l'étude a pu montrer qu'une délétion développementale des MR (depuis le stade embryonnaire ou dans les 10 jours postnataux) abolissait la SRM dans un test en trois chambres sans perturber la sociabilité (McCann *et al.*, 2021), comme cela avait été observé après une délétion des MR du télencéphale ou l'administration aiguë d'un antagoniste des MR (Ter Horst *et al.*, 2014). De plus, les souris présentaient un hyper-réactivité envers les nouveaux objets (McCann *et al.*, 2021), similairement à des résultats antérieurs sur un modèle de délétion MR embryonnaire hippocampique (Berger *et al.*, 2006). Ces souris présentaient également des déficits de mémoire spatiale et de mémoire de travail, et ces changements comportementaux étaient associés à une augmentation de l'expression des récepteurs glucocorticoïdes (GR) dans l'hippocampe (Berger *et al.*, 2006).

Enfin, l'activité des MR semblent également moduler le comportement agressif (une autre fonction dépendante du CA2, voir 2.3.7.1), le blocage systémique des MR par un antagoniste des MR ayant pour effet à court terme de diminuer l'agression, puis de l'augmenter à long terme (potentiellement par une expression accrue de MR en réponse au blocage) (Ruiz-Aizpurua *et al.*, 2013).

2.3.6 Région CA2 et mémoire sociale

L'étude de (Young *et al.*, 2006), en montrant que la zone CA2 était enrichie en récepteurs à l'AVP (déjà connu à l'époque comme un neuropeptide social), a marqué le début d'intenses et passionnantes recherches liant la région CA2 aux comportements sociaux en général et à la mémoire de reconnaissance sociale (SRM) en particulier.

2.3.6.1 Dépendance vis-à-vis de la région CA2

La nécessité de l'aire hippocampique CA2 pour la SRM a été mise en évidence pour la première fois en 2014 par Frederick Hitti et Steven Siegelbaum. Ces derniers, en utilisant des souris Amigo2-Cre, ont montré qu'une inactivation permanente de l'aire CA2 par la toxine tétanique abolissait la SRM dans un test d'interaction directe avec un ITI de 1h et un test habituation/déshabituaiton en 5 phases, sans effet sur la sociabilité ou les performances olfactives. Fait encore plus marquant, les animaux ne semblaient plus présenter de préférence entre leurs congénères de cages et des individus nouveaux (Hitti et Siegelbaum, 2014). Ces résultats ont été confirmés par Erica Stevenson et Heather Caldwell peu de temps après, cette fois ci en lésant la zone CA2 par des injections excitotoxiques (Stevenson et Caldwell, 2014).

Depuis, il a pu être montré que l'altération de l'activité pyramidale de la région CA2 par des moyens pharmacologiques, optogénétiques ou chémogénétiques abolissait la SRM, et ce aussi bien pendant les phases d'encodage, de consolidation et de rappel. La région CA2 est donc importante dans toutes les étapes de la mémoire sociale, et cela a également une conséquence sur la mémoire sociale associative. En effet, inactiver les NPs de CA2 pendant l'encodage ou le rappel d'un conditionnement aversif social annule l'évitement spécifique normalement induit envers la souris associée à un choc électrique, et conduit à la place à un évitement social généralisé (Kassraian *et al.*, 2023).

Différents acteurs clés de la zone dCA2 déjà mentionnés, dont les deux mécanismes d'iLTD, ont été prouvés comme modulant la SRM. L'activation DOR des interneurons PV semblent tout d'abord être nécessaires à la SRM, en particulier dans le paradigme d'*input timing-dependent plasticity* (ITDP). En effet, l'interaction sociale semble réduire l'inhibition *feedforward* des

interneurones PV dans le SR du dCA2 grâce à un processus d'ITDP (Leroy *et al.*, 2017). De plus, l'élimination des DOR dans le dCA2 par injection locale de Cre chez des souris DOR-flox, ou l'inhibition pharmacologique des DOR dans CA2 et CA3, altère la SRM (Leroy *et al.*, 2017 ; Domínguez *et al.*, 2019). L'inhibition chémo- et optogénétique de la libération d'enképhaline par les interneurones VIP empêche également l'ITDP et l'encodage de la mémoire sociale (Leroy *et al.*, 2022). Les CB1R des interneurones à CCK de l'hippocampe ont également été associés à la SRM, leur antagonisme pharmacologique limité au dCA2 altérant la SRM (Loisy *et al.*, 2022). Une activation séquentielle de ces deux plasticités semble être à l'œuvre pendant l'apprentissage social, la DOR-iLTD étant permissive à la CB1R-iLTD (Fig. 18).

Les PNNs sont eux aussi nécessaires à la SRM, leur destruction via l'injection de ChABC dans le dCA2 étant capable de l'abolir (Domínguez *et al.*, 2019). On ne sait cependant pas si cet effet sur la SRM passe par les PNN entourant les interneurones PV et/ou par la diminution d'expression de la PV que cela entraîne dans l'aire CA2 (Rey *et al.*, 2022).

Enfin, comme cela sera exploré plus en détail en 2.3.6.4, les OTR des NPs de CA2 sont nécessaires à la SRM (Raam *et al.*, 2017 ; Lin *et al.*, 2018 ; Tsai *et al.*, 2022). Quant aux V1bR, bien que leur nécessité dans la SRM n'ait pas été directement testée, elle est grandement probable. En effet, les V1bR sont exprimés au niveau cérébral quasi exclusivement dans le dCA2, (Young *et al.*, 2006) et leur KO nuit à la SRM (Wersinger *et al.*, 2002 ; DeVito *et al.*, 2009 ; Stevenson et Caldwell, 2012). De plus, une activation optogénétique du circuit PVN-CA2 pendant l'encodage améliore la mémoire sociale et cet effet est bloqué par l'application d'un antagoniste V1bR (Smith *et al.*, 2016).

Le vCA2, en revanche, ne semble pas impliqué dans la mémoire sociale, son inhibition chémo-génétique ne perturbant pas le rappel de la SRM dans un test en trois chambres (Boyle *et al.*, 2024).

2.3.6.2 Dépendance vis-à-vis du réseau de la région CA2

Comme évoqué en 2.2, la mémoire n'est pas simplement sous-tendue par des neurones mais par des connexions entre ces neurones. Tout comme la mémoire spatiale est dépendante du réseau hippocampique tri-synaptique, la SRM doit donc être encodée dans un réseau comprenant la région dCA2. Comme le montre la Figure 21, ce réseau est distribué dans de multiples aires cérébrales, intra- et extra-hippocampiques.

En ce qui concerne le circuit tri-synaptique au niveau de l'hippocampe dorsal, il semble que les projections de dCA2 vers dCA1 ne soient pas nécessaires pour la SRM (bien que ces projections soient nécessaires pour l'ORM) (Raam *et al.*, 2017). Il a également été démontré que l'inhibition de l'activité des NPs du dCA1 n'affectait pas la SRM (Okuyama *et al.*, 2016 ; Oliva *et al.*, 2020). La SRM ne dépend pas non plus des cellules granulaires du DG (Chiang *et al.*, 2018 ; Lopez-Rojas *et al.*, 2022), ni de l'activité des NPs du dCA3, l'inhibition chémo-génétique de ces derniers n'altérant pas la SRM dans un test d'interaction directe (Chiang *et al.*, 2018). Il semble donc que la SRM dépende d'un circuit bien différent que d'autres mémoire hippocampo-dépendantes.

Il est cependant à noter que le dCA1 semble nécessaire pour une mémoire sociale associative congénère-récompense. L'imagerie calcique du dCA1 montre que l'activité de cette région se réorganise pendant l'apprentissage d'une association congénère-récompense (mais pas odeur non sociale-récompense). De plus, l'inactivation du dCA1 bloque le rappel de la discrimination sociale chez des souris bien entraînées, montrant le rôle du dCA1 dans la rétention/l'expression de cet mémoire associative (Kong *et al.*, 2023). Il n'est cependant pas démontré dans cette étude si le circuit dCA2-dCA1 est impliqué.

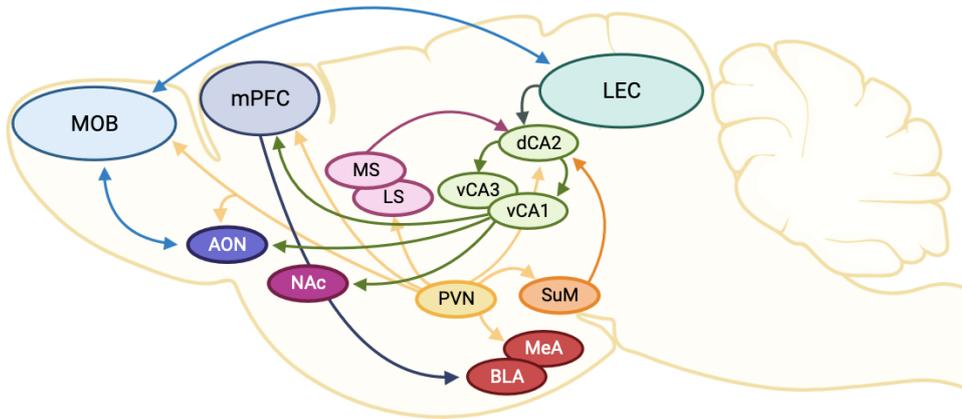


Figure 21 : Schéma des régions cérébrales impliquées dans la mémoire sociale et de leurs connexions. La région CA2 dorsale (dCA2) semble occuper un rôle central dans la mémoire sociale, en particulier via les informations reçues depuis le cortex entorhinal latéral (LEC), le noyau supramammillaire de l'hypothalamus (SuM), le septum médian (MS) et le dCA3. La dCA2 envoie ensuite des efférences à l'hippocampe ventral (vCA3 et vCA1), ce dernier communiquant ensuite avec le noyau accumbens (NAc), le cortex préfrontal médian (mPFC) et le noyau olfactif antérieur (AON). L'AON comme le LEC forment des connexions bidirectionnelles avec le bulbe olfactif principal (MOB). L'amygdale médiane (MeA), l'amygdale basolatérale (BLA) et le septum latéral (LS) ont également été montrés comme impliqués dans la mémoire sociale mais l'implication de leurs connexions avec CA2 dans cette dernière n'a pas encore été investiguée. Notez l'omniprésence de l'implication de la signalisation ocytocinergique depuis le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVN) dans la mémoire sociale.

Circuits intra-hippocampiques

Si les voisins dorsaux de dCA2 ne semblent pas avoir de rôles dans la mémoire sociale, l'hippocampe ventral semble lui y jouer un rôle central. En effet, des inactivations chémo- ou optogénétiques des projections dCA2-vCA1 ont pu prouver que ces dernières étaient nécessaires à la SRM dans trois paradigmes différents (Raam *et al.*, 2017 ; Meira *et al.*, 2018 ; Tsai *et al.*, 2022). De plus, l'activation de ce circuit a été montrée capable d'améliorer les déficits de mémoire sociale dans le modèle murin d'autisme Shank3-KO (Cope *et al.*, 2023). De manière encore plus frappante, le KO de Shank3 restreint au vCA1 est suffisant pour reproduire les déficits socio-mnésiques obtenus chez une souris avec un KO Shank3 généralisé (Chung *et al.*, 2024). En effet, au sein du vCA1, les NPs et les interneurons PV sont nécessaires à la SRM (Okuyama *et al.*, 2016 ; Deng *et al.*, 2019), la manipulation optogénétique spécifique de l'une ou l'autre de ces populations neuronales affectant le rappel de la SRM dans un paradigme de discrimination. De plus, la réactivation optogénétique des NPs vCA1 ayant répondu à la souris familière provoque la récupération de la mémoire, ce qui suggère qu'ils encodent un engramme social, c'est-à-dire des traces physiques correspondant aux congénères (Okuyama *et al.*, 2016). Enfin, les NPs CA3 ventraux, également ciblés par les NPs dCA2, sont aussi nécessaires dans une tâche d'interaction sociale directe, comme cela a été montré par inactivation chémo-génétique (Chiang *et al.*, 2018).

Circuits extra-hippocampiques

Tout comme d'autres mémoires dépendantes de l'hippocampe, la SRM est en partie dépendante du cortex entorhinal. En effet, le circuit LEC-CA2 (mais pas cortex entorhinal médian-CA2) est important dans la SRM, son inhibition optogénétique empêchant la formation de la SRM (Lopez-Rojas *et al.*, 2022). De manière intéressante, le LEC reçoit des afférences importantes du MOB (voir 1.2.1.2) et exerce un *feedback* sur ce dernier (voir 1.2.1.3) ce qui fait de cette région un candidat de choix dans la transmission des informations olfactives sociales (Chen *et al.*, 2022 ; Bitzenhofer *et al.*, 2022).

Les projections septales médianes (MS) vers dCA2 régulent également la mémoire sociale. Ainsi, (Pimpinella *et al.*, 2021) ont pu montrer que l'inactivation chémogénétique des projections cholinergiques MS-dCA2 abolissait la SRM. Cependant, (X. Wu *et al.*, 2021) ont réfuté cette affirmation, montrant que selon leurs résultats ça n'était pas les projections cholinergiques mais les projections glutamatergiques qui étaient importantes, l'antagonisme pharmacologique des récepteurs NMDA (mais pas des récepteurs à l'acétylcholine) dans le dCA2 altérant la SRM. Les deux voies sont donc susceptibles d'être impliquées dans la SRM, possiblement dans différentes étapes ou différentes circonstances.

Le circuit SuM-dCA2 peut également moduler la SRM. L'activation optogénétique de cette projection pendant le rappel peut amener un sujet à interagir avec une souris familière comme si elle était nouvelle (S. Chen *et al.*, 2020), ce qui a amené les autrices et auteurs à baptiser cette projection "signal de nouveauté sociale". Enfin, les OTR présents dans le SuM (majoritairement exprimés par les neurones glutamatergiques, dont ceux projetant sur la zone CA2) sont nécessaires dans l'encodage de la SRM (Thirtamara Rajamani *et al.*, 2023).

Par ailleurs, il a été montré que plusieurs circuits depuis le vCA1 pourraient être impliqués dans différentes étapes de la SRM. Tout d'abord, il a été montré que l'activation optogénétique des projections du vCA1 sur l'AON (*pars medialis*), ainsi que l'activation chémogénétique du AON lui-même perturbait le rappel de la SRM à court terme (ITI 2min) dans un test de discrimination en 3 chambres, sans effet sur la sociabilité (Aqrabawi *et al.*, 2016). A l'inverse, l'inhibition chémogénétique du AON semble améliorer la SRM ainsi que la détection et la discrimination sociale. Selon les auteurs, cela suggère que le vCA1 est impliqué dans le *feedback* cortical sur le MOB (voir 1.2.1.2) et pourrait ainsi moduler la sensibilité olfactive à certains stimuli sociaux. Le même groupe a démontré un peu plus tard que les projections du vCA1 fournissaient à l'AON les informations contextuelles nécessaires au rappel des souvenirs olfactifs associés à des indices spatiotemporels (Aqrabawi et Kim, 2018 ; Levinson *et al.*, 2020) proposant que l'AON représente un site potentiel de stockage des souvenirs épisodiques olfactifs (Aqrabawi et Kim, 2020).

Le circuit vCA1-NAc (*shell*) est également indispensable dans le rappel de la SRM (Okuyama *et al.*, 2016) (voir 2.3.6.3). Pendant le test de discrimination entre la souris nouvelle et familière, l'inhibition optogénétique de la voie vCA1-NAc spécifiquement pendant l'interaction avec la souris nouvelle ne change rien alors que l'inhibition de cette voie pendant l'interaction avec la souris familière perturbe la discrimination, indiquant que cette voie encode la familiarité sociale. De manière intéressante, cette étude a montré que le circuit vCA1-BLA n'étaient pas impliqués dans le rappel de la SRM.

La connexion vCA1-mPFC semble aussi important dans la SRM. Ce circuit est en effet activé pendant une interaction sociale (Phillips *et al.*, 2019 ; Sun *et al.*, 2020), et son activation chémogénétique aiguë ou inactivation chronique perturbe la SRM dans un paradigme en 3 chambres (Phillips *et al.*, 2019). Son inhibition optogénétique pendant la phase de rappel supprime même la préférence pour un nouveau congénère comparé à un congénère de cage (Sun *et al.*, 2020). Ces projections glutamatergiques dirigées principalement vers les interneurons à PV (Sun *et al.*, 2020) pourraient sous-tendre l'encodage de la SRM dans le mPFC (Xu *et al.*, 2022) (voir 2.3.6.3.2).

2.3.6.3 Mécanismes d'encodage et de consolidation

Si la dépendance de la mémoire sociale vis-à-vis de CA2 n'est plus sujette à débat, il reste cependant à déterminer comment celle-ci est encodée et consolidée au sein de cette région. Il semble que la région CA2 ainsi que ses connexions directes puissent encoder aussi bien la

nouveauté que l'identité sociale, et que la présence de SWR dans la CA2 puisse participer à la rétention de ces informations en mémoire.

2.3.6.3.1 Encodage de la nouveauté sociale

Les NPs du dCA2 semblent tout d'abord répondre plus intensément aux stimuli sociaux nouveaux que familiers. En effet, si les CA2 sont actifs après toute interaction sociale, (Donegan *et al.*, 2020) ont montré grâce à des enregistrements extracellulaires que la présentation d'une souris nouvelle augmentait de 40 % l'activité des NPs de CA2, contre 20 % si le congénère était familier. Un décodeur a même été capable de différencier une souris nouvelle d'une souris familière sur la base de l'activité des PN de CA2, soulignant le fait que l'aire CA2 encode l'information sociale.

Les projections sur le dCA2 depuis le septum médial (X. Wu *et al.*, 2021) et le SuM (S. Chen *et al.*, 2020) semblent également présenter une activité augmentée lors de l'interaction avec un congénère nouveau. Enfin, il semble que certains NPs de vCA1 soient spécifiques à la détection de signaux sociaux (Rao *et al.*, 2019), et que la réponse de ces neurones soit également plus importante en cas d'exposition à un congénère nouveau (Laham *et al.*, 2021).

2.3.6.3.2 Encodage de l'identité sociale

En utilisant des *silicon probes in vivo*, il a été observé que les NPs de CA2 présentaient une activité spécifique à chaque souris, c'est-à-dire se déclenchant différemment en fonction de la souris présentée au sujet (Oliva *et al.*, 2020). Cet encodage spécifique a été confirmé par de l'imagerie *in vivo* à 2 photons pendant la présentation d'odeurs sociales, qui a pu montrer que des sous-ensembles de NPs de CA2 encodaient des odeurs sociales spécifiques. En outre les NPs de CA2 semblent discriminer différentes odeurs sociales, et l'association de ces odeurs à des valences différentes permettant une discrimination plus efficace (Hassan *et al.*, 2023).

L'activité du vCA1 dépendrait également de l'identité des individus présentés. En utilisant l'imagerie calcique, il a été montré que les interneurons PV du vCA1 présentaient un niveau d'activation plus élevé lors de l'exploration de souris nouvelles que de souris familières (Deng *et al.*, 2019), tandis que les NPs vCA1 présentaient le schéma inverse, avec plus des cellules activées en réponse à une souris familière plutôt qu'une souris nouvelle (Okuyama *et al.*, 2016). Comme cité précédemment, cette équipe a également réussi à améliorer la mémoire pour une souris donnée en réactivant les NPs vCA1 actifs lors de l'interaction avec cette même souris, fournissant ainsi la preuve de l'existence d'engrammes sociaux dans le vCA1. De plus, inhiber le circuit vCA1-NAc spécifiquement pendant l'exploration de la souris familière, mais pas de la souris nouvelle, perturbe la SRM, ce qui concorde avec le fait que les neurones de vCA1 semblent coder la familiarité sociale (Okuyama *et al.*, 2016). Un schéma d'activité spécifique à chaque individu a aussi été trouvé dans le mPFC, une région connectée au vCA1, grâce à de l'imagerie calcique *in vivo* par miniscopie (Xu *et al.*, 2022).

2.3.6.3.3 Consolidation

L'importance des SWR dans la consolidation de la mémoire spatiale ayant été démontrée depuis longtemps dans CA1, et la zone CA2 étant une région connue pour engendrer des SWR (Oliva *et al.*, 2016), d'autres études se sont intéressées à l'importance de ces SWR dans la consolidation de la mémoire sociale.

Il a pu ainsi être montré que l'activité spécifique des NPs de CA2 lors de l'exposition à une nouvelle souris était rejouée pendant les SWRs (Oliva *et al.*, 2020). Ces SWR sont nécessaires à la mémoire sociale, puisque leur perturbation optogénétique pendant le sommeil paradoxal perturbe la SRM. De plus, une potentialisation artificielle de ces SWR dans le CA2 conduit à une amélioration de la SRM.

Ces SWR ont également été enregistrées dans le vCA1 pendant le repos éveillé suivant une tâche de reconnaissance sociale. Plus précisément, il a été montré que les NPs de vCA1 activés pendant la tâche sociale présentaient des SWR à l'état de repos, que ces SWR étaient perturbés dans un modèle murin d'autisme et que cette perturbation était corrélée avec une moindre performance de SRM (Tao *et al.*, 2022).

De plus, il semble que la projection réciproque dCA2-SuM soit importante pour la consolidation de la mémoire sociale, puisque (Qin *et al.*, 2022) ont montré que la perturbation des projections SuM-dCA2 pendant le sommeil paradoxal (mais pas le sommeil profond ou l'inactivité éveillée) altérait le rappel de la de la SRM dans deux paradigmes différents.

Le rôle de ces mécanismes dans un potentiel relai cortical de la SRM est possible mais n'a pas encore été étudié.

2.3.6.4 *L'ocytocine et la mémoire sociale*

Le première évidence d'amnésie sociale due à une délétion génétique du gène de l'OT a été rapporté par (Ferguson *et al.*, 2000). De manière frappante, cette délétion a été rapportée sans impact sur la mémoire spatiale, l'olfaction, l'anxiété ni même la sociabilité.

Le premier groupe à s'être intéressé à la signalisation OT dans dCA2 a utilisé une injection locale d'un virus portant la Cre sous contrôle d'un promoteur CaMKII α chez des souris OTR-floxées, permettant une délétion d'OTR dans les neurones excitateurs de CA2/CA3a. Ceci a altéré la SRM dans un test d'habituation avec un ITI court (5min) suivi d'un test de discrimination entre la souris maintenant familière et une inconnue, mais pas la discrimination non sociale, la sociabilité ou les comportements anxieux (Raam *et al.*, 2017). Pour distinguer la contribution des OTR à l'acquisition ou à la récupération, les auteurs ont localement bloqué les OTR par infusion bilatérale d'un antagoniste uniquement pendant la phase de discrimination. Les souris se sont bien habituées à la première souris mais l'infusion d'antagoniste a bloqué la discrimination sociale, montrant que la signalisation OTR est nécessaire au moins au rappel de la SRM (les autres phases n'ayant pas été spécifiquement testées). Les autrices et auteurs ont également mis en évidence un codage cellulaire de la discrimination social au sein de l'hippocampe dorsal qui était altéré suite à la délétion d'OTR dans CA2/CA3d, suggérant cette fois un rôle dans l'encodage d'informations sociales (Raam *et al.*, 2017).

Une autre étude a montré que les OTR des NPs de dCA2/CA3 étaient nécessaires à la SRM à long terme (7 jours) en utilisant la même approche de délétion spécifique (Lin *et al.*, 2018). Ils ont également rapporté que la délétion des OTR des NPs de CA2 perturbait la LTP aux synapses LEC-CA2 ainsi que la morphologie des dendrites basales (Lin *et al.*, 2018). De manière frappante, cette délétion n'a pas impacté la mémoire sociale à très court terme (10 minutes) ou à moyen terme (24 heures). En 2022, le même groupe a publié des résultats similaires suite au croisement de souris Amigo2-Cre avec des souris OTR-flox. De plus, en exprimant un DREADD excitateur sous promoteur OT dans le PVN, et en injectant du CNO spécifiquement dans le dCA2, ils ont amélioré spécifiquement la transmission ocytocinergique PVN-dCA2 avant l'encodage permettant une amélioration significative de la SRM à 7 jours. De manière intéressante, ils ont montré que l'activation chémogénétique du circuit dCA2-vCA1 compensait les déficits de SRM chez les souris présentant une délétion OTR du dCA2, suggérant que le rôle de l'OT dans dCA2 sur la SRM dépend de son action sur la transmission dCA2-vCA1 en aval (Tsai *et al.*, 2022).

Ces deux groupes s'accordent donc pour dire que la signalisation OTR dans dCA2 est indispensable à la SRM et que celle-ci passe (au moins en partie) par une stimulation des NPs de

dCA2. Cependant, ces études divergent sur les phases de la SRM impactée, la deuxième n'ayant pas vu d'effet sur la mémoire à court terme, contrairement à la première.

Si l'importance de la signalisation OTR dans le CA2 pour la SRM est établie, les mécanismes moléculaires sous-jacents restent encore incertains. Comme les changements à long terme sont généralement considérés comme étant à la base des traces mnésiques, la potentialisation durable induite par l'OT au niveau de la synapse LEC-CA2 (Lin *et al.*, 2018) est un bon candidat pour ce qui est de la formation et du maintien de la SRM. Il est en effet possible que l'activité sensorielle corticale couplée à la libération d'OT hypothalamique dans CA2 augmente la plasticité spécifiquement pendant une interaction sociale et permette une SRM plus efficace. De plus, l'activation en *burst* induite par l'action coordonnée de l'OT sur les NPs et les interneurons PV de CA2 (Tirko *et al.*, 2018) pourrait induire une plasticité au niveau de la synapse dCA2-vCA1, d'autant que cette connexion semble liée à l'action de l'OT dans la SRM à long terme (Tsai *et al.*, 2022).

De manière intéressante, l'importance de la modulation ocytocinergique dans la SRM n'est pas restreinte à la région CA2 de l'hippocampe puisque des déficiences de discrimination sociale ont été rapportées suite à une délétion des OTR des interneurons hilaires du DG (Raam *et al.*, 2017) ou des cellules moussues du DG (Hung *et al.*, 2023).

Au niveau extra-hippocampique, il semble que la signalisation OTR des neurones glutamatergiques du SuM (dont ceux communicant avec le dCA2) sont eux aussi importants pour la SRM à court et à long terme. En effet, une injection d'antagoniste OTR dans le SuM pendant l'interaction avec un congénère perturbe la reconnaissance de celui-ci 30min ou 24h après (Thirumara Rajamani *et al.*, 2023). L'OT dans la MeA semble aussi indispensable à la SRM chez la souris, car les souris OT-KO semblent présenter une activité neuronale réduite dans la MeA et une infusion locale d'OT dans la MeA peut rétablir la reconnaissance sociale chez les souris OT-KO (Ferguson *et al.*, 2000 ; Ferguson *et al.*, 2001). De plus le blocage des OTR du MeA bloque la SRM. L'activation par l'OT des afférences glutamatergiques du PFC vers la BLA semble elle aussi avoir une importance primordiale dans la SRM (Tan *et al.*, 2019). L'activation des neurones OTR du LS permet enfin la réversion des déficits de SRM dans un modèle murin d'autisme (Horiai *et al.*, 2020). L'OT et l'AVP modulent également la reconnaissance sociale au niveau des aires olfactives, comme l'AON et le MOB (Wacker et Ludwig, 2012 ; Dluzen et al., 1998) ainsi que l'AON (Oettl et al., 2016).

Ces résultats soulignent que la signalisation OTR affecte grandement la région CA2 mais aussi d'autres régions du cerveau impliquées dans la perception et le traitement des signaux sociaux, et que toutes ces actions sont importantes dans une ou plusieurs étapes de la SRM.

2.3.7 Région CA2 et comportements sociaux

Si le rôle de la région CA2 dans la SRM a été intensément étudié, son rôle dans d'autres comportements sociaux ne doit pas pour autant être omis. En effet, comme évoqué précédemment, les comportements sociaux exprimés par les rongeurs seront différents en fonction de la nature connue ou inconnue d'un congénère, ce qui rend l'étude du rôle du CA2 dans ces comportements tout-à-fait indiquée.

2.3.7.1 Région CA2 et agression

Un exemple frappant de la modulation des comportements sociaux par la mémoire est le comportement agressif, les souris agressant notablement plus les congénères inconnus que les congénères dont ils partagent le même territoire depuis le sevrage (Annas *et al.*, 2013). Comme

cela a été dit précédemment, une activation du circuit CA2-dLS promeut les comportements agressifs en ôtant l'inhibition tonique du vLS sur le VMHvl (Leroy *et al.*, 2018). De plus, il a été montré plus récemment que, si le vCA2 n'avait pas d'incidence sur la SRM, il était cependant bien impliqué dans la modulation de l'agression. En effet, l'inhibition chémogénétique des neurones PCP4 du vCA2 diminue drastiquement le comportement agressif dans un test résident/intrus (Boyle *et al.*, 2024). Bien que le circuit responsable de l'effet de vCA2 sur l'agression n'ait pas encore été déterminé, les auteurs ont pu montrer que le vCA2 projette sur le dLS (dans une partie différente et plus ventrale que le dCA2) et considèrent le circuit vCA2-dLS-vLS-VMHvl comme le meilleur candidat potentiel.

Une étude du même groupe s'est penchée plus précisément sur le rôle du dCA2 dans la modulation de l'agression par la mémoire sociale. Ils ont pu constater que les souris étaient plus susceptibles d'attaquer un intrus nouveau que familial, et que l'inhibition du dCA2 provoquait une inhibition plus marquée de l'agression envers un intrus nouveau que familial. À l'aide de l'imagerie calcique par miniscope, ils ont également constaté qu'une fraction des neurones du dCA2 était sélectivement activée ou inhibée pendant les comportements d'exploration, de dominance et d'attaque et que ces signaux étaient plus élevés pendant l'interaction avec un nouveau congénère qu'un congénère familial. Enfin, sur la base de l'activité de la population de dCA2, un ensemble de classificateurs a permis de décoder avec précision si un animal était engagé dans chacune de ces formes de comportement social, confirmant que ces comportements peuvent être encodés dans l'activité des NPs de dCA2. De manière intéressante, la précision du décodage de l'agression était plus grande avec des intrus nouveaux qu'avec des intrus familiers (Villegas et Siegelbaum, 2024).

Si l'effet de la signalisation OTR de CA2 dans l'agression n'a pas été évalué, il a été montré que l'AVP y jouait un rôle important via son action sur les récepteurs V1b de CA2. En effet, l'activation des récepteurs V1b de CA2 promouvait l'agression sociale (Pagani *et al.*, 2015) en stimulant spécifiquement le circuit dCA2-dLS (Leroy *et al.*, 2018).

2.3.7.2 Région CA2 et comportements prosociaux

De même que pour l'agression, le caractère connu ou inconnu d'un congénère modulera significativement l'expression des comportements prosociaux. Chez le rat par exemple, un individu sera plus à même d'aider un congénère enfermé à se libérer si celui-ci est connu que s'il est inconnu (Ben-Ami Bartal *et al.*, 2021). Le phénomène de tampon social est lui notablement plus efficace si le congénère octroyant un « réconfort » est connu que s'il est inconnu. Néanmoins, peu d'études se sont penchées sur la modulation de ces comportements par l'activité de la région CA2. La seule à notre connaissance porte sur un paradigme de préférence de partenaire (ou *partner preference test* PPT), un test habituellement utilisé chez le campagnol des prairies mais pas chez la souris. En effet, le campagnol des prairies étant monogame, les mâles et les femelles forment des liens spécifiques avec un individu du sexe opposé avec qui ils vont se reproduire leur vie durant. Cette capacité à s'apparier s'accompagne d'une préférence du partenaire, c'est-à-dire que l'individu préférera passer plus de temps avec son ou sa partenaire qu'avec un ou une congénère inconnu-e (Williams, 1992 ; Young *et al.*, 2011 ; Lee *et al.*, 2019). Chez la souris, ce comportement n'est habituellement pas observé (Beery *et al.*, 2018), mais une récente étude a pu montrer que l'activation optogénétique de la voie PVN-dCA2 chez une souris mâle pendant une interaction de 24h avec une femelle pouvait établir une PPT de manière efficace. En effet, devant le choix entre sa partenaire ou une femelle inconnue, le sujet a préféré interagir et être en côte-à-côte avec la première. Le comportement d'*allogrooming* était lui aussi significativement plus élevé avec sa partenaire qu'avec la souris inconnue

(Cymerblit-Sabba *et al.*, 2020). De futures recherches sont néanmoins nécessaires afin de déterminer si les voies OT et AVP sont impliquées dans ce phénotype.

Bien que ne portant pas sur un comportement prosocial, une autre étude intéressante dans le cadre de cette thèse a pu montrer que l'activité du dCA2 pouvait moduler l'expression de la peur après un conditionnement aversif (Alexander *et al.*, 2019). Une autre étude plus récente a également montré que la région CA2 dorsale jouait un rôle dans l'extinction de la peur sociale après une expérience traumatisante (Radzicki *et al.*, 2024). La région CA2 semble donc jouer un rôle dans la réponse au stress, et en particulier dans le dialogue entre stress et fonction sociale.

Conclusion du Chapitre 2

La mémoire sociale, une composante importante de la mémoire de type épisodique, est donc orchestrée par un réseau cérébral où la région CA2 dorsale de l'hippocampe et la modulation ocytocinergique semblent avoir une place centrale. Ce rôle central de CA2 dans la mémoire sociale lui confère également un rôle dans d'autres comportements sociaux, en particulier l'agression.

De plus, l'importance de l'ocytocine, de la vasopressine et des récepteurs minéralocorticoïdes à la corticostérone dans le fonctionnement de CA2 interrogent sur son rôle potentiel dans le dialogue entre stress et fonction sociale. L'effet du stress sur la fonction sociale et les différents systèmes potentiellement impliqués font l'objet du chapitre suivant.

Chapitre 3 Effets du stress sur la fonction sociale

3.1 Physiologie du stress

La perception d'un facteur de stress, physique et/ou psychologique, va entraîner le recrutement de plusieurs structures cérébrales. Celles-ci doivent d'abord augmenter la vigilance et le traitement cognitif pour analyser au mieux la menace puis préparer la réponse appropriée, le fameux « *fight or flight* » (combattre ou fuir) de Cannon (Cannon, 1915). Cette réponse se fait grâce à plusieurs systèmes organisés en un réseau complexe, dont l'efficacité est reflétée par une remarquable conservation dans l'évolution des vertébrés (Denver, 2009).

Le système nerveux autonome (SNA), en particulier son axe sympatho-adrénomédullaire est le plus rapide à intervenir après un stress. Son activation déclenche la libération de noradrénaline et d'adrénaline, permettant une modulation quasi immédiate (quelques millisecondes) de la vigilance et de plusieurs fonctions biologiques (cardiovasculaire, digestive, reproductrice, immunitaire). Cette réponse est néanmoins de courte durée car le système parasympathique intervient rapidement pour contrebalancer ces effets (Goldstein, 2021).

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (ou *hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA), illustré en Figure 22, intervient lui en élevant le taux de corticostéroïdes sanguin qui atteint un pic dans les 15 à 30 minutes après mise en contact avec l'élément stressant (Droste *et al.*, 2008). L'activation par le stress du PVN de l'hypothalamus va d'abord engendrer la libération de la corticotrophine (*corticotropin releasing hormone*, CRH) (Vale *et al.*, 1981) via ses neurones à CRH. La CRH se lie ensuite sur ses récepteurs CRHR1 dans l'hypophyse postérieure qui stimule la libération de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) dans la circulation périphérique, qui va à son tour stimuler la synthèse et la sécrétion de corticostéroïdes, le cortisol chez l'humain et la corticostérone (CORT) chez l'animal, au niveau de la corticosurrénale (Russell et Lightman, 2019). La CORT agit ensuite au niveau systémique (muscles, cœur...) et central sur les récepteurs glucocorticoïdes (GR) et minéralocorticoïdes (MR). Son rôle étant de restaurer l'homéostasie, la CORT a des actions extrêmement diverses. Elle va ainsi exercer des effets métaboliques en mobilisant l'énergie (captage du glucose par les muscles, augmentation de la néoglucogénèse par le foie) et avoir une action anti-inflammatoire (déclenchement de l'apoptose de cellules immunitaires et la régulation de facteurs inflammatoires). Enfin, elle peut interagir avec de nombreux neurotransmetteurs, provoquant des effets drastiques sur les capacités d'apprentissage, la perception émotionnelle et l'humeur (Russell et Lightman, 2019).

En tant qu'hormone homéostatique, le CORT est libérée en conditions basales selon un schéma circadien avec des niveaux élevés juste avant le réveil, suivis d'une baisse régulière jusqu'à des niveaux minimums pendant la phase de sommeil, anticipant ainsi les besoins de l'organisme. Le rythme circadien de la CORT est régulé par des projections indirectes du noyau suprachiasmatique vers le PVN, qui va inhiber la libération de CRH et d'AVP pendant la phase inactive du cycle. La régulation de l'axe HPA en réponse au stress est assurée par le tronc cérébral (*locus coeruleus*) et le système limbique (amygdale, hippocampe, cortex frontal), qui projettent sur le PVN (Russell et Lightman, 2019).

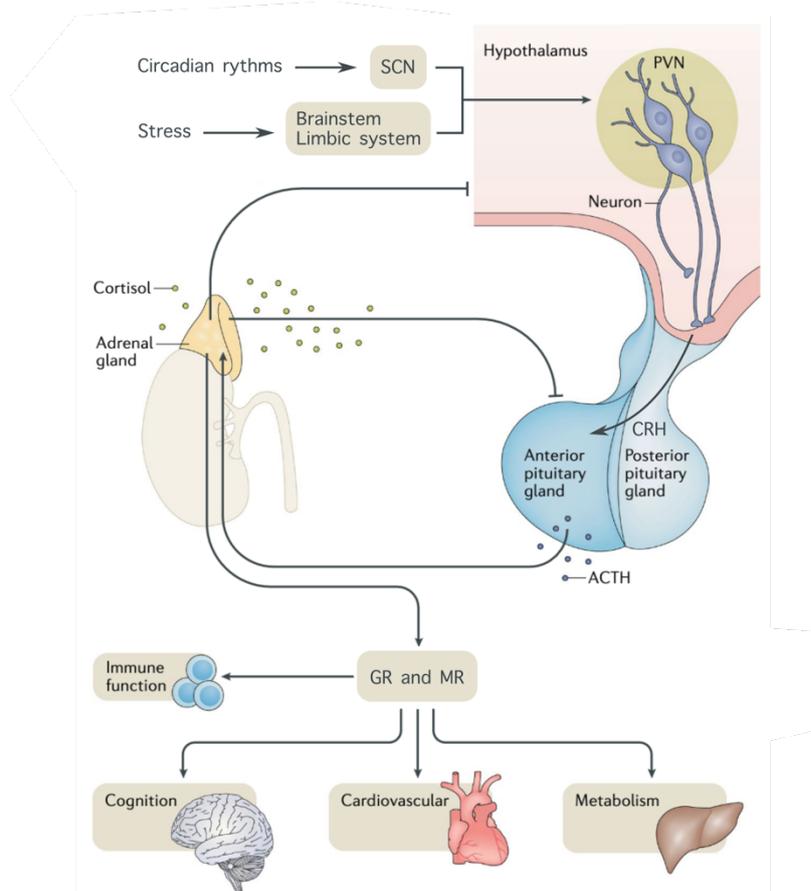


Figure 22 : L'axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien, sa régulation et ses fonctions. La libération de corticotrophine (CRH) par le noyau para-ventriculaire de l'hypothalamus (PVN) est sous contrôle circadien par le biais du noyau supra-chiasmatique de l'hypothalamus (SCN) et est stimulée lors d'un stress via des connexions avec le tronc cérébral et le système limbique. La CRH stimule la libération de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) par l'hypophyse antérieure, se lie à ses récepteurs surrénaliens, entraînant alors la libération de corticostérone (CORT) – ou cortisol chez l'humain - dans la circulation sanguine. La CORT, par sa liaison aux récepteurs glucocorticoïdes (GR) et minéralocorticoïdes (MR), exerce un effet sur de multiples systèmes afin d'assurer l'homéostasie. Elle exerce également un rétrocontrôle négatif sur les neurones à CRH du PVN et les neurones à ACTH de l'hypophyse antérieure. Adapté de (Russell et Lightman, 2019).

Ces deux systèmes complémentaires, SNA et HPA, permettent donc à l'individu d'évaluer un stimulus stressant, d'y répondre de manière appropriée puis de retourner à un état basal. La libération de CRH et de CORT par l'axe HPA va également avoir des effets durables sur plusieurs régions du cerveau, induisant des modifications comportementales à court et long terme. En particulier, un stress semble modifier le comportement social, ce que nous allons développer en 3.3.

3.2 Effets cérébraux des acteurs du stress

3.2.1 Effets cérébraux de la CRH

Les récepteurs à la CRH sont présents dans l'hypophyse postérieure mais également dans de nombreuses régions cérébrales. Les neurones à CRH du PVN envoient en effet des projections vers diverses structures du cerveau où le neuropeptide agit sur les récepteurs CRHR1 et CRHR2, avec des effets spécifiques en fonction des structures (Sukhareva, 2021). Les CRHR 1 et 2 ont en effet une distribution différente en fonction des structures cérébrales concernées et semblent avoir des rôles distincts, l'activation du CRHR1 provoquant l'activation de l'axe HPA ainsi qu'un comportement de type anxieux et dépressif, et l'activation du CRHR2 des effets anxiolytiques et antidépresseurs chez le rat (Bagosi *et al.*, 2023). La CRH semble également être synthétisée dans

d'autres régions du cerveau, tels que la CeA, le PFC, l'hippocampe et le bulbe olfactif (Sukhareva, 2021 ; Bagosi *et al.*, 2023), des régions que nous avons précédemment identifiées comme impliquées dans la fonction sociale.

Et pour cause, outre la régulation des réponses neuroendocriniennes, autonomes et comportementales au stress, la CRH semble être impliquée dans différents aspects du comportement social (Hostetler et Ryabinin, 2013 ; Backström et Winberg, 2013 ; Bagosi *et al.*, 2023). Des revues antérieures ont pu souligner les impacts du stress social, tels que l'isolement social et la défaite sociale, sur le système CRH (Backström et Winberg, 2013), ainsi que les effets du système CRH sur le comportement social, y compris l'appariement, le comportement affiliatif et agressif, la défense maternelle et les soins parentaux (Hostetler et Ryabinin, 2013) mais également la transmission sociale du stress (Sterley *et al.*, 2018). Une autre revue plus récente a abordé les effets du CRH dans la sociabilité, la préférence pour la nouveauté sociale et la mémoire sociale (Bagosi *et al.*, 2023).

En outre, les neurones à CRH du PVN semblent impliqués dans l'encodage de la valence des stimuli, où l'augmentation et la diminution de leur activité neuronale encodent respectivement la valence négative et la valence positive (Kim *et al.*, 2019).

3.2.2 Effets cérébraux de la CORT

Comme dit précédemment, la CORT a été montrée comme modulant de nombreuses fonctions cérébrales. Dans le cerveau, les MR et le GR sont en effet responsables des réponses comportementales et physiologiques au stress ainsi que de l'apprentissage, de la mémoire et des états émotionnels par des réseaux transcriptionnels distincts (Reul et Kloet, 1985 ; Hansson *et al.*, 2000 ; De Kloet *et al.*, 2000 ; Crochemore *et al.*, 2005 ; Mifsud et Reul, 2016).

Contrairement aux GR, qui sont exprimés dans pratiquement tous les types de cellules du cerveau des rongeurs, les MR sont exprimés principalement dans les neurones des régions limbiques telles que l'hippocampe, le LS et l'amygdale (Reul et Kloet, 1985 ; De Kloet *et al.*, 2000). De plus, comme détaillé en 2.3.5, les MR sont exprimés de manière plus importante dans la région CA2 que dans les autres sous-champs hippocampiques, et semblent occuper une place importante dans le développement de cette zone et les fonctions qui y sont associées (McCann *et al.*, 2021).

Les MR ayant une affinité dix fois plus élevée que les GR pour la CORT, on considère qu'ils sont occupés par le ligand en absence de stress (Arriza *et al.*, 1988 ; Gomez-Sanchez et Gomez-Sanchez, 2014), sauf lorsque les niveaux circadiens de CORT sont naturellement bas (le stress peut alors avoir un effet sur l'occupation des MR). Les GR, en revanche, ne sont activés que lors d'un stress ou pendant les périodes circadiennes où les niveaux de CORT circulante sont élevés (Joëls *et al.*, 2008 ; Mifsud et Reul, 2016).

La CORT module le comportement vis-à-vis des stimuli aversifs et appétitifs. En effet, l'administration chronique de CORT induit un évitement accru des stimuli aversifs, et altère les comportements liés à la recherche de récompense tout en augmentant les comportements anxieux (Dieterich *et al.*, 2019). En particulier, le stress et l'application exogène de CORT entraînent une hyperactivité et une augmentation de la plasticité dans la BLA, mais une baisse dans l'hippocampe et le mPFC, trois régions particulièrement impliquées dans la mémoire de peur et dont la dérégulation est couramment observée dans les modèles de stress chronique ou de désordres post-traumatiques (Chattarji *et al.*, 2015).

Cependant, tout comme la CRH, la CORT peut avoir des effets opposés sur les cellules et le comportement en fonction du moment où la CORT agit. Des enregistrements de neurones de la

BLA *ex vivo*, ont montré qu'une élévation aiguë de la CORT entraînait une augmentation de la libération de glutamate par son action sur les MR, mais qu'une présentation prolongée de CORT réduisait la libération de glutamate par des mécanismes impliquant les GR (Karst *et al.*, 2010). En outre, inspirés par des rapports cliniques sur les effets protecteurs des glucocorticoïdes, certaines études ont également rapporté que l'administration de CORT exogène avant ou juste après l'exposition au stress empêchait l'apparition de comportements anxieux et l'apparition d'un évitement social (Rao *et al.*, 2012 ; Chakraborty *et al.*, 2020).

3.2.3 Ocytocine, vasopressine et stress

Bien que n'étant pas considérés comme des acteurs du stress en tant que tels, les rôles de soutien de l'OT et de l'AVP en tant que co-sécrétagogues de l'ACTH ont depuis longtemps été démontrés (Douglas, 2005). Les deux neuropeptides sont co-exprimés dans la moitié des neurones parvocellulaires à CRH du PVN (Sawchenko *et al.*, 1984) et sont libérées, tout comme la CRH, en réponse à un stress (Nishioka *et al.*, 1998 ; Engelmann *et al.*, 1999 ; Koshimizu *et al.*, 2012). De plus, l'AVP (et l'OT dans une moindre mesure) peuvent stimuler la sécrétion d'ACTH en activant les V1bR sur les cellules corticotropes de l'hypophyse postérieure (Stevenson et Caldwell, 2012). En revanche, lorsqu'ils sont infusés ou bien libérés naturellement au sein du PVN, l'OT et l'AVP inhibent les réponses de l'axe HPA (Neumann *et al.*, 2000 ; Landgraf et Neumann, 2004) en diminuant l'expression de la CRH dans le PVN (Windle *et al.*, 2004).

Les multiples effets de l'OT et de l'AVP sur les comportements sociaux ont déjà été discutés dans les premières parties de cette thèse, et leur rôle dans le stress souligne leur importance dans le dialogue entre stress et comportements sociaux. L'augmentation de l'activité des neurones à OT du PVN pendant un stress de contention a par exemple été montré comme nécessaire pour bloquer la néophilie sociale (Zhan *et al.*, 2024). De plus, l'activation des neurones à OT pendant un stress participe à l'activation neuronale (montrée en marquage cFos) de multiples régions dont le LS, le mPFC, la BLA et l'hippocampe. L'AVP semble également jouer un rôle dans l'anxiété et l'évitement social induit par un stress social, ceux-ci étant atténués par une injection systémique d'un antagoniste aux V1bR (Litvin *et al.*, 2011).

Ces différents acteurs moléculaires (CRH, CORT, OT et AVP) sont donc tous de bons candidats pour expliquer le dialogue existant entre stress et comportements sociaux. Nous allons donc essayer de comprendre comment leurs actions dans différentes régions cérébrales peuvent induire ces changements comportementaux.

3.3 Modulation des comportements sociaux par le stress

Le stress, par le biais de ses différents acteurs moléculaires, peut modifier le comportement social d'un individu de manière durable ou transitoire, de la sociabilité jusqu'à la mémoire sociale en passant par l'agression et l'affiliation (Van Der Kooij et Sandi, 2012 ; Sandi et Haller, 2015). Chez les rongeurs, un stress aigu entraîne généralement une réduction des comportements sociaux et une augmentation de l'agressivité (Sandi et Haller, 2015), ce qui correspond au « *fight or flight* » de Cannon précédemment mentionné (Cannon, 1915). De manière très intéressante, il est apparu chez l'humain que si le stress provoquait généralement des comportements anti-sociaux (agression, évitement), il pouvait parfois provoquer une augmentation des comportements prosociaux envers les individus d'un même groupe (Sandi et Haller, 2015). Il semble donc que la mémoire sociale, permettant de moduler la réponse sociale en fonction de la familiarité de l'individu, puisse modifier les effets d'un stress sur les comportements sociaux.

Dans une excellente revue, Carmen Sandi et József Haller proposent un modèle présenté en Figure 23a dans lequel les signaux sociaux détectés sont d'abord confrontés aux représentations hippocampiques avant d'être traités émotionnellement et cognitivement par le réseau mPFC-amygdale, pour ensuite être relayé à des zones effectrices, l'hypothalamus et la PAG (Sandi et Haller, 2015). D'autres très bonnes revues par Kay Tye et ses collaborateurs sur les effets de l'isolement social suggèrent un modèle où la valence émotionnelle des stimuli sociaux est modifiée à la fois par des éléments externes (informations recueillies sur le congénère, contexte environnemental) et des éléments internes (mémoire du congénère, émotions) (Tye, 2018 ; Matthews et Tye, 2019 ; Lee *et al.*, 2021). Comme le montre la Figure 23b, cette valence émotionnelle est déterminée par le dialogue entre des régions cérébrales détectrices, qui vont transmettre et interpréter les informations extérieures pour ensuite les relayer aux régions effectrices, qui vont déterminer l'engagement ou non dans un comportement social. Le centre de contrôle module lui l'activité de ces deux systèmes, en fonction entre autres de l'état émotionnel de l'animal (Lee *et al.*, 2021).

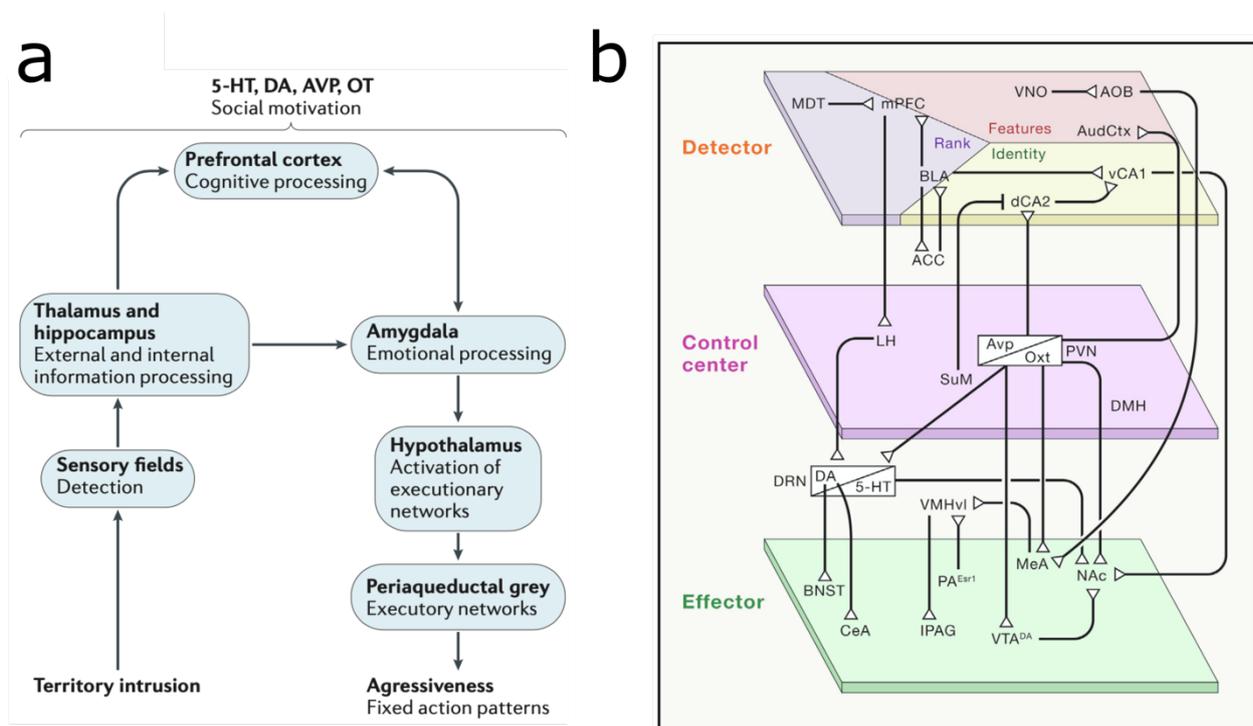


Figure 23 : Schématisation des circuits impliqués dans la modulation mnésique et émotionnelle des comportements sociaux. a) Selon (Sandi et Haller, 2015), les signaux sociaux sont d'abord traités par des structures télencéphaliques (hippocampe, mPFC et amygdale) effectuant un traitement mnésique, cognitif et émotionnel permettant d'adapter une réponse comportementale via l'hypothalamus et la PAG. Le tout est orchestré par différents systèmes neuromodulateurs, en particulier l'ocytocine (OT) et la vasopressine (AVP). b) Selon (Lee *et al.*, 2021), les comportements sociaux sont modulés par trois systèmes dédiés au maintien de l'homéostasie sociale : un système détecteur permettant la perception de signaux sociaux et la confrontation aux informations déjà mémorisées, un système effecteur permettant l'engagement dans un comportement social, et entre les deux un centre de contrôle orchestrant les communications.

Selon les deux modèles présentés en Figure 23, les informations détectées sont d'abord confrontées avec celles contenues dans le système mnésique (en particulier l'hippocampe) ce qui suggère une modulation du comportement social en fonction de l'identité des congénères rencontrés. De plus, à l'instar du modèle de (Walum et Young, 2018) présenté en Figure 10, ces modèles donnent au système OT-AVP un rôle central de coordination qui comme nous allons le voir est parfois ambivalent et fortement dépendant de l'état émotionnel.

Afin d'explorer ce dialogue entre stress, mémoire sociale et comportements sociaux, nous nous concentrerons particulièrement sur la zone CA2 de l'hippocampe et les régions qui lui sont liées.

Comme nous l'avons vu en 1.2, la sociabilité est particulièrement sous-tendue par le système de récompense mésolimbique VTA-NAc ainsi que par la triade BLA-mPFC-vHPC, le mPFC étant séparé en deux sous-parties, le IL promouvant les comportements prosociaux et le PL les supprimant (Sato *et al.*, 2023). Les circuits BLA-mPFC-vHPC sont particulièrement impliqués dans les réactions de peur, et le NAc reçoit de nombreuses afférences de ces trois régions qui modifient son activité lors d'un stress. Le rôle d'autres systèmes déjà mentionnés, comme le circuit LS-VMHvl et BNST-VMHvl seront également abordés.

Il doit cependant être précisé que les études menées sur le rongeur utilisent des sources de stress très variées, physiques comme psychologiques, sociales comme non sociales, chroniques comme aiguës, avec comme le montre la Figure 24 des effets parfois légèrement différents.

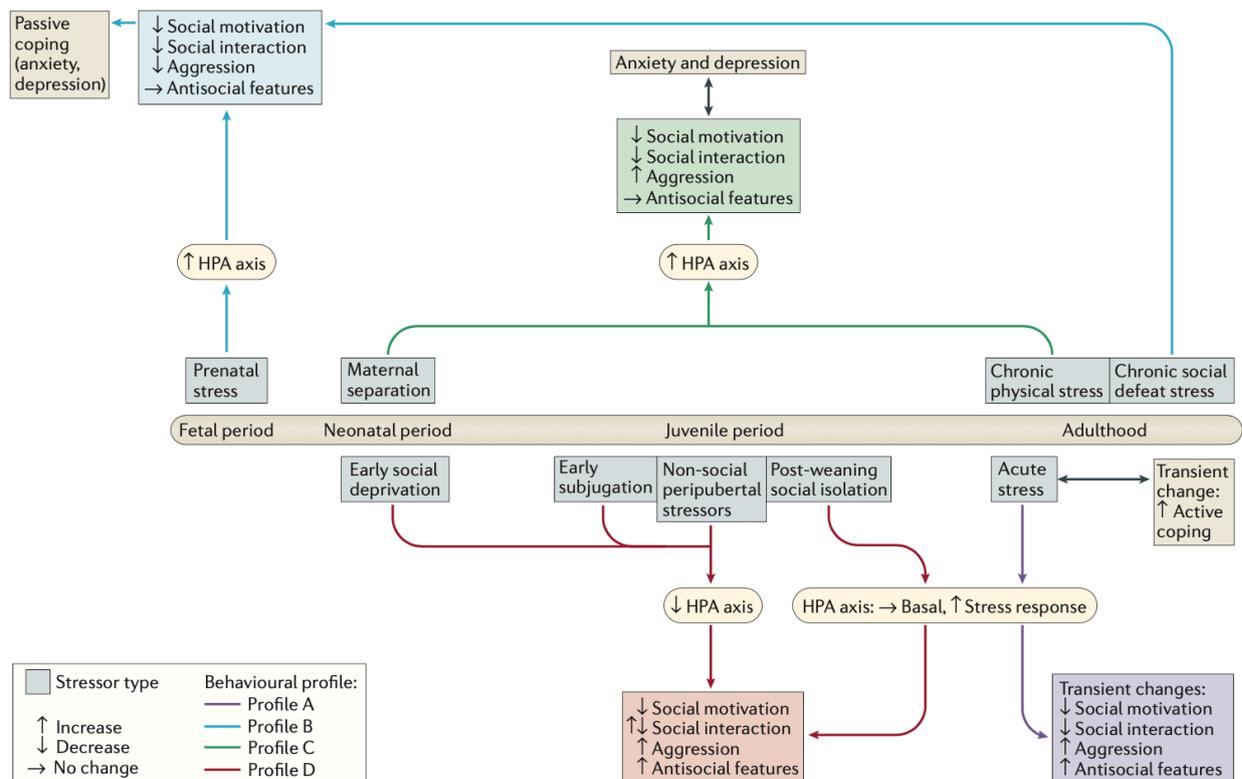


Figure 24 : Effets du stress sur le comportement social en fonction du stade de développement et du stressor utilisé. Il est à noter en particulier que le profil A, induit par un stress aigu à l'âge adulte, est associé à une hausse de l'agressivité et une baisse de la motivation sociale liée à un évitement social. Cet évitement social est également retrouvé dans les trois autres profils, mais sans être nécessairement associés à une hausse de l'agressivité. D'après (Sandi et Haller, 2015).

Nous nous intéresserons particulièrement dans la partie expérimentale de la thèse à l'évitement et la néophobie sociale induits par un stress non social aigu mais ce paradigme a rarement été utilisé dans la littérature. Les autres paradigmes d'induction de stress entraînant également un évitement social, nous les incluons également dans les parties suivantes en précisant systématiquement quels sont les paradigmes utilisés et en gardant à l'esprit que les résultats ne seront pas toujours généralisables à tous les types de stress.

3.3.1 Effets du stress sur l'attraction sociale

Comme indiqué dans la Figure 24, tous les paradigmes d'induction du stress perturbent l'attraction sociale. Un stress non social chronique et imprévisible empêche par exemple la formation d'une CPP sociale, et perturbe donc la récompense sociale (Lei *et al.*, 2022). De même, un stress aigu induit par une défaite sociale provoque un évitement social généralisé, et ce même

après une seule mise en contact avec l'agresseur (Qi *et al.*, 2018 ; Rosenhauer *et al.*, 2019 ; Li *et al.*, 2023 ; Osakada *et al.*, 2024). Ceci semble être sous-tendu par de multiples causes, associées à des systèmes cérébraux variés. Les principaux acteurs de ces systèmes cérébraux ainsi que leur lien à CA2 et au système ocytocinergique sont résumés en Figure 25.

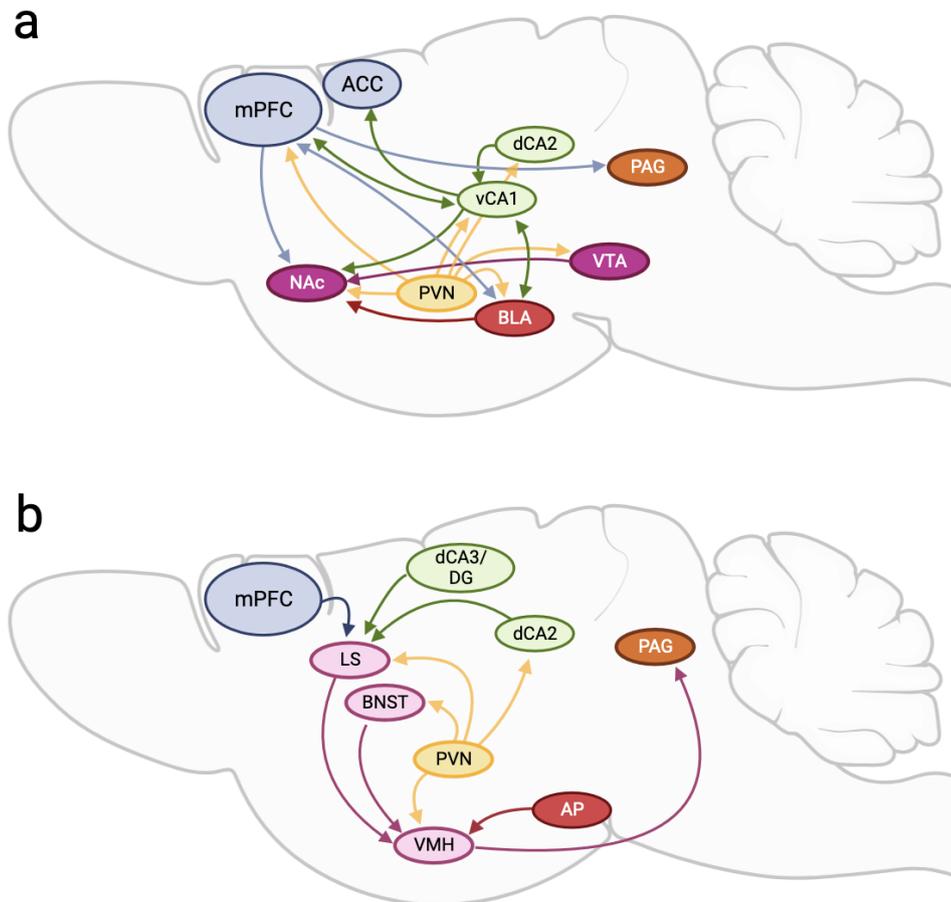


Figure 25 : Régions et circuits impliqués dans l'évitement social dû au stress. Deux régions sont fortement susceptibles de faire relai entre le CA2 dorsal (dCA2) et les différents systèmes cérébraux responsables de l'évitement social dû au stress. a) Le premier est l'hippocampe ventral (en particulier le vCA1), ensuite lié au cortex préfrontal médian (mPFC), au cortex cingulaire antérieur (ACC) et à l'amygdale baso-latérale (BLA), très importants dans la contextualisation de la peur et l'attribution de valence aux stimuli. Le vCA1 et ses régions associées sont également liées au système de récompense mésolimbique aire tegmentale ventrale (VTA) - noyau accumbens (NAc) par leur connexions au NAc. b) Le second est le septum latéral (LS), lui fortement lié à l'hypothalamus ventro-médian (VMH), lui-même influencé par l'amygdale postérieure (AP) et le noyau du lit de la strie terminale (BNST). Le LS est également une région intégrative recevant des afférences depuis le mPFC et d'autres régions de l'hippocampe, en particulier le gyrus denté (DG) et le CA3 dorsal (dCA3). Les circuits illustrés en (a) et (b) sont supposés converger vers le NAc et la substance grise péri-aqueducule (PAG), des régions considérées comme effectrices. La signalisation ocytocinergique orchestre putativement ces comportements en modulant depuis le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVN) l'activité des différents acteurs présentés.

Effets sur le système de récompense mésolimbique

Tout d'abord, il a pu être mis en évidence qu'un stress perturbait la valeur accordée aux récompenses, sociales ou non, via une perturbation du système de récompense mésolimbique. Par exemple, les souris mâles adultes présentent après un stress de défaite sociale des changements dans le système dopaminergique mésolimbique, notamment une augmentation d'activation des neurones dopaminergiques de la VTA au NAc (Krishnan *et al.*, 2007). En outre, alors que la stimulation du circuit VTA-NAc chez les souris femelles adultes favorise le comportement social (Gunaydin *et al.*, 2014), la stimulation du circuit VTA-NAc à la suite d'un

stress de nage forcé (20 min/jour pendant 5 jours de manière imprédictible), produit un effet antisocial (Wichmann *et al.*, 2017). De plus, ce stress semblait potentialiser la réponse du circuit VTA-NAc à la stimulation optogénétique. Cela suggère que les facteurs de stress peuvent induire une plasticité du circuit VTA-NAc, le rendant plus excitable et modifiant finalement les comportements associés à son activation. Ces résultats ne sont par ailleurs pas exclusifs à la récompense sociale et sont en accord avec une large littérature montrant que le stress affecte le circuit dopaminergique mésolimbique, avec une neurotransmission dopaminergique accrue pendant et juste après le stress (Abercrombie *et al.*, 1989 ; Badrinarayan *et al.*, 2012 ; Holly et Miczek, 2016), et une réactivité dopaminergique accrue à plus long terme (Di Chiara *et al.*, 1999 ; Yorgason *et al.*, 2013 ; Yorgason *et al.*, 2016). Plusieurs auteurs suggèrent d'ailleurs que cette modification est à la base de la comorbidité entre dérégulation émotionnelle et sensibilité à l'addiction (Johnston *et al.*, 2016).

Une autre étude plus récente suggère cependant que ce sont les neurones GABAergiques de la VTA projetant sur le NAc qui médient l'effet d'un stress sur la perception d'une récompense, et non les neurones dopaminergiques. Ils ont pu montrer qu'un stress de contention provoquait une activité oscillatoire à 4Hz dans le NAc et que ces oscillations étaient le fruit d'un même schéma d'activité dans les neurones GABAergiques (mais pas dopaminergiques) de la VTA projetant sur le NAc. De plus, l'activation à 4Hz des projections GABAergiques VTA-NAc suffit à augmenter la latence de consommation d'une récompense (Lowe *et al.*, 2021).

Cette dérégulation du circuit VTA-NAc par le stress semble être multifactorielle. Tout d'abord, la libération de CRH dans le NAc augmente la libération de dopamine par la co-activation des récepteurs CRHR1 et CRHR2 et permet d'induire une CPP. Une exposition à un stress sévère de nage abolit complètement ces effets sur la libération de dopamine dans le NAc et le CPP pendant au moins 90 jours. Cela indique un changement dans la réaction à la CRH, qui passe d'appétitive à aversive après un stress (Lemos *et al.*, 2012). De même, un stress post-natal semble perturber le développement du NAc via la suractivation des CRHR1, une injection d'antagoniste CRHR1 pendant le stress permettant le rétablissement d'un développement normal (Wang *et al.*, 2023). Une activation optogénétique chronique des neurones à CRH du PVN provoque en outre une baisse de la motivation pour une récompense alimentaire, accompagnée d'une augmentation des comportements anxieux (Mitchell *et al.*, 2024). De manière intéressante, les neurones à CRH du NAc projetant sur la BNST (une région également associée au lien stress-comportement social), promeuvent en conditions normales des émotions positives (Pan *et al.*, 2024).

La CORT semble également avoir un effet modulateur sur le système de récompense. En effet, une injection chronique de CORT entrave la motivation liée aux récompenses chez la souris, avec des effets cérébraux sexuellement dimorphiques. Ainsi, chez les souris femelles, la CORT réduit la libération de dopamine dans le striatum dorsomédian, tandis que chez le mâle la CORT altère la fonction du transporteur de dopamine dans la même structure (Holloway *et al.*, 2023). Un stress de nage forcée est également capable de modifier la densité des récepteurs glutamatergiques des neurones du NAc *shell*, augmentant le rapport AMPAR/NMDAR. Cet effet est bloqué par l'administration préalable d'un antagoniste GR, indiquant que les changements observés dépendent de la CORT. L'administration exogène de CORT a également augmenté les rapports AMPAR/NMDAR dans le NAc *shell*, confirmant son implication dans ces changements (Campioni *et al.*, 2009).

En outre, il semble qu'une modification de la signalisation OTR ait lieu dans le NAc et la VTA lors d'un stress. Un stress de défaite sociale réduit ainsi l'expression d'ARNm OTR dans le NAc, ce qui coïncide avec une diminution de l'approche sociale. Cet effet serait médié par une réduction de

l'activité Gq de l'OTR, puisque l'infusion d'un agoniste OTR-Gq (carbétocine), mais pas d'un agoniste OTR-Gi (atosiban), augmentant l'approche sociale chez les souris stressées (Williams *et al.*, 2020). Ceci a été confirmé par une autre étude, montrant que le stress diminue l'activité des OTR dans le NAc alors que la présence d'un congénère diminue cet effet (Donovan *et al.*, 2018). Au niveau de la VTA, l'OT modère les effets anti-sociaux d'un stress alors que l'injection d'un antagoniste OTR augmentant l'évitement social après un stress de défaite sociale (Grieb *et al.*, 2024).

Circuits vHPC-BLA-mPFC

Un certain nombre d'études menées tant chez l'humain que chez l'animal ont révélé que les réponses induites par le stress résultent de l'activité coopérative du mPFC, de l'amygdale (en particulier la BLA) et de l'hippocampe (Tovote *et al.*, 2015). En particulier, l'hippocampe ventral, qui intègre des informations émotionnelles et sociales (Ciocchi *et al.*, 2015 ; Okuyama *et al.*, 2016 ; Meira *et al.*, 2018 ; Zhang *et al.*, 2019), communique avec le mPFC et l'amygdale via des projections directes et réciproques (Ishikawa et Nakamura, 2003 ; Orsini *et al.*, 2011 ; Ciocchi *et al.*, 2015 ; Burgos-Robles *et al.*, 2017 ; Kredlow *et al.*, 2022 ; pour revue : Bakoyiannis *et al.*, 2023). Le vHPC, la BLA et le mPFC projettent également directement sur le NAc où ils modulent les informations émotionnelles et/ou sociales (vHPC-NAc : (Okuyama *et al.*, 2016) ; BLA-NAc : (Madur *et al.*, 2023 ; Birnie *et al.*, 2023 ; Poggi *et al.*, 2024) ; mPFC-NAc : (Xing *et al.*, 2021 ; Park *et al.*, 2021)).

L'inhibition optogénétique des projections vHPC-mPFC altère à la fois l'activité liée à l'anxiété dans la BLA et le comportement anxieux. Il semble également que les afférences excitatrices vHPC-mPFC exacerbent les représentations de la valence (positive ou négative) des stimuli (Ciocchi *et al.*, 2015 ; Padilla-Coreano *et al.*, 2016). En outre les connexions vHPC-PL semblent importantes pour la contextualisation de la peur (Twining *et al.*, 2020 ; Santos *et al.*, 2020). Ces résultats suggèrent que le vHPC transmet des informations sur la valence contextuelle des stimuli au mPFC, qui à son tour va moduler l'activité liée à l'anxiété dans la BLA. De manière intéressante, il semble que le circuit vHPC-BLA soit aussi particulièrement important pour la contextualisation de la peur (Kim et Cho, 2020 ; Jimenez *et al.*, 2020), et l'inhibition chimogénétique des projections du vHPC sur la BLA empêche la généralisation de la peur à d'autres contextes (Ortiz *et al.*, 2019). Ce rôle du vHPC dans la contextualisation de la peur et la communication de la valence des stimuli mène à penser que, comme décrit dans la Figure 22, celui-ci joue un premier rôle d'interprétation des menaces potentielles. Cela mène également à penser qu'une dérégulation des circuits vHPC-BLA et vHPC-mPFC pourrait aboutir à une généralisation de la peur à des contextes ou des individus non dangereux.

De même, l'interaction entre mPFC et BLA semble être importante dans la réponse sociale au stress. Le circuit PL-BLA réagit à un stress induit par un choc électrique, et l'activation de cette connexion provoque un état émotionnel négatif et une altération de la récompense sociale dans un test de CPP (Huang *et al.*, 2020). De plus, la susceptibilité à un stress de défaite sociale s'accompagne d'une réactivité accrue du PL et de la BLA (Kumar *et al.*, 2014). Une autre étude a néanmoins montré que le même stress s'accompagnait d'une activité accrue de la BLA mais d'une inhibition du vHPC et du mPFC (sans toutefois préciser s'il s'agissait du PL ou de l'IL). En outre, l'inactivation de la BLA atténue l'évitement social généralisé suite au stress de défaite sociale (Qi *et al.*, 2018). De plus, une activation des CRHR1 de la BLA provoque un déficit d'interaction sociale (Sajdyk *et al.*, 1999). Cela résonne avec les études d'Ada Felix-Ortiz et ses collègues mentionnées en 1.2.2, montrant que l'activation des connexions de la BLA au vHPC et au mPFC diminue

l'interaction sociale, tandis que leur inhibition l'augmente (Felix-Ortiz et Tye, 2014 ; Felix-Ortiz *et al.*, 2016).

Cette boucle BLA-mPFC-vHPC semble avoir plusieurs liens avec des zones effectrices, comme le NAc, décrites dans la Figure 22b. Tout d'abord, la BLA communique avec le NAc, et il semble qu'un stress social chronique modifie l'activité du circuit glutamatergique BLA-NAc, perturbant ainsi l'attribution de valence aux récompenses (Madur *et al.*, 2023). Une autre étude a montré qu'un circuit GABAergique BLA-NAc co-exprimant la CRH était suractivé chez des souris ayant subi un stress post-natal. L'inhibition chémogénétique de ce circuit chez des mâles adultes ayant subi le stress post-natal suffit à augmenter l'investigation de récompenses (alimentaires et sexuelles), montrant que les projections GABAergiques/CRH BLA-NAc sont impliqués dans la diminution de l'attractivité des récompenses après stress (Birnie *et al.*, 2023).

De plus, il semble que le circuit mPFC-PAG soit inhibé après un stress de défaite sociale, et que l'inhibition chémogénétique de cette connexion reproduise l'évitement social induit par ce stress. Ceci coïncide également avec une augmentation de l'activité de la PAG, montrant que les connexions glutamatergiques depuis le mPFC doivent en conditions physiologiques augmenter le tonus inhibiteur sur les neurones glutamatergiques de la PAG, et qu'un stress est capable de lever cette inhibition (Franklin *et al.*, 2017).

Septum latéral

De par ses connexions anatomiques avec de multiples structures intégratrices et effectrices, ainsi que sa sensibilité à l'OT, le LS est susceptible de jouer un rôle important dans l'évitement social dû au stress.

Et en effet, les souris généralisant leur évitement social après un stress de défaite sociale montrent une réactivité accrue des neurones à neurotensine du LS lors d'une interaction sociale non agressive, et la manipulation optogénétique et chémogénétique de ces neurones rétablit un comportement social normal (Li *et al.*, 2023). Cela semble être dû en partie au système OT puisqu'un stress social induit une augmentation de l'expression du gène de l'OTR dans le LS (et la MeA ; Litvin *et al.*, 2011) tout comme un conditionnement de peur social (chocs électriques associés à l'investigation d'un congénère) qui engendre une activation accrue des OTR dans le LS (ainsi que la CeA, le DG et le CA1 ; Zoicas *et al.*, 2014). Une autre étude a montré que la présence des OTR dans le LS était indispensable à l'augmentation de l'anxiété suite au stress social, les souris dont l'expression de l'OTR avait été abolie dans le LS ne présentant plus de *freezing* augmenté suite au stress (Guzmán *et al.*, 2013). La CORT semble également avoir un rôle, puisqu'un blocage des GR du LS module l'adaptation au stress dans un paradigme de nage forcée (Singewald *et al.*, 2011)

Comme indiqué précédemment, le LS reçoit par ailleurs d'importantes afférences depuis la région dCA2, régulant le comportement agressif, mais également des afférences depuis le mPFC, le cortex entorhinal et l'amygdale (Besnard et Leroy, 2022). Les afférences hippocampiques du DG dorsal vers le LS sont également importantes dans l'altération de la sociabilité par le stress chez la souris mâle. En effet, l'inactivation chémogénétique des afférences du DG vers le LS restaure les déficits de sociabilité chez les mâles. De plus, ces connexions semblent être sensibles à l'OT, l'inactivation chémogénétique des interneurones OTR du DG restaurant également les déficits de sociabilité (Meyer *et al.*, 2020).

Hypothalamus ventro-médial et BNST

Un stress de défaite sociale induit également un évitement spécifique de l'agresseur, qui lui semble être dépendant de l'OT et du VMHvl. Ainsi, les neurones à OT du SON projetant sur le VMHvl sont intensément activés pendant une agression, mais également en réponse à la perception de l'agresseur après le stress (Osakada *et al.*, 2024). De plus, une activation optogénétique des cellules à OTR du VMHvl suffit à induire un évitement social généralisé ainsi qu'une élévation de la peur. Une inhibition chémogénétique des cellules à OTR du VMHvl, à l'inverse, diminue nettement l'évitement de l'agresseur suite au stress social (Osakada *et al.*, 2024). Enfin, l'étude a pu montrer que l'activation des OTR potentialisait la plasticité des synapses amygdale postérieure-VMHvl, projections importantes pour la régulation du comportement agressif (Yamaguchi *et al.*, 2020)). La BNST, une région reliée au VMHvl, semble également importante dans le développement de l'évitement social après un stress social. En particulier, une délétion des OTR dans la BNST empêche le développement de l'évitement social après le stress (Duque-Wilckens *et al.*, 2018 ; Duque-Wilckens *et al.*, 2020). La signalisation CRH pourrait également être impliquée, en particulier via ses récepteurs CRHR1, puisque l'administration chronique d'un agoniste CRHR1 dans la BNST provoque des déficits d'interaction sociale chez le rat (Lee *et al.*, 2008).

Le VMHvl projette sur la PAG, permettant l'exécution de l'évitement social, l'inactivation du circuit VMHvl-PAG abolissant l'évitement des agresseurs suite au stress (Silva *et al.*, 2013).

Région hippocampique CA2 dorsale

Quelle est la place de l'aire CA2 dorsale au sein de ces nombreux systèmes ? A notre connaissance, deux études récentes se sont penchées sur le rôle du dCA2 dans l'évitement social lié au stress.

Selon la première étude, une exposition de rats juvéniles à 3 jours de stress différents chaque jour (la nage forcée, la plateforme surélevée et enfin la contention) induit ultérieurement un évitement social lors d'un test de sociabilité avec un individu nouveau (Raghuraman *et al.*, 2023). De plus, lors d'un test évaluant la SRM 24h et 7 jours après la familiarisation, on remarque (à l'inverse des individus contrôles) un évitement de l'individu nouveau au profit du familier. Ce stress juvénile engendre également des altérations de la plasticité du dCA2 avec une LTP LEC-CA2 perturbée mais une LTP CA3-CA2 favorisée (Raghuraman *et al.*, 2023). Ceci suggère que la néophobie sociale induite par un stress s'accompagne de changement de plasticité synaptique au niveau du dCA2.

Dans la seconde étude, les autrices et auteurs montrent qu'une inhibition chémogénétique des NPs de dCA2 pendant un stress de défaite sociale exacerbe le jour suivant le niveau d'évitement social. De plus, des expériences d'électrophysiologie *ex vivo* et de traçage neuronal révèlent un circuit dans lequel les NPs de dCA2 se connectent aux NPs de vCA1 qui, à leur tour, projettent vers le mPFC (à la fois IL et PL) et l'ACC. Il est également apparu que les souris susceptibles suite au stress (donc évitant fortement les interactions sociales) présentaient une réduction significative de l'activité du vCA1 et des régions corticolimbiques au cours d'une tâche d'investigation sociale 24 heures après le stress social (Radzicki *et al.*, 2024).

Il apparaît donc que le dCA2, via ses connections au vCA1 aux régions corticolimbiques, puisse exercer un rôle suppresseur de l'évitement social dû au stress. En outre, si les connexions dCA2-LS n'ont pas encore été investiguées elles semblent être un autre bon candidat dans la modulation de ce comportement. De même, il reste à déterminer quels sont les effecteurs du stress impliqués dans ces comportements, mais l'OT et l'AVP semblent être de bons candidats,

la dCA2 étant particulièrement enrichie en OTR et en V1bR. L'action de la CORT mérite également d'être investiguée, les MR régulant fortement le dCA2.

3.3.2 Effets du stress sur la mémoire sociale

En plus des effets bien établis sur la sociabilité, le stress peut affecter la mémoire sociale (Cordero et Sandi, 2007 ; Van Der Kooij et Sandi, 2012). Ce phénomène est en accord avec un nombre considérable de données montrant que les expériences émotionnelles, y compris le stress, peuvent affecter la formation de la mémoire au sens large (De Kloet *et al.*, 1999 ; Kim et Diamond, 2002 ; Donohue *et al.*, 2006 ; Luksys et Sandi, 2011 ; Gagnon *et al.*, 2019 ; Torrasi *et al.*, 2023 ; Heinbockel *et al.*, 2024). En particulier, l'isolement social, chronique ou même aigu (24h), perturbe la mémoire sociale sans affecter la sociabilité (Kogan *et al.*, 2000 ; Leser et Wagner, 2015 ; Park *et al.*, 2021).

Cependant, la mémoire sociale étant souvent testée en laboratoire par des mesures de néophilie sociale (voir 2.1.2.4) et il est ardu de savoir si le stress perturbe la mémoire sociale ou bien induit seulement une néophobie sociale. Et pour cause, le stress semble au contraire améliorer la mémoire sociale dans certains paradigmes.

Chez le rat, il a pu par exemple être montré que l'exposition à un stress non social (des chocs électriques) avant la rencontre entre deux mâles adultes modifiait la hiérarchie sociale mais potentialisait la rétention de cette hiérarchie. En effet, le mâle stressé adoptait systématiquement le statut subordonné, et était automatiquement à nouveau subordonné lorsqu'il était remis en contact avec son congénère jusqu'à 7 jours plus tard (alors que cette mémoire est normalement conservée seulement 2 jours) (Cordero et Sandi, 2007). La potentialisation de la mémoire de la hiérarchie sociale par le stress s'est accompagnée de changements dans l'expression des OTR dans le MeA de l'individu stressé après l'interaction sociale (Timmer *et al.*, 2011). De nombreuses recherches ont également mis en évidence l'important rôle modulateur de la CORT dans la consolidation de la mémoire des expériences émotionnellement stimulantes (de Kloet *et al.*, 1999, 2005 ; de Kloet, 2000 ; Joëls, 2006 ; Roozendaal, 2000 ; Sandi et Pinelo-Nava, 2007 ; de Quervain *et al.*, 2009). La CORT est également impliquée dans la potentialisation de la mémoire hiérarchique mais cette fois-ci chez l'animal dominant. En effet, lorsque la CORT est injectée à l'animal dominant (mais pas soumis) après la première interaction sociale, un maintien à long terme de la hiérarchie est observé une semaine plus tard (Timmer et Sandi, 2010).

De même, un stress de défaite sociale sur des rates adultes augmente la rétention de la mémoire de rats juvéniles jusqu'à 2h (Penka *et al.*, 2004). La CRH est impliquée dans ce phénomène puisque l'administration d'un antagoniste des récepteurs du CRF avant la première exposition au juvénile altère la rétention des femelles.

3.3.3 Effets du stress sur la nouveauté sociale

Bien que le stress ait été montré comme améliorant la rétention de la mémoire sociale dans certains paradigmes, d'autres ont montré que le stress la perturbait fortement. Afin de concilier ces deux observations, certains auteurs parlent de perturbation de la néophilie sociale (ou bien de néophobie sociale) plutôt que de mémoire sociale (Bagosi *et al.*, 2023). Le stress aurait donc tendance à diminuer les interactions avec les inconnus, mais moins, voire pas du tout affecter les interactions avec les congénères familiers.

Chez le rongeur, de nombreuses études ont montré qu'un stress affectait la néophilie sociale. Un stress post-natal chez le rat (provoqué par une séparation maternelle de 3h par jour au cours des

deux premières semaines de vie) induit une absence de préférence entre un individu nouveau et familier après un ITI de 1h à l'âge adulte (Lukas *et al.*, 2010). Ce trouble s'est accompagné d'une absence de libération d'AVP dans le LS qui est normalement caractéristique de la mémoire/discrimination sociale chez les rats adultes (Lukas *et al.*, 2010). En outre, une étude récente a pu montrer que l'absence de néophilie sociale suite à un stress de contention était sous-tendue par la libération accrue d'OT dans le PVN (Zhan *et al.*, 2024).

Le système CRH est également potentiellement impliqué dans ces changements de néophilie sociale dus au stress. Ainsi, les souris transgéniques surexprimant la CRH présentent une meilleure reconnaissance sociale à long terme ainsi qu'une sociabilité accrue (Kasahara *et al.*, 2011). Il semble en particulier que la signalisation CRH dans les projections du mPFC au dLS soit importante dans la néophilie sociale. En effet, la libération de CRH dans le dLS depuis le PFC diminue l'investigation de souris familières sans modifier l'investigation de souris nouvelles. La maturation de ce circuit semble d'ailleurs cruciale dans l'acquisition de la néophilie sociale au cours du développement (De León Reyes *et al.*, 2023). Dans la MeA, la CRH semble également promouvoir la néophilie via son action sur les CRHR2. Une délétion des CRHR2 dans la MeA peut en effet bloquer la néophilie sociale, et l'activation pharmacologique des CRHR2 de la MeA augmente la préférence pour les souris nouvelles comparées aux camarades de cages (Shemesh *et al.*, 2016). A l'inverse, une injection intra-cérébroventriculaire de CRH ou d'agoniste spécifique des CRHR1 provoque une diminution de l'investigation de femelles inconnues chez le mâle mais sans diminuer l'investigation de femelles connues (Bagosi *et al.*, 2017).

Conclusion du Chapitre 3

Les comportements sociaux peuvent être drastiquement modulés par différents paradigmes d'induction de stress, à la fois sociaux et non sociaux, et ce à différentes étapes de la vie du rongeur. Il semble que les effecteurs moléculaires du stress (CRH, CORT, OT et AVP) soient impliqués dans cette modulation et ce par le biais de l'action sur de nombreuses régions impliquées à plusieurs étapes importantes dans la fonction sociale. En outre, l'action de ces acteurs moléculaires semble ambivalente, promouvant les comportements prosociaux dans certaines régions cérébrales et certains contextes tout en diminuant le comportement anxieux, et induisant un comportement anti-social voire agressif dans d'autres. Par exemple, l'OT agissant dans le NAc et la VTA facilitent la récompense sociale et le comportement d'approche, mais dans les contextes sociaux aversifs, l'OT agit dans la BNST, le VMH et le LS entre autres pour induire l'évitement d'individus potentiellement dangereux.

Le stress semble également avoir une action ambivalente sur la mémoire sociale, certaines études montrant une amélioration de celle-ci et d'autres une détérioration. Concernant l'évitement social induit par le stress, celui-ci est systématiquement testé par une interaction avec un congénère inconnu ou un agresseur, et non pas avec un congénère de cage. Il est donc possible que le stress n'induisse non pas une aversion sociale généralisée mais plutôt une néophobie sociale qui coïnciderait avec certains déficits observés dans les tests de discrimination sociale. Les informations sociales étant intégrées par l'hippocampe avant d'être relayées à des régions émotionnelles et effectrices, et le dCA2 comme le vCA1 ayant un rôle modulateur de l'évitement social dû au stress, ces régions sont potentiellement impliquées dans l'évitement social en fonction de la familiarité du congénère.

Nous aborderons dans le dernier chapitre un modèle pathologique qui nous permettra d'éclairer ce dernier point : le modèle d'obésité juvénile induite par la diète. Ce modèle a en effet été montré comme induisant des déficits mnésiques sociaux mais également des perturbations

hippocampiques qui pourraient relever de la signalisation ocytocinergique et ainsi affecter particulièrement la régions CA2 dorsale.

Chapitre 4 Les effets de l'alimentation obésogène précoce sur les fonctions mnésiques, émotionnelles et sociales.

4.1 Obésité juvénile et co-morbidités

4.1.1 Epidémiologie

Le surpoids et l'obésité sont des problèmes de santé publique qui touchent près de 52 % de la population mondiale adulte. En raison de l'abondance d'aliments à forte densité énergétique et d'un mode de vie de plus en plus sédentaire, la prévalence mondiale du surpoids et de l'obésité a également augmenté chez les enfants et les adolescents âgés de 5 à 19 ans de façon spectaculaire, passant de 8 % en 1990 à 20 % en 2022 selon les statistiques de l'OMS (Murray *et al.*, 2020 ; Okunogbe *et al.*, 2022).

Les causes de l'obésité sont nombreuses et multifactorielles, mais la principale cause est un déséquilibre énergétique entre les calories consommées et celles dépensées. En effet, suite aux changements sociaux, économiques et culturels vécus par les populations du monde entier, les habitudes alimentaires ont évolué vers une plus grande consommation d'aliments hypercaloriques, riches en lipides saturés et en sucres, souvent raffinés. Le mode de vie actuel favorise notamment la consommation de repas rapides ainsi que la consommation d'aliments hautement énergétiques entre les repas (Jaworowska *et al.*, 2013). Cette augmentation de consommation calorique s'accompagne d'une hausse de la sédentarité au niveau mondial: selon l'OMS, 80% des adolescents et 27% des adultes ne présentaient pas un niveau d'activité physique suffisant en 2022 (World Health Organization, 2022). C'est la combinaison de ces deux facteurs (apports énergétiques élevés et dépenses énergétiques faibles) qui est responsable du déséquilibre énergétique et conduit à terme au surpoids et à l'obésité (Romieu *et al.*, 2017). Enfin, les personnes obèses ont un phénotype alimentaire différent de celui des non-obèses, et souvent un comportement plus impulsif vis-à-vis de la nourriture, et ce depuis leur plus jeune âge. Ce comportement alimentaire entraîne une prise de poids continue chez ces personnes (Nederkoorn *et al.*, 2006 ; Thomas *et al.*, 2013 ; Giel *et al.*, 2017).

Le surpoids et l'obésité sont le cinquième facteur de risque de décès dans le monde, responsables de 2,8 millions de décès par an selon l'OMS (Flegal *et al.*, 2013 ; Speakman, 2020). Et pour cause, ils représentent un facteur de risque pour le développement de nombreuses comorbidités délétères pour le fonctionnement corporel « périphérique » (maladies cardiovasculaires, cancers, maladies métaboliques et maladies musculo-squelettiques), mais également cérébral (maladie d'Alzheimer, dépression) (Pulgarón, 2013 ; Kumar et Kelly, 2017 ; Blüher, 2019). Le surpoids et l'obésité, en particulier chez les jeunes, ont également pu être lié à des déficits cognitifs et émotionnels qui ont pu être répliqués depuis des dizaines d'années dans des modèles pré-cliniques.

4.1.2 Etudier les comorbidités : les modèles pré-cliniques

De nombreux modèles d'obésité ont été utilisés chez les rongeurs pour étudier les altérations corporelles et cérébrales ayant lieu au cours de la progression de l'obésité. Elles comprennent diverses approches (aliments riches en graisses et/ou en sucres, modèles génétiques, modèles pharmacologiques) et produisent, à des degrés divers, des altérations du métabolisme énergétique ressemblant à celles que l'on trouve chez les patients obèses. Par exemple, les aliments (aussi appelés régimes) riches en énergie augmentent sensiblement le poids corporel et l'adiposité, et induisent un phénotype prédiabétique (hyperglycémie, hyperinsulinémie,

résistance à l'insuline, intolérance au glucose) ainsi qu'une dérégulation hormonale, des adaptations neuropeptidergiques hypothalamiques et une inflammation à bas bruit (Buettner *et al.*, 2007 ; Hariri et Thibault, 2010 ; Pandit *et al.*, 2012 ; Preguiça *et al.*, 2020). Au niveau de la prise alimentaire, les études disponibles montrent que les rongeurs à qui l'on donne le libre choix de consommer un régime à haute teneur énergétique présentent généralement une hyperphagie, un comportement de grignotage et une augmentation des comportements motivés par la nourriture, ce qui entraîne une accélération des altérations comportementales et métaboliques similaires à celles observées dans l'obésité humaine (La Fleur *et al.*, 2007 ; La Fleur *et al.*, 2011 ; Apolzan et Harris, 2012 ; Harris et Apolzan, 2012 ; Ahmed *et al.*, 2019).

Deux régimes riches en graisses (ou *high-fat diet* HFD) sont utilisés dans la grande majorité des études sur les rongeurs, avec généralement 45 % ou 60 % de kcal provenant des graisses (majoritairement des lipides saturés d'origine animale type saindoux) (Speakman, 2019), contre 10% des calories provenant des graisses dans l'alimentation standard des souris. Étant donné que l'apport total en graisses actuellement recommandé pour les humains adultes varie de 20 à 30 % (Trumbo *et al.*, 2002) et que les régimes occidentaux moyens contiennent de 30 à 45 % de kcal provenant des graisses (Eilander *et al.*, 2015 ; Speakman, 2019), l'utilisation de HFD pour rongeurs contenant 45 % de kcal provenant des graisses semble être le régime le plus approprié d'un point de vue translationnel. Ces deux régimes contiennent également une proportion accrue de sucres simples (20 % et 10 % de sucrose pour les régimes à 45 % et 60 % de kcal provenant de lipides, respectivement) par rapport aux régimes murins ordinaires, imitant ainsi les apports nutritionnels riches en graisses saturées et en sucres simples des régimes occidentaux (ces régimes sont d'ailleurs parfois appelés « *Western diet* »).

Afin de rester pertinents, nous nous concentrerons dans ce chapitre sur les conséquences des HFD et parfois d'autres modèles d'obésité induits par l'alimentation, mais pas sur les modèles génétiques d'obésité. Nous expliciterons le type, la durée des régimes et la période du développement où démarrent les régimes, car ce sont comme nous allons le voir des facteurs critiques qui peuvent influencer les résultats. La période juvénile semble être particulièrement sensible à l'alimentation car, comme nous allons le voir dans la partie suivante, c'est une importante période de maturation cérébrale.

4.2 L'adolescence, une période sensible

4.2.1 Définition de l'adolescence

Chez l'humain

L'adolescence commence à la puberté, vers l'âge de 10-12 ans, et se termine vers 20-25 ans. En plus d'être caractérisée par une période de maturation sexuelle, c'est également une période d'apprentissage, d'adaptation sociale et de maturation neurobiologique dynamique (Spear, 2000). Des altérations structurelles et fonctionnelles substantielles se produisent en effet dans le cerveau au cours de cette période, en particulier dans les processus cognitifs (Larsen et Luna, 2018 ; Bitzenhofer *et al.*, 2021), sociaux (Somerville, 2013 ; Van Kerkhof *et al.*, 2013) et émotionnels (Gee *et al.*, 2018). Chez l'humain, les premiers changements comportementaux typiques de l'adolescence apparaissent vers l'âge de 10 ans, accompagnés d'une maturation de différentes structures cérébrales, et se poursuivent et s'amplifient jusqu'à 20 ans, (voire 25 ans chez les garçons) (Crews *et al.*, 2007).

Chez le rongeur

L'adolescence a longtemps été considérée comme une période de développement spécifique à l'humain (Bogin, 1994) et, jusqu'à récemment, la majorité des études sur les rongeurs considéraient les animaux comme adultes à partir du sevrage. Il est maintenant admis que tous les mammifères ont un stade de développement qui ressemble à l'adolescence humaine, caractérisée par la puberté, donc une maturation sexuelle, une croissance physique importante ainsi que par de multiples changements comportementaux et neurobiologiques similaires à ceux observés chez l'humain. Ainsi, on observe chez les jeunes animaux une augmentation des comportements sociaux, de prise de risque et de recherche de nouveauté (Spear, 2000). La durée de l'adolescence, et plus précisément les âges auxquels elle commence et se termine, est cependant complexe à définir et on trouve des divergences plus ou moins grandes selon les études concernant la période de l'adolescence chez les rongeurs. Pour certaines l'adolescence se situerait entre les jours postnataux 28 à 45 (période de maturation sexuelle). Cependant, il est largement admis que l'adolescence englobe une période plus large (correspondant également à la maturation cérébrale et comportementale), allant du sevrage à l'âge adulte, donc de la 3^{ème} à la 9^{ème} semaine postnatale (soit 21 à 60 jours postnataux) (Spear, 2000 ; Andersen, 2003 ; Tirelli *et al.*, 2003 ; Dutta et Sengupta, 2016).

4.2.2 Maturation cérébrale pendant le développement

Maturation globale du cerveau

L'enfance est le théâtre d'une surproduction impressionnante de neurones dans le cerveau. Cette surproduction est suivie d'une élimination compétitive, ou "élagage", au cours de laquelle les neurones qui n'ont pas réussi à s'intégrer dans le réseau sont éliminés. Cette procédure de développement en deux étapes se retrouve dans le système nerveux central de la plupart des mammifères, en particulier chez l'humain, les primates non-humains et les rongeurs. Le phénomène d'élagage est très critique pendant l'adolescence, et conduit à une perte d'environ 50 % des neurones dans certaines zones du cerveau. Cette stratégie développementale de surproduction et d'élimination garantit l'établissement d'un réseau efficace, en éliminant les neurones non fonctionnels et les synapses n'ayant pas établi de connexions. Ceci est reflété par la diminution de l'utilisation de l'énergie cérébrale pendant l'adolescence (Spear, 2013).

Parallèlement à cette perte neuronale pendant l'adolescence, la vitesse de transfert des informations d'une région à l'autre augmente. Cela s'explique par une augmentation du diamètre des axones ainsi qu'une myélinisation accrue de ceux-ci (Spear, 2013), qui se poursuit jusqu'à l'âge adulte (le volume de substance blanche n'atteignant d'ailleurs son volume maximum qu'aux alentours de 30 ans (Bethlehem *et al.*, 2022)).

Maturation de l'hippocampe

Si les différentes sous-régions hippocampiques peuvent être distinguées dès la naissance, il est admis que la maturation de cette structure persiste jusqu'au début de l'âge adulte tant chez l'humain que chez les rongeurs (Lupien *et al.*, 2009). En effet, le volume de l'hippocampe atteint son maximum chez l'humain à l'âge de 10 ans (Uematsu *et al.*, 2012), mais la myélinisation de certaines régions et la neurogenèse hippocampique dans le DG persistent tout au long de la vie. Chez le rongeur, le niveau de neurogenèse du DG est plus élevé au début de l'adolescence (P30) qu'à l'âge adulte (He et Crews, 2007). De plus, si la neurogenèse hippocampique se traduit par une augmentation de 25 % du nombre total de neurones au cours des premières périodes de vie, le nombre total de neurones reste stable à l'âge adulte, ce qui implique que la neurogenèse adulte du DG compense juste la perte due à la mort neuronale (Cushman *et al.*, 2012). Enfin,

l'adolescence est une période importante d'élagage dans l'hippocampe, induisant une diminution de 25% des récepteurs NMDA dans les NPs. Au niveau fonctionnel, il semble en outre que l'activation de l'hippocampe par la nouveauté émerge au début de l'adolescence (P21-P30 chez le rat) (Spear, 2000), reflétant l'amélioration de la mémoire de type épisodique à cette période (Ghetti et Bunge, 2012 ; Miranda *et al.*, 2022 ; Ramsaran *et al.*, 2023).

En plus de ces changements au sein de l'hippocampe, la maturation des projections hippocampiques vers le PFC et le NAc a lieu à l'adolescence (Ghetti et Bunge, 2012 ; Caballero *et al.*, 2014 ; Davidow *et al.*, 2016 ; Zoratto *et al.*, 2018). Ces modifications du dialogue entre l'hippocampe et le PFC/NAc pourrait expliquer certaines modifications comportementales propres à l'adolescence (prise de risque augmentée, sensibilité accrue aux récompenses, remises en question des acquis).

La maturation cérébrale en général et hippocampique en particulier ayant cours pendant l'enfance et l'adolescence en font des périodes très vulnérables aux facteurs environnementaux, donc potentiellement à l'alimentation. Nous allons donc explorer dans les prochaines parties les effets d'une alimentation trop riche en lipides saturés et en sucre à l'adolescence sur la périphérie et le système nerveux central.

4.3 Effets périphériques de l'obésité

4.3.1 Inflammation

L'augmentation de l'apport calorique entraîne une expansion du tissu adipeux blanc, qui est responsable de la sécrétion de marqueurs inflammatoires. En effet, les adipocytes régulent l'énergie en permettant son stockage sous forme de triglycérides, ou sa libération sous forme d'acides gras. Pour ce faire, ils sécrètent différents composés appelés adipokines, dont la leptine, le TNF α et l'IL-6 (Ouchi *et al.*, 2011 ; Melo *et al.*, 2019). La sécrétion accrue d'adipokines par les adipocytes chez les individus obèses entraîne le recrutement et l'activation de macrophages qui sécrètent à leur tour des facteurs inflammatoires, intensifiant ainsi le processus inflammatoire (Miller et Spencer, 2014). En outre, les acides gras saturés consommés en excès conduisent également à une cascade inflammatoire par l'activation du récepteur au lipopolysaccharide (LPS) sur les cellules immunitaires (Fritsche, 2015). Les changements de régime alimentaire peuvent également accroître la perméabilité de l'intestin, ce qui engendre un niveau circulant plus élevé de LPS (Mohammad et Thiemermann, 2021). Tous ces événements conduisent au maintien d'une inflammation chronique systémique à bas bruit chez les patients et les animaux obèses (Reilly et Saltiel, 2017). Néanmoins cela implique une exposition prolongée au régime obésogène et 12 semaines de HFD 45% ne suffisent pas à augmenter les niveaux de cytokine pro-inflammatoires circulants (Boitard *et al.*, 2014).

4.3.2 Effets sur le microbiote intestinal

Une autre conséquence majeure des modifications du régime alimentaire et de l'obésité est l'altération du microbiome (Leigh et Morris, 2020) et nous avons pu montrer que la consommation de HFD 45% démarrant au sevrage et durant 12 semaines (donc couvrant l'adolescence) induisait une dysbiose intestinale (Biyong *et al.*, 2021). Il a même été démontré qu'un HFD à 60 % modifiait le microbiome plus tôt que d'autres paramètres métaboliques, tels que la sensibilité à l'insuline (Saiyasit *et al.*, 2020). Par ailleurs la dysbiose induite par la consommation à long terme d'HFD à 60% chez la souris adulte a été corrélée à leurs altérations de mémoire sociale (Wu *et al.*, 2023). De plus, ces changements de microbiote semblent être durables et ne sont pas annulés par un retour à une alimentation standard (Tsan *et al.*, 2022).

4.3.3 Effets métaboliques

Les HFD à 45 % et 60 % conduisent à des résultats métaboliques différents. En effet, chez les souris, un HFD à 45% augmente les niveaux de leptine, d'insuline et de cholestérol plasmatiques, et selon l'étude augmente ou non la glycémie et les niveaux de triglycérides (Boitard *et al.*, 2012 ; Valladolid-Acebes *et al.*, 2012 ; Lizarbe *et al.*, 2019 ; Patil *et al.*, 2021 ; N'Diaye *et al.*, 2024). Ces effets métaboliques semblent être similaires quel que soit le moment du début du régime (juvénile ou adulte) (Boitard *et al.*, 2012). En revanche, l'exposition pendant la même durée au HFD à 60 % entraîne les symptômes précédemment mentionnés mais également une hyperglycémie et hypertriglycéridémie (Tsai *et al.*, 2018 ; Lizarbe *et al.*, 2019 ; Li *et al.*, 2020 ; Zou *et al.*, 2022).

Par ailleurs la libération de niveaux élevés d'acides gras libres dans la circulation (suite à la lipolyse accrue des adipocytes engendrée par l'inflammation) conduit à une dyslipidémie. Celle-ci perturbe l'homéostasie métabolique car le dépôt de graisses dans le muscle et le pancréas favorise respectivement la résistance à l'insuline et le dysfonctionnement des cellules β (O'Brien *et al.*, 2017).

4.4 Conséquences cérébrales, cognitives et comportementales de l'obésité

Chez l'humain, il a été rapporté que l'obésité à l'âge adulte augmentait le risque d'apparition de troubles cognitifs (*mild cognitive impairments* MCI) et de maladies neurodégénératives à un âge plus avancé, avec des déficits notamment au niveau de l'attention, de la prise de décision mais également de la mémoire à long terme et de la mémoire de travail (Nilsson et Nilsson, 2009 ; Martin et Davidson, 2014). L'inflammation provoquée par l'obésité semble être au cœur de ces pathologies (Silva *et al.*, 2019 ; Le Thuc et García-Cáceres, 2024). L'obésité est également associée à des troubles de l'humeur, notamment l'anxiété et la dépression, particulièrement présents quand l'obésité évolue vers le syndrome métabolique (Fulton *et al.*, 2022) ou l'inflammation cérébrale (Melo *et al.*, 2019). Des nombreuses études en neuroimagerie ont en outre identifié des altérations structurelles chez les personnes obèses, l'un des résultats les plus consensuels étant la diminution du volume de la matière grise (Raji *et al.*, 2010 ; Bobb *et al.*, 2014 ; Hamer et Batty, 2019 ; Opel *et al.*, 2021), en particulier dans les régions corticales fronto-temporales (Opel *et al.*, 2021 ; Morys *et al.*, 2024).

Dans les modèles animaux, une alimentation riche en graisses saturées entraîne également des troubles cognitifs bien mieux caractérisés, les comportements dépendant de l'hippocampe étant les plus étudiés. Des effets sur les comportements anxieux et sociaux ont également été rapportés.

4.4.1 Effets de l'obésité sur la mémoire dépendante de l'hippocampe

4.4.1.1 Études cliniques

Chez l'humain, certaines études épidémiologiques rapportent une association entre l'indice de masse corporelle ou le rapport taille/hanches plus élevé et une mémoire épisodique moins performante (Gunstad *et al.*, 2006 ; Hartanto et Yong, 2018). Néanmoins d'autres études ne montrent aucune association entre les deux après correction pour des facteurs tels que le mode de vie, la catégorie socio-culturelle ou l'estime de soi (Knopman *et al.*, 2001 ; Gunstad *et al.*, 2008 ; Sabia *et al.*, 2009 ; Kanoski et Davidson, 2011).

Des études ont également évalué l'impact du régime alimentaire (chez des adultes de poids normal) sur la mémoire. Alors que l'augmentation de la prise alimentaire de lipides totaux ne

semble pas avoir d'impact sur la mémoire verbale à long terme ou la mémoire visuo-spatiale (Attuquayefio et Stevenson, 2015), la surconsommation plus élevée d'acides gras saturés a été associée à des déficits de mémoire dépendante de l'hippocampe (Francis et Stevenson, 2011) suggérant que les lipides saturés seraient plus susceptibles d'affecter ce type de mémoire. De plus, une étude récente a pu mettre en évidence une corrélation négative entre la consommation de graisse et de sucre et une tâche de mémoire spatiale (Yeomans *et al.*, 2023).

Chez le jeune, des études indiquent que l'obésité est associée à des déficits de mémoire dépendante de l'hippocampe. Ainsi, un indice de masse corporelle ou d'adiposité abdominale plus élevés ont été associés à des déficits de mémoire épisodique ou relationnelle chez les enfants, les adolescents (Nyaradi *et al.*, 2014 ; Khan *et al.*, 2015 ; Lynch *et al.*, 2021) et les jeunes adultes (Cheke *et al.*, 2016). Par ailleurs, chez de jeunes adolescents non obèses, une corrélation négative a été mise en évidence entre la consommation récente de lipides saturés (mais pas d'autres nutriments) et les performances de mémoire dépendante de l'hippocampe (Baym *et al.*, 2014) soulignant là encore le rôle potentiel de la surconsommation des lipides saturés dans les altérations des fonctions hippocampiques. De plus, il a été rapporté chez les enfants adolescents souffrant d'obésité un volume hippocampique réduit (Bauer *et al.*, 2015 ; Mestre *et al.*, 2017 ; Lynch *et al.*, 2021) ainsi qu'un engagement hippocampique réduit lors d'une tâche de mémoire, associé à de moins bonnes performances mnésiques (Pearce *et al.*, 2019).

Ces déficits de mémoire pourraient participer aux moins bonnes performances académiques des adolescents obèses (Øverby *et al.*, 2013 ; Nyaradi *et al.*, 2014). Néanmoins, le débat reste ouvert car certains facteurs comme le statut socio-économique, l'éducation parentale et l'activité physique influencent drastiquement le lien entre obésité et les performances scolaires et rendent difficile l'interprétation des résultats chez l'humain (pour revue : Santana *et al.*, 2017).

4.4.1.2 Études pré-cliniques

Mémoire spatiale et de reconnaissance d'objet

Si l'interprétation des études chez l'humain est ardue à cause de la présence de nombreux biais de confusion, ce n'est pas le cas chez le rongeur où les effets délétères des régimes HFD sur la mémoire ont été mis en évidence depuis des dizaines d'années. La première étude faisant état d'un lien entre diète riche en acides gras saturés consommée à l'adolescence et déficits de mémoire chez le rongeur date de 1990. Carol Greenwood et Gordon Winocur ont nourri des rats âgés de quatre semaines avec trois régimes différents : un régime riche en lipides saturés (40 % de kcal provenant du lard), un régime riche en acides gras poly-insaturés (40 % de kcal provenant d'huile de soja), et un régime standard (4,5 % de kcal provenant des graisses) pendant trois mois. Les rats ont ensuite été évalués sur trois tâches de mémoire spatiale différentes, et les rats soumis à un régime à base de lard ont obtenu les moins bonnes performances dans ces trois tâches (Greenwood et Winocur, 1990). Néanmoins il a fallu attendre une vingtaine d'années pour que les recherches reprennent sur ce sujet et étendent ces déficits mnésiques à d'autres types de mémoire, dont la mémoire sociale, tout en essayant d'élucider les potentiels mécanismes responsables de ces déficits.

Il a ainsi été rapporté, et répliqué à de nombreuses reprises et dans différents laboratoires, qu'un HFD, en particulier consommé à partir du sevrage, induisait des déficits de mémoire dépendante de l'hippocampe (pour revues : Kanoski et Davidson, 2011 ; Freeman *et al.*, 2014 ; Yeomans, 2017 ; López-Taboada *et al.*, 2020). En effet, les animaux nourris avec un HFD à l'adolescence se sont montrés dans de multiples études moins performants en **mémoire spatiale**, évaluée dans un test de localisation d'objet (OLM : Valladolid-Acebes *et al.*, 2013 ; Del Rio *et al.*, 2016 ; Khazen *et al.*,

2019 ; Glushchak *et al.*, 2021 ; Ribeiro *et al.*, 2023 ; Bakoyiannis *et al.*, 2024), de labyrinthe radial ou en Y (Almeida-Suhett *et al.*, 2017 ; De Souza *et al.*, 2019 ; Kanoski et Davidson, 2010) et en piscine de Morris (Boitard *et al.*, 2014 ; Sims-Robinson *et al.*, 2016). Ils présentaient également des déficits de **mémoire relationnelle** (Boitard *et al.*, 2012), **contextuelle** (N'Diaye *et al.*, 2024) ou de **reconnaissance d'objets**, en particulier à long-terme (ORM : Sims-Robinson *et al.*, 2016 ; De Souza *et al.*, 2019 ; Glushchak *et al.*, 2021 ; Naneix *et al.*, 2021 ; Janthakhin *et al.*, 2022 ; Ribeiro *et al.*, 2023 ; Bakoyiannis *et al.*, 2024). Certains de ces effets touchent la mémoire à long terme, mais pas à court terme, des animaux HFD (Boitard *et al.*, 2014 ; Boitard *et al.*, 2015 ; Naneix *et al.*, 2021) indiquant un effet sur la consolidation de la mémoire et soulignant donc la spécificité mnésique de ces effets. De plus, il semble que le retour à un régime standard à l'âge adulte puisse rétablir des performances mnésiques normales (Boitard *et al.*, 2016 ; Sal-Sarria *et al.*, 2024).

Par ailleurs certaines études ont comparé différentes périodes d'exposition au HFD afin de savoir si l'adolescence représentait une période particulièrement vulnérable aux effets du régime. Bien que les changements pondéraux et métaboliques soient similaires chez les rongeurs exposés au HFD précocement ou à l'âge adulte, les rongeurs exposés étant adultes ne présentent pas ou peu de déficiences mnésiques en comparaison de ceux exposés à l'adolescence (Boitard *et al.*, 2012 ; Valladolid-Acebes *et al.*, 2013 ; Boitard *et al.*, 2014 ; Klein *et al.*, 2016 ; Labouesse *et al.*, 2017 ; Khazen *et al.*, 2019 ; Glushchak *et al.*, 2021 ; Leyh *et al.*, 2021). Ceci démontre que l'adolescence est une période de vulnérabilité aux effets des régimes obésogènes sur la mémoire, comme l'ont examiné bon nombre de revues (Noble et Kanoski, 2016 ; Del Olmo et Ruiz-Gayo, 2018 ; Murray et Chen, 2019 ; Tsan *et al.*, 2021)

Mémoire sociale

Plus récemment, plusieurs équipes se sont intéressés aux effets du HFD sur un autre type de mémoire dépendant de l'hippocampe, la mémoire sociale. La majorité des études reportées au Tableau 1 a montré que la consommation de HFD engendrait des déficits de SRM dans un test en 3 chambres ou une de ses variantes, en particulier lorsque la consommation avait lieu à l'adolescence (Takase *et al.*, 2016 ; Reichelt *et al.*, 2019 ; Yaseen *et al.*, 2019 ; Hayashi *et al.*, 2020 ; Lietzau *et al.*, 2020 ; Zizza *et al.*, 2022 ; Wu *et al.*, 2023). De manière intéressante, il semble que ces déficits de mémoire sociale soient indépendants de l'obésité, puisque la consommation d'un HFD perturbe la mémoire sociale même sans induire d'obésité (Takase *et al.*, 2016 ; Yaseen *et al.*, 2019). De plus, une étude a rapporté des déficits de SRM après seulement une semaine d'un HFD 60 % démarrant moment au sevrage (Yaseen *et al.*, 2019). Cette étude est d'ailleurs la seule à avoir rapporté un déficit de SRM à long terme (24h). De manière importante, aucun déficit de sociabilité n'a été rapporté, une étude faisant même état d'une sociabilité augmentée chez les animaux HFD (Takase *et al.*, 2016).

Tableau 1 : Effets des régimes riches en lipides saturés et en sucres sur la mémoire sociale

Espèce, souche	Sexe	Régime	Age de début d'exposition	Durée de l'exposition	Effet sur la mémoire sociale	Tests utilisés	Conditions utilisées	Autres tests	Mécanismes biologiques étudiés	Référence
Souris C57Bl/6J	mâle	HFD 45% ad libitum ou isocalorique (sans obésité induite)	8 semaines	Au moins 5 semaines	↘	Discrimination sociale dans une seule arène, démonstrateurs en liberté	IT : 1h Familiarisation : 5min Démonstrateur : mâle	Sociabilité : ↗ Habituation/deshabituaton olfactive non sociale : ↘ EPM et tail suspension : OK	- Diminution du nombre d'interneurones à PV+ et de PNNs dans l'IL - Elevation du nombre de neurones co-exprimant les marqueurs PV et PNN dans le mPFC - Augmentation drastique du marquage cFos dans le mPFC	Takase et al., 2016
Rats Sprague Dawley	mâle	HFD 60% sucres) 2h par jour + régime standard	4 semaines	4 semaines	↘	Discrimination sociale dans une seule arène	IT : 10min Familiarisation : 5min Démonstrateur : non pré-désé	Sociabilité : OK	- Réduction du nombre d'OT dans le PFC - Injection de TGOT rétablit la SRM	Reichelt et al., 2019
Rats Sprague Dawley	mâle	HFD 60%	3 semaines (sevrage)	1 semaine	IT1 24h : ↘ IT1 5min : OK	Discrimination sociale dans une seule arène	IT : 5min ou 24h Familiarisation : 5min Démonstrateur : jeune mâle	Sociabilité : OK Olfaction sociale (intérêt pour une souris anesthésiée) : OK	- Réduction de l'expression OTR dans l'hippocampe - Une injection IP d'OT rétablit la SRM, l'ORM et l'OLM	Yaseen et al., 2019
Souris C57Bl/6J	mâle	HFD 60%	6 semaines	10 semaines	↘	Discrimination sociale en 3 chambres	IT : 10min Familiarisation : 10min Démonstrateur : mâle	Sociabilité : OK Habituation/deshabituaton olfactive non sociale : ↘ ORM et OLM : ↘	- Réduction de l'expression OTR dans l'hippocampe - Une injection IP d'OT rétablit la SRM, l'ORM et l'OLM	Hayashi et al., 2020
Souris C57Bl/6J	mâle	HFD : 54% de kcal des graisses, 16,9% des sucres raffinés	5 semaines	1 mois 3 mois 8 mois	OK OK OK	Discrimination olfactive sociale (block test)	IT : 24h Familiarisation : 10min (répétées sur 5 passages) Source odorante : block de bois placé dans la litière avec l'animal pendant 48h	Discrimination entre sa propre odeur et odeur nouvelle : OK Habituation à une odeur sociale : OK Temps de détection d'une odeur alimentaire : ↘ pour HFD et WD à partir de 3 mois	- Pas de différence de neurogénèse dans le MOB - Pas de différence d'activation cFos ni de population neuronale de le cortex piriforme	Lietzau et al., 2020
Souris C57Bl/6J	mâle	Western Diet : 43% de kcal des graisses, 34% sucres raffinés	5 semaines	1 mois 3 mois 8 mois	OK OK OK	Discrimination olfactive sociale (block test)	IT : 24h Familiarisation : 10min (répétées sur 5 passages) Source odorante : block de bois placé dans la litière avec l'animal pendant 48h	Discrimination entre sa propre odeur et odeur nouvelle : OK Habituation à une odeur sociale : OK Temps de détection d'une odeur alimentaire : ↘ pour HFD et WD à partir de 3 mois	- Diminution du taux cérébral de pCREB (facteur de plasticité neuronale) dans l'hippocampe, l'hippocampus, l'amygdale et le cortex cérébrale	Zizza et al., 2022
Hamsters dorés syriens (M. auratus)	mâle	HFD 60%	5 semaines	4 semaines	↘	Discrimination sociale en 3 chambres	IT : non pré-désé Familiarisation : 10min Démonstrateur : non pré-désé	Sociabilité : ↗ Dominance sociale (tube test) : ↗	- Changements de microbiote intestinal, niveau d'acides gras et neuroinflammation	Neto et al., 2023
Rats Wistar	mâle	Régime standard + régime "cafeteria"	17 semaines	20 semaines	↗	Habituation/deshabituaton en 5 phases	IT : 5min Familiarisation : 5min Démonstrateur : jeune mâle	Sociabilité : OK ORM et OLM : ↘ Extinction du conditionnement à la peur : ↘ Locomotion : OK	- Inflammation du système digestif et une perturbation du microbiote - Marqueurs inflammatoires augmentés dans l'hippocampe	Wu et al., 2023
Souris C57Bl/6J	mâle	HFD 60%	8 semaines	24 semaines	↘	Discrimination sociale en 3 chambres	IT : 0min Familiarisation : 5min Démonstrateur : pas d'infos	Sociabilité : OK ORM et OLM : ↘ Extinction du conditionnement à la peur : ↘ Locomotion : OK	- Augmentation du niveau de glutamate présynaptique dans l'hippocampe et des niveaux de fractalkine (un facteur de neuroprotection)	Ribeiro et al., 2023

Il semble que le type de régime obésogène puisse influencer les effets sur la SRM. En effet si la majorité des études montrant des déficits de SRM a utilisé le HFD « classique » (60% de lipides saturés), deux études récentes ayant utilisé des régimes différents ne rapportent aucun effet délétère sur la SRM. La première utilise un HFD avec une source lipidique (beurre) différente des autres et ne voit aucun effet du régime sur la SRM (Ribeiro *et al.*, 2023). L'autre étude utilise un régime de type « cafétéria » qui a même pu améliorer les performances de SRM dans un paradigme d'habituation-déshabituaiton (Neto *et al.*, 2023). Cependant, le régime « cafétéria » consiste en une distribution alternée de différents types d'aliments certes très riches en gras et en sucre, mais qui fournissent un enrichissement environnemental, ce qui a été montré comme susceptible d'améliorer les capacités cognitives (Simpson et Kelly, 2011). Ce plus, l'exposition au HFD dans cette étude a débuté lorsque les rats étaient âgés de 17 semaines, tandis qu'elle débutait entre 3 et 8 semaines d'âge dans les autres études (Tableau 1).

Même s'il reste à déterminer de quelle manière les régimes obésogènes influencent la SRM, la majorité de ces études indique qu'un HFD à l'adolescence provoque des déficits de SRM. Ces études donnent également des pistes quant aux mécanismes potentiellement impliqués dans ces désordres, que nous allons aborder en 4.5.

4.4.2 Effets de l'obésité sur la régulation émotionnelle

Nous allons nous intéresser dans la partie expérimentale de cette thèse aux potentiels effets d'un régime HFD sur l'interaction entre stress et fonction sociale, abordée au chapitre précédent. Il est donc important de discuter des effets de l'obésité et des régimes obésogènes sur les comportements anxiodépressifs ainsi que la réactivité au stress.

Une large littérature lie l'obésité avec des désordres neuropsychiatriques, en particulier des désordres dépressifs et anxieux, même chez les plus jeunes (Kalarchian et Marcus, 2012 ; Russell et Lightman, 2019 ; Förster *et al.*, 2023 ; Galler *et al.*, 2024). Sur les modèles animaux, le HFD augmente les comportements de type anxieux et dépressifs lorsque l'exposition au régime HFD débute à l'âge adulte (pour revue : Fulton *et al.*, 2022), mais les effets de la consommation péri-adolescente d'un HFD sur les comportements de type anxieux et dépressifs sont moins clairs. Quelques études tendent à montrer qu'une consommation de HFD de la 4^e à la 8^e semaine de vie chez la souris augmente les comportements dépressifs et anxieux (Yao *et al.*, 2024). Cependant, beaucoup d'études ne rapportent pas d'effets d'un HFD à l'adolescence sur les comportements anxieux et dépressifs, malgré un effet clair sur la mémoire dépendante de l'hippocampe (Boitard *et al.*, 2015 ; Takase *et al.*, 2016 ; Tsan *et al.*, 2022 ; Bakoyiannis *et al.*, 2024). A l'inverse même, la consommation d'un HFD à l'adolescence annulerait les effets anxiogènes d'un stress post-natal ou d'un stress de défaite sociale à l'âge adulte (Maniam *et al.*, 2016). Le HFD semble pouvoir affecter les comportements de type anxieux et dépressifs lorsqu'il induit une forte obésité et donc des altérations métaboliques prononcées (surpoids > 20 % ; Fulton *et al.*, 2022 ; Hryhorczuk *et al.*, 2017) ce qui est plus facilement obtenu lorsque l'exposition au régime HFD commence à l'âge adulte (poids stabilisé) qu'au sevrage (pleine croissance).

Un autre aspect de la régulation émotionnelle réside dans le retrait social suite à un stress (Sandi et Haller, 2015 ; voir Chapitre 3). Alors que certaines études n'ont rapporté aucun effet de la consommation de HFD sur l'évitement social induit par un stress de défaite sociale lorsque le régime est consommé avant le stress (Finger *et al.*, 2011 ; Eudave *et al.*, 2018), la prise de HFD pendant les 10 jours de stress de défaite sociale empêche l'évitement social (Otsuka *et al.*, 2019). Ceci renvoie à l'effet potentiellement reconfortant d'un aliment hautement palatable (comfort food) mais également à un effet qui pourrait dépendre de la leptine (dont la libération est

augmentée chez les HFD, voir 4.5.2) puisqu'une étude récente a montré que l'administration de leptine annulait l'évitement social induit par un stress chronique chez la souris adolescente (Lei *et al.*, 2022). En outre, la leptine semble être particulièrement impliquée dans les désordres mnésiques dû à une consommation de HFD et fera l'objet d'un développement en 4.5.2.

4.5 Mécanismes impliqués dans les effets cognitifs et émotionnels d'un régime obésogène

Les effets cognitifs et émotionnels d'un régime obésogène sont multifactoriels, et certains d'entre eux ont été investigués au cours des dernières années. Nous nous concentrerons ici tout d'abord sur l'inflammation et l'altération de la signalisation métabolique provoquées par l'obésité, car elles semblent être à l'origine de nombreux mécanismes impliqués dans les effets cérébraux en aval. Nous aborderons également les altérations hippocampiques, puis nous nous concentrerons sur trois systèmes particulièrement liés à la région CA2 de l'hippocampe et donc à la fonction sociale mais également au stress : les systèmes endocannabinoïde, glucocorticoïde et ocytocinergique.

4.5.1 Inflammation

Dysbiose digestive et inflammation gastro-entérique

Bien que les transplantations fécales chez l'humain se soient révélées bénéfiques pour la perte de poids, l'effet des changements de microbiote intestinal sur la cognition n'est pas aussi facile à étudier cliniquement (Leigh et Morris, 2020). Toutefois, chez le rongeur, il est apparu que les déficits de mémoire dépendante de l'hippocampe induits par un HFD à 60 % ou un régime « cafétéria » pouvaient être annulés par une administration de probiotiques ou prébiotiques (Beilharz *et al.*, 2018 ; Chunchai *et al.*, 2018 ; Yang *et al.*, 2019 ; De Paiva *et al.*, 2023). Une de ces études montre aussi une restauration de la plasticité hippocampique (Yang *et al.*, 2019).

Les effets d'une dysbiose intestinale peuvent être multiples. Un HFD à 60 % a été montré comme favorisant ou diminuant certaines bactéries intestinales, dont la présence a pu être corrélée à des problèmes de reconnaissance sociale (Yang *et al.*, 2019 ; Wu *et al.*, 2023). De plus, comme évoqué en 4.3, les altérations du microbiote intestinal peuvent également renforcer l'inflammation systémique, et indirectement l'inflammation cérébrale (Chunchai *et al.*, 2018). En outre, un intérêt croissant est porté sur les connections neuronales entre le système digestif et le cerveau via le nerf vague et leurs liens avec le comportement social. Une étude a par exemple montré que les altérations du comportement social induit par un HFD périnatal et dans un modèle de trouble du spectre autistique pouvaient être bloquées par un traitement probiotique et que cette restauration semblait dépendre des afférences vagales vers le cerveau (Sgritta *et al.*, 2019). De plus, compte-tenu du rôle modulateur du nerf vague sur les fonctions mnésiques hippocampiques (Décarie-Spain *et al.*, 2024), il est fort probable que le nerf vague joue un rôle important dans les dérégulations sociales et émotionnelles liées à l'obésité.

Inflammation hypothalamique

Certaines parties de l'hypothalamus étant dépourvues d'une barrière hémato-encéphalique efficace, les premières études sur la neuroinflammation se sont largement concentrées sur cette région et il a rapidement été démontré que les régimes obésogènes entraînaient une neuroinflammation hypothalamique assez précoce. Ce phénomène peut en effet se produire en l'espace de quelques jours de consommation de HFD 60 % (Thaler *et al.*, 2012), ce qui suggère que le régime (et non l'obésité en tant que telle) est la cause de l'inflammation. Corroborant cela,

il a été montré que cette inflammation hypothalamique semblait être d'autant plus forte que l'alimentation était riche en graisses saturées (Maric *et al.*, 2014), et que l'injection intracérébroventriculaire d'acides gras saturés était suffisante pour induire une inflammation hypothalamique (Milanski *et al.*, 2009). En effet, il semble que les acides gras saturés passent directement dans l'hypothalamus en activant TLR4, produisant ainsi une réponse inflammatoire (Maric *et al.*, 2014). De même, l'inflammation systémique causée par l'obésité (voir 4.3) peut infiltrer l'hypothalamus via des facteurs inflammatoires, et ainsi activer la microglie cérébrale (Spencer *et al.*, 2017).

En outre, cette région étant le siège de la production de l'OT et fournissant de denses afférences au CA2 (par le PVN et le SuM), l'inflammation hypothalamique est très susceptible d'être impliquée dans les désordres socio-mnésiques observés chez les rongeurs obèses.

Inflammation hippocampique

Plusieurs études ont rapporté une inflammation accrue de l'hippocampe après un HFD. Notre équipe a montré que si aucune inflammation basale n'était visible après 12 semaines de HFD 45%, un challenge immunitaire (injection de LPS) induisait une plus forte augmentation de l'expression de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β et TNF-alpha) dans l'hippocampe chez les souris nourries avec un HFD à l'adolescence (mais pas à l'âge adulte) (Boitard *et al.*, 2014). De plus, cette réaction inflammatoire exacerbée était associée à un déficit de mémoire spatiale (Boitard *et al.*, 2014). L'expression élevée de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β ou IL-6) a également été retrouvée dans l'hippocampe de souris HFD dans d'autres études (Almeida-Suhett *et al.*, 2017 ; De Souza *et al.*, 2019). La consommation de HFD a également été associée à une gliose astrocytaires (Almeida-Suhett *et al.*, 2017 ; De Paula *et al.*, 2021) et microgliale (De Luca *et al.*, 2016 ; Yao *et al.*, 2024). Enfin, plusieurs études ont également montré que le HFD était associée au stress oxydatif dans plusieurs régions du cerveau, y compris l'hippocampe (Stranahan *et al.*, 2011 ; Freeman *et al.*, 2013). En effet, l'inflammation va souvent de pair avec le stress oxydatif, car les cellules immunitaires activées génèrent de grandes quantités de ROS (ou *reactive oxygen species*), qui à leur tour activent la production de cytokines pro-inflammatoires. Le stress oxydatif peut lui conduire à l'oxydation des protéines et des lipides, à des lésions de l'ADN et des neurones, et finalement à la mort cellulaire (Tan et Norhaizan, 2019).

La plupart de ces études ont pu associer l'inflammation hippocampique avec des déficits de mémoire dépendante de l'hippocampe (Lu *et al.*, 2011 ; Boitard *et al.*, 2014 ; De Luca *et al.*, 2016 ; De Paula *et al.*, 2021), dont la mémoire sociale (Wu *et al.*, 2023). Une étude a même mis en évidence une corrélation négative entre performances mnésiques spatiales et les niveaux d'IL-1 β dans l'hippocampe et l'amygdale (Almeida-Suhett *et al.*, 2017). De plus, le blocage de l'IL-1 β dans l'hippocampe annule les déficits mnésiques induits par le HFD (Sobesky *et al.*, 2014 ; Erion *et al.*, 2014).

A noter qu'une étude récente utilisant un régime riche en beurre et n'ayant rapporté aucun effet sur la SRM n'a trouvé aucun signe d'inflammation hippocampique (malgré une inflammation périphérique) (Ribeiro *et al.*, 2023) contrairement à l'étude de (Wu *et al.*, 2023). Ces données suggèrent donc un lien potentiel entre inflammation hippocampique et déficit de SRM qui pourrait être lié au type de HFD utilisé, mais ceci reste à éclaircir.

4.5.2 Altération de la signalisation métabolique

La consommation de HFD perturbe plusieurs facteurs métaboliques impliqués dans la régulation de la prise alimentaire mais également dans les fonctions cognitives. C'est le cas de l'insuline et

de la leptine, cette dernière semblant particulièrement impliquée dans les désordres sociaux et émotionnels.

Insuline

Plusieurs études montrent chez les rongeurs, suite à la consommation de HFD, une signalisation de l'insuline dégradée (Vinuesa *et al.*, 2016) liée à une baisse de la tolérance au glucose (De Souza *et al.*, 2019), qui pourrait avoir un lien avec les déficits mnésiques. En effet, l'administration *per os* d'un sensibilisateur à l'insuline améliore les déficits de mémoire spatiale de animaux nourris au HFD (Pathan *et al.*, 2008), de même que la perfusion d'insuline dans l'hippocampe (McNay *et al.*, 2010).

Leptine

La leptine étant sécrétée par les adipocytes, les concentrations périphériques de leptine sont élevées chez les individus obèses. Il en résulte une désensibilisation partielle des récepteurs hippocampiques de la leptine, comme a pu le montrer une étude sur des souris nourries avec un HFD 45 % à l'adolescence (Valladolid-Acebes *et al.*, 2013). Or, la leptine est impliquée dans de multiples fonctions, à la fois à l'âge adulte et pendant le développement. Chez les souris, une augmentation spectaculaire des concentrations de leptine se produit au cours des deux premières semaines de vie, ce qui est crucial pour l'établissement du réseau neuronal hypothalamique et le développement du cerveau (Skowronski *et al.*, 2022). Dans l'hypothalamus, la forme active de la leptine est abondante dans plusieurs noyaux qui contrôlent les comportements sociaux, notamment le VMH et la MPOA (Patterson *et al.*, 2011 ; McHenry *et al.*, 2017 ; Stagkourakis *et al.*, 2018 ; Chen et Hong, 2018). En outre, il a pu être montré qu'un traitement aigu à la leptine favorisait les interactions sociales actives et supprimait l'évitement social induit par le stress chez les souris mâles adultes C57BL/6J (Lei *et al.*, 2022). Il a également été démontré que la leptine améliorerait la plasticité synaptique et la mémoire dépendante de l'hippocampe (Harvey, 2022). La perturbation de la signalisation liée à la leptine semble également jouer un rôle dans les perturbations émotionnelles liées au HFD, car si une administration de leptine dans l'hippocampe engendre une diminution des comportements de type dépressif chez les souris contrôles, elle est inefficace chez des souris nourries au HFD (Harvey, 2007 ; Yamada *et al.*, 2011). La baisse de sensibilité des récepteurs hippocampiques à la leptine est donc un bon candidat pour expliquer les perturbations mnésiques et émotionnelles consécutives au HFD.

Certains auteurs supposent également que le taux excessif de triglycérides chez les animaux HFD pourrait empêcher la leptine de traverser la barrière hémato-encéphalique, ce qui diminuerait encore plus la signalisation liée à la leptine. Cette étude a par ailleurs montré que l'abaissement pharmacologique des taux de triglycérides chez les souris obèses pouvait remédier à leurs déficits de mémoire spatiale (Farr *et al.*, 2008).

Ce déficit de signalisation liée à la leptine pourrait également être un facteur aggravant l'obésité, la leptine étant un facteur anorexigène bien connu agissant entre autres sur l'hippocampe (Kanoski *et al.*, 2011).

4.5.3 Altérations hippocampiques

Neurogénèse

Le DG est une des rares zones du cerveau (avec le bulbe olfactif) à être le siège d'une neurogénèse continue à l'âge adulte. Ceci représente une forme de plasticité importante pour les processus mnésiques (pour revue : Toda *et al.*, 2019).

Différentes approches ont étudié les effets de l'ingestion de HFD sur les différentes étapes de la neurogenèse, à savoir la prolifération, la différenciation et la survie des progéniteurs neuronaux. Il a été démontré qu'une prise de HFD 45% chez la souris à l'adolescence (mais pas chez l'adulte) provoquait une baisse de la neurogenèse dans le DG visualisé par une diminution des neurones immatures (Boitard *et al.*, 2012). Une étude ultérieure a confirmé ce résultat chez des rats soumis au même régime alimentaire au moment du sevrage et présentant des troubles de la mémoire spatiale à long terme (Boitard *et al.*, 2016). Une autre étude menée sur des souris juvéniles nourries avec un HFD 45 % pendant 7 semaines a également reproduit ces résultats et a suggéré que cette diminution était causée par une baisse des niveaux de facteur neurotrophique BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) promouvant la croissance neuronale dans l'hippocampe (Park *et al.*, 2010). Cette baisse de la neurogenèse semble en outre être indépendante de l'obésité, un HFD juvénile ne provoquant pas d'obésité étant capable de diminuer la neurogenèse, et de perturber la mémoire spatiale (Vinueza *et al.*, 2016).

De plus il est intéressant de noter que les cellules granulaires du DG issues de la neurogenèse adulte envoient des projections (fibres moussues) sur le CA3 mais également sur le CA2 (Llorens-Martín *et al.*, 2015) et que ces projections sur le CA2 semblent importantes pour réguler la SRM (Laham *et al.*, 2021). On peut donc s'interroger sur le lien entre la diminution de la neurogenèse du DG (et ses effets sur le CA2) et les altérations de la SRM chez les animaux consommant du HFD du sevrage à l'âge adulte.

Morphologie neuronale, mort neuronale et matrice extra-cellulaire

La consommation de HFD a également un impact sur la morphologie neuronale. Une consommation prolongée de HFD (8 mois) à l'âge adulte induit une diminution de la densité des épines dendritiques dans la zone CA1 de l'hippocampe (Stranahan *et al.*, 2008b). Il est intéressant de noter que 8 semaines de HFD à l'âge adulte n'ont aucun effet sur la densité des épines de l'hippocampe, alors qu'un HFD juvénile augmente la densité des épines dendritiques dans les neurones pyramidaux de la zone CA1 (Valladolid-Acebes *et al.*, 2013). Ces résultats indiquent que la durée du HFD peut avoir un impact différentiel sur la morphologie neuronale dans la zone CA1 et que l'adolescence est une période particulièrement vulnérable à cet effet.

En outre, une étude a montré que 5 semaines de HFD à l'âge adulte diminuaient le nombre de neurones co-localisant avec la PV et les PNNs dans le CA1 (mais pas le CA2/3 ni le DG) (Reichelt *et al.*, 2021). La même étude a pu montrer de manière surprenante que la même consommation de HFD pendant la période juvénile produisait des effets moindres sur les neurones à PV et les PNNs de l'hippocampe, putativement car les PNNs continuent encore de se développer pendant l'adolescence. Cela sous-entend que les PNNs ne sont pas une des causes de la sensibilité accrue des adolescents vis-à-vis des régimes HFD, les PNNs ayant entre autres un rôle protecteur sur les neurones (Reichelt *et al.*, 2019). De manière intéressante, la région CA2 est particulièrement riche en PNNs (voir 2.3.1.3), ce qui a été supposé comme étant une des raisons de la résistance particulière de cette région aux agressions environnementales (Dudek *et al.*, 2016).

Le HFD altère également l'expression des neurones à PV et la présence des PNNs dans le PFC (Dingess *et al.*, 2018 ; Reichelt *et al.*, 2019 ; Dingess *et al.*, 2020) avec toutefois des différences entre les zones du PFC touchées en fonction du sexe et de l'âge d'exposition au HFD. Une étude a par exemple montré que 3 semaines de HFD consommé dès le sevrage induisait une moindre expression de neurones à PV et de PNNs dans l'IL, mais une augmentation du pourcentage de neurones à PV coexprimant le marquage aux PNNs (Reichelt *et al.*, 2019). Les auteurs et autrices suggèrent que le HFD a pu provoquer une mort des neurones à PV dans le mPFC mais que les

PNNs ont joué un rôle protecteur. Corroborant cela, les auteurs rapportent une augmentation drastique du marquage cFos compatible avec une perte du tonus inhibiteur.

Neurotransmetteurs

La signalisation glutamatergique hippocampique semble être perturbée chez les animaux nourris au HFD, avec toutefois des différences entre les études. Il a été démontré chez des souris nourries au HFD 45% pendant la période juvénile que la signalisation glutamatergique était diminuée dans le CA1 après 8 semaines de régime (Valladolid-Acebes *et al.*, 2012). À l'inverse, 12 semaines d'un HFD 60% ont induit une hyperactivation de l'hippocampe ventral via une moindre recapture astrocytaire du glutamate, augmentant ainsi les concentrations extracellulaires de glutamate (Tsai *et al.*, 2018). Dans une étude exposant des animaux juvéniles à un régime riche en sucre et en beurre pendant 12 semaines, le glutamate présynaptique de l'hippocampe a également été largement augmenté, sans modifier les niveaux d'ARNm des transporteurs de glutamate neuronaux ou gliaux (Ribeiro *et al.*, 2023). Une réduction de la signalisation GABA dans l'hippocampe a également été démontrée dans le cadre d'un HFD chez le rat adulte (Sandoval-Salazar *et al.*, 2016) et dans des régimes HFD 45% et 60% chez la souris adulte (Lizarbe *et al.*, 2019). Enfin, une dernière étude a montré qu'un HFD chronique débuté au sevrage baissait le nombre global de récepteurs glutamatergiques et GABAergiques dans l'hippocampe, ainsi que le niveau de marqueurs synaptiques (Arcego *et al.*, 2018).

Plasticité synaptique

Outre l'altération des systèmes neurotransmetteurs, il a également été démontré que les troubles cognitifs liés au HFD modifiaient la plasticité synaptique hippocampique. La consommation prolongée 5 à 10 mois de HFD est associée à des altérations de la LTP aux synapses CA3-CA1, tant *ex vivo* (Stranahan *et al.*, 2008b ; Hwang *et al.*, 2010 ; Hao *et al.*, 2016) que *in vivo* (Gault *et al.*, 2010) ainsi que dans la voie EC-CA1 (Vouimba *et al.*, 2021) ou EC-DG (Karimi *et al.*, 2013).

Cependant, 8 semaines de HFD 45 % chez la jeune souris altère la LTD à la synapse CA3 à CA1, mais pas la LTP (Valladolid-Acebes *et al.*, 2012), cela pointant vers un effet potentiellement dépendant de la durée d'exposition au régime. En effet, alors que 3 mois de HFD 45 % démarré au sevrage augmente la LTP *in vivo* EC-CA1, celle-ci est abolie après 6 mois de HFD (Vouimba *et al.*, 2021). De plus, une étude a montré une altération de la LTP CA1 *in vivo* après seulement 7 jours de HFD 60 % chez le jeune rat (Khazen *et al.*, 2019) suggérant un effet en biphasé du HFD sur la plasticité, avec une perturbation rapide de la LTP suivi de phénomènes compensatoires (augmentation d'épines dendritiques et de LTP) puis d'un effondrement après exposition prolongée. Par ailleurs, les perturbations précoces de la LTP dans CA1 et de mémoire spatiale peuvent être compensées grâce à l'injection systémique d'OT, ainsi que par l'infusion locale d'un agoniste OTR dans la zone CA1 pour l'OLM (Khazen *et al.*, 2023).

En ce qui concerne les études ayant étudié la mémoire sociale (Tableau 1), la consommation de HFD chez le hamster doré, qui perturbe la mémoire sociale, diminue également le taux de CREB (*cAMP-response-element binding protein*) phosphorylé dans différentes structures dont l'hippocampe (Zizza *et al.*, 2022). L'expression de gènes dépendant de CREB étant importants dans la plasticité synaptique (Dong *et al.*, 2006 ; Lopez De Armentia *et al.*, 2007 ; Zhou *et al.*, 2009) et l'apprentissage et la mémoire (pour revue : Silva *et al.*, 1998) en particulier pendant la période développementale (Pham *et al.*, 1999), sa moindre présence pourrait participer aux déficits de plasticité et de mémoire sociale des animaux HFD.

Activité neuronale

Quels sont les effets de ces modifications moléculaires et synaptiques sur l'activité de l'hippocampe ? Notre laboratoire a récemment montré que les déficits en ORM étaient accompagnés d'une activation accrue de cFos dans l'hippocampe dorsal après une exposition de 12 semaines au HFD 45% depuis le sevrage (Biyong *et al.*, 2021 ; N'Diaye *et al.*, 2024 ; Bakoyiannis *et al.*, 2024). Une hyperactivité suite à la consommation de HFD à l'âge adulte a également été rapportée dans l'hippocampe ventral et le NAc (Tsai *et al.*, 2022) ainsi que dans le cortex orbitofrontal (Seabrook *et al.*, 2023). De plus, la supplémentation nutritionnelle en vitamine A normalise la suractivation de cFos dans l'hippocampe et remédie aux déficits d'ORM suite au HFD (Biyong *et al.*, 2021). Des résultats encore non publiés de notre laboratoire mettent également en évidence une normalisation de l'activité hippocampique et des déficits de mémoire par un blocage des récepteurs CB1 ou GR. En outre, la diminution d'activation de l'hippocampe ou de certaines de ses projections, par une approche chémogénétique, a permis d'annuler certains des déficits mnésiques ou émotionnels des animaux nourries au HFD (Naneix *et al.*, 2021 ; Tsai *et al.*, 2022 ; Bakoyiannis *et al.*, 2024 ; N'Diaye *et al.*, 2024).

Il est à noter que l'exposition juvénile à un HFD modifie également l'activité de l'amygdale, avec une augmentation de l'activation cFos et une augmentation de la LTP *in vivo* dans la BLA après 3 et 6 mois de HFD, accompagnées d'une exacerbation de la mémoire aversive olfactive à long terme (Boitard *et al.*, 2015 ; Vinuesa *et al.*, 2016 ; Vouimba *et al.*, 2021). Ces effets sont normalisés par un blocage des GR (Boitard *et al.*, 2015).

4.5.4 Obésité et système endocannabinoïde

Rôle du système endocannabinoïde dans le comportement alimentaire

Les cannabinoïdes sont bien connus pour leur capacité à stimuler l'appétit et augmenter la prise alimentaire, et le système endocannabinoïde (eCB) favorise également l'absorption de l'énergie au niveau de l'organisme grâce à ses effets sur le tractus gastro-intestinal, le pancréas, le foie et le tissu adipeux (Mazier *et al.*, 2015). En effet, les eCB contrôlent l'absorption des graisses dans l'intestin (DiPatrizio *et al.*, 2011) et peuvent augmenter la capacité de stockage du tissu adipeux (Di Marzo, 2008). Au niveau central, le système eCB agit dans différentes régions afin de contrôler la prise alimentaire : il modifie la réponse hédonique à la nourriture au niveau du système dopaminergique mésolimbique, il régule les sensations de satiété et de faim au niveau des noyaux hypothalamiques, et il modifie la sensibilité pour les odeurs alimentaires au niveau du système olfactif via les connexions *top-down* AON-MOB (Soria-Gómez *et al.*, 2014 ; Busquets-Garcia *et al.*, 2015).

Impact de l'obésité sur le système endocannabinoïde et conséquences cérébrales

Les niveaux d'eCBs sont corrélés positivement avec l'indice de masse corporelle et la masse grasse chez l'humain (Engeli *et al.*, 2005 ; Côté *et al.*, 2007) et semble jouer un rôle important dans l'équilibre métabolique. D'ailleurs, le Rimonabant, un antagoniste CB1R, a été commercialisé pour ses effets amaigrissants, mais a finalement été retiré du marché en raison d'effets secondaires psychiatriques (Busquets-Garcia *et al.*, 2015). Cette corrélation entre eCB et masse corporelle peut être expliquée par différents facteurs. Tout d'abord, la leptine et l'insuline régulent la dégradation des eCB, ce qui pourrait expliquer les modifications du système eCB chez les humains et les rongeurs obèses présentant une insulino-résistance et une leptino-résistance (Di Marzo, 2008). De plus, les eCBs sont principalement synthétisés à partir de dérivés d'acides gras polyinsaturés (AGPI) ω -6 essentiels, qui doivent être fournis par l'apport alimentaire

(Chianese *et al.*, 2018). La modification de l'apport alimentaire en graisses pouvant moduler la composition lipidique du cerveau, cela est susceptible d'affecter les niveaux cérébraux d'eCBs.

Le système eCB joue un rôle important dans le fonctionnement hippocampique via une action sur les CB1R, ses récepteurs principaux dans le cerveau. En effet, les CB1R de l'hippocampe modulent fortement la mémoire (Lichtman *et al.*, 1995 ; Suenaga et Ichitani, 2008 ; Han *et al.*, 2012) ainsi que la plasticité synaptique (dont la iLTD présentée en 2.3.3) (Chevaleyre *et al.*, 2006). De manière très intéressante pour notre étude, le système eCB est impliqué dans la réponse au stress et il est en partie responsable des déficits de mémoire observés chez des animaux stressés (Busquets-Garcia *et al.*, 2016).

Dans l'hippocampe des rongeurs obèses, le système eCB est hyperactivé. En effet, après 12 semaines de HFD adulte, les niveaux d'eCBs (2-arachidonylglycérol (2-AG) et anandamide) sont augmentés dans l'hippocampe, mais pas dans la BLA ou le cervelet, et on remarque une expression plus forte des CB1R dans le CA1 et le CA3 (Massa *et al.*, 2010). Une autre étude montre des résultats similaires après avoir nourri des rats avec du HFD 60 % pendant 12 semaines, avec une augmentation des niveaux hippocampiques d'anandamide et de CB1R (Rivera *et al.*, 2013). Ces études suggèrent donc que le HFD augmente la signalisation CB1R hippocampique.

De plus, une augmentation de l'iLTD dépendante des CB1R a pu être mise en évidence chez les souris nourries au HFD (Massa *et al.*, 2010). Enfin, de récentes données non publiées de notre laboratoire montrent que la diminution des CB1Rs dans l'hippocampe dorsal restaure les déficits de mémoire des souris HFD mâles, dont la mémoire sociale. Compte-tenu de l'importance de cette plasticité dépendante des CB1R dans la région CA2 pour la SRM (Loisy *et al.*, 2022), il est probable que ces altérations de plasticité au sein du CA2 soient impliquées dans les déficits de SRM des souris HFD.

4.5.5 Obésité et axe corticotrope

Impact de l'obésité sur le fonctionnement de l'axe HPA

L'obésité chez le rongeur entraîne également une perturbation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) ou corticotrope. En effet, certaines études montrent que le niveau de CORT sanguin est plus élevé après un stress chez les animaux ayant été exposés au HFD 45% à l'adolescence (Boitard *et al.*, 2015), bien qu'il ne soit pas différent à l'état basal (Boitard *et al.*, 2015 ; Arcego *et al.*, 2018). Cependant, l'exposition à un régime similaire pendant 12 semaines chez l'animal adulte n'a pas le même effet (Boitard *et al.*, 2015) voire engendre une diminution des taux de CORT plasmatique, et des taux de CRH dans le PVN, lors des pics circadiens (Auvinen *et al.*, 2012). Ceci indique une sensibilité différente du cerveau adulte et adolescent concernant l'axe corticotrope. Cette différence est à mettre en parallèle avec le fait que le HFD provoque des phénotypes anxieux s'il commence à l'âge adulte, mais pas pendant la période juvénile (voir 4.4.2). De manière intéressante, il semble que l'altération de l'axe HPA soit dépendante du type d'acides gras composant le HFD, un régime riche en lipides saturés augmentant le pic de CORT plasmatique mais pas un régime riche en lipides monoinsaturés (Hryhorczuk *et al.*, 2017).

De manière intéressante, il semble également que le lien axe HPA-obésité soit bidirectionnel, un antagonisme pharmacologique des GR/MR réduisant la prise de poids et l'expansion de la masse grasse chez les souris (Mammi *et al.*, 2016), probablement en partie grâce au blocage de l'adipogénèse dépendante des MR (Caprio *et al.*, 2007).

Effets cérébraux et comportementaux

En ce qui concerne la présence des GR et MR dans l'hippocampe, les études semblent diverger, certaines rapportant une moindre présence des GR après un HFD 42% ou 60% commencé après le sevrage (Sasaki *et al.*, 2013 ; Arcego *et al.*, 2018) et d'autres une présence exacerbée après une exposition similaire chez le rat (Maniam *et al.*, 2016). De manière intéressante, cette dernière étude n'a pas observé de déficits mnésiques et émotionnels après plusieurs semaines d'exposition au HFD, ce qui pourrait indiquer qu'une diminution de l'expression des GR soit un corrélât important des problèmes comportementaux des animaux HFD. Dans notre laboratoire, nous avons pu montrer qu'un HFD à l'adolescence diminuait la phosphorylation des GR dans l'hippocampe (Biyong *et al.*, 2021).

Au niveau fonctionnel et comportemental, l'application d'un antagoniste GR au niveau systémique rétablit une LTP normale dans le CA1 et restaure les déficits d'OLM suite au HFD juvénile (Khazen *et al.*, 2019). De même la diminution des glucocorticoïdes circulants améliore les déficits de mémoire dans l'obésité d'origine alimentaire (Stranahan *et al.*, 2008a ; Janthakhin *et al.*, 2022). L'antagonisme MR, lui, atténue la résistance à l'insuline liée à l'obésité, en partie grâce à la réduction des processus inflammatoires et de la production de ROS dans les graisses (Hirata *et al.*, 2009). En effet, l'activation inappropriée des MR est un facteur causal dans plusieurs conditions pathologiques telles que l'inflammation vasculaire, le dysfonctionnement endothélial, la résistance à l'insuline et l'obésité (Feraco *et al.*, 2013). Il est probable que ces effets soient dus aux MR centraux, une délétion de ces derniers dans les cellules adipeuses ayant été montrée comme n'ayant aucun effet dans le poids, la tolérance au glucose ou la sensibilité à l'insuline (Hayakawa *et al.*, 2018). En outre, la présence de CORT en excès a été montrée comme entraînant une libération accrue de ROS, un excès de glutamate et de calcium dans l'hippocampe (et donc une augmentation de l'excitabilité), et une apoptose aberrante (Miller et Spencer, 2014). Enfin, il a été montré que les effets de la consommation de HFD sur les neurotrophines, la neurogenèse et la morphologie neuronale hippocampique pourraient être médiés, au moins en partie, par les glucocorticoïdes (Stranahan *et al.*, 2008a).

En outre, le bon fonctionnement de la région CA2 étant fortement dépendant de l'activité des MR, en particulier pendant les périodes développementales (voir 2.3.5), il est possible que la suractivation de l'axe HPA induise des effets délétères dans la région CA2 pendant le développement, perturbant ainsi la mémoire sociale.

De manière intéressante, les systèmes endocannabinoïde et corticotrope semblent travailler de concert dans l'hippocampe, modulant ainsi les performances mnésiques et le stress (Atsak *et al.*, 2012 ; Morena *et al.*, 2016). De plus, l'injection de CORT est capable d'augmenter les taux d'eCBs dans l'hippocampe (Atsak *et al.*, 2012 ; Busquets-Garcia *et al.*, 2016). Dans le PVN, la CORT stimule la biosynthèse et la libération d'eCBs, une stimulation susceptible d'être bloquée par la leptine (Malcher-Lopes *et al.*, 2006). Tous ces systèmes pourraient donc agir en synergie pour provoquer le phénotype propre aux animaux HFD.

4.5.6 Obésité et système ocytocinergique

Rôle du système ocytocinergique dans le comportement alimentaire

Ocytocine et prise alimentaire sont intimement liés. Chez l'humain, il a par exemple été montré que l'administration intranasale d'OT réduisait la prise alimentaire (Kerem et Lawson, 2021), cet effet étant plus marqué lors d'une alimentation hédonique que lors d'une alimentation motivée par la faim. Des études de neuro-imagerie réalisées lors de l'injection intranasale d'OT vont dans le même sens, montrant que l'OT réduit l'activation de la VTA en réponse à des aliments

hautement palatables (Plessow *et al.*, 2018). En raison du potentiel thérapeutique de l'OT, les mécanismes sous-tendant ces changements sont largement étudiés (Spetter et Hallschmid, 2017 ; Liu *et al.*, 2021).

Chez les rongeurs, l'injection systémique ou intra-cérébroventriculaire d'OT active les neurones à OT du PVN et supprime la prise alimentaire chez les souris nourries avec un aliment standard et avec du HFD (Maejima *et al.*, 2011 ; Zhang et Cai, 2011). Inversement, une injection d'antagoniste OTR ou la délétion des OTR dans le PVN induisent une hyperphagie et une prise de poids chez les souris, indiquant un rôle de l'OT endogène dans la régulation de ces paramètres (Inada *et al.*, 2022). Une étude récente a montré que le signal de satiété induit par l'injection systémique d'OT chez la souris dépendait de l'activation des neurones à OT du PVN via le nerf vague (Iwasaki *et al.*, 2019), ceux-ci projetant à leur tour sur les neurones à POMC du noyau arqué (connus pour diminuer la prise alimentaire et augmenter la dépense énergétique) exprimant des OTR (Maejima *et al.*, 2014). Les effets anorexigènes de l'OT passent également par le NAc, les injections d'OT dans le NAc entraînant une diminution de la prise alimentaire et une activation des cellules du PVN (Herisson *et al.*, 2016). En tant que centre de récompense du cerveau, les altérations de la signalisation OTR dans cette région pourraient moduler la réponse hédonique à la nourriture. Il a également été suggéré que l'hippocampe pourrait jouer un rôle dans le comportement alimentaire, car il peut intégrer les indices sensoriels, l'état énergétique interne et les expériences apprises (Kanoski et Grille, 2017). Les projections OT vers l'hippocampe pourraient donc jouer un rôle dans ce domaine.

Impact d'un régime obésogène sur le système ocytocinergique

Si certaines études ont trouvé des corrélations positives entre les niveaux d'OT plasmatique et l'indice de masse corporelle (Szulc *et al.*, 2016 ; Skinner *et al.*, 2019 ; Weingarten *et al.*, 2019), d'autres ont révélé des niveaux plus faibles d'OT dans le plasma chez les personnes obèses (Qian *et al.*, 2014 ; Fu-Man *et al.*, 2019 ; Moghaddam *et al.*, 2019), ce qui serait cohérent avec une satiété diminuée. Il est toutefois important de garder à l'esprit que certains facteurs (tels que le diabète, le statut hormonal, le niveau de stress, le sexe et le microbiome) sont susceptibles d'influencer les taux d'OT, rendant leur interprétation difficile (Kerem et Lawson, 2021).

Chez les souris nourries au HFD 60 % pendant 12 semaines, on remarque une réduction des concentrations d'OT circulante (Zhang et Cai, 2011) mais également des taux de libération d'OT dans le PVN (Zhang et Cai, 2011 ; Wu *et al.*, 2017). Des données non publiées de notre laboratoire montrent également qu'un HFD 45% pendant 12 semaines démarrant au sevrage diminue l'OT circulante et altère la signalisation ocytocinergique en réponse à une interaction sociale ainsi que la mémoire sociale.

Il semble donc que les souris nourries au HFD présentent des altérations de la libération d'OT dans le PVN, qui pourrait à son tour entraîner un dysfonctionnement de la région CA2 de l'hippocampe. Néanmoins, nous n'avons aucun indice sur les populations d'OT du PVN qui présentent ces déficits chez les souris HFD, et si elles incluent ou non les projections PVN vers CA3/CA2.

Comme indiqué en 1.3.1.2, le cholestérol de la membrane plasmique peut agir comme un modulateur allostérique positif de l'OTR et augmenter ainsi la signalisation Gq associée à l'OTR (Jurek et Neumann, 2018). Néanmoins, seul le cholestérol libre a été signalé comme étant augmenté après un régime HFD (Stranahan *et al.*, 2011) et il reste à déterminer si cela corrèle avec une augmentation du cholestérol sur la membrane plasmique.

Effets cérébraux de l'ocytocine dans l'obésité

En ce qui concerne les OTR, une étude récente s'intéressant au profil d'expression des gènes au cours du développement a révélé que les gènes associés à l'obésité, au diabète et à la morphologie du corps figuraient parmi les 20 gènes les plus fortement corrélés avec celui de l'OTR, la corrélation étant particulièrement forte dans le cerveau (Rokicki *et al.*, 2022).

À notre connaissance, seules deux études sur les rongeurs ont étudié à ce jour l'effet du HFD sur l'OT hippocampique. La première a montré une diminution des niveaux d'OTR dans l'hippocampe de souris nourries avec un HFD 60 % (Hayashi *et al.*, 2020). Cette diminution d'expression de l'OTR était visible dans l'hippocampe mais pas dans les autres zones étudiées (PFC, LS, amygdale et hypothalamus). La seconde a révélé une réduction des niveaux d'OT dans le CA1 après une exposition courte (7 jours) à un HFD 60 % juvénile (Khazen *et al.*, 2023). Si les déficits de SRM observés chez les animaux nourris au HFD ont pu être restaurés par une injection systémique d'OT (Hayashi *et al.*, 2020 ; Khazen *et al.*, 2023) ces études ne se sont cependant pas encore penchées sur les zones de l'hippocampe et les mécanismes impliqués.

En ce qui concerne l'interaction entre stress, fonction sociale, régime alimentaire et OT, les études sont plus rares. Une étude a cependant montré qu'un stress chronique de défaite sociale augmentait l'expression du gène de l'OT dans le PVN chez les souris nourries avec un régime standard mais pas avec du HFD à l'âge adulte (Coccorello *et al.*, 2018). Le HFD serait donc susceptible de perturber la signalisation OTR en réponse à un stress, empêchant ainsi les adaptations comportementales en aval de cette signalisation.

Conclusion du Chapitre 4

Ce chapitre indique que les animaux nourris avec du HFD à l'adolescence présentent des déficits mnésiques mais également émotionnels, associés à des dysfonctionnements hippocampiques, en particulier une hyperactivité.

Si de nombreuses études se sont intéressées aux effets du HFD sur les mémoires spatiales et de reconnaissance d'objet et le rôle de l'hyperactivité hippocampique dans ces effets, peu ont abordé la mémoire sociale et aucune ne s'est focalisée sur le rôle de la région CA2, pourtant fondamentale dans cette mémoire. De façon intéressante, la région CA2 est fortement modulée par l'OT, un peptide prosocial dont la signalisation est perturbée par le HFD.

De plus, la consommation de HFD concomitante à un stress de défaite sociale bloque l'évitement social et altère la signalisation ocytocinergique. Là encore, la zone CA2 nous semble de prime importance compte tenu de sa forte modulation par l'OT et de son rôle potentiel dans les effets du stress sur la fonction sociale.

Compte-tenu de ces données, l'implication de la région CA2, en particulier son activité et sa signalisation ocytocinergique, dans les effets du HFD sur la mémoire sociale et l'évitement social dû au stress fera l'objet de la partie expérimentale de cette thèse.

II. Objectifs

Si l'obésité est un réel problème de santé publique, générant une diminution de l'espérance de vie en raison des maladies qu'elle entraîne (hypertension, cancers, diabète), elle est également associée à des déficits cognitifs, en particulier à des déficits de mémoire. Cela est d'autant plus problématique lorsque l'obésité survient pendant l'enfance et l'adolescence, qui sont des périodes clés pour la maturation de certaines structures du cerveau indispensables à la mémoire, comme l'hippocampe. Notre équipe a été pionnière dans la mise en évidence chez le rongeur de ces déficits mnésiques liés à l'alimentation obésogène péri-adolescente. Il a en effet été montré que la consommation d'un aliment hyperlipidique (HFD) pendant l'adolescence perturbait les mémoires dépendantes de l'hippocampe, telles que la mémoire spatiale, relationnelle et de reconnaissance d'objet.

Des études récentes indiquent que la consommation d'un HFD induit également des déficits de mémoire sociale ainsi qu'une altération des systèmes oxytocinergiques et corticotropes, liés tous les deux à la fonction sociale et au stress. En outre, dans l'hippocampe, ces systèmes ont un rôle tout particulier au niveau de la zone CA2, qui est connue spécifiquement pour son rôle dans différentes fonctions sociales.

Cependant, aucune étude n'a jusqu'ici évalué si les déficits de mémoire et d'autres fonctions sociales présents chez les animaux HFD pouvaient être causés par les mêmes dérégulations hippocampiques.

Le **premier objectif de ma thèse** a donc été de **caractériser le rôle de la zone CA2 de l'hippocampe, au travers de son activité et de sa modulation oxytocinergique, dans les déficits de mémoire sociale des souris exposés à une alimentation obésogène à l'adolescence.**

Nous avons tout d'abord mis en évidence que l'exposition à un régime HFD du sevrage à l'âge adulte (de 3 à 15 semaines d'âge), donc couvrant l'adolescence, engendrait un déficit de mémoire sociale, évaluée en test de choix avec un délai de 3 heures, sans affecter leur sociabilité. Par ailleurs, nos collaborateurs parisiens (thèse de Maud Muller sous la direction de Vivien Chevalerey et Rebecca Piskorowski, Institut de Psychiatrie et de Neurosciences de Paris) ayant révélé lors d'expériences d'électrophysiologie *ex vivo* une hyper-excitabilité des neurones pyramidaux de la zone CA2 chez les animaux sous HFD, nous avons entrepris de manipuler l'activité du CA2 grâce à l'utilisation de souris transgéniques *Cacgn5-Cre*, exprimant spécifiquement la recombinaison Cre dans les neurones pyramidaux du CA2. Nous avons ainsi pu montrer que la diminution chimogénétique de l'activité de ces neurones du CA2 annulait les déficits mnésiques des mâles HFD.

Nos collaborateurs parisiens ayant mis en évidence un rôle de la signalisation oxytocinergique dans les changements d'excitabilité et de plasticité de l'aire CA2 des souris HFD, nous avons dans un second temps évalué l'implication du système oxytocinergique dans ces déficits. Nous avons pu montrer que l'injection d'ocytocine dans la zone CA2 restaurait, de manière dose-dépendante, une mémoire sociale normale chez les souris HFD.

En conclusion, les animaux nourris avec un HFD pendant l'adolescence présentent des déficits de mémoire sociale dus à une hyper-excitabilité de la zone CA2, possiblement liée à un dysfonctionnement de la modulation oxytocinergique.

Dans la seconde partie de cette thèse nous avons abordé un autre aspect de la cognition sociale, à savoir les préférences sociales et leur modulation par le stress. En particulier, **le deuxième**

objectif de mes travaux de thèse a été de caractériser les effets d'un HFD sur la néophobie sociale induite par le stress afin de déterminer le rôle du CA2 dans ces effets, au travers de son activité et de sa signalisation ocytocinergique.

La curiosité sociale naturelle des souris fait qu'elles préfèrent explorer un congénère nouveau plutôt que familier, indépendamment du régime qu'elles consomment. Cependant, un stress aigu modifie cette orientation sociale chez les souris sous aliment standard, avec une exploration alors équivalente des congénères familiers et nouveaux, mais pas chez les souris HFD, qui préfèrent toujours le congénère nouveau. De même, alors que les souris sous aliment standard ou HFD ne montrent pas de préférence pour une litière familière par rapport à une litière nouvelle avant stress, un stress engendre une préférence pour la litière familière uniquement chez les souris sous régime standard. Après stress, les souris HFD présentent une augmentation de leur comportement de type anxieux similaire aux souris contrôles, et ne présentent aucun déficit de détection ou de discrimination d'odeurs sociales. Ces résultats indiquent donc que le stress modifie les orientations sociales en annulant la néophilie sociale et que l'alimentation HFD bloque cet effet sans altérer la perception olfactive ou les réponses émotionnelles.

Afin d'investiguer le rôle potentiel de la zone CA2 de l'hippocampe dans cette différence de néophobie sociale induite par le stress, nous avons d'abord enregistré l'activité calcique *in vivo* des neurones pyramidaux de la zone CA2 par photométrie de fibre. Nous avons pu observer que les animaux HFD présentaient une activité neuronale du CA2 plus importante lors de l'investigation d'odeurs sociales. Là encore, la manipulation du CA2, au travers d'une diminution chémogénétique de l'activité des neurones pyramidaux ou de l'injection d'ocytocine, a permis de rétablir chez les souris HFD la préférence pour la litière familière après stress.

En conclusion, ces travaux montrent qu'**une alimentation obésogène à l'adolescence perturbe la mémoire sociale mais également la néophobie sociale induite par le stress** et que cela implique **un dysfonctionnement de la signalisation ocytocinergique et de l'activité de la zone CA2 de l'hippocampe.**

III. Résultats

Chapitre 1 Effet d'une alimentation obésogène sur la mémoire sociale : rôle de la zone CA2 de l'hippocampe et de sa signalisation ocytocinergique

Obesogenic diet Impairs Social Memory Through alterations of Hippocampal CA2 Excitability and Oxytocin Signaling

Maud Muller¹, Alice Fermigier³, Eva Ducourneau³, Guillaume Ferreira³, Rebecca A Piskorowski^{1,2,4} and Vivien Chevalleyre^{1,2,4}

¹Université Paris Cité, Institute of Psychiatry and Neuroscience of Paris (IPNP), INSERM U1266, Team Synaptic Plasticity and Neural Networks, 75014 Paris, France

²GHU-Paris Psychiatrie et Neurosciences, Hôpital Sainte Anne, F-75014 Paris, France

³University of Bordeaux, INRAE, Bordeaux INP, NutriNeuro, UMR 1286, F-33077, Bordeaux, France

⁴Sorbonne Université, Institute Biology Paris Seine, Neuroscience Paris Seine, CNRS UMRS8246, INSERM1180, 7-9 Quai Saint Bernard, 75005, Paris, France.

Corresponding author: RA Piskorowski, rebecca.piskorowski@sorbonne-universite.fr

ABSTRACT

Obesity induces cardio-metabolic disorders but also cognitive deficits whose underlying neural mechanisms remain unexplored. In mice, exposure to an obesogenic high-fat diet (HFD) induced social memory deficits, a function dependent upon hippocampal area CA2 and oxytocin signaling. Inputs onto CA2 were stronger and led to increased CA2 firing in HFD-fed mice, without altering intrinsic properties or basal inhibitory transmission. Chemogenetic CA2 inhibition rescued HFD-induced social memory deficits, confirming the role of CA2 hyperexcitability in these effects. In CA2, oxytocin receptor activation resulted in membrane depolarization, spontaneous action-potential firing and permitted endocannabinoid-mediated plasticity in control diet-fed mice, but not HFD-fed littermates. In a concentration-dependent manner, oxytocin restored potentiation of excitatory responses and endocannabinoid plasticity at CA2 glutamatergic synapses as well as social memory deficits in HFD-fed mice. By investigating the influence of diet on hippocampal area CA2, this study uncovers novel mechanisms linking neuromodulation and plasticity in social memory encoding.

Keywords: High-Fat Diet, Hippocampal area CA2, Oxytocin Synaptic plasticity, Social Recognition Memory

INTRODUCTION

Nearly half of the global population and almost 20% of children and adolescents are overweight or obese. While these levels seem to be plateauing in high-income countries, global obesity levels are increasing in both young and adult populations (Alfaris et al., 2023; Chooi et al., 2019). Excessive caloric intake, particularly from western diets rich in saturated fat and refined sugar, stands as a pivotal driver of this epidemic (Blüher 2019). While the adverse metabolic consequences, cardiovascular risks, and the oncogenic potential of obesity are well-documented, the impact on cognitive function remains comparatively unexplored. Nonetheless, clinical studies have reported adverse effects of obesity or western diets on cognition (Martin and Davidson 2014; Yeomans, 2017) and learning and memory performance (Loprinzi and Frith 2018). With this evidence, the underlying mechanisms related to these changes are unexplored.

Amongst widespread impairments in cognition, rodents fed an obesogenic diet, have been reported to undergo hippocampal learning and memory deficits (Abbott et al. 2019; Cordner and Tamashiro 2015; Fadó et al. 2022; Tsan et al., 2021). Interestingly, social recognition memory (SRM) has been shown to be impaired following exposure to an obesogenic high-fat and sugar diet (HFD) (Takase et al. 2016; Reichelt et al., 2019; Yaseen et al. 2019; Hayashi et al. 2020; H. Wu et al. 2023). Area CA2 of the dorsal hippocampus (dCA2) has been shown by targeted lesions, chemogenetic and optogenetic studies to play a central role in SRM (Hitti and Siegelbaum 2014; Stevenson and Caldwell 2014; Meira et al. 2018; Oliva et al. 2020). With this, afferents from the lateral entorhinal cortex (EC), hypothalamic paraventricular nucleus (PVN), supramammillary nucleus and septum have been proven necessary for SRM (Chen et al. 2020; Lin and Hsu 2018; Lopez-Rojas et al. 2022; Pimpinella et al. 2021). Interestingly, oxytocin (OT), a prosocial neuropeptide, seems to regulate dCA2 function. Specifically, dCA2 pyramidal neurons (PNs) express OT receptors (OTR), that, when activated result in increased excitability and spontaneous burst firing of CA2 PNs (Tirko et al. 2018) and also in a synaptic potentiation at the CA3-CA2 and EC-CA2 glutamatergic synapses (Lin et al. 2018; Pagani et al. 2015). OT inputs from the PVN have been shown to be important for SRM (Raam et al. 2017; Lin et al. 2018; Tsai et al. 2022). It is known though, that disruption in OT signaling is associated with obesity. OT plays a role in appetite suppression, has been shown to modulate food intake (Kerem and Lawson 2021) and studies have reported changes in plasma OT concentrations in obese individuals (Fu-Man et al. 2019; Qian et al. 2014; Moghaddam et al. 2019). In HFD-induced obese mice, reduction of blood OT concentrations has been documented (Zhang and Cai 2011), alongside a decrease in OT signaling in the hippocampus (Hayashi et al. 2020; Khazen et al. 2022). Additionally, the endocannabinoid (eCB) system has been highlighted as a key player in the pathogenesis of obesity (Di Marzo 2008) and exposure to a HFD has been reported to alter endocannabinoid signaling in the hippocampus (Massa et al. 2010; Rivera et al. 2013). In area CA2, eCB-mediated inhibitory long-term depression (iLTD) of GABAergic inputs onto CA2 PNs has been shown to be required for SRM (Loisy et al. 2022). Thus, the exposure to HFD may be altering the function of CA2 by two separate mechanisms: eCB and OT signaling.

In order to understand the mechanisms underlying SRM deficits in HFD-fed mice, we examined synaptic transmission in area CA2, its OT signaling and eCB-mediated plasticity of GABAergic transmission. We provide evidence that the CA2 PNs of HFD-fed mice are hyperexcitable and chemogenetic inhibition of these cells is sufficient to resolve SRM deficits. Furthermore, we show that OT-induced potentiation of excitatory responses onto CA2 PNs is impaired in HFD-fed mice and that OT signaling in area CA2 is permissive for the eCB plasticity in control conditions but disrupted under HFD exposure. Higher concentrations of OT restored potentiation of excitatory

responses and endocannabinoid plasticity at CA2 glutamatergic synapses in slices prepared from HFD-fed mice. CA2 infusion of OT, in a concentration-dependent manner, rescued SRM deficits in HFD-fed mice.

METHODS

Animals and diet

Swiss male and female mice were housed in single-sex groups of two to five per cage where they had ad libitum access to food and water. The animal facility was temperature controlled (22°C), and maintained under a 12h light/dark cycle. All procedures were performed in accordance with institutional regulations (French Ministry of Research decision #12406–2016040417305913 v10). At weaning (3-weeks of age), litters were divided up by sex and into two-groups: one given a control diet and one a high-fat diet (HFD) in order to have age-matched, sex-matched sibling controls. The diets were given ad libitum for 12 weeks (and in some experiments, for 10 days or 5 weeks only) until the mice were euthanized and used for experiments. The HFD (D12451, Research Diet) consisted of 4.7 kcal/g. The control diet consisted of 2.9 kcal/g (A04, SAFE).

Hippocampal slice preparation

Animals were euthanized in accordance with institutional regulations under ketamine (20 mg/kg), xylazine (1.4 mg/kg) and isoflurane, and perfused transcardially with a modified sucrose cutting solution containing the following (in mM): Sucrose 110, NaCl 10, KCl 2.5, NaH₂PO₄ 1.25, NaHCO₃ 30, HEPES 20, glucose 25, thiourea 2, Na-ascorbate 5, Na-Pyruvate 3, CaCl₂ 0.5, MgCl₂ 10. The hippocampi were rapidly harvested, placed in an Agar mold and cut into transverse 400 µm slices with a vibratome (Leica VT1200S, Germany) in the same sucrose cutting solution at 4°C. The slices were then transferred to an immersed-type chamber containing artificial cerebrospinal fluid (ACSF) at 32°C (in mM: 125 NaCl, 2.5 KCl, 10 glucose, 26 NaHCO₃, 1.25 NaH₂PO₄, 2 Na Pyruvate, 2 CaCl₂ and 1 MgCl₂) for approximately 15 minutes and then maintained at room temperature for at least 1.5 hours before recording. Cutting and recording solutions were both saturated with 95% O₂ and 5% CO₂.

Electrophysiological recordings

All electrophysiological experiments were performed in a recording chamber allowing perfusion with ACSF at 3 ml/min at 30°C. Data were obtained using a Multiclamp 700B amplifier and digitized using a Digidata 1550. Data were sampled at 10 kHz. pClamp10 and Axograph software were used for data acquisition.

Field recordings

Extracellular field recordings of postsynaptic potentials (fPSPs) were recorded in current-clamp mode using a recording patch pipette (3-5 MΩ) containing 1 M NaCl and positioned in the middle of stratum radiatum in CA2. For measure of population spike (PS) activity, the recording electrode was placed in stratum pyramidale of CA2. In order to stimulate the Schaffer collateral (SC) pathway, a monopolar stimulating electrode (containing aCSF, and with a broken-off tip) was placed in stratum radiatum of CA1 in order to antidromically excite CA3-CA2 synapses. Synaptic potentials were evoked with a constant voltage stimulating unit (Digitimer Ltd.) set at 0.1 ms at a voltage range of 10–30 V.

Plasticity was induced with high-frequency stimulation (HFS; 100 pulses at 100 Hz repeated twice) in the case of delta opioid receptors-dependent plasticity induction, or 10 Hz stimulation

(100 or 25 pulses at 10 Hz repeated twice, at 30 or 20V) in the case of eCB plasticity induction. When studying eCB plasticity without pre-incubation in DPDPE, an antagonist of delta-opioid receptors (Naltrindole) was bath-perfused during the induction in order to prevent delta opioid receptors-dependent plasticity.

Whole-cell recordings

All whole-cell recordings of CA2 pyramidal neurons (PNs) were performed “blind.” Area CA2 has extremely dense extracellular matrix, making visually guided recordings very challenging. A recording pipette with positive pressure was inserted deeply into the pyramidal cell layer parallel to stratum so that the tip of the recording pipette was even with the end of the mossy fibers. The pipette was then stepped deeper into the slice while a voltage step was delivered through the pipette. The amplitude of a 15-10 mV current step was monitored and used to determine when the pipette was close to a neuron, positive pressure was released, and a giga-ohm seal was formed.

Whole-cell recordings were performed with either a potassium or cesium-based intracellular solution depending on the experiment. The cesium-based solution contained the following (in mM): Cs- methyl sulfonate 135, KCl 5, EGTA-KOH 0.1, HEPES 10, NaCl 2, MgATP 5, Na₂GTP 0.4, Na₂-phosphocreatine 10 and had a pH of 7.2 and an osmolarity of 286–295 mOsm. The potassium based one contained (in mM): 135 potassium methyl-sulfate, 5 KCl, 0.1 EGTA-Na, 10 HEPES, 2 NaCl, 5 ATP, 0.4 GTP, Na₂-phosphocreatine 10 and had a pH of 7.2 and an osmolarity of 286–295 mOsm. The liquid junction potential was not corrected. The series resistance (typically 9-25 MΩ) was monitored throughout each experiment; cells showing a series resistance >25 MΩ or a change in series resistance > 15% were excluded from the analysis.

Post-synaptic potentials (PSPs) were recorded using K⁺-internal solution in whole-cell current clamp mode with current injected to maintain V_{REST} at -70mV. Excitatory-PSPs (EPSPs) were obtained in the same configuration in the presence of GABA_A and GABA_B blockers. Inhibitory post-synaptic currents (IPSCs) were obtained in voltage-clamp mode at +10mV (reversal potential for glutamatergic transmission) using a Cs-internal solution. In order to obtain IPSCs free of feedforward inhibition, AMPAR and NMDAR blockers were applied in the bath.

Synaptic potentials and currents were evoked by stimulation with a patch pipette filled with aCSF and positioned in the middle of CA1 stratum radiatum or stratum lacunosum moleculare to stimulate SC or the perforant path, respectively. Like for field recordings, stimulation was evoked through a constant voltage stimulating unit (Digitimer Ltd.) set at 0.1 ms at a voltage range of 10–30 V.

In order to allow for eCB plasticity under whole-cell configuration which does not allow for CA2 PN action potential firing using electrical stimulation (due to feedforward inhibition, see (Chevalleyre and Siegelbaum 2010)), short pulses of 1200pA at 100ms intervals were injected into the cell in voltage-clamp mode in order for the CA2 PN to fire. This was done via two trains of 25 7ms-long current injections. PSP and IPSC amplitudes were normalized to the baseline amplitude in plasticity experiments. The extent of long-term plasticity was estimated by using the mean response of each cell at 40-50 min after the induction protocol for whole-cell recordings, and at 50-60 min after the induction protocol for extracellular recordings and normalizing it to mean baseline response (10 minutes before induction).

Because recordings were performed blind, biocytin (HelloBio, 4 mg/mL) was added to internal solutions in order to confirm the identity of the recorded cell post-hoc via its position as well as its morphology (see section histology). In cells recorded from with K⁺-based internal solution,

electrophysiological properties of CA2 PNs were also used to confirm the identity of the cell (input resistance, membrane capacitance, resting membrane potential, and firing pattern) as described previously (Chevalleyre and Siegelbaum 2010).

AP shape analysis

AP shape analysis was always performed on the first AP elicited at rheobase. Axograph was used to measure AP amplitude, 20-80% rise-time, half-width (the width of the AP at half of its maximum amplitude), decay time-constant (measured as the time of 67% AP decay) and after-hyperpolarization (measured as the minimal potential after each AP subtracted from the cell potential before AP firing) for each spike.

Burst analysis

Bursts were defined as groups of at least 2 action potentials firing at a frequency of more than 0.5Hz, lasting at least 1.5 seconds, and characterized by a slow rampant depolarization as well as an after-hyperpolarization (as is observed on the example shown in figure III.10). Bursting onset (measured as the time from drug application to first burst), Burst duration (measured as the duration of the depolarizing plateau phase of the burst), firing rate during bursts, number of APs per burst, inter-burst intervals and total number of bursts elicited (calculated within 15 minutes of drug application) were measured via Axograph.

Pharmacology

Pharmacological agents were added to the ACSF at the concentrations reported in Table III.1.

Pharmacological agent	Function	Concentration used in ACSF (μM)	Source	Identification
CGP 55845 hydrobromide	GABA _A receptor antagonist	2	Hello Bio	HB0960
SR 95531 hydrobromide	GABA _B receptor antagonist	1	Tocris	1262
D-AP5	NMDA receptor antagonist	25	Hello Bio	HB0225
NBQX	AMPA receptor antagonist	10	Hello Bio	HB0443
DPDPE	Delta-opioid receptor agonist	0.5	Tocris	J66293-
Naltrindole	Delta-opioid receptor antagonist	0.1	Tocris	0740
ACEA	CB1R agonist	16	Tocris	1319
AM251	CB1R inverse agonist	4	Hello Bio	HB2776
Oxytocin acetate salt	Oxytocin receptor agonist	1 or 10	Bachem	H2510.0025
L-371,257	Oxytocin receptor antagonist	1	Tocris	2410

Histology

After successful whole-cell recordings, slices were fixed in 4% paraformaldehyde (PFA) in phosphate buffered saline (PBS) at 4°C. Post-hoc labeling of filled cells with streptavidin-

conjugated Alexa 488 was performed. Slices were permeabilized with 0.2 % Triton in PBS and blocked overnight with 3 % goat serum in PBS with 0.2 % triton. Slices were incubated overnight at 4°C in 3 % goat serum in PBS, containing streptavidin-conjugated Alexa 488 (Life technologies, used at a 1:300 dilution) and Neurotrace Nissl (Life technologies, used at a 1:300 dilution). Slices were then washed in PBS and mounted. Slices were mounted with Pro-Long Diamond (Thermofisher) and z series confocal images were collected with a Zeiss 710 LSM microscope. Image analysis was performed with ImageJ and cellular morphologies were reconstructed from confocal images.

Reconstruction and analysis of PNs

PNs were reconstructed using Neurolucida software 360 (MBF Bioscience 2022) using the user-guided “directional kernels” algorithm. Neurolucida Explorer (MBF Bioscience 2022) was used in order to extract quantitative measures. Cell soma location was measured in order to make sure one group did not have a bias in the radial axis.

Sholl analysis (an analysis counting the number of dendritic intersections with a progressively larger concentric circle around the cell soma) was also accomplished through Neurolucida Explorer. 10µm steps were used for the sholl analysis of both basal and apical dendrites. Individual neuron sholl analyses were exported to Python in order to regularize by cell total length percentage (as cell length was highly dependent upon slice mounting) and average plots. This was done by taking the largest cell soma-dendritic end length as reference and doing a linear interpolation of missing data points for the smaller cells.

DREADD viral injections into hippocampal area CA2 and CNO injection

After 7–8 weeks under CD or HFD, CA2-Cre mice were anesthetized with air/isoflurane (4.5% induction; 1.5% maintenance) at 1L/min, injected with the analgesic buprenorphine (Buprécare, 0.1 mg/kg s.c. in 0.9% saline) and the non-steroidal anti-inflammatory drug carprofen (Carprofène, 20mg/kg s.c. in 0.9% saline) and were placed on a stereotaxic apparatus (David Kopf Instruments). The scalp was shaved, disinfected with 10% povidone iodine and locally anaesthetized with a subcutaneous injection of lidocaine (Lurocaine 20mg/mL, 0.1ml non diluted). An anterograde adeno-associated virus carrying Cre-dependent inhibitory DREADD (AAV8-hSyn1-dlox-hM4DGi-mCherr) or control virus (AAV8-hSyn1-dlox-mCherry) was infused bilaterally using a 10 µL Hamilton syringe (Hamilton) and an ultra-micro pump (µMP3, World Precision Instruments, USA) over 2 min (100 nL/min) in the dorsal CA2 in each hemisphere (AP - 1.5 mm, ML ± 2.4 mm, DV -1.8mm relative to Bregma). The pipette was left in place for a 5 minutes diffusion period, before being slowly removed. The incision was closed with sutures and the animal was kept on a heating pad until recovery. Mice were single housed for 2 days and their body weight and behavior were closely monitored during the 4 days following the procedure. Then, they were housed in groups of 4 to 8 mice per cage and behavioral tests started 4 weeks later, enabling optimal virus expression.

To decrease the activity of CA2 PNs during social memory encoding, mice received an i.p. injection of the exogenous DREADD ligand Clozapine-N-oxyde (CNO, 2 mg/kg dissolved in 0.9% saline) 45 min before the sociability session. After behavior, mCherry expression in CA2 was verified histologically.

Intra-CA2 cannulas implantation and injection procedure

Stainless steel guide cannulae (28-gauge, Plastics One) were implanted bilaterally 1mm above the CA2 (AP -1.5 mm; ML ±2.4 mm; DV -0.8 mm from Bregma). Guide cannulae were maintained

in position with dental cement and dummy cannulae were kept in each guide at all times except during microinfusions. Mice were allowed at least 5 days to recover from surgery, during which they were handled and weighed daily. The OT (Sigma–Aldrich) was dissolved in saline (0.9% NaCl) to obtain a final concentration of 1ng or 10ng /0.2 µl, corresponding to a concentration of 5µM and 50µM. The vehicle solution was saline. OT or saline was infused by inserting a 33-gauge internal cannula into the guide cannula. The internal cannula was connected to a 1µl glass syringe attached to an infusion pump (Harvard Apparatus) and projected an additional 1 mm ventral to the tip of the guide cannula. A total volume of 0.2µl was delivered bilaterally at a rate of 0.1 µl/min. The internal cannula remained in place for a further 1 min after the infusions and was then removed. The concentration, rate and infusion volumes were chosen based on previous literature (Ferguson et al., 2001; Lahoud & Maroun, 2013; Lukas et al., 2011).

All mice were sacrificed after behavioral testing. Animals were deeply anaesthetized with a mix of pentobarbital and lidocaine (Exagon, 300 mg/ kg and Lurocaine, 30 mg/kg) before transcardiac perfusion with phosphate-buffered saline solution followed by 4% paraformaldehyde (Sigma-Aldrich) diluted in phosphate-buffered saline. Brains were collected and post-fixed in 4% paraformaldehyde at 4°C, then stored at 4°C until slicing. 40µm coronal sections were cut on a vibratome (Leica) and stored in cryoprotective solution (glycerol and ethylene glycol; Sigma-Aldrich) at –20°C. Every sixth section was mounted on gelatin-coated slides, covered by medium (Southern Biotech) and cover-slipped. The slices were visualized under a microscope and each section was photographed (Nikon-ACT-1 software), enabling assessment of correct cannulae implantation.

Test for sociability and SRM

CD and HFD-fed mice behavior was assessed in an open-field Plexiglas arena (45 × 25 cm and 20 cm high) placed in a sound attenuated room adapted from Okuyama et al., 2016 and Rani et al., 2021. The assay paradigm comprises three sessions: habituation, training, and test. In the first session, mice were placed in the arena containing two empty pencil-wire cups positioned on opposing sides and left free to explore for 10 min. Then, 24 h after this session, a juvenile mouse (stimulus, 6–7 weeks old), which had no prior contact with the subject mice, was placed under one of the wire cups while the other cup remained empty. The subject mouse was then placed in the arena and was left free to explore it for 10 min. During the third session, performed 3 hours later, the same stimulus animal was again placed under the wire cup and a novel unfamiliar juvenile mouse was placed under the opposing cup. Experimental mice were then placed again in the arena and tested for discrimination between novel and familiar mouse in a 10 min session. Each experimental mouse was subjected to the procedure separately, and care was taken to remove any olfactory/taste cues by cleaning carefully the arena and wire cups between trials. The positions of the social stimuli (empty × social; familiar × novel) were counterbalanced across subjects and trials to prevent bias due to place preference. All juvenile stimulus mice were habituated to remain under the wire cups for 30 min during several days before behavioral testing. The animal's behavior during all sessions was videotaped, and the time spent actively exploring the stimuli was analyzed by experienced observers unaware of the experimental groups. Exploration was defined as direct snout-to-cup contact, and the time spent climbing on the cups was not considered. Data are expressed as a percentage of time spent exploring each cup (social × non-social during the second session or familiar × novel during the third session). The raw exploration time data were also employed to determine social and discrimination indexes, according to the following equations: Sociability index = (time exploring social cup- time

exploring non-social cup)/ total exploration time of both cups; Discrimination Index = (time exploring novel mouse- time exploring familiar mouse)/ total time of exploration of both mice).

Test for social discrimination between cagemate and novel mouse

The assay paradigm was similar to the one above used for SRM but comprises only two sessions: habituation and discrimination test. In the first session, mice were placed the arena containing two empty pencil-wire cups positioned on opposite sides and left free to explore for 10 min. Then, 24 h after this session, the subject mouse was placed in the arena again and left free to explore for 10 min two mice placed under the wire cups. One mouse (novel) never had contact with the subject and the other mouse was a familiar co-housed littermate of the subject mouse (cagemate). Novel and cagemate stimulus mice were habituated to remain under the wire cups for 30 min the day before behavioral testing. Data are expressed as Discrimination Index = (time exploring novel mouse- time exploring cagemate)/ total time of exploration of both mice).

Object recognition memory

During training, two identical new objects were presented in a novel open field arena (40 × 40 × 40 cm, wood) and each mouse was left freely to explore them. Long-term memory was assessed 24 hours later, by randomly replacing one of the objects by a novel one. In both phases, object exploration, defined as nose and whiskers pointed towards the object in a distance of less than 1–1.5 cm away, was quantified by a trained experimenter blind to experimental groups. In both phases, the session duration was 10 min max but the mouse was removed from the apparatus after 20 s of total exploration for both objects which reduces inter-individual variability (Leger et al., 2013), otherwise mice were excluded from analysis. Data are presented as the percentage of exploration of novel object over total exploration time of both objects.

Data analysis and statistics

Origin Pro software was used for electrophysiology data analysis and statistics. The Shapiro-Wilk test was used to determine whether the data followed a normal distribution and an F-test to see if was homoscedastic. We used Student's t tests (two-sample or paired-sample) and 2-way ANOVAs when the data followed a normal distribution and were of equal variance. When the distribution was not normal or the variances unequal, we used non-parametric tests (Mann-Whitney, Friedman test). Statistical significance was set to $p < 0.05$ (***) indicates $p < 0.001$, ** indicates $p < 0.01$, and * indicates $p < 0.05$). All values are reported as the mean \pm SEM.

RESULTS

HFD exposure induces SRM impairments

In order to determine how exposure to an obesogenic diet compromises physiology and hippocampal-dependent SRM, we exposed male and female mice to a HFD consisting of 45% kcal from saturated fat, for 12 weeks just after weaning at 21 days. This exposure lasted until mice were 15 weeks-old, an age that is considered to be adulthood (Dutta and Sengupta 2016). This exposure to HFD induced stronger weight gain and increased fat mass in both male and female mice (Sup Fig 1 A-C). Shorter periods of exposure to the HFD, 10 days and 5 weeks, did not result in overweight.

To assess the effect of adolescent HFD exposure on SRM, we adapted a social discrimination test (from Okuyama et al., 2016 and Rani et al., 2021) using 3 hours retention delay between training and test (Fig 1A).

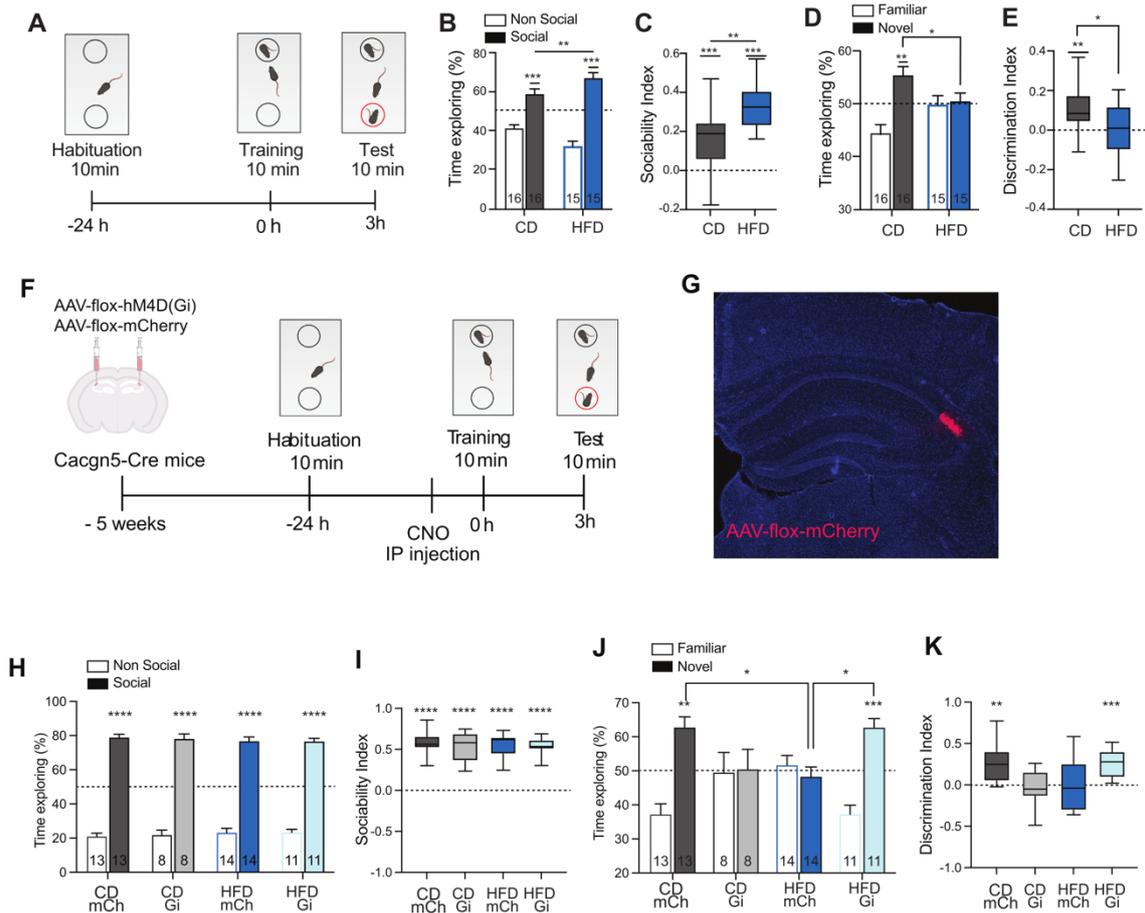


Figure 1: A 12-week HFD impairs social recognition memory and can be rescued by CA2 PN inhibition **A.** Behavioral paradigm. **B.** HFD and CD mice explore the social stimulus for more time than the non-social one (CD: $n=16$, HFD $n=15$, $p<0.001$ for comparison between time exploring social and non-social stimulus and non-social groups). HFD-fed mice are more sociable than CD-fed mice ($p>0.01$ for comparison between percent time exploring social stimulus for CD and HFD-fed mice). **C.** Sociability index for social and non-social stimulus is different than 0 in both CD and HFD-fed mice (CD: $n=13$, HFD $n=14$, $p<0.001$ for comparison with 0). HFD-fed mice have a higher sociability index than CD-fed mice ($p<0.01$). **D.** CD mice explore the novel mouse a greater amount of time compared to the familiar mouse (CD: $n=16$, $p<0.01$ for comparing time exploration between familiar and novel mouse). HFD mice explore the novel and familiar mice the same amount of time (HFD: $n=15$, $p>0.05$). Percentage time exploring the novel mouse is greater in CD vs HFD-fed mice (HFD: $n=15$, CD: $n=16$; $p<0.05$). **E.** Discrimination index is positive for CD-fed but not HFD-fed mice (HFD: $n=15$, $p>0.05$; CD: $n=16$; $p<0.01$). Discrimination index is higher in CD-fed compared to HFD-fed mice ($p<0.05$). **F.** Behavioral paradigm of AAV-mediated Gi-DREADD expression in CA2 PNs. **G.** Example confocal image of AAV virus-mediated delivery of vectors in dCA2. **H.** HFD and CD mice, injected either mCherry control virus or Gi-DREADD virus, explore the social stimulus a greater amount of time compared to the non-social one ($p<0.001$ for comparison between time exploring social and non-social stimulus in all groups). **I.** Sociability index for social versus non-social stimuli is different than 0 in both CD and HFD-fed mice ($p<0.001$ for comparison with 0). **J.** In the test phase, CD-mCh mice explore the novel mouse a greater amount of time compared to the familiar one ($p<0.01$ for comparing time of exploration between familiar and novel mouse). CD-Gi and HFD-mCh mice explore the novel and familiar mice the same amount of time ($p>0.05$). HFD-Gi mice explore the novel mouse a greater amount of time compared to the familiar one ($p<0.01$). Percentage time exploring the novel mouse is greater in CD-mCh and HFD-Gi vs HFD-mCh ($p<0.05$ for both comparisons). **K.** Discrimination index is higher than 0 in CD-mCh and HFD-Gi ($p<0.01$ and $p<0.001$ respectively), but not in CD-Gi or HFD-mCh mice ($p>0.05$). The number of animals used per group is shown on the figure.

To first examine the mice' sociability during training, we compared their preference for a novel social conspecific in a cage, versus the same empty cage. Both groups explored more the social stimulus (Fig 1B, CD: $n=16$, HFD: $n=15$, $p<0.001$ comparison with 50%) and exhibited a sociability index higher than 0 (Fig 1C; $p<0.001$) implicating robust sociability, although the HFD-fed mice

explored the social stimulus more than the CD-fed group (Fig 1B-C, $p < 0.01$). Three hours later, memory for the stimulus mouse was tested in both groups (Fig 1D-E). CD-fed mice explored more the novel stimulus mouse over the familiar one (CD: $n = 16$, $p < 0.01$), indicative of normal SRM, whereas the mice exposed to a HFD for 12 weeks did not discriminate between the familiar and novel mice (HFD: $n = 15$, $p > 0.05$), indicating impaired SRM.

Inhibition of dCA2 PNs rescues SRM deficits in HFD-fed mice

Because a HFD impaired SRM, increased dCA2 excitability and enhanced dCA2 PN output, and because dCA2 activity is necessary for proper encoding of social information (Hitti and Siegelbaum 2014; Stevenson and Caldwell 2014), we tested whether reducing dCA2 PN activity was sufficient to rescue the SRM impairments of HFD-fed mice. To do this, we injected an AAV vector expressing floxed-hM4D(Gi) DREADDs or a control vector expressing floxed-mCherry bilaterally in the dCA2 area of *Cacng5-Cre* mice in order to inhibit CA2 PNs specifically upon CNO administration (Fig 1F-G). After habituation to the test environment, CNO was injected IP in both CD and HFD-fed mice before the training trial where the mouse is presented upon a novel conspecific. We found that sociability was unaltered by the virus injection or the diet (Fig 1H-I, $p < 0.001$ comparison with 50% or 0 in the sociability index). The social discrimination test 3 hours later showed that CNO injection in the hM4D(Gi) DREADDs-injected HFD-fed mice was sufficient to rescue their SRM deficits (Fig 1J-K, HFD Gi: $n = 11$, $p < 0.001$). In accordance with the literature (Meira et al. 2018; Oliva et al. 2020), transient inhibition of CA2 PNs in CD-fed mice impaired SRM (Fig 1J-K CD Gi: $n = 8$, $p > 0.05$). Interestingly, CA2 inactivation did not affect social recognition when the mice were confronted to a choice between a novel mouse or a familiar co-housed littermate, as all groups investigated more the novel mouse, indicating an effect of CA2 manipulation on social memory formation rather than on social discrimination *per se* (Sup Fig 2). Moreover, inhibition of CA2 PNs did not rescue HFD-induced deficits in object recognition memory (Sup Fig 2) stressing that dCA2 activity is mainly required for memory formation in a social context. These results suggest that an increased excitability of area CA2 in HFD-fed mice underlies their SRM deficits.

dCA2 excitability is enhanced following a HFD

As hippocampal area CA2 activity is required for SRM, we hypothesized that a HFD may induce alterations in area CA2 that could explain the mice' SRM deficits. In order to test this hypothesis, we used transverse hippocampal slices of HFD-fed and CD-fed mice and compared intra-hippocampal transmission onto this area. Upon stimulation of Schaffer collateral (SC) afferents, field post-synaptic potentials recorded in stratum radiatum of area CA2 were larger in the HFD-fed group compared to the CD-fed group (Fig 2A right, CD: $n = 13, 6$; HFD: $n = 23, 10$, $p = 0.0015$), after normalizing to fiber volley (Fig 2B, HFD: $n = 23, 10$, CD: $n = 13, 6$; $p = 0.016$). We performed whole-cell recordings of CA2 PNs to directly examine changes in synaptic transmission at the CA3-CA2 synapse. In slices prepared from HFD-fed mice, we observed a consistent increase in the amplitude of post-synaptic potentials with SC stimulation (Fig 2C, HFD: $n = 34, 18$; CD: $n = 23, 17$; $p = 0.0052$ for diet effect stimulation 1; $p = 0.014$ for diet effect stimulation 2).

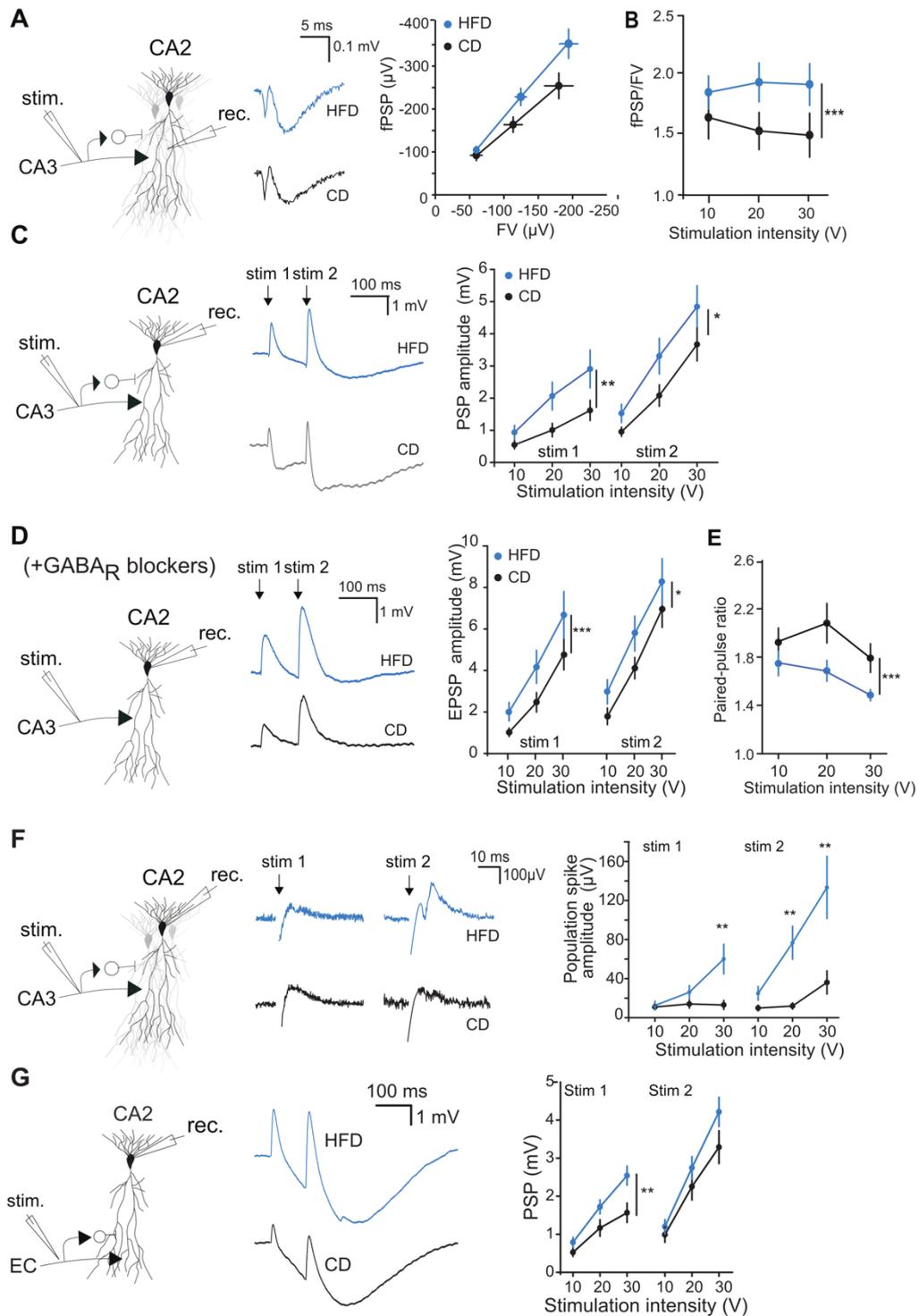


Figure 2. A HFD enhances area CA2 excitability upon SC stimulation. **A.** Left: Schematic of recording conditions. Middle: Example traces of CA2 fPSPs upon SC stimulation for HFD and CD-fed mice. Right: fPSP vs FV graph for HFD and CD-fed mice at 10, 20 and 30V stimulation intensities. **B.** A HFD increases fPSP normalized on FV per stimulation intensity in CA2 upon SC stimulation (HFD: $n=23,10$, CD: $n=13,6$; $p=0.016$ for diet effect.). **C.** Left: schematic of recording conditions. Middle: example traces of PSPs recorded in HFD and CD-fed mice. Right: A HFD increases PSP amplitudes for a set stimulation intensity in CA2 PNs upon SC stimulation (HFD: $n=34,18$; CD: $n=23,17$; $p=0.0052$ for diet effect stimulation 1; $p=0.014$ for diet effect stimulation 2). **D.** Left: schematic of recording conditions. Middle: example EPSP traces in CA2 PNs upon SC stimulation. Right: A HFD increases EPSP amplitudes in CA2 PNs upon SC stimulation (CD: $n=9,4$; HFD: $n=8,3$; $p=0.0064$ for diet effect stimulation 1; $p=0.014$ for diet effect stimulation 2). **E.** A HFD decreases excitatory transmission paired-pulse ratio (CD: $n=9,4$; HFD: $n=8,3$; $p=0.0041$ for diet effect.). **F.** Left: schematic of recording conditions. Middle: example PS traces in CA2 upon SC stimulation. Right: A HFD enhances population spike amplitude upon SC stimulation (CD: $n=18,7$; HFD:

n=23,6; stimulation 1: 10V p=0.59; 20V: p=0.32; 30V: p=0.0089; stimulation 2: 10V: p=0.072; 20V: p=0.0023; 30V: p=0.0039). G. Left: Schematic of recording conditions. Middle: example traces of transmission onto CA2 PNs upon PP stimulation. Right: A HFD increases PSP amplitude in CA2 PNs upon PP stimulation (CD: n=22,13; HFD: n=27,10; p= 0.0012 for diet effect of stimulation 1; p=0.099 for diet effect of stimulation 2).

As hippocampal area CA2 receives a large amount of feedforward inhibition upon stimulation of CA3 inputs (Chevalleyre and Siegelbaum 2010), we tested whether the enhanced post-synaptic potentials onto CA2 PNs were the result of decreased feedforward inhibition. We performed whole-cell voltage-clamp recordings to monitor inhibitory post synaptic potentials (IPSCs) at +10 mV both with and without AMPA and NMDA receptor blockers (D-AP5 and NBQX). No significant difference in the amplitude of IPSCs were observed between groups when we measured both direct and feedforward inhibition (Sup Fig 3, CD: n=18,11; HFD: n=17,12; p=0.086 for diet effect of stimulation 1; p=0.41 for diet effect of stimulation 2) or direct alone inhibition onto CA2 PNs (CD: n=18,11; HFD: n=17,12; p=0.40 for diet effect of stimulation 1; p= 0.12 for diet effect of stimulation 2). However, a decrease of the inhibitory paired-pulse ratio of two subsequent IPSCs was observed in the HFD group (CD: n=18,11; HFD: n=17,12; p= 0.041 for diet effect), possibly indicating a change in presynaptic properties of GABA release in area CA2. Neither the amplitude nor the frequency of spontaneous inhibitory activity onto area CA2 in the presence or absence of excitatory transmission blockers was altered by a HFD (Sup Fig 3D-G). Overall, we could not explain the HFD-induced increased excitatory transmission onto area CA2 by a decrease of inhibitory transmission.

As inhibitory transmission onto CA2 was mostly unaltered by 12 weeks of a HFD, we measured the strength of excitatory transmission via patch-clamp recordings of CA2 PNs maintained at -70 mV in the presence of blockers of GABA_A and GABA_B receptor blockers (SR95531 and CGP55845). HFD exposure enhanced the strength of excitatory transmission onto CA2 PNs evoked by SC stimulation (Fig 2D, CD: n=9,4; HFD: n=8,3; p=0.0064 for diet effect stimulation 1; p=0.014 for diet effect stimulation 2). When we examined the ratio of the second evoked EPSP amplitude to the first, the ratio for the HFD-fed group was significantly lower as compared to the CD-fed group (Fig 2E, CD: n=9,4; HFD: n=8,3; p=0.0041 for diet effect). A reduction in PPR indicates that the probability of glutamate release at the CA3-CA2 synapse may be increased by 12 weeks of HFD.

To verify if the hyperexcitability of area CA2 influences the probability of CA2 PN AP firing, we performed field recordings and recorded population spikes (PS) in the somatic layer of area CA2 upon SC stimulation. Stimulation of this input induced strong population-level AP firing of CA2 PNs in HFD-fed mice while stimulation of these inputs barely allowed for AP firing in control-diet mice, (Fig 2F, CD: n=18,7; HFD: n=23,6; p= 2.2E-4 for diet effect of stimulation 1; p= 7.4E-6 for diet effect of stimulation 2).

Because cortical input to area CA2 is also important for SRM (Lopez-Rojas et al. 2022) and can strongly influence CA2 activity (Chevalleyre and Siegelbaum 2010), we next aimed to test whether the HFD-induced hyperexcitability we observed was specific to the CA3-CA2 synapse. Upon stimulation of EC afferents to CA2 in hippocampal slices, we observed that the amplitude of the PSP was significantly larger in HFD-fed mice (Fig 2G, CD: n=22,13; HFD: n=27,10; p= 0.0012 for diet effect of stimulation 1; p=0.099 for diet effect of stimulation 2). We saw no difference in inhibitory transmission with a stimulation pipette placed in the stratum lacunosum moleculare (Sup Fig 4A, CD: n=8,6; HFD: n=5,4; p= 0.087 for diet effect of stimulation 1 without blockers of excitatory transmission; p= 0.093 for diet effect of stimulation 1 with blockers of excitatory transmission). However, we did detect a reduction in inhibitory current amplitude on the second pulse (p=1.2E-5 for diet effect of stimulation 2 without blockers of excitatory transmission;

$p=1.6E-5$ for diet effect of stimulation 2 with blockers of excitatory transmission). Similar to what we observed at the CA3-CA2 synapse, we also detected a significant decrease in the PPR of inhibitory transmission when distal inhibitory inputs were directly stimulated. (Sup Fig 4B. CD: $n=8,6$; HFD: $n=5,4$; $p=0.048$ for diet effect), possibly indicating a change in the inhibitory transmission onto area CA2 in this dendritic compartment.

Because some reports have shown a HFD effect as early as after one week of diet (Khazen et al. 2019), we examined synaptic transmission at different timepoints. We fed mice with a HFD or CD for 10 days or 5 weeks and compared the amplitude of the recorded CA3-CA2 field PSPs normalized by fiber volley amplitude. 10 days or 5 weeks of a HFD was not sufficient to increase SC to CA2 transmission (Sup Fig 5B-C, 10 days: CD: $n=12,4$; HFD: $n=12,4$, $p=0.071$; 5-weeks: CD: $n=23,6$; HFD: $n=31,8$, $p=0.83$).

Intrinsic properties of CA2 PNs and action potential properties following HFD exposure

To better understand the effect of HFD-exposure on CA2 PN physiology, we examined the intrinsic properties of the cells in both HFD-fed and CD-fed mice. HFD exposure did not affect CA2 PN resting membrane potential, membrane resistance, membrane capacitance, sag, rheobase current nor AP threshold (Sup Fig 6A-F). For a set injected current, CA2 PNs of HFD-fed mice fired APs similar to CD-fed CA2 PNs (Sup Fig 6G). Nevertheless, we observed that a HFD modified the AP shape of CA2 PNs upon current injection. Indeed, although rise time, amplitude and after-hyperpolarization of CA2 PN APs were unaltered, a HFD reduced the half-width and the decay-time constant of CA2 PN APs (Sup Fig 7), CD: $n=49,36$; HFD: $n=54,35$; $p=0.020$ for AP half-width; $p=0.035$ for AP decay time-constant). This difference in AP shape may be the result of a homeostatic compensation for the hyperexcitability of area CA2 in HFD-fed mice.

A HFD does not alter delta opioid receptors or CB1R-mediated inhibitory plasticities in area CA2

The inhibitory transmission in area CA2 has been found to be very plastic and mediated by both pre-synaptic activation of delta opioid receptors as well as activation of pre-synaptic eCB receptors. Furthermore, the CB1R-mediated inhibitory long-term depression (iLTD) in area CA2 has been found to be essential for normal SRM (Loisy et al. 2022). The release of eCB by CA2 PNs was found to be dependent on CA2 PN AP firing (Sup Fig 8A). This plasticity decreases inhibitory transmission onto CA2 PNs resulting in disinhibition of the CA3 to CA2 transmission: its effect is reflected by an increase of post-synaptic potentials at the CA3-CA2 synapses. Because a HFD enhances CA2 PN firing upon SC stimulation, we questioned whether a HFD may modify this plasticity. To induce this plasticity, we induced it through electrical stimulation of SCs (two trains of 100 @10 Hz, 30V) after disinhibition of the slices in DPDPE (a delta-opioid receptor agonist which decreases inhibition in area CA2 and allows for CA2 PN AP firing upon SC stimulation). This 10 Hz induction protocol induced an increase in the CA3-CA2 extracellular field recordings of postsynaptic potentials (fPSP), yet a HFD did not alter the amplitude of the plasticity (Sup Fig 8B-C, CD: $n=20,6$ $35.01\pm 6.80\%$; HFD: $n=15,6$; $44.70\pm 11.91\%$, $p=0.56$). A HFD did not alter the plasticity either when induced by application of a CB1R agonist nor via post-synaptic current injection to elicit APs in the CA2 PN recorded, nor did it affect the delta-opioid disinhibitory plasticity in CA2 which allows for eCB plasticity (Sup Fig 8B,D-E). Taken together, these results suggest that while a HFD enhances CA2 excitability, it does not affect eCB plasticity after disinhibition.

A HFD reduces basal dendrite complexity of CA2 PNs

Because HFD exposure has previously been shown to alter morphology of CA1 PNs and dentate gyrus granule cells (Sarfert et al. 2019), we investigated whether it altered the morphology of CA2 PNs. In order to study dendritic morphology, we reconstructed the dendritic tree of patched PNs that had been biocytin-filled during whole-cell recording and stained with streptavidin-conjugated dye (Sup Fig 9A). Although the total apical and basal length of neurons were similar in both groups (Sup Fig 9B-C), sholl analysis revealed a reduction in the complexity of basal but not apical dendrites (Sup Fig 9D,G). Indeed, quantification of the dendritic nodes and order number revealed a reduction of both for basal but not apical dendrites in the HFD group compared to CD (Sup Fig 9E-F,H-I). Interestingly very similar results were reported with a knock-out of the OTR in CA2 PNs, with a decrease in basal, but not apical, dendritic complexity of CA2 PNs (Lin et al. 2018), stressing the potential involvement of altered OT signaling in the altered morphology of dCA2 PNs of HFD-fed mice.

OT-induced CA2 PN depolarization, bursting, and enhancement of excitability is functional in HFD-fed mice

OTR activation in area CA2 has been shown to regulate excitability and plasticity of CA2 PNs (Pagani et al. 2015; Lin et al. 2018; Tirko et al. 2018) and to be necessary for normal SRM (Lin et al. 2018; Raam et al. 2017; Tsai et al. 2022). As previous studies have suggested that hippocampal OT signaling is impaired in HFD-fed rodents (Hayashi et al. 2020; Khazen et al. 2022), we sought to investigate if OT signaling was altered in area CA2 after 12 weeks of HFD exposure. We first found that OTR expression was specifically enhanced in CA2 after social interaction in CD- but not in HFD-fed mice (Fig 3A), suggesting that social interaction induces an OT signaling enhancement in CA2 that is impeded by HFD consumption.

OTR activation has two major effects on CA2 PNs: application of OTR agonists in slice results in CA2 PN depolarization and bursting (Tirko et al. 2018) and in potentiation of the CA3-CA2 and EC-CA2 synapses, as well as a depression of inhibitory transmission recruited by perforant path stimulation (Pagani et al. 2015; Lin et al. 2018). To examine this further, we first tested whether HFD exposure altered OT-induced CA2 PN depolarization and bursting using whole-cell recordings of CA2 PNs following 1 μ M OT application in slice. Application of OT induced burst firing in CA2 PNs in both groups. Although not statistically significant, a stronger proportion of CA2 PNs burst upon OT application in HFD-fed mice (Fig 3B-C, CD: 40%, n=20,10; HFD: 64.7%, n=17,9; p=0.13). Furthermore, CA2 PN depolarization upon OT application was stronger in HFD compared to CD-fed siblings (Fig 3D-E, CD: n=17,9, 7.56 \pm 0.70mV; HFD: n=16,78, 10.56 \pm 0.86mV; p=0.018). However, in CA2 PNs that burst, HFD exposure did not alter burst onset, duration, the number of bursts or the number of APs per burst, firing rate during the bursts or the inter-burst interval. We then studied whether a HFD altered OT's effect on CA2 PN enhancement of excitability. In order to do this, we studied the number of APs elicited per a set current injected and intrinsic properties of CA2 PNs before and during OT application. OT application caused a leftward shift in the AP number per current injected in both CD and HFD groups (Sup Fig 10A-B, CD: n=11,7 p=0.0078 before and after OT; HFD: n=10,7; p=2.5E-4 before and after OT). OT induces a decrease in rheobase current, an increase in membrane resistance and sag in both CD and HFD groups (Sup Fig10C-F). OT increased AP threshold of CA2 PNs as well in the CD-fed group, but not HFD-fed group (Sup Fig 10E, CD: n=11,7; HFD: n=10,7; p= 0.021 for comparison before and after OT for CD; p=0.27 for comparison before and after OT for HFD).

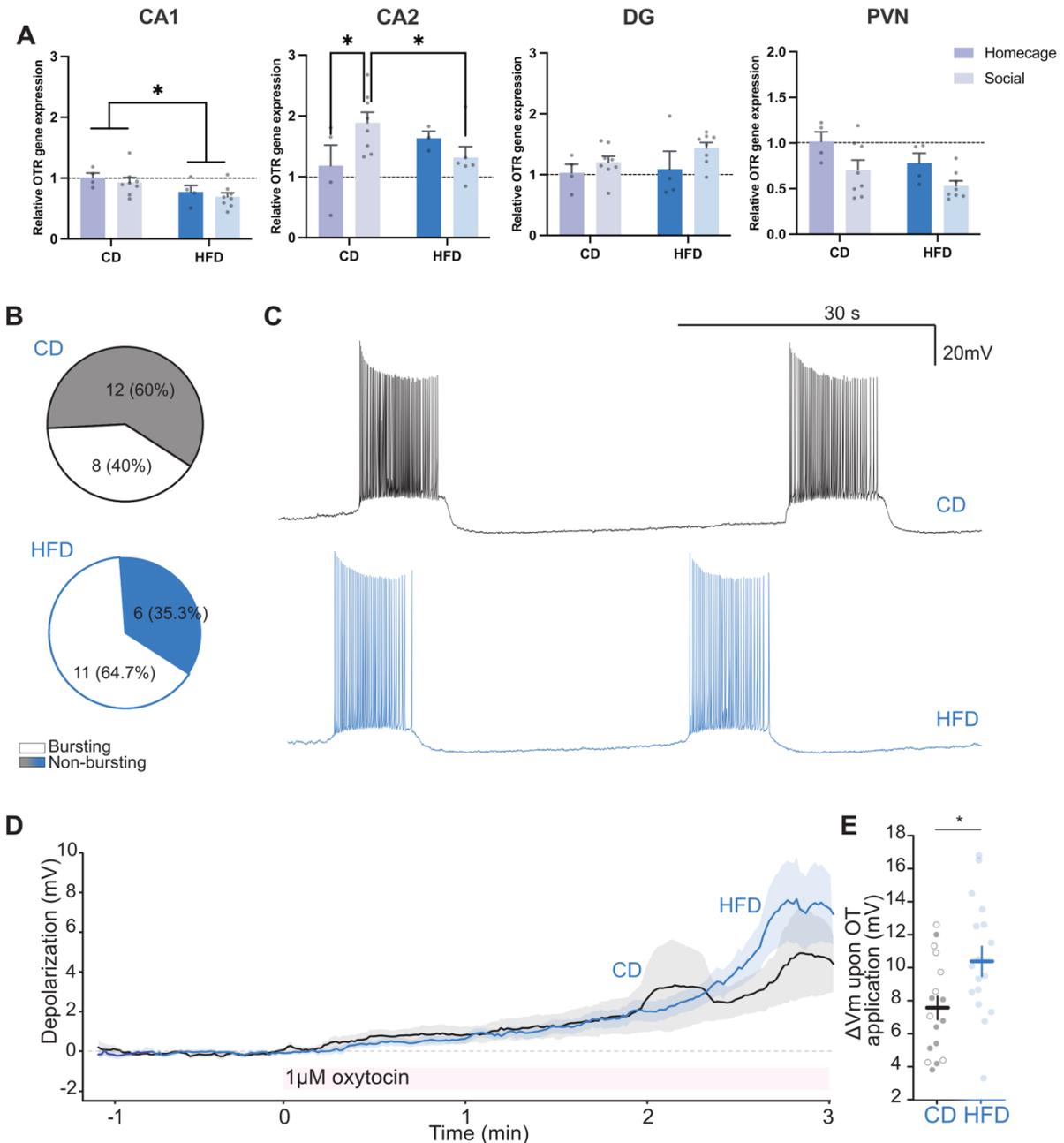


Figure 3. Effects of HFD-exposure on OTR expression and OT-induced CA2 PN depolarization or bursting. **A.** Effects of HFD consumption and social stimulation on OTR mRNA relative concentration in dorsal hippocampal regions and the PVN. A high fat diet decreases the expression of OTR in the CA1 regardless of social stimulation (two-way ANOVA, diet effect $p < 0.05$). In the CA2, social stimulation elicited higher OTR expression in CD- but not HFD-fed mice (two-way ANOVA, interaction $p < 0.05$, Tukey's post hoc). **B.** Top: 8 of 20 (40%) of CA2 PNs of CD-fed mice burst upon $1\mu\text{M}$ OT application. Bottom: 11 of 17 (64.7%) of CA2 PNs of HFD-fed mice burst upon $1\mu\text{M}$ OT application (CD: $n = 20, 9$; HFD: $n = 17, 8$; $p = 0.13$). **C.** Example traces of OT-induced CA2 PN bursting for a CD and a HFD CA2 PN. **D.** Average depolarization of CA2 PN upon $1\mu\text{M}$ OT application. **E.** OT-induced depolarization 5-minutes after application onset is stronger in CA2 PNs of HFD compared to CD-fed mice (CD: $n = 17, 9$, $7.56 \pm 0.72\text{mV}$; HFD: $n = 16, 7$, $10.56 \pm 0.86\text{mV}$; $p = 0.018$).

As reported (Tirko et al. 2018), OT application also led to changes in the shape of CA2 PN APs (Sup Fig 11A-F). Indeed, AP half-width and AP decay time constants were reduced by OT application in both diet groups (Sup Fig 11D-E). Unlike previous findings, after-hyperpolarization

was unaltered by OT application in both groups (Sup Fig 11F). Because AP half-width and decay time constants were already reduced at baseline in HFD-fed mice, these measures were also lower in HFD-fed mice compared to CD-fed mice upon OT application (Sup Fig 11D-E, AP half-width: $p=0.080$ between CD OT and HFD OT; AP decay time constant: $p=0.0064$ between CD OT and HFD OT).

A HFD impairs OT-induced long-term potentiation of CA3-CA2 responses in a concentration-dependent manner

Although no differences were observed in HFD-fed mice concerning OT-induced depolarization, bursting and enhancement of excitability of CA2 PNs, we know that OT also induces long-term alterations in transmission. We tested whether a HFD impaired potentiation of CA3-CA2 responses via whole-cell recordings upon application of $1\mu\text{M}$ OT for 5 minutes while maintaining the cells at -70 mV in current-clamp mode. A short application of OT led to a much lower potentiation of CA3-CA2 responses in HFD-fed mice (Fig 4A-B, CD: $n=15,13$ $p=1.0\text{E-}4$ baseline vs 40-50min; HFD: $n=15,12$ $p=0.0023$ baseline vs 40-50min; CD vs HFD: $p=0.0081$). Because this potentiation could be the result of an eLTP or an iLTD onto CA2 PNs, we tested whether a HFD altered OT-induced GABAergic transmission using whole-cell recordings whilst maintaining the cell at $+10\text{mV}$ to isolate IPSCs and applying blockers of excitatory transmission (AP-5 and NBQX). 5-minute OT application led to a long-term depression of IPSCs onto CA2 PNs, as had previously been reported upon stimulation of the perforant path input to CA2 (Lin et al. 2018). A HFD did not modify the amplitude of this iLTD (Fig 4C-D, CD: $n=7,5$ $p=0.0049$ baseline vs 30-40min; HFD: $n=8,6$, $p=0.0041$ baseline vs 30-40min; CD vs HFD: $p=0.63$). These results suggest that a HFD does not impact OT signaling on presynaptic interneurons. Indeed, we also observed an increase in the paired-pulse ratio of subsequent IPSC amplitudes in both groups, reflecting a possible presynaptic change in release probability (Fig 4E, CD: $n=7,5$; HFD: $n=8,6$; $p=0.011$ for CD before and after OT application; $p=0.024$ for HFD before and after OT application). We performed extracellular recordings of excitatory transmission onto area CA2 in the presence of GABAR blockers and confirmed that $1\mu\text{M}$ OT application induced a smaller potentiation of transmission in HFD-fed mice as compared to the potentiation induced in their CD-fed siblings (Fig 4F-G, CD: $n=13,7$, $p=2.0\text{E-}5$ baseline vs end; HFD: $n=13,9$, $p=2.4\text{E-}4$ baseline vs end; CD vs HFD: $p=0.021$).

Because HFD-fed mice exhibit increased excitatory transmission in CA2, we postulated that perhaps the reduced potentiation following OT application was due an occlusion of the OT-dependent potentiation in HFD-fed mice. Although we could not test if more constitutive activity of the OTR in HFD-fed mice could explain the hyperexcitability of CA2 in HFD-fed mice as no inverse agonists of the OTR exist, we tested whether our electrical stimulation may lead to higher OT release in slices of HFD-fed mice compared to CD-fed mice. Antagonizing OTRs via application of $1\mu\text{M}$ of L-37 did not alter excitatory transmission onto CA2 PNs in HFD or CD-fed mice (Sup Fig 12), suggesting that no basal OT is released and has an effect on CA2 PNs upon electrical stimulation in hippocampal slices of CD or HFD-fed mice.

To test whether the impairment in OT-induced LTP in HFD-fed mice can be rescued via application of a higher concentration of OT, we applied $10\mu\text{M}$ of OT for 5 minutes in order to study the induced potentiation of transmission. This high OT concentration rescued the potentiation in HFD-fed mice back to CD-fed levels (Fig 4H-I, CD: $n=12,5$, $p=0.0026$ baseline vs end; HFD: $n=9,5$, $p=0.017$ baseline vs end; CD vs HFD: $p=0.67$), suggesting that HFD-fed mice exhibit functional OTRs and downstream pathway leading to plasticity in CA2 PNs, but that the OTRs may be less sensitive to OT or less efficacious.

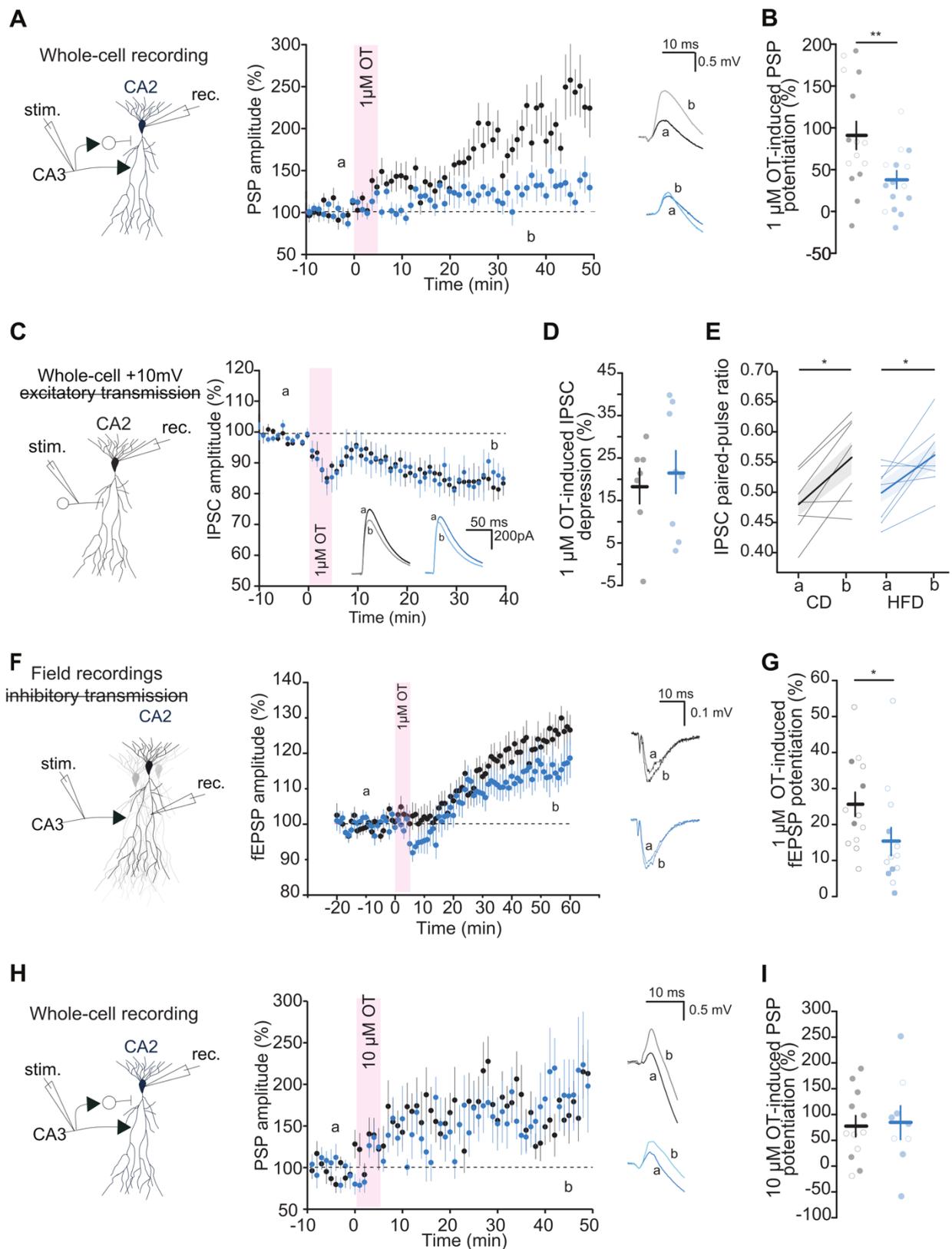


Figure 4. A HFD impairs OT-induced long-term potentiation of CA3-CA2 responses in a concentration-dependent manner. **A.** Left: Schematic of whole-cell PSP recording of CA2 PN upon SC stimulation. Middle: 5-minutes 1 μ M OT application induces a stronger long-term increase in PSP amplitude in CA2 PNs in CD versus HFD-fed mice. Right: Example traces of 1 μ M OT-induced CA2 PSP responses in CD and HFD-fed mice. **B.** Percentage of 1 μ M OT-induced PSP potentiation for each recorded CA2 PN (measured at 10 last minutes of recording normalized to baseline) (CD: n=15,13 p=1.0E-4 baseline vs end; HFD: n=15,12 p=0.0023 baseline vs end; CD vs HFD: p=0.0081). **C.** Left: Schematic of whole-cell recording of CA2 PN upon stimulation in SR, in the presence of excitatory transmission blockers. CA2 PNs were held at +10mV in voltage-clamp. Middle:

5-minutes $1\mu\text{M}$ OT application induces a long-term decrease in IPSC amplitude in CD and HFD-fed mice CA2 PNs **D**. Percentage of $1\mu\text{M}$ OT-induced IPSC depression for each CA2 PN (measured at 10 last minutes of recording normalized to baseline) (CD: $n=7,5$ $p=0.0049$ baseline vs end; HFD: $n=8,6$, $p=0.0041$ baseline vs end; CD vs HFD: $p=0.63$). **E**. IPSC PPR increase upon OT application in CA2 PNs of both CD and HFD-fed mice (CD: $n=7,5$; HFD: $n=8,6$; $p=0.011$ for CD before (a) and after OT application (b); $p=0.024$ for HFD before and after OT application). **F**. Left: Schematic of field EPSP recording of CA2 PN upon SC stimulation in the presence of blockers of inhibitory transmission. Middle: 5-minutes $1\mu\text{M}$ OT application induces a stronger long-term increase in CA3-CA2 fEPSP amplitude in CD compared to HFD-fed mice. Right: Example traces of $1\mu\text{M}$ OT-induced CA2 fEPSP responses in CD and HFD-fed mice. **G**. Percentage of $1\mu\text{M}$ OT-induced fEPSP potentiation for each slice recording (measured at 10 last minutes of recording normalized to baseline) (CD: $n=13,7$, $p=2.0E-5$ baseline vs end; HFD: $n=13,9$, $p=2.4E-4$ baseline vs end; CD vs HFD: $p=0.021$). **H**. Left: Schematic of whole-cell PSP recording of CA2 PN upon SC stimulation. Middle: 5-minutes $10\mu\text{M}$ OT application induces a long-term increase in PSP amplitude in CD and HFD-fed mice CA2 PNs. Right: Example traces of $10\mu\text{M}$ OT-induced CA2 PSP responses in both CD and HFD-fed mice. **I**. Percentage of $10\mu\text{M}$ OT-induced PSP potentiation for each recorded CA2 PN (measured at 10 last minutes of recording normalized to baseline) (CD: $n=12,5$, $p=0.0026$ baseline vs end; HFD: $n=9,5$, $p=0.017$ baseline vs end; CD vs HFD: $p=0.67$). Filled circles represent CA2 PNs from male mice; empty circles represent CA2 PNs from female mice.

A HFD impairs OT-induced long-term potentiation of EC-CA2 responses

As with the HFD-induced increase in CA2 PN excitability, we aimed to determine if the HFD-induced impaired OT-induced potentiation of glutamatergic transmission was input specific. We found that a short application of an OTR agonist (here $1\mu\text{M}$ OT) led to potentiation at the EC-CA2 synapse in CD-fed but not HFD-fed mice (Fig 5A, CD: $n=8,7$ $p=0.0030$ baseline vs 30-40min; HFD: $n=6,5$ $p=0.084$ baseline vs 30-40min; $p=0.060$). Through isolation of IPSCs in voltage-clamp mode, we did not observe depression of inhibitory synapses following application of $1\mu\text{M}$ OT (Fig 5B, CD: $n=9,6$ $p=0.35$ baseline vs 30-40min; HFD: $n=5,4$ $p=0.54$ baseline vs 30-40min; $p=0.94$) in either CD-fed or HFD-fed groups. The fact that both CA3-CA2 and EC-CA2 OT-induced potentiation of excitatory transmission was impaired in HFD-fed mice suggests a post-synaptic impairment, either at the level of the OTR itself, or via the downstream mechanism leading to synaptic plasticity.

A low concentration of OT is permissive for eCB plasticity in area CA2 in CD but not HFD-fed mice

While it is known that CA2 PN OT signaling is necessary for SRM (Raam et al. 2017; Lin et al. 2018; Tsai et al. 2022), the mechanism underlying how OTR activation enables SRM is unknown. Because OTR activation leads to membrane depolarization and AP firing, we postulated that OTR activation may be permissive for eCB plasticity. In order to test this hypothesis, we used a sub-threshold induction protocol to induce low levels of plasticity in both CD and HFD conditions. The stimulus protocol consisted of two trains of 25 pulses at 20V and 10 Hz (Sup Fig 13, CD: $n=17,16$, $16.04\pm 3.85\%$, $p=0.0011$ baseline vs 50-60min; HFD $n=15,14$, $25.75\pm 4.47\%$, $p=2.8E-4$ baseline vs 50-60min; $p=0.17$ for CD vs HFD). In CD-fed mice, we applied 5-minutes of $1\mu\text{M}$ OT 5 minutes before applying the sub-threshold induction protocol. This chain of events effectively induced a strong potentiation of CA3-CA2 responses (Fig 6B-C, $39.23\pm 5.38\%$ potentiation, $p=9.6E-5$ baseline vs 50-60min, CD OT+10 Hz: $n=10,8$) that was blocked by application of a CB1R inverse agonist (Fig 6B-C, $9.00\pm 6.07\%$ potentiation, $p=0.16$ for baseline vs 50-60min; OT+10 Hz+AM251: $n=8,7$; $p=0.0022$ for difference between groups). Short application of $1\mu\text{M}$ is therefore permissive for eCB plasticity induction in area CA2. We verified that the potentiation of CA3-CA2 fPSP responses were not due to either 10 Hz induction alone or OT application alone: the combination of both OT application and subsequent 10 Hz induction led to greater potentiation than either of these effects alone (Fig 6B,D, $p=0.024$ for OT+10 Hz versus OT only; $p=0.0015$ for OT+10 Hz versus 10 Hz alone).

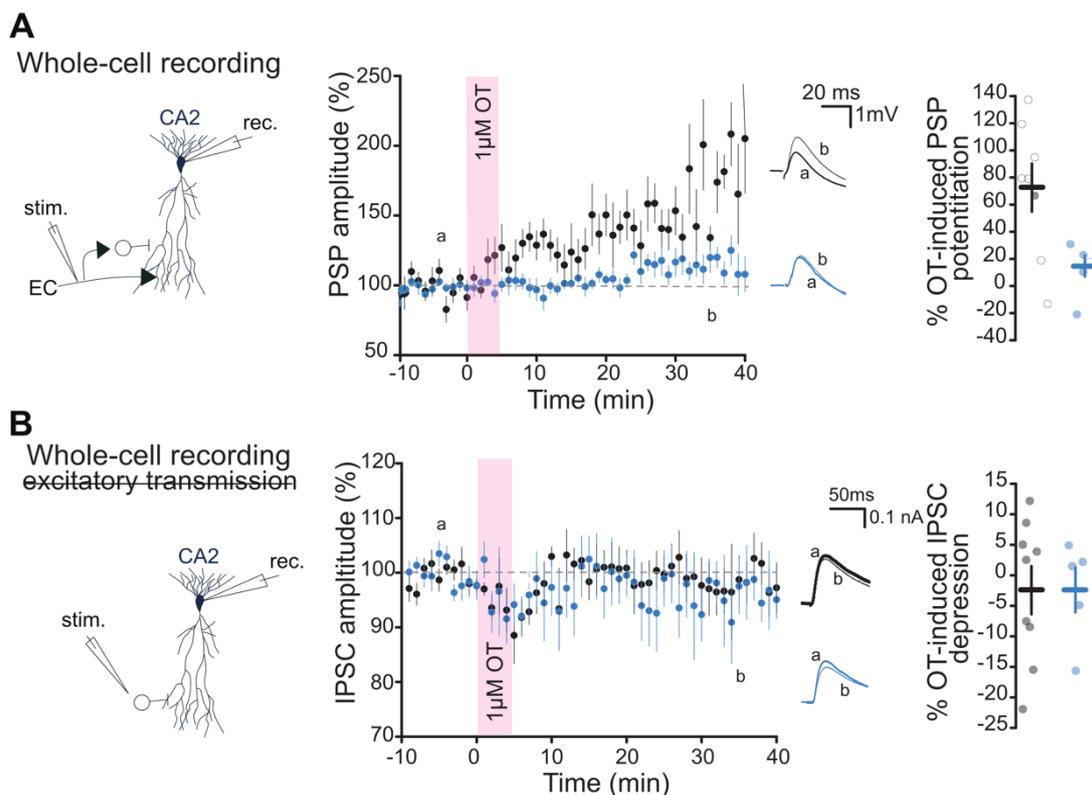
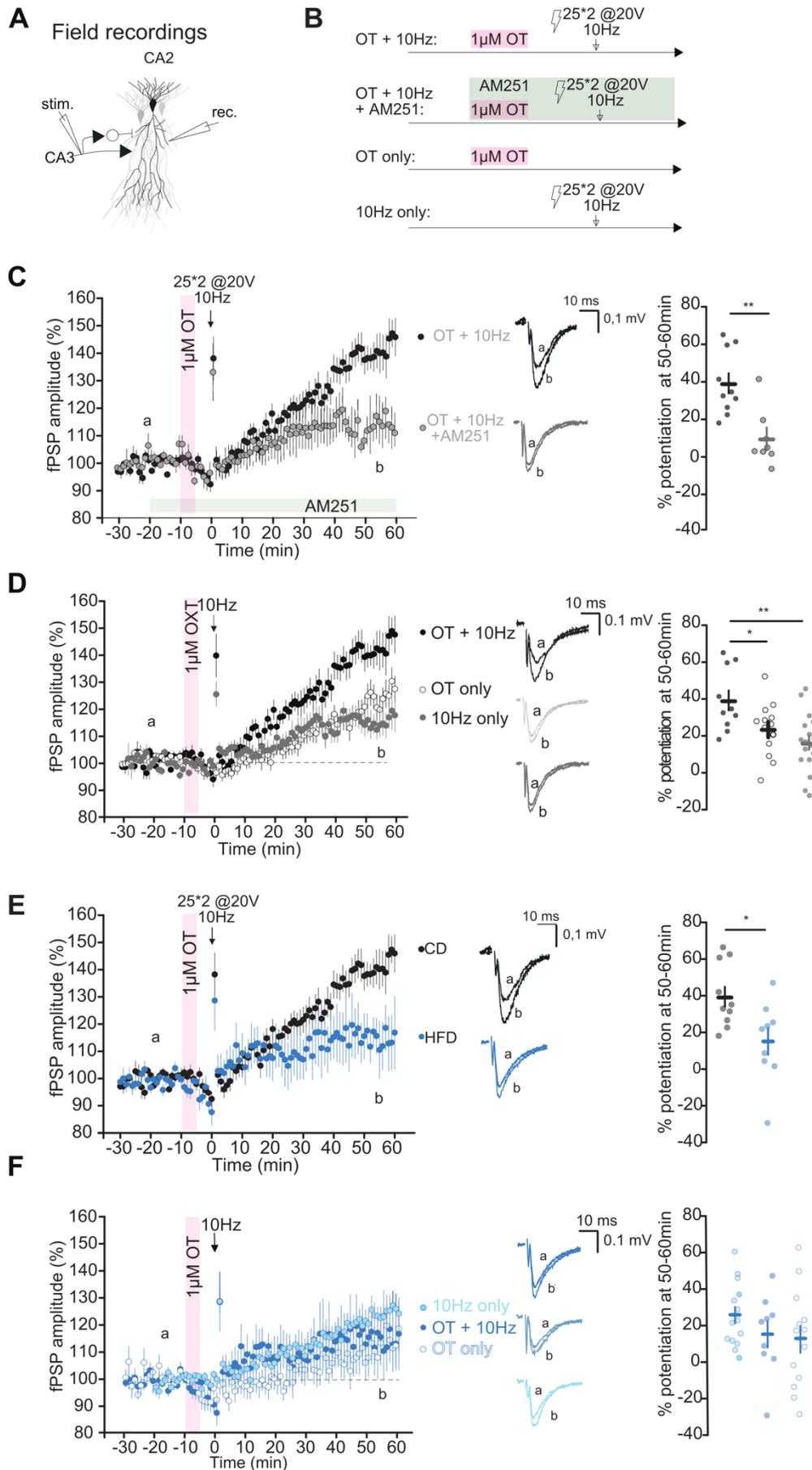


Figure 5. A HFD impairs 1 μ M OT-induced long-term potentiation of EC-CA2 responses. **A.** Left: Schematic of whole-cell PSP recording of CA2 PN upon PP stimulation. Middle: 5-minutes 1 μ M OT application induces a stronger long-term increase in PSP amplitude in CD versus in HFD-fed mice CA2 PNs. Right: % 1 μ M OT-induced PSP potentiation for each recorded CA2 PN (measured at 10 last minutes of recording normalized to baseline) (CD: $n=8,7$ $p=0.0030$ baseline vs end; HFD: $n=6,5$ $p=0.084$ baseline vs end; $p=0.060$). **B.** Left: Schematic of whole-cell recording of CA2 PN upon stimulation in stratum lacunosum moleculare, in the presence of excitatory transmission blockers. CA2 PNs were held at +10mV in voltage-clamp. Middle: 5-minutes 1 μ M OT application does not alter IPSC amplitude in CD and HFD-fed mice CA2 PNs. Right: % 1 μ M OT-induced IPSC depression for each CA2 PN (measured at 10 last minutes of recording normalized to baseline) (CD: $n=9,6$ $p=0.35$ baseline vs end; HFD: $n=5,4$ $p=0.54$ baseline vs end; $p=0.94$). Filled circles represent CA2 PNs from male mice; empty circles represent CA2 PNs from female mice.

Figure 6. (on following page) OT is permissive for eCB plasticity in CA2 of CD but not HFD-fed mice. **A.** Schematic of CA2 fPSP recording with SC stimulation. **B.** Experimental protocols to test for OT-induced eCB plasticity. **C.** 5-minute application of 1 μ M OT 10 minutes before an induction protocol (2*25 @10 Hz, 20V) allows for CB1R-dependent fPSP potentiation. Middle: example traces of fPSPs before and after induction protocol with and without AM251 (CB1R antagonist). Right: 5-minute application of OT + induction allows for long-term potentiation of fPSPs ($p=9.6E-5$ for difference with baseline). This effect is blocked if AM251 is applied ($p=0.16$ for OT+AM251 difference with baseline; $p=0.0022$ for difference between groups; OT+10 Hz: $n=10,8$; OT+10 Hz+AM251: $n=8,7$). **D.** OT+10 Hz protocol allows for stronger fPSP potentiation than OT alone or induction alone in CD mice. Middle: example traces of fPSPs before and after induction protocol for the three conditions. Right: 5-minute application of OT+10 Hz allows for stronger long-term potentiation of fPSPs than OT alone or 10 Hz induction alone ($p=7.8E-4$ for OT alone difference with baseline; $p=0.0011$ for 10 Hz alone difference with baseline; $p=0.024$ for OT+10 Hz versus OT only; $p=0.0015$ for OT+10 Hz versus 10 Hz alone; OT+10 Hz: $n=10,8$; OT only: $n=16,12$; 10 Hz only: $n=17,16$). **E.** 5-minute application of 1 μ M OT 10 minutes before an induction protocol (2*25 @10 Hz, 20V) allows for fPSP potentiation in CD but not HFD-fed mice. Middle: example traces of fPSPs before and after induction protocol in CD and HFD-fed mice. Right: 5-minute application of OT + induction allows for long-term potentiation of fPSPs in CD-fed mice, but not in HFD-fed mice ($p=0.030$ for difference between groups; $p=0.065$ for HFD OT+10 Hz for difference with baseline; CD OT+10 Hz: $n=10,8$; HFD OT+10 Hz: $n=9,7$). **F.** OT+10 Hz, OT only and 10 Hz only protocols allow for the same extent of fPSP potentiation in HFD mice. Middle: example traces of fPSPs before and after induction protocol for the three conditions. Right: 5-minute application of OT+10 Hz allows for similar long-term potentiation of fPSPs in three conditions ($p=0.13$ for HFD OT alone difference with baseline; $p=2.8E-4$ HFD 10 Hz alone difference with baseline; $p=0.80$ for OT+10 Hz versus OT only; $p=0.20$ for OT+10 Hz versus 10 Hz alone; HFD OT+10 Hz: $n=9,7$; OT only: $n=14,10$; 10 Hz only: $n=15,14$). All experiments were done in the presence of naltrindole.



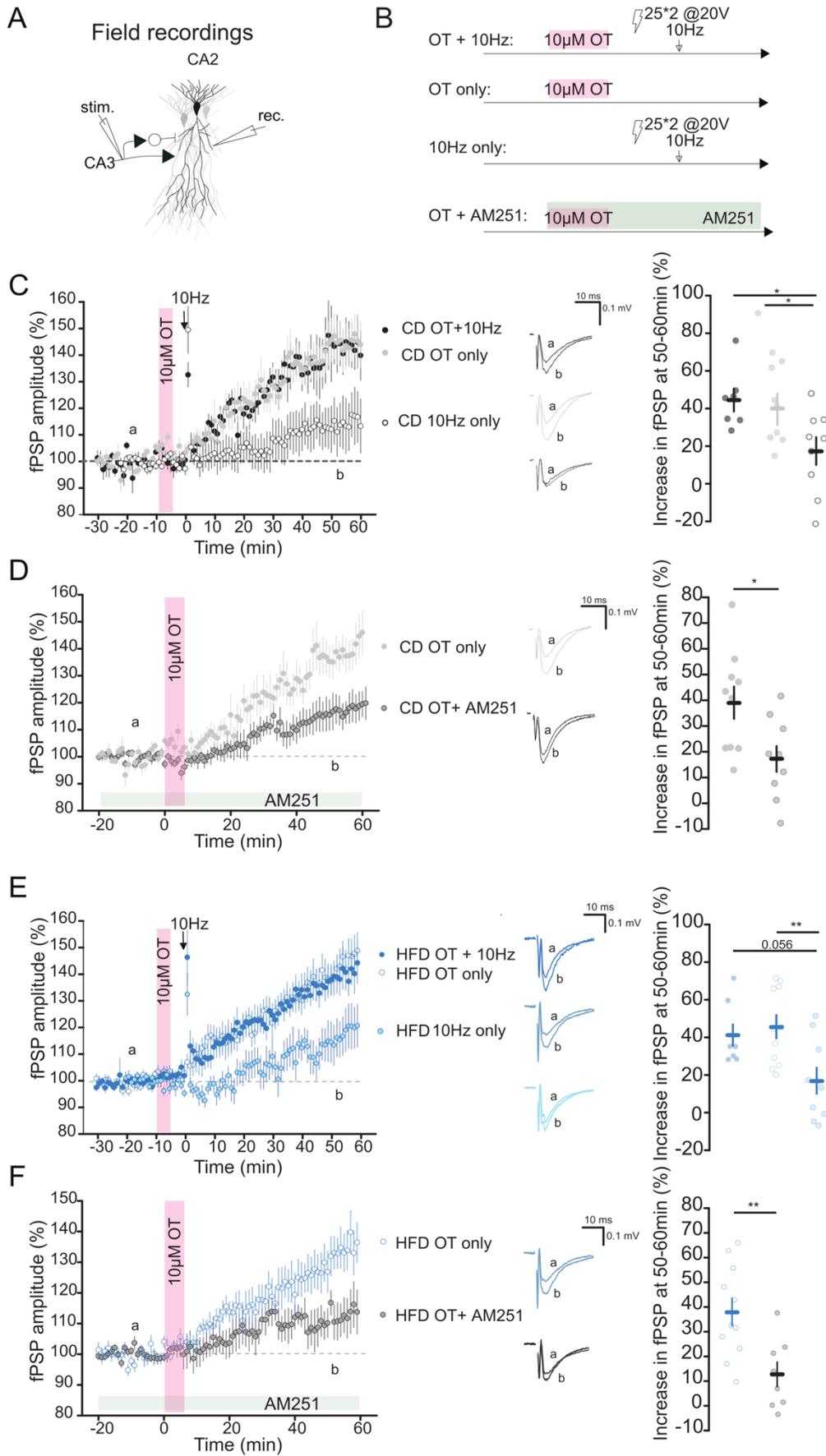
Our results indicate that the necessary molecular pathway required for eCB-mediated iLTD in area CA2 is functional following HFD exposure. However, we propose that compromised OT signaling may prevent the eCB-mediated plasticity in HFD mice. As shown in Fig 6 E and F, unlike CD conditions, OT application followed by a 10 Hz induction protocol did not induce greater potentiation than 10 Hz or OT application alone ($p=0.80$ for OT+10 Hz versus OT only; $p=0.20$ or OT+10 Hz versus 10 Hz alone; HFD OT+10 Hz: $n=9,7$; OT only: $n=14,10$; 10 Hz only: $n=15,14$). Thus, HFD exposure results in impaired OT-induced eCB plasticity in area CA2.

OTR activation results in depolarization and bursting of CA2 PNs. It may be that this spontaneous activity could be inducing eCB release by CA2 PNs. To examine this further, we verified that the potentiation of transmission at the CA3-CA2 synapse following OT application was not due to eCB plasticity by applying a CB1R inverse agonist. We found that under these conditions, there was no change in OT-induced potentiation of transmission (Sup Fig 14, OT only: $n=14,12$; OT+AM251: $n=8,8$; $p=0.70$ for OT only vs OT+AM251).

A high concentration of OT is permissive for eCB-dependent plasticity in area CA2 in both CD and HFD-fed mice

Because we saw that a higher concentration of OT was sufficient to rescue the potentiation of CA3-CA2 synapses in HFD-fed mice (Fig 4H-I), we examined whether a higher concentration of OT could also rescue the OT-induced eCB plasticity in HFD-fed mice. We used the same experimental paradigm with a short $10\mu\text{M}$ OT application before a 10 Hz sub-threshold induction protocol. We found that the resulting increase in field potential was not larger than the potentiation we observed with $10\mu\text{M}$ application of OT alone (Fig 7A-C, $p=0.93$ for CD OT alone vs CD OT+10 Hz; CD OT+10 Hz: $n=7,5$; CD OT alone: $n=10,7$).

Figure 7. (on following page) A high concentration of OT allows for eCB-mediated plasticity in CA2 in CD and HFD-fed mice. **A.** Schematic of CA2 fPSP recording upon SC stimulation. **B.** Experimental protocols to test for OT-induced eCB plasticity. **C.** 5-minute application of $10\mu\text{M}$ OT 10 minutes before an induction protocol ($2*25$ @10 Hz, 20V) elicits long-term increase in the fPSP to the same extent as $10\mu\text{M}$ OT application alone in CD-fed mice. 10 Hz induction alone does not result in an increase in the amplitude of fPSPs ($44.60\pm 5.99\%$, $p=3.4E-4$ for OT+10 Hz baseline vs 50-60min; $45.52\pm 7.93\%$, $p=4.4E-6$ for OT alone baseline vs 50-60min; $14.63\pm 9.28\%$, $p=0.16$ for 10 Hz alone baseline vs 50-60min). Middle: example traces of fPSPs before and after induction protocol. Right: 5-minute application of $10\mu\text{M}$ OT + 10 Hz and of $10\mu\text{M}$ OT alone allows for larger increase in potential than 10 Hz alone ($p=0.023$ for OT alone vs 10 Hz alone; $p=0.018$ for OT+10 Hz vs 10 Hz alone; $p=0.93$ for OT alone vs OT+10 Hz; OT+10 Hz: $n=7,5$; OT alone: $n=10,7$; 10 Hz alone: $n=7,5$). **D.** Left: AM251 hinders $10\mu\text{M}$ OT-induced increase in the field potential by preventing eCB iLTD in CD-fed mice (OT only: $39.06\pm 6.26\%$; $p=2.4E-4$ baseline vs 50-60min; OT+AM251: $17.37\pm 5.31\%$; $p=0.010$ for baseline vs 50-60min; OT only: $n=10,7$; OT+AM251: $n=9,6$). Middle: example traces before and after OT application with and without AM251 application. Right: Percentage of $10\mu\text{M}$ -OT induced fPSP potentiation is reduced when blocking CB1Rs ($p=0.018$ OT only vs OT+AM251). **E.** 5-minute application of $10\mu\text{M}$ OT 10 minutes before an induction protocol ($2*25$ @10 Hz, 20V) elicits long-term increase in the field potential that is the same magnitude as $10\mu\text{M}$ OT application alone in HFD-fed mice. 10 Hz induction alone elicits a smaller increase in potential of fPSPs ($41.17\pm 6.51\%$, $p=0.022$ for HFD OT+10 Hz baseline vs 50-60min; $45.82\pm 6.22\%$, $p=2.4E-5$ for HFD OT alone baseline vs 50-60min; $16.94\pm 7.35\%$, $p=0.032$ for HFD 10 Hz alone baseline vs 50-60min). Middle: example traces of fPSPs before and after induction protocol. Right: 5-minute application of $10\mu\text{M}$ OT + 10 Hz and of $10\mu\text{M}$ OT alone allows for stronger increase in field potential than 10 Hz alone in HFD-fed mice ($p=0.0074$ for HFD OT alone vs HFD 10 Hz alone; $p=0.056$ for HFD OT+10 Hz vs HFD 10 Hz alone; $p=0.78$ for HFD OT alone vs HFD OT+10 Hz; HFD OT+10 Hz: $n=7,6$; HFD OT alone: $n=11,7$; HFD 10 Hz alone: $n=9,7$). **F.** Left: AM251 hinders $10\mu\text{M}$ OT-induced increase of CA2 fPSP amplitude in HFD-fed mice (HFD OT only: $37.96\pm 5.62\%$; $p=4.8E-4$ baseline vs 50-60min; HFD OT+AM251: $12.72\pm 4.99\%$; $p=0.043$ for baseline vs 50-60min; HFD OT only: $n=11,7$; HFD OT+AM251: $n=8,4$). Middle: example traces before and after OT application with and without AM251 application. Right: % $10\mu\text{M}$ -OT induced fPSP potentiation is reduced when blocking CB1Rs in HFD-fed mice ($p=0.0051$ HFD OT only vs HFD OT+AM251). All experiments were done in the presence of naltrindole.



Because a higher concentration of OT elicits strong CA2 PN bursts on its own, we tested whether 10 μ M OT application alone was sufficient to induce eCB plasticity in area CA2. Indeed, application of the CB1R inverse agonist AM251 impaired high OT-induced potentiation of CA3-CA2 fPSP amplitude (Fig 7B,D, $p=0.018$ CD OT only vs CD OT+AM251), meaning that 10 μ M OT application alone is strong enough to elicit the CB1R-dependent iLTD at the SC-CA2 synapse. We next examined how the OT-eCB plasticity was different for HFD-fed mice with higher OT concentration. As for CD-fed mice, we found that a high OT concentration led to the same amount of response potentiation with or without a 10 Hz induction protocol (Fig 7B,E, $p=0.78$ for HFD OT alone vs HFD OT+10 Hz), and was sufficient to induce eCB plasticity in HFD-fed mice (Fig 7B,F, $p=0.0051$ HFD OT only vs HFD OT+AM251). Altogether, we discovered a novel dose-dependent mechanism of OT-induced eCB plasticity in area CA2.

Injection of a high, but not low, concentration of OT in dCA2 rescues SRM deficits in HFD-fed mice

Overall, a low concentration of OT is not sufficient in HFD-fed mice to potentiate excitatory transmission and to induce eCB-mediated plasticity in dCA2. However, a high concentration of OT rescued these deficits in HFD-fed mice. Because OT signaling in dCA2 has been demonstrated to be necessary for SRM (Lin et al. 2018; Raam et al. 2017; Tsai et al. 2022), we hypothesized that bilateral injection of a high concentration of OT could also rescue the SRM deficits of HFD-fed mice. In order to test this, we bilaterally implanted cannulas in dCA2 (Fig 8B) and delivered either 1 or 10ng/0.2 μ L OT (corresponding to 5 μ M and 50 μ M) or vehicle bilaterally, 10 minutes prior to the training phase of the SRM test in both CD-fed and HFD-fed mice. Injection of vehicle or OT at both concentrations did not modify sociability either in the CD-fed or HFD-fed mice (Fig 8C-D).

Although CD-fed mice injected with vehicle exhibited proper discrimination between the familiar and novel conspecifics, a low and high OT injection impaired SRM in these mice, as evidenced by their poor discrimination between the familiar and novel stimuli. HFD-fed mice injected with vehicle injection showed SRM impairment and a high, but not a low, dose of OT rescued these deficits as shown through increased interaction time with the novel over the familiar conspecific (Fig 8E-F). Altogether, these results indicate that while exogenous OT injection in dCA2 in CD-fed animals perturb SRM, this manipulation at a high concentration is sufficient to rescue SRM deficits in the HFD animals, suggesting that impairments in dCA2 OT signaling are at play in HFD-induced SRM deficits.

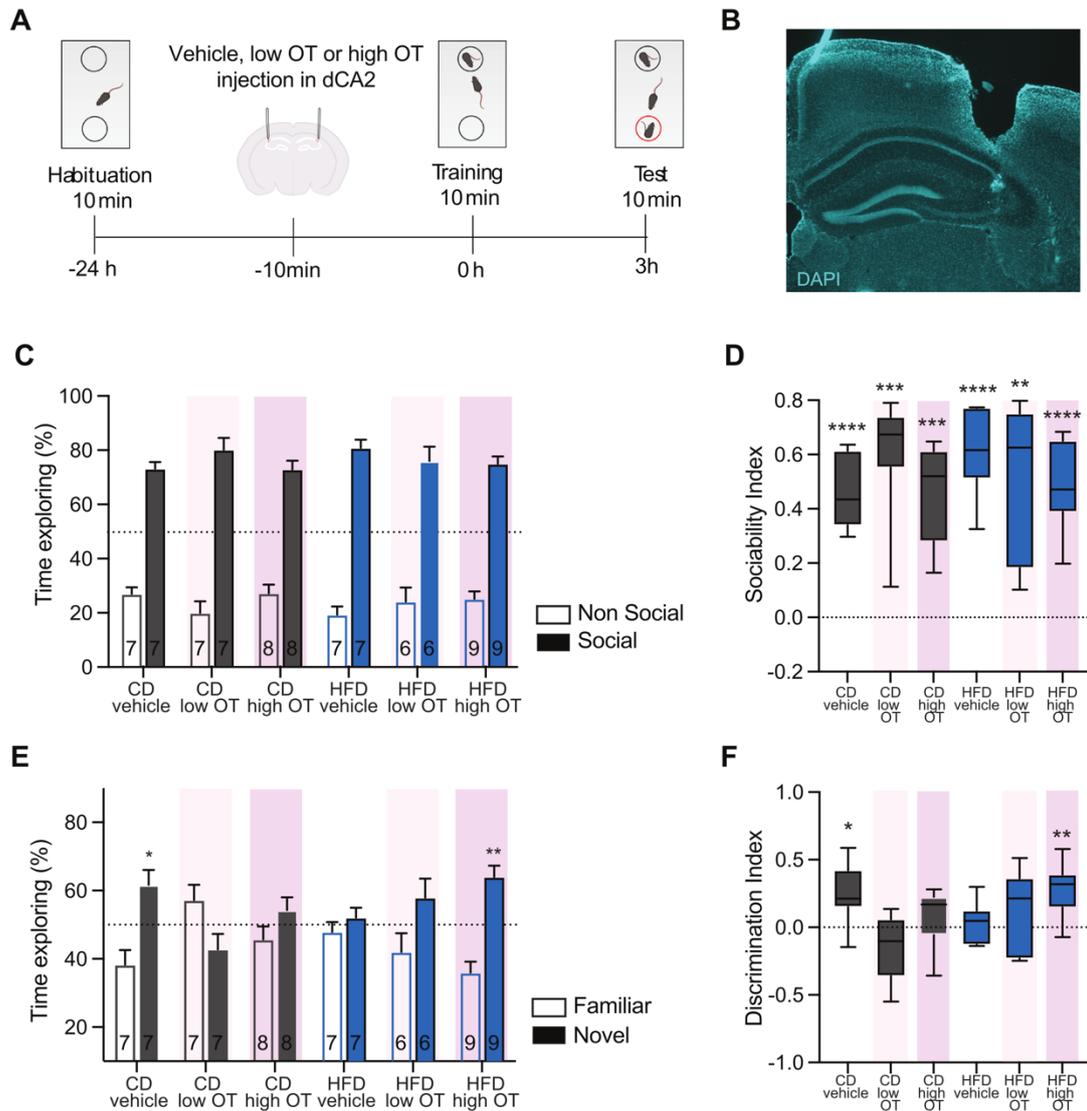


Figure 8. High, but not low, concentration of OT injected bilaterally in dCA2 rescues SRM in HFD-fed mice, and both low and high OT injection in dCA2 impairs SRM in CD-fed mice. **A.** Behavioral paradigm. **B.** Example image of cannula implantations in dCA2. **C.** HFD and CD mice, injected either vehicle, low or high concentration OT, explore the social stimulus a greater amount of time compared to the non-social one for comparison between time exploring social and non-social stimulus in all groups). **D.** Sociability index for social versus non-social stimuli is different than 0 in both CD and HFD-fed mice ($p < 0.005$ for comparison with 0). **E.** In the test phase, CD vehicle mice explore the novel mouse a greater amount of time compared to the familiar one ($p < 0.05$ for comparing time of exploration between familiar and novel mouse). CD-low OT and CD-high OT mice explore the novel and familiar mice the same amount of time ($p > 0.05$). HFD-vehicle mice and HFD-low OT mice do not discriminate between the novel and the familiar mouse ($p > 0.05$). HFD high-OT mice explore the novel mouse over the familiar mouse ($p < 0.01$). **F.** Discrimination index is higher than 0 in CD-vehicle and HFD-high OT ($p < 0.05$ and $p < 0.01$ respectively), but not in CD-low OT, CD-high OT or HFD-vehicle and HFD-low OT mice ($p > 0.05$). The number of animals used per group is shown on the figure.

DISCUSSION

dCA2 hyperexcitability impairs SRM in HFD-fed mice

Although it does not seem that CA2 PN excitability *per se* is altered in HFD-fed mice, stimulation of intrahippocampal afferents from the EC and dorsal CA3 are aberrantly strong. Both of these inputs onto area CA2 have been reported to affect SRM (Lopez-Rojas et al. 2022; Pan et al. 2022). Here we showed that inhibition of CA2 PNs through chemogenetics during memory formation of

a social encounter was sufficient to rescue SRM deficits in HFD-fed mice, while it impaired SRM in CD-fed counterparts. This result goes hand-in-hand with previously published reports showing that not only is CA2 activity necessary for SRM, but that its activity must be finely tuned in order to engage in proper social memory formation (Pan et al. 2022).

Two distinct CA2 strategies to rescue HFD-induced SRM deficits

It is surprising that both chemogenetic inhibition of CA2 PNs and injections of a high dose of OT in area CA2 rescues SRM impairments in HFD-fed mice, as OT application increases excitability and spontaneous burst firing of CA2 PNs (Tirko et al. 2018). This apparent contradiction could be resolved when we think of the problem in terms of a signal-to-noise ratio. Indeed, area CA2 exhibits profuse noise in HFD-fed mice (aberrant basal excitatory transmission). This noise may be too high for signals such as OT to have a sufficiently strong effect on transmission upon social interactions, relative to the great basal noise. When CA2 PNs are inhibited, the noise is decreased allowing the weak OT signal to be strong enough, compared to other inputs, to be effective. It is possible that a high, but not low concentration, of OT injected in dCA2 rescues HFD-induced SRM deficits as it allows for the OT signal to be sufficiently strong compared to the basal noise in area CA2.

Exogenous OT injection in dCA2 impairs SRM in CD-fed mice

It was surprising that both low and high OT injection in dCA2 impaired social discrimination in CD-fed mice. Indeed, Hsu et al. (2022) had demonstrated that chemogenetic activation of OT afferents in dCA2 during the training phase enhanced SRM. The exogenous nature and artificially high concentration of OT application could perhaps explain these contradicting findings. Indeed, previous report indicated that high levels of OT can trigger social amnesia (Popik and Vetulani, 1991; Popik et al., 1992; Zhan et al., 2024), revealing that an optimal OT level is required for SRM.

A HFD impairs low, but not high, concentration effects of OT signaling

It is notable that low, but not high, OT concentration are ineffective to induce potentiation of transmission at the CA3-CA2 and EC-CA2 synapse as well as eCB-mediated iLTD in area CA2 in HFD-fed mice. It is not so clear if these two results are linked as the mechanism of action leading up to eCB release requires high intracellular calcium concentrations from AP firing. It would be more probable that enhancement of CA2 PN excitability is what allows eCB plasticity in area CA2, yet this OT-dependent effect is not affected in HFD-fed mice. We suggest that, in these mice, the shortening of APs underneath a certain threshold following OT application impairs sufficient calcium entry in order to induce the eCB plasticity. Because OT induces stronger depolarization and bursting in higher proportions in HFD-fed mice, high dose of OT inducing eCB plasticity without electrical stimulation may allow for eCB plasticity in HFD-fed mice through this compensation.

A link between hyperexcitability and OT signaling impairments in HFD-fed mice

The lack of OT-induced plasticity of the CA3-CA2 synapse in HFD-fed mice may decrease CA2 excitability in some contexts: this dysregulation might have led to a homeostatic compensatory increase in excitatory hippocampal inputs onto CA2. Indeed, it seems that the hyperexcitability phenotype observed in HFD-fed mice takes a long time to develop (as 10 days or 5 weeks of a HFD does not entail larger transmission at the CA3-CA2 synapse for a set number of stimulated axons, see Sup Fig 3) which could be the result of a delayed adaptation. Nevertheless, even if the hyperexcitability of area CA2 is an adaptation to a lack of OT-induced effect, it seems to be a

maladaptive one as it perturbs effective encoding and adds noise to hippocampal information transfer.

Are there OT release deficits in HFD-fed mice *in vivo*?

As OT release in the PVN has been reported to be reduced as a consequence of a HFD (Zhang and Cai 2011; L. Wu et al. 2017), we can imagine that PVN OT release in dCA2 may be altered as well. Furthermore, the enhanced depolarization of CA2 PNs upon OT application in HFD conditions could be a resulting compensation due to lower OT signaling after social interactions. Studying the PVN-CA2 OT projection and using optogenetic stimulation of PVN OT afferents onto dCA2 area could help us further elucidate what the underlying causes of OT-dependent signaling impairments in area CA2 are. Regardless, even upon application of exogenous OT, a HFD impairs OT-dependent signaling. Although this may be a result of altered release onto the dCA2 area *in vivo*, this highlights the fact that the consequence of OT release in CA2 (even if adequate) is malfunctioning under HFD condition.

Two novel mechanisms of neuromodulation-induced plasticity in area CA2

Our results suggest that there could be several mechanisms that can allow for eCB plasticity in area CA2. As CA2 PNs are notably inhibited by their SC afferents, Loisy et al. (2022) had shown that prior induction of a disinhibitory plasticity (delta-opioid receptor-mediated iLTD) is permissive to allow for CA2 PN AP firing and induce eCB plasticity in area CA2. Here, we show that OT application is equally permissive for eCB-mediated iLTD. This newly discovered OT-induced eCB plasticity is a possibly relevant way by which eCB plasticity occurs during social memory formation *in vivo*. In another area receiving OT projections from the PVN, the NAc, OT release (via excitatory DREADD expression) has also been shown to drive eCB-mediated signaling (Wei et al. 2015). Here, using two different concentrations of OT (1 μ M and 10 μ M) we showed two different outcomes pertaining to eCB-mediated plasticity induction. Upon low concentration of OT application, electrical tetanus is necessary to induce eCB-mediated iLTD. With high concentration of OT, OT alone is sufficient to trigger eCB-mediated plasticity, most probably due to the CA2 PN bursting. As both of OTRs and CB1Rs are necessary for social memory formation, we propose that OT is released in dCA2 during social interactions and enables eCB-mediated iLTD, allowing for encoding and consolidation of social information.

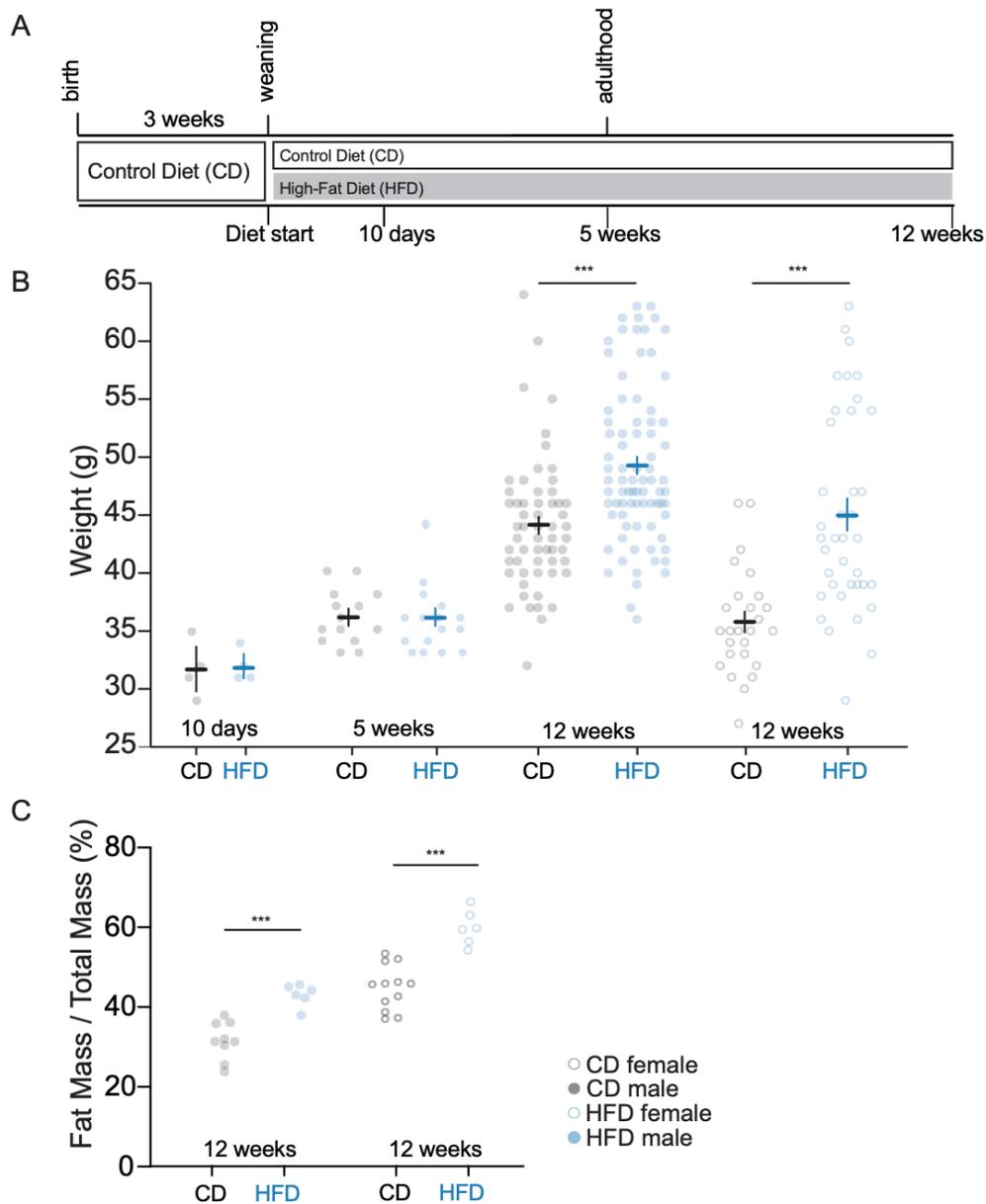
AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: MM, AF, ED, VC, RAP and GF. Investigation: MM, AF, ED, VC. Analysis: MM, AF, ED. Writing: MM, VC, RAP.

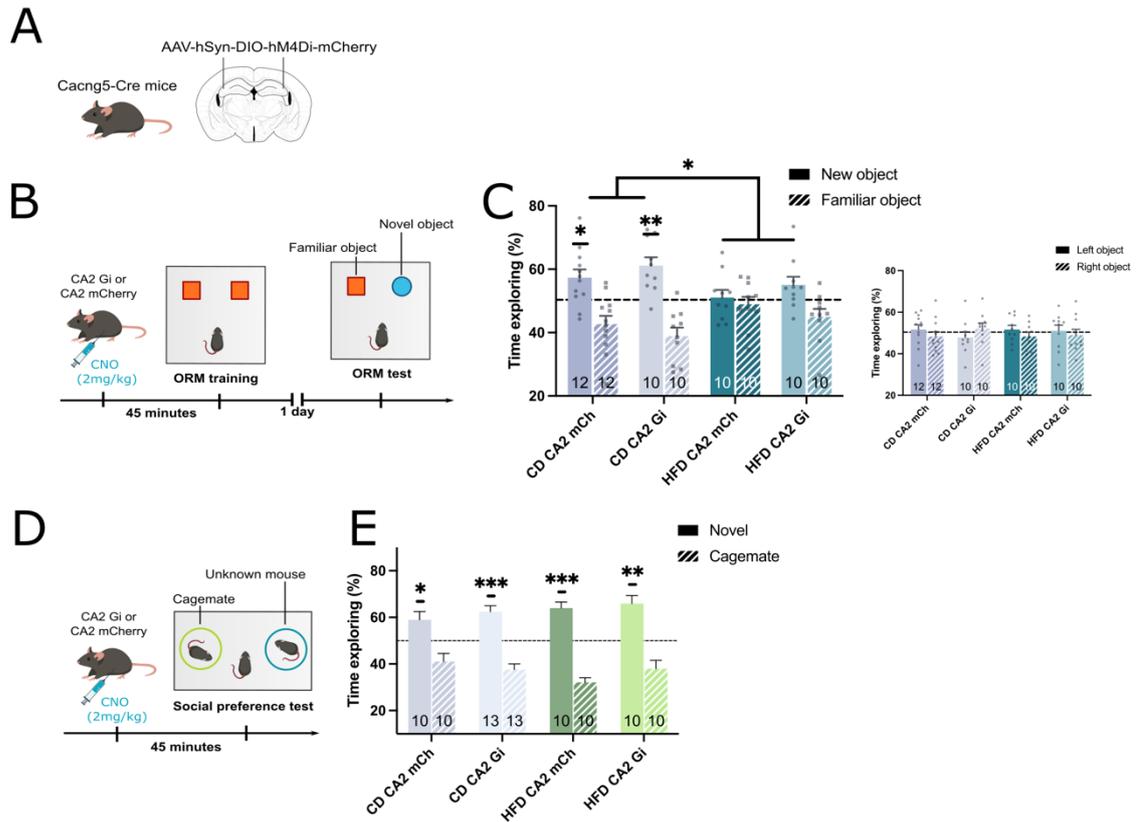
ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the animal facility team of NutriNeuro lab, particularly Gregory Artaxet, for taking daily care of the animals. This work was supported by Fondation pour la Recherche Médicale EQU202003010457 to VC and RAP and French National Research Agency (ANR-18-CE370020-01, ANR-18-CE16-0006 and ANR-21-CE16-0021-03 to VC and RAP and ANR-23-CE14-0004 HIPPOBESE to GF, VC and RAP). MM was the recipient of a PhD fellowship from the French Ministry of Research and Higher Education (2020-2023). AF was the recipient of a PhD fellowship (2020-2023) from the Bordeaux NeuroCampus Graduate Program, managed by the French National Research Agency (ANR-17-EURE-0028), and an extension grant from the French

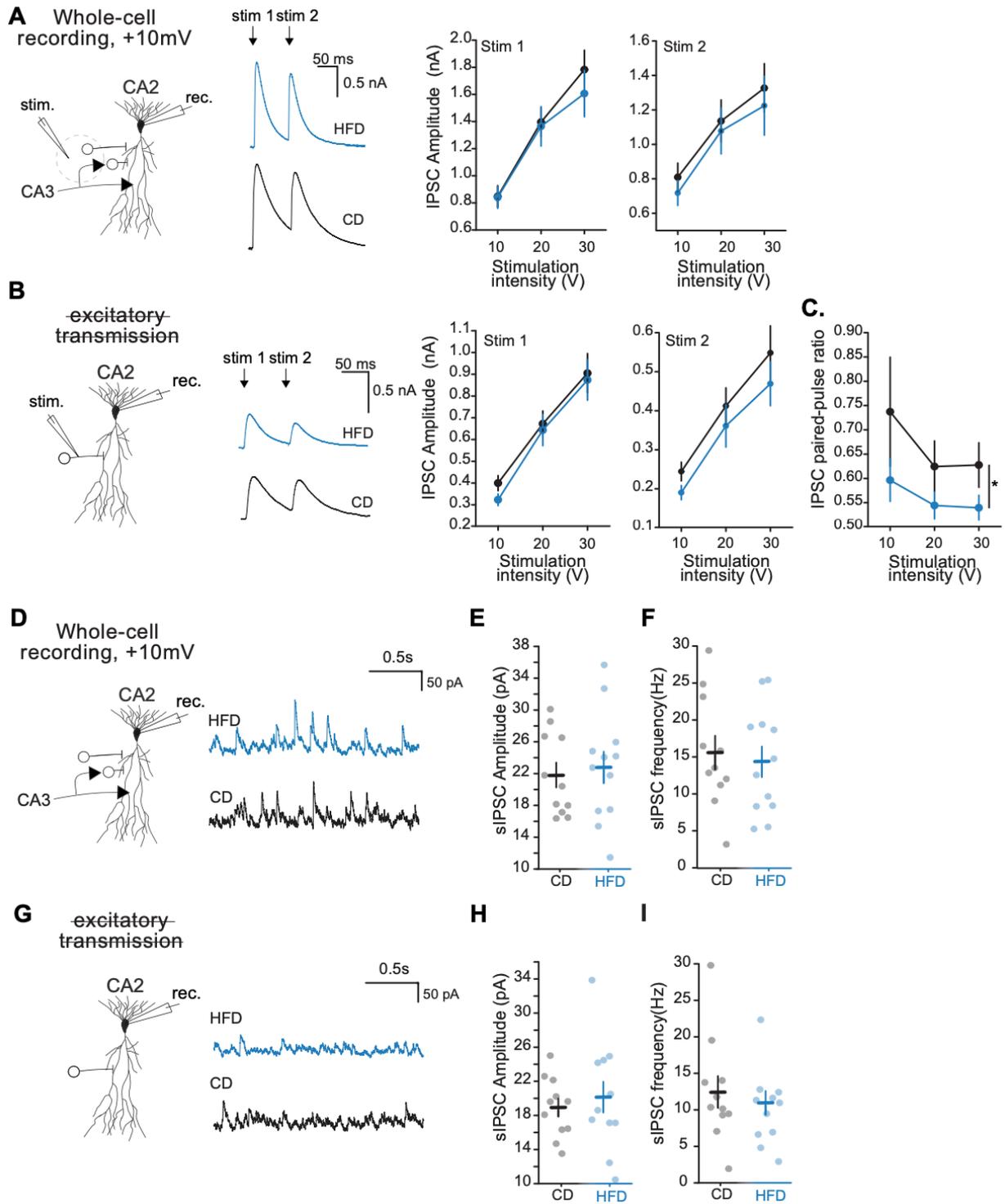
SUPPLEMENTARY DATA



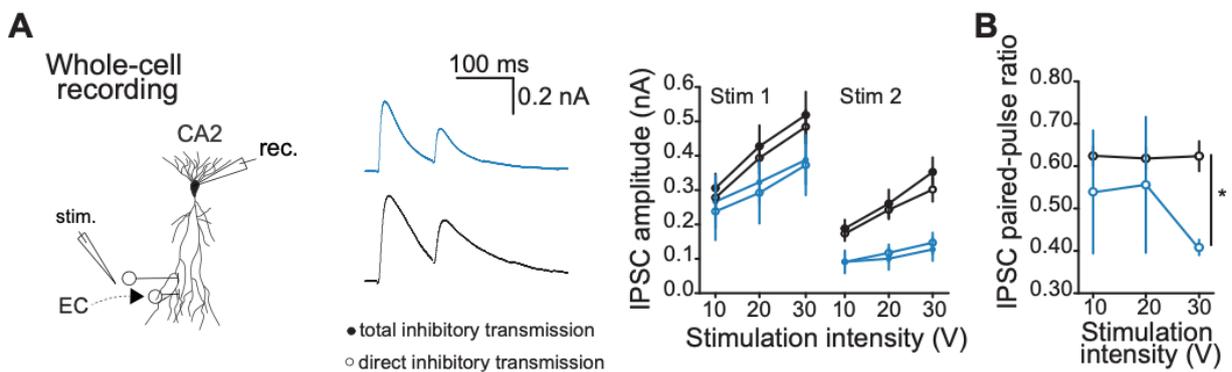
Supplementary Figure 1. A long-term but not short-term high-fat diet induces weight gain in male and female mice. A. Experimental timeline. **B.** 10 days or 5 weeks of a HFD did not significantly increase weight of animals (HFD: $n=4$ and CD: $n=4$ for at 10 days, statistics NA; HFD: $n=16$, CD: $n=14$ for 5 weeks of diet; $p=0.74$). Right, 12 weeks of a HFD increases the weight of male and female mice (CD: $n=58$, HFD: $n=80$, $p=5.2E-6$ for males; CD: $n=26$, HFD: $n=38$, $p=4.5E-6$ for females). **C.** A 12-week HFD increases the fat-mass of male and female mice (CD: $n=9$; HFD: $n=6$ for males, $p<0.001$; CD: $n=12$. HFD: $n=6$ for females, $p<0.001$). Filled circles represent male mice; empty circles represent female mice.



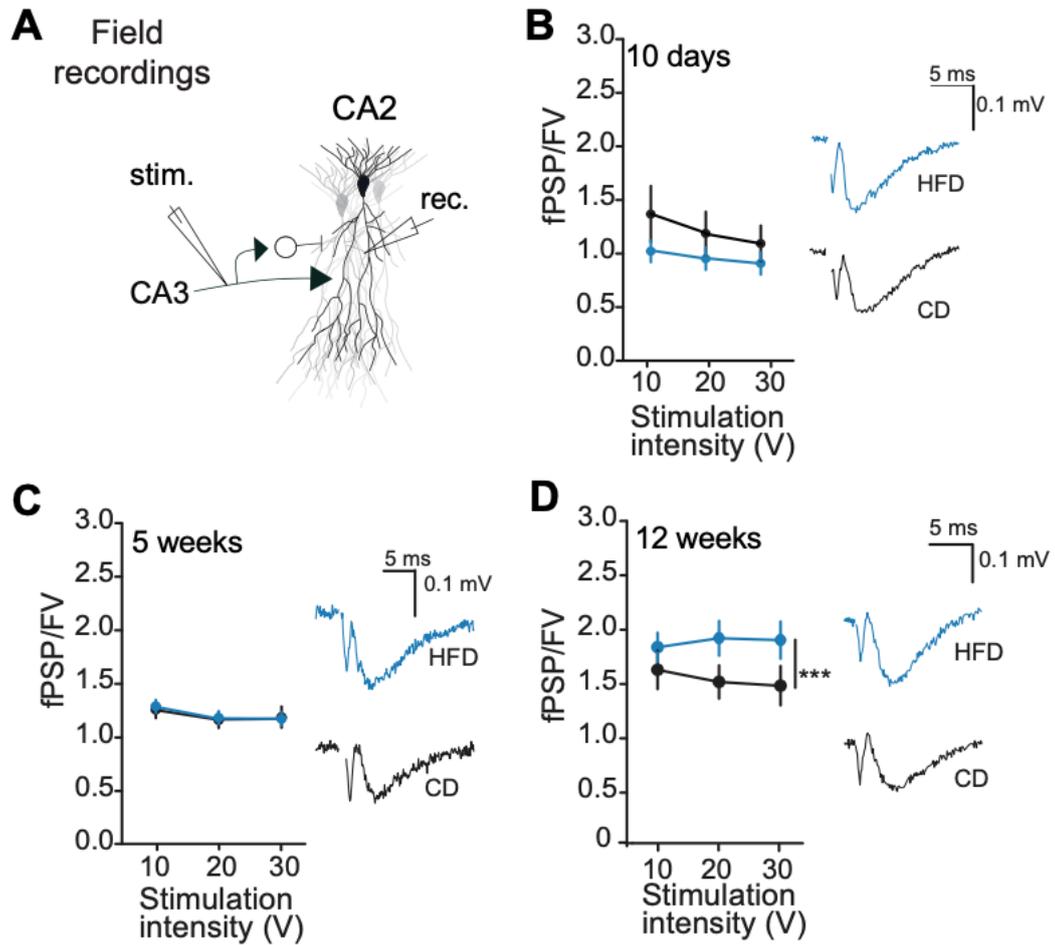
Supplementary Figure 2. A long-term high-fat diet induces object recognition memory but not recognition of cagemates, and none of these memories are impaired by CA2 PN chemogenetic inhibition. **A.** Cacng5-Cre mice were bilaterally injected with a Cre-dependent inhibitory DREADD. **B.** ORM experimental timeline. **C.** (Left) ORM Test: time exploring novel and familiar objects, expressed as a percentage of total investigation time. (Right) ORM Training: time exploring left and right objects, expressed as a percentage of total investigation time. HFD-fed mice displayed a disrupted ORM that could not be reversed by CA2 manipulation (one sample T-test against 50%; two-way ANOVA: diet effect $p < 0.05$). **D.** Cagemates memory experimental timeline. **E.** Time exploring the cagemate and a novel conspecific, expressed as percentage of total investigation time. All groups displayed higher interest in the novel conspecific, regardless of diet and CA2 PN inhibition (one sample T-test against 50%). Subject counts are indicated at the bottom of the bars.



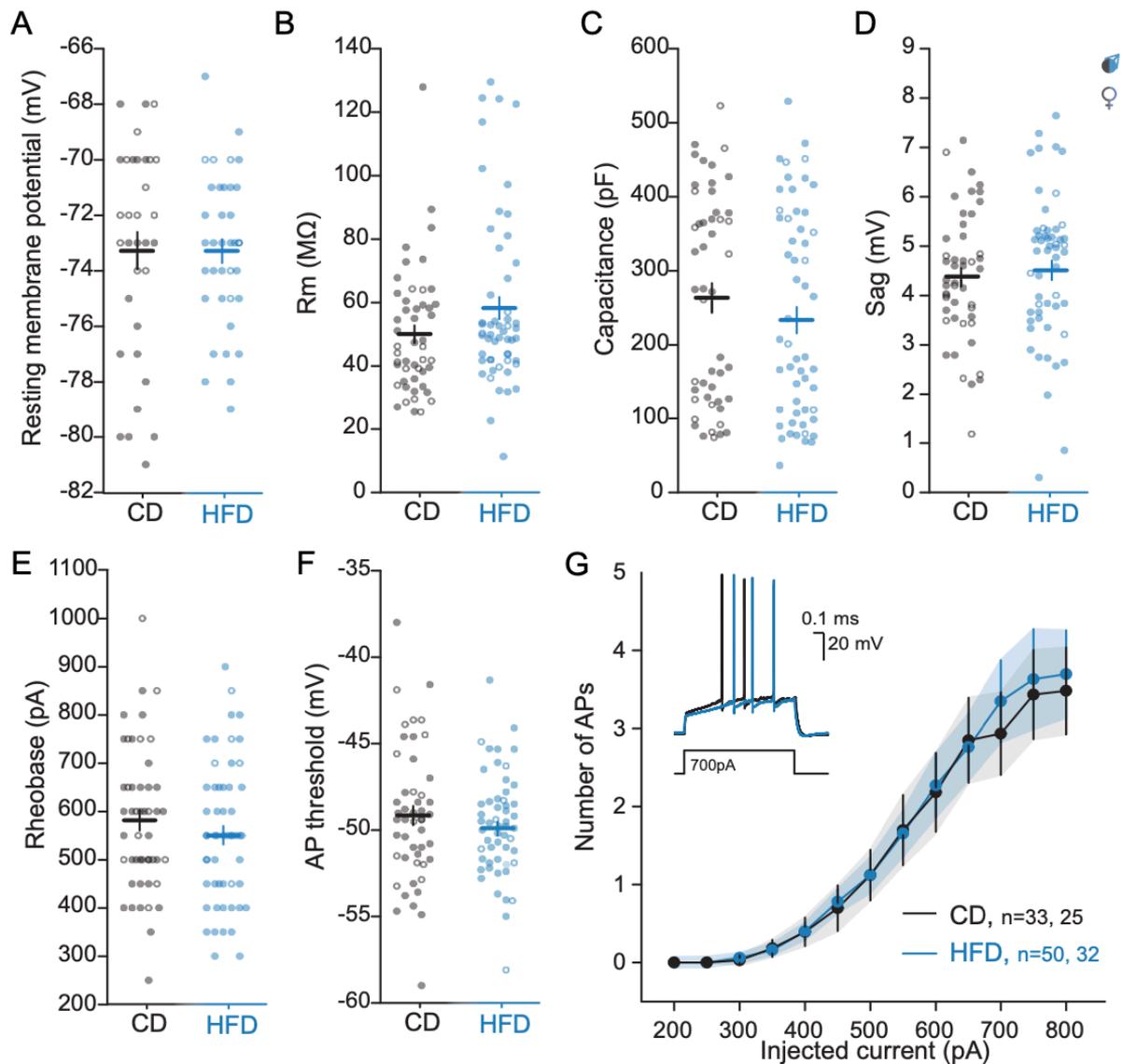
Supplementary Figure 3. (on previous page) Effects of HFD-exposure on inhibitory transmission in area CA2. **A.** Left: schematic of recording conditions. Middle: example traces of total inhibitory transmission onto CA2 PNs upon SC stimulation. Right: A HFD does not alter total evoked IPSC amplitude onto CA2 PNs upon SC stimulation (CD: $n=18,11$; HFD: $n=17,12$; $p=0.086$ for diet effect of stimulation 1; $p=0.41$ for diet effect of stimulation 2). **B.** Left: schematic of recording conditions. Middle: example traces of direct inhibitory transmission onto CA2 PNs upon SC stimulation. Right: HFD exposure does not alter evoked direct IPSC amplitude onto CA2 PNs upon SC stimulation (CD: $n=18,11$; HFD: $n=17,12$; $p=0.40$ for diet effect of stimulation 1; $p=0.12$ for diet effect of stimulation 2). **C.** HFD exposure decreases the inhibitory paired pulse ratio onto CA2 PNs (CD: $n=18,11$; HFD: $n=17,12$; $p=0.041$ for diet effect). **D.** Left: schematic of recording conditions. Right: example traces of total spontaneous inhibitory transmission onto CA2 PNs. **E.** HFD exposure does not affect total spontaneous IPSC amplitude (CD: $n=12,7$; HFD: $n=12,7$; $p=0.71$). **F.** HFD exposure does not affect total spontaneous IPSC frequency (CD: $n=12,7$; HFD: $n=12,7$; $p=0.69$). **G.** Left: schematic of recording conditions. Right: example traces of direct spontaneous inhibitory transmission onto CA2 PNs. **H.** HFD exposure does not affect direct spontaneous IPSC amplitude (CD: $n=12,7$; HFD: $n=12,7$; $p=0.57$). **I.** A HFD does not affect direct spontaneous IPSC frequency (CD: $n=12,7$; HFD: $n=12,7$; $p=0.58$).



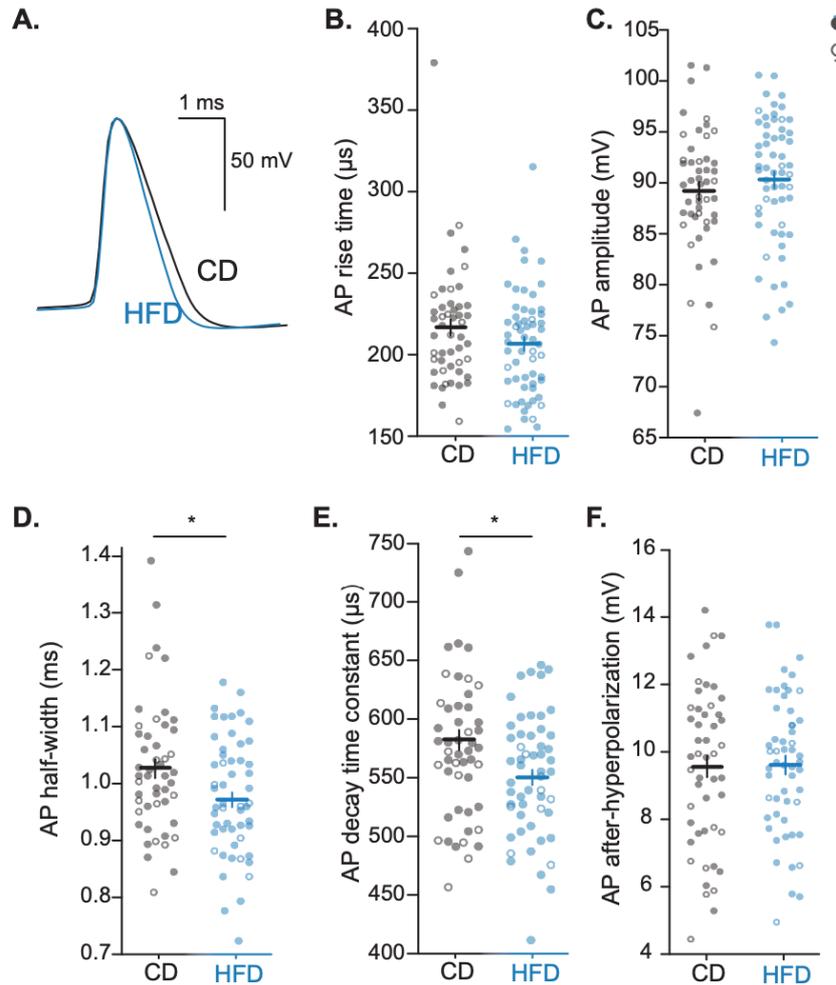
Supplementary Fig 4. A HFD increases EC-CA2 transmission and decreases inhibitory transmission in stratum lacunosum moleculare. **A.** Left: Schematic of recording conditions. Middle: example traces of inhibitory transmission onto CA2 PNs upon PP stimulation. Right: A HFD decreases IPSC amplitude in CA2 PNs upon PP stimulation (CD: $n=8,6$; HFD: $n=5,4$; $p=0.087$ for diet effect of stimulation 1 without blockers of excitatory transmission; $p=0.093$ for diet effect of stimulation 1 with blockers of excitatory transmission; $p=1.2E-5$ for diet effect of stimulation 2 without blockers of excitatory transmission; $p=1.6E-5$ for diet effect of stimulation 2 with blockers of excitatory transmission). **B.** A HFD decreases the direct inhibitory EC-CA2 paired pulse-ratio (CD: $n=8,6$; HFD: $n=5,4$; $p=0.048$ for diet effect).



Supplementary Figure 5. A long-term but not short-term exposure to HFD increases CA3 to CA2 transmission. **A.** Schematic of recording condition. **B.** A 10-day HFD does not alter CA2 fPSPs normalized to the FV upon SC stimulation (CD: $n=12,4$; HFD: $n=12,4$, $p=0.071$). **C.** A 5-week HFD does not alter CA2 fPSPs normalized to the FV upon SC stimulation (CD: $n=23,6$; HFD: $n=31,8$, $p=0.83$). **D.** A 12-week HFD increases CA2 fPSPs normalized to the FV upon SC stimulation (CD: $n=13,6$; HFD: $n=23,10$, $p=0.016$ for diet effect).



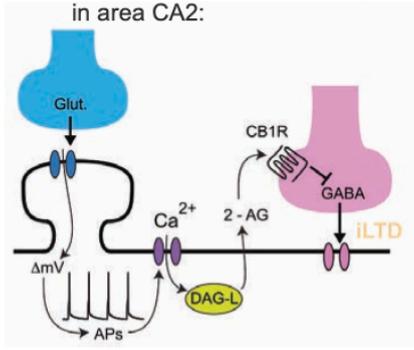
Supplementary Figure 6. Effect of a HFD on intrinsic properties and excitability of CA2 PNs. **A.** Resting membrane potential of CA2 PNs (CD: $n=33,24$; HFD: $n=37,26$; $p=0.56$). **B.** Membrane resistance of CA2 PNs (CD: $n=49,36$; HFD: $n=54,35$; $p=0.052$). **C.** Membrane capacitance of CA2 PNs (CD: $n=49,36$; HFD: $n=54,35$; $p=0.35$). **D.** A HFD does not alter the membrane capacitance of CA2 PNs (CD: $n=49,36$; HFD: $n=54,35$; $p=0.51$). **E.** A HFD does not alter the rheobase of CA2 PNs (CD: $n=49,36$; HFD: $n=54,35$; $p=0.33$). **F.** A HFD does not alter the action potential threshold of CA2 PNs (CD: $n=49,36$; HFD: $n=54,35$; $p=0.48$). **G.** A HFD does not alter the number of APs elicited per current injected (CD: $n=49,36$; HFD: $n=54,35$; $p=0.78$ for diet effect). Filled circles represent CA2 PNs from male mice; empty circles represent CA2 PNs from female mice.



Supplementary Fig 7. A HFD shortens CA2 PN action potentials. **A.** Example shape of an action potential of a CA2 PN for CD and HFD-fed mice. **B.** A HFD does not alter AP rise time (CD: $n=49,36$; HFD: $n=54,35$; $p=0.22$). **C.** A HFD does not alter AP amplitude (CD: $n=49,36$; HFD: $n=54,35$; $p=0.47$). **D.** A HFD decreases AP half-width (CD: $n=49,36$; HFD: $n=54,35$; $p=0.020$). **E.** A HFD decreases AP decay time-constant (CD: $n=49,36$; HFD: $n=54,35$; $p=0.035$). **F.** A HFD does not alter AP after-hyperpolarization (CD: $n=49,36$; HFD: $n=54,35$; $p=0.88$). Filled circles represent CA2 PNs from male mice; empty circles represent CA2 PNs from female mice.

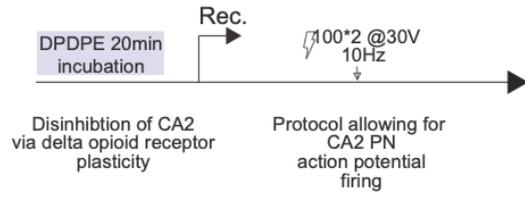
Supplementary Fig 8. (on following page) A HFD does not alter eCB plasticity in area CA2. **A.** Cartoon illustrating the mechanism of action of eCB plasticity in area CA2. **B.** Experimental protocol allowing for eCB plasticity in area CA2. **C.** Left: Schematic of CA2 stratum radiatum field recording upon SC stimulation. Middle: After prior DPDPE incubation, a 2×100 @10 Hz, 30V induction protocol induces a long-term increase of SC-CA2 fPSPs in both CD and HFD-fed mice. Right: 10 Hz-induced fPSP potentiation is similar in HFD and CD-fed mice (CD: $n=20,6$; $35.01\% \pm 6.80\%$; HFD: $n=15,6$; $44.70\% \pm 11.91\%$; $p=0.56$). **D.** Left: Schematic of CA2 stratum radiatum field recording upon SC stimulation. Middle: 15 minutes of 16mM ACEA application induces a long-term increase of fPSPs in both CD and HFD-fed mice (CD: $n=9,5$; $29.13\% \pm 9.82\%$; HFD: $n=11,9$; $37.84\% \pm 12.28\%$). Right: ACEA-induced fPSP increase is similar in HFD and CD-fed mice (CD: $n=9,5$; HFD: $n=11,9$; $p=0.59$). **E.** Left: Schematic of CA2 whole-cell recording upon SC stimulation. Middle: A post-synaptic induction of 2×25 @10 Hz action potential trains induces a long-term increase of PSPs in both CD and HFD-fed mice. Right: 10 Hz-induced PSP increase is similar in HFD and CD-fed mice (CD: $n=10,9$, $60.09\% \pm 17.40$; HFD: $n=9,6$; $45.57\% \pm 17.06$; $p=0.41$). **F.** Left: Schematic of CA2 stratum radiatum field recording upon SC stimulation. Middle: A 2×100 @100 Hz induction protocol induces a long-term increase of fPSPs in both CD and HFD-fed mice. Right: 100 Hz-induced fPSP increase is similar in HFD and CD-fed mice (CD: $n=8,4$; HFD: $n=11,4$; $p=0.44$).

A Mechanism of eCB plasticity in area CA2:



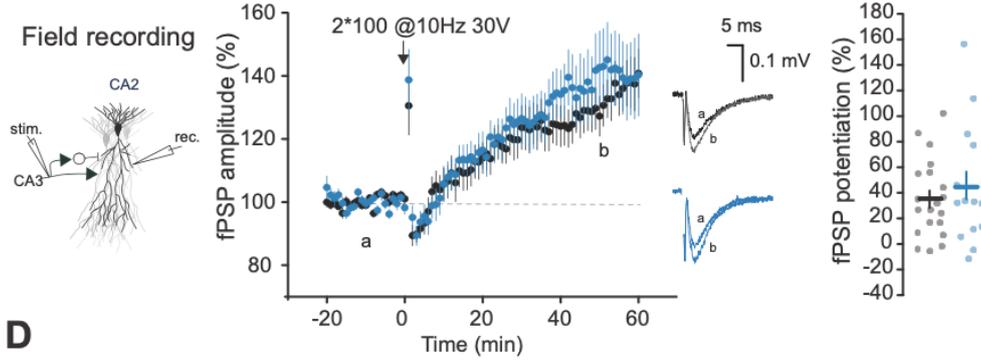
B

Protocol allowing for eCB plasticity in area CA2:

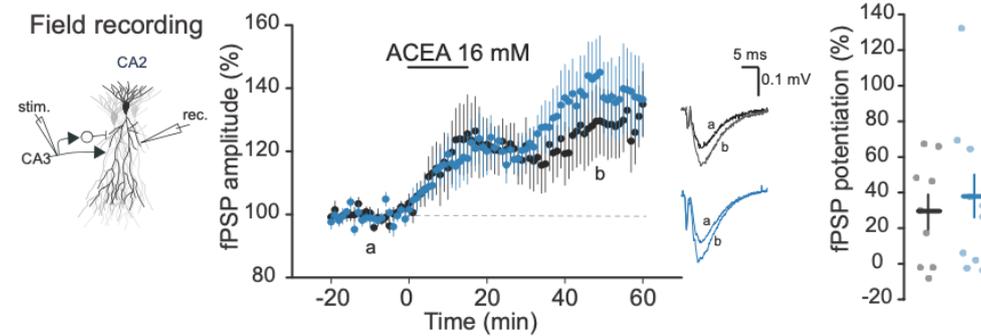


C

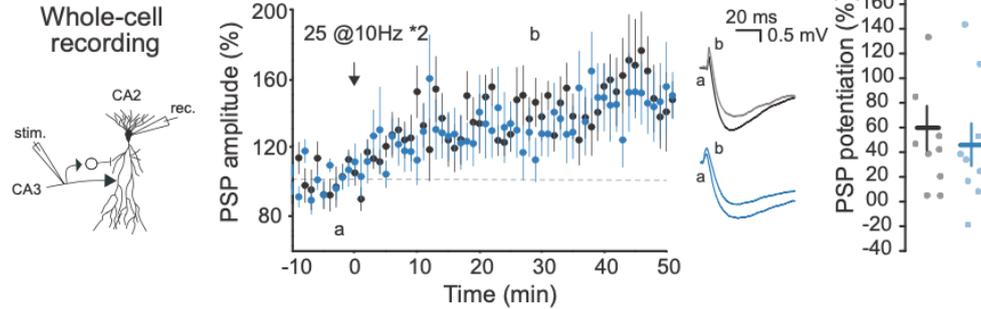
After DPDPE incubation:



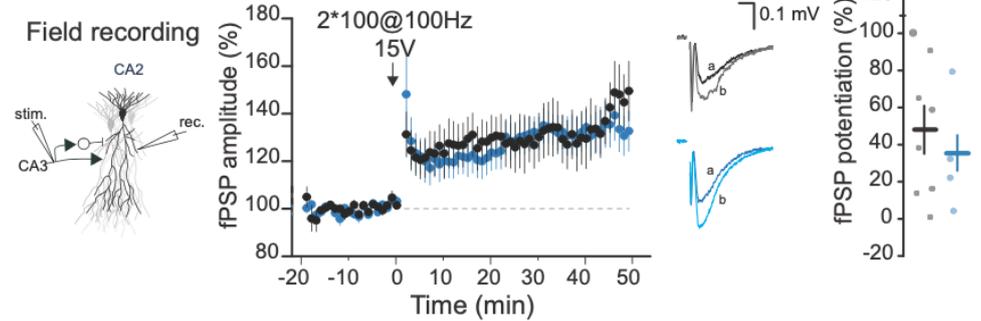
D

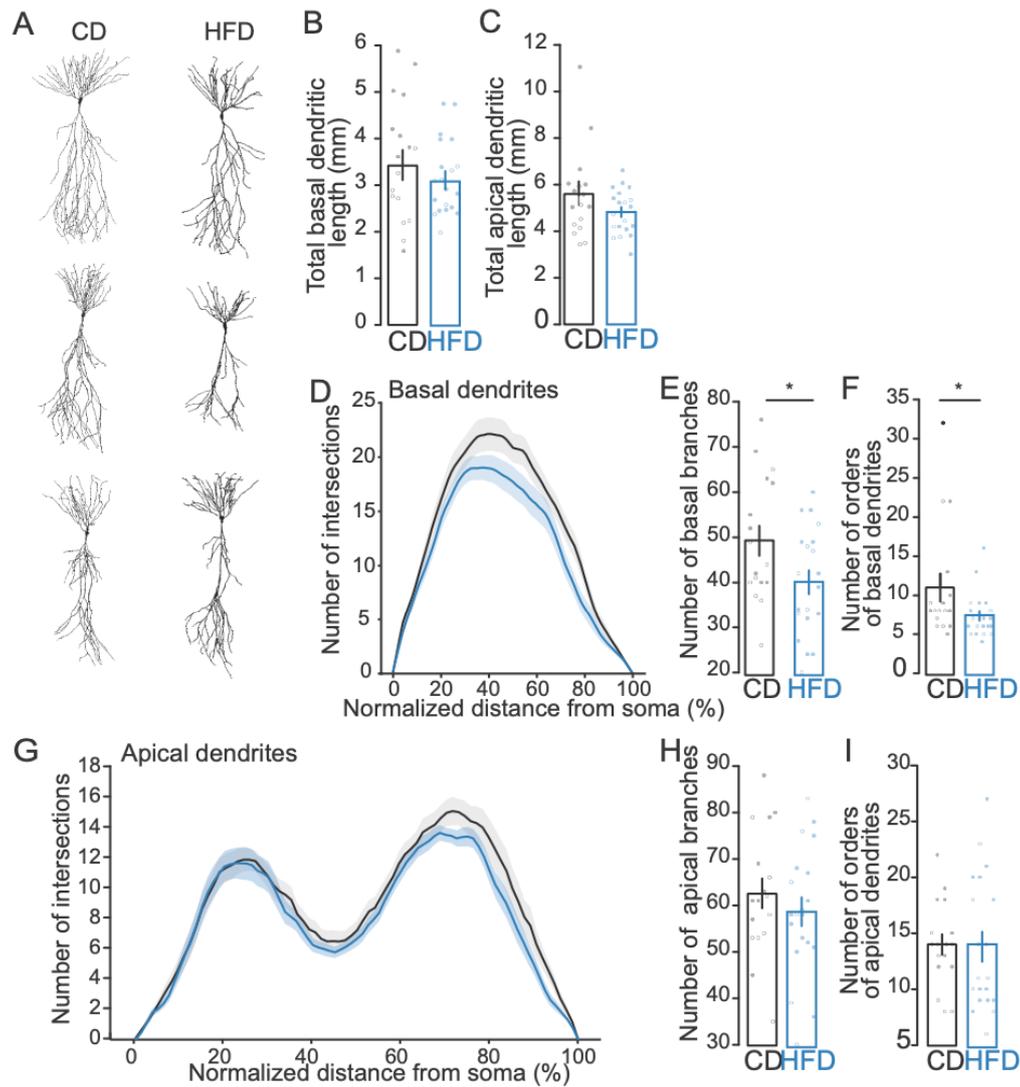


E

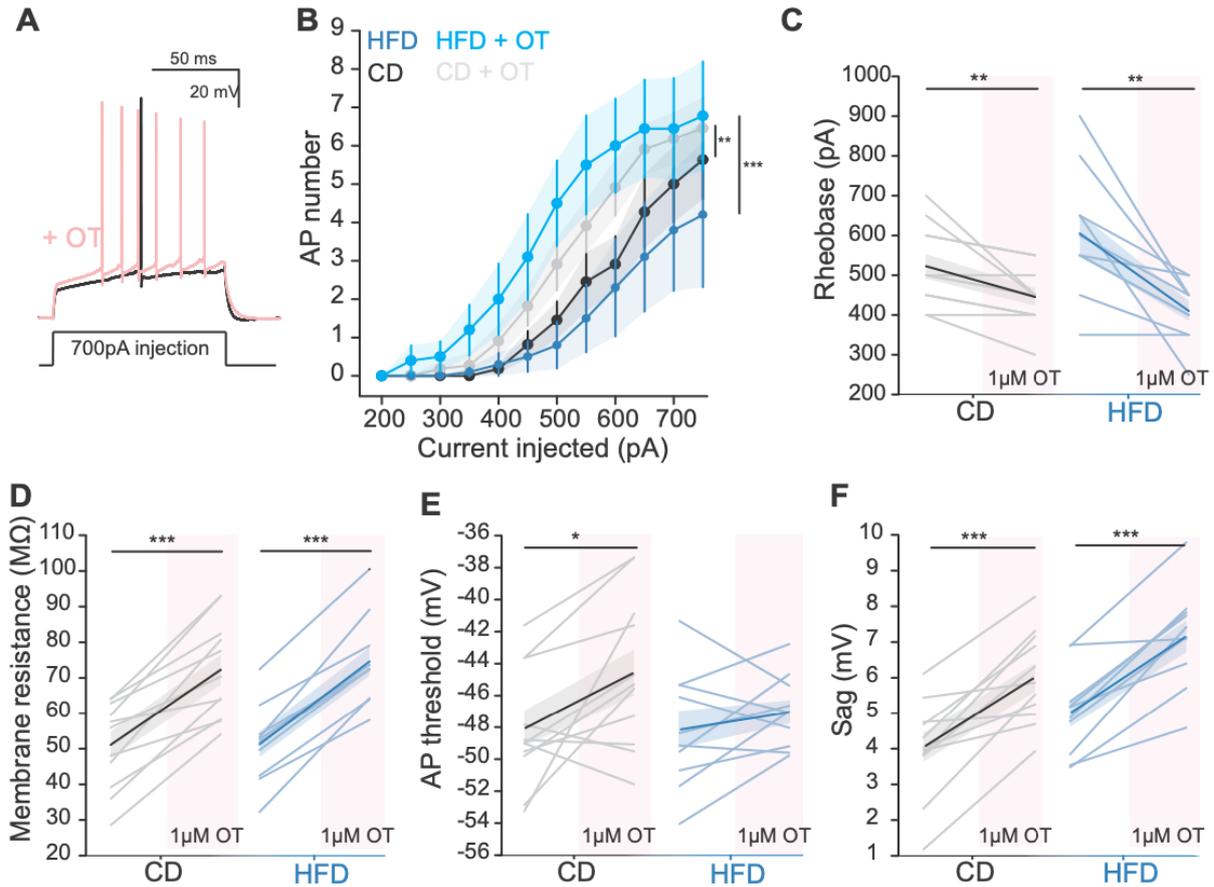


F

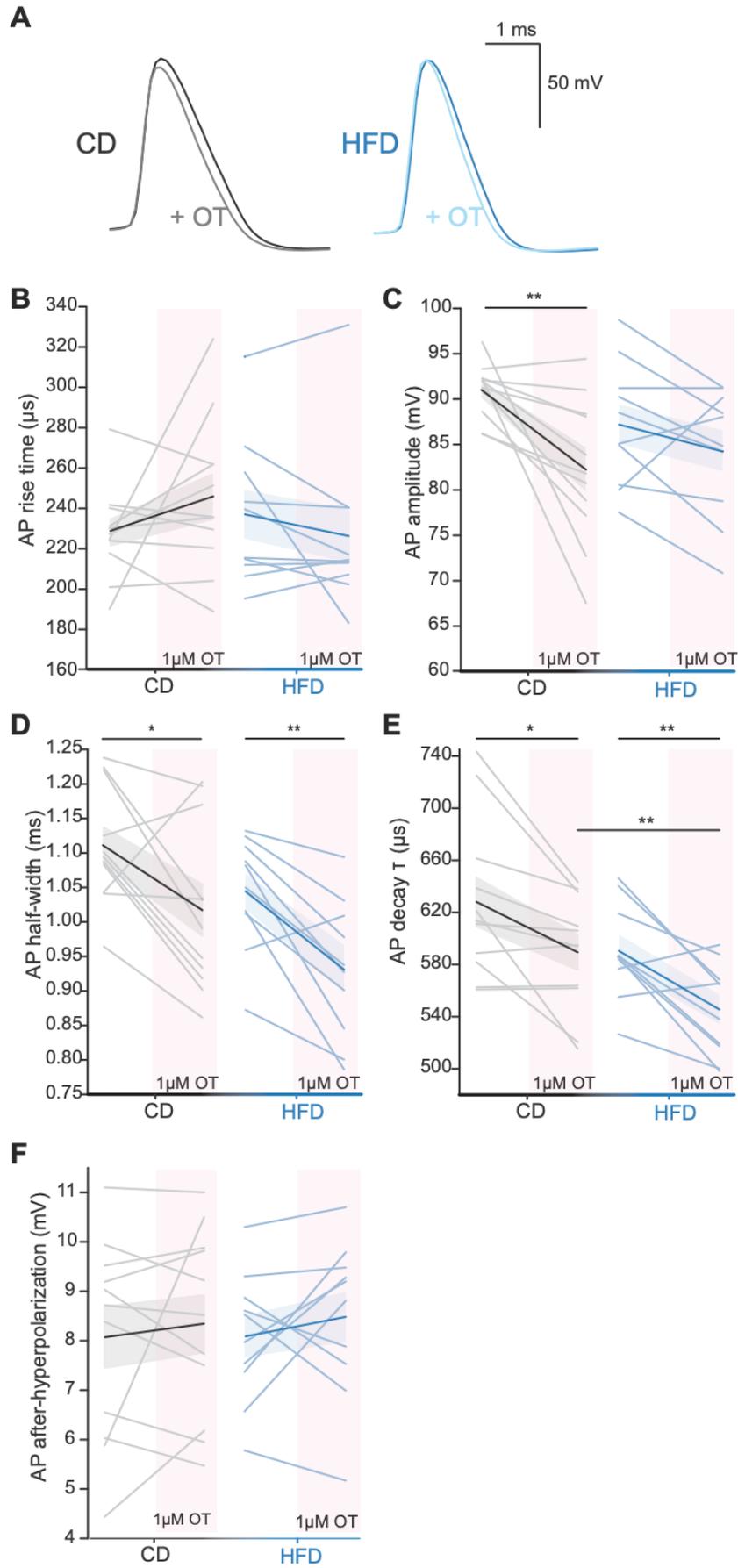




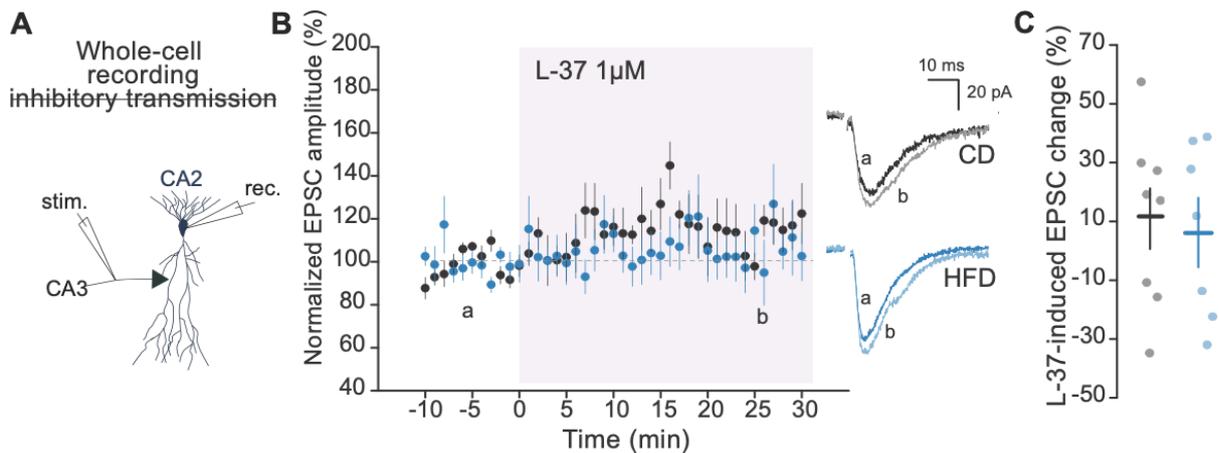
Supplementary Figure 9. A HFD reduces basal dendrite complexity of CA2 PNs. **A.** Example reconstructions of CA2 PNs of CD (left) and HFD (right) mice. **B.** Total basal dendritic length for CD and HFD CA2 PNs (CD: $n=17,10$; HFD: $n=20,13$; $p=0.46$). **C.** Total apical dendritic length for CD and HFD CA2 PNs (CD: $n=17,10$; HFD: $n=20,13$; $p=0.12$). **D.** Sholl analysis of basal dendrites for HFD (blue) and CD (black) CA2 PNs (CD: $n=17,10$; HFD: $n=20,13$). **E.** Number of basal branches for CD and HFD CA2 PNs (CD: $n=17,10$; HFD: $n=20,13$; $p=0.036$). **F.** Number of orders of basal dendrites for CD and HFD CA2 PNs (CD: $n=17,10$; HFD: $n=20,13$; $p=0.044$). **G.** Sholl analysis of apical dendrites for HFD (blue) and CD (black) CA2 PNs (CD: $n=17,10$; HFD: $n=20,13$). **H.** Number of apical branches for CD and HFD CA2 PNs (CD: $n=17,10$; HFD: $n=20,13$; $p=0.39$). **I.** Number of orders of apical dendrites for CD and HFD CA2 PNs (CD: $n=17,10$; HFD: $n=20,13$; $p=0.60$). Filled circles represent CA2 PNs from male mice; empty circles represent CA2 PNs from female mice.



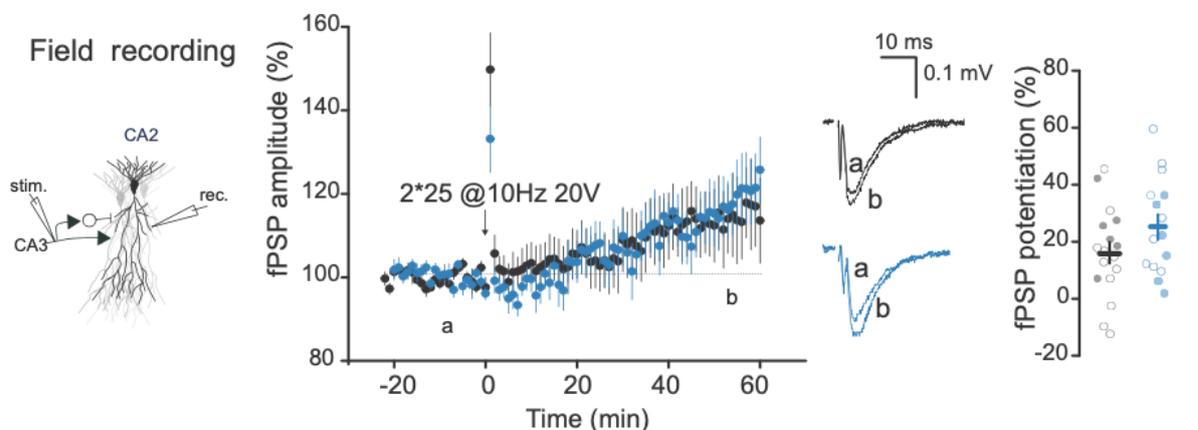
Supplementary Figure 10. 1 μ M OT application shortens CA2 PN action potentials in CD and HFD-fed mice. **A.** Example traces of CD and HFD CA2 PN action potentials induced by current injection, in the presence and absence of 1 μ M OT. **B.** AP rise-time in CD and HFD CA2 PNs is unchanged before and during OT application (CD: $n=11,7$; $p=0.20$ before and during OT; HFD: $n=10,7$; $p=0.23$ before and during OT). **C.** AP amplitude in CD and HFD CA2 PNs before and during OT application (CD: $n=11,7$; $p=0.0066$ before and during OT; HFD: $n=10,7$; $p=0.15$ before and during OT). **D.** AP half-width is decreased in CD and HFD CA2 PNs during OT application (CD: $n=11,7$; $p=0.026$ before and during OT; HFD: $n=10,7$; $p=0.0023$ before and during OT; $p=0.080$ between CD OT and HFD OT). **E.** AP decay time-constant is decreased in CD and HFD CA2 PNs during OT application (CD: $n=11,7$; $p=0.013$ before and during OT; HFD: $n=10,7$; $p=0.0039$ before and during OT; $p=0.0064$ between CD OT and HFD OT). **F.** AP during-hyperpolarization in CD and HFD CA2 PNs is unchanged before and during OT application (CD: $n=11,7$; $p=0.61$ before and during OT; HFD: $n=10,7$; $p=0.40$ before and during OT).



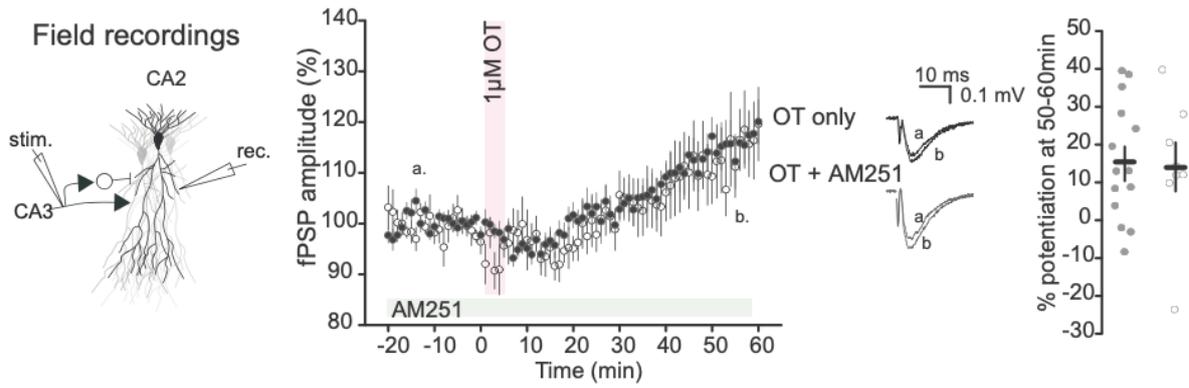
Supplementary Figure 11. (on previous page) A HFD does not modify OT-induced enhanced CA2 PN excitability. A. Example of CA2 PN depolarization and AP firing in response to positive current injection before and after 1 μ M OT application. **B.** AP number elicited by current injection for CA2 PNs of CD and HFD-fed mice before and after 1 μ M OT application (CD: n=11,7 p=0.0078 before and after OT; HFD: n=10,7; p=2.5E-4 before and after OT). **C.** Rheobase current for CA2 PNs of CD and HFD-fed mice before and after 1 μ M OT application (CD: n=11,7; HFD: n=10,7; p=0.0085 for comparison before and after OT for CD; p=0.0028 for comparison before and after OT for HFD). **D.** Membrane resistance for CA2 PNs of CD and HFD-fed mice before and after 1 μ M OT application (CD: n=11,7; HFD: n=10,7; p= 2.5E-5 for comparison before and after OT for CD; p= 1.3E-6 for comparison before and after OT for HFD). **E.** AP threshold for CA2 PNs of CD and HFD-fed mice before and after 1 μ M OT application (CD: n=11,7; HFD: n=10,7; p= 0.021 for comparison before and after OT for CD; p=0.27 for comparison before and after OT for HFD). **F.** CA2 PN sag of CD and HFD-fed mice before and after 1 μ M OT application (CD: n=11,7; HFD: n=10,7; p=1.8E-4 for comparison before and after OT for CD; p=1.0E-4 for comparison before and after OT for HFD).



Supplementary Figure 12. Blocking OT receptors does not alter excitatory transmission onto CA2 PNs upon SC stimulation. A. Schematic of whole-cell EPSC recording in the presence of inhibitory transmission blockers. CA2 PNs were held at -70mV in voltage-clamp mode. **B.** 1 μ M L-37 application did not modify CA3-CA2 excitatory transmission amplitude in either CD and HFD-fed mice. Example traces of CA2 PN EPSPs from CD and HFD-fed mice. **C.** L-37-induced EPSC change for all CA2 PNs recorded (CD: n=8,6 p=0.27 baseline vs end; HFD: n=7,4 p=0.65 baseline vs end; CD vs HFD: p=0.88).



Supplementary Figure 13. Sub-threshold 10 Hz induction protocol. Left: Schematic of CA2 fPSP recording upon SC stimulation. Middle: A 2*25@10 Hz, 20V induction protocol induces a small increase in fPSP amplitude in CA2 of both CD and HFD-fed mice without prior DPDPE incubation. Right: Long-term fPSP potentiation is significant (16.04 \pm 3.85%, p=0.0011 for CD; 25.75 \pm 4.47%, p= 2.8E-4 for HFD) and similar in both CD and HFD-fed mice (CD: n=17,16; HFD n=15,14; p=0.17). Filled circles represent CA2 PNs from male mice; empty circles represent CA2 PNs from female mice.



Supplementary Figure 14. $1\mu\text{M}$ -OT-induced long-term fPSP increase is independent of CB1R signaling. **A.** Schematic of CA2 fPSP recording upon SC stimulation. **B.** Left: 5-minute $1\mu\text{M}$ OT application induces long-term increase of CA2 fPSP amplitude (OT only: $p=0.0021$; OT+AM251: $p=0.062$ for difference with baseline), with or without the presence of AM251 (CB1R antagonist). Middle: example traces before and after OT application with and without AM251 application. Right: % $1\mu\text{M}$ -OT induced fPSP potentiation is similar with and without blocking CB1Rs (OT only: $n=14,12$; OT+AM251: $n=8,8$; $p=0.70$).

Chapitre 2 Effet d'une alimentation obésogène sur la néophobie sociale induite par le stress : rôle de la zone CA2 de l'hippocampe et de sa signalisation ocytocinergique

Obesogenic diet impairs social responses after stress through hippocampal CA2 dysfunction: emphasis on oxytocin signalling

Alice Fermigier¹, Eva-Gunnel Ducourneau¹, Mylène Potier¹, Jean-Christophe Helbling¹, Ioannis Bakoyiannis¹, Pierre Trifilieff¹, Vivien Chevaleyre², Rebecca Piskorowski², Guillaume Ferreira^{1#}

¹NutriNeuro Lab, FoodCircus team, Université de Bordeaux, UMR 1286 INRAE, Bordeaux INP, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France.

²Sorbonne Université, Institute Biology Paris Seine, Neuroscience Paris Seine, CNRS UMRS8246, INSERM1180, 7-9 Quai Saint Bernard, 75005, Paris, France.

Corresponding Author: Guillaume Ferreira, +33 557 571 248, guillaume.ferreira@inrae.fr

Running Title: Diet impairs social responses after stress through CA2 dysfunction

ABSTRACT

Juvenile obesity is a concerning public health issue leading to peripheral cardio-metabolic comorbidities, but also to the deterioration of specific areas of the brain. Rodents fed an obesogenic high-fat and high-sugar diet (HFD) during adolescence display for instance hippocampal dysfunction linked to broad cognitive alterations, deteriorating – among others – social behaviour. As stress is a strong modulator of social interactions, we investigated the effects of HFD on stress-induced changes in social orientations and whether they could depend on alterations of the dorsal CA2 area of the hippocampus and its modulation by the pro-social neurohormone oxytocin.

Acute stress (electric shock or restraint) changed the preference for individuals and social odors, inducing specific avoidance of unknown social targets, in male and female CD-fed mice but not in HFD-fed males and females. This diet effect was not due to differential emotional responses to stress or to perceptual alterations in HFD-fed mice, since they displayed after stress similar anxious behaviour and perfectly detected and discriminated social odors. Focusing on CA2, we revealed that a peri-adolescent HFD enhanced basal calcium activity in CA2 pyramidal neurons, dampening their reactivity to stress and social odors. Specific CA2 chemogenetic inhibition reversed HFD-induced changes in stress modulation of conspecific and social odor preferences. Finally, we revealed that a HFD induced alterations of the oxytocinergic system, particularly in CA2, and that a local CA2 injection of oxytocin could normalize social odor preference after stress. Altogether, these results indicate that HFD-induced oxytocinergic dysregulation in CA2 impeaches selective social avoidance after stress, potentially through social memory impairments.

Keywords: social avoidance, odor, stress, CA2, hippocampus, high-fat diet, adolescence

INTRODUCTION

Juvenile obesity is associated with several medical comorbidities, including type 2 diabetes, hypertension, fatty liver disease and dyslipidemia (Pulgarón, 2013 ; Kumar et Kelly, 2017 ; The GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017 ; Bohn et al., 2017 ; Koutny et al., 2020 ; Obita et Alkhatib, 2022). It is also notably linked to psychological conditions (such as increased prevalence of anxiety and depression) as well as with behavioural and cognitive deficits of a yet unknown extent (Pulgarón, 2013). Because of the abundance of energy-dense food and an increasingly sedentary lifestyle, the worldwide prevalence of overweight and obesity among children and adolescents aged 5–19 has risen dramatically from 8% in 1990 to 20% in 2022 (Murray et al., 2020 ; Okunogbe et al., 2022), stressing the importance to know the cognitive consequences of such conditions. Few studies show that a high-fat high-sugar diet (HFD) consumption disrupts executive and memory functions (especially hippocampal dependent memory) in young adults (Francis et Stevenson, 2011 ; Atak et al., 2023 ; Yeomans et al., 2023) and that obesity is linked with hippocampal atrophy in children (Mestre et al., 2017).

Modeling these troubles in rodent studies have enabled scientists to investigate the neurobiological basis of such impairments. It has appeared that mice and rats fed a HFD throughout adolescence fail to perform basic hippocampal-dependent memory tests, the animals being less performant in spatial, contextual and object-based memory (Boitard et al., 2012 ; Valladolid-Acebes et al., 2013 ; Boitard et al., 2014 ; Del Rio et al., 2016 ; Khazen et al., 2019 ; Glushchak et al., 2021 ; Janthakhin et al., 2022 ; Ribeiro et al., 2023 ; Bakoyiannis et al., 2024; N'Diaye et al., 2024). More recently, several studies also pointed out a disrupted social memory in HFD-fed rodents (Reichelt et al., 2019 ; Yaseen et al., 2019 ; Hayashi et al., 2020 ; Zizza et al., 2022). At the level of the hippocampus, it has been observed that pyramidal neurons of HFD-fed mice displayed an enhanced activity compared to mice fed a control diet (CD) (Biyong et al., 2021; Bakoyiannis et al., 2024; N'Diaye et al., 2024) and an increased glutamate load (Ribeiro et al., 2023). Reducing the activity of pyramidal cells in the hippocampus of HFD-fed mice can restore performances in spatial, contextual and object memory (Naneix et al., 2021 ; Bakoyiannis et al., 2024 N'Diaye et al., 2024).

We recently focused on CA2 area of the hippocampus, known to be crucial for social memory (Hitti et Siegelbaum, 2014), and reported an overactivity of CA2 pyramidal neurons in HFD-fed mice. Moreover, chemogenetic decrease of activity specifically in CA2 pyramidal neurons rescued HFD-induced social memory deficits (Muller, Fermigier et al., submitted). These social memory deficits were also linked to lower signaling of oxytocin (OT), a prosocial neuropeptide, in HFD-fed mice, and systemic or local CA2 infusion of OT during encoding normalized social memory in HFD-fed mice (Hayashi et al., 2020; Muller, Fermigier et al., submitted).

In addition to social memory deficits, HFD seems to affect other social dimensions, particularly the effect of stress on social behaviors. Stress is indeed a strong modulator of social interactions, promoting antisocial behaviors in control animals (Sandi et Haller, 2015 ; Wichmann et al., 2017 ; Rogers-Carter et al., 2018 ; Rieger et al., 2022) and HFD is able to mitigate the consequences of social defeat stressors and in particular to attenuate social avoidance of the aggressor mouse (MacKay et al., 2017 ; Otsuka et al., 2019). It is not yet clear whether these results are related to HFD effects on memory, stress or stress-induced social adaptation and a thorough characterization of the effect of stressors on social behaviors is required in HFD-fed mice. Moreover, the underlying mechanisms remains to be determined, particularly the role of CA2 as it was recently reported that juvenile stress altered CA2 plasticity and social function

(Raghuraman et al., 2023). We therefore explored the impact of acute non-social stressors (footshock or restraint) on social investigation in CD and HFD-fed mice, hypothesizing that HFD-fed mice would display impaired social responses after stress through CA2 alterations. Furthermore, as most studies on stress-induced social neophobia used conspecifics as social targets, we also used social odors to ensure that the avoidance was not solely triggered by aggressive cues from unknown mice.

Both CD-fed males and females showed social neophobia after stress for either conspecifics (novel over cagemate) or social odors (novel bedding over homecage one) whereas this was not the case for HFD-fed males and females. Using calcium-dependent fiber photometry, we showed that HFD-fed mice displayed higher baseline activity in the CA2 area (corroborating what we recently found using electrophysiological approaches; Muller, Fermigier et al., submitted), inducing a lower reactivity to stress and social odor investigation. In line with these results, chemogenetic inhibition of CA2 pyramidal neurons during the social preference tests reestablished normal stress-induced avoidance of novel social targets over familiar ones in HFD-fed mice but impaired it in CD-fed mice. We finally focused on the oxytocinergic system as it regulates CA2 synaptic transmission and plasticity (Pagani et al., 2015; Lin et al., 2018; Tirko et al., 2018; Muller, Fermigier et al., submitted), is highly activated by stressors (Nishioka et al., 1998 ; Engelmann et al., 1999 ; Zhan et al., 2024) and controls the interaction between emotion and social function (Duque-Wilckens et al., 2018 ; Ferretti et al., 2019 ; Williams et al., 2020 ; Wu et al., 2021 ; Zhan et al., 2024). Moreover, OT signaling is altered by HFD intake (Zhang et Cai, 2011), particularly in the hippocampus (Khazen et al., 2023 ; Hayashi et al., 2020). Gene expression quantification showed altered oxytocinergic reactivity to stress in HFD-fed mice, and local OT infusion in the CA2 area normalized stress-induced specific social avoidance in HFD-fed mice but seemed to impair it in CD-fed mice. Altogether, this suggests the deleterious effect of HFD on stress modulation of social preferences is mediated by overactivity and OT hypo-signaling in hippocampal CA2 area.

MATERIAL AND METHODS

Animals and diets

C57BL/6J male and female mice, received at 3 weeks old (Janvier Labs, France) were used for behavioral characterization and biochemical experiments. Experiments involving CA2 area manipulations were conducted with a transgenic mouse line, *Swiss/J-Cacng5-Cre* male and female mice, in which Cre recombinase expression is restricted to CA2 pyramidal neurons. *Cacng5-Cre* female mice were kindly provided by Vivien Chevaleyre, Rebecca Piskorowski and Tom McHugh (Boehringer et al., 2017 ; Loisy et al., 2022) and were bred in our animal facility with wild-type C57BL/6J males. Experiments were performed on F1 individuals. Mice that were homozygous for the *Cacng5-Cre* gene were used for chemogenetic or fiber photometry experiments and their wild-type siblings were used for cannulae implantation and local oxytocin injection.

All mice were group housed in cages enriched with paper houses, nesting material and small wooden sticks, and had ad libitum access to a control diet (CD; 2.9 kcal/g; 8% lipids, 19% proteins, 73% carbohydrates mostly from starch; A04, SAFE) or a high fat and high sugar diet (HFD; 4.7 kcal/g; 45% lipids mostly saturated fat from lard, 20% proteins, 35% carbohydrates mainly from sucrose; D12451, Research Diet). Diet exposure started at 3 weeks of age until death of the

animals. Behavioral assays begun at 15 weeks of age, enabling 12 weeks of CD or HFD intake before assessing the effect on behavior.

All animals were housed in temperature-controlled rooms ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) maintained under a 12-hr light/dark cycle (lights on at 8:00 am, lights off at 8:00 pm). All animal care and experimental procedures were in accordance with the INRAE Quality Reference System and with both French (Directive 87/148, Ministère de l'Agriculture et de la Pêche) and European legislations (Directive 86/609/EEC). Protocols were approved by the Region Aquitaine Veterinary Services (Direction Départementale de la Protection des Animaux, approval ID: B33-063-920) and by the animal ethic committee of Bordeaux CEEA50. Every effort was made to minimize suffering and reduce the number of animals used. Animals were weighted regularly and fat mass was measured the day before euthanasia by nuclear magnetic resonance (minispec LF90 II, Bruker, Wissembourg, 67166) and divided by body weight to express the percentage of fat content for each mouse (Bakoyiannis et al., 2024). The day of sacrifice, after 4-5 h of fasting, blood glucose was measured at a tail nick using a glucose monitor (Accu-Check, Roche).

Behavioral testing and analysis

Mice were submitted to tests assessing conspecific preference and social odor preference before or one day after acute stressful procedures (footshocks or restraint). To ensure that different social odor preference in HFD-fed mice was not due to olfactory impairments, social odor detection and discrimination were assessed. Anxiety-like behavior was also evaluated before or one day after stress induction. Effect of CA2 manipulation was also assessed on object recognition memory. All tests were conducted under dim light (30-40 lux) in sound-attenuated rooms. All behavioral tests except the elevated plus maze were analyzed through manual scoring on Boris software (Friard et Gamba, 2016) by an experimentator blinded of the group origin.

Conspecific preference test

Social preference behavior was assessed in a modified social recognition memory test (Okuyama et al., 2016; Rani et al., 2021). In the first session, mice were placed in a rectangular Plexiglas arena (45×25 cm and 20 cm high) containing two empty pencil-wire cups positioned on opposite sides and left free to explore for 10 min. Then, 24 h after this session, the subject mouse was placed in the arena again and left free to explore for 10 min two mice placed under the wire cups. One mouse (novel) never had contact with the subject and the other mouse (cagemate) was one of the cagemates of the subject mouse. Each experimental mouse was subjected to the procedure separately, and care was taken to remove any olfactory/taste cues by cleaning carefully the arena and wire cups with 30% ethanol between trials. The positions of the stimuli were counterbalanced across subjects and trials to prevent bias due to place preference. Novel and cagemate stimulus mice were habituated to remain under the wire cups for 30 min the day before behavioral testing. All sessions were performed between 1 and 6 p.m. The animals' behavior was videotaped, and time spent actively exploring the stimuli was measured by experienced observers unaware of the experimental groups. Exploration was defined as direct snout-to-cup contact, and the time spent climbing on the cups was not considered. Data are expressed as a percentage of time spent exploring each cup (cagemate versus novel during the second session).

Social odor preference test

Mice were placed in a clean cage at least 30 minutes before the test begun. The testing arena was a Y-maze in which perforated flasks were placed at the end of the left and right arm of the

maze. The flasks randomly contained either soiled bedding from the own cage of the mice, or soiled bedding from a cage containing same sex, same age unknown animals. Tested mice were placed at the end of the empty arm and left free to explore during 5 minutes. They then returned to the clean cage with their cagemates. Each experimental mouse was subjected to the procedure separately, and care was taken to remove any olfactory cues by cleaning carefully the arena and wire cups with water between trials. The positions of the stimuli were counterbalanced across subjects and trials to prevent bias due to place preference. Stress influencing the results of the test, mice were handled twice a day during 4 days before testing began. The last day of handling was performed in the testing room, and the cages were then left 1 hour in the testing room. The following day, mice were habituated twice to the empty Y-maze during 2 minutes. Testing began the day after.

The animal's behavior during all sessions was videotaped, and the time spent actively exploring the stimuli was analyzed by experienced observers unaware of the experimental groups. Exploration was defined as direct snout-to-flask cap contact, and the time spent climbing on the flasks was not considered. Data are expressed as a percentage of time spent exploring each flask.

Social odor detection test

To assess normal social odor detection, the previously described test was adapted with one perforated flask containing soiled bedding (either new or the homecage bedding of the tested mice) and one flask containing clean bedding.

Social odor discrimination test using plethysmograph chamber

We tested for normal social odor discrimination with a modified habituation-dishabituation paradigm. A plethysmograph chamber (Emka Technologies, Paris, France) was used to record mouse respiratory activity during odor stimulation as described in (Soubeyre et al., 2023). Briefly, pressure changes induced by mouse breathing were measured by a differential pressure sensor. The respiratory signal collected from the plethysmograph was interfaced to a computer equipped with AxoScope (Axon Instruments; sampling rate = 1 kHz). The day before the test, the mice were habituated to the plethysmograph chamber (5min) and to stimulation with an empty glass cup (5 stimulations over 5min). On the test day, mice were allowed to acclimate to the experimental device during 5 minutes before starting the test. After recording breathing activity without odorant stimulation (baseline), odorant stimulations were applied as follows: 3x clean bedding, 2x soiled homecage (or novel) bedding, 2x soiled novel (or homecage) bedding. The order of the social odor stimuli presentations was counterbalanced to avoid potential biases. The recordings were analyzed using custom Python routines. Inspiration and expiration phases were extracted to calculate respiratory frequency.

Anxiety-like behaviour using elevated plus maze test

Mice were allowed to freely explore the plus-shaped acrylic maze sized 30 × 8 × 15 cm (closed arms) and 30 × 8 cm (open arms) connected by a central part (8 × 8 cm) for 10 min. The maze is elevated 120 cm above the floor. The animals' position was automatically tracked during the test by SMART system (Bioseb, Vitrolles, France), and results are depicted as a percentage of open arm time over total time spent in both open and closed arms (with exclusion of time spent in the central area). A decreased percentage of open arm time indicates higher anxiety.

Footshocks-induced acute stress

To induce acute stress, mice were given 2 mild footshocks (1sec, 0.3mA) over a 300 second period. The procedure was performed in a fear conditioning cubicle (Imetronic, France) and

videotaped to enable subsequent freezing time measurement. Each mouse was subjected to the procedure separately, and care was taken to remove any olfactory cues by cleaning carefully the cage and grid with 30% ethanol between trials. After the procedure, mice were placed in a group clean cage to avoid transmission of stress to mice that had not yet underwent the footshock procedure. Once all mice of one cage had gone through the procedure, they were transferred back to their homecage.

Restraint stress

To test if other stressful procedures could alter conspecific and social odor preferences, we submitted mice to a 1-hour restraint paradigm. Mice were placed in a 50 ml polyethylene Falcon tube modified to provide ventilation and externalization of the animal's tail. Mice were then transferred back to their homecage.

Stereotaxic surgeries

Calcium sensor and optic fiber implantation

Mice analgesia was achieved with the subcutaneous injection of buprenorphine (Buprecare, 0.05 mg/kg s.c.) and carprofen (Carprox, 5 mg/kg s.c.). The animals were then anesthetized using isoflurane (4% induction, 1.5% maintenance) and placed in a stereotaxic frame (David Kopf Instruments) onto a heating pad. The scalp was shaved, cleaned, and locally anaesthetized with a subcutaneous injection of lidocaine (Lurocaine, 0.1 ml).

For measures of calcium dynamics by fiber photometry, AAV5-hSyn1-dlox-jGCaMP8m(rev)-dlox-WPRE-SV40p(A) viral vector solution (titer 8.0×10^{12} vg/ml) was injected in *Cacgn5-Cre* mice for Cre-dependent expression of GCaMP8m. Virus solution (0.2 μ l) was unilaterally injected in the CA2 area using a 10 μ l Hamilton syringe and an ultra-micro pump (UMP3, World Precision Instruments, USA) at a rate of 80 nl/mn at the following stereotaxic coordinates relative to Bregma (in mm): AP = -1.5; ML = +/- 2.4; DV = -1.8. The syringe was left in place for 4 min before being slowly removed. An optic fiber (RWD Fiber Optic Cannulae 0,5 NA, 400 μ m flat tip, L:3 mm) was implanted just above the viral vector infusion site (DV = -1.7mm) and sealed with an opaque dental cement. The skin incision was sutured and mice were placed on a heating pad until full recovery from the anesthesia. Behavioral experiments started 4 weeks after the surgeries, enabling optimal virus expression.

Chemogenetics

For chemogenetic experiments, AAV8-hSyn-DIO-hM4D(Gi)-mCherry (titer 4.5×10^{12} vg/ml) was used in *Cacgn5-Cre* mice for Cre-dependent expression of hM4D(Gi) receptor and AAV8-hSyn-DIO-mCherry virus (titer 1×10^{12} vg/ml) was used for Cre-dependent expression of mCherry. Virus solution (0.4 μ l) was injected in the CA2 area of both hemispheres as described above. The skin incision was sutured and mice were placed on a heating pad until full recovery from the anesthesia. Behavioral experiments started 4 weeks after the surgeries, enabling optimal virus expression. To decrease the activity of CA2 pyramidal neurons during behavioural tests, mice received an i.p. injection of the exogenous chemogenetic ligand Clozapine-N-oxyde (CNO, 2 mg/kg dissolved in 0.9% saline) 45 min before the test. Mice were habituated to the injections at least twice before beginning of the tests. After behavior, mCherry expression in CA2 was verified histologically.

Cannulae implantation and oxytocin injection

Stainless steel guide cannulae (28-gauge, Plastics One) were implanted bilaterally 1mm above the CA2 (AP -1.5 mm; ML \pm 2.4 mm; DV -0.8 mm from Bregma). Guide cannulae were maintained in position with dental cement and dummy cannulae were kept in each guide at all times except during microinfusions. Mice were allowed at least 5 days to recover from surgery, during which they were handled and weighed daily. The oxytocin (Sigma–Aldrich) was dissolved in saline (0.9% NaCl) to obtain a final concentration of 10ng /0.2 μ l. The vehicle solution was saline. Oxytocin or saline was infused by inserting a 33-gauge internal cannula into the guide cannula. The internal cannula was connected to a 1 μ l glass syringe attached to an infusion pump (Harvard Apparatus) and projected an additional 1 mm ventral to the tip of the guide cannula. A total volume of 0.2 μ l was delivered bilaterally at a rate of 0.1 μ l/min. The internal cannula remained in place for a further 1 min after the infusions and was then removed. The concentration, rate and infusion volumes were chosen based on previous literature (Ferguson et al., 2001; Lahoud & Maroun, 2013; Lukas et al., 2011).

Tissue collection and histology

All mice were sacrificed after behavioral testing. Animals were deeply anaesthetized with a mix of pentobarbital and lidocaine (Exagon, 300 mg/ kg and Lurocaine, 30 mg/kg) before transcardiac perfusion with phosphate-buffered saline solution followed by 4% paraformaldehyde (Sigma-Aldrich) diluted in phosphate-buffered saline. Brains were collected and post-fixed in 4% paraformaldehyde at 4°C, then stored at 4°C until slicing. 40 μ m coronal sections were cut on a vibratome (Leica) and stored in cryoprotective solution (glycerol and ethylene glycol; Sigma-Aldrich) at -20°C. Every sixth section was mounted on non-gelatin-coated slides with DAPI fluoromount (Southern Biotech) and cover-slipped. The signal was visualized under a microscope and each section was photographed (Nikon-ACT-1 software), enabling assessment of correct viral expression and cannulae implantation.

In vivo fiber photometry recording of calcium activity during odor sampling and footshocks

Animals expressing GCaMP8m in CA2 pyramidal neurons were group-housed with ad libitum access to food. Calcium activity in the CA2 area of these animals was recorded during the social odor discrimination test described above. Animals' sniffing behavior was recorded synchronously with the fiber photometry recording, enabling for the alignment of behavioral data with recorded calcium activity. During footshocks, animals were videotaped and the time of the shock was manually scored using Boris software.

Fiber photometry and plethysmography data were acquired with Doric Neuroscience Studio software (Doric Lenses) through a fiber photometry console controlling excitation lights and receiving fluorescence signals and pressure changes in the plethysmograph. Fiber photometry uses the same fiber to both excite and record from animal via an optical fiber patch cord (RWD Optic Fiber 0,5 NA, 400 μ m flat tip, L:1 m). Blue excitation light (470 nm Doric Lenses LED) and isosbestic light (405 nm Doric Lenses LED) passed through a filter cube (iFMC4; Doric Lenses). Light intensity at the tip of the fiber was measured before every recording session and kept at 40 μ W for isosbestic light and at 100 μ W for blue excitation light. During recording, both light stimulations were alternatively triggered at 10hz. Then fluorescence signals were collected through a Fluorescence Detector Amplifier (DC x1, Doric Lenses). Signals were sampled at 12048.19 Hz. Fiber photometry signals were analyzed using a custom Python routine. Isosbestic and calcium-dependent signals were deinterleaved and down-sampled at 10 Hz. The $\Delta F/F$ was calculated for both signals, then the isosbestic (405nm) $\Delta F/F$ was subtracted from the 470 nm

one to correct for artifacts. The denoised signal went through a butterworth lowpass filter (cutoff 1Hz, order 4) to remove high-frequency artifacts. Behavioural data were then aligned with photometry data and peri-event time histograms (PETH) were plotted for footshocks and for odor stimulations in the plethysmograph. The photometry signals were z-scored with the whole trace as baseline to assess the strength of the behaviour-triggered activity compared with the whole activity. Variance of the whole trace was also assessed as a measure of variability of the signal. Frequency and amplitude of the calcium transients were also assessed after the signal went through a highpass butterworth filter (cutoff 0.005Hz, order 5) to remove very low frequency variations.

Biochemical measurements

Tissue collection

Mice were divided into two groups: homecage or stress. Mice in the homecage group were left unstressed until sacrificed. Mice in the stress group were submitted to footshocks, as previously described, and sacrificed 60 minutes after stress. Glycemia was immediately assessed on auricular blood samples, followed by plasma sampling via intracardiac blood collection and centrifugation. Finally, brains were extracted and fast-froze in liquid isopentane at -70°C. Samples were kept at -70°C until analyzed. The time delay between sacrifice and tissue freezing was less than 20 minutes.

Cryo-cutting, RNA extraction, RNA quality control and cDNA synthesis

Frozen brains were first mounted on the cryostat stage (Thermo Shandon, France) set at -15°C, then brains were sliced into 200µm-thick slices and bilateral PVN, CA1, CA2 and DG punches were collected on each slice and kept on carbon ice until storage at -70°C.

RNA from brain punches was extracted using Trizol Reagent™ (ThermoFisher Scientific), then extracted RNA underwent several cleaning cycles with ethanol before storage at -20°C. Purity and concentration of total RNA were assessed by absorbance readings (Ratio A260/A230 and A260/A280) using the NanoDrop ND-1000 spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, Wilmington, DE). Then, RNA was reverse transcribed into cDNA using random primers and Transcriptase inverse SuperScript IV™ (Fisher scientific).

Quantitative polymerase chain reaction (qPCR)

Gene amplification was performed using an SYBR Green I Master kit (ref RR420L, TAKARA BIO Europe, France) and appropriate custom primers (Table 1). Comparing the structural organization of encoding genes across species (human, mouse and ruminants) and mRNA sequences at exon-exon junctions, we identified highly conserved regions on which primer pairs were designed, using Primer Express Software, version 2.0 (Applied Biosystems®). Primers were designed and purchased from Eurofins Genomics (France). Amplification reactions were run in duplicate using the LightCycler 480 system (Roche Diagnostics). First, primers accuracy was validated with a standard curve of four serial dilution points of whole hippocampus cDNA pool (ranging from 1000 pg to 1 pg of total RNA reverse transcripts), and a no template control (NTC). T_m calling curves were examined to verify the specificity of the amplified genes. To estimate CA1 and CA2 enrichment after punches, specific markers of the areas were quantified, using respectively Wfs1 (Luuk et al., 2008) and Rgs14 (Kohara et al., 2014). Three internal control genes, Actin, Gapdh and Rpl19 were quantified for accurate normalization of data. Normalization to reference genes and relative quantities determination were done using GenEx™MultiD software, as previously described (Biyong et al., 2021).

Oxytocin and corticosterone plasmatic concentration

Oxytocin ELISA kit (Enzo ADI-901-153A-0001) and corticosterone ImmunoAssay (Enzo ADI-900-097) were respectively used to determine plasmatic OT and corticosterone, following manufacturer's instructions (Enzo Life Sciences, Plymouth meeting, PA, USA).

Statistical analysis

7 mice were excluded after histological control (1 CD and 6 HFD). Data were analyzed with Prism Software (GraphPad). Kolmogorov-Smirnov test was used to ensure normality (parametric distribution) and F or Spearman's tests were used to ensure homoscedascity. When data followed a parametric distribution, comparison between groups was realized using three-way ANOVA (sex x diet x novelty; sex x diet x DREADD), two-way repeated-measures (RM) ANOVA (diet x novelty x stress), two-way ANOVA (novelty x stress; diet x DREADD; diet x oxytocin) or Student's unpaired T-test depending on the number of compared groups. When the interaction was significant, three- or two-way ANOVA was followed by Tukey's post-hoc analysis and three- or two-way RM ANOVA was followed by Bonferroni's post-hoc analysis. Non-parametric Mann-Whitney test was used when conditions of normality were not met. Moreover, for each group, performances were compared against 50% exploration ratio (chance level) using one-sample *t*-tests. Statistical significance was set to $p < 0.05$. All values are reported as mean \pm SEM.

RESULTS

Stressful events change social preference in CD but not in HFD-fed animals

Naïve mice, when confronted to a choice between a novel mouse or a familiar co-housed littermate, e.g. cagemate, will normally be more interested in investigating the novel one (Moy et al., 2004; Hitti & Siegelbaum, 2014). As stress is a strong modulator of social behaviours (Sandi et Haller, 2015; Rogers-Carter et al., 2018; Rieger et al., 2022), we tested whether an acute stress induced by mild footshocks could modify social preference between a cagemate and an unknown conspecific (Fig.1a). Furthermore, to test whether a HFD exposure in adolescence could influence the results, we exposed male and female mice to a HFD consisting of 45% kcal from saturated fat for 12 weeks starting at weaning. This exposure to HFD induced significantly higher weight gain and fat mass in both male and female mice (Suppl Fig.1, Table 2).

Both unstressed CD- and HFD-fed mice preferred investigating a novel mouse over a cagemate but, when stressed, CD-fed mice did not display novelty preference anymore whereas HFD-fed animals still did (one-sample *t*-test against 50%, $p < 0.0001$ for all groups except CD stressed: $p = 0.20$; Fig.1b, Table 2). This yielded significant group differences in the percentage of time investigating unknown conspecifics between stressed and unstressed CD-fed mice and between CD and HFD-fed mice after stress (Fig.1b, Table 2). Interestingly, focusing on raw investigation times, it appeared in CD-fed mice that stress triggered specific reduction in the time investigating unknown conspecifics whereas the time investigating cagemates was left unchanged (Fig.1c, Table 2). HFD-fed mice only displayed a general novelty effect and a slight general reduction in exploration time after stress independently of the conspecifics (Fig.1c, Table 2). The data obtained in females and males were similar and therefore pooled (no effect of sex, before or after stress, $p > 0.1$; Suppl Fig.2, Table 2).

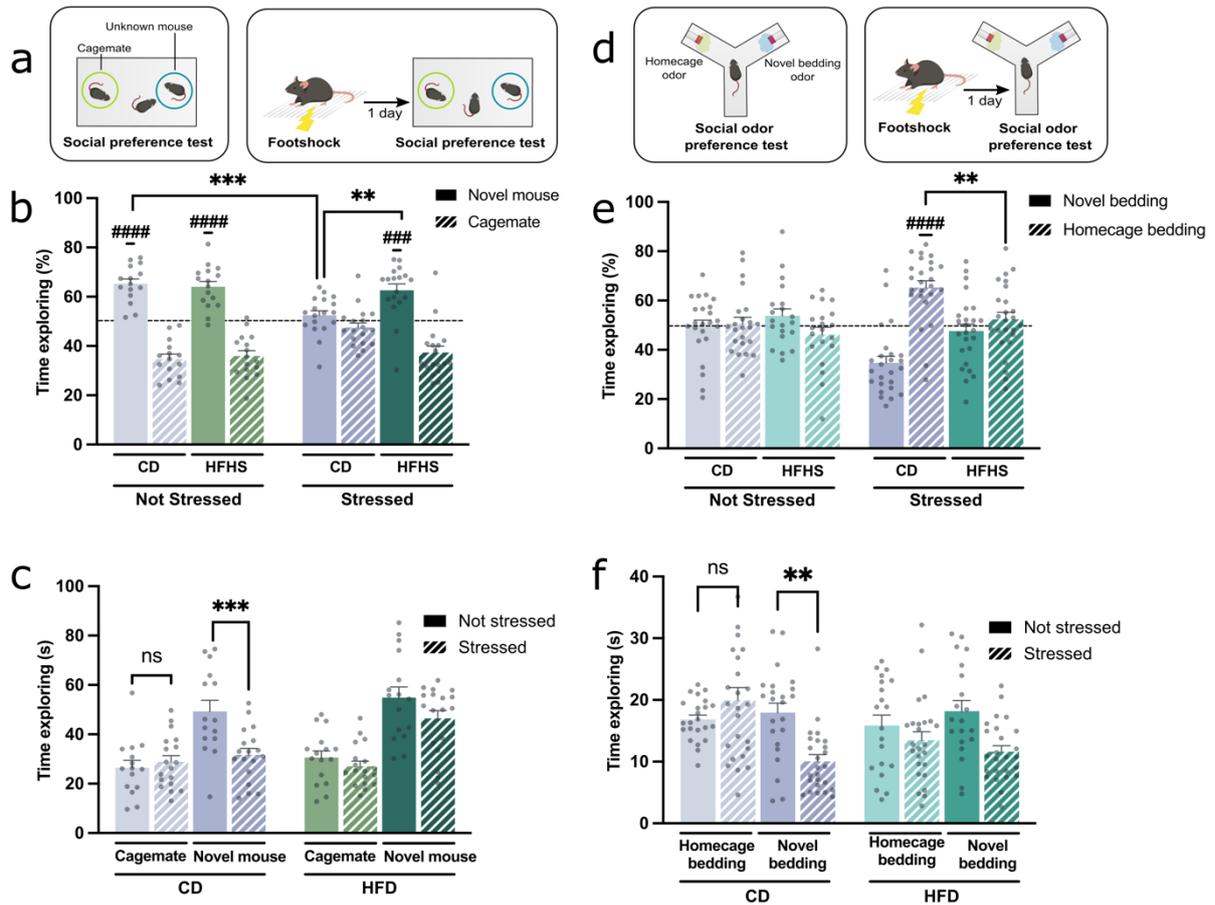


Figure 1: Stressful events change preference for conspecifics and social odors in CD but not in HFD-fed mice. **a**) Mice were submitted to a social preference test between a cagemate and an unknown mouse, either unstressed or one day after experiencing mild stress (two footshocks 0.3mA, 1s). **b**) Percentage of time spent exploring the novel mouse and the cagemate over total investigation time. Both unstressed CD- ($n=15$) and HFD-fed mice ($n=16$) preferred investigating the novel mouse over the cagemate (one sample t-test, #####: $p<0.0001$), with no group difference between the groups. One day after experiencing a footshock, there was a significant difference between CD-fed mice ($n=18$), who showed no preference, and HFD-fed mice ($n=18$) who kept their preference towards social novelty (one sample t-test, ###: $p<0.001$; two-way ANOVA, **: $p<0.01$, *** $p<0.001$). **c**) Regarding raw time mice spent investigating conspecifics, stress impacts specifically the attraction towards novel mice in CD-fed mice whereas there was simply a novelty effect in HFD-fed mice (two-way RM ANOVA ***: $p<0.001$, ns: $p>0.05$). **d**) Stressed and unstressed mice were submitted to a social odor preference test between soiled bedding, either coming from their own homecage or the cage of unknown mice. **e**) Percentage of time spent exploring the novel bedding and the homecage bedding over total investigation time in stressed and unstressed mice. Unstressed CD- ($n=23$) or HFD-fed mice ($n=20$) did not show any preference (whereas after stress, a strong preference to investigate the homecage bedding emerged in CD-fed mice ($n=25$) but not in HFD-fed mice ($n=25$), with a difference between the two groups (one sample t-test, #####: $p<0.0001$; unpaired t-test: **: $p>0.01$). **f**) Raw investigation times indicated that stress induces specific avoidance of novel but not familiar social stimuli in CD-fed mice, whereas HFD-fed mice reduced their investigation time after stress independently of social stimuli source (two-way RM ANOVA, **: $p<0.01$). Bars represent mean \pm s.e.m. Detailed statistics are displayed in Table 2.

As mice rely mainly on olfactory cues for social interactions (Chen & Hong, 2018), we evaluated whether a similar pattern occurred when social stimuli were solely composed of odors. We submitted mice to a social odor preference test between bedding soiled with urine and feces coming from either their own homecage or the cage of unknown mice of the same sex (Fig.1d). Data were similar between females and males and were thus pooled (no sex effect before or after stress, $p>0.1$; Suppl Fig.2, Table 2). Unstressed animals did not display any preference, but a strong preference for the homecage bedding emerged one day after stress in CD-fed mice while HFD-fed mice still displayed a lack of preference after stress ($p>0.1$ for all groups except CD

stressed, $p < 0.0001$; Fig.1e, Table 2). This yielded a significant difference in the percentage of time investigating homecage bedding between CD and HFD-fed mice after stress (Fig.1e, Table 2). Raw investigation times showed again that CD-fed mice developed a specific avoidance of unknown social stimuli after stress, with significant interaction between stress and novelty, while HFD-fed mice showed only a general stress effect (Fig.1f, Table 2).

Furthermore, odor preference for familiar bedding was also triggered by an acute restraint stress only in CD-fed mice, with a significant difference between CD and HFD-fed mice (Suppl Fig.3, Table 2). This demonstrated that this social adaptation to stress in control condition, impaired after HFD exposure, was not restricted to footshock-induced stress.

HFD did not affect social odor perception or emotional response to stress

As HFD can induce olfactory deficits (Thiebaud et al., 2014 ; Lacroix et al., 2015), and emotional dysregulation (Tsan et al., 2021) we investigated whether this lack of stress-induced modulation of social preference in HFD-fed mice could be due to impairments in detecting or discriminating social odors or to an absence of adapted emotional response to stress.

To test for sensory deficits, we submitted stressed and unstressed mice to a social odor preference test between clean bedding and bedding soiled with urine and feces coming from either unknown mice or homecage (Fig.2a). Both CD and HFD-fed mice investigated more the soiled bedding (either novel or homecage) than the clean one in both unstressed and stressed conditions, showing normal detection and attraction towards social odors (one-sample t-test against 50%: $p < 0.0001$ for each comparison; Fig.2b-c, Table 2). Looking at raw exploration times analysis, we found that time investigating novel or clean bedding was reduced after stress independently of diet ($p < 0.0001$; Fig.2d,f, Table 2) whereas this was different for homecage bedding with a reduction of exploration after stress in HFD- but not CD-fed mice ($p < 0.01$; Fig.2e, Table 2). As for discrimination between soiled beddings (Suppl Fig2), no difference was noted between females and males in detection of social odors (Suppl Fig.4, Table 2).

We also assessed their ability to discriminate social odors by submitting stressed and unstressed CD and HFD-fed mice to a modified habituation/dishabituation paradigm in a plethysmograph chamber (Fig.2g). We recorded the respiratory frequency of the mice before and during presentations of odors. We first presented clean bedding odor three times, then soiled homecage and novel bedding twice. Both CD- and HFD-fed mice were able to habituate (decrease respiratory frequency) and dishabituate (increase frequency) to the different odors in both unstressed and stressed conditions (Fig.2h, Table 2), confirming intact social odor perception in HFD-fed mice. Again, no difference was noted between females and males in discrimination of social odors, both in CD-fed and HFD-fed mice (Suppl Fig.4, Table 2).

Figure 2: HFD does not affect social odor perception or emotional response to stress. **a)** Mice underwent a social odor (either novel or homecage) detection test before or one day after experiencing a mild footshock. **b-c)** Percentage of time spent exploring the novel social odor (**b**) or the homecage odor (**c**) over the clean bedding, before stress and after stress. Both CD and HFD-fed mice spent more time investigating the social bedding, either novel or homecage, than the clean bedding, both before and after stress (one sample t-test, #####: $p < 0.0001$). **d)** Raw time spent investigating the novel bedding before and after stress. Both CD and HFD-fed mice decreased the exploration of the novel bedding after stress, and the exploration time of HFD-fed mice was higher (two-way ANOVA, ***: $p < 0.001$, ****: $p < 0.0001$) **e)** Raw time spent investigating the homecage bedding before and after stress. While HFD-fed decreased their exploration time of homecage bedding, CD-fed mice did not, yielding significant group differences (two-way ANOVA, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$). **f)** Both CD- and HFD-fed mice decreased their investigation time of clean bedding after stress (two-way ANOVA, $p < 0.0001$).
(continued on next page)

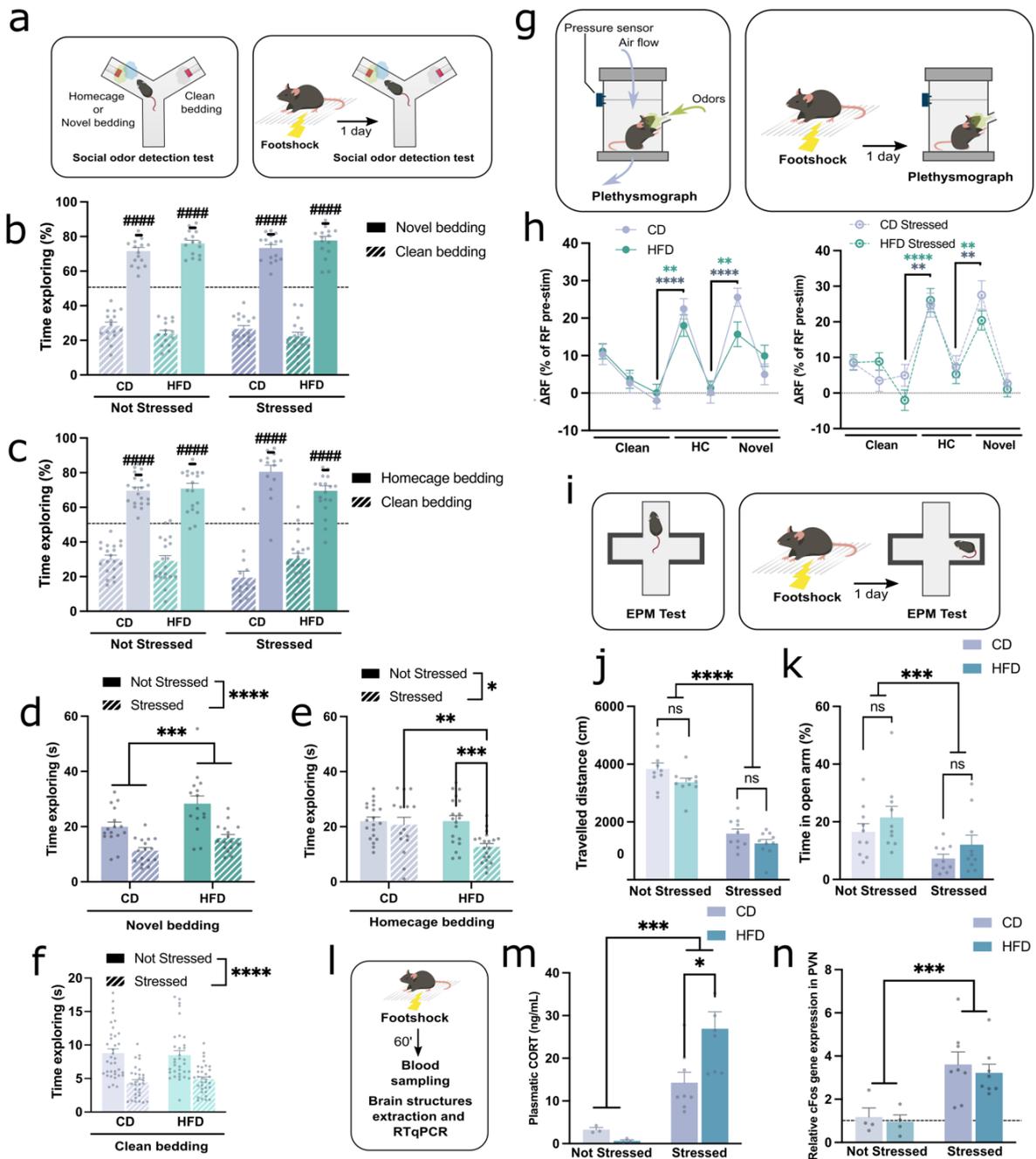


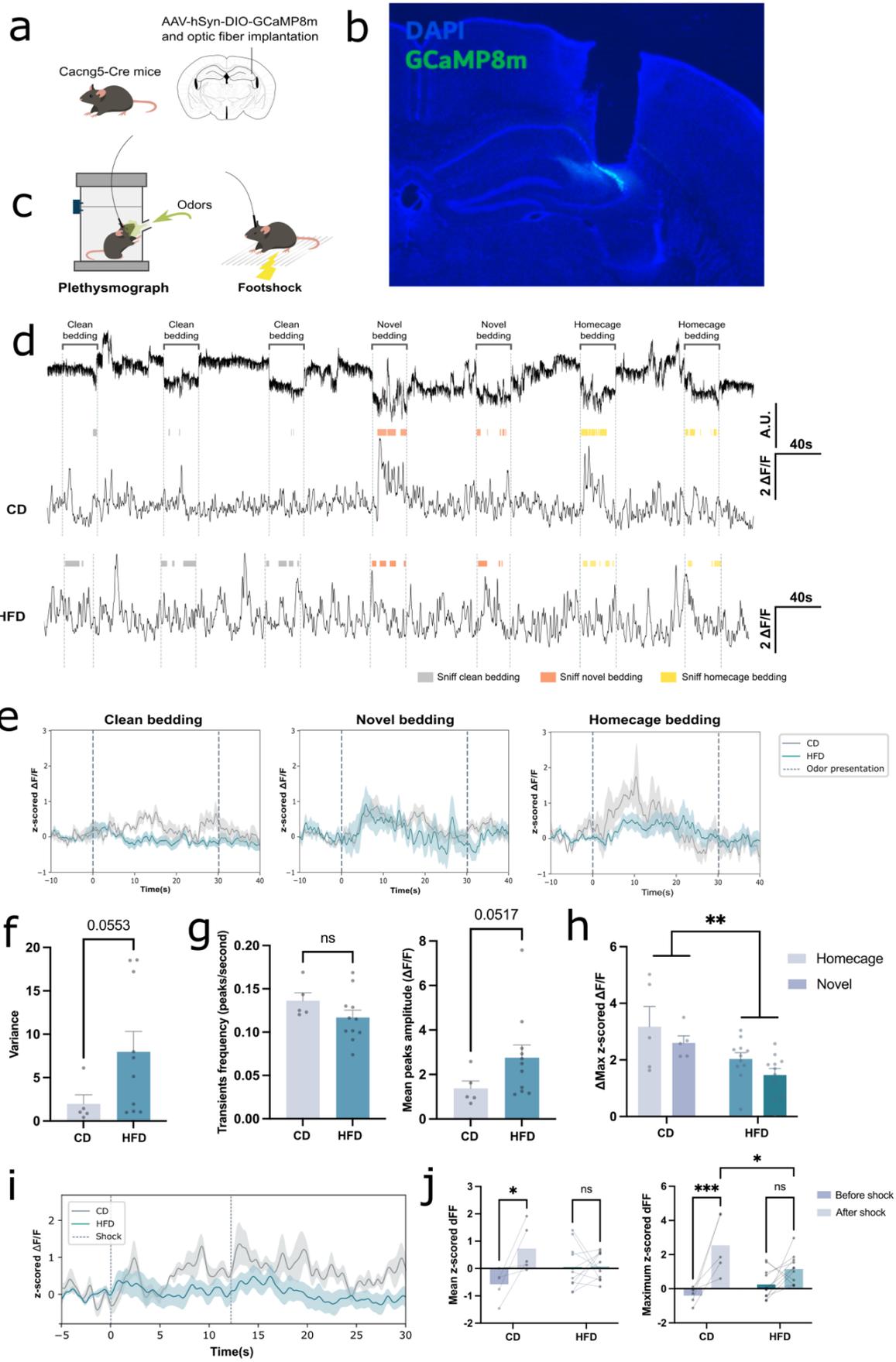
Figure 2: (continued) g Mice underwent a habituation-dishabituation paradigm in a plethysmograph chamber. Odors were presented through a hole located in the walls and the respiratory frequency (RF) of the mice were recorded thanks to a pressure captor. A constant vertical airflow allowed the odor to be quickly washed away once the odor hole was closed. **h**) Mice were subsequently presented 3 times with clean bedding odor, twice with homeage bedding odors and twice with novel bedding odors. The breathing responses of CD and HFD-fed mice are presented as a percentage of augmentation of RF based on pre-stimulation RF: $(RF_{stim} - RF_{pre-stim}) / RF_{pre-stim}$. Both CD and HFD-fed mice habituated to the clean and social odors and could detect when a different social odor was presented, either before and after stress (two-way RM ANOVA, **: $p < 0.01$, ****: $p < 0.0001$). **i**) Mice were tested in an elevated plus maze (EPM) either unstressed or one day after a mild footshock. **j-k**) CD- and HFD-fed mice had similar anxiety-like responses to the footshock, as showed by **j**) a decreased travelled distance and **k**) a decreased percentage of time spent in the open arm (two-way ANOVA, **: $p < 0.01$, ****: $p < 0.0001$). **l**) Plasmatic corticosterone (CORT) and cFos mRNA in the PVN were quantified in unstressed mice or 60 minutes after a footshock. **m,n**) Both CD- and HFD-fed mice showed after stress a drastic elevation of plasmatic corticosterone after stress (**m**), with a higher CORT level in HFD-fed mice and of cFos mRNA in the PVN (**n**) (two-way ANOVA, *: $p < 0.05$, ***: $p < 0.001$). Bars represent mean \pm s.e.m. Detailed statistics are displayed in Table 2

Finally, we evaluated whether HFD could block or attenuate emotional response to stress, evaluated through behavioral and physiological parameters such as anxiety-like behaviors, circulating levels of stress hormone corticosterone and brain activation (for review: McEwen, 2007). Anxiety like behaviors was assessed using the elevated plus maze test (Fig.2i). One day after stress, both CD- and HFD-fed mice drastically reduced their locomotion and the percentage of time they spent in the open arm, showing similar emotional responses (Fig.2j-k, Table 2). Plasmatic corticosterone levels were also enhanced after stress in both groups with even a higher corticosterone level in stressed HFD- than stressed CD-fed mice (Fig.2l-m, Table 2). No particular changes of glucocorticoid or mineralocorticoid receptors expression were evidenced after stress in the hippocampus (Suppl Fig.7f, Table 2). Looking at brain activity (through cFos expression), we also found that stress enhanced activity in the hippocampus and even more in the paraventricular nucleus (PVN) of both CD and HFD groups (Fig 2n, Suppl Fig.7d, Table 2). Our results clearly indicate that the altered stress modulation of social preference in HFD-fed mice was not due to either social odor perceptual deficits or an absence of emotional response to stress.

HFD modifies CA2 pyramidal activity at baseline, during footshocks and social odors

Previous experiments showed that a HFD consumption during adolescence induced hippocampal hyperactivity (Biyong et al., 2021; Bakoyiannis et al., 2024; N'Diaye et al., 2024), even in CA2 (Muller, Fermigier et al., submitted), linked with hippocampal-dependent memory deficits including social memory (Bakoyiannis et al., 2024; Muller, Fermigier et al., submitted; Naneix et al., 2021 ; N'Diaye et al., 2024). According to the important role of CA2 in social information processing (Hitti & Siegelbaum, 2014), we examined the potential hippocampal abnormalities that could cause the observed behavioral differences, focusing on the CA2 area. For this purpose, we recorded the calcium activity of CA2 pyramidal neurons at baseline, during stress and during social odor presentations using fiber-photometry, thanks to the use of *Cacng5*-Cre mice injected with a Cre-dependent GCaMP8m in the hippocampus enabling a restricted expression of the calcium sensor in CA2 pyramidal neurons (Fig.3a-b).

Figure 3: (on following page) Calcium activity in the CA2 area of HFD-fed mice is different at baseline and during stress and social odors sampling. a) *Cacng5*-Cre mice were injected a virus bearing the Cre-dependent calcium sensor *GcaMP8m* in the CA2 area. **b)** Coronal section showing restricted expression of the *GCaMP8m* in CA2 pyramidal neurons and fiber track ending just above. **c)** Activity of CA2 pyramidal neurons was recorded during social odor presentations in a plethysmograph chamber and when animals underwent two mild footshocks (0.3mA, 1s, 13s interval). **d)** Sample traces showing pressure change in the plethysmograph chamber (up) and fiber-photometry recordings of a CD- and a HFD-fed mouse (down). Animals were subsequently presented with clean bedding (x3), novel bedding (x2) and homecage bedding (x2). Opening the valve between the odor-containing flask and the plethysmograph triggers a pressure decrease enabling us to see when the odor presentations occurred. Sniffing events corresponding to elevated respiratory frequency and amplitude were manually scored. Fiber photometry recordings illustrate the higher variability in HFD-fed mice signal. **e)** Peri-event time histogram showing pyramidal CA2 z-scored $\Delta F/F$ during clean (left), novel (middle) and homecage (right) bedding odor presentation. **f)** Variance of the whole traces after lowpass filtering was higher in HFD- ($n=11$) than in CD-fed ($n=5$) mice (Mann-Whitney test, $p=0.055$). **g)** Calcium transients' frequency was similar between CD- and HFD-fed mice (unpaired t-test, $p>0.05$), but mean calcium transients amplitude was higher in HFD-fed mice (Mann-Whitney test, $p=0.052$). **h)** Mean and maximum z-scored $\Delta F/F$ were computed both in the 30s preceding the odor presentations and during the 30s the odors were presented. Both CD- and HFD-fed mice showed an elevation of the maximum z-scored $\Delta F/F$ during odor presentation, but lower in HFD-fed mice (two-way RM ANOVA, ** $p<0.01$). **i)** Peri-event time histogram showing pyramidal CA2 z-scored $\Delta F/F$ during shocks. **j)** Mean (left) and max (right) z-scored $\Delta F/F$, during the 10s preceding the first shock and the 10s following the last shock. Mean and max z-scored $\Delta F/F$ were higher after the shock than before for CD-fed mice, but not HFD-fed mice (two-way RM ANOVA, *: $p<0.05$, ***: $p<0.001$). Bars represent mean \pm s.e.m. Detailed statistics are displayed in Table 2.



We recorded the activity of CA2 neurons during the presentation of odors in a plethysmograph and during a footshock (Fig.3c). As shown in Figure 3d, odor presentation was aligned with fiber photometry traces. Peri-event time histograms show an elevation of z-scored $\Delta F/F$ during social odor sampling in both CD- and HFD-fed mice (Fig.3e). However, a higher variability was observed in baseline calcium activity of HFD-fed mice's neurons, as shown by higher variance and amplitude of calcium transients despite equal frequency (Fig 3f-g, Table 2). As a result, the difference between maximum z-scored $\Delta F/F$ before and during odor presentation (Δ_{max}) was overall lower in HFD-fed mice than in CD-fed mice (Fig.3h, Table 2). This seems to indicate a lower specific activation of the CA2 area during odor sampling compared to baseline activity. Similarly, a mild footshock (Fig.3c), triggered elevation of normalized activity in CD- but not HFD-fed mice, as shown by mean and maximum z-scored $\Delta F/F$ before and after shock (Fig.3j, Table 2). These findings are consistent with a higher overall activity in HFD-fed mice leading to a lower signal-to-noise ratio in the CA2 area.

Chemogenetic CA2 manipulation restored social adaptation after stress in HFD-fed mice

Fiber photometry data suggest that a higher overall activity of the CA2 area could be the cause of the behavioral dysfunction after stress witnessed in HFD-fed mice. This concurs with previous findings showing that HFD-fed mice exhibit more activation in the hippocampus after training than CD-fed mice (Bakoyiannis et al., 2024; Biyong et al., 2021; N'Diaye et al., 2024), and that chemogenetic silencing of the hippocampus during training can reverse spatial and relational HFD-induced memory deficits (Bakoyiannis et al., 2024; Naneix et al., 2021; N'Diaye et al., 2024). More recently, we were able to reverse HFD-induced social recognition memory deficits by specific chemogenetic inhibition of the CA2 area in unstressed HFD-fed mice (Muller, Fermigier et al., submitted). Following this, we wondered whether decreasing activity of the CA2 area could reestablish a normal stress-induced modulation of social preferences in HFD-fed mice.

We thus injected a virus bearing a Cre-dependent inhibitory designer receptor exclusively activated by designer drugs (Gi DREADD; Roth, 2016; Fig.4a) in the dorsal hippocampus of *Cacng5*-Cre mice, expressing Cre-recombinase specifically in CA2 pyramidal neurons (Boehringer et al., 2017; Fig.4b). Few weeks later we injected its ligand, clozapine-N-oxide (CNO, 2 mg/kg, i.p.) to inhibit specifically CA2 pyramidal neurons 45 minutes before the conspecific preference test or the social odor preference test in stressed mice (Fig.4c-d). No difference between females and males was detected during the conspecific preference test or the social odor preference test (Suppl Fig.6, Table 2) so the results were pooled.

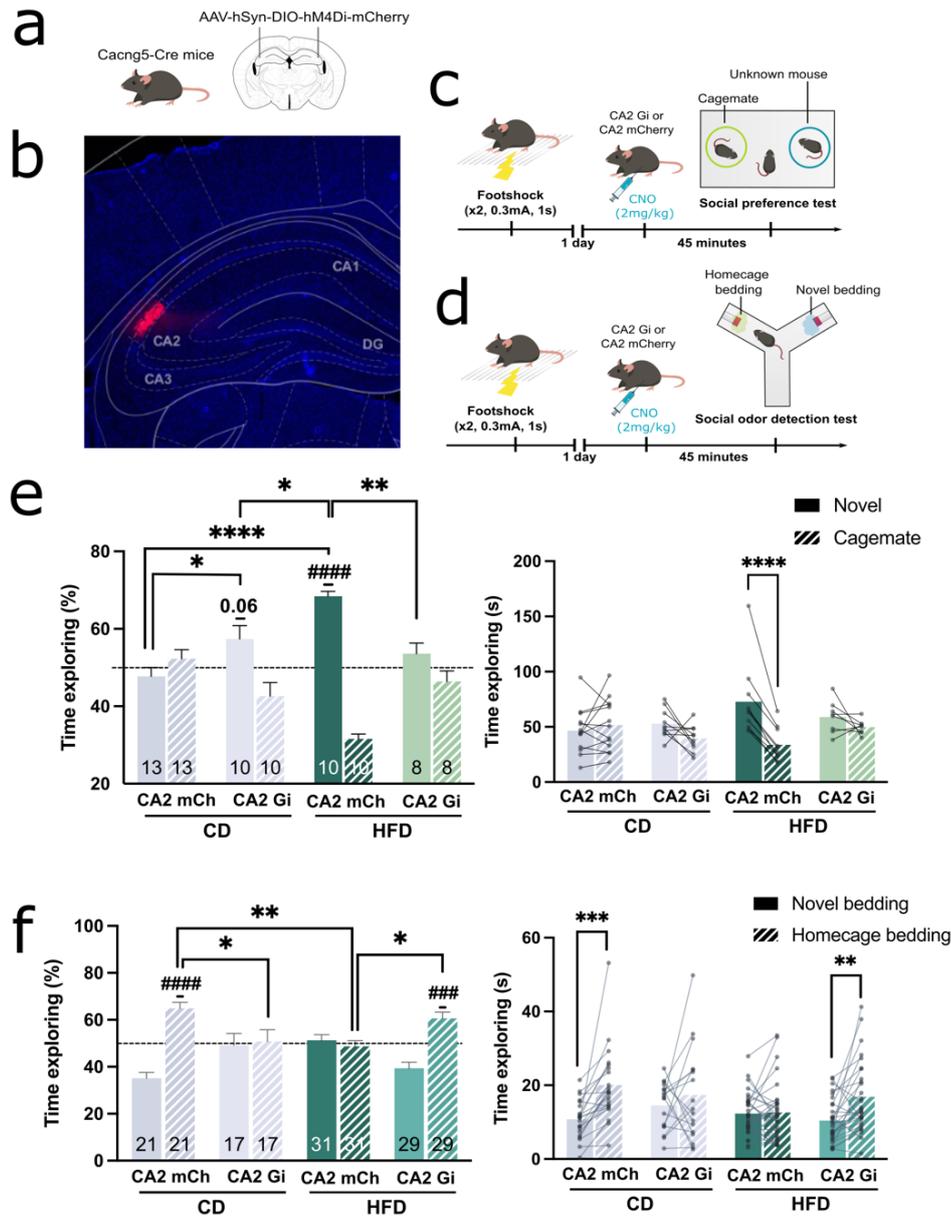


Figure 4: Chemogenetic CA2 manipulation restores normal stress modulation of social preferences in HFD-fed mice. a) Cacng5-Cre mice were injected a virus bearing a Cre-dependent inhibitory DREADD (hM4Di-Gi) in the CA2 area. **b)** A coronal section of a Cacng5-Cre mouse brain shows restricted expression of the mCherry reporter in CA2 pyramidal neurons. **c-d)** Mice underwent the social preference test (**c**) and the social odor preference test (**d**) one day after a mild footshock. The DREADD ligand, clozapine-N-oxide (CNO, 2mg/kg), was injected intraperitoneally 45 minutes before the test to decrease the activity of CA2 pyramidal neurons. **e)** Results of the social preference test after stress, expressed as percentage of total investigation time (left) and raw investigation time (right). As expected, in mCherry-expressing mice (CA2 mCh), CD-fed (n=13) had no preference for the novel mouse after stress whereas HFD-fed mice (n=10) preferred investigating the novel mouse, showing a deficit in stress modulation of social preferences. Reducing CA2 pyramidal activity during the test restored a normal phenotype in HFD-fed mice (CA2 Gi, n=8) but altered the behavior of CD-fed (n=10) mice (one sample t-test, ####: $p < 0.0001$; two-way ANOVA: *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ****: $p < 0.0001$). Raw investigation times indicated a significant difference between cagemate and novel mouse in mCherry HFD-fed mice (three-way RM ANOVA, ****: $p < 0.0001$). **f)** Results of the social odor preference test after stress, expressed as percentage of total investigation time (left) and raw investigation time (right). As expected, CD-fed mCherry-expressing mice (n=21) had a clear preference for the novel mouse after stress, but mCherry HFD-fed mice (n=31) had no preference (one sample t-test, ####: $p < 0.0001$). Reducing CA2 pyramidal activity during the test restored a preference for their homegage odor in HFD-fed mice (n=29) but abolished it in CD-fed (n=17) mice (one sample t-test, ###: $p < 0.001$, ####: $p < 0.0001$; two-way ANOVA, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$). Raw investigation times indicated a significant difference between homegage and novel bedding in mCherry CD-fed mice and CA2 Gi HFD-fed mice (three-way ANOVA, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$). Bars represent mean \pm s.e.m. Detailed statistics are displayed in Table 2.

As expected, after stress, mCherry CD-fed mice did not prefer the novel mouse over the cagemate whereas mCherry HFD-fed mice did (one-sample *t*-test: $p=0.34$ and $p<0.0001$, respectively; Fig.4e, Table 2). Chemogenetic CA2 inhibition reversed the attraction towards a novel mouse in HFD-fed mice, showing a similar phenotype as the mCherry CD-fed mice after stress ($p=0.23$), whereas CA2 silencing in CD-fed mice tended to reinstate attraction for the novel mouse ($p=0.063$; Fig.4e, Table 2). Group comparisons revealed a significant DREADD x diet interaction with differences between mCherry HFD-fed mice and both mCherry CD-fed mice and HFD-fed mice expressing Gi ($p<0.01$; Fig.4e, Table 2). Of note, Gi CD-fed mice showed higher preference for the novel mouse than mCherry CD-fed mice ($p<0.05$; Fig.4e, Table 2).

Regarding the social odor preference test performed one day after stress, as expected, mCherry CD-fed mice preferred the homecage bedding over the novel one whereas HFD-fed mice did not ($p<0.0001$ and $p=0.60$, respectively; Fig.4f, Table 2). An attraction towards the soiled homecage bedding arose in HFD-fed mice treated with Gi ($p=0.0003$) whereas inhibiting the CA2 area in CD-fed mice during the tests abolished social odor preference ($p=0.87$; Fig.4f, Table 2). Group comparisons revealed a significant DREADD x diet interaction with differences between mCherry CD-fed mice and both Gi CD and mCherry HFD groups and most importantly between mCherry and Gi HFD groups ($p<0.05$; Fig.4f, Table 2). Our results indicate that decreasing CA2 activity reestablishes a normal stress-induced social novelty avoidance in HFD-fed mice but impairs it in CD-fed mice.

CA2 oxytocin infusion restored social odor preference after stress in HFD-fed mice

We then wondered which neuromodulatory system important for CA2 function could be involved in the effect of HFD on social adaptation after stress. We focused on the prosocial neuropeptide oxytocin (OT) as oxytocinergic projections from the paraventricular nucleus (PVN) to the hippocampus are concentrated into CA2 area and OT receptors are highly expressed in CA2 (Mitre et al., 2016; Raam et al., 2017). Moreover, OT signaling in CA2 regulates synaptic transmission and plasticity (Lin et al., 2018; Pagani et al., 2015; Tirko et al., 2018) as well as social recognition (Lin et al., 2018; Raam et al., 2017; Tsai et al., 2022). Interestingly, HFD intake decreases circulating oxytocin (Zhang et Cai, 2011) and OT signaling in the hippocampus (Khazen *et al.*, 2023 ; Hayashi *et al.*, 2020) and systemic or hippocampal OT reverses HFD-induced memory deficits in unstressed rodents (Hayashi et al., 2020; Khazen et al., 2023; Muller, Fermigier et al., submitted). The OT system has been also linked to stress (Maroun et Wagner, 2016 ; Matsushita et al., 2019), as OT neurons from the PVN are highly activated by stressors (Zhan et al., 2024), and OT is a strong regulator of the interaction between emotion and social function (Duque-Wilckens et al., 2018 ; Ferretti et al., 2019 ; Williams et al., 2020 ; Wu et al., 2021).

We thus evaluated the integrity of the OT system in HFD- and CD-fed mice at baseline and after stress (Fig.5a). Circulating OT was significantly lower in HFD groups independently of the emotional state (Fig.5b, Table 2), in line with the existing literature (Zhang et Cai, 2011). In the CA2 area, confirmed thanks to specific CA2 markers (Suppl Fig7a-c), OT receptors expression was higher in HFD-fed mice independently of stress (Fig.5c, Table 2), while it was not affected in other part of the hippocampus or the PVN (Suppl Fig.7e, Table 2). In the PVN, the main source of OT projection to CA2, OT expression was enhanced after stress in CD-fed mice, but not in HFD-fed mice, yielding a close to significant difference between CD- and HFD-fed mice after stress ($p=0.059$; Fig.5d, Table 2). Increase of OT expression in the PVN being a basis for stress modulation of social function (Zhan et al., 2024), its absence in HFD-fed mice could therefore participate in their deficits in stress modulation of social preferences. We thus explored whether OT manipulation in the CA2 area could reverse these deficits.

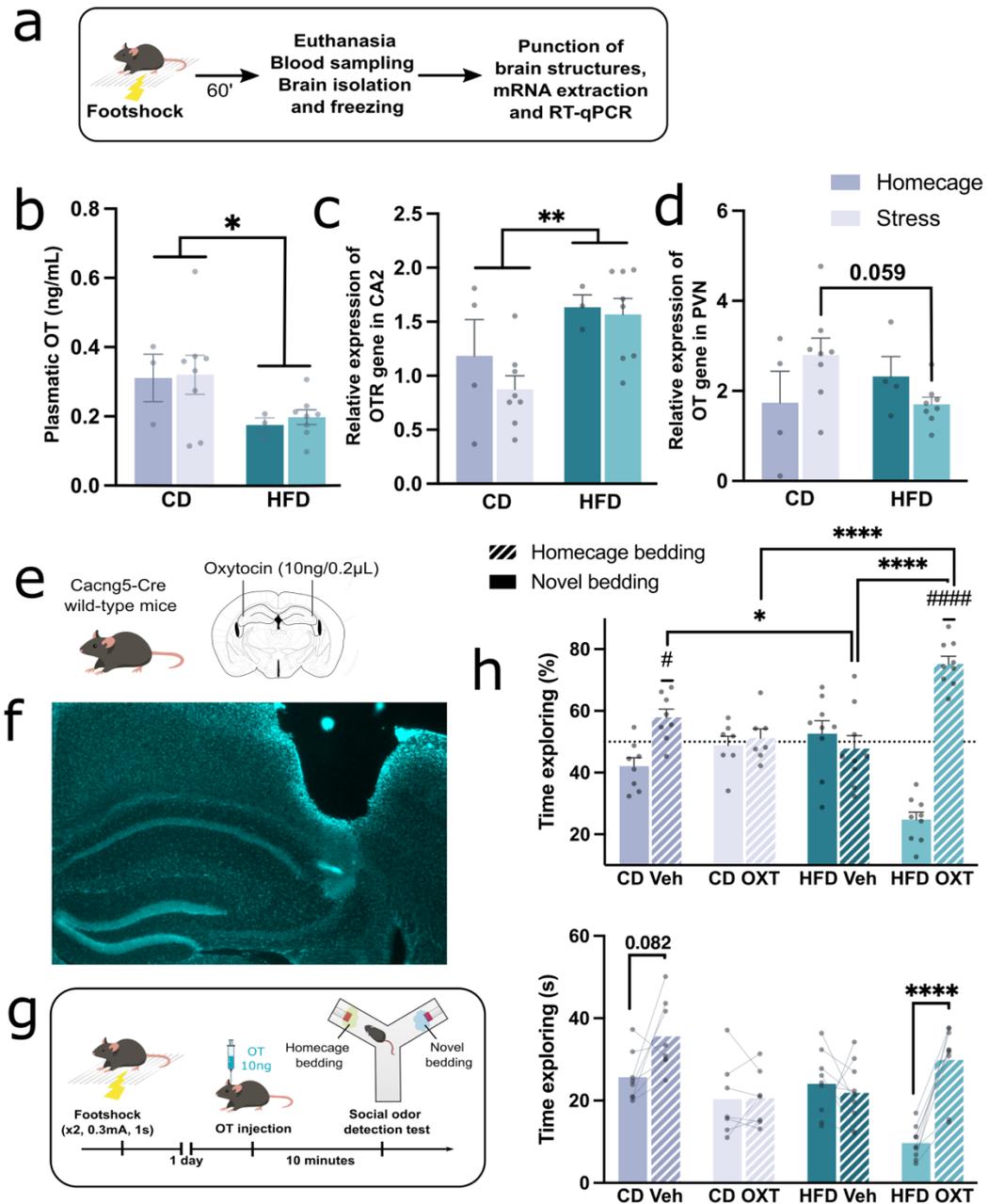


Figure 5: HFD disturbs oxytocinergic system in basal and stressful conditions and CA2 infusion of oxytocin restores social odor preference after stress in HFD-fed mice. **a)** Plasma and brain samples were collected in unstressed or stressed mice, 60 minutes after experiencing two mild footshocks (0.3mA, 1s). **b-d)** Plasmatic OT (**b**), OT receptors (OTR) gene expression in the CA2 area (**c**), OT gene expression in the PVN (**d**) were measured. HFD-fed mice showed lower plasmatic OT than CD-fed mice (**b**) and higher OTR gene expression in CA2 (**c**), independently of stress (two-way ANOVA, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$). However, stress inversely influenced OT gene expression in the PVN (**d**) for CD- and HFD-diet fed mice, with a trend toward a higher OT expression after stress in CD-fed mice (two-way ANOVA, $p = 0.059$). **e)** Wild-type *Cacng5-Cre* mice were implanted with canulae above the CA2 area and injected with 10ng of OT in 0.2µL of vehicle. **f)** Coronal section showing the implantation of the canula above the CA2 area. **g)** Mice experienced mild footshocks (0.3mA, 1s, x2) were injected the day after with 10ng of OT 10min before the social odor preference test. **h)** Results of the social odor preference test after stress, expressed as percentage of total investigation time (up) and raw investigation time (down). As expected in animals injected with vehicle, CD-fed mice ($n = 8$) showed a significant preference for the homecage odor but HFD-fed mice ($n = 9$) did not. OT injection restored a preference for homecage odor in HFD-fed mice ($n = 9$) but abolished it in CD-fed ($n = 7$) mice (one sample t-test, #: $p < 0.05$, ####: $p < 0.0001$; two-way ANOVA, *: $p < 0.05$, ****: $p < 0.0001$). Raw investigation times indicated a difference between homecage and novel bedding in HFD-fed mice injected with OT and CD-fed mice injected with vehicle (three-way ANOVA, $p = 0.082$, ****: $p < 0.0001$). Bars represent mean \pm s.e.m. Detailed statistics are displayed in Table 2.

One day after stress, vehicle or OT was injected into the CA2 area before the social odor preference test (Fig.5e-g). As expected, vehicle-infused CD-fed mice, but not vehicle-infused HFD-fed mice, showed a preference for homecage bedding after stress ($p=0.023$ and $p=0.61$, respectively; Fig.5g, Table 2). In contrast, infusion into CA2 of 10 ng of OT in HFD mice reinstated the preference for the homecage bedding whereas it disrupted it in CD-fed mice ($p<0.0001$ and $p=0.71$, respectively; Fig.5g, Table 2). The two-way ANOVA yielded significant diet x OT interaction with difference between vehicle-infused HFD group and both vehicle-infused CD and OT-infused HFD groups ($p<0.05$; Fig.5h, Table 2). Our results indicate that stimulating OT signaling in CA2 reestablishes a normal stress-induced social novelty avoidance in HFD-fed mice.

DISCUSSION

Stress induces social novelty avoidance that is prevented by periadolescent HFD

A large body of work, extensively reviewed in (Sandi et Haller, 2015), has shown that stressful events (either social or non-social) can drastically reduce the eagerness of mice to interact with conspecifics (Qi et al., 2018 ; Rosenhauer et al., 2019 ; Li et al., 2023 ; Osakada et al., 2024). However, as withdrawing from one's familiar support system is evidently not an ideal way to face challenging situations, this stress-induced social avoidance is likely to be modulated by the degree to which conspecifics are known. Some human studies indeed demonstrated increased motivation in former victims to help others, particularly ingroup members (Staub et Vollhardt, 2008 ; Vollhardt et Staub, 2011), and increased ingroup sharing in times of war (Gneezy et Fessler, 2012), but in rodents very few studies addressed this question. Some however demonstrated impaired social memory after acute or chronic stress, in testing paradigms relying on mice's natural eagerness to interact with new conspecifics over familiar ones (*i.e.* social neophilia) (Lukas et al., 2010 ; Wang et al., 2020 ; Raghuraman et al., 2023 ; Zhan et al., 2024). Most of these studies interpreted this impairment as a memory problem, but others pointed out that it could be simply explained by a stress-induced social neophobia that, on the exact contrary to social neophilia, would compel animal to avoid unknown conspecifics (Bagosi et al., 2017 ; Bagosi et al., 2023). This idea is consolidated by the fact that, in some paradigms not relying on simple social neophilia (through hierarchical connections), stress enhanced rather than deteriorated social memory retention (Cordero et Sandi, 2007 ; Timmer et al., 2011).

Using paradigms comprising no memory-encoding phase, ours is to our knowledge the first study to formally address this question and to show that non-social stress, even acute and relatively mild, can induce social neophobia. We first showed that, if CD-fed mice displayed before stress a systematic preference for a novel conspecific over a cagemate, this was drastically changed after stress with a clear decrease of the investigation time towards the unknown mouse whereas time investigating the cagemate was left unchanged (Fig.1a-c). We replicated this finding with solely social odors, showing that unstressed CD-fed mice did not display any preference but that a preference for homecage bedding arose after stress due to reduced investigation time of the unknown bedding (Fig.1d-f, Fig.2d-f). The replication of this phenotype with social odors overcomes potential biases linked to aggressive behavior and demonstrates that stress-induced social avoidance depends on social familiarity rather than on disturbed perception of threats from conspecifics.

We also found that 12 weeks of exposure to HFD from weaning to adulthood, e.g. during the periadolescent period, impaired the ability of the mice to modify their social preferences after an acute stress, thus providing new and exciting perspective on this topic (Fig.1). Indeed, HFD-

fed mice did not display selective avoidance towards unknown social targets but rather a generalized avoidance (Fig.1c,f, Fig.2d-f), decreasing their investigation time regardless of the familiarity of the social target.

Lack of stress-induced social neophobia in HFD-fed mice is not due to sensory or emotional impairments

As social function in rodents is highly dependent on olfactory function, and as HFD can disrupt the olfactory sensory system (Thiebaud et al., 2014 ; Lacroix et al., 2015), we carefully assessed the social olfactory performances of HFD-fed mice. Using two different paradigms, we showed that HFD-fed mice displayed normal detection of social odors (Fig.2a-c) and could perfectly discriminate between their own homecage odor and unknown social odors (Fig.2g-h) as previously shown (Lietzau et al., 2020). Moreover previous publications showed that despite impaired non-social odors discrimination (Takase et al., 2016 ; Hayashi et al., 2020), HFD-fed mice conserved detection and higher interest towards social odors, mirroring the well-documented intact (and sometimes enhanced (Takase et al., 2016)) sociability of HFD-fed mice (Yaseen et al., 2019 ; Reichelt et al., 2019 ; Hayashi et al., 2020 ; Ribeiro et al., 2023).

As some studies reported emotional dysregulation in HFD-fed mice, we also controlled that our HFD-fed mice responded to stress as CD mice. Measurements of circulating glucocorticoids and cellular activation in the hippocampus and PVN did show a typical stress response to footshocks in both CD and HFD mice (even increased in the case of corticosterone in HFD mice) (Fig.2l-n; Sup Fig.7c)). Behaviorally, CD and HFD animals also showed similar increase in anxiety-like behaviors the day after experiencing the footshocks (Fig.2i-k), extending previous findings showing that HFD intake does not modulate anxiety-like behavior when it is started during the juvenile period (Boitard et al., 2015 ; Tsan et al., 2022 ; Bakoyiannis et al., 2024). Altogether this suggests that HFD-induced impairments of social responses after stress are not rooted in social perception deficits or impaired emotional response to stress *per se*.

HFD-induced dorsal CA2 hyperactivity is linked with lack of stress-induced social neophobia

Our team showed over the past years that a periadolescent HFD could impair hippocampal function and memory that depends on it. More recently, we showed that 12 weeks of periadolescent HFD could trigger social recognition memory deficits linked to pyramidal hyperactivity in the dorsal CA2 area (Muller, Fermigier et al., submitted). This led us to hypothesize that HFD-induced impairments in stress-induced social neophobia could also stem from hippocampal CA2 hyperactivity. Fiber photometry recordings of pyramidal CA2 activity indeed displayed increased mean transients' amplitude and variance at baseline in HFD-fed mice (Fig.3f-g). These recordings also showed decreased normalized activity during footshocks (Fig.3i-j) and social odor sampling in HFD-fed mice (Fig.3h), strongly suggesting that the increased basal activity in HFD-fed mice leads to a lower signal-to-noise ratio in CA2 pyramidal activity. This resonates with our previous *in vitro* electrophysiological findings, showing increased CA2 pyramidal activity in response to CA3 or lateral entorhinal cortex (LEC) stimulation (Muller, Fermigier et al., submitted). This increased feedforward excitation is indeed likely to trigger the aberrant basal activity in HFD-fed mice, especially from CA3 as the CA3-CA2 synapse is usually very silent due to high feedforward inhibition. This increased noise is thought to interfere with the signal processing of social information coming from other afferences (mainly the LEC and the supramammillary nucleus of the hypothalamus, both conveying social sensory information (Chen et al., 2020 ; Lopez-Rojas et al., 2022)).

Supporting this hypothesis, a chemogenetic decrease of CA2 pyramidal activity was sufficient to reverse stress-induced social neophobia deficits in HFD-fed mice (Fig.4c-f). As this chemogenetic manipulation was previously shown to induce hyperpolarization of CA2 pyramidal neurons (Leroy et al., 2017 ; Meira et al., 2018), we therefore postulate that the decrease of CA2 pyramidal activity was sufficient to prevent higher CA3 inputs to trigger action potentials in HFD-fed mice, thus reestablishing a normal basal activity in CA2 allowing better signal processing during social stimulation. Of important note, the blockade of novel mouse preference over cagemate after chemogenetic inhibition of CA2 pyramidal neurons in HFD-fed mice after stress was not simply due to social agnosia, as we previously showed that this same manipulation does not impair such preference of a novel conspecific in HFD-fed mice before stress (Muller, Fermigier et al., submitted). This suggests that stress conveys information to CA2 triggering social neophilia adaptation. Similarly, chemogenetically inhibiting these neurons in CD-fed mice led to an impairment of these behaviours (Fig.4c-f), validating that stress-induced social neophobia requires a finely tuned activity of CA2 pyramidal neurons. Interestingly, our results support the idea that CA2 enables specific modification of novel social signals' valence after stress and that CA2 dysfunction will induce generalized avoidance of novel and familiar social targets. This is in line with a recent publication indicating that CA2 is necessary for specific assignment of valence between danger-predicting and non-danger-predicting conspecifics, by showing that inactivation of the CA2 region during social fear conditioning leads to generalize social threat to all conspecifics (Kassraian et al., 2023).

Hypoactivity of the oxytocinergic system is involved in HFD-induced social deficits

We finally focused on the oxytocinergic system. This system is highly susceptible of linking HFD consumption and disrupted stress-induced social neophobia, as it is strongly activated by stress (Engelmann et al., 1999 ; Zhan et al., 2024), has been implicated in stress-induced social avoidance (Litvin et al., 2011 ; Williams et al., 2020 ; Zhan et al., 2024 ; Grieb et al., 2024) and is altered by diet-induced obesity (Zhang et al., 2011 ; Hayashi et al., 2020 ; Khazen et al., 2023).

We first showed that HFD-fed mice had an elevated OTR gene expression in the dorsal CA2 area (Fig.5c) but a reduction in the dCA1 area (Sup Fig.7e) (resonating with previous findings showing a decreased general OTR expression in the hippocampus of HFD-fed mice (Hayashi *et al.*, 2020)). We also showed, in line with existing literature, a decreased plasmatic OT in HFD-fed mice (Fig.5b) (Hayashi et al., 2020 ; Khazen et al., 2023). In addition, stress increased OT expression in the PVN of CD- but not HFD-fed mice (Fig.5d). The CA2 receiving dense OT afferences from the PVN (Cui et al., 2013 ; Althammer et al., 2022 ; Tsai et al., 2022) and OT release from the PVN being potentially responsible for stress-induced social neophobia (Litvin et al., 2011 ; Williams et al., 2020 ; Zhan et al., 2024 ; Grieb et al., 2024), we wondered whether this lack of OT expression in the PVN could be responsible for impairments of stress-induced social neophobia in HFD-fed mice. Injecting OT in the dorsal CA2 area was indeed sufficient to reestablish normal stress-induced social odor neophobia in HFD-fed mice. However, our modulatory approach on area CA2 was performed during the social preference tests and not during the stressful event. The fact that a normal phenotype can be restored in HFD-fed mice by modulating CA2 activity during testing suggests that the plastic modifications of the network enabling social neophobia are normally established during stress but are not expressed during testing. This also indicates that during testing, CA2 modulates the negative valence of social signals after stress based on familiarity, explaining why a normal phenotype could be reinstated in HFD-fed mice or impaired in CD-fed mice with OT modulation of CA2 during testing. Interestingly, the impairing effect of OT infusion

in the CA2 area of CD-fed mice adds to previous reports indicating that an extra-physiological OT action can disturb social behaviors (Popik et Vetulani, 1991 ; Popik et al., 1992 ; Zhan et al., 2024).

Since OT is known to increase neuronal excitability of CA2 PNs (for review: Lin et Hsu, 2018), this could seem contradictory to the fact that social deficits of HFD-fed animals could be restored by both inhibition of CA2 NPs and local CA2 infusion of OT. However, in addition to its role on PN excitability, OT also highly regulates CA2 synaptic plasticity (Tirko et al., 2018). Interestingly, we recently showed that this synaptic plasticity is disrupted in HFD-fed mice and restored by high dose of OT (Muller, Fermigier et al., submitted). We therefore postulate that OT action on synaptic plasticity could bypass its potential effect on excitability and trigger the beneficial effect of OT on social response. It is thus very likely that upon experiencing stress, high OT release reorganizes the activity of CA2 to facilitate subsequent modulation of stress-induced social avoidance. This is supported by the fact that HFD-fed mice showed lower specific CA2 pyramidal activity upon receiving the footshock than CD-fed mice (Fig.3j). Modulating CA2 area activity during stress and monitoring OT release (with a specific fluorescent sensor (Ino et al., 2022)) during and after stress would enable us to further address this question.

Role of the CA2 area and its network in the interplay between stress and social function

Based on our results, we hypothesize that stress signals (mediated mainly by OT and glucocorticoids) induce a remodeling of connexions in the network responsible for social investigation, with a central role of area CA2, and that this remodeling is responsible for specific avoidance of unknown social signals after stress. This resonates with a recent study that showed social defeat stress modulates the activity of the CA2 region and its projections onto ventral hippocampus and then onto cortico-limbic regions, in particular frontal areas (Radzicki et al., 2024). A recent study also showed that social trauma occludes social reward via activation of a subpopulation of neurons in the lateral septum (Li et al., 2023), a region receiving dense innervation from the dorsal CA2 (Leroy et al., 2018). Interestingly, the lateral septum is linked with the ventro-medial hypothalamus (Leroy et al., 2018), another region highly related to stress-induced modulation of social behavior (Silva et al., 2013). Future experiments will focus on the implication of these different pathways in stress-induced social neophobia and its impairment in HFD-fed mice.

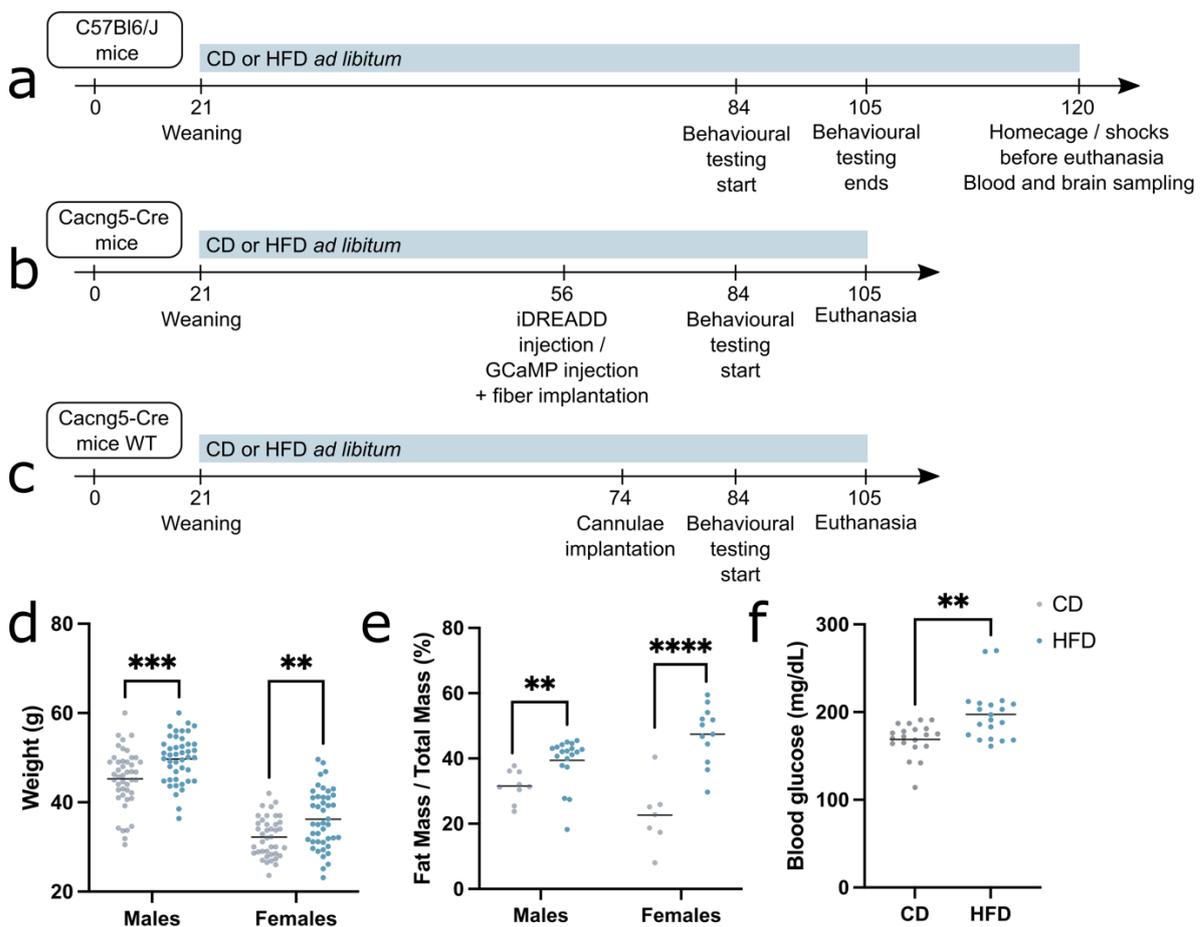
CONCLUSION

Our study unveils that the widely studied stress-induced social avoidance can be modulated by familiarity with conspecifics. Furthermore, to our knowledge, this is the first study to show specific stress-induced avoidance towards unknown social odors (and not conspecifics), demonstrating that this behaviour is rooted in social attractiveness/avoidance rather than a disturbed perception of threats from conspecifics. Furthermore, we showed that this ability was deteriorated in mice fed a HFD throughout adolescence, most probably because of a higher basal pyramidal activity in the CA2 area and oxytocinergic hyposignaling. The investigation of these disturbances in our model of juvenile obesity puts in light the necessity of finely tuned pyramidal and oxytocinergic activity in the CA2 area for this behaviour to unfold. We thus unveiled an important and previously unknown role of area CA2: the modulation of stress-induced social avoidance by familiarity.

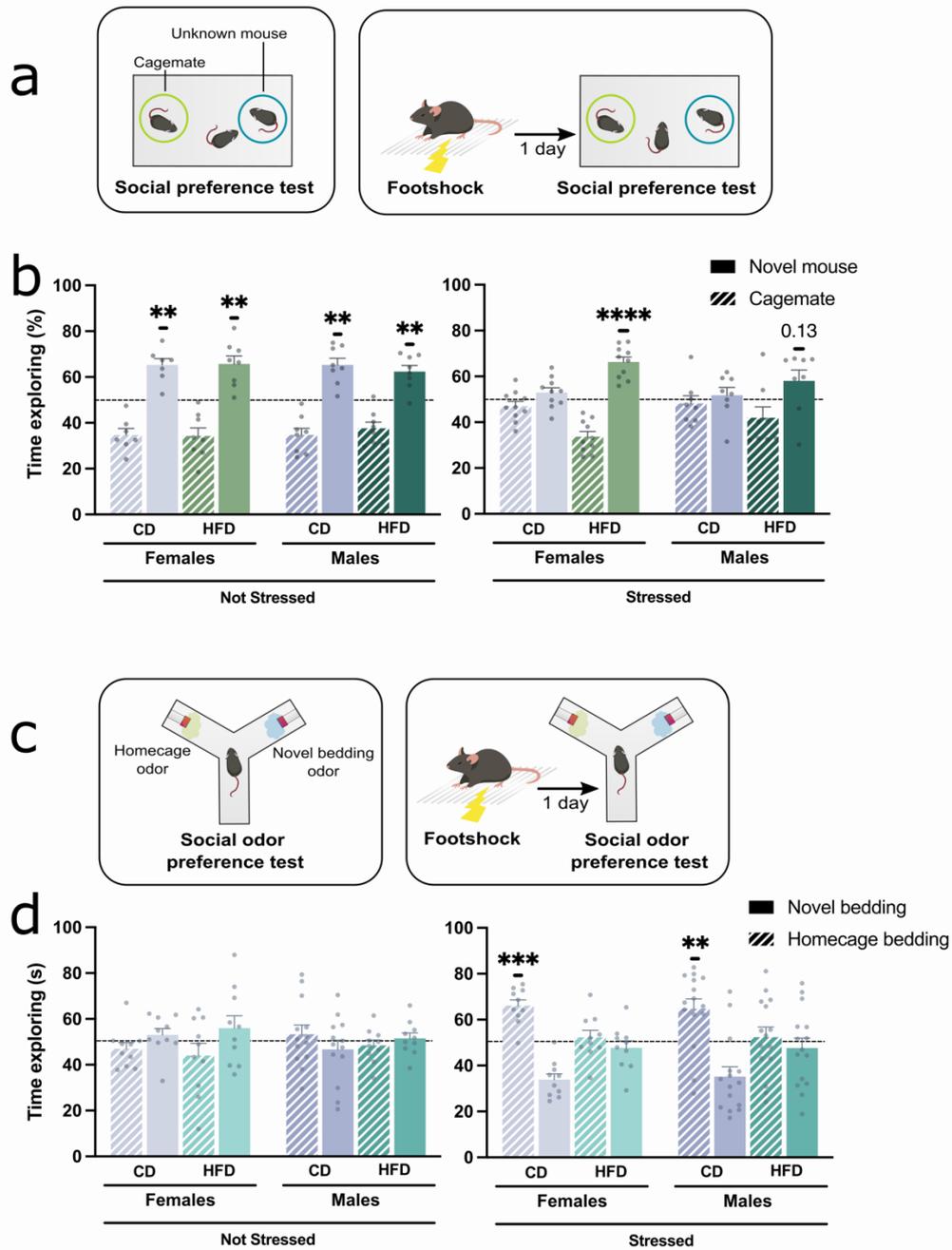
ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the animal facility team of NutriNeuro lab, particularly Gregory Artaxet, for taking daily care of the animals. The authors also thank David Jarriault for the use of the plethysmography chamber. The microscopy was done in the Bordeaux Imaging Center (a service unit of the CNRS-INSERM and Bordeaux University, member of the national infrastructure France BioImaging) supported by the French National Research Agency (ANR-10-INBS-04). This work was supported by French National Research Agency (ANR-19-HBPR-0002 HA-CTion and ANR-20-CE20-0019 NEONATOLF to G.F. and ANR-23-CE14-0004 HIPPOBESE to G.F., V.C. and R.P.). A. F. was the recipient of a PhD fellowship (2020-2023) from the Bordeaux NeuroCampus Graduate Program, managed by the French National Research Agency (ANR-17-EURE-0028), and an extension grant from the French government in the framework of the University of Bordeaux's France 2030 program / GPR BRAIN_2030 (2023-2024).

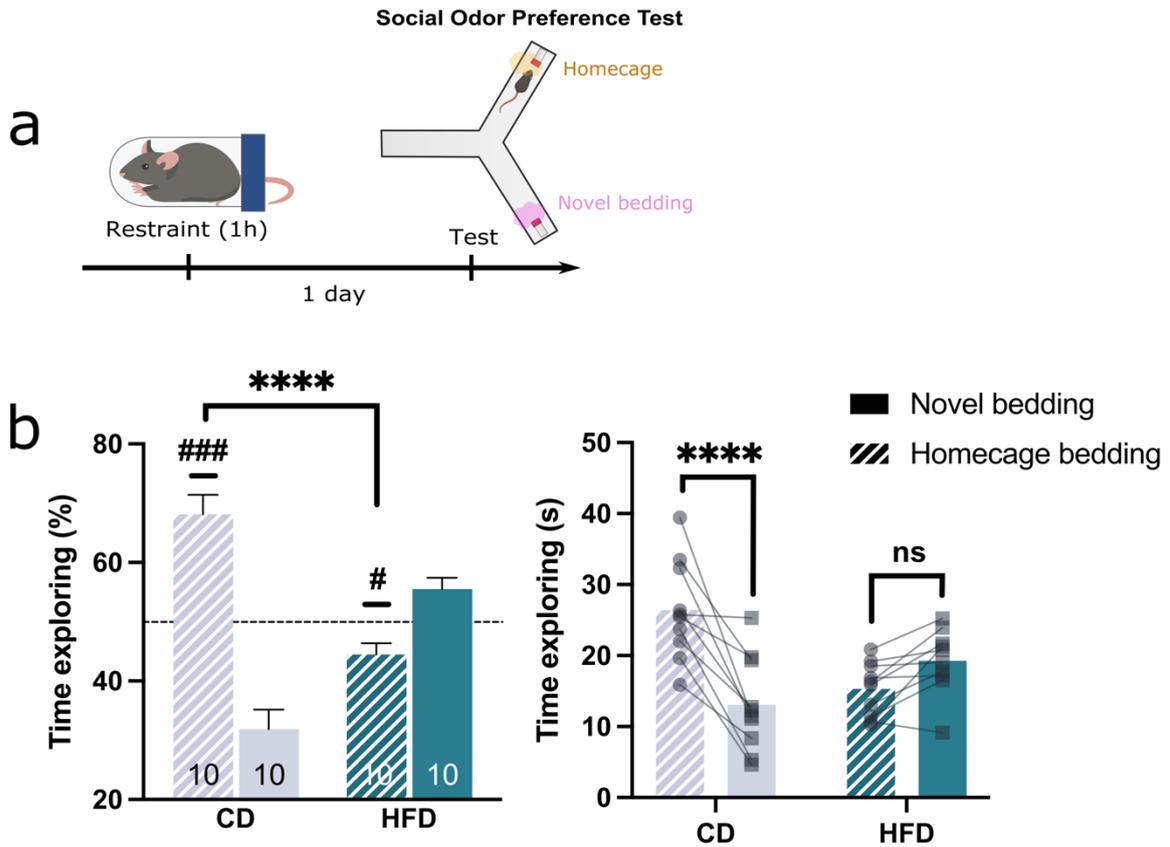
SUPPLEMENTARY DATA



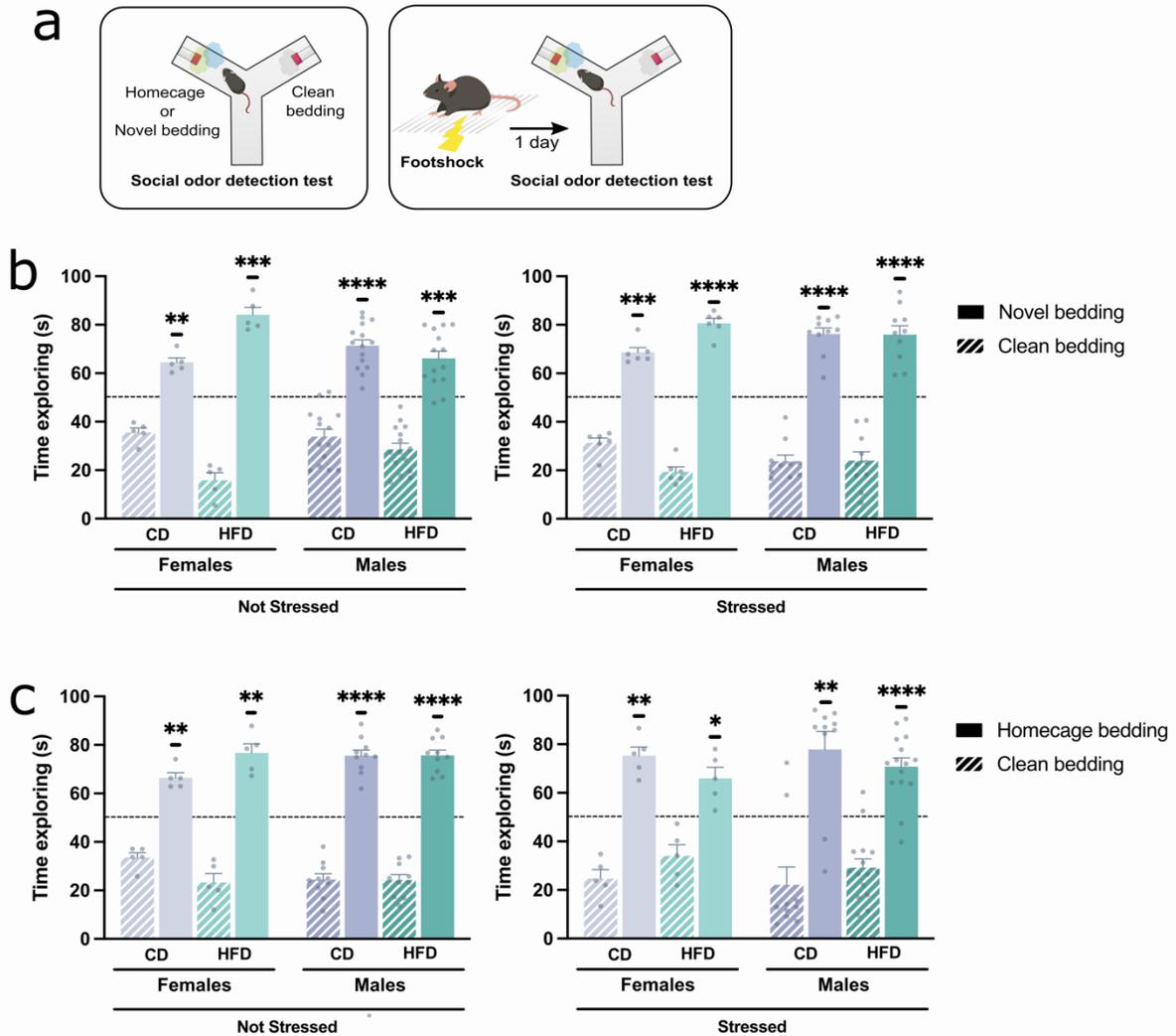
Supplementary Figure 1: Time course of experiments and effect of HFD on weight gain and metabolic parameters. a-d) Time course of procedures performed on mice for **a)** behavioural characterization and blood and tissue sampling, **b)** chemogenetic and fiber photometry experiments and **c)** oxytocin infusions experiments. Figures indicate the number of days elapsed since birth. **d-f)** Twelve weeks of HFD intake starting at weaning (post-natal day 21) increased **d)** body weight (CD males: n=44, HFD males: n=44; CD females: n=45, HFD females: n=40; two-way ANOVA, **: p<0.01, ***: p<0.001), **e)** fat mass (CD males: n=9, HFD males: n=19; unpaired Mann-Whitney test **: p<0.01; CD females: n=7, HFD females: n=12; unpaired t-test ****: p<0.0001) and **f)** glycemia (CD males n=20, HFD males n=20; unpaired t-test **: p<0.01). Detailed statistics are displayed in Table 2.



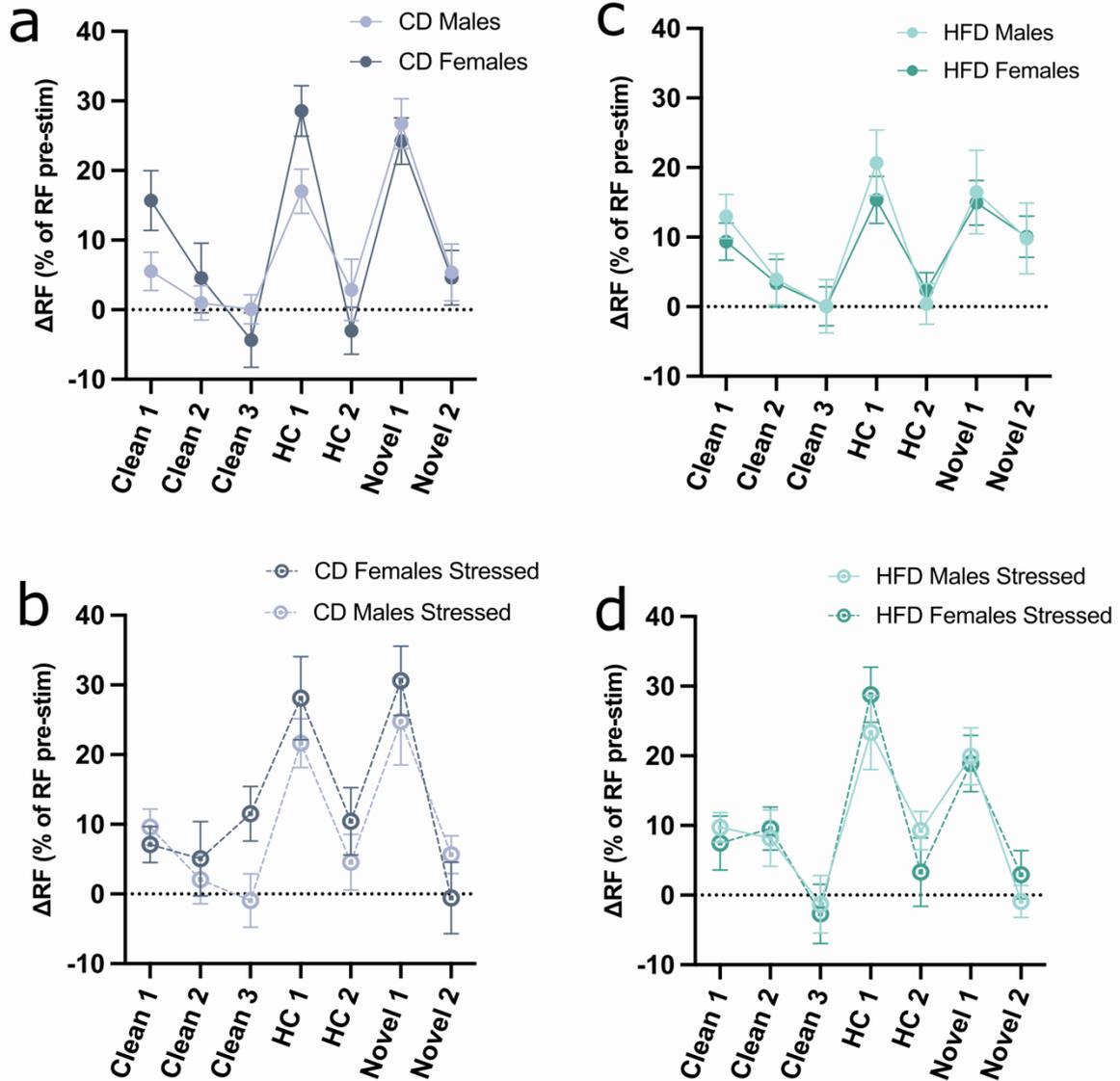
Supplementary Figure 2: Similar stress effect on avoidance of novel conspecifics and novel social odors in males and females. **a**) Mice were submitted to a social preference test between a cagemate or an unknown mouse, either unstressed or one day after experiencing two mild stress-inducing footshocks (0.3mA, 1s). **b**) Percentage of time spent exploring the novel mouse and the cagemate over total investigation time. Both unstressed females (CD: $n=7$, HFD: $n=8$) and males (CD: $n=8$ and HFD: $n=8$) preferred investigating the novel mouse over the cagemate with no effect of sex (one sample t test, **: $p<0.01$ ****: $p<0.0001$). One day after stress, CD-fed mice (females $n=10$, males $n=8$) showed no preference whereas HFD-fed mice (females $n=10$, males $n=8$) kept their preference towards social novelty with no effect of sex (one sample t-test, **: $p<0.01$ ****: $p<0.0001$), with no sex effect (three-way ANOVA). **c**) Stressed and unstressed mice were submitted to a social odor preference test between soiled bedding, coming from their own homecage or the cage of unknown mice. **d**) Percentage of time spent exploring the novel bedding and the homecage bedding over total investigation time in stressed and unstressed mice. Unstressed females (CD: $n=10$, HFD: $n=10$) and males (CD: $n=13$, HFD: $n=10$) did not show odor preference (one sample t test, $p>0.05$). After stress, a strong preference to investigate the homecage bedding emerged in CD-fed mice (females $n=10$, males $n=15$) but not in HFD-fed mice (females $n=10$, males $n=15$) (one sample t test, **: $p<0.01$ ***: $p<0.001$), with no effect of sex (three-way ANOVA). Bars represent mean \pm s.e.m. Detailed statistics are displayed in Table 2.



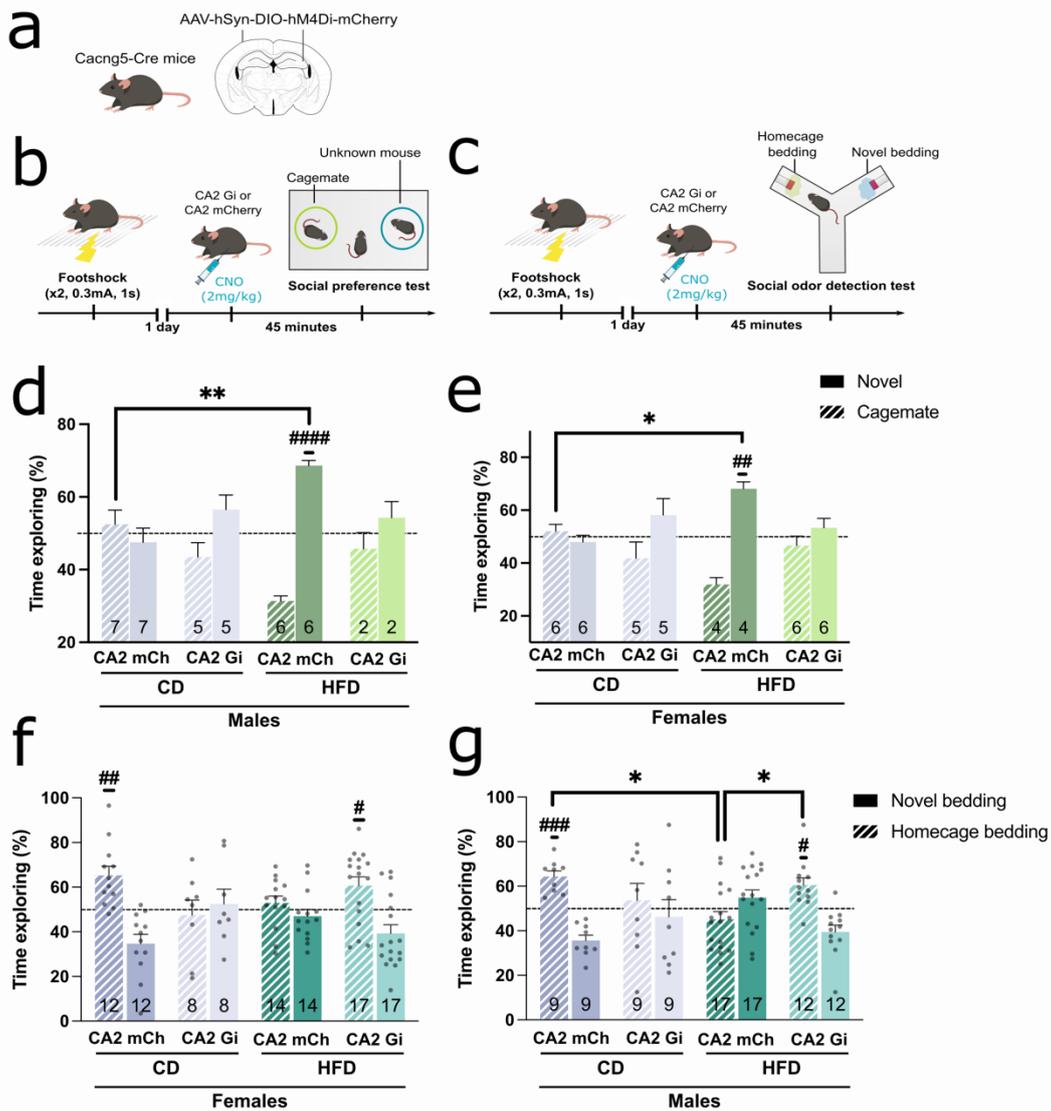
Supplementary Figure 3: Effect of acute restraint stress on social odor preference in CD- and HFD-fed mice. a) Male CD- and HFD-fed mice were submitted to a one-hour long restraint stress and were tested in a social odor preference test the following day. **b)** (Left) CD-fed mice strongly preferred investigating the homecage bedding after restraint stress ($n=10$) whereas HFD-fed mice ($n=10$) had a slight preference for novel bedding, leading to group differences (one sample t-test, #: $p<0.05$, ###: $p<0.001$, unpaired t-test, ****: $p<0.0001$). (Right) CD-fed mice showed significantly higher raw investigation time for homecage bedding compared to novel bedding, but not HFD-fed mice (two-way ANOVA, Bonferroni's post-hoc ****: $p<0.0001$, ns: $p>0.05$). Bars represent mean \pm s.e.m. Detailed statistics are displayed in Table 2.



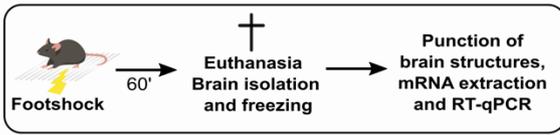
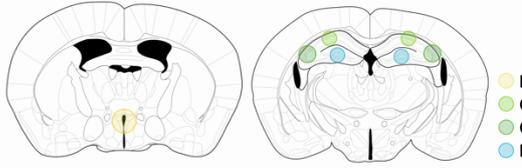
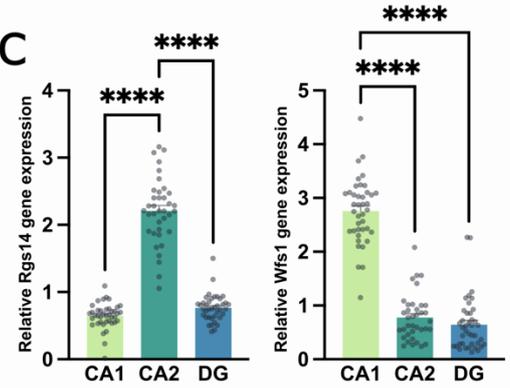
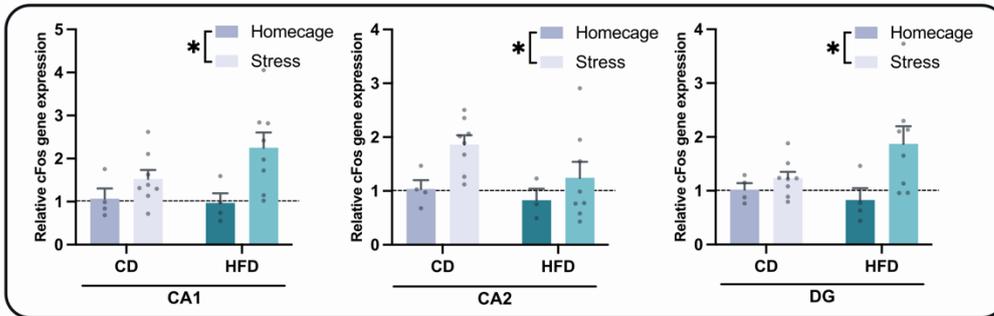
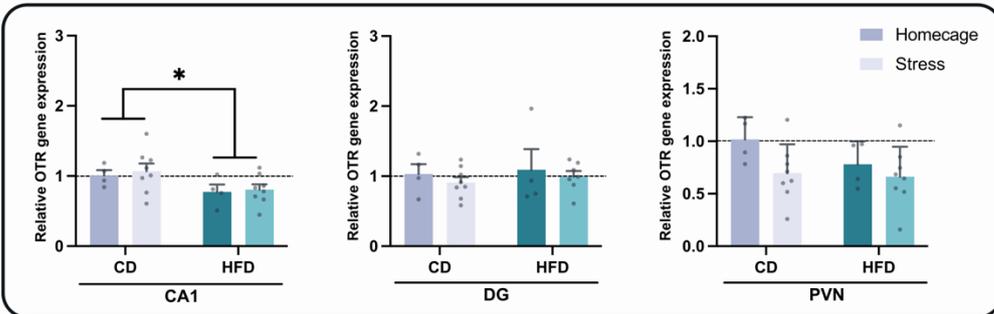
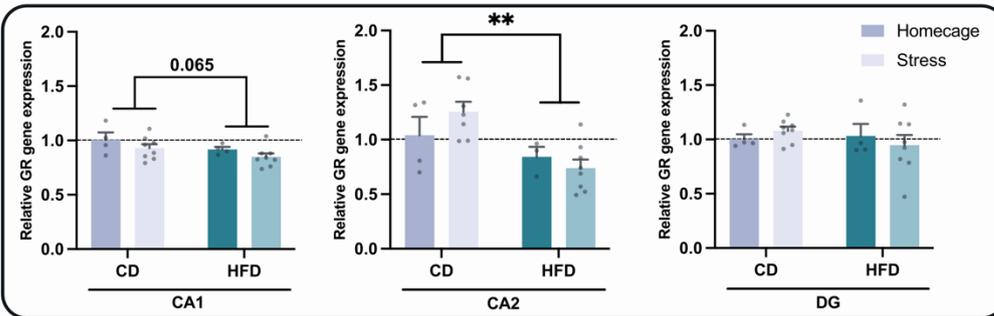
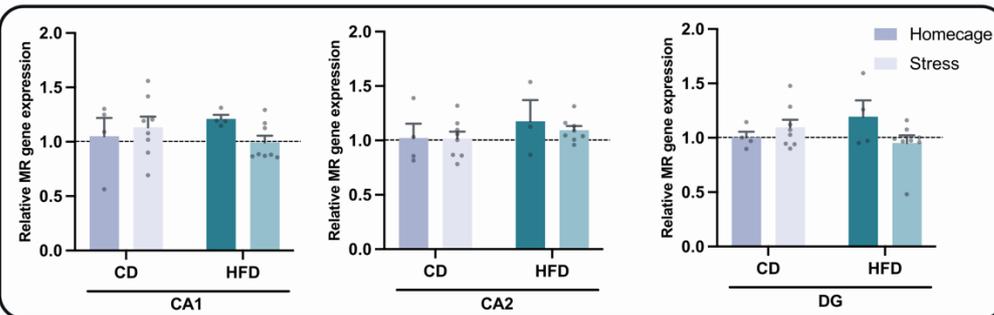
Supplementary figure 4: HFD does not affect social odor perception in females and males. **a**) Mice underwent a two-choice test between social odor (either novel or homecage) and neutral odor (clean bedding) before or one day after stress. **b-c**) Both CD and HFD-fed mice spent more time investigating the novel bedding (**b**) or the homecage bedding (**c**) than the clean bedding, both before (left) and after stress (right), with no effect of sex (one sample *t*-test, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$, ****: $p < 0.0001$; three-way ANOVA). Bars represent mean \pm s.e.m. Detailed statistics are displayed in Table 2.



Supplementary figure 5: HFD does not impact discrimination of social odors in plethysmograph chamber in females and males. a-b Response of CD (a,b) and HFD-fed (c,d) male and female mice, unstressed (a,c) or onday after stress (b,d), to 3 presentations of clean bedding odor, 2 of homecage bedding odors and 2 of novel bedding odors, with no effect of sex (three-way RM ANOVA). The respiratory frequency (RF) of CD and HFD-fed mice are presented as a percentage of augmentation of RF based on pre-stimulation RF ($RF_{stim} - RF_{pre-stim} / RF_{pre-stim}$). Bars represent mean \pm s.e.m. Detailed statistics are displayed in Table 2.



Supplementary figure 6: Similar effect in males and females of chemogenetic CA2 manipulation on stress modulation of social preference. **a)** Cacng5-Cre mice were injected a virus bearing a Cre-dependent inhibitory DREADD in the CA2 area. **b-c)** Mice underwent the social preference test (**b**) and the social odor preference test (**c**) one day after stress. The inhibitory DREADD ligand, clozapine-N-oxide (CNO, 2mg/kg), was injected intraperitoneally 45 minutes before the test to inhibit CA2 pyramidal neurons in Gi-expressing mice. **d-e)** Male and female mice showed a similar pattern, where reducing CA2 pyramidal activity during the test in HFD-fed mice restore a CA2 mCh CD phenotype (one sample t test, ###: $p < 0.01$, ####: $p < 0.0001$; two-way ANOVA: *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$), with no significant effect of sex (three-way ANOVA). **f-g)** Male and female mice showed a similar pattern, where reducing CA2 pyramidal activity restore a preference for homecage bedding in HFD-fed mice (one sample t test, #: $p < 0.05$ ##: $p < 0.01$, ####: $p < 0.0001$; two-way ANOVA: *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$), with no significant effect of sex (three-way ANOVA). Bars represent mean \pm s.e.m. Detailed statistics are displayed in Table 2.

a**b****c****d****e****f****g**

Supplementary figure 7: Effect of diet and stress on genes expression in the hippocampus and the PVN. a-b) Brains were collected and froze 60 minutes after a footshock in CD and HFD-fed mice. We then performed PVN, CA1, CA2 and DG punches. **c)** The quality of the sampling in the hippocampus was verified by quantifying specific marker genes. As expected, *Rgs14* expression was higher in the CA2 punches (left) and *Wfs1* expression was higher in CA1 punches (right), validating our punches (Kruskall-Wallis test, Dunn's post-hoc ****: $p < 0.0001$). **d-g)** We quantified relative gene expression of *cFos* (**d**), OT receptor (*OTR*) (**e**), GR (**f**) and MR (**g**) in the hippocampus and the PVN. **(d)** *cFos* gene expression was enhanced in CA1, CA2 and DG after stress regardless of the diet (two-way ANOVA, *: $p < 0.05$). **(e)** A lower expression of *OTR* in the CA1 area of HFD-fed mice was noted, independently of stress (two-way ANOVA, *: $p < 0.05$). **(f)** Diet decreases the expression of GR in the CA2, and to a lesser extent in CA1, independently of stress (two-way ANOVA, **: $p < 0.01$ and $p = 0.065$). **(g)** No effect of either stress or diet on MR expression in CA1, CA2 or DG (two-way ANOVA). Bars represent mean \pm s.e.m. Detailed statistics are displayed in Table 2.

Table 1 : Material and methods

REAGENT or RESOURCE	SOURCE	IDENTIFIER
Bacterial and virus strains		
ssAAV-DJ/2-hSyn1-dlox-IGCaMP8m(rev)-dlox-WPRE-SV40p(A), 8.0 x 10E12 ug/ml	Zurich University	N/A
ssAAV-8/2-hSyn1-dlox-hM4D(Gi)_mCherry(rev)-dlox-WPRE-hGHP(A), 6.3 x 10E12 ug/ml	Zurich University	N/A
ssAAV-8/2-hSyn1-dlox-mCherry(rev)-dlox-WPRE-hGHP(A), 1.5 x 10E12 vg/ml	Zurich University	N/A
Chemicals, Peptides and Recombinant Proteins		
Clozapine-N-oxide	Enzo Life Sciences	BML-NS105-0025
Oxytocin	Sigma-Aldrich	O3251
Critical Commercial Assays		
Corticosterone ELISA kit	Enzo Life Sciences	ADI-900-097
Oxytocin ELISA kit	Enzo Life Sciences	ADI-900-153A-0001
Plethysmography Apparatus	Emka Technologies	N/A
MiniDigi1B	Molecular Devices	N/A
Fluoromount-G with DAPI	Southern Biotech	Cat# 0100-20
Experimental Models: Organisms/Strains		
Mouse : C57Bl6/J	Janvier Labs	Cat# 000664
Mouse : Cagng5-Cre (CA2-Cre)	Institut de Biologie Paris-Seine (Chevalyre-Piskorowski Lab)	(Boehringer et al., 2017)
Oligonucleotides		
Rpl19: CCGGTCAGCAGATCAGGAA(F), GTCACAGCTTGGGGATG(A)(Rev)	Eurofins Genomics	N/A
Gapdh: GAACATCATCCCTGCATCC(A)(F), CCAGTGAGCTTCCCGTTCA(Rev)	Eurofins Genomics	N/A
Actin: AGTAGGATGATCCGGCCCT(F), AACGCAGCTCAGTAACACAGTCCGC(Rev)	Eurofins Genomics	N/A
Pcp4: CGGAGTCAGGCCAACATG(A)(F), ACGTCTTGTCTTTCCGTTGGT(Rev)	Eurofins Genomics	N/A
Rgs14: CCTTTGTGAGCAGCAATCTG(A)(F), CTCTGCTCTACTCTCCACTT(Rev)	Eurofins Genomics	N/A
Wfs1: TCAGGAGTGAATCCAAGAACTACAT(F), GAATGATGCCCTTGGCGTACT(Rev)	Eurofins Genomics	N/A
MIR: GCCGTGAAAGGACACAC(A)(F), CCTAAGTTCATGCCGGCTT(G)(Rev)	Eurofins Genomics	N/A
GR: GTGGAAGGACAGACAAATTACCT(F), GCGGCATGCTGGACAGTTI(Rev)	Eurofins Genomics	N/A
OT: GCGCTAAAGGTATCCAGAAA(F), CGACCTGAGTCTGCCCTTCTC(Rev)	Eurofins Genomics	N/A
OTR: AAAGGAAGGCTAGGGCTAACAGA(F), AGTGCCATTTCGACGCTTCA(Rev)	Eurofins Genomics	N/A
Softwares and Algorithms		
Prism v10.2.2	GraphPad	http://www.graphpad.com/
Axoscope v11.3	Molecular Devices	N/A
Fiber Photometry Analysis	Custom	https://github.com/AliceFermigier/Fiberphotometry_analysis
Plethysmography Analysis	Custom	https://github.com/AliceFermigier/Plethysmograph_analysis
Boris v7.10.7	University of Torino	(Friard et Gamba, 2016)
SMART Video Tracking Software 3.0	Panlab - Harvard Apparatus	N/A

Table 2 : Statistics

Figure	Sample size	Mean ± SEM	Normality (Kolmogorov-Smirnov)	Homoscedasticity (F or Spearman test)	Tests and results	
					Two-way ANOVA	Two-tailed one sample T-test vs 50%
1b Cagemate vs Novel Mouse % Exploration Novel	CD unstressed : 15	65.27 ± 1.95	Yes	Yes	Two-way ANOVA : - Stress effect: F(1, 63) = 10.66; p = 0.0018 - Diet effect: F(1, 63) = 4.202; p = 0.046 - Interaction: F(1, 63) = 6.797; p = 0.0114	Two-tailed one sample T-test vs 50%: - CD unstressed: t = 7.817, df = 14, p < 0.0001 - CD stressed: t = 1.338, df = 17, p = 0.1985 - HFD unstressed: t = 4.716, df = 15, p < 0.0001 - HFD stressed: t = 4.923, df = 17, p < 0.0001
	CD stressed : 18	52.47 ± 1.84				
	HFD unstressed : 16	64.05 ± 2.17				
	HFD stressed : 18	62.62 ± 2.65				
1c Cagemate vs Novel Mouse Time Exploration (s)	CM	26.43 ± 3.02	Yes	Yes	Two-way repeated measures ANOVA : - Stress effect: F(1, 31) = 3.599; p = 0.0672 - Novelty effect: F(1, 31) = 40.18; p < 0.0001 - Novelty x Stress: F(1, 31) = 24.25; p < 0.0001	Bonferroni's post-hoc test : - Novel mouse, stressed vs unstressed: CI = 7.279 to 27.84; p = 0.0004 - Cagemate, stressed vs unstressed: CI = 12.70 to 7.858; p = 0.9999
	Novel	49.28 ± 4.49				
	CM	28.85 ± 2.54				
	Novel	31.72 ± 5.58				
1c Cagemate vs Novel Mouse Time Exploration (s)	CM	30.65 ± 2.65	Yes	Yes	Two-way repeated measures ANOVA : - Stress effect: F(1, 32) = 3.015; p = 0.0921 - Novelty effect: F(1, 32) = 61.50; p < 0.0001 - Novelty x Stress: F(1, 32) = 0.7563; p = 0.3910	
	Novel	54.84 ± 4.37				
	CM	27.08 ± 2.01				
	Novel	46.45 ± 3.19				
1e HC vs Novel Bedding % Exploration Novel	CD unstressed : 23	49.44 ± 2.62	Yes	Yes	Two-way ANOVA : - Stress effect: F(1, 89) = 14.09; p = 0.0003 - Diet effect: F(1, 89) = 9.688; p = 0.0025 - Interaction: F(1, 89) = 2.421; p = 0.1232	Two-tailed unpaired T-test : - Before stress, CD vs HFD: t = 1.113, df = 41, p = 0.2723 - After stress, CD vs HFD: t = 3.310, df = 48, p = 0.0018
	CD stressed : 25	53.77 ± 2.89				
	HFD unstressed : 20	47.66 ± 2.84				
	HFD stressed : 25	53.77 ± 2.89				
1f HC vs Novel Bedding Time Exploration (s)	HC	16.84 ± 0.71	Yes	Yes	Two-way repeated measures ANOVA : - Stress effect: F(1, 46) = 2.216; p = 0.1434 - Novelty effect: F(1, 46) = 11.78; p = 0.0013 - Novelty x Stress: F(1, 46) = 18.50; p < 0.0001	Bonferroni's post-hoc test : - Novel bedding stressed vs Novel bedding unstressed: CI = 3.218 to 12.55; p = 0.0004 - HC stressed vs HC unstressed: CI = -7.791 to 1.543; p = 0.2613
	Novel	17.95 ± 1.53				
	HC	15.96 ± 2.03				
	Novel	10.06 ± 1.07				
1f HC vs Novel Bedding Time Exploration (s)	HC	15.86 ± 1.70	Yes	Yes	Two-way repeated measures ANOVA : - Stress effect: F(1, 43) = 7.272; p = 0.0100 - Diet effect: F(1, 43) = -0.04369; p = 0.8354 - Interaction: F(1, 43) = 3.226; p = 0.0795	
	Novel	18.19 ± 1.17				
	HC	13.46 ± 1.38				
	Novel	11.63 ± 0.96				
2b Novel vs Clean bedding % Exploration Novel	CD unstressed : 16	71.55 ± 2.12	Yes	Yes	Two-way ANOVA : - Stress effect: F(1, 59) = 0.7034; p = 0.4050 - Diet effect: F(1, 59) = 4.422; p = 0.0388 - Interaction: F(1, 59) = 0.0007576; p = 0.9781	Two-tailed one sample T-test vs 50%: - CD unstressed: t = 10.15, df = 15, p < 0.0001 - CD stressed: t = 12.14, df = 15, p < 0.0001 - HFD unstressed: t = 14.10, df = 14, p < 0.0001 - HFD stressed: t = 11.48, df = 15, p < 0.0001
	CD stressed : 16	75.37 ± 1.93				
	HFD unstressed : 15	76.03 ± 1.85				
	HFD stressed : 16	77.73 ± 2.42				
2c HC vs Clean bedding % Exploration Novel	CD unstressed : 20	69.51 ± 1.98	Yes	Yes	Two-way ANOVA : - Stress effect: F(1, 69) = 2.776; p = 0.1002 - Diet effect: F(1, 69) = 2.831; p = 0.0970 - Interaction: F(1, 69) = 4.482; p = 0.0389	Two-tailed one sample T-test vs 50%: - CD unstressed: t = 9.508, df = 19, p < 0.0001 - CD stressed: t = 8.090, df = 13, p < 0.0001 - HFD unstressed: t = 6.936, df = 18, p < 0.0001 - HFD stressed: t = 6.747, df = 19, p < 0.0001
	CD stressed : 14	80.55 ± 3.78				
	HFD unstressed : 19	70.84 ± 3.00				
	HFD stressed : 20	69.57 ± 2.90				
2d Novel bedding Time Exploration (s)	CD unstressed : 16	19.93 ± 1.69	Yes	Yes	Two-way ANOVA : - Stress effect: F(1, 59) = 33.88; p < 0.0001 - Diet effect: F(1, 59) = 12.84; p = 0.0007 - Interaction: F(1, 59) = 1.083; p = 0.3022	
	HFD unstressed : 15	28.31 ± 2.83				
	CD stressed : 16	11.26 ± 1.14				
	HFD stressed : 16	15.87 ± 1.24				
2e HC bedding Time Exploration (s)	CD unstressed : 20	22.04 ± 1.47	Yes	Yes	Two-way ANOVA : - Stress effect: F(1, 67) = 5.745; p = 0.0149 - Diet effect: F(1, 67) = 14.49; p = 0.0003 - Interaction: F(1, 67) = 5.745; p = 0.0193	Tukey's post-hoc test : (discovers only) - CD stressed vs HFD stressed: CI = 1.563 to 15.50, p = 0.0103 - HFD unstressed vs HFD stressed: CI = 1.984 to 14.85, p = 0.0053 - CD unstressed vs HFD stressed: CI = 2.069 to 14.78, p = 0.0046
	HFD unstressed : 19	22.03 ± 2.00				
	CD stressed : 14	22.15 ± 2.47				
	HFD stressed : 20	13.62 ± 1.12				
2f Clean Bedding Time Exploration (s)	CD unstressed : 36	8.791 ± 0.63	Yes	Yes	Two-way ANOVA : - Stress effect: F(1, 130) = 52.66; p < 0.0001 - Diet effect: F(1, 130) = 0.02866; p = 0.8658 - Interaction: F(1, 130) = 0.4931; p = 0.4838	
	CD stressed : 30	4.417 ± 0.42				
	HFD unstressed : 34	8.498 ± 0.66				
	HFD stressed : 34	4.859 ± 0.36				
2h Plethysmograph	CD unstressed : 19		Yes	Yes	Two-way RM ANOVA : - Odor effect: F(5, 248, 194.2) = 24.53; p < 0.0001 - Diet effect: F(1, 37) = 0.1556; p = 0.7148 - Odor x diet effect: F(6, 222) = 1.914; p = 0.0797	Bonferroni's post-hoc test : (CD) - Clean 3 vs HC 1: CI = -37.73 to -11.31, p < 0.0001 - HC 2 vs Novel 1: CI = -36.79 to -34.13, p < 0.0001 Bonferroni's post-hoc test : (HFD) - Clean 3 vs HC 1: CI = -32.56 to -3.388, p = 0.0078 - HC 2 vs Novel 1: CI = -25.27 to -3.395, p = 0.0042 Bonferroni's post-hoc test : (CD) - Clean 3 vs HC 1: CI = -40.55 to -4.569, p = 0.0068 - HC 2 vs Novel 1: CI = -36.56 to -3.781, p = 0.0082 Bonferroni's post-hoc test : (HFD) - Clean 3 vs HC 1: CI = -32.62 to -10.15, p < 0.0001 - HC 2 vs Novel 1: CI = -26.99 to -3.225, p = 0.0057
	HFD unstressed : 20					
	CD stressed : 19					
	HFD stressed : 20					

	Figure	Sample size	Mean \pm SEM	Normality (Kolmogorov-Smirnov)	Homoscedasticity (F or Spearman test)	Tests and results
EPM - Locomotion	2j	CD unstressed: 10	3827 \pm 210.2			Two-way ANOVA: - Stress effect: F (1, 36) = 173.5; p<0.0001 - Diet effect: F (1, 36) = 5.733; p=0.0220 - Interaction: F (1, 36) = 0.1343; p=0.7161 Two-tailed unpaired T-test: t=1.046, df=38, p=0.3095 Two-tailed unpaired Mann-Whitney test: U=37, p=0.3527 Two-tailed unpaired t-test: t=3.099, df=38, p=0.0036
		HFD unstressed: 10	3372 \pm 145.3	Yes	Yes	
		CD stressed: 10	1594 \pm 158.5	Yes	Yes	
		HFD stressed: 10	1260 \pm 135.6	Yes	Yes	
EPM - Time in open arm	2k	CD unstressed: 10	16.55 \pm 2.28	Yes	Yes	Two-way ANOVA: - Stress effect: F (1, 36) = 9.775; p=0.0035 - Diet effect: F (1, 36) = 2.674; p=0.1107 - Interaction: F (1, 36) = 0.001075; p=0.9740 Tukey's post hoc test: (discoveries only) CD 1 stressed vs HFD stressed: CI=-24.29 to -1.024, p=0.0302 -HFD unstressed vs HFD stressed: CI=-42.03 to -10.54, p=0.0009
		HFD unstressed: 10	21.55 \pm 3.85	No	No	
		CD stressed: 10	7.284 \pm 1.47	Yes	Yes	
		HFD stressed: 10	12.08 \pm 3.30	Yes	Yes	
plasmatic CORT	2m	Unstressed: 20	19.05 \pm 2.39	Yes	Yes	Two-way ANOVA: - Stress effect: F (1, 20) = 18.93; p=0.0003 - Diet effect: F (1, 20) = 0.3064; p=0.5860 - Interaction: F (1, 20) = 0.02421; p=0.8779 Two-tailed unpaired Mann-Whitney test: U=9, p=0.0553 Two-tailed unpaired T-test: t=1.35, df=14, p=0.197 Two-tailed unpaired Mann-Whitney test: U=10, p=0.0517
		CD homecage: 3	3.28 \pm 0.49	Yes	Yes	
		HFD homecage: 3	0.64 \pm 0.28	Yes	No	
		CD shock: 8	14.27 \pm 2.45	Yes	Yes	
dFos mRNA PVN	2n	HFD shock: 8	26.92 \pm 3.96	Yes	Yes	Two-way ANOVA: - Stress effect: F (1, 20) = 18.93; p=0.0003 - Diet effect: F (1, 20) = 0.3064; p=0.5860 - Interaction: F (1, 20) = 0.02421; p=0.8779 Two-tailed unpaired Mann-Whitney test: U=9, p=0.0553 Two-tailed unpaired T-test: t=1.35, df=14, p=0.197 Two-tailed unpaired Mann-Whitney test: U=10, p=0.0517
		CD homecage: 4	1.18 \pm 0.422	Yes	Yes	
		HFD homecage: 4	0.962 \pm 0.313	Yes	Yes	
		CD shock: 8	3.61 \pm 0.580	Yes	Yes	
Plethysmography Variance	3f	HFD shock: 8	3.23 \pm 0.399	Yes	Yes	Two-way ANOVA: - Stress effect: F (1, 20) = 18.93; p=0.0003 - Diet effect: F (1, 20) = 0.3064; p=0.5860 - Interaction: F (1, 20) = 0.02421; p=0.8779 Two-tailed unpaired Mann-Whitney test: U=9, p=0.0553 Two-tailed unpaired T-test: t=1.35, df=14, p=0.197 Two-tailed unpaired Mann-Whitney test: U=10, p=0.0517
		CD: 5	1.98 \pm 1.05	No	No	
		HFD: 11	7.98 \pm 2.35	Yes	Yes	
		CD: 5	0.14 \pm 0.009	Yes	Yes	
Plethysmography Peaks frequency	3g	HFD: 11	0.18 \pm 0.009	Yes	Yes	Two-way ANOVA: - Stress effect: F (1, 20) = 18.93; p=0.0003 - Diet effect: F (1, 20) = 0.3064; p=0.5860 - Interaction: F (1, 20) = 0.02421; p=0.8779 Two-tailed unpaired Mann-Whitney test: U=9, p=0.0553 Two-tailed unpaired T-test: t=1.35, df=14, p=0.197 Two-tailed unpaired Mann-Whitney test: U=10, p=0.0517
		CD: 5	1.37 \pm 0.34	No	No	
		HFD: 11	2.76 \pm 0.57	Yes	Yes	
		CD: 5	0.18 \pm 0.009	Yes	Yes	
Mean peaks amplitude	3g	HFD: 11	1.37 \pm 0.34	No	No	Two-way ANOVA: - Stress effect: F (1, 20) = 18.93; p=0.0003 - Diet effect: F (1, 20) = 0.3064; p=0.5860 - Interaction: F (1, 20) = 0.02421; p=0.8779 Two-tailed unpaired Mann-Whitney test: U=9, p=0.0553 Two-tailed unpaired T-test: t=1.35, df=14, p=0.197 Two-tailed unpaired Mann-Whitney test: U=10, p=0.0517
		CD: 5	2.60 \pm 0.250	Yes	Yes	
		HFD: 11	3.17 \pm 0.714	Yes	Yes	
		CD: 5	1.47 \pm 0.228	Yes	Yes	
Novel / Homecage odor	3h	HFD: 11	2.03 \pm 0.226	Yes	Yes	Two-way ANOVA: - Stress effect: F (1, 14) = 9.911; p=0.0071 - Diet effect: F (1, 14) = 3.034; p=0.1035 - Diet x Odor: F (1, 14) = 2.045e-005; p=0.9965 Bonferroni's post hoc analysis: - CD before vs after shock: CI=-2.269 to -0.3456, p=0.0113 - HFD before vs after shock: CI=-0.6700 to 0.6267, p=0.94 - Before shock, CD vs HFD: CI=-1.377 to 0.1272, p=0.0998 - After shock, CD vs HFD: CI=-0.09123 to 1.413, p=0.0827 Bonferroni's post hoc analysis: - CD before vs after shock: CI=-4.682 to -1.213, p=0.0016 - HFD before vs after shock: CI=-2.068 to 0.2706, p=0.1485 - Before shock, CD vs HFD: CI=-1.924 to 0.6158, p=0.4654 - After shock, CD vs HFD: CI=0.1247 to 2.664, p=0.0294 Tukey's post hoc analysis (discoveries only) - CD CA2 mCh vs CD CA2 Gi: CI=-18.90 to -0.4073, p=0.0379 - CD CA2 mCh vs HFD CA2 mCh: CI=-29.97 to -11.47, p<0.0001 - HFD CA2 mCh vs HFD CA2 Gi: CI=4.406 to 25.26, p=0.0026 - CD CA2 Gi vs HFD CA2 mCh: CI=-20.90 to -1.233, p=0.0222
		CD: 5	Before shock -0.58 \pm 0.25	Yes	Yes	
		HFD: 11	After shock 0.73 \pm 0.39	Yes	Yes	
		CD: 5	Before shock 0.043 \pm 0.24	Yes	Yes	
Max dFF	3j	HFD: 11	0.07 \pm 0.15	Yes	Yes	Two-way ANOVA: - Stress effect: F (1, 14) = 9.911; p=0.0071 - Diet effect: F (1, 14) = 3.034; p=0.1035 - Diet x Odor: F (1, 14) = 2.045e-005; p=0.9965 Bonferroni's post hoc analysis: - CD before vs after shock: CI=-2.269 to -0.3456, p=0.0113 - HFD before vs after shock: CI=-0.6700 to 0.6267, p=0.94 - Before shock, CD vs HFD: CI=-1.377 to 0.1272, p=0.0998 - After shock, CD vs HFD: CI=-0.09123 to 1.413, p=0.0827 Bonferroni's post hoc analysis: - CD before vs after shock: CI=-4.682 to -1.213, p=0.0016 - HFD before vs after shock: CI=-2.068 to 0.2706, p=0.1485 - Before shock, CD vs HFD: CI=-1.924 to 0.6158, p=0.4654 - After shock, CD vs HFD: CI=0.1247 to 2.664, p=0.0294 Tukey's post hoc analysis (discoveries only) - CD CA2 mCh vs CD CA2 Gi: CI=-18.90 to -0.4073, p=0.0379 - CD CA2 mCh vs HFD CA2 mCh: CI=-29.97 to -11.47, p<0.0001 - HFD CA2 mCh vs HFD CA2 Gi: CI=4.406 to 25.26, p=0.0026 - CD CA2 Gi vs HFD CA2 mCh: CI=-20.90 to -1.233, p=0.0222
		CD: 5	Before shock -0.41 \pm 0.22	Yes	Yes	
		HFD: 11	After shock 0.25 \pm 0.26	Yes	Yes	
		CD: 5	After shock 1.15 \pm 0.26	Yes	Yes	
Max dFF before / after shock	3j	HFD: 11	0.07 \pm 0.15	Yes	Yes	Two-way ANOVA: - Stress effect: F (1, 14) = 9.911; p=0.0071 - Diet effect: F (1, 14) = 3.034; p=0.1035 - Diet x Odor: F (1, 14) = 2.045e-005; p=0.9965 Bonferroni's post hoc analysis: - CD before vs after shock: CI=-2.269 to -0.3456, p=0.0113 - HFD before vs after shock: CI=-0.6700 to 0.6267, p=0.94 - Before shock, CD vs HFD: CI=-1.377 to 0.1272, p=0.0998 - After shock, CD vs HFD: CI=-0.09123 to 1.413, p=0.0827 Bonferroni's post hoc analysis: - CD before vs after shock: CI=-4.682 to -1.213, p=0.0016 - HFD before vs after shock: CI=-2.068 to 0.2706, p=0.1485 - Before shock, CD vs HFD: CI=-1.924 to 0.6158, p=0.4654 - After shock, CD vs HFD: CI=0.1247 to 2.664, p=0.0294 Tukey's post hoc analysis (discoveries only) - CD CA2 mCh vs CD CA2 Gi: CI=-18.90 to -0.4073, p=0.0379 - CD CA2 mCh vs HFD CA2 mCh: CI=-29.97 to -11.47, p<0.0001 - HFD CA2 mCh vs HFD CA2 Gi: CI=4.406 to 25.26, p=0.0026 - CD CA2 Gi vs HFD CA2 mCh: CI=-20.90 to -1.233, p=0.0222
		CD: 5	Before shock 0.41 \pm 0.22	Yes	Yes	
		HFD: 11	After shock 0.25 \pm 0.26	Yes	Yes	
		CD: 5	After shock 1.15 \pm 0.26	Yes	Yes	
Cagemate vs Novel Mouse	4e	CD CA2 mCh: 13	47.4 \pm 2.31	Yes	Yes	Two-way ANOVA: - Diet effect: F (1, 37) = 10.70, p=0.0023 - DREADD effect: F (1, 37) = 0.9990, p=0.3240 - Interaction: F (1, 37) = 2.233, p=0.0001 Three-way RM ANOVA: - Diet effect: F (1, 94) = 3.675, p=0.0583 - Novelty effect: F (1, 94) = 21.93, p<0.0001 - DREADD effect: F (1, 94) = 0.3991, p=0.5291 - Novelty x DREADD x Diet: F (1, 37) = 14.38, p=0.0001 Bonferroni's post-hoc analysis (discoveries only) - HFD CA2 mCh, CM vs Novel: CI=-58.31 to -19.56, p<0.0001 - CA2 mCh, HFD Novel vs CD Novel: CI=-50.70 to -1.598, p=0.0283
		CD CA2 Gi: 10	57.4 \pm 3.47	Yes	Yes	
		HFD CA2 mCh: 10	68.4 \pm 1.25	Yes	Yes	
		HFD CA2 Gi: 8	53.6 \pm 2.71	Yes	Yes	
% Exploration Novel	4e	CD CA2 mCh: 13	51.6 \pm 6.57	Yes	Yes	Two-way ANOVA: - Diet effect: F (1, 37) = 10.70, p=0.0023 - DREADD effect: F (1, 37) = 0.9990, p=0.3240 - Interaction: F (1, 37) = 2.233, p=0.0001 Three-way RM ANOVA: - Diet effect: F (1, 94) = 3.675, p=0.0583 - Novelty effect: F (1, 94) = 21.93, p<0.0001 - DREADD effect: F (1, 94) = 0.3991, p=0.5291 - Novelty x DREADD x Diet: F (1, 37) = 14.38, p=0.0001 Bonferroni's post-hoc analysis (discoveries only) - HFD CA2 mCh, CM vs Novel: CI=-58.31 to -19.56, p<0.0001 - CA2 mCh, HFD Novel vs CD Novel: CI=-50.70 to -1.598, p=0.0283
		CD CA2 Gi: 10	46.6 \pm 5.70	Yes	Yes	
		HFD CA2 mCh: 10	39.5 \pm 3.70	Yes	Yes	
		HFD CA2 Gi: 8	52.9 \pm 4.12	Yes	Yes	
Cagemate vs Novel Mouse	4e	CD CA2 mCh: 13	33.8 \pm 6.84	Yes	Yes	Two-way ANOVA: - Diet effect: F (1, 37) = 10.70, p=0.0023 - DREADD effect: F (1, 37) = 0.9990, p=0.3240 - Interaction: F (1, 37) = 2.233, p=0.0001 Three-way RM ANOVA: - Diet effect: F (1, 94) = 3.675, p=0.0583 - Novelty effect: F (1, 94) = 21.93, p<0.0001 - DREADD effect: F (1, 94) = 0.3991, p=0.5291 - Novelty x DREADD x Diet: F (1, 37) = 14.38, p=0.0001 Bonferroni's post-hoc analysis (discoveries only) - HFD CA2 mCh, CM vs Novel: CI=-58.31 to -19.56, p<0.0001 - CA2 mCh, HFD Novel vs CD Novel: CI=-50.70 to -1.598, p=0.0283
		CD CA2 Gi: 10	72.7 \pm 10.7	Yes	Yes	
		HFD CA2 mCh: 10	48.8 \pm 2.28	Yes	Yes	
		HFD CA2 Gi: 8	58.9 \pm 5.19	Yes	Yes	
Time Exploration (%)	4e	CD CA2 mCh: 13	51.6 \pm 6.57	Yes	Yes	Two-way ANOVA: - Diet effect: F (1, 37) = 10.70, p=0.0023 - DREADD effect: F (1, 37) = 0.9990, p=0.3240 - Interaction: F (1, 37) = 2.233, p=0.0001 Three-way RM ANOVA: - Diet effect: F (1, 94) = 3.675, p=0.0583 - Novelty effect: F (1, 94) = 21.93, p<0.0001 - DREADD effect: F (1, 94) = 0.3991, p=0.5291 - Novelty x DREADD x Diet: F (1, 37) = 14.38, p=0.0001 Bonferroni's post-hoc analysis (discoveries only) - HFD CA2 mCh, CM vs Novel: CI=-58.31 to -19.56, p<0.0001 - CA2 mCh, HFD Novel vs CD Novel: CI=-50.70 to -1.598, p=0.0283
		CD CA2 Gi: 10	46.6 \pm 5.70	Yes	Yes	
		HFD CA2 mCh: 10	39.5 \pm 3.70	Yes	Yes	
		HFD CA2 Gi: 8	52.9 \pm 4.12	Yes	Yes	

Figure	Sample size	Mean ± SEM	Normality (Kolmogorov-Smirnov)	Homoscedasticity (F or Spearman test)	Tests and results
4f	CD CA2 mCh : 21	35.4 ± 2.53			Two-way ANOVA: - Diet effect: F (1, 94) = 1.063, p=0.3051 - DREADD effect: F (1, 94) = 0.1223, p=0.7273 - Interaction: F (1, 94) = 18.03, p<0.0001
	CD CA2 GI : 17	49.2 ± 4.99	Yes	Yes	
	HFD CA2 mCh : 31	51.3 ± 2.43			
	HFD CA2 GI : 29	39.3 ± 2.60			
4f	CD CA2 mCh : 21	20 ± 2.23			Three-way RM ANOVA: - Diet effect: F (1, 94) = 3.675, p=0.0583 - Novelty effect: F (1, 94) = 21.93, p<0.0001 - DREADD effect: F (1, 94) = 0.3991, p=0.5291 - Novelty x DREADD x Diet: F (1, 94) = 9.729, p=0.0024
	Novel	10.8 ± 1.14			
	HC	17.4 ± 3.14	Yes	Yes	
	Novel	14.5 ± 1.56			
5b	CD CA2 mCh : 21	12.6 ± 1.46			Two-way ANOVA: - Diet effect: F (1, 18) = 5.574, p=0.0237 - Stress effect: F (1, 18) = 0.08608, p=0.7726 - Interaction: F (1, 18) = 0.01578, p=0.9014
	Novel	16.9 ± 1.79			
	HC	10.4 ± 1.08	Yes	No	
	Novel	0.311 ± 0.0687			
5c	CD Stress : 8	0.320 ± 0.0565			Two-way ANOVA: - Diet effect: F (1, 19) = 8.411, p=0.0092 - Stress effect: F (1, 19) = 0.9199, p=0.3496 - Interaction: F (1, 19) = 0.3846, p=0.5425
	HFD HC : 3	0.175 ± 0.0209	Yes	Yes	
	HFD Stress : 8	0.198 ± 0.0214			
	CD HC : 4	1.18 ± 0.336			
5d	CD Stress : 8	0.873 ± 0.126			Two-way ANOVA: - Diet effect: F (1, 20) = 0.3970, p=0.5358 - Stress effect: F (1, 20) = 0.2905, p=0.5959 - Interaction: F (1, 20) = 4.312, p=0.0509
	HFD HC : 3	1.63 ± 0.115	Yes	Yes	
	HFD Stress : 8	1.57 ± 0.148			
	CD HC : 4	1.74 ± 0.699			
5h	CD Stress : 8	2.80 ± 0.375			Two-way ANOVA: - Diet effect: F (1, 20) = 0.3970, p=0.5358 - Stress effect: F (1, 20) = 0.2905, p=0.5959 - Interaction: F (1, 20) = 4.312, p=0.0509
	HFD HC : 4	2.32 ± 0.436	Yes	Yes	
	HFD Stress : 8	1.70 ± 0.161			
	CD CA2 Veh : 8	57.9 ± 2.72			
5h	CD CA2 OT : 7	51.2 ± 2.97			Two-way ANOVA: - Diet effect: F (1, 29) = 4.648, p=0.0395 - OT effect: F (1, 29) = 10.33, p=0.0032 - Interaction: F (1, 29) = 27.94, p<0.0001
	HFD CA2 Veh : 9	47.7 ± 4.20	Yes	Yes	
	HFD CA2 OT : 9	75.3 ± 2.42			
	CD CA2 Veh : 8	35.6 ± 3.03			
5h	CD CA2 Veh : 8	25.7 ± 2.13			Three-way RM ANOVA: - Diet effect: F (1, 29) = 4.331, p=0.0464 - Novelty effect: F (1, 29) = 17.19, p<0.0002 - OT effect: F (1, 29) = 11.21, p=0.0023 - Novelty x DREADD x Diet: F (1, 29) = 22.58, p<0.0001
	Novel	36.24 ± 0.99	Yes	Yes	
	HC	49.74 ± 0.79			
	Novel	20.3 ± 3.48			
Sup.1f	CD CA2 Veh : 9	21.9 ± 2.53	Yes	Yes	Two-way ANOVA: - Diet effect: F (1, 169) = 227.9, p<0.0001 - Sex effect: F (1, 169) = 23.32, p<0.0001 - Interaction: F (1, 169) = 0.05821, p=0.8096
	Novel	29.9 ± 2.93			
	HC	24.1 ± 2.56	No	No	
	Novel	32.20 ± 0.70			
Sup.1e	CD females : 45	32.20 ± 0.70	Yes	Yes	Two-way ANOVA: - Diet effect: F (1, 169) = 227.9, p<0.0001 - Sex effect: F (1, 169) = 23.32, p<0.0001 - Interaction: F (1, 169) = 0.05821, p=0.8096
	CD males : 44	45.28 ± 0.96			
	HFD females : 40	36.24 ± 0.99			
	HFD males : 44	49.74 ± 0.79	No	No	
Sup.1e	CD males : 20	169 ± 4.199	Yes	Yes	Two-tailed unpaired T-test: (17) = 5.661, p<0.0001 U = 86, p = 0.0015 U = 24, p = 0.0016
	CD females : 7	197.6 ± 6.712			
	HFD females : 12	22.62 ± 3.746	Yes	Yes	
	CD males : 9	47.41 ± 2.540	No	No	
Sup.1e	CD males : 19	31.55 ± 1.57	Yes	Yes	Two-tailed unpaired Mann-Whitney: U = 24, p = 0.0016
	HFD males : 19	39.40 ± 1.653			

	Figure	Sample size	Mean \pm SEM	Normality (Kolmogorov-Smirnov)	Homoscedasticity (F or Spearman test)	Tests and results
Cagemate vs Novel Mouse % Exploration Novel	Sup.2b	CD unstressed F : 7	65.3 \pm 2.78			<p>Two-tailed one sample T-test vs 50%:</p> <p>-CD unstressed F : "t=5.485, df=6", p=0.00015</p> <p>-CD stressed F : "t=1.437, df=9", p=0.1846</p> <p>-HFD unstressed F : "t=4.481, df=7", p=0.0029</p> <p>-HFD stressed F : "t=7.316, df=9", p<0.0001</p> <p>-CD unstressed M : "t=5.239, df=7", p=0.0012</p> <p>-CD stressed M : "t=0.5352, df=7", p=0.6091</p> <p>-HFD unstressed M : "t=4.653, df=7", p=0.0023</p> <p>-HFD stressed M : "t=1.694, df=7", p=0.1341</p>
		CD unstressed F : 10	53.0 \pm 2.08			
		HFD unstressed F : 8	65.7 \pm 3.51			
		HFD stressed F : 10	66.3 \pm 2.22		Yes	
		CD unstressed M : 8	65.3 \pm 2.92			
		CD stressed M : 8	51.8 \pm 3.40			
		HFD unstressed M : 8	62.4 \pm 2.66			
		HFD stressed M : 8	58.1 \pm 4.75			
		CD unstressed F : 10	53.0 \pm 2.73			
		CD stressed F : 10	33.9 \pm 2.50			
HC vs Novel Bedding % Exploration Novel	Sup.2d	HFD unstressed F : 10	56.0 \pm 5.35			<p>Three-way ANOVA :</p> <p>-Sex effect : "F (1, 59) = 2.125", p=0.1502</p> <p>-Stress effect : "F (1, 59) = 11.46", p=0.0013</p> <p>-Diet effect : "F (1, 59) = 3.843", p=0.0547</p> <p>-Sex x Diet effect : "F (1, 59) = 6.338", p=0.0146</p> <p>-Stress x Diet effect : "F (1, 59) = 1.423", p=0.2377</p> <p>-Sex x Stress effect : "F (1, 59) = 0.4864", p=0.4883</p> <p>-Sex x Stress x Diet : "F (1, 59) = 0.1805", p=0.6725</p>
		HFD stressed F : 10	47.7 \pm 3.08		Yes	
		CD unstressed M : 13	46.7 \pm 4.05			
		CD stressed M : 15	35.2 \pm 4.26			
		HFD unstressed M : 10	51.5 \pm 2.37			
		HFD stressed M : 15	47.6 \pm 4.36			
		CD unstressed F : 10	31.9 \pm 3.30			
		HFD stressed F : 10	55.5 \pm 1.90			
		CD unstressed F : 10	26.4 \pm 2.21			
		HFD stressed F : 10	13.0 \pm 2.09			
Homecage vs Novel bedding % Exploration Novel	Sup.3b	HC	15.3 \pm 1.18			<p>Two-tailed one sample T-test vs 50%:</p> <p>-CD stressed : "t=5.501, df=9", p=0.0004</p> <p>-HFD stressed : "t=2.907, df=9", p=0.0174</p>
		Novel	19.3 \pm 1.44		Yes	
		CD unstressed F : 5	66.5 \pm 2.05			
		CD stressed F : 6	68.7 \pm 1.98			
		HFD unstressed F : 5	76.7 \pm 3.69			
		HFD stressed F : 6	80.6 \pm 2.04			
		CD unstressed M : 10	75.53 \pm 2.37		Yes	
		CD stressed M : 10	76.2 \pm 2.49			
		HFD unstressed M : 10	75.7 \pm 2.21			
		HFD stressed M : 10	76.0 \pm 3.64			
Homecage vs Novel bedding Time Exploration (s)	Sup.3b	CD unstressed F : 5	64.4 \pm 1.88			<p>Two-tailed one sample T-test vs 50%:</p> <p>-CD unstressed F : "t=8.040, df=4", p=0.0013</p> <p>-CD stressed F : "t=9.420, df=5", p=0.0002</p> <p>-HFD unstressed F : "t=7.234, df=4", p=0.0019</p> <p>-HFD stressed F : "t=14.96, df=5", p<0.0001</p> <p>-CD unstressed M : "t=10.79, df=9", p<0.0001</p> <p>-CD stressed M : "t=10.51, df=9", p<0.0001</p> <p>-HFD unstressed M : "t=11.62, df=9", p<0.0001</p> <p>-HFD stressed M : "t=7.134, df=9", p<0.0001</p>
		CD stressed F : 5	75.3 \pm 3.62			
		HFD unstressed F : 5	84.1 \pm 3.06			
		HFD stressed F : 5	65.9 \pm 4.56			
		CD unstressed M : 15	71.34 \pm 2.43		Yes	
		CD stressed M : 10	77.9 \pm 7.39			
		HFD unstressed M : 14	66.1 \pm 3.06			
		HFD stressed M : 15	70.8 \pm 3.58			
		CD unstressed F : 5	64.4 \pm 1.88			
		CD stressed F : 5	75.3 \pm 3.62			
Novel vs Clean bedding % Exploration Novel	Sup.4b	HFD unstressed F : 5	84.1 \pm 3.06			<p>Two-tailed one sample T-test vs 50%:</p> <p>-CD unstressed F : "t=6.985, df=4", p=0.0032</p> <p>-HFD unstressed F : "t=11.15, df=4", p=0.0004</p> <p>-HFD stressed F : "t=3.496, df=4", p=0.0250</p> <p>-CD unstressed M : "t=8.781, df=14", p<0.0001</p> <p>-CD stressed M : "t=3.774, df=9", p=0.0044</p> <p>-HFD unstressed M : "t=5.259, df=13", p=0.0002</p> <p>-HFD stressed M : "t=5.801, df=14", p<0.0001</p>
		HFD stressed F : 5	65.9 \pm 4.56			
		CD unstressed M : 15	71.34 \pm 2.43		Yes	
		CD stressed M : 10	77.9 \pm 7.39			
		HFD unstressed M : 14	66.1 \pm 3.06			
		HFD stressed M : 15	70.8 \pm 3.58			
		CD unstressed F : 5	64.4 \pm 1.88			
		CD stressed F : 5	75.3 \pm 3.62			
		HFD unstressed F : 5	84.1 \pm 3.06			
		HFD stressed F : 5	65.9 \pm 4.56			
HC vs Clean bedding % Exploration HC	Sup.4c	CD unstressed M : 15	71.34 \pm 2.43			<p>Three-way ANOVA :</p> <p>-Sex effect : "F (1, 66) = 0.0687", p=0.7940</p> <p>-Stress effect : "F (1, 66) = 0.07963", p=0.7787</p> <p>-Diet effect : "F (1, 66) = 0.02136", p=0.8843</p> <p>-Stress x Diet effect : "F (1, 66) = 4.959", p=0.0294</p> <p>-Sex x Diet effect : "F (1, 66) = 2.683", p=0.1062</p> <p>-Sex x Stress effect : "F (1, 66) = 1.791", p=0.1854</p> <p>-Sex x Stress x Diet : "F (1, 66) = 3.814", p=0.0551</p>
		CD stressed M : 10	77.9 \pm 7.39		Yes	
		HFD unstressed M : 14	66.1 \pm 3.06			
		HFD stressed M : 15	70.8 \pm 3.58			
		CD unstressed F : 5	64.4 \pm 1.88			
		CD stressed F : 5	75.3 \pm 3.62			
		HFD unstressed F : 5	84.1 \pm 3.06			
		HFD stressed F : 5	65.9 \pm 4.56			
		CD unstressed M : 15	71.34 \pm 2.43		Yes	
		CD stressed M : 10	77.9 \pm 7.39			

	Figure	Sample size	Mean ± SEM	Normality (Kolmogorov-Smirnov)	Homoscedasticity (F or Spearman test)	Tests and results
OTR mRNA CA1		CD HC : 4	1.01 ± 0.0759	Yes	Yes	Two-way ANOVA: - Diet effect: "F (1, 20) = 5.574", P=0.0285 - Stress effect: "F (1, 20) = 0.1921", P=0.6658 - Interaction: "F (1, 20) = 0.01802", P=0.8946
		CD Stress : 8	1.07 ± 0.109			
		HFD HC : 4	0.774 ± 0.105			
		HFD Stress : 8	0.806 ± 0.0746			
OTR mRNA DG	Sup. 7e	CD HC : 4	1.03 ± 0.140	Yes	Yes	Two-way ANOVA: - Diet effect: "F (1, 19) = 0.2712", P=0.6086 - Stress effect: "F (1, 19) = 0.6387", P=0.4341 - Interaction: "F (1, 19) = 0.008528", P=0.9274
		CD Stress : 8	0.908 ± 0.0783			
		HFD HC : 4	1.09 ± 0.295			
		HFD Stress : 7	0.993 ± 0.0804			
OTR mRNA PVN		CD HC : 4	1.02 ± 0.106	Yes	Yes	Two-way ANOVA: - Diet effect: "F (1, 20) = 1.400", P=0.2506 - Stress effect: "F (1, 20) = 3.730", P=0.0678 - Interaction: "F (1, 20) = 0.8133", P=0.3779
		CD Stress : 8	0.695 ± 0.0973			
		HFD HC : 4	0.780 ± 0.109			
		HFD Stress : 8	0.663 ± 0.101			
GR mRNA CA1		CD HC : 4	1.01 ± 0.0673	Yes	Yes	Two-way ANOVA: - Diet effect: "F (1, 20) = 3.811", P=0.0650 - Stress effect: "F (1, 20) = 2.930", P=0.1024 - Interaction: "F (1, 20) = 0.008804", P=0.9262
		CD Stress : 8	0.929 ± 0.0379			
		HFD HC : 4	0.918 ± 0.0226			
		HFD Stress : 8	0.848 ± 0.0326			
GR mRNA CA2	Sup. 7f	CD HC : 4	1.04 ± 0.167	Yes	Yes	Two-way ANOVA: - Diet effect: "F (1, 18) = 10.01", P=0.0054 - Stress effect: "F (1, 18) = 0.2439", P=0.6274 - Interaction: "F (1, 18) = 1.965", P=0.1780
		CD Stress : 7	1.26 ± 0.0914			
		HFD HC : 3	0.842 ± 0.0915			
		HFD Stress : 8	0.740 ± 0.0785			
GR mRNA DG		CD HC : 4	1.00 ± 0.0442	Yes	Yes	Two-way ANOVA: - Diet effect: "F (1, 20) = 0.3769", P=0.5462 - Stress effect: "F (1, 20) = 0.002647", P=0.9595 - Interaction: "F (1, 20) = 0.9569", P=0.3396
		CD Stress : 8	1.08 ± 0.0373			
		HFD HC : 4	1.03 ± 0.109			
		HFD Stress : 8	0.948 ± 0.0931			
MR mRNA CA1		CD HC : 4	1.05 ± 0.169	Yes	No	Two-way ANOVA: - Diet effect: "F (1, 20) = 2.160", P=0.1572 - Stress effect: "F (1, 20) = 0.01005", P=0.9211 - Interaction: "F (1, 20) = 2.160", P=0.1572
		CD Stress : 8	1.13 ± 0.0973			
		HFD HC : 4	1.21 ± 0.0357			
		HFD Stress : 8	0.994 ± 0.0616			
MR mRNA CA2	Sup. 7g	CD HC : 4	1.02 ± 0.131	Yes	Yes	Two-way ANOVA: - Diet effect: "F (1, 19) = 1.613", P=0.2193 - Stress effect: "F (1, 19) = 0.2359", P=0.6327 - Interaction: "F (1, 19) = 0.1866", P=0.6707
		CD Stress : 8	1.02 ± 0.0628			
		HFD HC : 4	1.18 ± 0.195			
		HFD Stress : 8	1.09 ± 0.0392			
MR mRNA DG		CD HC : 4	1.00 ± 0.0517	Yes	No	Two-way ANOVA: - Diet effect: "F (1, 20) = 0.06527", P=0.8010 - Stress effect: "F (1, 20) = 0.7004", P=0.4125 - Interaction: "F (1, 20) = 3.491", P=0.0764
		CD Stress : 8	1.10 ± 0.0696			
		HFD HC : 4	1.19 ± 0.150			
		HFD Stress : 8	0.952 ± 0.0714			

Table 3 : Plethysmography data

		Clean 1	Clean 2	Clean 3	HC 1	HC 2	Novel 1	Novel 2
Pooled	CD Stressed	8,41 ± 1,82	3,49 ± 3,06	4,97 ± 3,05	24,69 ± 3,36	7,35 ± 3,11	27,53 ± 4,00	2,70 ± 2,87
	CD Unstressed	10,32 ± 2,71	2,67 ± 2,66	-2,03 ± 2,17	22,49 ± 2,70	0,084 ± 2,83	25,55 ± 2,42	4,99 ± 2,76
	HFD Stressed	8,61 ± 2,18	8,87 ± 2,48	-2,01 ± 2,90	26,06 ± 3,31	5,27 ± 2,65	20,4 ± 2,72	1,03 ± 2,08
	HFD Unstressed	11,16 ± 2,07	3,67 ± 2,45	0,053 ± 2,31	18,03 ± 2,89	1,37 ± 1,89	15,7 ± 3,32	9,92 ± 2,87
Females	CD Stressed	7,09 ± 2,61	5,07 ± 5,36	11,5 ± 3,94	28,1 ± 5,98	10,4 ± 4,86	30,6 ± 4,95	-0,577 ± 5,14
	CD Unstressed	15,7 ± 4,31	4,55 ± 5,02	-4,34 ± 3,92	28,5 ± 3,65	-3,00 ± 3,39	24,2 ± 3,34	4,59 ± 3,91
	HFD Stressed	7,49 ± 3,90	9,58 ± 3,11	-2,70 ± 4,27	28,8 ± 3,97	3,32 ± 4,92	18,9 ± 4,05	2,96 ± 3,48
	HFD Unstressed	9,34 ± 2,66	3,41 ± 3,44	0,0433 ± 2,79	15,4 ± 3,38	2,34 ± 2,55	14,9 ± 3,21	10,1 ± 2,98
Males	CD Stressed	9,61 ± 2,60	2,07 ± 3,48	-0,920 ± 3,86	21,6 ± 3,50	4,57 ± 4,00	24,8 ± 6,28	5,66 ± 2,72
	CD Unstressed	5,50 ± 2,76	0,976 ± 2,45	0,0445 ± 2,12	17,0 ± 3,17	2,86 ± 4,41	26,7 ± 3,62	5,34 ± 4,08
	HFD Stressed	9,73 ± 2,15	8,17 ± 4,04	-1,32 ± 4,15	23,4 ± 5,37	9,26 ± 2,75	19,9 ± 4,09	-0,903 ± 2,30
	HFD Unstressed	13,0 ± 3,19	3,92 ± 3,67	0,0637 ± 3,85	20,7 ± 4,73	0,401 ± 2,91	16,5 ± 6,02	9,79 ± 5,09

IV. Discussion générale

1. Un régime obésogène péri-adolescent perturbe la fonction sociale

Mémoire sociale

Ces travaux de thèse ont tout d'abord permis de mettre en lumière les effets délétères d'une alimentation obésogène consommée à l'adolescence sur les fonctions socio-mnésiques sous-tendues par l'hippocampe. Les souris mâles nourries avec un régime HFD pendant 12 semaines depuis le sevrage ont une SRM abolie, dans un paradigme de discrimination sociale utilisant un délai de 3h entre sociabilité et test de choix (III. Ch.1. Fig.1), ce qui est en concordance avec une grande partie de la littérature présentée en tableau 1 (Takase *et al.*, 2016 ; Yaseen *et al.*, 2019 ; Reichelt *et al.*, 2019 ; Hayashi *et al.*, 2020 ; Zizza *et al.*, 2022 ; Wu *et al.*, 2023). Deux publications récentes ont néanmoins rapporté une absence de déficits de SRM après un régime obésogène. Une d'entre elles indique même une amélioration de la SRM après un régime « cafétéria » de 20 semaines. Cependant, le régime « cafétéria » étant caractérisé par une exposition à de nombreuses sources alimentaires différentes, il peut être considéré comme un enrichissement capable d'améliorer la mémoire. Cela a été majoritairement étudié par des enrichissements environnementaux (Leger *et al.*, 2012 ; Cattaud *et al.*, 2018), mais une étude a pu montrer qu'un régime cafétéria pouvait améliorer la mémoire spatiale alors qu'un HFD classique la perturbait dans le même test, et ce malgré une prise de poids plus rapide avec le régime cafétéria (Pini *et al.*, 2017). D'autres pointent des effets anxiolytiques du régime cafétéria similaires aux effets d'un enrichissement environnemental (Zeeni *et al.*, 2015 ; Leffa *et al.*, 2015). De plus, ce régime a été commencé à un âge adulte avancé (17 semaines) contrairement aux autres études commencées beaucoup plus tôt (entre 3 et 8 semaines), l'âge adulte étant une période de moindre vulnérabilité vis-à-vis des régimes obésogènes en comparaison avec l'adolescence (pour revues : (Murray et Chen, 2019 ; Tsan *et al.*, 2021)). Une autre publication n'a pas rapporté d'effets d'un régime riche en beurre sur la mémoire sociale, malgré une détérioration de l'OLM et de l'ORM (Ribeiro *et al.*, 2023), ce qui pourrait être expliqué par la teneur plus importante du beurre en acide gras monoinsaturés que les régimes HFD à base de lard (l'origine des lipides semblant être une donnée majeure dans les effets sur la mémoire (voir partie 3)). Une autre hypothèse pouvant expliquer cette absence de déficit est l'utilisation de tests de SRM trop faciles pour révéler un déficit mnésique chez les souris HFD. En effet, le test de discrimination choisi avait un ITI nul (le seul déficit de SRM avec un tel délai ayant été mis en évidence après un régime drastique, *i.e.* HFD 60% pendant 24 semaines (Wu *et al.*, 2023)) et l'autre test était un test d'interaction directe, pour lequel jamais aucun déficit n'a pu être mis en évidence chez les HFD. Des résultats non publiés de notre laboratoire ont d'ailleurs pu mettre en évidence une absence de déficit dans un paradigme d'habituation/déshabituation sociale chez des souris HFD qui présentaient malgré tout des déficits en test de discrimination sociale, ce qui suggère que ce test est moins sensible au HFD que le test de discrimination. Il est d'ailleurs intéressant de constater que le comportement de choix suite à un apprentissage recrute un réseau de structures cérébrales différents d'un test sans choix (Ramírez-Lugo *et al.*, 2016). Ce processus de choix serait donc particulièrement impacté chez les souris HFD.

Notre étude vient donc s'ajouter à la littérature relativement restreinte se penchant sur les déficits socio-mnésiques dus à un régime obésogène, et elle est la première à s'intéresser en particulier à la région CA2 de l'hippocampe. Elle est en outre une des premières études, avec (Yaseen *et al.*, 2019 ; Hayashi *et al.*, 2020 ; Khazen *et al.*, 2023), à s'intéresser à l'implication du

système ocytocinergique dans les déficits mnésiques induits par une consommation de HFD. Nous avons également pu montrer que les déficits de SRM suite à la consommation de HFD était liée à une hyperactivité de la région CA2 de l'hippocampe, dont les liens potentiels avec la perturbation du système ocytocinergique seront discutés dans la partie 4.

A l'instar des autres études ayant lié mémoire sociale et HFD, les résultats comportementaux en III. Ch.1 n'ont été générés que chez les mâles en raison de différences de performances chez les femelles CD. Nos premiers essais de SRM chez les femelles, sans chirurgie et sans injection de CNO, ont pu générer comme chez les mâles une bonne rétention à 3h chez les CD mais pas chez les HFD (Fig. 26a). Malheureusement, l'application de ce paradigme lors de la modulation de l'activité CA2 a été inutilisable chez les femelles car la chirurgie et/ou l'injection intra-péritonéale de CNO a drastiquement perturbé la rétention à 3h chez les femelles CD injectées avec un virus mCherry (Fig. 26b).

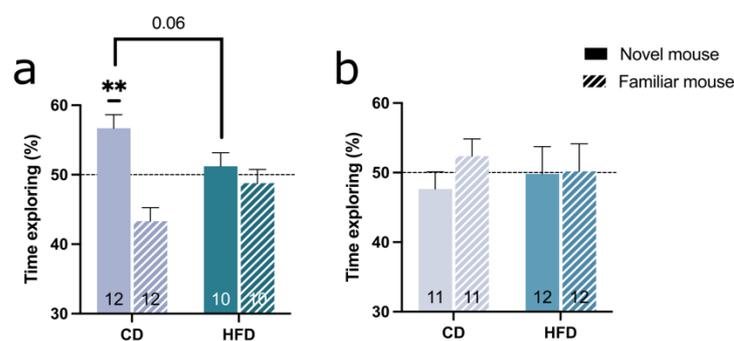


Figure 26 : Effet d'une injection intrapéritonéale sur les performances de mémoire sociale des souris femelles. a) Sans injection préalable, les souris femelles CD présentent de bonnes performances de mémoire sociale mais pas les souris HFD (test de Student à un échantillon contre 50%, ** $p < 0.01$; test de Student non-apparié $p = 0.06$). b) Une injection de CNO 45 minutes avant la phase d'entraînement chez les souris CD mCherry provoque une détérioration des performances socio-mnésiques. Les performances des souris HFD semblent elles inchangées.

Nous supposons que cet effet est dû au stress lié à l'injection intra-péritonéale plutôt qu'à la chirurgie d'injection virale réalisée 4-5 semaines plus tôt. En effet, ce test s'appuyant sur la néophilie sociale, il est très influencé par le stress et de manière apparemment plus forte chez les femelles que chez les mâles. Cela rejoint bon nombre d'études montrant que les femelles sont plus sujettes que les mâles à l'évitement social dû au stress (Bourke et Neigh, 2011 ; Greenberg *et al.*, 2014 ; Graf *et al.*, 2023), putativement à cause de différences dans la signalisation ocytocinergique (Steinman *et al.*, 2016), d'une moindre présence de testostérone pendant la puberté (Wright *et al.*, 2023) et d'une libération accrue de CORT en réponse au stress (Oyola et Handa, 2017).

Les études s'étant penchées sur l'effet du HFD sur la SRM ayant été intégralement réalisées sur des mâles, il serait intéressant et important de modifier notre paradigme comportemental (avec par exemple une habitude plus longue aux injections intra-péritonéales et/ou une rétention moindre) afin de pouvoir tester l'effet de la modulation de CA2 chez les femelles.

Néophobie sociale due au stress

Une large littérature a pu montrer que le stress, qu'il soit social ou non social, chronique ou aigu, pouvait modifier drastiquement l'appétence des animaux pour les interactions sociales (Sandi et Haller, 2015 ; Qi *et al.*, 2018 ; Rosenhauer *et al.*, 2019 ; Li *et al.*, 2023 ; Osakada *et al.*, 2024). Néanmoins, si l'évitement social dû au stress a été largement étudié, l'effet du stress sur la néophilie sociale est plus ardu à déterminer. La plupart des études sur l'évitement social dû au stress ont utilisé comme cible sociale soit un animal inconnu soit l'agresseur lui-même lorsque le

stress utilisé était un stress de défaite sociale, et les études se penchant sur la néophobie sociale due au stress ont en fait utilisé des paradigmes de mémoire sociale avec une familiarisation relativement courte. Notre étude est donc la première à notre connaissance à démontrer, en utilisant comme cible sociale des individus nouveaux d'une part et des congénères de cage d'autre part, que le stress provoque un évitement social spécifique aux individus inconnus qui ne se généralise pas aux individus familiers. De plus, notre étude a permis de montrer que cette orientation sociale était essentiellement médiée par la modalité olfactive car la simple utilisation d'odeurs sociales nouvelles ou familières a permis de répliquer ce même phénotype. Ceci permet également de montrer que cette néophobie sociale due au stress ne provient pas de signaux agressifs émis par les souris démonstratrices inconnues ou bien d'une mauvaise interprétation de la menace de la part des souris stressées, mais bien d'une modulation de l'appétence pour ces individus et leurs odeurs.

L'étude de ce phénomène dans notre modèle d'obésité juvénile permet en outre d'y apporter un regard nouveau. Nous avons en effet pu montrer que les souris nourries avec un HFD 45% pendant 12 semaines à partir du sevrage ne présentaient plus d'évitement social spécifique envers les congénères inconnus après le stress, mais une diminution globale de l'investigation, suggérant un évitement social généralisé particulièrement visible lors de l'investigation d'odeurs sociales (III. Ch2. Fig.1f et Fig.2d-f). La généralisation de l'évitement social était lui moins visible lors de l'investigation de congénères, mais l'effet stress général était tout de même proche du seuil de significativité (0.09 ; III. Ch2. Fig.1c). Des expériences sont en cours afin de clarifier cela en quantifiant l'investigation sociale opposant, avant et après le stress, les animaux à un choix entre une cage vide et un congénère inconnu ou familier (analyses similaires à celles présentées pour les odeurs en III. Ch2. Fig.2d-f). En outre, l'inhibition des NPs de CA2 ainsi qu'une infusion locale d'OT pendant le test de préférence olfactive sociale post-stress a suffi à rétablir un phénotype normal chez les souris HFD, et à le perturber chez les souris CD. Si l'implication de l'OT dans le lien entre stress et évitement social a pu être étudié dans de nombreuses publications (Litvin *et al.*, 2011 ; Zoicas *et al.*, 2014 ; Williams *et al.*, 2020 ; Osakada *et al.*, 2024 ; Zhan *et al.*, 2024), une seule s'est à notre connaissance penchée sur l'implication de la région CA2 de l'hippocampe dans ce comportement en montrant que l'inhibition de dCA2 pendant un stress de défaite sociale potentialisait l'évitement social qui suivait (Radzicki *et al.*, 2024). De nombreuses études ont aussi pu mettre en exergue l'implication de régions directement liées à CA2 (comme le LS et le vHPC (Litvin *et al.*, 2011 ; Guzmán *et al.*, 2013 ; Zoicas *et al.*, 2014 ; Felix-Ortiz et Tye, 2014 ; Li *et al.*, 2023)) ce qui suggère que cette région fait partie d'un réseau distribué servant à finement moduler les comportements sociaux en fonction de l'état émotionnel.

Nous n'avons pas relevé de différences entre mâles et femelles dans l'évitement social du au stress (III. Ch2. SupFig.2), ce qui est étonnant au vu des publications précédemment mentionnées montrant une sensibilité au stress plus importante chez les femelles que chez les mâles dans ce contexte. Il est néanmoins possible que des paradigmes d'induction de stress plus légers ou plus éloignés temporellement du test d'interaction aboutiraient à des différences mâle-femelle. Il est également possible que ces différences de sexe soient très peu visibles chez la souris (*Mus musculus*), les autres études mentionnées ayant été réalisées chez le rat (*Rattus norvegicus*) (Bourke et Neigh, 2011 ; Graf *et al.*, 2023) ou la souris californienne (*Peromyscus californicus*) (Greenberg *et al.*, 2014 ; Steinman *et al.*, 2016 ; Wright *et al.*, 2023).

2. Effets sur la perception olfactive ou effets centraux ?

La fonction sociale chez le rongeur étant très dépendante de la fonction olfactive et les régimes HFD étant susceptibles de perturber le système sensoriel olfactif (Thiebaud *et al.*, 2014 ; Lacroix *et al.*, 2015), nous avons porté dans notre étude un soin tout particulier à l'évaluation des performances olfactives sociales des souris HFD. D'autres publications étudiant les effets du HFD sur la SRM ont d'ailleurs également identifié ce potentiel biais et ont évalué les performances olfactives de leurs souris HFD dans des tests d'habituation/déshabitude sociale (Takase *et al.*, 2016 ; Hayashi *et al.*, 2020). Malgré un temps de flairage et une habitude similaire entre animaux CD et HFD lors de présentations successives d'un coton-tige imbibé d'eau, les souris HFD ont présenté des temps d'investigation moindre lors de la première présentation d'un coton-tige imbibé d'odeurs sociales (*i.e.* un coton-tige préalablement frotté dans de la litière souillée) par rapport aux CD. Néanmoins, le temps d'exploration des odeurs sociales chez les HFD était nettement plus élevé que celui des odeurs non-sociales, suggérant tout de même une bonne perception du caractère social de ces odeurs (Hayashi *et al.*, 2020). Ceci est reflété par une autre expérience contrôle montrant un intérêt égal des souris CD et HFD envers une souris anesthésiée (et ne présentant ainsi que des signaux olfactifs) (Yaseen *et al.*, 2019). Une seule autre étude à notre connaissance a évalué les performances de discrimination entre différentes odeurs sociales chez les souris HFD, et ce après 1 mois, 3 mois ou 8 mois de régime HFD (54% de kcal provenant des graisses et 17% des sucres raffinés) ou de régime « occidental » (« *Western diet* » WD ; 43% de kcal des graisses et 34% des sucres raffinés) (Lietzau *et al.*, 2020). Cette étude a pu montrer que les souris HFD étaient capables de différencier leur propre odeur d'une odeur sociale inconnue, et ce jusqu'à 8 mois de régime obésogène, HFD ou WD. De même, les souris HFD et WD ont montré une habitude similaire aux souris CD lors de la présentation successive d'une odeur sociale avec des intervalles de 5min (la déshabitude n'a malheureusement pas été évaluée). Par contre, ces souris ont montré une latence plus élevée que les souris CD dans un test consistant à retrouver une récompense alimentaire enterrée dans la litière. Cela suggère une moins bonne détection des odeurs alimentaires (ou une moindre motivation à les investiguer) mais une détection normale des odeurs sociales chez les souris HFD et WD. En termes mécanistiques, les auteurs et autrices ont évalué la neurogénèse au sein du MOB ainsi que l'état des populations neuronales dans le cortex piriforme, sans trouver de différence entre les groupes (Lietzau *et al.*, 2020). D'autres équipes, en particulier les chercheurs et chercheuses du laboratoire de Debra Fadool, ont pu montrer qu'un HFD pouvait induire une altération fonctionnelle des cellules mitrales (Fadool *et al.*, 2011), réduire l'activation des cellules juxtaglomérulaires du MOB (Fardone *et al.*, 2019) et provoquer une forte apoptose des neurones sensoriels olfactifs (NSO) dans le MOE (Thiebaud *et al.*, 2014). Une autre équipe a pu montrer que les NSO de souris nourries avec un régime riche en fructose montraient des réponses réduites aux molécules odorantes, et ce après seulement 4 semaines de régime (Rivière *et al.*, 2016). Une dernière étude a pu montrer une diminution du nombre d'interneurones PV dans le MOB de souris nourries avec un HFD pendant 10 semaines à partir du sevrage, liée à une sensibilité olfactive diminuée et des déficits de mémoire olfactive (Zou *et al.*, 2022). De manière intéressante, un enrichissement environnemental a été capable de rétablir les déficits cellulaires et comportementaux chez ces souris. Il est à noter que dans toutes ces études, les odeurs utilisées étaient artificielles ou alimentaires (Thiebaud *et al.*, 2014 ; Lacroix *et al.*, 2015 ; Rivière *et al.*, 2016 ; Fardone *et al.*, 2019 ; Zou *et al.*, 2022).

Ces résultats semblent montrer que malgré une probable détérioration du système olfactif chez les animaux nourris au HFD sur le long terme, cela ne semble que peu ou pas impacter la perception et la discrimination d'odeurs sociales (même si le seuil de détection des odeurs sociales n'a pas à notre connaissance été évalué). Nos résultats dans un paradigme d'habituation/déshabituation en pléthysmographe ainsi que les tests de détection d'odeurs sociales (III. Ch.2 Fig.2) corroborent cette hypothèse. Nous sommes même allés un peu plus loin en termes de détection olfactive sociale en intégrant les odeurs de stress. Ainsi, nous avons évalué si les animaux HFD comme CD pouvaient détecter des signaux chimiques de stress chez leurs congénères en les habituant dans le pléthysmographe à une odeur sociale nouvelle, puis en présentant la même odeur sociale prélevée une heure après un choc électrique (Fig. 27). Cette expérience nous a permis de voir qu'une fois les animaux habitués à l'odeur sociale, ceux-ci se déshabituèrent lors de la présentation de l'odeur des mêmes animaux après stress, et ce indépendamment du régime alimentaire.

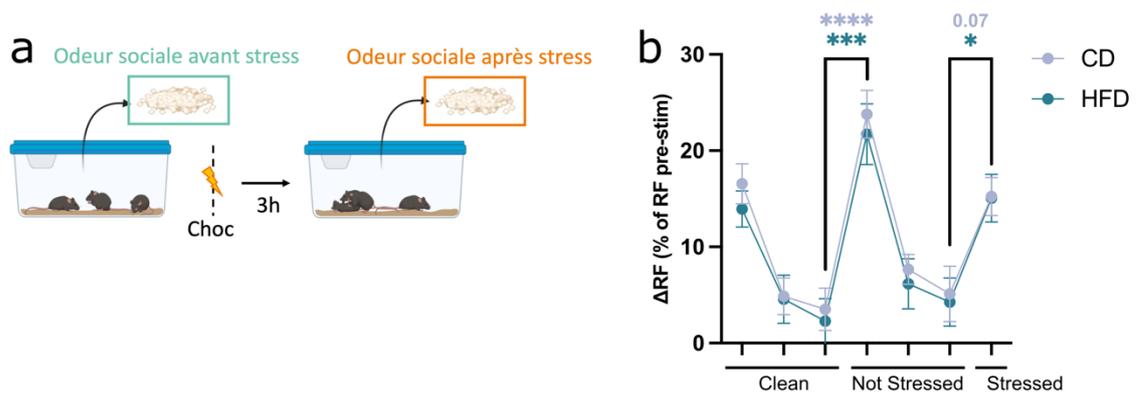


Figure 27 : Les rongeurs sont capables de détecter les odeurs de stress indépendamment de leur régime alimentaire. a) De la litière souillée a été prélevée dans une cage de souris inconnue juste avant un stress puis 3h après que les mêmes souris aient subi un choc électrique. Les deux odeurs de différaient donc que par la présence d'odeurs relatives au stress. **b)** Les animaux CD et HFD étaient capables de détecter l'odeur sociale puis de s'y habituer, et de détecter la présence d'une odeur différente lors de la présentation de l'odeur des mêmes animaux stressés (ANOVA à deux voies à mesures répétées, effet du régime $p < 0.05$, post-hoc : **** $p < 0.0001$, *** $p < 0.001$, * $p < 0.05$).

L'ensemble de ces résultats nous permet de proposer que les différences phénotypiques observées entre CD et HFD proviennent de déficits centraux et non sensoriels. Ceci étant dit, il est possible que les différences hippocampiques fonctionnelles entre souris CD et HFD impactent la sensibilité olfactive à certains stimuli car comme indiqué en I.1.2.1.3 l'hippocampe fournit un *feedback* indirect sur les structures sensorielles principales (via le LEC et l'AON) et accessoires (via la PMCoA).

3. Effet des sucres, des acides gras ou de leurs conséquences métaboliques ?

Sucres raffinés et acides gras saturés

Le régime que nous avons utilisé étant à la fois plus riche en graisses saturées et en sucres raffinés, il est impossible de déterminer la cause exacte des déficits rencontrés. Néanmoins, un bon nombre d'études se sont penchées sur cette question et permettent d'apporter des éléments de réponse. L'étude de (Lietzau *et al.*, 2020) permet de mettre en exergue que les régimes à plus forte teneur en sucres raffinés semblent provoquer des déficits mnésiques plus rapidement que les régimes plus riches en graisses mais moins riches en sucres. Corroborant cela, des régimes riches en sucrose et en fructose pendant l'adolescence ont été montrés comme

induisant des déficits mnésiques (Hsu *et al.*, 2015 ; Buyukata *et al.*, 2018 ; Noble *et al.*, 2019 ; Reichelt *et al.*, 2019).

Le type d'acides gras utilisé dans le régime est toutefois également d'importance primordiale dans l'apparition de ces déficits. En effet, des régimes hypercaloriques mais riches en acides gras poly-insaturés (AGPI) ne perturbent pas les fonctions mnésiques (An *et al.*, 2022) et n'induisent pas d'effets inflammatoires (Butler *et al.*, 2023). Une étude ayant comparé les effets de multiples régimes différents semble indiquer que ces effets sont spécifiques aux AGPI ω -3, car ce dernier n'induisait pas de déficits mnésiques tandis que les régimes enrichis en acides gras saturés à courte et longue chaîne, en AGPI ω -6 et en acides gras monoinsaturés en provoquaient (Fan *et al.*, 2022). Une étude a même pu montrer qu'une supplémentation en AGPI ω -3 était capable de rétablir une mémoire spatiale normale chez des jeunes rats nourris au HFD (Wainwright *et al.*, 1999). Il n'est donc pas à exclure que la déficience en AGPI ω -3 de notre HFD soit un facteur aggravant des pertes mnésiques observées chez nos souris, celle-ci étant capable de potentialiser les déficits mnésiques induites par une inflammation cérébrale (Delpech *et al.*, 2015 ; Labrousse *et al.*, 2018). Ce rôle propre aux AGPI ω -3 est néanmoins sujet à débat car d'autres études ont pu mettre en évidence les effets protecteurs des acides gras monoinsaturés contre le déclin cognitif (Solfrizzi *et al.*, 1999 ; Capurso *et al.*, 2004) et certains effets néfastes de l'obésité (Sartorius *et al.*, 2012), dont la perturbation du rythme de sommeil dont nous allons parler plus bas.

Par ailleurs, il semble comme cela a été mentionné précédemment que les régimes HFD sont capables de provoquer des déficits mnésiques en l'absence d'obésité (Valladolid-Acebes *et al.*, 2013 ; Takase *et al.*, 2016 ; Yaseen *et al.*, 2019 ; Khazen *et al.*, 2023). Cela est particulièrement important dans la période juvénile car chez les individus adolescents, compte-tenu d'une forte croissance et d'une intense activité métabolique, une prise alimentaire hypercalorique peut ne pas être visible sur le poids tout en induisant des perturbations mnésiques.

Rythmes circadiens

En outre, il a été montré qu'une exposition au HFD pendant l'adolescence induisait une perturbation des rythmes circadiens (en particulier du sommeil et de la prise alimentaire). Chez l'humain, une corrélation très claire entre rythme de sommeil, obésité et qualité de la prise alimentaire a depuis longtemps été notée (Knutson *et al.*, 2007 ; Kracht *et al.*, 2019). Des études pré-cliniques chez le rongeur indiquent qu'un HFD provoque une dérégulation des gènes responsables de ces rythmes (Kaneko *et al.*, 2009 ; Paula *et al.*, 2020), et qu'il existe une relation bidirectionnelle entre la dérégulation de ces rythmes et les perturbations métaboliques des souris HFD (Paula *et al.*, 2020). Ces altérations sont également susceptibles de perturber la fonction mnésique sociale, en particulier à l'adolescence où la perturbation du sommeil a été montrée comme induisant une perte de néophilie sociale par une modification fonctionnelle du système dopaminergique mésolimbique (Bian *et al.*, 2022).

Des études se sont d'ailleurs penchées en détail sur l'importance de ces perturbations de rythme dans les déficits mnésiques liés au HFD. Elles ont pu montrer que restreindre l'accès au HFD pendant la période nocturne d'activité (*time-restricted feeding* TRF), pour imiter le schéma de prise alimentaire des animaux CD, pouvait rétablir un métabolisme normal (Sherman *et al.*, 2012) mais également restaurer les déficits mnésiques (Davis *et al.*, 2021 ; Helbling *et al.*, 2024). Dans un modèle murin d'Alzheimer, le TRF a même été capable de diminuer l'inflammation, d'améliorer les cycles de sommeil et de diminuer les déficits mnésiques (Whittaker *et al.*, 2023). Il est intéressant de noter que beaucoup d'hormones liant régime obésogène et déficits mnésiques, comme la CRH et l'OT, ont un rythme circadien de libération qui est perturbé chez les souris HFD (Kohsaka *et al.*, 2007 ; Zhang et Cai, 2011 ; Appiakannan *et al.*, 2019). La libération

rythmique de glucocorticoïdes (sous contrôle du noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus) a en particulier été montrée comme liée à la formation et la consolidation de la mémoire motrice, en partie via une action sur les MR (Liston *et al.*, 2013). Elle est également primordiale dans la mémoire de type épisodique, via la régulation de l'expression de certains gènes hippocampiques (Bering *et al.*, 2023). Il a été montré au laboratoire que l'hippocampe présentait une expression cyclique des GR qui est perturbée chez les animaux HFD, mais peut être normalisée par un TRF (Ginieis *et al.*, 2023). Cette même étude a d'ailleurs montré que le blocage des GR de l'hippocampe juste après la phase d'apprentissage améliorait l'ORM chez les animaux HFD. D'autres publications pointent elles du doigt l'importance de la libération cyclique de cAMP-MAPK-CREB (qui sont des seconds messagers intra-cellulaires de l'OT – voir I.1.3.1) dans le lien entre mémoire et rythmes circadiens (O'Neill *et al.*, 2008 ; Gerstner et Yin, 2010 ; Snider *et al.*, 2018). La signalisation liée à CREB est d'ailleurs perturbée chez les animaux HFD présentant des déficits socio-mnésiques (Zizza *et al.*, 2022). En outre, ces rythmes sont étroitement liés au microbiote intestinal (Frazier *et al.*, 2022 ; Tolba et Leone, 2022), lui-même potentiellement impliqué dans les déficits socio-mnésiques induits par le HFD (Wu *et al.*, 2023).

4. Obésité juvénile, hyperactivité hippocampique et ocytocine

Obésité juvénile et hyperactivité hippocampique

Nos enregistrements en photométrie de l'activité calcique des NPs de CA2 permettent de montrer chez les HFD une plus haute activité basale qui semble abaisser le rapport signal/bruit lors de la présentation d'odeurs sociales ou de chocs électriques (III. Ch.2 Fig.3). Ces enregistrements ne nous fournissent cependant pas d'explication quant aux mécanismes sous-jacents à cette hyperactivité, mais les études d'électrophysiologie *ex vivo* réalisée par nos collaborateurs clarifient cela. Bien qu'il ne semble pas que les caractéristiques électrophysiologiques propres des NPs dCA2 soient altérées chez les souris nourries au HFD (III. Ch.1 SupFig.6), la stimulation des afférences provenant du LEC et du dCA3 produit une activation accrue des NPs du dCA2 (III. Ch.1 Fig.2), ce qui semble pointer vers des modifications synaptiques. En outre, cette modification semble spécifique à la transmission excitatrice, les mesures de transmission inhibitrice à la fois spontanée et en réponse à une excitation depuis le CA3 ou le LEC étant inchangée chez les souris HFD (III. Ch.1 SupFig.3).

Les projections du LEC vers le dCA2 relaient les informations sociales nécessaires à la SRM (Lopez-Rojas *et al.*, 2022). Il est donc tout à fait possible que la perturbation de cette entrée, que ce soit par une activité insuffisante ou trop importante, nuise à la SRM. A l'inverse, l'inhibition chémogénétique des NPs de dCA3 n'altère pas la SRM chez les souris CD (Chiang *et al.*, 2018), peut être car cette synapse est normalement très silencieuse en raison de la forte inhibition *feedforward*. Toutefois, il a été rapporté qu'une activation optogénétique des NPs dCA3 perturbait la SRM (Pan *et al.*, 2022). Il se pourrait donc que le HFD augmente l'activité basale de CA2 via la synapse dCA3-dCA2, engendrant des interférences au sein de CA2 pendant qu'il reçoit des informations sociales depuis le LEC et d'autres régions extra-hippocampiques (en particulier le SuM qui relaie au CA2 un signal encodant la nouveauté sociale (S. Chen *et al.*, 2020)).

Ocytocine et obésité juvénile

Ces travaux de thèse ont également permis de mettre en évidence l'importance de l'OT dans les déficits de SRM et de néophobie sociale due au stress chez les souris HFD. Les souris HFD présentaient une expression accrue des OTR dans le CA2 (III. Ch.1 Fig.5) mais une réduction dans le CA1 (III. Ch.1 Suppl Fig.7), ce qui résonne avec une diminution globale des OTR précédemment rapportée (Hayashi *et al.*, 2020). Des données préliminaires de notre

laboratoire ont également pu montrer que les souris exposées au HFD péri-adolescent ne présentent pas d'augmentation de neurones exprimant l'OT dans le PVN à la suite d'une stimulation sociale, contrairement aux souris CD (Fig. 28).

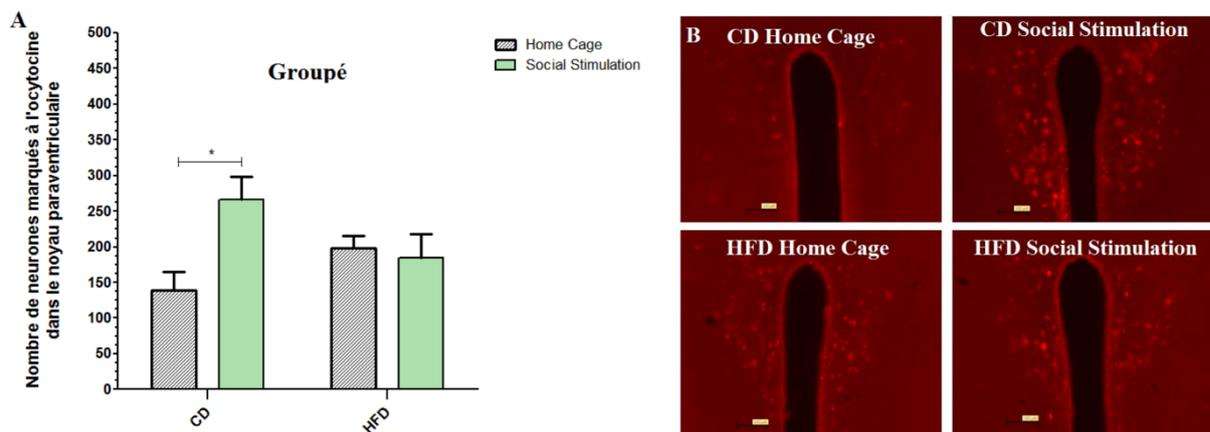


Figure 28 : Effets d'un régime obésogène (HFD) sur le nombre de neurones du PVN marqués à l'ocytocine à la suite d'une stimulation sociale. Si les souris CD semblent présenter une augmentation de la synthèse d'ocytocine à la suite d'une stimulation sociale, cela n'est pas le cas des souris HFD.

De plus, nous montrons que les souris HFD ne présentent pas d'augmentation de l'expression d'OT dans le PVN en réponse à un stress induit par un choc électrique (III. Ch.2 Fig.5) (le stress étant pourtant un des facteurs de libération majeur de l'OT, plus puissant qu'une stimulation sociale (Zhan *et al.*, 2024)). Ce déficit de libération d'OT dans le PVN a déjà été documenté suite à l'exposition au HFD (Zhang et Cai, 2011 ; Wu *et al.*, 2017) et un traitement à l'OT restaure les déficits cognitifs induits par ce régime (Hayashi *et al.*, 2020 ; Khazen *et al.*, 2023), comme nous avons-nous même pu le montrer au cours de nos recherches. Penchons-nous sur les potentiels mécanismes impliqués dans cette dérégulation ocytocinergique.

Effets d'un HFD sur la signalisation ocytocinergique dans la région CA2

Les travaux de nos collaborateurs ont pu montrer qu'un HFD péri-adolescent induisait une perturbation de certains effets de l'OT. Tout d'abord, l'application d'OT induit une dépolarisation et un *bursting* des NPs de CA2 aussi bien chez les CD que chez les HFD (III. Ch.1 Fig.3A) (réplicant les résultats de la littérature sur les souris CD (Tirko *et al.*, 2018 ; Liu *et al.*, 2022)), mais un plus grand nombre de NPs déchargent en réponse à l'application d'OT chez les souris HFD que chez les souris CD (65% versus 40% ; III. Ch.1 Fig.3B-C) et la dépolarisation des NPs est plus importante chez les souris HFD (III. Ch.1 Fig.3D-E).

Une différence notable de plasticité neuronale induite par l'OT chez les souris HFD a également été notée. En effet, une application de faible dose d'OT (1 μ M) sur les NPs des CA2 induit une plasticité aux synapses CA3-CA2 et LEC-CA2 chez les souris CD (similaire à ce qui a été rapporté dans la littérature (Pagani *et al.*, 2015 ; Lin *et al.*, 2018)) mais pas chez les souris HFD, et ce de manière indépendante de la plasticité inhibitrice (III. Ch.1 Fig.4-5). Une forte dose d'OT (10 μ M) en revanche induit cette plasticité aussi bien chez les souris HFD que CD (III. Ch.1 Fig.4H-I). Ce déficit n'est pas dû à un moindre nombre d'OTR, l'expression de ceux-ci semblant être accrue dans la région CA2 des souris HFD. Une expression accrue ne signifie cependant pas que les OTR soient fonctionnels ou bien exprimés à la membrane plasmique, ce qui pourrait expliquer cette perturbation de la signalisation OTR. Il est difficile avec ces données de déterminer si ce déficit est dû à une moindre affinité des OTR pour l'OT chez les souris HFD et/ou à une moindre efficacité de la cascade intra-cellulaire liée à l'activation des

OTR, mais plusieurs seconds messagers impliqués dans cette cascade, comme la voie cAMP-MAPK-CREB ou bien les canaux K^+/Cl^- KCC2, semblent bien être perturbés chez les animaux HFD. Une mesure du taux d'activation des OTR pourrait nous éclairer sur leur bonne expression à la membrane plasmique et leur affinité à l'OT. Une mesure de l'expression et l'activation des acteurs moléculaires intra-cellulaires de l'OTR pourrait également fournir des informations quant aux mécanismes impliqués dans ces déficits.

Effets d'un HFD et de l'OT sur le développement hippocampique

Si l'application aigue d'OT restaure les perturbations de la plasticité synaptique au niveau du CA2 ainsi que de la SRM, il est toutefois probable qu'une déficience de la signalisation OTR pendant le développement des souris HFD conduise à un mauvais développement du réseau hippocampique, induisant des déficits de mémoire à l'âge adulte.

Une étude a en effet pu montrer qu'une délétion constitutive des OTR dans les NPs de CA2 conduisait à un moindre développement de l'arborisation dendritique basale de ces NPs, phénotype qui a été de manière très intéressante retrouvé chez les souris HFD par nos collaborateurs (III. Ch.1 SupFig.9). Cette action de l'OT durant le développement semble résonner avec certaines études portant sur des modèles murins d'autisme, qui présentent eux aussi des perturbations développementales liés à une hypoactivité du système ocytocinergique. Une étude portant sur le modèle *Magel2-KO*, où les souris présentaient (à l'instar de nos souris HFD) une augmentation plus intense de cFos dans CA2/CA3 après une interaction sociale, une augmentation des OTR dans la CA2 et une perturbation de la SRM à l'âge adulte, a pu montrer que ce modèle induisait un retard dans la transition excitation-inhibition de la signalisation GABAergique au cours du développement à cause d'une moindre phosphorylation des canaux KCC2 (Bertoni *et al.*, 2021). La plupart de ces déficits ainsi que les déficits de mémoire sociale ont pu en outre être rétablis par des injections chroniques d'OT durant les premiers jours de vie, mais pas à l'âge adulte (Bertoni *et al.*, 2021). L'implication des canaux KCC2 est intéressante dans notre cas car non seulement ceux-ci font partie de la signalisation OTR ((Busnelli et Chini, 2017), Fig.7) et empêchent l'hyperexcitabilité hippocampique en modulant l'équilibre ionique des neurones (Zhu *et al.*, 2008), mais leur expression peut également être perturbée par un régime HFD consommé pendant la période développementale. Une étude a en effet montré qu'un HFD 60% périnatal pouvait diminuer l'expression de KCC2 dans le noyau moteur dorsal du nerf vague, entraînant un effet non plus inhibiteur mais excitateur des neurones GABAergiques qui ont pu être restaurées par la réexpression virale de KCC2 chez les jeunes souris HFD (Carson *et al.*, 2023). De plus, l'expression de ce transporteur semble être modulée négativement par la leptine, si bien qu'une hyper-leptinémie induite par un HFD maternel semble produire chez les petits un retard de la transition excitation-inhibition en réponse au GABA (Dumon *et al.*, 2018 ; Dumon *et al.*, 2020). Enfin, l'expression de ces canaux peut également être modulée par le stress (Pozzi *et al.*, 2020). Cependant, nos collaborateurs ont noté que l'hyperexcitabilité neuronale dans CA2 liée au HFD était indépendante de la transmission GABAergique et que les caractéristiques intrinsèques des NPs de CA2 étaient inchangés. Il est donc peu probable que les niveaux de KCC2 soient modifiés chez les souris HFD à l'âge adulte, mais cela n'exclut pas une implication pendant le développement péri-adolescent. La littérature manque cependant concernant l'implication de ces canaux pendant l'adolescence, la plupart des publications se concentrant sur leur rôle dans le passage d'excitation à inhibition de la signalisation GABAergique pendant les premiers jours de vie.

Des déficits d'excitabilité neuronale et de signalisation ocytocinergique ont également été induits par une ablation bilatérale très précoce des vibrisses ou dans un autre modèle d'autisme, *Fmr1-KO*. Ceux-ci induisent à l'âge adulte une hyperactivité des neurones glutamatergiques de la région dCA3 et une diminution de l'OT dans l'hippocampe et le PVN associées à des déficits de SRM (Pan *et al.*, 2022). Les autrices et auteurs ont par ailleurs montré que les déficits de SRM pouvaient non seulement être rétablis par une injection aiguë d'OT mais aussi par une inhibition chémogénétique des NPs de dCA3, ce qui n'est pas sans rappeler nos propres résultats sur la modulation de CA2. De manière intéressante, cette étude montre que si une injection d'OT aussi bien au stade précoce qu'à l'âge adulte était capable de restaurer les déficits socio-mnésiques, seule une injection précoce était capable de corriger l'hyperactivité pyramidale CA3 des souris déficientes. Cela pourrait sous-entendre que l'OT a un rôle dans le bon développement précoce du réseau hippocampique (en particulier la balance excitation/inhibition) mais également un rôle aigu pendant l'investigation de cibles sociales, et que ces deux aspects seraient perturbés dans les modèles d'autisme et potentiellement dans les modèles d'obésité juvénile.

Il serait donc intéressant dans notre modèle d'évaluer l'activité hippocampique et ocytocinergique non pas seulement à l'âge adulte mais au cours de l'exposition au HFD. Il serait également bienvenu de tester si une supplémentation en OT pendant l'adolescence pourrait corriger certains des déficits physiologiques et comportementaux des souris HFD.

Origine de la perturbation de la signalisation ocytocinergique chez les souris HFD

Même si l'OT a été montrée comme impliquée dans divers aspects de l'obésité, le lien entre régime obésogène et dérégulation ocytocinergique n'est toutefois pas évident. Une des pistes potentielles est la différence de quantité de cholestérol dans les membranes plasmiques. Comme mentionné en 1.3.1.2, celui-ci agit comme un modulateur allostérique de l'OTR, le stabilisant dans un état de haute affinité Gq (Jurek et Neumann, 2018) et il a été montré qu'une élévation du cholestérol sanguin pouvait apparaître après 12 semaines de régime obésogène (Stranahan *et al.*, 2011) (il n'est cependant pas certain que celui-ci soit corrélé à la quantité de cholestérol dans les membranes plasmiques). Il est également possible que les cytokines pro-inflammatoires, surexprimées chez les animaux HFD, altèrent la signalisation des OTR (Baribeau et Anagnostou, 2015).

Interaction de la signalisation ocytocinergique avec le système endocannabinoïde

Nos collaborateurs se sont penchés sur la iLTD dépendante des CB1R, primordiale dans la formation de la mémoire sociale (voir (Loisy *et al.*, 2022)). Ils ont en particulier montré qu'une faible dose d'OT était permissive à la iLTD dépendante des CB1R chez les CD mais pas chez les HFD, alors qu'une forte dose d'OT était suffisante pour permettre la CB1R-iLTD chez les HFD comme chez les CD (III. Ch.1 Fig.6). Corroborant un dysfonctionnement de la signalisation eCB-CB1R dans les déficits comportementaux des souris HFD, des données préliminaires obtenues pendant ces travaux de thèse montrent que la diminution d'expression des CB1R dans l'hippocampe peut rétablir la SRM ainsi que la néophobie sociale après un stress aigu (Fig. 29).

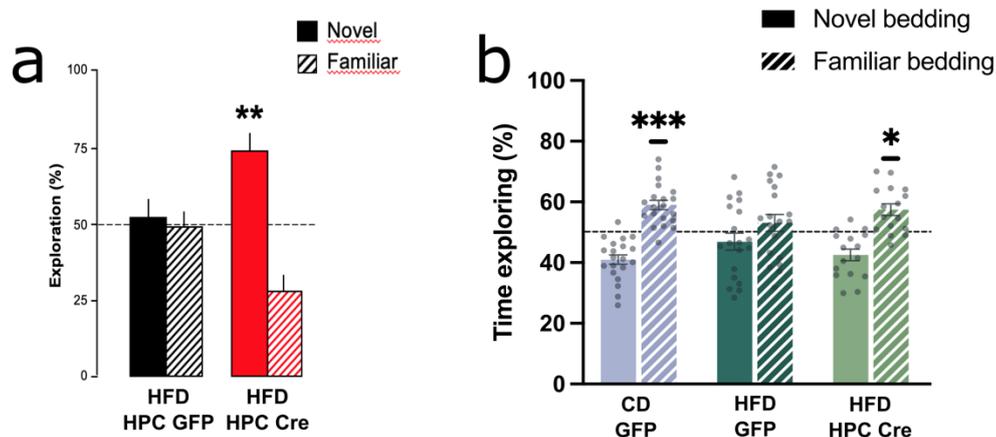


Figure 29 : Effet d'une diminution de l'expression des récepteurs CB1 dans les neurones hippocampiques sur la mémoire sociale et la néophobie olfactive sociale due au stress. L'expression des récepteurs CB1 de l'hippocampe dorsal (HPC) a été abolie par l'injection cérébrale localisée d'un virus exprimant la Cre-recombinase chez des souris CB1-flox. Ces données préliminaires semblent indiquer qu'une diminution de la signalisation endocannabinoïde sur les récepteurs CB1 dans l'HPC dorsal est capable de rétablir **a)** la mémoire sociale (en 3 chambres, ITI 15min, familiarisation 5min) et **b)** la néophobie olfactive sociale suite à un stress chez les souris nourries avec un régime obésogène à l'adolescence.

Néanmoins, il est important de noter que la diminution des CB1R déclenchée par cette manipulation ne concerne que les neurones glutamatergiques et non les interneurons GABAergiques, où la majorité des CB1R hippocampiques sont exprimés. La CB1R-iLTD dépend des CB1R présents sur les interneurons présynaptiques (voir 2.3.3) et non sur les NPs. Il est donc probable que la manipulation virale de l'expression des CB1R agisse de manière complètement indépendante de la CB1R-iLTD. Il est par exemple possible que la moindre expression des CB1R induise une activation basale moins forte des NPs de l'hippocampe, répliquant les effets d'une inhibition chémozénétique.

5. Conséquences comportementales : mémoire sociale

Des mesures comportementales nous ont ensuite permis de montrer que l'hyperactivité et le déficit de signalisation ocytocinergique du CA2 étaient liés aux déficits comportementaux sociaux notés chez les animaux HFD.

Rétablissement de la mémoire sociale par inhibition chémozénétique de CA2

Comme discuté au début de la partie précédente, il semblerait que l'augmentation du bruit de fond au sein de la région CA2 soit due à une dérégulation des activités synaptiques depuis les régions afférentes, ce qui empêcherait le dCA2 d'encoder et de rappeler correctement la SRM. En inhibant par une approche chémozénétique les NPs Cacng5+ (marqueur spécifique d'une sous-population de NPs de CA2 (Bienkowski, 2023)), nous aurions donc été capables d'abaisser ce bruit de fond afin de redonner un poids fonctionnel aux informations sociales relayées jusqu'à l'hippocampe. Cette approche a par ailleurs été validée dans d'autres laboratoires par des enregistrements électrophysiologiques *in vivo*, montrant suite à l'injection de CNO une forte diminution du taux de décharge des NPs de CA2 (Boehringer *et al.*, 2017 ; He *et al.*, 2021). Des enregistrements *ex vivo* ont permis de montrer que l'inhibition des NPs de CA2 par l'activation d'une DREADD inhibitrice était due à une augmentation de la rhéobase et à une hyperpolarisation réversible des NPs (Leroy *et al.*, 2017 ; Meira *et al.*, 2018). Il est donc possible que l'activation de la DREADD inhibitrice hyperpolarise suffisamment les NPs de CA2 pour que la stimulation depuis CA3 ne déclenche pas de potentiel d'action, tandis que le seuil de déclenchement de potentiel d'action depuis le LEC serait ramené à un niveau normal. Des

enregistrements électrophysiologiques couplés à l'activation de la DREADD inhibitrice chez des souris HFD pourraient éclairer ce point.

En outre, notre étude est la première faisant état d'une perturbation de la SRM par l'inhibition chimogénétique des NPs *Cacng5+* (la seule autre étude ayant utilisé la chimogénétique dans ce but ayant utilisé la lignée *Amigo2-Cre* (Meira et al., 2018)). Il est également à noter que ni l'inhibition des NPs *Cacng5+* chez les CD, ni un HFD péri-adolescent n'a pu altérer la discrimination entre un nouveau congénère et un congénère de cage (III. Ch.1 SupFig 2), alors que l'étude princeps de (Hitti et Siegelbaum, 2014) avait montré que celle-ci pouvait être abolie par l'injection de la toxine tétanique dans le CA2 des souris *Amigo2-Cre*. Cette différence d'effet sur la mémoire des congénères de cage peut s'expliquer par le fait que notre inhibition était moins puissante fonctionnellement (la toxine tétanique empêche toute libération de neurotransmetteur ce qui n'est pas le cas de la DREADD) et moins étendue, à la fois anatomiquement (car *Cacng5* s'exprimerait dans une population moins large de NPs CA2 que *Amigo2* (Bienkowski, 2023)) et temporellement (l'inhibition chimogénétique étant transitoire tandis que l'inhibition par la toxine tétanique était permanente).

Rétablissement de la mémoire sociale par une infusion d'OT dans la région CA2

Nous avons également pu montrer que l'infusion locale dans la région CA2 d'une forte dose d'OT (10ng), mais pas une faible dose (1ng), rétablissait une SRM normale chez les souris HFD. Or les OTR sont majoritairement exprimée sur les NPs de CA2 (et dans une moindre mesure sur les interneurons PV et SST) (Tirko *et al.*, 2018 ; Bertoni *et al.*, 2021 ; Liu *et al.*, 2022) et l'OT a globalement un effet excitateur. Il n'est pas aisé de comprendre comment les déficits sociaux des souris HFD peuvent être à la fois restaurés par une inhibition des NPs de CA2 et une infusion locale d'OT à haute dose. Nous explorerons ici quelques hypothèses explicatives.

La perte de sensibilité des OTR semble rendre inefficace un signal ocytocinergique physiologique chez les HFD, empêchant l'induction d'une plasticité dépendante de l'OT dans la région CA2. En complément de cela, il semblerait qu'une interaction sociale provoque une synthèse d'OT moindre dans le PVN des souris HFD que des souris CD (Fig. 28). Une injection d'OT à haute dose semble donc capable chez les HFD de rétablir une plasticité efficace pendant la phase d'encodage de la SRM, contournant l'hyperactivité basale.

D'autre part, comme cela a été mentionné précédemment, nous proposons qu'abaisser le fort bruit de fond dans CA2, via une inhibition chimogénétique des NPs, aboutisse à une meilleure intégration des informations sociales arrivant sur le CA2 du LEC et d'autres structures extra-hippocampiques, en particulier le signal ocytocinergique du PVN devenu plus saillant.

Il est également intéressant de noter ici que les souris CD ayant subi une injection d'OT à haute dose présentaient un déficit de SRM, indiquant comme cela a déjà été montré (Popik et Vetulani, 1991 ; Popik *et al.*, 1992 ; Zhan *et al.*, 2024) qu'une quantité extra-physiologique d'OT est capable de perturber la SRM.

6. Conséquences comportementales : néophobie sociale due au stress

Nos résultats indiquent qu'un stress non-social aigu (choc électrique ou contention) est capable d'induire un évitement social spécifique des individus nouveaux. La consommation de HFD à l'adolescence semble en outre empêcher l'établissement de ce phénotype, induisant à la place un évitement social généralisé.

Les souris HFD présentent une réponse au stress similaire aux animaux CD

Nous nous sommes tout d'abord assurés que les souris HFD répondaient au stress de manière similaire aux souris CD (certaines publications ayant pu mettre en évidence une dérégulation émotionnelle chez les souris HFD – voir I.4.4.2). Les mesures de CORT et d'activation cFos dans le PVN ont bien montré une réponse physiologique typique de stress au choc électrique aussi bien chez les souris CD que HFD (et même augmentée dans le cas de la CORT chez les souris HFD ; III. Ch.2 Fig.2m-n). Au niveau comportemental, les animaux CD et HFD montrent une élévation similaire des comportements de type anxieux le lendemain d'un stress aigu, une autre manifestation classique du stress (III. Ch.2 Fig.2j-k). Il ne semble donc pas que le déficit des HFD se situe au niveau de la réponse émotionnelle *per se* mais bien dans l'intégration des effets du stress sur la néophobie sociale.

Potentielle implication du tampon social

Une autre perspective intéressante à explorer serait l'implication des effets modulateurs non pas du stress sur la fonction sociale mais à l'inverse de la fonction sociale sur le stress. Dans notre paradigme, les animaux ont été replacés avec leurs congénères après le stress, ce qui a pour effet notoire de diminuer le stress par un phénomène nommé tampon social (voir I.1.1.2.4.2). On remarque en effet que la CORT était plus élevée chez les animaux HFD que chez les CD une heure après le stress, suggérant que le tampon social pourrait être moins « efficace » chez les souris HFD que CD. Afin de vérifier cela, il serait important d'évaluer l'effet de l'isolement social suite au stress sur les niveaux de CORT des souris CD et HFD. Les animaux HFD pouvant détecter les signaux de stress (Fig. 27), il serait également intéressant de regarder si ces signaux induisent les mêmes comportements chez les CD et les HFD. Observer le comportement de toilettage de l'autre (« *allogrooming* ») ou d'agression des individus CD et HFD lors de la réunion après le stress, ou même envers un individu stressé inconnu, pourrait également nous donner des indices intéressants quant aux potentiels déficits de tampon social des animaux HFD. Enfin le tampon social permet en général d'atténuer certaines manifestations comportementales émotionnelles suite au stress. Néanmoins les animaux CD et HFD ont présenté des comportements de type anxieux augmentés de façon similaire le lendemain du stress. Il est donc peu probable que le tampon social s'exprime de manière différente chez les souris HFD mais cela mérite néanmoins de plus amples investigations.

Rétablissement de la néophobie sociale due au stress chez les souris HFD par modulation chémogénétique ou ocytocinergique de la région CA2

Comme détaillé précédemment, nous avons été capables de rétablir une néophobie sociale due au stress chez les souris HFD par inhibition chémogénétique des NPs du CA2 pendant les tests de préférence sociale (III. Ch.2 Fig.4). Nous postulons comme évoqué dans la partie précédente que l'hyperpolarisation induite par la DREADD a pu compenser l'hyperactivité basale des NPs de CA2 et rétablir un fonctionnement normal de la région CA2 pendant le test.

Tentant de comprendre quels sont les systèmes neuromodulateurs potentiellement impliqués dans ce déficit, nous nous sommes ensuite focalisés sur les glucocorticoïdes et l'OT, ces deux systèmes étant fortement activés par un stress, ayant été impliqués dans l'évitement social dû au stress (voir I.3.2) et montrés comme perturbés par un régime HFD (voir I.4.5.5-6). Concernant les glucocorticoïdes, comme dit plus haut, les souris HFD présentent après le stress une CORT plasmatique supérieure au souris CD (III. Ch.2 Fig.2m). De plus, nos résultats montrent une diminution de l'expression des GRs dans le CA1 et le CA2 des souris HFD (III. Ch.2 SupFig.7f), ce qui semble différer des publications précédentes montrant que les déficits mnésiques des HFD

étaient plutôt lié à une signalisation GR exacerbée puisqu'ils pouvaient être restaurés par un blocage des GR (Boitard *et al.*, 2014 ; Khazen *et al.*, 2019 ; Ginieis *et al.*, 2023) ou une inhibition de la synthèse de CORT (Janthakhin *et al.*, 2022). L'importance des MRs dans le fonctionnement de CA2 (voir I.2.3.5.1) nous a fait également considérer ce récepteur comme un acteur potentiel des déficits propres aux animaux HFD, mais aucune différence d'expression n'a pu être relevée entre les souris CD et HFD, aussi bien dans CA2 que dans d'autres régions de l'hippocampe (III. Ch.2 SupFig.7).

Concernant le système ocytocinergique, les souris HFD présentaient une moindre expression d'OT dans le PVN après un stress que les CD (III. Ch.2 Fig.5d). Nous avons donc envisagé chez les animaux HFD que le stress recrute différemment les voies ocytocinergiques du PVN connectées aux régions cérébrales impliquées dans les fonctions sociales, en nous focalisant sur le CA2. Nous proposons en outre que, chez les CD, ces signaux de stress induisent un remodelage des poids synaptiques entre les différentes zones détectrices (système olfactif, hippocampe, mPFC) et effectrices (NAc, PAG) afin de changer la valence des signaux sociaux inconnus, avec un rôle central du CA2. En effet, une étude récente montre qu'un stress de défaite sociale module l'activité de la région CA2 et de ses projections sur le vCA1 puis sur les régions cortico-limbiques, en particulier l'ACC et le mPFC (trois régions directement liées au NAc) (Radzicki *et al.*, 2024).

Néanmoins, ces effets ont tous été obtenus pendant le stress et non après le stress. Nous avons été capables de rétablir chez les souris HFD une néophobie sociale suivant un stress aigu en manipulant le CA2 (en inhibant l'activité des NPs ou en activant la signalisation OTR), non pas pendant le choc, mais lors de l'interaction sociale 24h après le stress. Le fait que l'on puisse rétablir un phénotype normal chez les souris HFD en modulant l'activité uniquement pendant le test semble indiquer que les modifications plastiques du réseau (permettant la néophobie sociale) s'établissent normalement suite au stress mais ne s'exprime pas lors du test. Le fait que les animaux HFD présentent bien un évitement social généralisé après le stress nous conforte dans l'idée que la valence des signaux sociaux est modifiée en réponse à l'expérience du stress mais qu'un dysfonctionnement du CA2 empêche de moduler la valence négative des signaux sociaux après un stress en fonction de leur familiarité. Ces résultats sont à rapprocher d'une publication récente suggérant que le CA2 est nécessaire à la discrimination entre des congénères prédisant un danger ou non lors d'un conditionnement de peur sociale basé sur l'association d'un individu à un stimulus aversif. L'étude a en effet pu montrer que l'inactivation de la région CA2 pendant le conditionnement amenait les souris à traiter tous les congénères comme des potentiels danger, qu'ils aient été préalablement associés au stress ou non (Kassraian *et al.*, 2023). Il est également possible que le signal de nouveauté sociale, en partie fourni par le SuM sur le CA2 (S. Chen *et al.*, 2020)), devienne aversif plutôt qu'attractif après un stress aigu et que ce signal ne puisse plus être correctement interprété par la région CA2 chez les souris HFD. De manière importante, il doit être souligné que ce déficit n'est pas causé par une absence de discrimination de leurs congénères de cages par les souris HFD (III. Ch.2 Sup Fig 2). Il est donc possible que la modulation de l'évitement social par le stress nécessite une activité de CA2 plus finement régulée qu'un simple rappel en mémoire des individus connus de longue date.

Afin de mieux comprendre les mécanismes sous-tendant ce phénotype et sa perturbation chez les animaux HFD, la suite de nos recherches devra se concentrer sur deux axes prioritaires. En premier, il nous faudra évaluer les changements neurobiologiques ayant lieu lors du stress chez les individus CD et HFD. Il serait en particulier intéressant de comprendre si le déficit d'expression d'OT dans le PVN et la surexpression de CORT des animaux HFD suite au stress se retrouve dans certaines régions du cerveau responsables de l'évitement social, en particulier la région CA2. Il

est à noter que nous avons mis en évidence chez les HFD une moindre activation lors des enregistrements de l'activité calcique des NPs de CA2 pendant le choc. Mais ces résultats sont à prendre avec prudence compte tenu de l'activité basale plus intense et variable chez ces souris. Une alternative serait de moduler par une approche chémogénétique la région CA2 pendant le stress puis évaluer la néophobie sociale induite. Des résultats préliminaires suggèrent que cela pourrait en effet restaurer une néophobie sociale après stress chez les souris HFD. Une autre approche très instructive serait d'imager directement la signalisation ocytocinergique (à l'aide d'un marqueur fluorescent adapté (Ino *et al.*, 2022)) dans la région CA2 pendant un stress et lors des tests d'interaction sociale afin d'évaluer son intensité.

Ensuite, il serait passionnant de comprendre comment, lors du test, le CA2 peut moduler l'activité des régions effectrices afin de garder inchangée l'attractivité envers les congénères familiers. Enregistrer l'activité calcique mais également ocytocinergique des projections aval de CA2 (tels que le vCA1 et le LS) pourrait fournir des pistes de réponse à cette question. Cela pourrait être suivi, comme nous l'avons fait dans les études présentées ici, d'une approche causale en utilisant la modulation chémogénétique de ces voies. Cette perspective sera explorée plus en profondeur dans la partie suivante.

7. Implication du réseau entourant la région CA2

Comme détaillé dans l'introduction, la mémoire sociale fait intervenir non seulement la région CA2 de l'hippocampe mais également un réseau distribué en amont et en aval, indispensable pour le relai des informations sociales, la perception de la nouveauté sociale et la manifestation de comportements sociaux (investigation sociale, agression, affiliation) modulés par cette mémoire. Il serait donc intéressant d'investiguer plus en détail quels sont les circuits impactés par le HFD et s'ils sous-tendent différemment les déficits de SRM et de néophobie sociale due au stress. Il semblerait tout d'abord qu'une suractivation des connexions dCA2-vCA1 soit impliquée dans ces deux comportements, car une inhibition chémogénétique globale de l'hippocampe dorsal comme de l'hippocampe ventral (vHPC) chez des animaux HFD s'est montrée capable de rétablir la néophobie sociale du au stress (Fig. 30) comme la mémoire sociale (Fig. 31).

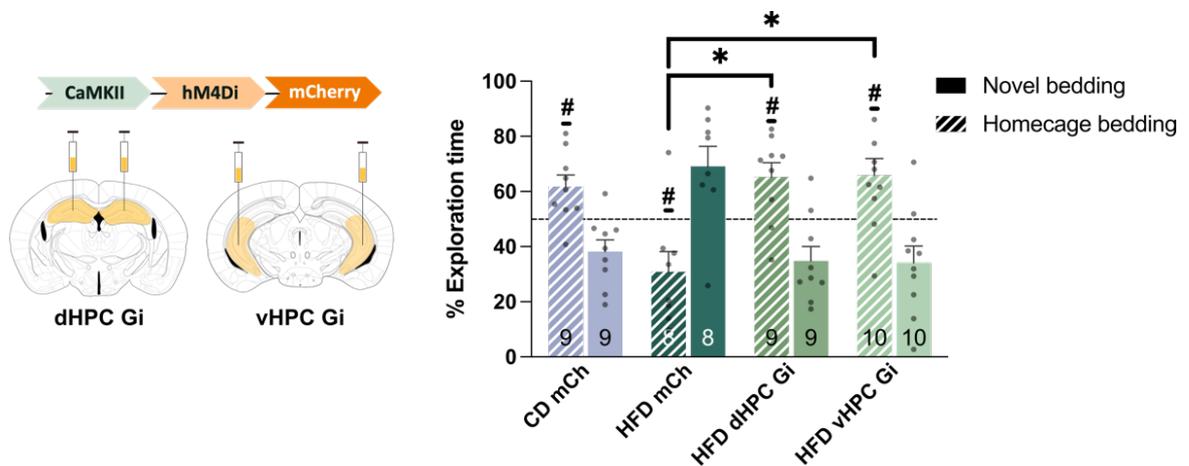


Figure 30 : Effet de l'inhibition chémogénétique de l'hippocampe dorsal et ventral sur la néophobie sociale due au stress. Un virus portant la DREADD inhibitrice (hM4Di) sous contrôle du promoteur CaMKII a été injecté dans l'hippocampe dorsal (dHPC) ou ventral (vHPC), afin qu'elle soit exprimée dans les neurones pyramidaux glutamatergiques des deux structures. L'activation de cette DREADD par injection de CNO avant un test de discrimination olfactive sociale chez des animaux stressés a pu rétablir une préférence pour les odeurs familières chez les souris, et ce aussi bien dans le dHPC que dans le vHPC (tests de Student à un échantillon comparés à 50%, # : $p < 0.05$; ANOVA à une voie, * : $p < 0.05$).

De plus, il semble que les projections du vHPC vers le mPFC, mais pas du vHPC sur le NAc soient impliquées dans les déficits de SRM chez les souris HFD, car une inhibition spécifique de cette voie a également pu améliorer la SRM des souris HFD (Fig. 31). Si les deux voies ont été montrées comme impliquées dans l'encodage et le rappel de la SRM (Okuyama *et al.*, 2016 ; Phillips *et al.*, 2019 ; Sun *et al.*, 2020), il est possible que la voie vHPC-mPFC soit particulièrement touchée par un régime HFD. Cela résonne de plus grandement avec l'étude de (Reichelt *et al.*, 2019), mettant en évidence un dysfonctionnement du mPFC liées aux déficits de SRM. De plus, les connexions du vHPC sur les interneurons à PV du mPFC semblent particulièrement importantes dans la SRM (Sun *et al.*, 2020), ces même interneurons qui sont être altérés après 4 semaines de HFD juvénile (Reichelt *et al.*, 2019).

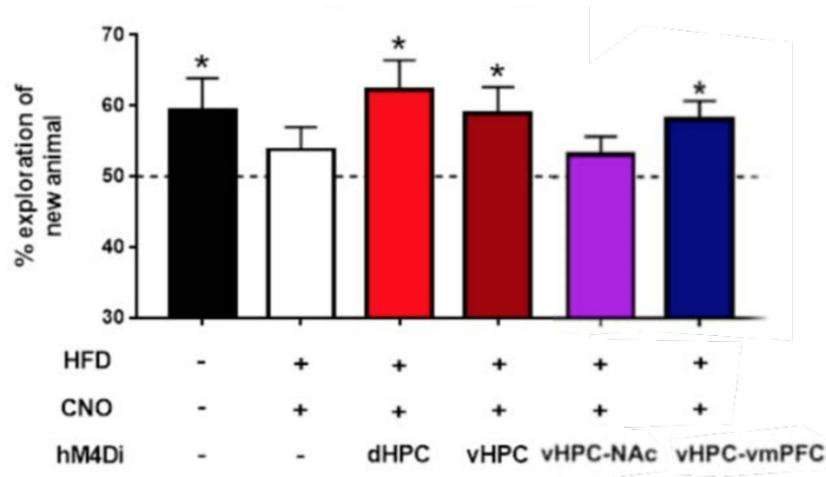


Figure 31 : Données préliminaires sur l'effet de l'inhibition chémogénétique de l'hippocampe dorsal et ventral et des projections sur les déficits de mémoire sociale (SRM) dûs au régime obésogène (HFD). Une inhibition de l'hippocampe dorsal, de l'hippocampe ventral ou de ses projections sur le cortex préfrontal ventromédian (vHPC-vmPFC), mais pas le noyau accumbens -vHPC-NAc), a pu améliorer les déficits de SRM dans un test en 3 chambres (ITI 15min, familiarisation 5min ; tests de Student à un échantillon comparés à 50%, * : $p < 0.05$).

Un enregistrement en photométrie de fibre des projections du dCA2 sur le vCA1 chez les animaux HFD serait donc particulièrement intéressante. Il en est de même pour les projections dCA2-dLS, ce dernier étant très impliqué dans l'apparition de la néophilie sociale au cours du développement et dans la néophobie sociale due au stress. Ceci étant dit, il semblerait que les connexions CA2-dLS soient spécifiquement recrutées lors d'un comportement agressif (Leroy *et al.*, 2018), ce que nous n'avons pas investigué chez nos souris HFD. Il serait donc intéressant d'évaluer si le stress et/ou le HFD sont capables de moduler l'activité de cette connexion et le comportement agressif chez nos animaux. Il serait également important d'imager les structures projetant sur le dCA2, en particulier le septum médial et le SuM, toutes deux fortement impliquées dans la SRM (S. Chen *et al.*, 2020 ; X. Wu *et al.*, 2021).

Conclusion générale

Ces travaux de thèse nous ont permis d'explorer les effets socio-mnésiques d'une exposition péri-adolescente à un régime riche en graisse et en sucres, mais également une facette méconnue de la région CA2 de l'hippocampe : son implication dans la modulation par le stress de la fonction sociale. En effet, si le stress a depuis longtemps été montré comme capable de diminuer l'appétence sociale des animaux, notre étude est la première à caractériser que cet évitement ne s'applique qu'aux animaux inconnus et pas aux congénères familiers. Grâce à l'utilisation de la lignée Cacng5-Cre, nous avons pu montrer que la région CA2 était clairement impliquée dans ce comportement.

Chez les souris nourries avec un régime standard, l'inhibition chémozénétique des neurones pyramidaux de CA2 perturbe la mémoire sociale d'un individu nouvellement familier, mais pas la reconnaissance de congénères de cages très familiers. En revanche, après un stress, la modulation de l'activité de la région CA2 annule l'effet du stress sur les préférences sociales individuelles et olfactives (*i.e.* une réduction de l'investigation des souris et des odeurs nouvelles mais pas familières). Nous supposons qu'un stress aigu entraîne une modulation plastique du réseau impliquant la région CA2, et que cette dernière est ultérieurement recrutée pour finement et sélectivement réguler l'évitement social induit par ce stress. Cela expliquerait pourquoi la modulation du CA2 modifie l'investigation des congénères très familiers en présence, mais pas en absence, de stress.

L'utilisation de notre modèle d'obésité juvénile nous a permis de pousser plus loin l'investigation des mécanismes responsables de ces comportements. La consommation d'un régime obésogène péri-adolescent semble empêcher l'encodage de la mémoire sociale et l'expression de la néophobie sociale due au stress, et la diminution chémozénétique de l'activité pyramidale du CA2 ou la stimulation locale de la signalisation ocytocinergique ont cette fois entraîné non pas une détérioration mais une amélioration des comportements, rétablissant des phénotypes normaux.

Le système ocytocinergique et l'activité de la région CA2 de l'hippocampe sont donc des acteurs importants de la mémoire sociale et du lien entre sphères émotionnelle et sociale. Ces recherches mettent en valeur le rôle primordial des structures responsables de la mémoire, dont l'hippocampe, dans notre rapport au monde et soulignent l'importance de prévenir les facteurs environnementaux pouvant lui être délétères, comme une alimentation déséquilibrée.

Bibliographie

- ABERCROMBIE E.D., KEEFE K.A., DIFRISCHIA D.S., ZIGMOND M.J. (1989) Differential Effect of Stress on In Vivo Dopamine Release in Striatum, Nucleus Accumbens, and Medial Frontal Cortex. *Journal of Neurochemistry* 52(5), 1655-1658
- ABBOTT K.N., ARNOTT C.K., WESTBROOK R.F., TRAN D.M.D. (2019) The effect of high fat, high sugar, and combined high fat-high sugar diets on spatial learning and memory in rodents: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 107, 399-421
- ABRAHAM W.C., JONES O.D., GLANZMAN D.L. (2019) Is plasticity of synapses the mechanism of long-term memory storage? *npj Sci. Learn.* 4(1), 9
- AGUSTÍN-PAVÓN C., MARTÍNEZ-GARCÍA F., LANUZA E. (2014) Focal lesions within the ventral striato-pallidum abolish attraction for male chemosignals in female mice. *Behavioural Brain Research* 259, 292-296
- AHMED H., HANNAN J.L., APOLZAN J.W., *et al.* (2019) A free-choice high-fat, high-sucrose diet induces hyperphagia, obesity, and cardiovascular dysfunction in female cycling and pregnant rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 316(5), R472-R485
- ALEXANDER G.M., RIDDICK N.V., MCCANN K.E., *et al.* (2019) Modulation of CA2 neuronal activity increases behavioral responses to fear conditioning in female mice. *Neurobiology of Learning and Memory* 163, 107044
- ALFARIS N., ALQAHTANI A.M., ALAMUDDIN N., RIGAS G. (2023) Global Impact of Obesity. *Gastroenterology Clinics of North America* 52(2), 277-293
- ALLSOP S.A., WICHMANN R., MILLS F., *et al.* (2018) Corticoamygdala Transfer of Socially Derived Information Gates Observational Learning. *Cell* 173(6), 1329-1342.e18
- ALMEIDA-SUHETT C.P., GRAHAM A., CHEN Y., DEUSTER P. (2017) Behavioral changes in male mice fed a high-fat diet are associated with IL-1 β expression in specific brain regions. *Physiology & Behavior* 169, 130-140
- ALTHAMMER F., ROY R.K., LEFEVRE A., *et al.* (2022) Altered PVN-to-CA2 hippocampal oxytocin pathway and reduced number of oxytocin-receptor expressing astrocytes in heart failure rats. *J Neuroendocrinology* 34(7), e13166
- ALTHAMMER F., GRINEVICH V. (2018) Diversity of oxytocin neurones: Beyond magno- and parvocellular cell types? *J Neuroendocrinology* 30(8), e12549
- AMARAL D.G., DENT J.A. (1981) Development of the mossy fibers of the dentate gyrus: I. A light and electron microscopic study of the mossy fibers and their expansions. *J of Comparative Neurology* 195(1), 51-86
- AMODIO D.M., FRITH C.D. (2006) Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci* 7(4), 268-277
- AN J., WANG Q., YI S., *et al.* (2022) The source of the fat significantly affects the results of high-fat diet intervention. *Sci Rep* 12(1), 4315
- ANDERSEN S.L. (2003) Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 27(1-2), 3-18
- ANDERSON D.J. (2016) Circuit modules linking internal states and social behaviour in flies and mice. *Nat Rev Neurosci* 17(11), 692-704
- ANNAS A., BENGTSOON C., TÖRNQVIST E. (2013) Group housing of male CD1 mice: Reflections from toxicity studies. *Lab Anim* 47(2), 127-129
- APOLZAN J.W., HARRIS R.B.S. (2012) Differential effects of chow and purified diet on the consumption of sucrose solution and lard and the development of obesity. *Physiology & Behavior* 105(2), 325-331
- APPIAKANNAN H.S., KESTYUS D.R., WEBER E.T. (2019) Effects of high fat diet and chronic circadian challenge on glucocorticoid regulation in C57BL/6J mice. *Physiology & Behavior* 204, 100-105
- AQRABAWI A.J., BROWNE C.J., DARGAEI Z., *et al.* (2016) Top-down modulation of olfactory-guided behaviours by the anterior olfactory nucleus pars medialis and ventral hippocampus. *Nat Commun* 7(1), 13721
- AQRABAWI A.J., KIM J.C. (2018) Hippocampal projections to the anterior olfactory nucleus differentially convey spatiotemporal information during episodic odour memory. *Nat Commun* 9(1), 2735

- AQRABAWI A.J., KIM J.C. (2020) Olfactory memory representations are stored in the anterior olfactory nucleus. *Nat Commun* 11(1), 1246
- ARAKAWA H., ARAKAWA K., DEAK T. (2009) Acute illness induces the release of aversive odor cues from adult, but not prepubertal, male rats and suppresses social investigation by conspecifics. *Behavioral Neuroscience* 123(5), 964-978
- ARAKAWA H., ARAKAWA K., DEAK T. (2010) Oxytocin and vasopressin in the medial amygdala differentially modulate approach and avoidance behavior toward illness-related social odor. *Neuroscience* 171(4), 1141-1151
- ARCEGO D.M., TONIAZZO A.P., KROLOW R., *et al.* (2018) Impact of High-Fat Diet and Early Stress on Depressive-Like Behavior and Hippocampal Plasticity in Adult Male Rats. *Mol Neurobiol* 55(4), 2740-2753
- ARNSTEN A.F.T. (2015) Stress weakens prefrontal networks: molecular insults to higher cognition. *Nat Neurosci* 18(10), 1376-1385
- ARRIZA J.L., SIMERLY R.B., SWANSON L.W., EVANS R.M. (1988) The neuronal mineralocorticoid receptor as a mediator of glucocorticoid response. *Neuron* 1(9), 887-900
- ATAK S., BOYE A., PECIÑA S., LIU Z.-X. (2023) High-fat-sugar diet is associated with impaired hippocampus-dependent memory in humans. *Physiology & Behavior* 268, 114225
- ATSAK P., HAUER D., CAMPOLONGO P., *et al.* (2012) Glucocorticoids interact with the hippocampal endocannabinoid system in impairing retrieval of contextual fear memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109(9), 3504-3509
- ATTUQUAYEFIO T., STEVENSON R.J. (2015) A systematic review of longer-term dietary interventions on human cognitive function: Emerging patterns and future directions. *Appetite* 95, 554-570
- AUBRY A.V., JOSEPH BURNETT C., GOODWIN N.L., *et al.* (2022) Sex differences in appetitive and reactive aggression. *Neuropsychopharmacol.* 47(10), 1746-1754
- AUGUSTE A., FOURCAUD-TROCMÉ N., MEUNIER D., *et al.* (2023) Distinct brain networks for remote episodic memory depending on content and emotional experience. *Progress in Neurobiology* 223, 102422
- AUVINEN H.E., ROMIJN J.A., BIERMASZ N.R., *et al.* (2012) The effects of high fat diet on the basal activity of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis in mice. *Journal of Endocrinology* 214(2), 191-197
- BACCHINI A., GAETANI E., CAVAGGIONI A. (1992) Pheromone binding proteins of the mouse, *Mus musculus*. *Experientia* 48(4), 419-421
- BACKSTRÖM T., WINBERG S. (2013) Central corticotropin releasing factor and social stress. *Front. Neurosci.* 7
- BADRINARAYAN A., WESCOTT S.A., VANDER WEELE C.M., *et al.* (2012) Aversive Stimuli Differentially Modulate Real-Time Dopamine Transmission Dynamics within the Nucleus Accumbens Core and Shell. *J. Neurosci.* 32(45), 15779-15790
- BAGOSI Z., CZÉBELY-LÉNÁRT A., KARASZ G., *et al.* (2017) The effects of CRF and urocortins on the preference for social novelty of mice. *Behavioural Brain Research* 324, 146-154
- BAGOSI Z., MEGYESI K., AYMAN J., *et al.* (2023) The Role of Corticotropin-Releasing Factor (CRF) and CRF-Related Peptides in the Social Behavior of Rodents. *Biomedicines* 11(8), 2217
- BAKKER J., LEINDERS-ZUFALL T. (2015) The Sense of Smell: Role of the Olfactory Systems in Detecting Pheromones. *In Neuroscience in the 21st Century*. New York, NY, Springer New York, pp 1-26
- BAKOYIANNIS I., DUCOURNEAU E.-G., PARKES S.L., FERREIRA G. (2023) Pathway specific interventions reveal the multiple roles of ventral hippocampus projections in cognitive functions. *Reviews in the Neurosciences* 34(7), 825-838
- BAKOYIANNIS I., DUCOURNEAU E.G., N'DIAYE M., *et al.* (2024) Obesogenic diet induces circuit-specific memory deficits in mice. *eLife* 13, e80388
- BARBOSA F.F., CASTELO-BRANCO R. (2022) Assessing episodic memory in rodents using spontaneous object recognition tasks. *Emerging Topics in Life Sciences* 6(5), 541-554
- BARIBEAU D.A., ANAGNOSTOU E. (2015) Oxytocin and vasopressin: linking pituitary neuropeptides and their receptors to social neurocircuits. *Front. Neurosci.* 9

- BARNES C.A. (1979) Memory deficits associated with senescence: A neurophysiological and behavioral study in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 93(1), 74-104
- BARTAL I.B.-A., DECETY J., MASON P. (2011) Empathy and Pro-Social Behavior in Rats. *Science* 334(6061), 1427-1430
- BAUER C.C.C., MORENO B., GONZÁLEZ-SANTOS L., *et al.* (2015) Child overweight and obesity are associated with reduced executive cognitive performance and brain alterations: a magnetic resonance imaging study in Mexican children. *Pediatric Obesity* 10(3), 196-204
- BAUM M. (1969) Extinction of an avoidance response motivated by intense fear: Social facilitation of the action of response prevention (flooding) in rats. *Behaviour Research and Therapy* 7(1), 57-62
- BAYM C.L., KHAN N.A., MONTE J.M., *et al.* (2014) Dietary lipids are differentially associated with hippocampal-dependent relational memory in prepubescent children. *The American Journal of Clinical Nutrition* 99(5), 1026-1033
- BEERY A.K., CHRISTENSEN J.D., LEE N.S., BLANDINO K.L. (2018) Specificity in Sociality: Mice and Prairie Voles Exhibit Different Patterns of Peer Affiliation. *Front. Behav. Neurosci.* 12, 50
- BEILHARZ J.E., KAAKOUSH N.O., MANIAM J., MORRIS M.J. (2018) Cafeteria diet and probiotic therapy: cross talk among memory, neuroplasticity, serotonin receptors and gut microbiota in the rat. *Mol Psychiatry* 23(2), 351-361
- BEN-AMI BARTAL I., BRETON J.M., SHENG H., *et al.* (2021) Neural correlates of ingroup bias for prosociality in rats. *eLife* 10, e65582
- BERGAN J.F., BEN-SHAUL Y., DULAC C. (2014) Sex-specific processing of social cues in the medial amygdala. *eLife* 3, e02743
- BERGER S., WOLFER D.P., SELBACH O., *et al.* (2006) Loss of the limbic mineralocorticoid receptor impairs behavioral plasticity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103(1), 195-200
- BERING T., BLANCAS-VELAZQUEZ A.S., RATH M.F. (2023) Circadian Clock Genes Are Regulated by Rhythmic Corticosterone at Physiological Levels in the Rat Hippocampus. *Neuroendocrinology* 113(10), 1076-1090
- BERLYNE D.E. (1950) Novelty and curiosity as determinants of exploratory behavior. *British Journal of Psychology* 41, 68-80
- BERTONI A., SCHALLER F., TYZIO R., *et al.* (2021) Oxytocin administration in neonates shapes hippocampal circuitry and restores social behavior in a mouse model of autism. *Mol Psychiatry* 26(12), 7582-7595
- BESNARD A., LEROY F. (2022) Top-down regulation of motivated behaviors via lateral septum sub-circuits. *Mol Psychiatry* 27(8), 3119-3128
- BETHLEHEM R.A.I., SEIDLITZ J., WHITE S.R., *et al.* (2022) Brain charts for the human lifespan. *Nature* 604(7906), 525-533
- BIAN W.-J., BREWER C.L., KAUER J.A., DE LECEA L. (2022) Adolescent sleep shapes social novelty preference in mice. *Nat Neurosci* 25(7), 912-923
- BIENKOWSKI M.S. (2023) Further refining the boundaries of the hippocampus CA2 with gene expression and connectivity: Potential subregions and heterogeneous cell types. *Hippocampus* 33(3), 150-160
- BIRNIE M.T., SHORT A.K., DE CARVALHO G.B., *et al.* (2023) Stress-induced plasticity of a CRH/GABA projection disrupts reward behaviors in mice. *Nat Commun* 14(1), 1088
- BITZENHOFER S.H., PÖPPLAU J.A., CHINI M., MARQUARDT A., HANGANU-OPATZ I.L. (2021) A transient developmental increase in prefrontal activity alters network maturation and causes cognitive dysfunction in adult mice. *Neuron* 109(8), 1350-1364.e6
- BITZENHOFER S.H., WESTEINDE E.A., ZHANG H.-X.B., ISAACSON J.S. (2022) Rapid odor processing by layer 2 subcircuits in lateral entorhinal cortex. *eLife* 11, e75065
- BIYONG E.F., ALFOS S., DUMETZ F., *et al.* (2021) Dietary vitamin A supplementation prevents early obesogenic diet-induced microbiota, neuronal and cognitive alterations. *Int J Obes* 45(3), 588-598
- BLÜHER M. (2019) Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 15(5), 288-298
- BLUME A., BOSCH O.J., MIKLOS S., *et al.* (2008) Oxytocin reduces anxiety via ERK1/2 activation: local effect within the rat hypothalamic paraventricular nucleus. *Eur J of Neuroscience* 27(8), 1947-1956

- BOBB J.F., SCHWARTZ B.S., DAVATZIKOS C., CAFFO B. (2014) Cross-sectional and longitudinal association of body mass index and brain volume: Body Mass Index and Brain Volume. *Hum. Brain Mapp* 35(1), 75-88
- BOEHRINGER R., POLYGALOV D., HUANG A.J.Y., *et al.* (2017) Chronic Loss of CA2 Transmission Leads to Hippocampal Hyperexcitability. *Neuron* 94(3), 642-655.e9
- BOGIN B. (1994) Adolescence in evolutionary perspective. *Acta Paediatrica* 83(s406), 29-35
- BOHN B., WIEGAND S., KIESS W., *et al.* (2017) Changing Characteristics of Obese Children and Adolescents Entering Pediatric Lifestyle Intervention Programs in Germany over the Last 11 Years: An Adiposity Patients Registry Multicenter Analysis of 65,453 Children and Adolescents. *Obes Facts* 10(5), 517-530
- BOILLAT M., CHALLET L., ROSSIER D., *et al.* (2015) The Vomeronasal System Mediates Sick Conspecific Avoidance. *Current Biology* 25(2), 251-255
- BOITARD C., ETCHAMENDY N., SAUVANT J., *et al.* (2012) Juvenile, but not adult exposure to high-fat diet impairs relational memory and hippocampal neurogenesis in mice. *Hippocampus* 22(11), 2095-2100
- BOITARD C., CAVAROC A., SAUVANT J., *et al.* (2014) Impairment of hippocampal-dependent memory induced by juvenile high-fat diet intake is associated with enhanced hippocampal inflammation in rats. *Brain, Behavior, and Immunity* 40, 9-17
- BOITARD C., MAROUN M., TANTOT F., *et al.* (2015) Juvenile Obesity Enhances Emotional Memory and Amygdala Plasticity through Glucocorticoids. *J. Neurosci.* 35(9), 4092-4103
- BOITARD C., PARKES S.L., CAVAROC A., *et al.* (2016) Switching Adolescent High-Fat Diet to Adult Control Diet Restores Neurocognitive Alterations. *Front. Behav. Neurosci.* 10
- BONNEAUD C., CHASTEL O., FEDERICI P., WESTERDAHL H., SORCI G. (2006) Complex *Mhc*-based mate choice in a wild passerine. *Proc. R. Soc. B.* 273(1590), 1111-1116
- BONTEMPI B., LAURENT-DEMIR C., DESTRADE C., JAFFARD R. (1999) Time-dependent reorganization of brain circuitry underlying long-term memory storage. *Nature* 400(6745), 671-675
- BÖRCHERS S., CARL J., SCHORMAIR K., *et al.* (2023) An appetite for aggressive behavior? Female rats, too, derive reward from winning aggressive interactions. *Transl Psychiatry* 13(1), 331
- BOTCHER N.A., FALCK J.E., THOMSON A.M., MERCER A. (2014) Distribution of interneurons in the CA2 region of the rat hippocampus. *Front. Neuroanat.* 8
- BOURKE C.H., NEIGH G.N. (2011) Behavioral effects of chronic adolescent stress are sustained and sexually dimorphic. *Hormones and Behavior* 60(1), 112-120
- BOYLE L.M., SHENG W., LEROY F., *et al.* (2024) The ventral CA2 region of the hippocampus and its differential contributions to social memory and social aggression.
- BRENNAN P.A. (2009) Outstanding issues surrounding vomeronasal mechanisms of pregnancy block and individual recognition in mice. *Behavioural Brain Research* 200(2), 287-294
- BRENNAN P.A., KEVERNE E.B. (1997) NEURAL MECHANISMS OF MAMMALIAN OLFACTORY LEARNING. *Progress in Neurobiology* 51(4), 457-481
- BRENNAN P.A., ZUFALL F. (2006) Pheromonal communication in vertebrates. *Nature* 444(7117), 308-315
- BROWN R.E., SINGH P.B., ROSER B. (1987) The Major Histocompatibility Complex and the chemosensory recognition of individuality in rats. *Physiology & Behavior* 40(1), 65-73
- BRUCE H.M. (1959) An Exteroceptive Block to Pregnancy in the Mouse. *Nature* 184(4680), 105-105
- BUCK L., AXEL R. (1991) A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65(1), 175-187
- BUETTNER R., SCHÖLMERICH J., BOLLHEIMER L.C. (2007) High-fat Diets: Modeling the Metabolic Disorders of Human Obesity in Rodents. *Obesity* 15(4), 798-808
- BURGOS-ROBLES A., KIMCHI E.Y., IZADMEHR E.M., *et al.* (2017) Amygdala inputs to prefrontal cortex guide behavior amid conflicting cues of reward and punishment. *Nat Neurosci* 20(6), 824-835

- BURKETT J.P., ANDARI E., JOHNSON Z.V., *et al.* (2016) Oxytocin-dependent consolation behavior in rodents. *Science* 351(6271), 375-378
- BUSNELLI M., SAULIÈRE A., MANNING M., *et al.* (2012) Functional Selective Oxytocin-derived Agonists Discriminate between Individual G Protein Family Subtypes. *Journal of Biological Chemistry* 287(6), 3617-3629
- BUSNELLI M., BULGHERONI E., MANNING M., KLEINAU G., CHINI B. (2013) Selective and Potent Agonists and Antagonists for Investigating the Role of Mouse Oxytocin Receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 346(2), 318-327
- BUSNELLI M., CHINI B. (2017) Molecular Basis of Oxytocin Receptor Signalling in the Brain: What We Know and What We Need to Know. In *Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin, Current Topics in Behavioral Neurosciences*. Cham, Springer International Publishing, pp 3-29
- BUSQUETS-GARCIA A., DESPREZ T., METNA-LAURENT M., *et al.* (2015) Dissecting the cannabinergic control of behavior: The *where* matters. *BioEssays* 37(11), 1215-1225
- BUSQUETS-GARCIA A., GOMIS-GONZÁLEZ M., SRIVASTAVA R.K., *et al.* (2016) Peripheral and central CB1 cannabinoid receptors control stress-induced impairment of memory consolidation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 113(35), 9904-9909
- BUTLER M.J., MACKEY-ALFONSO S.E., MASSA N., BASKIN K.K., BARRIENTOS R.M. (2023) Dietary fatty acids differentially impact phagocytosis, inflammatory gene expression, and mitochondrial respiration in microglial and neuronal cell models. *Front. Cell. Neurosci.* 17, 1227241
- BUYUKATA C., VUKALO M., XU T.J., KHORE M.A., REICHEL T.A.C. (2018) Impact of high sucrose diets on the discrimination of spatial and object memories with overlapping features. *Physiology & Behavior* 192, 127-133
- BUZSÁKI G. (2015) Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus* 25(10), 1073-1188
- CABALLERO A., THOMASES D.R., FLORES-BARRERA E., CASS D.K., TSENG K.Y. (2014) Emergence of GABAergic-dependent regulation of input-specific plasticity in the adult rat prefrontal cortex during adolescence. *Psychopharmacology* 231(8), 1789-1796
- CALCAGNOLI F., DE BOER S.F., BEIDERBECK D.I., *et al.* (2014) Local oxytocin expression and oxytocin receptor binding in the male rat brain is associated with aggressiveness. *Behavioural Brain Research* 261, 315-322
- CALVI E., QUASSOLO U., MASSAIA M., *et al.* (2020) The scent of emotions: A systematic review of human intra- and interspecific chemical communication of emotions. *Brain and Behavior* 10(5), e01585
- CAMPIONI M.R., XU M., MCGEHEE D.S. (2009) Stress-Induced Changes in Nucleus Accumbens Glutamate Synaptic Plasticity. *Journal of Neurophysiology* 101(6), 3192-3198
- CANNON W.B. (1915) Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage. D. Appleton and company
- CAPRIO M., FÈVE B., CLAËS A., *et al.* (2007) Pivotal role of the mineralocorticoid receptor in corticosteroid-induced adipogenesis. *FASEB j.* 21(9), 2185-2194
- CAPURSO A., PANZA F., SOLFRIZZI V., *et al.* (2004) Monounsaturated Fatty Acids and Neuroprotection. The Results of a Study of Cognitive Decline in Old Age. Is There a Case for this Treatment in Multiple Sclerosis? In *Early Indicators Early Treatments Neuroprotection in Multiple Sclerosis*. Milano, Springer Milan, pp 97-107
- CARR W.J., YEE L., GABLE D., MARASCO E. (1976) Olfactory recognition of conspecifics by domestic Norway rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 90(9), 821-828
- CARSON K.E., ALVAREZ J., MACKLEY J.Q., TRAVAGLI R.A., BROWNING K.N. (2023) Perinatal high-fat diet exposure alters oxytocin and corticotropin releasing factor inputs onto vagal neurocircuits controlling gastric motility. *The Journal of Physiology* 601(14), 2853-2875
- CARSTENS K.E., PHILLIPS M.L., POZZO-MILLER L., WEINBERG R.J., DUDEK S.M. (2016) Perineuronal Nets Suppress Plasticity of Excitatory Synapses on CA2 Pyramidal Neurons. *J. Neurosci.* 36(23), 6312-6320
- CARSTENS K.E., DUDEK S.M. (2019) Regulation of synaptic plasticity in hippocampal area CA2. *Current Opinion in Neurobiology* 54, 194-199
- CATTAUD V., BEZZINA C., REY C.C., *et al.* (2018) Early disruption of parvalbumin expression and perineuronal nets in the hippocampus of the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease can be rescued by enriched environment. *Neurobiology of Aging* 72, 147-158

- CAVE C.B., SQUIRE L.R. (1992) Intact verbal and nonverbal short-term memory following damage to the human hippocampus. *Hippocampus* 2(2), 151-163
- CHAKRABORTY P., DATTA S., MCEWEN B.S., CHATTARJI S. (2020) Corticosterone after acute stress prevents the delayed effects on the amygdala. *Neuropsychopharmacol.* 45(13), 2139-2146
- CHANG C.-H., GEAN P.-W. (2019) The Ventral Hippocampus Controls Stress-Provoked Impulsive Aggression through the Ventromedial Hypothalamus in Post-Weaning Social Isolation Mice. *Cell Reports* 28(5), 1195-1205.e3
- CHATTARJI S., TOMAR A., SUVRATHAN A., GHOSH S., RAHMAN M.M. (2015) Neighborhood matters: divergent patterns of stress-induced plasticity across the brain. *Nat Neurosci* 18(10), 1364-1375
- CHEETHAM S.A., THOM M.D., JURY F., *et al.* (2007) The Genetic Basis of Individual-Recognition Signals in the Mouse. *Current Biology* 17(20), 1771-1777
- CHEKE L.G., SIMONS J.S., CLAYTON N.S. (2016) Higher Body Mass Index is Associated with Episodic Memory Deficits in Young Adults. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 69(11), 2305-2316
- CHEN A.-X., YAN J.-J., ZHANG W., *et al.* (2020) Specific Hypothalamic Neurons Required for Sensing Conspecific Male Cues Relevant to Inter-male Aggression. *Neuron* 108(4), 763-774.e6
- CHEN S., HE L., HUANG A.J.Y., *et al.* (2020) A hypothalamic novelty signal modulates hippocampal memory. *Nature* 586(7828), 270-274
- CHEN Y., CHEN X., BASERDEM B., *et al.* (2022) High-throughput sequencing of single neuron projections reveals spatial organization in the olfactory cortex. *Cell* 185(22), 4117-4134.e28
- CHEN P., HONG W. (2018) Neural Circuit Mechanisms of Social Behavior. *Neuron* 98(1), 16-30
- CHEVALEYRE V., TAKAHASHI K.A., CASTILLO P.E. (2006) ENDOCANNABINOID-MEDIATED SYNAPTIC PLASTICITY IN THE CNS. *Annu. Rev. Neurosci.* 29(1), 37-76
- CHEVALEYRE V., SIEGELBAUM S.A. (2010) Strong CA2 Pyramidal Neuron Synapses Define a Powerful Disynaptic Cortico-Hippocampal Loop. *Neuron* 66(4), 560-572
- CHIANESE R., COCCURELLO R., VIGGIANO A., *et al.* (2018) Impact of Dietary Fats on Brain Functions. *CN* 16(7), 1059-1085
- CHIANG M.-C., HUANG A.J.Y., WINTZER M.E., OHSHIMA T., MCHUGH T.J. (2018) A role for CA3 in social recognition memory. *Behavioural Brain Research* 354, 22-30
- CHOOI Y.C., DING C., MAGKOS F. (2019) The epidemiology of obesity. *Metabolism* 92, 6-10
- CHUNCHAI T., THUNAPONG W., YASOM S., *et al.* (2018) Decreased microglial activation through gut-brain axis by prebiotics, probiotics, or synbiotics effectively restored cognitive function in obese-insulin resistant rats. *J Neuroinflammation* 15(1), 11
- CHUNG M., IMANAKA K., HUANG Z., *et al.* (2024) Conditional knockout of Shank3 in the ventral CA1 by quantitative in vivo genome-editing impairs social memory in mice. *Nat Commun* 15(1), 4531
- CIOCCHI S., PASSECKER J., MALAGON-VINA H., MIKUS N., KLAUSBERGER T. (2015) Selective information routing by ventral hippocampal CA1 projection neurons. *Science* 348(6234), 560-563
- CLAYTON N.S., BUSSEY T.J., DICKINSON A. (2003) Can animals recall the past and plan for the future? *Nat Rev Neurosci* 4(8), 685-691
- CLEMENS A.M., WANG H., BRECHT M. (2020) The lateral septum mediates kinship behavior in the rat. *Nat Commun* 11(1), 3161
- CLUTTON-BROCK T. (2009) Structure and function in mammalian societies. *Phil. Trans. R. Soc. B* 364(1533), 3229-3242
- COCCURELLO R., ROMANO A., GIACOVAZZO G., *et al.* (2018) Increased intake of energy-dense diet and negative energy balance in a mouse model of chronic psychosocial defeat. *Eur J Nutr* 57(4), 1485-1498
- COE C.L., MENDOZA S.P., SMOTHERMAN W.P., LEVINE S. (1978) Mother-infant attachment in the squirrel monkey: Adrenal response to separation. *Behavioral Biology* 22(2), 256-263

- COE C.L., FRANKLIN D., SMITH E.R., LEVINE S. (1982) Hormonal responses accompanying fear and agitation in the squirrel monkey. *Physiology & Behavior* 29(6), 1051-1057
- COHEN H., LIBERZON I., MATAR M.A. (2014) Translational Implications of Oxytocin-Mediated Social Buffering Following Immobilization Stress in Female Prairie Voles. *Biological Psychiatry* 76(4), 268-269
- COHEN S.J., STACKMAN R.W. (2015) Assessing rodent hippocampal involvement in the novel object recognition task. A review. *Behav Brain Res* 285, 105-117
- COPE E.C., WANG S.H., WATERS R.C., *et al.* (2023) Activation of the CA2-ventral CA1 pathway reverses social discrimination dysfunction in Shank3B knockout mice. *Nat Commun* 14(1), 1750
- CORDERO M.I., SANDI C. (2007) Stress amplifies memory for social hierarchy. *Front Neurosci.* 1(1), 175-184
- CORDNER Z.A., TAMASHIRO K.L.K. (2015) Effects of high-fat diet exposure on learning & memory. *Physiology & Behavior* 152, 363-371
- CORKIN S., AMARAL D.G., GONZÁLEZ R.G., JOHNSON K.A., HYMAN B.T. (1997) H. M.'s Medial Temporal Lobe Lesion: Findings from Magnetic Resonance Imaging. *J. Neurosci.* 17(10), 3964-3979
- COSTA A., RANI B., BASTIAANSEN T.F.S., *et al.* (2022) Diet Prevents Social Stress-Induced Maladaptive Neurobehavioural and Gut Microbiota Changes in a Histamine-Dependent Manner. *IJMS* 23(2), 862
- CÔTÉ M., MATIAS I., LEMIEUX I., *et al.* (2007) Circulating endocannabinoid levels, abdominal adiposity and related cardiometabolic risk factors in obese men. *Int J Obes* 31(4), 692-699
- CREWS F., HE J., HODGE C. (2007) Adolescent cortical development: A critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 86(2), 189-199
- CROCHEMORE C., LU J., WU Y., *et al.* (2005) Direct targeting of hippocampal neurons for apoptosis by glucocorticoids is reversible by mineralocorticoid receptor activation. *Mol Psychiatry* 10(8), 790-798
- CUI Z., GERFEN C.R., YOUNG W.S. (2013) Hypothalamic and other connections with dorsal CA2 area of the mouse hippocampus. *J of Comparative Neurology* 521(8), 1844-1866
- CUM M., SANTIAGO PÉREZ J.A., WANGIA E., *et al.* (2024) A systematic review and meta-analysis of how social memory is studied. *Sci Rep* 14(1), 2221
- CUSHMAN J.D., MALDONADO J., KWON E.E., *et al.* (2012) Juvenile neurogenesis makes essential contributions to adult brain structure and plays a sex-dependent role in fear memories. *Front. Behav. Neurosci.* 6
- CYMERBLIT-SABBA A., SMITH A.S., WILLIAMS AVRAM S.K., *et al.* (2020) Inducing Partner Preference in Mice by Chemogenetic Stimulation of CA2 Hippocampal Subfield. *Front. Mol. Neurosci.* 13, 61
- DALE H.H. (1906) On some physiological actions of ergot. *The Journal of Physiology* 34(3), 163-206
- D'ANIELLO B., SEMIN G.R., ALTERISIO A., ARIA M., SCANDURRA A. (2018) Interspecies transmission of emotional information via chemosignals: from humans to dogs (*Canis lupus familiaris*). *Anim Cogn* 21(1), 67-78
- DAVIDOW J.Y., FOERDE K., GALVÁN A., SHOHAMY D. (2016) An Upside to Reward Sensitivity: The Hippocampus Supports Enhanced Reinforcement Learning in Adolescence. *Neuron* 92(1), 93-99
- DAVIS J.A., PAUL J.R., YATES S.D., *et al.* (2021) Time-restricted feeding rescues high-fat-diet-induced hippocampal impairment. *iScience* 24(6), 102532
- DAVITZ J.R., MASON D.J. (1955) Socially facilitated reduction of a fear response in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 48(3), 149-151
- DE DREU C.K.W., GREER L.L., HANDGRAAF M.J.J., *et al.* (2010) The Neuropeptide Oxytocin Regulates Parochial Altruism in Intergroup Conflict Among Humans. *Science* 328(5984), 1408-1411
- DE JONG T.R., BEIDERBECK D.I., NEUMANN I.D. (2014) Measuring Virgin Female Aggression in the Female Intruder Test (FIT): Effects of Oxytocin, Estrous Cycle, and Anxiety. *PLoS ONE* 9(3), e91701
- DE KLOET E.R., OITZL M.S., JOËLS M. (1999) Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends in Neurosciences* 22(10), 422-426
- DE KLOET E.R., VAN ACKER S.A.B.E., SIBUG R.M., *et al.* (2000) Brain mineralocorticoid receptors and centrally regulated functions. *Kidney International* 57(4), 1329-1336

- DE LA ZERDA S.H., NETSER S., MAGALNIK H., *et al.* (2020) Social recognition in rats and mice requires integration of olfactory, somatosensory and auditory cues.
- DE LEÓN REYES N.S., SIERRA DÍAZ P., NOGUEIRA R., *et al.* (2023) Corticotropin-releasing hormone signaling from prefrontal cortex to lateral septum suppresses interaction with familiar mice. *Cell* 186(19), 4152-4171.e31
- DE LUCA S.N., ZIKO I., SOMINSKY L., *et al.* (2016) Early life overfeeding impairs spatial memory performance by reducing microglial sensitivity to learning. *J Neuroinflammation* 13(1), 112
- DE PAIVA I.H.R., DA SILVA R.S., MENDONÇA I.P., *et al.* (2023) Fructooligosaccharide (FOS) and Galactooligosaccharide (GOS) Improve Neuroinflammation and Cognition By Up-regulating IRS/PI3K/AKT Signaling Pathway in Diet-induced Obese Mice. *J Neuroimmune Pharmacol* 18(3), 427-447
- DE PAULA G.C., BRUNETTA H.S., ENGEL D.F., *et al.* (2021) Hippocampal Function Is Impaired by a Short-Term High-Fat Diet in Mice: Increased Blood–Brain Barrier Permeability and Neuroinflammation as Triggering Events. *Front. Neurosci.* 15, 734158
- DE SOUZA R.M., DE SOUZA L., MACHADO A.E., *et al.* (2019) Behavioural, metabolic and neurochemical effects of environmental enrichment in high-fat cholesterol-enriched diet-fed mice. *Behavioural Brain Research* 359, 648-656
- DE WAAL F.B.M., PRESTON S.D. (2017) Mammalian empathy: behavioural manifestations and neural basis. *Nat Rev Neurosci* 18(8), 498-509
- DÉCARIE-SPAIN L., HAYES A.M.R., LAUER L.T., KANOSKI S.E. (2024) The gut-brain axis and cognitive control: A role for the vagus nerve. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 156, 201-209
- DEL OLMO N., RUIZ-GAYO M. (2018) Influence of High-Fat Diets Consumed During the Juvenile Period on Hippocampal Morphology and Function. *Front. Cell. Neurosci.* 12, 439
- DEL RIO D., MORALES L., RUIZ-GAYO M., DEL OLMO N. (2016) Effect of high-fat diets on mood and learning performance in adolescent mice. *Behavioural Brain Research* 311, 167-172
- DELPECH J.-C., THOMAZEAU A., MADORE C., *et al.* (2015) Dietary n-3 PUFAs Deficiency Increases Vulnerability to Inflammation-Induced Spatial Memory Impairment. *Neuropsychopharmacol* 40(12), 2774-2787
- DENG X., GU L., SUI N., GUO J., LIANG J. (2019) Parvalbumin interneuron in the ventral hippocampus functions as a discriminator in social memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 116(33), 16583-16592
- DENVER R.J. (2009) Structural and Functional Evolution of Vertebrate Neuroendocrine Stress Systems. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1163(1), 1-16
- DERE E., HUSTON J.P., DE SOUZA SILVA M.A. (2005) Episodic-like memory in mice: simultaneous assessment of object, place and temporal order memory. *Brain Res Brain Res Protoc* 16(1-3), 10-19
- DESCHÊNES M., KURNIKOVA A., ELBAZ M., KLEINFELD D. (2016) Circuits in the Ventral Medulla That Phase-Lock Motoneurons for Coordinated Sniffing and Whisking. *Neural Plasticity* 2016, 1-9
- DESTREZ A., COSTES-THIRÉ M., VIART A.-S., *et al.* (2021) Male mice and cows perceive human emotional chemosignals: a preliminary study. *Anim Cogn* 24(6), 1205-1214
- DEVITO L.M., KONIGSBERG R., LYKKEN C., *et al.* (2009) Vasopressin 1b Receptor Knock-Out Impairs Memory for Temporal Order. *J. Neurosci.* 29(9), 2676-2683
- DHAKAR M.B., RICH M.E., RENO E.L., LEE H.-J., CALDWELL H.K. (2012) Heightened aggressive behavior in mice with lifelong versus postweaning knockout of the oxytocin receptor. *Hormones and Behavior* 62(1), 86-92
- DI CHIARA G., LODDO P., TANDA G. (1999) Reciprocal changes in prefrontal and limbic dopamine responsiveness to aversive and rewarding stimuli after chronic mild stress: implications for the psychobiology of depression. *Biological Psychiatry* 46(12), 1624-1633
- DI MARZO V. (2008) The endocannabinoid system in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia* 51(8), 1356-1367
- DIBENEDICTIS B.T., OLUGBEMI A.O., BAUM M.J., CHERRY J.A. (2015) DREADD-Induced Silencing of the Medial Olfactory Tubercle Disrupts the Preference of Female Mice for Opposite-Sex Chemosignals. *eneuro* 2(5), ENEURO.0078-15.2015
- DICKERSON B.C., EICHENBAUM H. (2010) The Episodic Memory System: Neurocircuitry and Disorders. *Neuropsychopharmacol* 35(1), 86-104

- DIETERICH A., SRIVASTAVA P., SHARIF A., *et al.* (2019) Chronic corticosterone administration induces negative valence and impairs positive valence behaviors in mice. *Transl Psychiatry* 9(1), 337
- DINGESS P.M., HARKNESS J.H., SLAKER M., *et al.* (2018) Consumption of a High-Fat Diet Alters Perineuronal Nets in the Prefrontal Cortex. *Neural Plasticity* 2018, 1-8
- DINGESS P.M., ZHANG Z., SORG B.A., FERRARIO C.R., BROWN T.E. (2020) Sex and region-specific effects of high fat diet on PNNs in obesity susceptible rats. *Physiology & Behavior* 222, 112963
- DIPATRIZIO N.V., ASTARITA G., SCHWARTZ G., LI X., PIOMELLI D. (2011) Endocannabinoid signal in the gut controls dietary fat intake. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108(31), 12904-12908
- DÖLEN G., DARVISHZADEH A., HUANG K.W., MALENKA R.C. (2013) Social reward requires coordinated activity of nucleus accumbens oxytocin and serotonin. *Nature* 501(7466), 179-184
- DOMÍNGUEZ S., REY C.C., THERREAU L., *et al.* (2019) Maturation of PNN and ErbB4 Signaling in Area CA2 during Adolescence Underlies the Emergence of PV Interneuron Plasticity and Social Memory. *Cell Reports* 29(5), 1099-1112.e4
- DONALDSON Z.R., YOUNG L.J. (2008) Oxytocin, Vasopressin, and the Neurogenetics of Sociality. *Science* 322(5903), 900-904
- DONEGAN M.L., STEFANINI F., MEIRA T., *et al.* (2020) Coding of social novelty in the hippocampal CA2 region and its disruption and rescue in a 22q11.2 microdeletion mouse model. *Nat Neurosci* 23(11), 1365-1375
- DONG Y., GREEN T., SAAL D., *et al.* (2006) CREB modulates excitability of nucleus accumbens neurons. *Nat Neurosci* 9(4), 475-477
- DONOHUE H.S., GABBOTT P.L.A., DAVIES H.A., *et al.* (2006) Chronic restraint stress induces changes in synapse morphology in stratum lacunosum-moleculare CA1 rat hippocampus: A stereological and three-dimensional ultrastructural study. *Neuroscience* 140(2), 597-606
- DONOVAN M., LIU Y., WANG Z. (2018) Anxiety-like behavior and neuropeptide receptor expression in male and female prairie voles: The effects of stress and social buffering. *Behavioural Brain Research* 342, 70-78
- DOUGLAS A.J. (2005) Vasopressin and oxytocin. In *Techniques in the Behavioral and Neural Sciences*. Elsevier, pp 205-229
- DROSTE S.K., DE GROOTE L., ATKINSON H.C., *et al.* (2008) Corticosterone Levels in the Brain Show a Distinct Ultradian Rhythm but a Delayed Response to Forced Swim Stress. *Endocrinology* 149(7), 3244-3253
- DUDEK S.M., ALEXANDER G.M., FARRIS S. (2016) Rediscovering area CA2: unique properties and functions. *Nat Rev Neurosci* 17(2), 89-102
- DUMON C., DIABIRA D., CHUDOTVOROVA I., *et al.* (2018) The adipocyte hormone leptin sets the emergence of hippocampal inhibition in mice. *eLife* 7, e36726
- DUMON C., BELAIDOUNI Y., DIABIRA D., *et al.* (2020) Leptin down-regulates KCC2 activity and controls chloride homeostasis in the neonatal rat hippocampus. *Mol Brain* 13(1), 151
- DUQUE-WILCKENS N., STEINMAN M.Q., BUSNELLI M., *et al.* (2018) Oxytocin Receptors in the Anteromedial Bed Nucleus of the Stria Terminalis Promote Stress-Induced Social Avoidance in Female California Mice. *Biological Psychiatry* 83(3), 203-213
- DUQUE-WILCKENS N., TORRES L.Y., YOKOYAMA S., *et al.* (2020) Extrahypothalamic oxytocin neurons drive stress-induced social vigilance and avoidance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 117(42), 26406-26413
- DUTTA S., SENGUPTA P. (2016) Men and mice: Relating their ages. *Life Sciences* 152, 244-248
- EACOTT M.J., NORMAN G. (2004) Integrated memory for object, place, and context in rats: a possible model of episodic-like memory? *J Neurosci* 24(8), 1948-1953
- EGASHIRA N., TANOUE A., MATSUDA T., *et al.* (2007) Impaired social interaction and reduced anxiety-related behavior in vasopressin V1a receptor knockout mice. *Behavioural Brain Research* 178(1), 123-127
- EGID K., BROWN J.L. (1989) The major histocompatibility complex and female mating preferences in mice. *Animal Behaviour* 38(3), 548-549

- EGO-STENGEL V., WILSON M.A. (2010) Disruption of ripple-associated hippocampal activity during rest impairs spatial learning in the rat. *Hippocampus* 20(1), 1-10
- EICHENBAUM H. (2000) A cortical–hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci* 1(1), 41-50
- EILANDER A., HARIKA R.K., ZOCK P.L. (2015) Intake and sources of dietary fatty acids in Europe: Are current population intakes of fats aligned with dietary recommendations? *Euro J Lipid Sci & Tech* 117(9), 1370-1377
- EISENBERGER N.I., MASTER S.L., INAGAKI T.K., *et al.* (2011) Attachment figures activate a safety signal-related neural region and reduce pain experience. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108(28), 11721-11726
- EKLUND A., EGID K., BROWN J.L. (1991) The major histocompatibility complex and mating preferences of male mice. *Animal Behaviour* 42(4), 693-694
- ENGELI S., BÖHNKE J., FELDPAUSCH M., *et al.* (2005) Activation of the Peripheral Endocannabinoid System in Human Obesity. *Diabetes* 54(10), 2838-2843
- ENGELMANN, EBNER, LANDGRAF, HOLSBOER, WOTJAK (1999) Emotional Stress Triggers Intrahypothalamic But Not Peripheral Release of Oxytocin in Male Rats. *J Neuroendocrinology* 11(11), 867-872
- ERION J.R., WOSISKI-KUHN M., DEY A., *et al.* (2014) Obesity Elicits Interleukin 1-Mediated Deficits in Hippocampal Synaptic Plasticity. *J. Neurosci.* 34(7), 2618-2631
- ESCALA P.A., LIMA C., MADEIRA DA SILVA J. (2009) The human olfactory mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 266(11), 1675-1680
- ESKELINEN M.H., NGANDU T., HELKALA E., *et al.* (2008) Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *Int J Geriatr Psychiatry* 23(7), 741-747
- EUDAVE D.M., BELOW M.N., FLANDREAU E.I. (2018) Effects of high fat or high sucrose diet on behavioral-response to social defeat stress in mice. *Neurobiology of Stress* 9, 1-8
- EVANS P.R., PARRA-BUENO P., SMIRNOV M.S., *et al.* (2018) RGS14 Restricts Plasticity in Hippocampal CA2 by Limiting Postsynaptic Calcium Signaling. *eNeuro* 5(3), ENEURO.0353-17.2018
- FADÓ R., MOLINS A., ROJAS R., CASALS N. (2022) Feeding the Brain: Effect of Nutrients on Cognition, Synaptic Function, and AMPA Receptors. *Nutrients* 14(19), 4137
- FADOOL D.A., TUCKER K., PEDARZANI P. (2011) Mitral Cells of the Olfactory Bulb Perform Metabolic Sensing and Are Disrupted by Obesity at the Level of the Kv1.3 Ion Channel. *PLoS ONE* 6(9), e24921
- FALKNER A.L., DOLLAR P., PERONA P., ANDERSON D.J., LIN D. (2014) Decoding Ventromedial Hypothalamic Neural Activity during Male Mouse Aggression. *J. Neurosci.* 34(17), 5971-5984
- FALKNER A.L., GROSENICK L., DAVIDSON T.J., DEISSEROTH K., LIN D. (2016) Hypothalamic control of male aggression-seeking behavior. *Nat Neurosci* 19(4), 596-604
- FALKNER A.L., WEI D., SONG A., *et al.* (2020) Hierarchical Representations of Aggression in a Hypothalamic-Midbrain Circuit. *Neuron* 106(4), 637-648.e6
- FAN R., HUA Y., SHEN J., XIAO R., MA W. (2022) Dietary fatty acids affect learning and memory ability via regulating inflammatory factors in obese mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 103, 108959
- FARDONE E., CELEN A.B., SCHREITER N.A., *et al.* (2019) Loss of odor-induced c-Fos expression of juxtglomerular activity following maintenance of mice on fatty diets. *J Bioenerg Biomembr* 51(1), 3-13
- FARR S.A., YAMADA K.A., BUTTERFIELD D.A., *et al.* (2008) Obesity and Hypertriglyceridemia Produce Cognitive Impairment. *Endocrinology* 149(5), 2628-2636
- FELIX-ORTIZ A.C., BURGOS-ROBLES A., BHAGAT N.D., LEPPLA C.A., TYE K.M. (2016) Bidirectional modulation of anxiety-related and social behaviors by amygdala projections to the medial prefrontal cortex. *Neuroscience* 321, 197-209
- FELIX-ORTIZ A.C., TYE K.M. (2014) Amygdala Inputs to the Ventral Hippocampus Bidirectionally Modulate Social Behavior. *J. Neurosci.* 34(2), 586-595
- FERACO A., ARMANI A., MAMMI C., *et al.* (2013) Role of mineralocorticoid receptor and renin–angiotensin–aldosterone system in adipocyte dysfunction and obesity. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 137, 99-106

- FERGUSON J.N., YOUNG L.J., HEARN E.F., *et al.* (2000) Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene. *Nat Genet* 25(3), 284-288
- FERGUSON J.N., ALDAG J.M., INSEL T.R., YOUNG L.J. (2001) Oxytocin in the Medial Amygdala is Essential for Social Recognition in the Mouse. *J. Neurosci.* 21(20), 8278-8285
- FERRERO D.M., MOELLER L.M., OSAKADA T., *et al.* (2013) A juvenile mouse pheromone inhibits sexual behaviour through the vomeronasal system. *Nature* 502(7471), 368-371
- FERRETTI V., MALTESE F., CONTARINI G., *et al.* (2019) Oxytocin Signaling in the Central Amygdala Modulates Emotion Discrimination in Mice. *Current Biology* 29(12), 1938-1953.e6
- FINGER B.C., DINAN T.G., CRYAN J.F. (2011) High-fat diet selectively protects against the effects of chronic social stress in the mouse. *Neuroscience* 192, 351-360
- FLEGAL K.M., KIT B.K., ORPANA H., GRAUBARD B.I. (2013) Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 309(1), 71
- FORSBERG L.A., DANNEWITZ J., PETERSSON E., GRAHN M. (2007) Influence of genetic dissimilarity in the reproductive success and mate choice of brown trout – females fishing for optimal MHC dissimilarity. *J of Evolutionary Biology* 20(5), 1859-1869
- FÖRSTER L.-J., VOGEL M., STEIN R., *et al.* (2023) Mental health in children and adolescents with overweight or obesity. *BMC Public Health* 23(1), 135
- FRANCIS H.M., STEVENSON R.J. (2011) Higher reported saturated fat and refined sugar intake is associated with reduced hippocampal-dependent memory and sensitivity to interoceptive signals. *Behavioral Neuroscience* 125(6), 943-955
- FRANKLAND P.W., BONTEMPI B., TALTON L.E., KACZMAREK L., SILVA A.J. (2004) The Involvement of the Anterior Cingulate Cortex in Remote Contextual Fear Memory. *Science* 304(5672), 881-883
- FRANKLIN T.B., SILVA B.A., PEROVA Z., *et al.* (2017) Prefrontal cortical control of a brainstem social behavior circuit. *Nat Neurosci* 20(2), 260-270
- FRAZIER K., KAMBAL A., ZALE E.A., *et al.* (2022) High-fat diet disrupts REG3γ and gut microbial rhythms promoting metabolic dysfunction. *Cell Host & Microbe* 30(6), 809-823.e6
- FREEMAN L.R., ZHANG L., NAIR A., *et al.* (2013) Obesity increases cerebrocortical reactive oxygen species and impairs brainfunction. *Free Radical Biology and Medicine* 56, 226-233
- FREEMAN L.R., HALEY-ZITLIN V., ROSENBERGER D.S., GRANHOLM A.-C. (2014) Damaging effects of a high-fat diet to the brain and cognition: A review of proposed mechanisms. *Nutritional Neuroscience* 17(6), 241-251
- FREEMAN-GALLANT C.R., MEGUERDICHIAN M., WHEELWRIGHT N.T., SOLLECITO S.V. (2003) Social pairing and female mating fidelity predicted by restriction fragment length polymorphism similarity at the major histocompatibility complex in a songbird. *Molecular Ecology* 12(11), 3077-3083
- FRIARD O., GAMBA M. (2016) BORIS : a free, versatile open-source event-logging software for video/audio coding and live observations. *Methods Ecol Evol* 7(11), 1325-1330
- FRITSCH K.L. (2015) The Science of Fatty Acids and Inflammation. *Advances in Nutrition* 6(3), 293S-301S
- FULTON S., DÉCARIE-SPAIN L., FIORAMONTI X., GUIARD B., NAKAJIMA S. (2022) The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 33(1), 18-35
- FU-MAN D., HONG-YU K., BIN-HONG D., DA-NA L., XIN-YANG Y. (2019) Associations of oxytocin with metabolic parameters in obese women of childbearing age. *Endokrynologia Polska* 70(5), 417-422
- GAGNON S.A., WASKOM M.L., BROWN T.I., WAGNER A.D. (2019) Stress Impairs Episodic Retrieval by Disrupting Hippocampal and Cortical Mechanisms of Remembering. *Cerebral Cortex* 29(7), 2947-2964
- GAHR C.L., BOEHM T., MILINSKI M. (2018) Female assortative mate choice functionally validates synthesized male odours of evolving stickleback river–lake ecotypes. *Biol. Lett.* 14(12), 20180730
- GALLER A., THÖNNES A., JOAS J., *et al.* (2024) Clinical characteristics and outcomes of children, adolescents and young adults with overweight or obesity and mental health disorders. *Int J Obes* 48(3), 423-432

- GAULT V.A., PORTER W.D., FLATT P.R., HÖLSCHER C. (2010) Actions of exendin-4 therapy on cognitive function and hippocampal synaptic plasticity in mice fed a high-fat diet. *Int J Obes* 34(8), 1341-1344
- GEE D.G., BATH K.G., JOHNSON C.M., *et al.* (2018) Neurocognitive Development of Motivated Behavior: Dynamic Changes across Childhood and Adolescence. *J. Neurosci.* 38(44), 9433-9445
- GERSTNER J.R., YIN J.C.P. (2010) Circadian rhythms and memory formation. *Nat Rev Neurosci* 11(8), 577-588
- GHETTI S., BUNGE S.A. (2012) Neural changes underlying the development of episodic memory during middle childhood. *Developmental Cognitive Neuroscience* 2(4), 381-395
- GHEUSI G., BLUTHÉ R.-M., GOODALL G., DANTZER R. (1994) Social and individual recognition in rodents: Methodological aspects and neurobiological bases. *Behavioural Processes* 33(1-2), 59-87
- GIEL K., TEUFEL M., JUNNE F., ZIPFEL S., SCHAG K. (2017) Food-Related Impulsivity in Obesity and Binge Eating Disorder—A Systematic Update of the Evidence. *Nutrients* 9(11), 1170
- GILBERT A.N., YAMAZAKI K., BEAUCHAMP G.K., THOMAS L. (1986) Olfactory discrimination of mouse strains (*Mus musculus*) and major histocompatibility types by humans (*Homo sapiens*). *Journal of Comparative Psychology* 100(3), 262-265
- GINIEIS R., HELBLING J.-C., BAKOYIANNIS I., *et al.* (2023) EFFECTS OF HIGH FAT DIET AND TIME RESTRICTED FEEDING ON CIRCADIAN GLUCOCORTICOID SIGNALLING IN THE HIPPOCAMPUS. *IBRO Neuroscience Reports* 15, S736-S737
- GIRARDEAU G., BENCHENANE K., WIENER S.I., BUZSÁKI G., ZUGARO M.B. (2009) Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nat Neurosci* 12(10), 1222-1223
- GLUSHCHAK K., FICARRO A., SCHOENFELD T.J. (2021) High-fat diet and acute stress have different effects on object preference tests in rats during adolescence and adulthood. *Behavioural Brain Research* 399, 112993
- GNEEZY A., FESSLER D.M.T. (2012) Conflict, sticks and carrots: war increases prosocial punishments and rewards. *Proc. R. Soc. B.* 279(1727), 219-223
- GOLDSTEIN D.S. (2021) Stress and the “extended” autonomic system. *Autonomic Neuroscience* 236, 102889
- GOMEZ-SANCHEZ E., GOMEZ-SANCHEZ C.E. (2014) The Multifaceted Mineralocorticoid Receptor. In *Comprehensive Physiology*, 1^{re} ed. Wiley, pp 965-994
- GRAF A., MURRAY S.H., ELTAHIR A., *et al.* (2023) Acute and long-term sex-dependent effects of social instability stress on anxiety-like and social behaviours in Wistar rats. *Behavioural Brain Research* 438, 114180
- GREENBERG G.D., LAMAN-MAHARG A., CAMPI K.L., *et al.* (2014) Sex differences in stress-induced social withdrawal: role of brain derived neurotrophic factor in the bed nucleus of the stria terminalis. *Front. Behav. Neurosci.* 7
- GREENWOOD C.E., WINOCUR G. (1990) Learning and memory impairment in rats fed a high saturated fat diet. *Behavioral and Neural Biology* 53(1), 74-87
- GRIEB Z.A., LEE S., STOEHR M.C., *et al.* (2024) Sex-dependent regulation of social avoidance by oxytocin signaling in the ventral tegmental area. *Behavioural Brain Research* 462, 114881
- GRIGGIO M., BIARD C., PENN D.J., HOI H. (2011) Female house sparrows « count on » male genes: experimental evidence for MHC-dependent mate preference in birds. *BMC Evol Biol* 11(1), 44
- GRIMAUD J., MURTHY V.N. (2018) How to monitor breathing in laboratory rodents: a review of the current methods. *Journal of Neurophysiology* 120(2), 624-632
- GRINEVICH V., LUDWIG M. (2021) The multiple faces of the oxytocin and vasopressin systems in the brain. *J Neuroendocrinology* 33(11), e13004
- GUNAYDIN L.A., GROSENICK L., FINKELSTEIN J.C., *et al.* (2014) Natural Neural Projection Dynamics Underlying Social Behavior. *Cell* 157(7), 1535-1551
- GUNSTAD J., PAUL R.H., COHEN R.A., TATE D.F., GORDON E. (2006) Obesity is associated with memory deficits in young and middle-aged adults. *Eat Weight Disord* 11(1), e15-e19
- GUNSTAD J., SPITZNAGEL M.B., PAUL R.H., *et al.* (2008) Body mass index and neuropsychological function in healthy children and adolescents. *Appetite* 50(2-3), 246-251

- GUSMÃO I.D., MONTEIRO B.M.M., CORNÉLIO G.O.S., *et al.* (2012) Odor-enriched environment rescues long-term social memory, but does not improve olfaction in social isolated adult mice. *Behavioural Brain Research* 228(2), 440-446
- GUZMÁN Y.F., TRONSON N.C., GUEDEA A., *et al.* (2009) Social modeling of conditioned fear in mice by non-fearful conspecifics. *Behavioural Brain Research* 201(1), 173-178
- GUZMÁN Y.F., TRONSON N.C., JOVASEVIC V., *et al.* (2013) Fear-enhancing effects of septal oxytocin receptors. *Nat Neurosci* 16(9), 1185-1187
- HAKE D.F., POWELL J., OLSEN R. (1969) CONDITIONED SUPPRESSION AS A SENSITIVE BASELINE FOR SOCIAL FACILITATION ¹. *J Exper Analysis Behavior* 12(5), 807-816
- HAMER M., BATTY G.D. (2019) Association of body mass index and waist-to-hip ratio with brain structure: UK Biobank study. *Neurology* 92(6)
- HAN J., KESNER P., METNA-LAURENT M., *et al.* (2012) Acute Cannabinoids Impair Working Memory through Astroglial CB1 Receptor Modulation of Hippocampal LTD. *Cell* 148(5), 1039-1050
- HANSSON A.C., CINTRA A., BELLUARDO N., *et al.* (2000) Gluco- and mineralocorticoid receptor-mediated regulation of neurotrophic factor gene expression in the dorsal hippocampus and the neocortex of the rat. *Eur J of Neuroscience* 12(8), 2918-2934
- HAO S., DEY A., YU X., STRANAHAN A.M. (2016) Dietary obesity reversibly induces synaptic stripping by microglia and impairs hippocampal plasticity. *Brain, Behavior, and Immunity* 51, 230-239
- HARDA Z., CHRÓSZCZ M., MISIOŁEK K., *et al.* (2022) Establishment of a social conditioned place preference paradigm for the study of social reward in female mice. *Sci Rep* 12(1), 11271
- HARIRI N., THIBAULT L. (2010) High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr. Res. Rev.* 23(2), 270-299
- HARRIS R.B.S., APOLZAN J.W. (2012) Changes in glucose tolerance and leptin responsiveness of rats offered a choice of lard, sucrose, and chow. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 302(11), R1327-R1339
- HARTANTO A., YONG J.C. (2018) Measurement matters: higher waist-to-hip ratio but not body mass index is associated with deficits in executive functions and episodic memory. *PeerJ* 6, e5624
- HARVEY J. (2007) Leptin: a diverse regulator of neuronal function. *Journal of Neurochemistry* 100(2), 307-313
- HARVEY J. (2022) Food for Thought: Leptin and Hippocampal Synaptic Function. *Front. Pharmacol.* 13, 882158
- HASHIKAWA K., HASHIKAWA Y., LISCHINSKY J., LIN D. (2018) The Neural Mechanisms of Sexually Dimorphic Aggressive Behaviors. *Trends in Genetics* 34(10), 755-776
- HASSAN S.I., BIGLER S., SIEGELBAUM S.A. (2023) Social odor discrimination and its enhancement by associative learning in the hippocampal CA2 region. *Neuron* 111(14), 2232-2246.e5
- HATTORI T., KANNO K., NAGASAWA M., *et al.* (2015) Impairment of interstrain social recognition during territorial aggressive behavior in oxytocin receptor-null mice. *Neuroscience Research* 90, 90-94
- HAYAKAWA T., MINEMURA T., ONODERA T., *et al.* (2018) Impact of MR on mature adipocytes in high-fat/high-sucrose diet-induced obesity. *Journal of Endocrinology* 239(1), 63-71
- HAYASHI R., KASAHARA Y., HIDEMA S., *et al.* (2020) Oxytocin Ameliorates Impaired Behaviors of High Fat Diet-Induced Obese Mice. *Front. Endocrinol.* 11, 379
- HAYES L.D. (2000) To nest communally or not to nest communally: a review of rodent communal nesting and nursing. *Animal Behaviour* 59(4), 677-688
- HE H., BOEHRINGER R., HUANG A.J.Y., *et al.* (2021) CA2 inhibition reduces the precision of hippocampal assembly reactivation. *Neuron* 109(22), 3674-3687.e7
- HE J., CREWS F.T. (2007) Neurogenesis decreases during brain maturation from adolescence to adulthood. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 86(2), 327-333
- HEBB D.O. (1949) The organization of behavior; a neuropsychological theory., *The organization of behavior; a neuropsychological theory.* Oxford, England, Wiley, pp xix, 335

- HEGOBURU C., TANG Y., NIU R., *et al.* (2024) Social buffering in rats reduces fear by oxytocin triggering sustained changes in central amygdala neuronal activity. *Nat Commun* 15(1), 2081
- HEINBOCKEL H., WAGNER A.D., SCHWABE L. (2024) Post-retrieval stress impairs subsequent memory depending on hippocampal memory trace reinstatement during reactivation. *Sci. Adv.* 10(18), eadm7504
- HELBLING J.-C., GINIEIS R., MORTESSAGNE P., *et al.* (2024) Time-restricted feeding prevents memory impairments induced by obesogenic diet consumption in mice, in part through hippocampal thyroid hormone signaling.
- HENKE K. (2010) A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. *Nat Rev Neurosci* 11(7), 523-532
- HENZE D.A., URBAN N.N., BARRIONUEVO G. (2000) The multifarious hippocampal mossy fiber pathway: a review. *Neuroscience* 98(3), 407-427
- HIRATA A., MAEDA N., HIUGE A., *et al.* (2009) Blockade of mineralocorticoid receptor reverses adipocyte dysfunction and insulin resistance in obese mice. *Cardiovascular Research* 84(1), 164-172
- HITTI F.L., SIEGELBAUM S.A. (2014) The hippocampal CA2 region is essential for social memory. *Nature* 508(7494), 88-92
- HOLLOWAY A.L., SCHAID M.D., LERNER T.N. (2023) Chronically dysregulated corticosterone impairs dopaminergic transmission in the dorsomedial striatum by sex-divergent mechanisms. *Neuropsychopharmacol.* 48(9), 1328-1337
- HOLLY E.N., MICZEK K.A. (2016) Ventral tegmental area dopamine revisited: effects of acute and repeated stress. *Psychopharmacology* 233(2), 163-186
- HONG W., KIM D.-W., ANDERSON D.J. (2014) Antagonistic Control of Social versus Repetitive Self-Grooming Behaviors by Separable Amygdala Neuronal Subsets. *Cell* 158(6), 1348-1361
- HORIAI M., OTSUKA A., HIDEMA S., *et al.* (2020) Targeting oxytocin receptor (Oxtr)-expressing neurons in the lateral septum to restore social novelty in autism spectrum disorder mouse models. *Sci Rep* 10(1), 22173
- HOSTETLER C.M., RYABININ A.E. (2013) The CRF system and social behavior: a review. *Front. Neurosci.* 7
- HRYHORCZUK C., DÉCARIE-SPAIN L., SHARMA S., *et al.* (2017) Saturated high-fat feeding independent of obesity alters hypothalamus-pituitary-adrenal axis function but not anxiety-like behaviour. *Psychoneuroendocrinology* 83, 142-149
- HSU T.M., KONANUR V.R., TAING L., *et al.* (2015) Effects of sucrose and high fructose corn syrup consumption on spatial memory function and hippocampal neuroinflammation in adolescent rats: Adolescent Sugar Intake Impairs Spatial Memory. *Hippocampus* 25(2), 227-239
- HU R.K., ZUO Y., LY T., *et al.* (2021) An amygdala-to-hypothalamus circuit for social reward. *Nat Neurosci* 24(6), 831-842
- HUANG W.-C., ZUCCA A., LEVY J., PAGE D.T. (2020) Social Behavior Is Modulated by Valence-Encoding mPFC-Amygdala Sub-circuitry. *Cell Reports* 32(2), 107899
- HUNG L.W., NEUNER S., POLEPALLI J.S., *et al.* (2017) Gating of social reward by oxytocin in the ventral tegmental area. *Science* 357(6358), 1406-1411
- HUNG Y.-C., WU Y.-J., CHIEN M.-E., *et al.* (2023) Loss of oxytocin receptors in hilar mossy cells impairs social discrimination. *Neurobiology of Disease* 187, 106311
- HURST J.L. (1987) Behavioural variation in wild house mice *Mus domesticus* Ratty: A quantitative assessment of female social organization. *Animal Behaviour* 35(6), 1846-1857
- HURST J.L., PAYNE C.E., NEVISON C.M., *et al.* (2001) Individual recognition in mice mediated by major urinary proteins. *Nature* 414(6864), 631-634
- HWANG L., WANG C., LI T., *et al.* (2010) Sex Differences in High-fat Diet-induced Obesity, Metabolic Alterations and Learning, and Synaptic Plasticity Deficits in Mice. *Obesity* 18(3), 463-469
- INADA K., TSUJIMOTO K., YOSHIDA M., NISHIMORI K., MIYAMICHI K. (2022) Oxytocin signaling in the posterior hypothalamus prevents hyperphagic obesity in mice. *eLife* 11, e75718
- INO D., TANAKA Y., HIBINO H., NISHIYAMA M. (2022) A fluorescent sensor for real-time measurement of extracellular oxytocin dynamics in the brain. *Nat Methods* 19(10), 1286-1294

- INSEL T.R., SHAPIRO L.E. (1992) Oxytocin receptor distribution reflects social organization in monogamous and polygamous voles. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89(13), 5981-5985
- ISHIKAWA A., NAKAMURA S. (2003) Convergence and Interaction of Hippocampal and Amygdalar Projections within the Prefrontal Cortex in the Rat. *J. Neurosci.* 23(31), 9987-9995
- ISHIZUKA N., COWAN W.M., AMARAL D.G. (1995) A quantitative analysis of the dendritic organization of pyramidal cells in the rat hippocampus. *J of Comparative Neurology* 362(1), 17-45
- JABARIN R., NETSER S., WAGNER S. (2022) Beyond the three-chamber test: toward a multimodal and objective assessment of social behavior in rodents. *Molecular Autism* 13(1), 41
- JACOB S., MCCLINTOCK M.K., ZELANO B., OBER C. (2002) Paternally inherited HLA alleles are associated with women's choice of male odor. *Nat Genet* 30(2), 175-179
- JANTHAKHIN Y., KINGTONG S., JUNTAPREMJIT S. (2022) Inhibition of glucocorticoid synthesis alleviates cognitive impairment in high-fat diet-induced obese mice. *Comprehensive Psychoneuroendocrinology* 10, 100130
- JARDAT P., DESTREZ A., DAMON F., *et al.* (2023) Horses discriminate human body odors between fear and joy contexts in a habituation-discrimination protocol. *Sci Rep* 13(1), 3285
- JAWOROWSKA A., BLACKHAM T., DAVIES I.G., STEVENSON L. (2013) Nutritional challenges and health implications of takeaway and fast food. *Nutr Rev* 71(5), 310-318
- JEON D., KIM S., CHETANA M., *et al.* (2010) Observational fear learning involves affective pain system and Cav1.2 Ca²⁺ channels in ACC. *Nat Neurosci* 13(4), 482-488
- JI D., WILSON M.A. (2007) Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nat Neurosci* 10(1), 100-107
- JIMENEZ J.C., BERRY J.E., LIM S.C., *et al.* (2020) Contextual fear memory retrieval by correlated ensembles of ventral CA1 neurons. *Nat Commun* 11(1), 3492
- JIRKOF P., BRATCHER N., MEDINA L., *et al.* (2020) The effect of group size, age and handling frequency on inter-male aggression in CD 1 mice. *Sci Rep* 10(1), 2253
- JOËLS M., KARST H., DERIJK R., DE KLOET E.R. (2008) The coming out of the brain mineralocorticoid receptor. *Trends in Neurosciences* 31(1), 1-7
- JOHN E.R., CHESLER P., BARTLETT F., VICTOR I. (1968) Observation Learning in Cats. *Science* 159(3822), 1489-1491
- JOHNSTON J.H., E.J. LINDEN D., B.M. VAN DEN BREE M. (2016) Combining Stress and Dopamine Based Models of Addiction: Towards a Psycho-Neuro-Endocrinological Theory of Addiction. *CDAR* 9(1), 61-74
- JOSELYN S.A., TONEGAWA S. (2020) Memory engrams: Recalling the past and imagining the future. *Science* 367(6473), eaaw4325
- JUREK B., NEUMANN I.D. (2018) The Oxytocin Receptor: From Intracellular Signaling to Behavior. *Physiological Reviews* 98(3), 1805-1908
- KALARCHIAN M.A., MARCUS M.D. (2012) Psychiatric comorbidity of childhood obesity. *International Review of Psychiatry* 24(3), 241-246
- KALMAN B.A., SPENCER R.L. (2002) Rapid Corticosteroid-Dependent Regulation of Mineralocorticoid Receptor Protein Expression in Rat Brain. *Endocrinology* 143(11), 4184-4195
- KANEKO K., YAMADA T., TSUKITA S., *et al.* (2009) Obesity alters circadian expressions of molecular clock genes in the brainstem. *Brain Research* 1263, 58-68
- KANOSKI S.E., HAYES M.R., GREENWALD H.S., *et al.* (2011) Hippocampal Leptin Signaling Reduces Food Intake and Modulates Food-Related Memory Processing. *Neuropsychopharmacol* 36(9), 1859-1870
- KANOSKI S.E., DAVIDSON T.L. (2010) Different patterns of memory impairments accompany short- and longer-term maintenance on a high-energy diet. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 36(2), 313-319
- KANOSKI S.E., DAVIDSON T.L. (2011) Western diet consumption and cognitive impairment: Links to hippocampal dysfunction and obesity. *Physiology & Behavior* 103(1), 59-68

- KANOSKI S.E., GRILL H.J. (2017) Hippocampus Contributions to Food Intake Control: Mnemonic, Neuroanatomical, and Endocrine Mechanisms. *Biological Psychiatry* 81(9), 748-756
- KARIMI S.A., SALEHI I., KOMAKI A., *et al.* (2013) Effect of high-fat diet and antioxidants on hippocampal long-term potentiation in rats: An in vivo study. *Brain Research* 1539, 1-6
- KARLSON P., LÜSCHER M. (1959) 'Pheromones': a New Term for a Class of Biologically Active Substances. *Nature* 183(4653), 55-56
- KARST H., BERGER S., ERDMANN G., SCHÜTZ G., JOËLS M. (2010) Metaplasticity of amygdalar responses to the stress hormone corticosterone. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107(32), 14449-14454
- KASSRAIAN P., BIGLER S.K., GILLY D.M., SHROTRI N., SIEGELBAUM S.A. (2023) A neural mechanism for discriminating social threat from social safety.
- KAVALIERS M., CHOLERIS E. (2011) Sociality, Pathogen Avoidance, and the Neuropeptides Oxytocin and Arginine Vasopressin. *Psychol Sci* 22(11), 1367-1374
- KAVALIERS M., COLWELL D.D. (1995a) Discrimination by female mice between the odours of parasitized and non-parasitized males. *Proc. R. Soc. Lond. B* 261(1360), 31-35
- KAVALIERS M., COLWELL D.D. (1995b) Odours of parasitized males induce aversive responses in female mice. *Animal Behaviour* 50(5), 1161-1169
- KEREM L., LAWSON E.A. (2021) The Effects of Oxytocin on Appetite Regulation, Food Intake and Metabolism in Humans. *IJMS* 22(14), 7737
- KESNER R.P., NOVAK J.M. (1982) Serial Position Curve in Rats: Role of the Dorsal Hippocampus. *Science* 218(4568), 173-175
- KEUM S., SHIN H.-S. (2019) Neural Basis of Observational Fear Learning: A Potential Model of Affective Empathy. *Neuron* 104(1), 78-86
- KEVERNE E.B., DE LA RIVA C. (1982) Pheromones in mice: reciprocal interaction between the nose and brain. *Nature* 296(5853), 148-150
- KHAN N.A., BAYM C.L., MONTI J.M., *et al.* (2015) Central Adiposity Is Negatively Associated with Hippocampal-Dependent Relational Memory among Overweight and Obese Children. *The Journal of Pediatrics* 166(2), 302-308.e1
- KHAZEN T., HATOUM O.A., FERREIRA G., MAROUN M. (2019) Acute exposure to a high-fat diet in juvenile male rats disrupts hippocampal-dependent memory and plasticity through glucocorticoids. *Sci Rep* 9(1), 12270
- KHAZEN T., NARATTIL N.R., FERREIRA G., MAROUN M. (2023) Hippocampal oxytocin is involved in spatial memory and synaptic plasticity deficits following acute high-fat diet intake in juvenile rats. *Cerebral Cortex* 33(7), 3934-3943
- KIM J., LEE S., FANG Y.-Y., *et al.* (2019) Rapid, biphasic CRF neuronal responses encode positive and negative valence. *Nat Neurosci* 22(4), 576-585
- KIM W.B., CHO J.-H. (2020) Encoding of contextual fear memory in hippocampal–amygdala circuit. *Nat Commun* 11(1), 1382
- KIM J.J., DIAMOND D.M. (2002) The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci* 3(6), 453-462
- KIMBALL B.A., OPIEKUN M., YAMAZAKI K., BEAUCHAMP G.K. (2014) Immunization alters body odor. *Physiology & Behavior* 128, 80-85
- KIMBALL B.A., WILSON D.A., WESSON D.W. (2016) Alterations of the volatile metabolome in mouse models of Alzheimer's disease. *Sci Rep* 6(1), 19495
- KIYOKAWA Y., HENNESSY M.B. (2018) Comparative studies of social buffering: A consideration of approaches, terminology, and pitfalls. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 86, 131-141
- KLEIN B., BAUTZE V., MAIER A., *et al.* (2015) Activation of the mouse odorant receptor 37 subsystem coincides with a reduction of novel environment-induced activity within the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Eur J of Neuroscience* 41(6), 793-801

- KLEIN C., JONAS W., IGGENA D., *et al.* (2016) Exercise prevents high-fat diet-induced impairment of flexible memory expression in the water maze and modulates adult hippocampal neurogenesis in mice. *Neurobiology of Learning and Memory* 131, 26-35
- KNOBLOCH H.S., CHARLET A., HOFFMANN L.C., *et al.* (2012) Evoked Axonal Oxytocin Release in the Central Amygdala Attenuates Fear Response. *Neuron* 73(3), 553-566
- KNOPMAN D., BOLAND L.L., MOSLEY T., *et al.* (2001) Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology* 56(1), 42-48
- KNUTSON K.L., SPIEGEL K., PENEV P., VAN CAUTER E. (2007) The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Medicine Reviews* 11(3), 163-178
- KO J. (2017) Neuroanatomical Substrates of Rodent Social Behavior: The Medial Prefrontal Cortex and Its Projection Patterns. *Front. Neural Circuits* 11, 41
- KOBAYAKAWA K., KOBAYAKAWA R., MATSUMOTO H., *et al.* (2007) Innate versus learned odour processing in the mouse olfactory bulb. *Nature* 450(7169), 503-508
- KOGAN J.H., FRANKLANDAND P.W., SILVA A.J. (2000) Long-term memory underlying hippocampus-dependent social recognition in mice. *Hippocampus* 10(1), 47-56
- KOHARA K., PIGNATELLI M., RIVEST A.J., *et al.* (2014) Cell type-specific genetic and optogenetic tools reveal hippocampal CA2 circuits. *Nat Neurosci* 17(2), 269-279
- KOHLER J., MEI J., BANNEKE S., *et al.* (2022) Assessing spatial learning and memory in mice: Classic radial maze versus a new animal-friendly automated radial maze allowing free access and not requiring food deprivation. *Front. Behav. Neurosci.* 16, 1013624
- KOHLI S., KING M.V., WILLIAMS S., *et al.* (2019) Oxytocin attenuates phencyclidine hyperactivity and increases social interaction and nucleus accumbens dopamine release in rats. *Neuropsychopharmacol* 44(2), 295-305
- KOHSAKA A., LAPOSKY A.D., RAMSEY K.M., *et al.* (2007) High-Fat Diet Disrupts Behavioral and Molecular Circadian Rhythms in Mice. *Cell Metabolism* 6(5), 414-421
- KONG E., LEE K.-H., DO J., KIM P., LEE D. (2023) Dynamic and stable hippocampal representations of social identity and reward expectation support associative social memory in male mice. *Nat Commun* 14(1), 2597
- KOSHIMIZU T., NAKAMURA K., EGASHIRA N., *et al.* (2012) Vasopressin V1a and V1b Receptors: From Molecules to Physiological Systems. *Physiological Reviews* 92(4), 1813-1864
- KOUTNY F., WEGHUBER D., BOLLOWS E., *et al.* (2020) Prevalence of prediabetes and type 2 diabetes in children with obesity and increased transaminases in European German-speaking countries. Analysis of the APV initiative. *Pediatric Obesity* 15(4), e12601
- KRACHT C.L., CHAPUT J.-P., MARTIN C.K., *et al.* (2019) Associations of Sleep with Food Cravings, Diet, and Obesity in Adolescence. *Nutrients* 11(12), 2899
- KRAEUTER A.-K., GUEST P.C., SARNYAI Z. (2019) The Y-Maze for Assessment of Spatial Working and Reference Memory in Mice. In *Pre-Clinical Models, Methods in Molecular Biology*. New York, NY, Springer New York, pp 105-111
- KREDLOW A.M., FENSTER R.J., LAURENT E.S., RESSLER K.J., PHELPS E.A. (2022) Prefrontal cortex, amygdala, and threat processing: implications for PTSD. *Neuropsychopharmacol.* 47(1), 247-259
- KRETZ O., SCHMID W., BERGER S., GASS P. (2001) The mineralocorticoid receptor expression in the mouse CNS is conserved during development: *Neuroreport* 12(6), 1133-1137
- KRISHNAN V., HAN M.-H., GRAHAM D.L., *et al.* (2007) Molecular Adaptations Underlying Susceptibility and Resistance to Social Defeat in Brain Reward Regions. *Cell* 131(2), 391-404
- KUMAR S., HULTMAN R., HUGHES D., *et al.* (2014) Prefrontal cortex reactivity underlies trait vulnerability to chronic social defeat stress. *Nat Commun* 5(1), 4537
- KUMAR S., KELLY A.S. (2017) Review of Childhood Obesity. *Mayo Clinic Proceedings* 92(2), 251-265
- KWIATKOWSKI C.C., AKAEZE H., NDLEBE I., *et al.* (2021) Quantitative standardization of resident mouse behavior for studies of aggression and social defeat. *Neuropsychopharmacol.* 46(9), 1584-1593

- LA FLEUR S.E., VANDERSCHUREN L.J.M.J., LUIJENDIJK M.C., *et al.* (2007) A reciprocal interaction between food-motivated behavior and diet-induced obesity. *Int J Obes* 31(8), 1286-1294
- LA FLEUR S.E., LUIJENDIJK M.C.M., VAN ROZEN A.J., KALSBECK A., ADAN R.A.H. (2011) A free-choice high-fat high-sugar diet induces glucose intolerance and insulin unresponsiveness to a glucose load not explained by obesity. *Int J Obes* 35(4), 595-604
- LABOUESSE M.A., LASSALLE O., RICETTO J., *et al.* (2017) Hypervulnerability of the adolescent prefrontal cortex to nutritional stress via reelin deficiency. *Mol Psychiatry* 22(7), 961-971
- LABROUSSE V.F., LEYROLLE Q., AMADIEU C., *et al.* (2018) Dietary omega-3 deficiency exacerbates inflammation and reveals spatial memory deficits in mice exposed to lipopolysaccharide during gestation. *Brain, Behavior, and Immunity* 73, 427-440
- LACROIX M.-C., CAILLOL M., DURIEUX D., *et al.* (2015) Long-Lasting Metabolic Imbalance Related to Obesity Alters Olfactory Tissue Homeostasis and Impairs Olfactory-Driven Behaviors. *CHEMSE* 40(8), 537-556
- LAHAM B.J., DIETHORN E.J., GOULD E. (2021) Newborn mice form lasting CA2-dependent memories of their mothers. *Cell Reports* 34(4), 108668
- LAHOUD N., MAROUN M. (2013) Oxytocinergic manipulations in corticolimbic circuit differentially affect fear acquisition and extinction. *Psychoneuroendocrinology* 38(10), 2184-2195
- LANDGRAF R., NEUMANN I.D. (2004) Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. *Frontiers in Neuroendocrinology* 25(3-4), 150-176
- LANGFORD D.J., CRAGER S.E., SHEHZAD Z., *et al.* (2006) Social Modulation of Pain as Evidence for Empathy in Mice. *Science* 312(5782), 1967-1970
- LARSEN B., LUNA B. (2018) Adolescence as a neurobiological critical period for the development of higher-order cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 94, 179-195
- LE THUC O., GARCÍA-CÁCERES C. (2024) Obesity-induced inflammation: connecting the periphery to the brain. *Nat Metab*
- LEE Y., FITZ S., JOHNSON P.L., SHEKHAR A. (2008) Repeated Stimulation of CRF Receptors in the BNST of Rats Selectively Induces Social but not Panic-Like Anxiety. *Neuropsychopharmacol* 33(11), 2586-2594
- LEE S.E., SIMONS S.B., HELDT S.A., *et al.* (2010) RGS14 is a natural suppressor of both synaptic plasticity in CA2 neurons and hippocampal-based learning and memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107(39), 16994-16998
- LEE H., KIM D.-W., REMEDIOS R., *et al.* (2014) Scalable control of mounting and attack by Esr1+ neurons in the ventromedial hypothalamus. *Nature* 509(7502), 627-632
- LEE E., RHIM I., LEE J.W., *et al.* (2016) Enhanced Neuronal Activity in the Medial Prefrontal Cortex during Social Approach Behavior. *Journal of Neuroscience* 36(26), 6926-6936
- LEE W., KHAN A., CURLEY J.P. (2017) Major urinary protein levels are associated with social status and context in mouse social hierarchies. *Proc. R. Soc. B.* 284(1863), 20171570
- LEE N.S., GOODWIN N.L., FREITAS K.E., BEERY A.K. (2019) Affiliation, Aggression, and Selectivity of Peer Relationships in Meadow and Prairie Voles. *Front. Behav. Neurosci.* 13, 52
- LEE C.R., CHEN A., TYE K.M. (2021) The neural circuitry of social homeostasis: Consequences of acute versus chronic social isolation. *Cell* 184(6), 1500-1516
- LEFFA D.D., VALVASSORI S.S., VARELA R.B., *et al.* (2015) Effects of palatable cafeteria diet on cognitive and noncognitive behaviors and brain neurotrophins' levels in mice. *Metab Brain Dis* 30(4), 1073-1082
- LEGER M., QUIEDEVILLE A., PAIZANIS E., *et al.* (2012) Environmental Enrichment Enhances Episodic-Like Memory in Association with a Modified Neuronal Activation Profile in Adult Mice. *PLoS ONE* 7(10), e48043
- LEGER M., QUIEDEVILLE A., BOUET V., *et al.* (2013) Object recognition test in mice. *Nat Protoc* 8(12), 2531-2537
- LEHMKUHL A.M., DIRR E.R., FLEMING S.M. (2014) Olfactory Assays for Mouse Models of Neurodegenerative Disease. *JoVE* n°90, 51804
- LEI Y., WANG D., BAI Y., *et al.* (2022) Leptin enhances social motivation and reverses chronic unpredictable stress-induced social anhedonia during adolescence. *Mol Psychiatry* 27(12), 4948-4958

- LEIGH S.-J., MORRIS M.J. (2020) Diet, inflammation and the gut microbiome: Mechanisms for obesity-associated cognitive impairment. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1866(6), 165767
- LEIN E.S., CALLAWAY E.M., ALBRIGHT T.D., GAGE F.H. (2005) Redefining the boundaries of the hippocampal CA2 subfield in the mouse using gene expression and 3-dimensional reconstruction. *J of Comparative Neurology* 485(1), 1-10
- LEINDERS-ZUFALL T., BRENNAN P., WIDMAYER P., *et al.* (2004) MHC Class I Peptides as Chemosensory Signals in the Vomeronasal Organ. *Science* 306(5698), 1033-1037
- LEITNER F.C., MELZER S., LÜTCKE H., *et al.* (2016) Spatially segregated feedforward and feedback neurons support differential odor processing in the lateral entorhinal cortex. *Nat Neurosci* 19(7), 935-944
- LEMOS J.C., WANAT M.J., SMITH J.S., *et al.* (2012) Severe stress switches CRF action in the nucleus accumbens from appetitive to aversive. *Nature* 490(7420), 402-406
- LENG G., LUDWIG M. (2016) Intranasal Oxytocin: Myths and Delusions. *Biological Psychiatry* 79(3), 243-250
- LEROY F., BRANN D.H., MEIRA T., SIEGELBAUM S.A. (2017) Input-Timing-Dependent Plasticity in the Hippocampal CA2 Region and Its Potential Role in Social Memory. *Neuron* 95(5), 1089-1102.e5
- LEROY F., PARK J., ASOK A., *et al.* (2018) A circuit from hippocampal CA2 to lateral septum disinhibits social aggression. *Nature* 564(7735), 213-218
- LEROY F., DE SOLIS C.A., BOYLE L.M., *et al.* (2022) Enkephalin release from VIP interneurons in the hippocampal CA2/3a region mediates heterosynaptic plasticity and social memory. *Mol Psychiatry* 27(6), 2879-2900
- LESBURGUÈRES E., GOBBO O.L., ALAUX-CANTIN S., *et al.* (2011) Early Tagging of Cortical Networks Is Required for the Formation of Enduring Associative Memory. *Science* 331(6019), 924-928
- LESER N., WAGNER S. (2015) The effects of acute social isolation on long-term social recognition memory. *Neurobiology of Learning and Memory* 124, 97-103
- LEVINSON M., KOLENDA J.P., ALEXANDROU G.J., *et al.* (2020) Context-dependent odor learning requires the anterior olfactory nucleus. *Behavioral Neuroscience* 134(4), 332-343
- LEYH J., WINTER K., REINICKE M., *et al.* (2021) Long-term diet-induced obesity does not lead to learning and memory impairment in adult mice. *PLoS ONE* 16(9), e0257921
- LI K., NAKAJIMA M., IBAÑEZ-TALLON I., HEINTZ N. (2016) A Cortical Circuit for Sexually Dimorphic Oxytocin-Dependent Anxiety Behaviors. *Cell* 167(1), 60-72.e11
- LI Y., MATHIS A., GREWE B.F., *et al.* (2017) Neuronal Representation of Social Information in the Medial Amygdala of Awake Behaving Mice. *Cell* 171(5), 1176-1190.e17
- LI Z., CHEN Z., FAN G., *et al.* (2018) Cell-Type-Specific Afferent Innervation of the Nucleus Accumbens Core and Shell. *Front. Neuroanat.* 12, 84
- LI L.-F., YUAN W., HE Z.-X., *et al.* (2019) Involvement of oxytocin and GABA in consolation behavior elicited by socially defeated individuals in mandarin voles. *Psychoneuroendocrinology* 103, 14-24
- LI J., WU H., LIU Y., YANG L. (2020) High fat diet induced obesity model using four strains of mice: Kunming, C57BL/6, BALB/c and ICR. *Exp. Anim.* 69(3), 326-335
- LI L., DURAND-DE CUTTOLI R., AUBRY A.V., *et al.* (2023) Social trauma engages lateral septum circuitry to occlude social reward. *Nature* 613(7945), 696-703
- LIANG B., ZHANG L., BARBERA G., *et al.* (2018) Distinct and Dynamic ON and OFF Neural Ensembles in the Prefrontal Cortex Code Social Exploration. *Neuron* 100(3), 700-714.e9
- LIBERLES S.D. (2014) Mammalian Pheromones. *Annu. Rev. Physiol.* 76(1), 151-175
- LICHTMAN A.H., DIMEN K.R., MARTIN B.R. (1995) Systemic or intrahippocampal cannabinoid administration impairs spatial memory in rats. *Psychopharmacology* 119(3), 282-290
- LIETZAU G., NYSTRÖM T., WANG Z., DARSALIA V., PATRONE C. (2020) Western Diet Accelerates the Impairment of Odor-Related Learning and Olfactory Memory in the Mouse. *ACS Chem. Neurosci.* 11(21), 3590-3602

- LIM K.Y., HONG W. (2023) Neural mechanisms of comforting: Prosocial touch and stress buffering. *Hormones and Behavior* 153, 105391
- LIN Y.-T., HSIEH T.-Y., TSAI T.-C., *et al.* (2018) Conditional Deletion of Hippocampal CA2/CA3a Oxytocin Receptors Impairs the Persistence of Long-Term Social Recognition Memory in Mice. *J. Neurosci.* 38(5), 1218-1231
- LIN Y.-T., HSU K.-S. (2018) Oxytocin receptor signaling in the hippocampus: Role in regulating neuronal excitability, network oscillatory activity, synaptic plasticity and social memory. *Progress in Neurobiology* 171, 1-14
- LISMAN J., COOPER K., SEHGAL M., SILVA A.J. (2018) Memory formation depends on both synapse-specific modifications of synaptic strength and cell-specific increases in excitability. *Nat Neurosci* 21(3), 309-314
- LISMAN J., MORRIS R. (2001) Why is the cortex a slow learner? *Nature* 411(6835), 248-249
- LISTON C., CICHON J.M., JEANNETEAU F., *et al.* (2013) Circadian glucocorticoid oscillations promote learning-dependent synapse formation and maintenance. *Nat Neurosci* 16(6), 698-705
- LITVIN Y., MURAKAMI G., PFAFF D.W. (2011) Effects of chronic social defeat on behavioral and neural correlates of sociality: Vasopressin, oxytocin and the vasopressinergic V1b receptor. *Physiology & Behavior* 103(3-4), 393-403
- LIU X., RAMIREZ S., PANG P.T., *et al.* (2012) Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall. *Nature* 484(7394), 381-385
- LIU C.M., SPAULDING M.O., REA J.J., NOBLE E.E., KANOSKI S.E. (2021) Oxytocin and Food Intake Control: Neural, Behavioral, and Signaling Mechanisms. *IJMS* 22(19), 10859
- LIU J.-J., EYRING K.W., KÖNIG G.M., KOSTENIS E., TSIEN R.W. (2022) Oxytocin-modulated ion channel ensemble controls depolarization, integration and burst firing in CA2 pyramidal neurons. *J. Neurosci.* , JN-RM-0921-22
- LIU Z., SUN W., NG Y.H., *et al.* (2024) The cortical amygdala consolidates a socially transmitted long-term memory. *Nature*
- LIZARBE B., SOARES A.F., LARSSON S., DUARTE J.M.N. (2019) Neurochemical Modifications in the Hippocampus, Cortex and Hypothalamus of Mice Exposed to Long-Term High-Fat Diet. *Front. Neurosci.* 12, 985
- LLORENS-MARTÍN M., JURADO-ARJONA J., AVILA J., HERNÁNDEZ F. (2015) Novel connection between newborn granule neurons and the hippocampal CA2 field. *Experimental Neurology* 263, 285-292
- LOISY M., BOUISSET G., LOPEZ S., *et al.* (2022) Sequential inhibitory plasticities in hippocampal area CA2 and social memory formation. *Neuron* 110(17), 2854-2866.e4
- LOPEZ DE ARMENTIA M., JANCIC D., OLIVARES R., *et al.* (2007) cAMP Response Element-Binding Protein-Mediated Gene Expression Increases the Intrinsic Excitability of CA1 Pyramidal Neurons. *J. Neurosci.* 27(50), 13909-13918
- LOPEZ-ROJAS J., DE SOLIS C.A., LEROY F., KANDEL E.R., SIEGELBAUM S.A. (2022) A direct lateral entorhinal cortex to hippocampal CA2 circuit conveys social information required for social memory. *Neuron* 110(9), 1559-1572.e4
- LÓPEZ-TABOADA I., GONZÁLEZ-PARDO H., CONEJO N.M. (2020) Western Diet: Implications for Brain Function and Behavior. *Front. Psychol.* 11, 564413
- LOPRINZI P.D., FRITH E. (2018) Obesity and episodic memory function. *J Physiol Sci* 68(4), 321-331
- LORENTE DE NÓ R. (1934) Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system. *Journal für Psychologie und Neurologie* 46, 113-177
- LOWES D.C., CHAMBERLIN L.A., KRETSGE L.N., *et al.* (2021) Ventral tegmental area GABA neurons mediate stress-induced blunted reward-seeking in mice. *Nat Commun* 12(1), 3539
- LU J., WU D., ZHENG Y., *et al.* (2011) Ursolic acid improves high fat diet-induced cognitive impairments by blocking endoplasmic reticulum stress and I κ B kinase β /nuclear factor- κ B-mediated inflammatory pathways in mice. *Brain, Behavior, and Immunity* 25(8), 1658-1667
- LUKAS M., BREDEWOLD R., NEUMANN I.D., VEENEMA A.H. (2010) Maternal separation interferes with developmental changes in brain vasopressin and oxytocin receptor binding in male rats. *Neuropharmacology* 58(1), 78-87
- LUKAS M., TOTH I., REBER S.O., *et al.* (2011) The Neuropeptide Oxytocin Facilitates Pro-Social Behavior and Prevents Social Avoidance in Rats and Mice. *Neuropsychopharmacol* 36(11), 2159-2168

- LUKAS M., TOTH I., VEENEMA A.H., NEUMANN I.D. (2013) Oxytocin mediates rodent social memory within the lateral septum and the medial amygdala depending on the relevance of the social stimulus: Male juvenile versus female adult conspecifics. *Psychoneuroendocrinology* 38(6), 916-926
- LUKSYS G., SANDI C. (2011) Neural mechanisms and computations underlying stress effects on learning and memory. *Current Opinion in Neurobiology* 21(3), 502-508
- LUO M., FEE M.S., KATZ L.C. (2003) Encoding Pheromonal Signals in the Accessory Olfactory Bulb of Behaving Mice. *Science* 299(5610), 1196-1201
- LUUK H., KOKS S., PLAAS M., *et al.* (2008) Distribution of Wfs1 protein in the central nervous system of the mouse and its relation to clinical symptoms of the Wolfram syndrome. *J of Comparative Neurology* 509(6), 642-660
- LUPIEN S.J., MCEWEN B.S., GUNNAR M.R., HEIM C. (2009) Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 10(6), 434-445
- LYNCH K.M., PAGE K.A., SHI Y., *et al.* (2021) The effect of body mass index on hippocampal morphology and memory performance in late childhood and adolescence. *Hippocampus* 31(2), 189-200
- MACKAY J.C., KENT P., JAMES J.S., CAYER C., MERALI Z. (2017) Ability of palatable food consumption to buffer against the short- and long-term behavioral consequences of social defeat exposure during juvenility in rats. *Physiology & Behavior* 177, 113-121
- MADUR L., INEICHEN C., BERGAMINI G., *et al.* (2023) Stress deficits in reward behaviour are associated with and replicated by dysregulated amygdala-nucleus accumbens pathway function in mice. *Commun Biol* 6(1), 422
- MAEJIMA Y., IWASAKI Y., YAMAHARA Y., *et al.* (2011) Peripheral oxytocin treatment ameliorates obesity by reducing food intake and visceral fat mass. *Aging* 3(12), 1169-1177
- MAEJIMA Y., SAKUMA K., SANTOSO P., *et al.* (2014) Oxytocinergic circuit from paraventricular and supraoptic nuclei to arcuate POMC neurons in hypothalamus. *FEBS Letters* 588(23), 4404-4412
- MALCHER-LOPES R., DI S., MARCHESELLI V.S., *et al.* (2006) Opposing Crosstalk between Leptin and Glucocorticoids Rapidly Modulates Synaptic Excitation via Endocannabinoid Release. *Journal of Neuroscience* 26(24), 6643-6650
- MAMMI C., MARZOLLA V., ARMANI A., *et al.* (2016) A novel combined glucocorticoid-mineralocorticoid receptor selective modulator markedly prevents weight gain and fat mass expansion in mice fed a high-fat diet. *Int J Obes* 40(6), 964-972
- MANIAM J., ANTONIADIS C.P., LE V., MORRIS M.J. (2016) A diet high in fat and sugar reverses anxiety-like behaviour induced by limited nesting in male rats: Impacts on hippocampal markers. *Psychoneuroendocrinology* 68, 202-209
- MANNING C.J., WAKELAND E.K., POTTS W.K. (1992) Communal nesting patterns in mice implicate MHC genes in kin recognition. *Nature* 360(6404), 581-583
- MARIC T., WOODSIDE B., LUHESHI G.N. (2014) The effects of dietary saturated fat on basal hypothalamic neuroinflammation in rats. *Brain, Behavior, and Immunity* 36, 35-45
- MARKOPOULOS F., ROKNI D., GIRE D.H., MURTHY V.N. (2012) Functional Properties of Cortical Feedback Projections to the Olfactory Bulb. *Neuron* 76(6), 1175-1188
- MAROUN M., SARUSSI-ELYAHU A., YASEEN A., HATOUM O.A., KRITMAN M. (2020) Sex-dimorphic role of prefrontal oxytocin receptors in social-induced facilitation of extinction in juvenile rats. *Transl Psychiatry* 10(1), 356
- MAROUN M., WAGNER S. (2016) Oxytocin and Memory of Emotional Stimuli: Some Dance to Remember, Some Dance to Forget. *Biological Psychiatry* 79(3), 203-212
- MAROUN M., AKIRAV I. (2008) Arousal and Stress Effects on Consolidation and Reconsolidation of Recognition Memory. *Neuropsychopharmacol* 33(2), 394-405
- MARTIN S.J., GRIMWOOD P.D., MORRIS R.G.M. (2000) Synaptic Plasticity and Memory: An Evaluation of the Hypothesis. *Annu. Rev. Neurosci.* 23(1), 649-711
- MARTIN A.A., DAVIDSON T.L. (2014) Human cognitive function and the obesogenic environment. *Physiology & Behavior* 136, 185-193
- MARTINEZ-MARCOS A. (2009) On the organization of olfactory and vomeronasal cortices. *Progress in Neurobiology* 87(1), 21-30

- MASSA F., MANCINI G., SCHMIDT H., *et al.* (2010) Alterations in the Hippocampal Endocannabinoid System in Diet-Induced Obese Mice. *J. Neurosci.* 30(18), 6273-6281
- MATSUSHITA H., LATT H.M., KOGA Y., NISHIKI T., MATSUI H. (2019) Oxytocin and Stress: Neural Mechanisms, Stress-Related Disorders, and Therapeutic Approaches. *Neuroscience* 417, 1-10
- MATTHEWS G.A., TYE K.M. (2019) Neural mechanisms of social homeostasis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1457(1), 5-25
- MAVIEL T., DURKIN T.P., MENZAGHI F., BONTEMPI B. (2004) Sites of Neocortical Reorganization Critical for Remote Spatial Memory. *Science* 305(5680), 96-99
- MAZIER W., SAUCISSE N., GATTA-CHERIFI B., COTA D. (2015) The Endocannabinoid System: Pivotal Orchestrator of Obesity and Metabolic Disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 26(10), 524-537
- MAZO C., NISSANT A., SAHA S., *et al.* (2022) Long-range GABAergic projections contribute to cortical feedback control of sensory processing. *Nat Commun* 13(1), 6879
- MCCANN K.E., LUSTBERG D.J., SHAUGHNESSY E.K., *et al.* (2021) Novel role for mineralocorticoid receptors in control of a neuronal phenotype. *Mol Psychiatry* 26(1), 350-364
- MCCLELLAND J.L., MCNAUGHTON B.L., O'REILLY R.C. (1995) Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: Insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychological Review* 102(3), 419-457
- MCHENRY J.A., OTIS J.M., ROSSI M.A., *et al.* (2017) Hormonal gain control of a medial preoptic area social reward circuit. *Nat Neurosci* 20(3), 449-458
- MCNAUGHTON B.L., NADEL L. (1990) Hebb-Marr networks and the neurobiological representation of action in space. *In Neuroscience and connectionist theory., Developments in connectionist theory.* Hillsdale, NJ, US, Lawrence Erlbaum Associates, Inc, pp 1-63
- MCNAY E.C., ONG C.T., MCCRIMMON R.J., *et al.* (2010) Hippocampal memory processes are modulated by insulin and high-fat-induced insulin resistance. *Neurobiology of Learning and Memory* 93(4), 546-553
- MEDINACELI QUINTELA R., BAUER J., WALLHORN L., *et al.* (2020) Dynamic Impairment of Olfactory Behavior and Signaling Mediated by an Olfactory Corticofugal System. *J. Neurosci.* 40(38), 7269-7285
- MEDINACELI QUINTELA R., BRUNERT D., ROTHERMEL M. (2022) Functional role of the anterior olfactory nucleus in sensory information processing. *Neuroforum* 28(3), 169-175
- MEIRA T., LEROY F., BUSS E.W., *et al.* (2018) A hippocampal circuit linking dorsal CA2 to ventral CA1 critical for social memory dynamics. *Nat Commun* 9(1), 4163
- MELO H.M., SANTOS L.E., FERREIRA S.T. (2019) Diet-Derived Fatty Acids, Brain Inflammation, and Mental Health. *Front. Neurosci.* 13, 265
- MENON R., GRUND T., ZOICAS I., *et al.* (2018) Oxytocin Signaling in the Lateral Septum Prevents Social Fear during Lactation. *Current Biology* 28(7), 1066-1078.e6
- MEREDITH M. (1998) Vomeronasal, Olfactory, Hormonal Convergence in the Brain: Cooperation or Coincidence? ^a. *Annals of the New York Academy of Sciences* 855(1), 349-361
- MESTRE Z.L., BISCHOFF-GRETHER A., EICHEN D.M., *et al.* (2017) Hippocampal atrophy and altered brain responses to pleasant tastes among obese compared with healthy weight children. *Int J Obes* 41(10), 1496-1502
- MEYER M.A.A., ANSTÖTZ M., REN L.Y., *et al.* (2020) Stress-related memories disrupt sociability and associated patterning of hippocampal activity: a role of hilar oxytocin receptor-positive interneurons. *Transl Psychiatry* 10(1), 428
- MIFSUD K.R., REUL J.M.H.M. (2016) Acute stress enhances heterodimerization and binding of corticosteroid receptors at glucocorticoid target genes in the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 113(40), 11336-11341
- MILANSKI M., DEGASPERI G., COOPE A., *et al.* (2009) Saturated Fatty Acids Produce an Inflammatory Response Predominantly through the Activation of TLR4 Signaling in Hypothalamus: Implications for the Pathogenesis of Obesity. *J. Neurosci.* 29(2), 359-370

- MILINSKI M., GRIFFITHS S., WEGNER K.M., *et al.* (2005) Mate choice decisions of stickleback females predictably modified by MHC peptide ligands. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102(12), 4414-4418
- MILLER A.A., SPENCER S.J. (2014) Obesity and neuroinflammation: A pathway to cognitive impairment. *Brain, Behavior, and Immunity* 42, 10-21
- MILNER B., CORKIN S., TEUBER H.-L. (1968) Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H.M. *Neuropsychologia* 6(3), 215-234
- MIRANDA J.M., CRUZ E., BESSIÈRES B., ALBERINI C.M. (2022) Hippocampal parvalbumin interneurons play a critical role in memory development. *Cell Reports* 41(7), 111643
- MITCHELL C.S., CAMPBELL E.J., FISHER S.D., *et al.* (2024) Optogenetic recruitment of hypothalamic corticotrophin-releasing-hormone (CRH) neurons reduces motivational drive. *Transl Psychiatry* 14(1), 8
- MITRE M., MARLIN B.J., SCHIAVO J.K., *et al.* (2016) A Distributed Network for Social Cognition Enriched for Oxytocin Receptors. *J. Neurosci.* 36(8), 2517-2535
- MOGHADDAM S.A.P., AMIRI P., SAIDPOUR A., *et al.* (2019) The prevalence of food addiction and its associations with plasma oxytocin level and anthropometric and dietary measurements in Iranian women with obesity. *Peptides* 122, 170151
- MOHAMMAD S., THIEMERMANN C. (2021) Role of Metabolic Endotoxemia in Systemic Inflammation and Potential Interventions. *Front. Immunol.* 11, 594150
- MOLAS S., FREELS T.G., ZHAO-SHEA R., *et al.* (2024) Dopamine control of social novelty preference is constrained by an interpeduncular-tegmentum circuit. *Nat Commun* 15(1), 2891
- MONCHO-BOGANI J., MARTINEZ-GARCIA F., NOVEJARQUE A., LANUZA E. (2005) Attraction to sexual pheromones and associated odorants in female mice involves activation of the reward system and basolateral amygdala. *Eur J of Neuroscience* 21(8), 2186-2198
- MONTAGRIN A., SAIOTE C., SCHILLER D. (2018) The social hippocampus. *Hippocampus* 28(9), 672-679
- MONTEIRO B.M.M., MOREIRA F.A., MASSENSINI A.R., MORAES M.F.D., PEREIRA G.S. (2014) Enriched environment increases neurogenesis and improves social memory persistence in socially isolated adult mice: Neurogenesis Supports Social Memory Persistence. *Hippocampus* 24(2), 239-248
- MORÈ L. (2006) Mouse Major Urinary Proteins Trigger Ovulation via the Vomeronasal Organ. *Chemical Senses* 31(5), 393-401
- MORELLINI F. (2013) Spatial memory tasks in rodents: what do they model? *Cell Tissue Res* 354(1), 273-286
- MORENA M., PATEL S., BAINS J.S., HILL M.N. (2016) Neurobiological Interactions Between Stress and the Endocannabinoid System. *Neuropsychopharmacol* 41(1), 80-102
- MORRIS R.G.M., GARRUD P., RAWLINS J.N.P., O'KEEFE J. (1982) Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 297(5868), 681-683
- MORRIS R.G.M. (1984) Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods* 11(1), 47-60
- MORRIS R.G.M. (2015) The Watermaze. *In The Maze Book, Neuromethods.* New York, NY, Springer New York, pp 73-92
- MORYS F., TREMBLAY C., RAHAYEL S., *et al.* (2024) Neural correlates of obesity across the lifespan. *Commun Biol* 7(1), 656
- MOSER M.-B., ROWLAND D.C., MOSER E.I. (2015) Place Cells, Grid Cells, and Memory. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7(2), a021808
- MOY S.S., NADLER J.J., PEREZ A., *et al.* (2004) Sociability and preference for social novelty in five inbred strains: an approach to assess autistic-like behavior in mice. *Genes Brain and Behavior* 3(5), 287-302
- MUCIGNAT-CARETTA C., CARETTA A., CAVAGGIONI A. (1995) Acceleration of puberty onset in female mice by male urinary proteins. *The Journal of Physiology* 486(2), 517-522
- MURRAY C.J.L., ARAVKIN A.Y., ZHENG P., *et al.* (2020) Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* 396(10258), 1223-1249

- MURRAY S., CHEN E.Y. (2019) Examining Adolescence as a Sensitive Period for High-Fat, High-Sugar Diet Exposure: A Systematic Review of the Animal Literature. *Front. Neurosci.* 13, 1108
- MURUGAN M., JANG H.J., PARK M., *et al.* (2017) Combined Social and Spatial Coding in a Descending Projection from the Prefrontal Cortex. *Cell* 171(7), 1663-1677.e16
- NABER P.A., LOPES DA SILVA F.H., WITTER M.P. (2001) Reciprocal connections between the entorhinal cortex and hippocampal fields CA1 and the subiculum are in register with the projections from CA1 to the subiculum. *Hippocampus* 11(2), 99-104
- NADEL L., SAMSONOVICH A., RYAN L., MOSCOVITCH M. (2000) Multiple trace theory of human memory: Computational, neuroimaging, and neuropsychological results. *Hippocampus* 10(4), 352-368
- NAKAJIMA M., GÖRLICH A., HEINTZ N. (2014) Oxytocin Modulates Female Sociosexual Behavior through a Specific Class of Prefrontal Cortical Interneurons. *Cell* 159(2), 295-305
- NAKAZAWA K., QUIRK M.C., CHITWOOD R.A., *et al.* (2002) Requirement for Hippocampal CA3 NMDA Receptors in Associative Memory Recall. *Science* 297(5579), 211-218
- NANEIX F., BAKOYIANNIS I., SANTOYO-ZEDILLO M., *et al.* (2021) Chemogenetic silencing of hippocampus and amygdala reveals a double dissociation in periadolescent obesogenic diet-induced memory alterations. *Neurobiology of Learning and Memory* 178, 107354
- NASRALLAH K., PISKOROWSKI R.A., CHEVALEYRE V. (2015) Inhibitory Plasticity Permits the Recruitment of CA2 Pyramidal Neurons by CA3. *eneuro* 2(4), ENEURO.0049-15.2015
- NASRALLAH K., PISKOROWSKI R.A., CHEVALEYRE V. (2017) Bi-directional interplay between proximal and distal inputs to CA2 pyramidal neurons. *Neurobiology of Learning and Memory* 138, 173-181
- NASRALLAH K., THERREAU L., ROBERT V., *et al.* (2019) Routing Hippocampal Information Flow through Parvalbumin Interneuron Plasticity in Area CA2. *Cell Reports* 27(1), 86-98.e3
- N'DIAYE M., DUCOURNEAU E.-G., BAKOYIANNIS I., *et al.* (2024) Obesogenic diet induces sex-specific alterations of contextual fear memory and associated hippocampal activity in mice. *Cerebral Cortex* 34(6), bhae254
- NEDERKOORN C., BRAET C., VAN EIJS Y., TANGHE A., JANSEN A. (2006) Why obese children cannot resist food: The role of impulsivity. *Eating Behaviors* 7(4), 315-322
- NETO J., JANTSCH J., RODRIGUES F., *et al.* (2023) Impact of cafeteria diet and n3 supplementation on the intestinal microbiota, fatty acids levels, neuroinflammatory markers and social memory in male rats. *Physiology & Behavior* 260, 114068
- NEUMANN, WIGGER, TORNER, HOLSBOER, LANDGRAF (2000) Brain Oxytocin Inhibits Basal and Stress-Induced Activity of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in Male and Female Rats: Partial Action Within the Paraventricular Nucleus. *J Neuroendocrinology* 12(3), 235-243
- NEVES G., COOKE S.F., BLISS T.V.P. (2008) Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nat Rev Neurosci* 9(1), 65-75
- NILSSON L., NILSSON E. (2009) Overweight and cognition. *Scandinavian J Psychology* 50(6), 660-667
- NISHIOKA T., ANSELMO-FRANCI J.A., LI P., CALLAHAN M.F., MORRIS M. (1998) Stress increases oxytocin release within the hypothalamic paraventricular nucleus. *Brain Research* 781(1-2), 57-61
- NOACK J., RICHTER K., LAUBE G., *et al.* (2010) Different importance of the volatile and non-volatile fractions of an olfactory signature for individual social recognition in rats versus mice and short-term versus long-term memory. *Neurobiology of Learning and Memory* 94(4), 568-575
- NOBLE E.E., HSU T.M., LIANG J., KANOSKI S.E. (2019) Early-life sugar consumption has long-term negative effects on memory function in male rats. *Nutritional Neuroscience* 22(4), 273-283
- NOBLE E.E., KANOSKI S.E. (2016) Early life exposure to obesogenic diets and learning and memory dysfunction. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 9, 7-14
- NYARADI A., FOSTER J.K., HICKLING S., *et al.* (2014) Prospective associations between dietary patterns and cognitive performance during adolescence. *Child Psychology Psychiatry* 55(9), 1017-1024

- OBITA G., ALKHATIB A. (2022) Disparities in the Prevalence of Childhood Obesity-Related Comorbidities: A Systematic Review. *Front. Public Health* 10, 923744
- OBOTI L., SOKOLOWSKI K. (2020) Gradual wiring of olfactory input to amygdala feedback circuits. *Sci Rep* 10(1), 5871
- O'BRIEN P.D., HINDER L.M., CALLAGHAN B.C., FELDMAN E.L. (2017) Neurological consequences of obesity. *The Lancet Neurology* 16(6), 465-477
- OETTL L.-L., RAVI N., SCHNEIDER M., *et al.* (2016) Oxytocin Enhances Social Recognition by Modulating Cortical Control of Early Olfactory Processing. *Neuron* 90(3), 609-621
- OKABE S., YOSHIDA M., TAKAYANAGI Y., ONAKA T. (2015) Activation of hypothalamic oxytocin neurons following tactile stimuli in rats. *Neuroscience Letters* 600, 22-27
- OKABE S., TAKAYANAGI Y., YOSHIDA M., ONAKA T. (2020) Gentle stroking stimuli induce affiliative responsiveness to humans in male rats. *Sci Rep* 10(1), 9135
- OKUNOGBE A., NUGENT R., SPENCER G., *et al.* (2022) Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. *BMJ Glob Health* 7(9), e009773
- OKUYAMA T., KITAMURA T., ROY D.S., ITOHARA S., TONEGAWA S. (2016) Ventral CA1 neurons store social memory. *Science* 353(6307), 1536-1541
- OLIVA A., FERNÁNDEZ-RUIZ A., BUZSÁKI G., BERÉNYI A. (2016) Role of Hippocampal CA2 Region in Triggering Sharp-Wave Ripples. *Neuron* 91(6), 1342-1355
- OLIVA A., FERNÁNDEZ-RUIZ A., LEROY F., SIEGELBAUM S.A. (2020) Hippocampal CA2 sharp-wave ripples reactivate and promote social memory. *Nature* 587(7833), 264-269
- OLIVEIRA V.E.D.M., LUKAS M., WOLF H.N., *et al.* (2021) Oxytocin and vasopressin within the ventral and dorsal lateral septum modulate aggression in female rats. *Nat Commun* 12(1), 2900
- OLSSON M., MADSEN T., NORDBY J., *et al.* (2003) Major histocompatibility complex and mate choice in sand lizards. *Proc. R. Soc. Lond. B* 270(suppl_2)
- OLSSON M.J., LUNDSTRÖM J.N., KIMBALL B.A., *et al.* (2014) The Scent of Disease: Human Body Odor Contains an Early Chemosensory Cue of Sickness. *Psychol Sci* 25(3), 817-823
- OLTON D.S., SAMUELSON R.J. (1976) Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 2(2), 97-116
- O'NEILL J.S., MAYWOOD E.S., CHESHAM J.E., TAKAHASHI J.S., HASTINGS M.H. (2008) cAMP-Dependent Signaling as a Core Component of the Mammalian Circadian Pacemaker. *Science* 320(5878), 949-953
- OPEL N., THALAMUTHU A., MILANESCHI Y., *et al.* (2021) Brain structural abnormalities in obesity: relation to age, genetic risk, and common psychiatric disorders: Evidence through univariate and multivariate mega-analysis including 6420 participants from the ENIGMA MDD working group. *Mol Psychiatry* 26(9), 4839-4852
- ORSINI C.A., KIM J.H., KNAPSKA E., MAREN S. (2011) Hippocampal and Prefrontal Projections to the Basal Amygdala Mediate Contextual Regulation of Fear after Extinction. *J. Neurosci.* 31(47), 17269-17277
- ORTIZ S., LATSKO M.S., FOUTY J.L., *et al.* (2019) Anterior Cingulate Cortex and Ventral Hippocampal Inputs to the Basolateral Amygdala Selectively Control Generalized Fear. *J. Neurosci.* 39(33), 6526-6539
- OSAKADA T., YAN R., JIANG Y., *et al.* (2024) A dedicated hypothalamic oxytocin circuit controls aversive social learning. *Nature*
- OTAZU G.H., CHAE H., DAVIS M.B., ALBEANU D.F. (2015) Cortical Feedback Decorrelates Olfactory Bulb Output in Awake Mice. *Neuron* 86(6), 1461-1477
- OTSUKA A., SHIUCHI T., CHIKAHISA S., SHIMIZU N., SÉI H. (2019) Sufficient intake of high-fat food attenuates stress-induced social avoidance behavior. *Life Sciences* 219, 219-230
- OTT I., SCOTT J.C. (1909) THE ACTION OF GLANDULAR EXTRACTS UPON THE CONTRACTIONS OF THE UTERUS. *Journal of Experimental Medicine* 11(2), 326-330
- OUCHI N., PARKER J.L., LUGUS J.J., WALSH K. (2011) Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 11(2), 85-97

- ØVERBY N.C., LÜDEMANN E., HØIGAARD R. (2013) Self-reported learning difficulties and dietary intake in Norwegian adolescents. *Scand J Public Health* 41(7), 754-760
- OWEN S.F., TUNCDEMIR S.N., BADER P.L., *et al.* (2013) Oxytocin enhances hippocampal spike transmission by modulating fast-spiking interneurons. *Nature* 500(7463), 458-462
- OYOLA M.G., HANDA R.J. (2017) Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress* 20(5), 476-494
- PADILLA-COREANO N., BOLKAN S.S., PIERCE G.M., *et al.* (2016) Direct Ventral Hippocampal-Prefrontal Input Is Required for Anxiety-Related Neural Activity and Behavior. *Neuron* 89(4), 857-866
- PAGANI J.H., ZHAO M., CUI Z., *et al.* (2015) Role of the vasopressin 1b receptor in rodent aggressive behavior and synaptic plasticity in hippocampal area CA2. *Mol Psychiatry* 20(4), 490-499
- PAN L., ZHENG L., WU X., *et al.* (2022) A short period of early life oxytocin treatment rescues social behavior dysfunction via suppression of hippocampal hyperactivity in male mice. *Mol Psychiatry* 27(10), 4157-4171
- PAN G., ZHAO B., ZHANG M., *et al.* (2024) Nucleus Accumbens Corticotropin-Releasing Hormone Neurons Projecting to the Bed Nucleus of the Stria Terminalis Promote Wakefulness and Positive Affective State. *Neurosci. Bull.*
- PAN W.-X., MCNAUGHTON N. (2004) The supramammillary area: its organization, functions and relationship to the hippocampus. *Progress in Neurobiology* 74(3), 127-166
- PANDIT R., MERCER J.G., OVERDUIN J., LA FLEUR S.E., ADAN R.A.H. (2012) Dietary Factors Affect Food Reward and Motivation to Eat. *Obes Facts* 5(2), 221-242
- PARK H.R., PARK M., CHOI J., *et al.* (2010) A high-fat diet impairs neurogenesis: Involvement of lipid peroxidation and brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience Letters* 482(3), 235-239
- PARK G., RYU C., KIM S., *et al.* (2021) Social isolation impairs the prefrontal-nucleus accumbens circuit subserving social recognition in mice. *Cell Reports* 35(6), 109104
- PARKES A.S., BRUCE H.M. (1962) PREGNANCY-BLOCK IN FEMALE MICE PLACED IN BOXES SOILED BY MALES. *Reproduction* 4(3), 303-308
- PARTHASARATHY K., BHALLA U.S. (2013) Laterality and Symmetry in Rat Olfactory Behavior and in Physiology of Olfactory Input. *J. Neurosci.* 33(13), 5750-5760
- PATHAN A.R., GAIKWAD A.B., VISWANAD B., RAMARAO P. (2008) Rosiglitazone attenuates the cognitive deficits induced by high fat diet feeding in rats. *European Journal of Pharmacology* 589(1-3), 176-179
- PATIL M.P., AHIRE J.J., PATIL U.K., BHUSHAN B., CHAUDHARI B.L. (2021) Effect of *Lactobacillus helveticus* CD6 on serum lipid profile and indicators of liver function in high-fat diet fed Swiss albino mice. *3 Biotech* 11(6), 266
- PATTERSON C.M., LESHAN R.L., JONES J.C., MYERS M.G. (2011) Molecular mapping of mouse brain regions innervated by leptin receptor-expressing cells. *Brain Research* 1378, 18-28
- PAULA A.B.R., DE COUTINHO MIRANDA D., NOGUEIRA F.T., DE LAURO CASTRUCCI A.M., ISOLDI M.C. (2020) Does a high-fat diet affect the circadian clock, or is it the other way around? A systematic review. *Nutrition Research* 84, 1-13
- PEARCE A.L., MACKAY E., CHERRY J.B.C., *et al.* (2019) Altered neural correlates of episodic memory in adolescents with severe obesity. *Developmental Cognitive Neuroscience* 40, 100727
- PEELE P., SALAZAR I., MIMMACK M., KEVERNE E.B., BRENNAN P.A. (2003) Low molecular weight constituents of male mouse urine mediate the pregnancy block effect and convey information about the identity of the mating male. *Eur J of Neuroscience* 18(3), 622-628
- PELKEY K.A., ASKALAN R., PAUL S., *et al.* (2002) Tyrosine Phosphatase STEP Is a Tonic Brake on Induction of Long-Term Potentiation. *Neuron* 34(1), 127-138
- PENA R.R., MEDEIROS D.D.C., GUARNIERI L.D.O., *et al.* (2017) Home-cage odors spatial cues elicit theta phase/gamma amplitude coupling between olfactory bulb and dorsal hippocampus. *Neuroscience* 363, 97-106
- PENFIELD W., MILNER B. (1958) Memory Deficit Produced by Bilateral Lesions in the Hippocampal Zone. *Arch Neuropsych* 79(5), 475

- PENG S., YANG X., MENG S., *et al.* (2024) Dual circuits originating from the ventral hippocampus independently facilitate affective empathy. *Cell Reports* 43(6), 114277
- PERIS J., MACFADYEN K., SMITH J.A., *et al.* (2017) Oxytocin receptors are expressed on dopamine and glutamate neurons in the mouse ventral tegmental area that project to nucleus accumbens and other mesolimbic targets. *J of Comparative Neurology* 525(5), 1094-1108
- PETRULIS A., ALVAREZ P., EICHENBAUM H. (2005) Neural correlates of social odor recognition and the representation of individual distinctive social odors within entorhinal cortex and ventral subiculum. *Neuroscience* 130(1), 259-274
- PHAM T.A., IMPEY S., STORM D.R., STRYKER M.P. (1999) CRE-Mediated Gene Transcription in Neocortical Neuronal Plasticity during the Developmental Critical Period. *Neuron* 22(1), 63-72
- PHILLIPS M.L., ROBINSON H.A., POZZO-MILLER L. (2019) Ventral hippocampal projections to the medial prefrontal cortex regulate social memory. *eLife* 8, e44182
- PIMPINELLA D., MASTRORILLI V., GIORGI C., *et al.* (2021) Septal cholinergic input to CA2 hippocampal region controls social novelty discrimination via nicotinic receptor-mediated disinhibition. *eLife* 10, e65580
- PINI R.T.B., FERREIRA DO VALES L.D.M., BRAGA COSTA T.M., ALMEIDA S.S. (2017) Effects of cafeteria diet and high fat diet intake on anxiety, learning and memory in adult male rats. *Nutritional Neuroscience* 20(7), 396-408
- PISANSKY M.T., HANSON L.R., GOTTESMAN I.I., GEWIRTZ J.C. (2017) Oxytocin enhances observational fear in mice. *Nat Commun* 8(1), 2102
- PISKOROWSKI R.A., CHEVALEYRE V. (2012) Synaptic integration by different dendritic compartments of hippocampal CA1 and CA2 pyramidal neurons. *Cell. Mol. Life Sci.* 69(1), 75-88
- PISKOROWSKI R.A., CHEVALEYRE V. (2013) Delta-Opioid Receptors Mediate Unique Plasticity onto Parvalbumin-Expressing Interneurons in Area CA2 of the Hippocampus. *J. Neurosci.* 33(36), 14567-14578
- PITTS M. (2018) Barnes Maze Procedure for Spatial Learning and Memory in Mice. *BIO-PROTOCOL* 8(5)
- PLESSOW F., MARENGI D.A., PERRY S.K., *et al.* (2018) Effects of Intranasal Oxytocin on the Blood Oxygenation Level-Dependent Signal in Food Motivation and Cognitive Control Pathways in Overweight and Obese Men. *Neuropsychopharmacol.* 43(3), 638-645
- POGGI G., BERGAMINI G., DULINSKAS R., *et al.* (2024) Engagement of basal amygdala-nucleus accumbens glutamate neurons in the processing of rewarding or aversive social stimuli. *Eur J of Neuroscience* 59(5), 996-1015
- POPIK P., VETULANI J., VAN REE J.M. (1992) Low doses of oxytocin facilitate social recognition in rats. *Psychopharmacology* 106(1), 71-74
- POPIK P., VETULANI J. (1991) Opposite action of oxytocin and its peptide antagonists on social memory in rats. *Neuropeptides* 18(1), 23-27
- POTTS W.K., MANNING C.J., WAKELAND E.K. (1991) Mating patterns in seminatural populations of mice influenced by MHC genotype. *Nature* 352(6336), 619-621
- POZZI D., RASILE M., CORRADINI I., MATTEOLI M. (2020) Environmental regulation of the chloride transporter KCC2: switching inflammation off to switch the GABA on? *Transl Psychiatry* 10(1), 349
- PRADA-DACASA P., URPI A., SÁNCHEZ-BENITO L., BIANCHI P., QUINTANA A. (2020) Measuring Breathing Patterns in Mice Using Whole-body Plethysmography. *BIO-PROTOCOL* 10(17)
- PREGUIÇA I., ALVES A., NUNES S., *et al.* (2020) Diet-induced rodent models of obesity-related metabolic disorders—A guide to a translational perspective. *Obesity Reviews* 21(12), e13081
- PULGARÓN E.R. (2013) Childhood Obesity: A Review of Increased Risk for Physical and Psychological Comorbidities. *Clinical Therapeutics* 35(1), A18-A32
- QI C.-C., WANG Q.-J., MA X., *et al.* (2018) Interaction of basolateral amygdala, ventral hippocampus and medial prefrontal cortex regulates the consolidation and extinction of social fear. *Behav Brain Funct* 14(1), 7
- QI Y., HERRMANN M.J., BELL L., *et al.* (2020) The mere physical presence of another person reduces human autonomic responses to aversive sounds. *Proc. R. Soc. B.* 287(1919), 20192241
- QIAN W., ZHU T., TANG B., *et al.* (2014) Decreased Circulating Levels of Oxytocin in Obesity and Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99(12), 4683-4689

- QIN H., FU L., JIAN T., *et al.* (2022) REM sleep-active hypothalamic neurons may contribute to hippocampal social-memory consolidation. *Neuron* 110(23), 4000-4014.e6
- RAAM T., MCAVOY K.M., BESNARD A., VEENEMA A.H., SAHAY A. (2017) Hippocampal oxytocin receptors are necessary for discrimination of social stimuli. *Nat Commun* 8(1), 2001
- RADZICKI D., MCCANN K.E., ALEXANDER G.M., DUDEK S.M. (2024) Hippocampal area CA2 activity supports social investigation following an acute social stress.
- RAGGENBASS M. (2001) Vasopressin- and oxytocin-induced activity in the central nervous system: electrophysiological studies using in-vitro systems. *Progress in Neurobiology* 64(3), 307-326
- RAGHURAMAN R., NAVAKKODE S., SAJIKUMAR S. (2023) Alteration of hippocampal CA2 plasticity and social memory in adult rats impacted by juvenile stress. *Hippocampus* 33(6), 745-758
- RAJAN R., CLEMENT J.P., BHALLA U.S. (2006) Rats Smell in Stereo. *Science* 311(5761), 666-670
- RAJI C.A., HO A.J., PARIKSHAK N.N., *et al.* (2010) Brain structure and obesity. *Human Brain Mapping* 31(3), 353-364
- RAMÍREZ-LUGO L., PEÑAS-RINCÓN A., ÁNGELES-DURÁN S., SOTRES-BAYON F. (2016) Choice Behavior Guided by Learned, But Not Innate, Taste Aversion Recruits the Orbitofrontal Cortex. *J. Neurosci.* 36(41), 10574-10583
- RAMSARAN A.I., WANG Y., GOLBABAIE A., *et al.* (2023) A shift in the mechanisms controlling hippocampal engram formation during brain maturation. *Science* 380(6644), 543-551
- RAMSEY L.A., HOLLOMAN F.M., LEE S.S., VENNIRO M. (2023) An operant social self-administration and choice model in mice. *Nat Protoc* 18(6), 1669-1686
- RANI B., SILVA-MARQUES B., LEURS R., *et al.* (2021) Short- and Long-Term Social Recognition Memory Are Differentially Modulated by Neuronal Histamine. *Biomolecules* 11(4), 555
- RAO R.P., ANILKUMAR S., MCEWEN B.S., CHATTARJI S. (2012) Glucocorticoids Protect Against the Delayed Behavioral and Cellular Effects of Acute Stress on the Amygdala. *Biological Psychiatry* 72(6), 466-475
- RAO R.P., VON HEIMENDAHL M., BAHR V., BRECHT M. (2019) Neuronal Responses to Conspecifics in the Ventral CA1. *Cell Reports* 27(12), 3460-3472.e3
- REGENBOGEN C., AXELSSON J., LASSELIN J., *et al.* (2017) Behavioral and neural correlates to multisensory detection of sick humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 114(24), 6400-6405
- REICHELT A.C., GIBSON G.D., ABBOTT K.N., HARE D.J. (2019) A high-fat high-sugar diet in adolescent rats impairs social memory and alters chemical markers characteristic of atypical neuroplasticity and parvalbumin interneuron depletion in the medial prefrontal cortex. *Food Funct.* 10(4), 1985-1998
- REICHELT A.C., LEMIEUX C.A., PRINCZ-LEBEL O., *et al.* (2021) Age-dependent and region-specific alteration of parvalbumin neurons, perineuronal nets and microglia in the mouse prefrontal cortex and hippocampus following obesogenic diet consumption. *Sci Rep* 11(1), 5593
- REILLY S.M., SALTIEL A.R. (2017) Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol* 13(11), 633-643
- REMPEL-CLOWER N.L., ZOLA S.M., SQUIRE L.R., AMARAL D.G. (1996) Three Cases of Enduring Memory Impairment after Bilateral Damage Limited to the Hippocampal Formation. *J. Neurosci.* 16(16), 5233-5255
- RENAULT J., GHEUSI G., AUBERT A. (2008) Changes in social exploration of a lipopolysaccharides-treated conspecific in mice: Role of environmental cues. *Brain, Behavior, and Immunity* 22(8), 1201-1207
- RESENDEZ S.L., NAMBOODIRI V.M.K., OTIS J.M., *et al.* (2020) Social Stimuli Induce Activation of Oxytocin Neurons Within the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus to Promote Social Behavior in Male Mice. *J. Neurosci.* 40(11), 2282-2295
- RESTIVO L., VETERE G., BONTEMPI B., AMMASSARI-TEULE M. (2009) The Formation of Recent and Remote Memory Is Associated with Time-Dependent Formation of Dendritic Spines in the Hippocampus and Anterior Cingulate Cortex. *Journal of Neuroscience* 29(25), 8206-8214
- REUL J.M.H.M., KLOET E.R.D. (1985) Two Receptor Systems for Corticosterone in Rat Brain: Microdistribution and Differential Occupation. *Endocrinology* 117(6), 2505-2511

- REY C.C., ROBERT V., BOUISSET G., *et al.* (2022) Altered inhibitory function in hippocampal CA2 contributes in social memory deficits in Alzheimer's mouse model. *iScience* 25(3), 103895
- RIBEIRO R., SILVA E.G., MOREIRA F.C., *et al.* (2023) Chronic hyperpalatable diet induces impairment of hippocampal-dependent memories and alters glutamatergic and fractalkine axis signaling. *Sci Rep* 13(1), 16358
- RIEGER N.S., VARELA J.A., NG A.J., *et al.* (2022) Insular cortex corticotropin-releasing factor integrates stress signaling with social affective behavior. *Neuropsychopharmacol.* 47(6), 1156-1168
- RIOULT-PEDOTTI M.-S., FRIEDMAN D., DONOGHUE J.P. (2000) Learning-Induced LTP in Neocortex. *Science* 290(5491), 533-536
- RIVERA P., LUQUE-ROJAS M.J., PASTOR A., *et al.* (2013) Diet-dependent modulation of hippocampal expression of endocannabinoid signaling-related proteins in cannabinoid antagonist-treated obese rats. *Eur J of Neuroscience* 37(1), 105-117
- RIVIÈRE S., SOUBEYRE V., JARRIAULT D., *et al.* (2016) High Fructose Diet inducing diabetes rapidly impacts olfactory epithelium and behavior in mice. *Sci Rep* 6(1), 34011
- ROBERTS S.C., GOSLING L.M., CARTER V., PETRIE M. (2008) MHC-correlated odour preferences in humans and the use of oral contraceptives. *Proc. R. Soc. B.* 275(1652), 2715-2722
- ROBERTSON D.H.L., BEYNON R.J., EVERSLED R.P. (1993) Extraction, characterization, and binding analysis of two pheromonally active ligands associated with major urinary protein of house mouse (*Mus musculus*). *Journal of Chemical Ecology* 19(7), 1405-1416
- ROGERS-CARTER M.M., DJERDJAJ A., CULP A.R., ELBAZ J.A., CHRISTIANSON J.P. (2018) Familiarity modulates social approach toward stressed conspecifics in female rats. *PLoS ONE* 13(10), e0200971
- ROKICKI J., KAUFMANN T., DE LANGE A.-M.G., *et al.* (2022) Oxytocin receptor expression patterns in the human brain across development. *Neuropsychopharmacol.* 47(8), 1550-1560
- ROMIEU I., DOSSUS L., BARQUERA S., *et al.* (2017) Energy balance and obesity: what are the main drivers? *Cancer Causes Control* 28(3), 247-258
- ROSENHAUER A.M., BEACH L.Q., JEFFRESS E.C., *et al.* (2019) Brain-derived neurotrophic factor signaling mitigates the impact of acute social stress. *Neuropharmacology* 148, 40-49
- ROSS H.E., YOUNG L.J. (2009) Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology* 30(4), 534-547
- ROTH B.L. (2016) DREADDs for Neuroscientists. *Neuron* 89(4), 683-694
- ROTHERMEL M., WACHOWIAK M. (2014) Functional imaging of cortical feedback projections to the olfactory bulb. *Front. Neural Circuits* 8
- RUIZ-AIZPURUA L., BUWALDA B., DE BOER S.F. (2013) Acute and lasting effects of single mineralocorticoid antagonism on offensive aggressive behaviour in rats. *Behavioural Processes* 98, 72-77
- RUSSELL G., LIGHTMAN S. (2019) The human stress response. *Nat Rev Endocrinol* 15(9), 525-534
- RYAN T.J., ROY D.S., PIGNATELLI M., ARONS A., TONEGAWA S. (2015) Engram cells retain memory under retrograde amnesia. *Science* 348(6238), 1007-1013
- SABIA S., KIVIMAKI M., SHIPLEY M.J., MARMOT M.G., SINGH-MANOUX A. (2009) Body mass index over the adult life course and cognition in late midlife: the Whitehall II Cohort Study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 89(2), 601-607
- SABINIEWICZ A., TARNOWSKA K., ŚWIĄTEK R., SOROKOWSKI P., LASKA M. (2020) Olfactory-based interspecific recognition of human emotions: Horses (*Equus ferus caballus*) can recognize fear and happiness body odour from humans (*Homo sapiens*). *Applied Animal Behaviour Science* 230, 105072
- SAIYASIT N., CHUNCHAI T., PRUS D., *et al.* (2020) Gut dysbiosis develops before metabolic disturbance and cognitive decline in high-fat diet-induced obese condition. *Nutrition* 69, 110576
- SAJDYK T.J., SCHOBER D.A., GEHLERT D.R., SHEKHAR A. (1999) Role of corticotropin-releasing factor and urocortin within the basolateral amygdala of rats in anxiety and panic responses. *Behavioural Brain Research* 100(1-2), 207-215

- SALA M., BRAIDA D., LENTINI D., *et al.* (2011) Pharmacologic Rescue of Impaired Cognitive Flexibility, Social Deficits, Increased Aggression, and Seizure Susceptibility in Oxytocin Receptor Null Mice: A Neurobehavioral Model of Autism. *Biological Psychiatry* 69(9), 875-882
- SAL-SARRIA S., LÓPEZ-TABOADA I., GONZÁLEZ-PARDO H., CONEJO N.M. (2024) A shift to a standard diet after exposure to a high-fat, high-sucrose diet from gestation to weaning restores brain metabolism and behavioral flexibility in adult rats. *Behavioural Brain Research* 467, 115020
- SANDI C., HALLER J. (2015) Stress and the social brain: behavioural effects and neurobiological mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 16(5), 290-304
- SANDOVAL-SALAZAR C., RAMÍREZ-EMILIANO J., TREJO-BAHENA A., OVIEDO-SOLÍS C.I., SOLÍS-ORTIZ M.S. (2016) A high-fat diet decreases GABA concentration in the frontal cortex and hippocampus of rats. *Biol Res* 49(1), 15
- SANTANA C.C.A., HILL J.O., AZEVEDO L.B., GUNNARSDOTTIR T., PRADO W.L. (2017) The association between obesity and academic performance in youth: a systematic review. *Obesity Reviews* 18(10), 1191-1199
- SANTOS T.B., WALLAU A.E., KRAMER-SOARES J.C., OLIVEIRA M.G.M. (2020) Functional interaction of ventral hippocampal CA1 region and prelimbic cortex contributes to the encoding of contextual fear association of stimuli separated in time. *Neurobiology of Learning and Memory* 171, 107216
- SARFERT K.S., KNABE M.L., GUNAWANSA N.S., BLYTHE S.N. (2019) Western-style diet induces object recognition deficits and alters complexity of dendritic arborization in the hippocampus and entorhinal cortex of male rats. *Nutritional Neuroscience* 22(5), 344-353
- SARTORIUS T., KETTERER C., KULLMANN S., *et al.* (2012) Monounsaturated Fatty Acids Prevent the Aversive Effects of Obesity on Locomotion, Brain Activity, and Sleep Behavior. *Diabetes* 61(7), 1669-1679
- SASAKI A., DE VEGA W.C., ST-CYR S., PAN P., MCGOWAN P.O. (2013) Perinatal high fat diet alters glucocorticoid signaling and anxiety behavior in adulthood. *Neuroscience* 240, 1-12
- SATO N., TAN L., TATE K., OKADA M. (2015) Rats demonstrate helping behavior toward a soaked conspecific. *Anim Cogn* 18(5), 1039-1047
- SATO M., NAKAI N., FUJIMA S., CHO K.Y., TAKUMI T. (2023) Social circuits and their dysfunction in autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry* 28(8), 3194-3206
- SATOH Y., ENDO S., NAKATA T., *et al.* (2011) ERK2 Contributes to the Control of Social Behaviors in Mice. *J. Neurosci.* 31(33), 11953-11967
- SAWCHENKO P., SWANSON L., VALE W. (1984) Corticotropin-releasing factor: co-expression within distinct subsets of oxytocin-, vasopressin-, and neurotensin-immunoreactive neurons in the hypothalamus of the male rat. *J. Neurosci.* 4(4), 1118-1129
- SCHEGGIA D., MANAGÒ F., MALTESE F., *et al.* (2020) Somatostatin interneurons in the prefrontal cortex control affective state discrimination in mice. *Nat Neurosci* 23(1), 47-60
- SCHEGGIA D., LA GRECA F., MALTESE F., *et al.* (2022) Reciprocal cortico-amygdala connections regulate prosocial and selfish choices in mice. *Nat Neurosci* 25(11), 1505-1518
- SCHWEINFURTH M.K. (2020) The social life of Norway rats (*Rattus norvegicus*). *eLife* 9, e54020
- SCHWENSOW N., EBERLE M., SOMMER S. (2008) Compatibility counts: MHC-associated mate choice in a wild promiscuous primate. *Proc. R. Soc. B.* 275(1634), 555-564
- SCOVILLE W.B., MILNER B. (1957) LOSS OF RECENT MEMORY AFTER BILATERAL HIPPOCAMPAL LESIONS. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 20(1), 11-21
- SCRIBNER J.L., VANCE E.A., PROTTER D.S.W., *et al.* (2020) A neuronal signature for monogamous reunion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 117(20), 11076-11084
- SEABROOK L.T., NAEF L., BAIMEL C., *et al.* (2023) Disinhibition of the orbitofrontal cortex biases decision-making in obesity. *Nat Neurosci* 26(1), 92-106
- SEMON R.W. (1911) Die Mneme als erhaltendes Prinzip im Wechsel des organischen Geschehens. *Engelmann*
- SGRITTA M., DOOLING S.W., BUFFINGTON S.A., *et al.* (2019) Mechanisms Underlying Microbial-Mediated Changes in Social Behavior in Mouse Models of Autism Spectrum Disorder. *Neuron* 101(2), 246-259.e6

- SHAMAY-TSOORY S.G., ABU-AKEL A. (2016) The Social Salience Hypothesis of Oxytocin. *Biological Psychiatry* 79(3), 194-202
- SHEMESH Y., FORKOSH O., MAHN M., *et al.* (2016) Ucn3 and CRF-R2 in the medial amygdala regulate complex social dynamics. *Nat Neurosci* 19(11), 1489-1496
- SHEPHERD G.M. (1972) Synaptic organization of the mammalian olfactory bulb. *Physiological Reviews* 52(4), 864-917
- SHERMAN H., GENZER Y., COHEN R., *et al.* (2012) Timed high-fat diet resets circadian metabolism and prevents obesity. *FASEB j.* 26(8), 3493-3502
- SHINOHARA Y., HOSOYA A., YAHAGI K., *et al.* (2012) Hippocampal CA3 and CA2 have distinct bilateral innervation patterns to CA1 in rodents. *Eur J of Neuroscience* 35(5), 702-710
- SHIPLEY M.T., ENNIS M., PUCHE A.C. (2003) The Olfactory System. *In Neuroscience in Medicine*. Totowa, NJ, Humana Press, pp 579-593
- SILK J.B. (2007) The adaptive value of sociality in mammalian groups. *Phil. Trans. R. Soc. B* 362(1480), 539-559
- SILVA A.J., KOGAN J.H., FRANKLAND P.W., KIDA S. (1998) CREB AND MEMORY. *Annu. Rev. Neurosci.* 21(1), 127-148
- SILVA B.A., MATTUCCI C., KRZYWKOWSKI P., *et al.* (2013) Independent hypothalamic circuits for social and predator fear. *Nat Neurosci* 16(12), 1731-1733
- SILVA M.V.F., LOURES C.D.M.G., ALVES L.C.V., *et al.* (2019) Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci* 26(1), 33
- SIMONS S.B., ESCOBEDO Y., YASUDA R., DUDEK S.M. (2009) Regional differences in hippocampal calcium handling provide a cellular mechanism for limiting plasticity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106(33), 14080-14084
- SIMONS S.B., CARUANA D.A., ZHAO M., DUDEK S.M. (2012) Caffeine-induced synaptic potentiation in hippocampal CA2 neurons. *Nat Neurosci* 15(1), 23-25
- SIMPSON J., KELLY J.P. (2011) The impact of environmental enrichment in laboratory rats—Behavioural and neurochemical aspects. *Behavioural Brain Research* 222(1), 246-264
- SIMS-ROBINSON C., BAKEMAN A., BRUNO E., *et al.* (2016) Dietary Reversal Ameliorates Short- and Long-Term Memory Deficits Induced by High-fat Diet Early in Life. *PLoS ONE* 11(9), e0163883
- SINGEWALD G.M., RJABOKON A., SINGEWALD N., EBNER K. (2011) The Modulatory Role of the Lateral Septum on Neuroendocrine and Behavioral Stress Responses. *Neuropsychopharmacol* 36(4), 793-804
- SINGH P.B., BROWN R.E., ROSER B. (1987) MHC antigens in urine as olfactory recognition cues. *Nature* 327(6118), 161-164
- SKINNER J.A., GARG M.L., DAYAS C.V., BURROWS T.L. (2019) Is weight status associated with peripheral levels of oxytocin? A pilot study in healthy women. *Physiology & Behavior* 212, 112684
- SKOWRONSKI A.A., SHAULSON E.D., LEIBEL R.L., LEDUC C.A. (2022) The postnatal leptin surge in mice is variable in both time and intensity and reflects nutritional status. *Int J Obes* 46(1), 39-49
- SMITH A.S., WILLIAMS AVRAM S.K., CYMERBLIT-SABBA A., SONG J., YOUNG W.S. (2016) Targeted activation of the hippocampal CA2 area strongly enhances social memory. *Mol Psychiatry* 21(8), 1137-1144
- SMITH A.S., WANG Z. (2014) Hypothalamic Oxytocin Mediates Social Buffering of the Stress Response. *Biological Psychiatry* 76(4), 281-288
- SNIDER K.H., SULLIVAN K.A., OBRIETAN K. (2018) Circadian Regulation of Hippocampal-Dependent Memory: Circuits, Synapses, and Molecular Mechanisms. *Neural Plasticity* 2018, 1-13
- SOBESKY J.L., BARRIENTOS R.M., DE MAY H.S., *et al.* (2014) High-fat diet consumption disrupts memory and primes elevations in hippocampal IL-1 β , an effect that can be prevented with dietary reversal or IL-1 receptor antagonism. *Brain, Behavior, and Immunity* 42, 22-32
- SOLFRIZZI V., PANZA F., TORRES F., *et al.* (1999) High monounsaturated fatty acids intake protects against age-related cognitive decline. *Neurology* 52(8), 1563-1563
- SOMERVILLE L.H. (2013) The Teenage Brain: Sensitivity to Social Evaluation. *Curr Dir Psychol Sci* 22(2), 121-127

- SON S., MANJILA S.B., NEWMASER K.T., *et al.* (2022) Whole-Brain Wiring Diagram of Oxytocin System in Adult Mice. *J. Neurosci.* 42(25), 5021-5033
- SORIA-GÓMEZ E., BELLOCCHIO L., REGUERO L., *et al.* (2014) The endocannabinoid system controls food intake via olfactory processes. *Nat Neurosci* 17(3), 407-415
- SOUBEYRE V., MERLE L., JARRIAULT D., *et al.* (2023) Dietary n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency alters olfactory mucosa sensitivity in young mice but has no impact on olfactory behavior. *Nutritional Neuroscience* 26(8), 706-719
- SPEAKMAN J.R. (2019) Use of high-fat diets to study rodent obesity as a model of human obesity. *Int J Obes* 43(8), 1491-1492
- SPEAKMAN J.R. (2020) Why does caloric restriction increase life and healthspan? The 'clean cupboards' hypothesis. *National Science Review* 7(7), 1153-1156
- SPEAR L.P. (2000) Neurobehavioral Changes in Adolescence. *Curr Dir Psychol Sci* 9(4), 111-114
- SPEAR L.P. (2013) Adolescent Neurodevelopment. *Journal of Adolescent Health* 52(2), S7-S13
- SPEHR M., SPEHR J., UKHANOV K., *et al.* (2006a) Signaling in the Chemosensory Systems: Parallel processing of social signals by the mammalian main and accessory olfactory systems. *Cell. Mol. Life Sci.* 63(13), 1476-1484
- SPEHR M., KELLIHER K.R., LI X.-H., *et al.* (2006b) Essential Role of the Main Olfactory System in Social Recognition of Major Histocompatibility Complex Peptide Ligands. *J. Neurosci.* 26(7), 1961-1970
- SPENCER S.J., KOROSI A., LAYÉ S., SHUKITT-HALE B., BARRIENTOS R.M. (2017) Food for thought: how nutrition impacts cognition and emotion. *npj Sci Food* 1(1), 7
- SPEKTER M.S., HALLSCHMID M. (2017) Current findings on the role of oxytocin in the regulation of food intake. *Physiology & Behavior* 176, 31-39
- SQUIRE L.R., ZOLA S.M. (1996) Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93(24), 13515-13522
- STAGKOURAKIS S., SPIGOLON G., WILLIAMS P., *et al.* (2018) A neural network for intermale aggression to establish social hierarchy. *Nat Neurosci* 21(6), 834-842
- STANTON M.E., PATTERSON J.M., LEVINE S. (1985) Social influences on conditioned cortisol secretion in the squirrel monkey. *Psychoneuroendocrinology* 10(2), 125-134
- STAUB E., VOLLHARDT J. (2008) Altruism born of suffering: The roots of caring and helping after victimization and other trauma. *American Journal of Orthopsychiatry* 78(3), 267-280
- STEINMAN M.Q., DUQUE-WILCKENS N., GREENBERG G.D., *et al.* (2016) Sex-Specific Effects of Stress on Oxytocin Neurons Correspond With Responses to Intranasal Oxytocin. *Biological Psychiatry* 80(5), 406-414
- STEINMAN M.Q., DUQUE-WILCKENS N., TRAINOR B.C. (2019) Complementary Neural Circuits for Divergent Effects of Oxytocin: Social Approach Versus Social Anxiety. *Biological Psychiatry* 85(10), 792-801
- STERLEY T.-L., BAIMOUKHAMETOVA D., FÜZESI T., *et al.* (2018) Social transmission and buffering of synaptic changes after stress. *Nat Neurosci* 21(3), 393-403
- STEVENSON E.L., CALDWELL H.K. (2012) The vasopressin 1b receptor and the neural regulation of social behavior. *Hormones and Behavior* 61(3), 277-282
- STEVENSON E.L., CALDWELL H.K. (2014) Lesions to the CA 2 region of the hippocampus impair social memory in mice. *Eur J of Neuroscience* 40(9), 3294-3301
- STRANAHAN Alexis M., ARUMUGAM T.V., CUTLER R.G., *et al.* (2008a) Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on new and mature neurons. *Nat Neurosci* 11(3), 309-317
- STRANAHAN Alexis M., NORMAN E.D., LEE K., *et al.* (2008b) Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats. *Hippocampus* 18(11), 1085-1088
- STRANAHAN A.M., CUTLER R.G., BUTTON C., TELLJOHANN R., MATTSON M.P. (2011) Diet-induced elevations in serum cholesterol are associated with alterations in hippocampal lipid metabolism and increased oxidative stress. *Journal of Neurochemistry* 118(4), 611-615

- SUENAGA T., ICHITANI Y. (2008) Effects of hippocampal administration of a cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 on spontaneous object and place recognition in rats. *Behavioural Brain Research* 190(2), 248-252
- SUKHAREVA E.V. (2021) The role of the corticotropin-releasing hormone and its receptors in the regulation of stress response. *Vestn. VOGIS* 25(2), 216-223
- SUN Q., SRINIVAS K.V., SOTAYO A., SIEGELBAUM S.A. (2014) Dendritic Na⁺ spikes enable cortical input to drive action potential output from hippocampal CA2 pyramidal neurons. *eLife* 3, e04551
- SUN Q., LI X., LI A., *et al.* (2020) Ventral Hippocampal-Prefrontal Interaction Affects Social Behavior via Parvalbumin Positive Neurons in the Medial Prefrontal Cortex. *iScience* 23(3), 100894
- SZULC P., AMRI E.Z., VARENNES A., *et al.* (2016) High serum oxytocin is associated with metabolic syndrome in older men – The MINOS study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 122, 17-27
- TAKASE K., TSUNEOKA Y., ODA S., KURODA M., FUNATO H. (2016) High-fat diet feeding alters olfactory-, social-, and reward-related behaviors of mice independent of obesity. *Obesity* 24(4), 886-894
- TALLEY E.M., SOLÓRZANO G., LEI Q., KIM D., BAYLISS D.A. (2001) CNS Distribution of Members of the Two-Pore-Domain (KCNK) Potassium Channel Family. *J. Neurosci.* 21(19), 7491-7505
- TAN Y., SINGHAL S.M., HARDEN S.W., *et al.* (2019) Oxytocin Receptors Are Expressed by Glutamatergic Prefrontal Cortical Neurons That Selectively Modulate Social Recognition. *J. Neurosci.* 39(17), 3249-3263
- TAN B.L., NORHAIZAN M.E. (2019) Effect of High-Fat Diets on Oxidative Stress, Cellular Inflammatory Response and Cognitive Function. *Nutrients* 11(11), 2579
- TANG Y., BENUSIGLIO D., LEFEVRE A., *et al.* (2020) Social touch promotes interfemale communication via activation of parvocellular oxytocin neurons. *Nat Neurosci* 23(9), 1125-1137
- TANG W., JADHAV S.P. (2019) Sharp-wave ripples as a signature of hippocampal-prefrontal reactivation for memory during sleep and waking states. *Neurobiology of Learning and Memory* 160, 11-20
- TANIMIZU T., KENNEY J.W., OKANO E., *et al.* (2017) Functional Connectivity of Multiple Brain Regions Required for the Consolidation of Social Recognition Memory. *J. Neurosci.* 37(15), 4103-4116
- TAO K., CHUNG M., WATARAI A., *et al.* (2022) Disrupted social memory ensembles in the ventral hippocampus underlie social amnesia in autism-associated Shank3 mutant mice. *Mol Psychiatry* 27(4), 2095-2105
- TER HORST J.P., VAN DER MARK M., KENTROP J., *et al.* (2014) Deletion of the forebrain mineralocorticoid receptor impairs social discrimination and decision-making in male, but not in female mice. *Front. Behav. Neurosci.* 8
- THALER J.P., YI C.-X., SCHUR E.A., *et al.* (2012) Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J. Clin. Invest.* 122(1), 153-162
- The GBD 2015 Obesity Collaborators (2017) Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 377(1), 13-27
- THIEBAUD N., JOHNSON M.C., BUTLER J.L., *et al.* (2014) Hyperlipidemic Diet Causes Loss of Olfactory Sensory Neurons, Reduces Olfactory Discrimination, and Disrupts Odor-Reversal Learning. *J. Neurosci.* 34(20), 6970-6984
- THIRTAMARA RAJAMANI K., BARBIER M., LEFEVRE A., *et al.* (2023) Oxytocin activity in the paraventricular and supramammillary nuclei of the hypothalamus is essential for social recognition memory in rats. *Mol Psychiatry*
- THOMAS E.A., BECHTELL J.L., VESTAL B.E., *et al.* (2013) Eating-related behaviors and appetite during energy imbalance in obese-prone and obese-resistant individuals. *Appetite* 65, 96-102
- TINBERGEN N. (1963) On aims and methods of Ethology. *Zeitschrift für Tierpsychologie* 20(4), 410-433
- TIRELLI E., LAVIOLA G., ADRIANI W. (2003) Ontogenesis of behavioral sensitization and conditioned place preference induced by psychostimulants in laboratory rodents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 27(1-2), 163-178
- TIRKO N.N., EYRING K.W., CARCEA I., *et al.* (2018) Oxytocin Transforms Firing Mode of CA2 Hippocampal Neurons. *Neuron* 100(3), 593-608.e3
- TODA T., PARYLAK S.L., LINKER S.B., GAGE F.H. (2019) The role of adult hippocampal neurogenesis in brain health and disease. *Mol Psychiatry* 24(1), 67-87

- TODOROVA R., ZUGARO M. (2020) Hippocampal ripples as a mode of communication with cortical and subcortical areas. *Hippocampus* 30(1), 39-49
- TOLBA S.A., LEONE V.A. (2022) Timed high-fat diet feeding restores small bowel circadian rhythms. *Nat Rev Endocrinol* 18(12), 721-722
- TONEGAWA S., PIGNATELLI M., ROY D.S., RYAN T.J. (2015) Memory engram storage and retrieval. *Current Opinion in Neurobiology* 35, 101-109
- TONEGAWA S., MORRISSEY M.D., KITAMURA T. (2018) The role of engram cells in the systems consolidation of memory. *Nat Rev Neurosci* 19(8), 485-498
- TORRISI S.A., RIZZO S., LAUDANI S., *et al.* (2023) Acute stress alters recognition memory and AMPA/NMDA receptor subunits in a sex-dependent manner. *Neurobiology of Stress* 25, 100545
- TOVOTE P., FADOK J.P., LÜTHI A. (2015) Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nat Rev Neurosci* 16(6), 317-331
- TRUMBO P., SCHLICKER S., YATES A.A., POOS M. (2002) Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. *Journal of the American Dietetic Association* 102(11), 1621-1630
- TSAI S.-F., CHEN Y.-W., KUO Y.-M. (2018) High-fat diet reduces the hippocampal content level of lactate which is correlated with the expression of glial glutamate transporters. *Neuroscience Letters* 662, 142-146
- TSAI T.-C., FANG Y.-S., HUNG Y.-C., HUNG L.-C., HSU K.-S. (2022) A dorsal CA2 to ventral CA1 circuit contributes to oxytocinergic modulation of long-term social recognition memory. *J Biomed Sci* 29(1), 50
- TSAN L., DÉCARIE-SPAIN L., NOBLE E.E., KANOSKI S.E. (2021) Western Diet Consumption During Development: Setting the Stage for Neurocognitive Dysfunction. *Front. Neurosci.* 15, 632312
- TSAN L., SUN S., HAYES A.M.R., *et al.* (2022) Early life Western diet-induced memory impairments and gut microbiome changes in female rats are long-lasting despite healthy dietary intervention. *Nutritional Neuroscience* 25(12), 2490-2506
- TULVING E. (2002) Episodic Memory: From Mind to Brain. *Annu. Rev. Psychol.* 53(1), 1-25
- TWINING R.C., VANTREASE J.E., LOVE S., PADIVAL M., ROSENKRANZ J.A. (2017) An intra-amygdala circuit specifically regulates social fear learning. *Nat Neurosci* 20(3), 459-469
- TWINING R.C., LEPAK K., KIRRY A.J., GILMARTIN M.R. (2020) Ventral Hippocampal Input to the Prelimbic Cortex Dissociates the Context from the Cue Association in Trace Fear Memory. *J. Neurosci.* 40(16), 3217-3230
- TYE K.M. (2018) Neural Circuit Motifs in Valence Processing. *Neuron* 100(2), 436-452
- UEMATSU A., MATSUI M., TANAKA C., *et al.* (2012) Developmental Trajectories of Amygdala and Hippocampus from Infancy to Early Adulthood in Healthy Individuals. *PLoS ONE* 7(10), e46970
- UENO H., SUEMITSU S., MURAKAMI S., *et al.* (2019a) Helping-Like Behaviour in Mice Towards Conspecifics Constrained Inside Tubes. *Sci Rep* 9(1), 5817
- UENO H., SUEMITSU S., MURAKAMI S., *et al.* (2019b) Rescue-like Behaviour in Mice is Mediated by Their Interest in the Restraint Tool. *Sci Rep* 9(1), 10648
- UVNÄS MOBERG K., PETERSSON M. (2022) Physiological effects induced by stimulation of cutaneous sensory nerves, with a focus on oxytocin. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 43, 159-166
- VALE W., SPIESS J., RIVIER C., RIVIER J. (1981) Characterization of a 41-Residue Ovine Hypothalamic Peptide That Stimulates Secretion of Corticotropin and β -Endorphin. *Science* 213(4514), 1394-1397
- VALLADOLID-ACEBES I., MERINO B., PRINCIPATO A., *et al.* (2012) High-fat diets induce changes in hippocampal glutamate metabolism and neurotransmission. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 302(4), E396-E402
- VALLADOLID-ACEBES I., FOLE A., MARTÍN M., *et al.* (2013) Spatial memory impairment and changes in hippocampal morphology are triggered by high-fat diets in adolescent mice. Is there a role of leptin? *Neurobiology of Learning and Memory* 106, 18-25

- VAN DEN BURG E.H., STINDL J., GRUND T., NEUMANN I.D., STRAUSS O. (2015) Oxytocin Stimulates Extracellular Ca²⁺ Influx Through TRPV2 Channels in Hypothalamic Neurons to Exert Its Anxiolytic Effects. *Neuropsychopharmacol* 40(13), 2938-2947
- VAN DER KOOIJ M.A., SANDI C. (2012) Social memories in rodents: Methods, mechanisms and modulation by stress. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 36(7), 1763-1772
- VAN KERKHOF L.W., DAMSTEEGT R., TREZZA V., VOORN P., VANDERSCHUREN L.J. (2013) Social Play Behavior in Adolescent Rats is Mediated by Functional Activity in Medial Prefrontal Cortex and Striatum. *Neuropsychopharmacol* 38(10), 1899-1909
- VEYRAC A., WANG G., BAUM M.J., BAKKER J. (2011) The main and accessory olfactory systems of female mice are activated differentially by dominant versus subordinate male urinary odors. *Brain Research* 1402, 20-29
- VILLEGAS A., SIEGELBAUM S.A. (2024) Modulation of aggression by social novelty recognition memory in the hippocampal CA2 region.
- VINUESA A., POMILIO C., MENAFRA M., *et al.* (2016) Juvenile exposure to a high fat diet promotes behavioral and limbic alterations in the absence of obesity. *Psychoneuroendocrinology* 72, 22-33
- VOLLHARDT J.R., STAUB E. (2011) Inclusive altruism born of suffering: The relationship between adversity and prosocial attitudes and behavior toward disadvantaged outgroups. *American Journal of Orthopsychiatry* 81(3), 307-315
- VOUIMBA R., BAKOYIANNIS I., DUCOURNEAU E., MAROUN M., FERREIRA G. (2021) Bidirectional modulation of hippocampal and amygdala synaptic plasticity by post-weaning obesogenic diet intake in male rats: Influence of the duration of diet exposure. *Hippocampus* 31(2), 117-121
- WACKER D.W., LUDWIG M. (2012) Vasopressin, oxytocin, and social odor recognition. *Hormones and Behavior* 61(3), 259-265
- WAINWRIGHT P.E., XING H.-C., WARD G.R., *et al.* (1999) Water Maze Performance Is Unaffected in Artificially Reared Rats Fed Diets Supplemented with Arachidonic Acid and Docosahexaenoic Acid. *The Journal of Nutrition* 129(5), 1079-1089
- WALSH J.J., CHRISTOFFEL D.J., HEIFETS B.D., *et al.* (2018) 5-HT release in nucleus accumbens rescues social deficits in mouse autism model. *Nature* 560(7720), 589-594
- WALSH J.J., CHRISTOFFEL D.J., MALENKA R.C. (2023) Neural circuits regulating prosocial behaviors. *Neuropsychopharmacol.* 48(1), 79-89
- WALUM H., YOUNG L.J. (2018) The neural mechanisms and circuitry of the pair bond. *Nat Rev Neurosci* 19(11), 643-654
- WANG H.-L., LI J.-T., WANG H., *et al.* (2020) Prefrontal Nectin3 Reduction Mediates Adolescent Stress-Induced Deficits of Social Memory, Spatial Working Memory, and Dendritic Structure in Mice. *Neurosci. Bull.* 36(8), 860-874
- WANG T., MA Y.-N., ZHANG C.-C., *et al.* (2023) The Nucleus Accumbens CRH–CRHR1 System Mediates Early-Life Stress-Induced Sleep Disturbance and Dendritic Atrophy in the Adult Mouse. *Neurosci. Bull.* 39(1), 41-56
- WARBURTON E.C., BROWN M.W. (2015) Neural circuitry for rat recognition memory. *Behavioural Brain Research* 285, 131-139
- WARREN B.L., VIALOU V.F., IÑIGUEZ S.D., *et al.* (2013) Neurobiological Sequelae of Witnessing Stressful Events in Adult Mice. *Biological Psychiatry* 73(1), 7-14
- WEI D., LEE D., COX C.D., *et al.* (2015) Endocannabinoid signaling mediates oxytocin-driven social reward. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 112(45), 14084-14089
- WEI D., TALWAR V., LIN D. (2021) Neural circuits of social behaviors: Innate yet flexible. *Neuron* 109(10), 1600-1620
- WEINGARTEN M.F.J., SCHOLZ M., WOHLAND T., *et al.* (2019) Circulating Oxytocin Is Genetically Determined and Associated With Obesity and Impaired Glucose Tolerance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 104(11), 5621-5632
- WERSINGER S.R., GINNS E.I., O'CARROLL A.-M., LOLAIT S.J., YOUNG III W.S. (2002) Vasopressin V1b receptor knockout reduces aggressive behavior in male mice. *Mol Psychiatry* 7(9), 975-984

- WERSINGER S.R., R. KELLIHER K., ZUFALL F., *et al.* (2004) Social motivation is reduced in vasopressin 1b receptor null mice despite normal performance in an olfactory discrimination task. *Hormones and Behavior* 46(5), 638-645
- WHITLOCK J.R., HEYNEN A.J., SHULER M.G., BEAR M.F. (2006) Learning Induces Long-Term Potentiation in the Hippocampus. *Science* 313(5790), 1093-1097
- WHITTAKER D.S., AKHMETOVA L., CARLIN D., *et al.* (2023) Circadian modulation by time-restricted feeding rescues brain pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease. *Cell Metabolism* 35(10), 1704-1721.e6
- WICHMANN R., VANDER WEELE C.M., YOSAFAT A.S., *et al.* (2017) Acute stress induces long-lasting alterations in the dopaminergic system of female mice.
- WIENER S., JOHNSON D., LEVINE S. (1987) Influence of postnatal rearing conditions on the response of squirrel monkey infants to brief perturbations in mother-infant relationships. *Physiology & Behavior* 39(1), 21-26
- WIJNEN K., GENZEL L., VAN DER MEIJ J. (2024) Rodent maze studies: from following simple rules to complex map learning. *Brain Struct Funct* 229(4), 823-841
- WILLIAMS J. (1992) Development of partner preferences in female prairie voles (*Microtus ochrogaster*): The role of social and sexual experience. *Hormones and Behavior* 26(3), 339-349
- WILLIAMS A.V., DUQUE-WILCKENS N., RAMOS-MACIEL S., *et al.* (2020) Social approach and social vigilance are differentially regulated by oxytocin receptors in the nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacol.* 45(9), 1423-1430
- WILSON C., CAMPBELL K., PETZEL Z., REEVE C. (2022) Dogs can discriminate between human baseline and psychological stress condition odours. *PLoS ONE* 17(9), e0274143
- WINDLE R.J., KERSHAW Y.M., SHANKS N., *et al.* (2004) Oxytocin Attenuates Stress-Induced c- fos mRNA Expression in Specific Forebrain Regions Associated with Modulation of Hypothalamo–Pituitary–Adrenal Activity. *J. Neurosci.* 24(12), 2974-2982
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2022) Global status report on physical activity 2022. S.l., s.n.
- WRIGHT E.C., LUO P.X., ZAKHARENKO H.C., *et al.* (2023) Sexual differentiation of neural mechanisms of stress sensitivity during puberty. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 120(43), e2306475120
- WU L., MENG J., SHEN Q., *et al.* (2017) Caffeine inhibits hypothalamic A1R to excite oxytocin neuron and ameliorate dietary obesity in mice. *Nat Commun* 8(1), 15904
- WU Y.E., DANG J., KINGSBURY L., *et al.* (2021) Neural control of affiliative touch in prosocial interaction. *Nature* 599(7884), 262-267
- WU X., MORISHITA W., BEIER K.T., HEIFETS B.D., MALENKA R.C. (2021) 5-HT modulation of a medial septal circuit tunes social memory stability. *Nature* 599(7883), 96-101
- WU H., ZHANG W., HUANG M., LIN X., CHIOU J. (2023) Prolonged High-Fat Diet Consumption throughout Adulthood in Mice Induced Neurobehavioral Deterioration via Gut-Brain Axis. *Nutrients* 15(2), 392
- WUNDER A., LUDWIG J., HAERTL T., *et al.* (2023) Can you smell my stress? Influence of stress chemosignals on empathy and emotion recognition in depressed individuals and healthy controls. *Physiology & Behavior* 270, 114309
- WYSOCKI C.J., LEPRI J.J. (1991) Consequences of removing the vomeronasal organ. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 39(4), 661-669
- WYSOCKI C.J., PRETI G. (2004) Facts, fallacies, fears, and frustrations with human pheromones. *Anat. Rec.* 281A(1), 1201-1211
- XING B., MACK N.R., GUO K.-M., *et al.* (2021) A Subpopulation of Prefrontal Cortical Neurons Is Required for Social Memory. *Biological Psychiatry* 89(5), 521-531
- XU F., SCHAEFER M., KIDA I., *et al.* (2005) Simultaneous activation of mouse main and accessory olfactory bulbs by odors or pheromones. *J of Comparative Neurology* 489(4), 491-500
- XU P., YUE Y., SU J., *et al.* (2022) Pattern decorrelation in the mouse medial prefrontal cortex enables social preference and requires MeCP2. *Nat Commun* 13(1), 3899
- YAMADA N., KATSUURA G., OCHI Y., *et al.* (2011) Impaired CNS Leptin Action Is Implicated in Depression Associated with Obesity. *Endocrinology* 152(7), 2634-2643

- YAMAGUCHI M. (2017) Functional Sub-Circuits of the Olfactory System Viewed from the Olfactory Bulb and the Olfactory Tubercle. *Front. Neuroanat.* 11
- YAMAGUCHI T., WEI D., SONG S.C., *et al.* (2020) Posterior amygdala regulates sexual and aggressive behaviors in male mice. *Nat Neurosci* 23(9), 1111-1124
- YAMAZAKI K., BOYSE E.A., MIKÉ V., *et al.* (1976) Control of mating preferences in mice by genes in the major histocompatibility complex. *The Journal of experimental medicine* 144(5), 1324-1335
- YAMAZAKI K., BEAUCHAMP G.K., EGOROV I.K., *et al.* (1983) Sensory distinction between H-2b and H-2bm1 mutant mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 80(18), 5685-5688
- YAMAZAKI K., BEAUCHAMP G.K., KUPNIEWSKI D., *et al.* (1988) Familial Imprinting Determines H-2 Selective Mating Preferences. *Science* 240(4857), 1331-1332
- YAMAZAKI K., SINGER A., BEAUCHAMP G.K. (1998) Origin, functions and chemistry of H-2 regulated odorants. *Genetica* 104(3), 235-240
- YAMAZAKI K., BEAUCHAMP G.K., CURRAN M., BARD J., BOYSE E.A. (2000) Parent–progeny recognition as a function of MHC odortype identity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97(19), 10500-10502
- YAMAZAKI K., BOYSE E.A., BARD J., *et al.* (2002) Presence of mouse mammary tumor virus specifically alters the body odor of mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99(8), 5612-5615
- YANG Y., ZHONG Z., WANG B., *et al.* (2019) Early-life high-fat diet-induced obesity programs hippocampal development and cognitive functions via regulation of gut commensal *Akkermansia muciniphila*. *Neuropsychopharmacol.* 44(12), 2054-2064
- YANG B., KARIGOT T., ANDERSON D.J. (2022) Transformations of neural representations in a social behaviour network. *Nature* 608(7924), 741-749
- YANG M., CRAWLEY J.N. (2009) Simple Behavioral Assessment of Mouse Olfaction. *CP Neuroscience* 48(1)
- YAO S., BERGAN J., LANJUIN A., DULAC C. (2017) Oxytocin signaling in the medial amygdala is required for sex discrimination of social cues. *eLife* 6, e31373
- YAO X., YANG C., JIA X., *et al.* (2024) High-fat diet consumption promotes adolescent neurobehavioral abnormalities and hippocampal structural alterations via microglial overactivation accompanied by an elevated serum free fatty acid concentration. *Brain, Behavior, and Immunity* 119, 236-250
- YASEEN A., SHRIVASTAVA K., ZURI Z., HATOUM O.A., MAROUN M. (2019) Prefrontal Oxytocin is Involved in Impairments in Prefrontal Plasticity and Social Memory Following Acute Exposure to High Fat Diet in Juvenile Animals. *Cerebral Cortex* 29(5), 1900-1909
- YEOMANS M.R. (2017) Adverse effects of consuming high fat–sugar diets on cognition: implications for understanding obesity. *Proc. Nutr. Soc.* 76(4), 455-465
- YEOMANS M.R., ARMITAGE R., ATKINSON R., FRANCIS H., STEVENSON R.J. (2023) Habitual intake of fat and sugar is associated with poorer memory and greater impulsivity in humans. *PLoS ONE* 18(8), e0290308
- YIZHAR O., LEVY D.R. (2021) The social dilemma: prefrontal control of mammalian sociability. *Current Opinion in Neurobiology* 68, 67-75
- YORGASON J.T., ESPAÑA R.A., KONSTANTOPOULOS J.K., WEINER J.L., JONES S.R. (2013) Enduring increases in anxiety-like behavior and rapid nucleus accumbens dopamine signaling in socially isolated rats. *Eur J of Neuroscience* 37(6), 1022-1031
- YORGASON J.T., CALIPARI E.S., FERRIS M.J., *et al.* (2016) Social isolation rearing increases dopamine uptake and psychostimulant potency in the striatum. *Neuropharmacology* 101, 471-479
- YOSHIDA M., TAKAYANAGI Y., INOUE K., *et al.* (2009) Evidence That Oxytocin Exerts Anxiolytic Effects via Oxytocin Receptor Expressed in Serotonergic Neurons in Mice. *J. Neurosci.* 29(7), 2259-2271
- YOUNG L.J., LIM M.M., GINGRICH B., INSEL T.R. (2001) Cellular Mechanisms of Social Attachment. *Hormones and Behavior* 40(2), 133-138
- YOUNG W.S., LI J., WERSINGER S.R., PALKOVITS M. (2006) The vasopressin 1b receptor is prominent in the hippocampal area CA2 where it is unaffected by restraint stress or adrenalectomy. *Neuroscience* 143(4), 1031-1039

- YOUNG K.A., GOBROGGE K.L., LIU Y., WANG Z. (2011) The neurobiology of pair bonding: Insights from a socially monogamous rodent. *Frontiers in Neuroendocrinology* 32(1), 53-69
- YOUNG W.S., SONG J. (2020) Characterization of Oxytocin Receptor Expression Within Various Neuronal Populations of the Mouse Dorsal Hippocampus. *Front. Mol. Neurosci.* 13, 40
- YOUNGER J., ARON A., PARKE S., CHATTERJEE N., MACKEY S. (2010) Viewing Pictures of a Romantic Partner Reduces Experimental Pain: Involvement of Neural Reward Systems. *PLoS ONE* 5(10), e13309
- YU C.J., ZHANG S.W., TAI F.D. (2016) Effects of nucleus accumbens oxytocin and its antagonist on social approach behavior. *Behavioural Pharmacology* 27(8), 672-680
- YU H., MIAO W., JI E., *et al.* (2022) Social touch-like tactile stimulation activates a tachykinin 1-oxytocin pathway to promote social interactions. *Neuron* 110(6), 1051-1067.e7
- ZALAUQUETT C., THIESSEN D. (1991) The effects of odors from stressed mice on conspecific behavior. *Physiology & Behavior* 50(1), 221-227
- ZEENI N., BASSIL M., FROMENTIN G., *et al.* (2015) Environmental enrichment and cafeteria diet attenuate the response to chronic variable stress in rats. *Physiology & Behavior* 139, 41-49
- ZHA X., XU X.-H. (2021) Neural circuit mechanisms that govern inter-male attack in mice. *Cell. Mol. Life Sci.* 78(23), 7289-7307
- ZHAN S., QI Z., CAI F., *et al.* (2024) Oxytocin neurons mediate stress-induced social memory impairment. *Current Biology* 34(1), 36-45.e4
- ZHANG T.R., LAROSA A., DI RADDIO M.-E., *et al.* (2019) Negative Memory Engrams in the Hippocampus Enhance the Susceptibility to Chronic Social Defeat Stress. *J. Neurosci.* 39(38), 7576-7590
- ZHANG X., GUAN W., YANG T., *et al.* (2021) Genetically identified amygdala–striatal circuits for valence-specific behaviors. *Nat Neurosci* 24(11), 1586-1600
- ZHANG G., CAI D. (2011) Circadian intervention of obesity development via resting-stage feeding manipulation or oxytocin treatment. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 301(5), E1004-E1012
- ZHANG L., HERNÁNDEZ V.S. (2013) Synaptic innervation to rat hippocampus by vasopressin-immuno-positive fibres from the hypothalamic supraoptic and paraventricular nuclei. *Neuroscience* 228, 139-162
- ZHAO M., CHOI Y.-S., OBRIETAN K., DUDEK S.M. (2007) Synaptic Plasticity (and the Lack Thereof) in Hippocampal CA2 Neurons. *J. Neurosci.* 27(44), 12025-12032
- ZHOU Y., WON J., KARLSSON M.G., *et al.* (2009) CREB regulates excitability and the allocation of memory to subsets of neurons in the amygdala. *Nat Neurosci* 12(11), 1438-1443
- ZHU L., POLLEY N., MATHEWS G.C., DELPIRE E. (2008) NKCC1 and KCC2 prevent hyperexcitability in the mouse hippocampus. *Epilepsy Research* 79(2-3), 201-212
- ZILKHA N., CHUARTZMAN S.G., SOFER Y., *et al.* (2023) Sex-dependent control of pheromones on social organization within groups of wild house mice. *Current Biology* 33(8), 1407-1420.e4
- ZIZZA M., FAZZARI G., DI LORENZO M., *et al.* (2022) Cerebral pCREB-dependent social behavioral adversities following a short-term exposure to obesogenic diets in young hamsters. *Neurotoxicology and Teratology* 92, 107094
- ZOICAS I., SLATTERY D.A., NEUMANN I.D. (2014) Brain Oxytocin in Social Fear Conditioning and Its Extinction: Involvement of the Lateral Septum. *Neuropsychopharmacol* 39(13), 3027-3035
- ZOLA-MORGAN S., SQUIRE L., AMARAL D. (1986) Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J. Neurosci.* 6(10), 2950-2967
- ZOLA-MORGAN S., SQUIRE L., AMARAL D., SUZUKI W. (1989) Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. *J. Neurosci.* 9(12), 4355-4370
- ZORATTO F., ALTABELLA L., TISTARELLI N., *et al.* (2018) Inside the Developing Brain to Understand Teen Behavior From Rat Models: Metabolic, Structural, and Functional-Connectivity Alterations Among Limbic Structures Across Three Pre-adolescent Stages. *Front. Behav. Neurosci.* 12, 208
- ZOU J., WANG W., PAN Y., LU S., XIA Z. (2015) Methods to Measure Olfactory Behavior in Mice. *CP Toxicology* 63(1)

ZOU G.-J., SU J.-Z., JIANG Z.-Q., *et al.* (2022) Environmental enrichment ameliorates high-fat diet induced olfactory deficit and decrease of parvalbumin neurons in the olfactory bulb in mice. *Brain Research Bulletin* 179, 13-24

Résumé

L'obésité juvénile est un problème de santé publique préoccupant associé à des comorbidités cardio-métaboliques, mais également à des déficiences cognitives dont l'ampleur reste mal connue. En raison de l'augmentation de la consommation d'aliments obésogènes, la prévalence mondiale du surpoids et de l'obésité chez les enfants et les adolescents âgés de 5 à 19 ans a considérablement augmenté, passant de 8 % en 1990 à 20 % en 2022, d'où l'importance d'en connaître les conséquences cognitives. L'obésité juvénile peut être reproduite en laboratoire chez des rongeurs nourris avec un aliment riche en lipides saturés et en sucre (HFD) pendant l'adolescence. Notre équipe a récemment montré que les déficits de mémoire spatiale, contextuelle et de reconnaissance d'objet induits par un HFD sont associés à une hyperactivité hippocampique et peuvent être restaurés par une diminution chimogénétique de l'activité des neurones pyramidaux de l'hippocampe. Dans ce travail de thèse, nous avons tenté de déchiffrer si des aires spécifiques de l'hippocampe pourraient être responsables des altérations de la mémoire sociale. Nous nous sommes concentrés sur la zone CA2 de l'hippocampe dorsal, connue pour son rôle crucial dans la mémoire sociale.

Des approches électrophysiologiques *ex vivo* réalisées par l'équipe Chevaleyre-Piskorowski ont mis en évidence une hyperexcitabilité des cellules pyramidales de CA2, associée à une moindre modulation ocytocinergique chez les souris nourries avec un HFD. En parallèle nous avons montré que l'inactivation chimogénétique restreinte aux neurones pyramidaux du CA2 ainsi que l'injection locale d'ocytocine dans la zone CA2 annulaient les déficits de mémoire sociale des souris nourries avec un HFD.

Par ailleurs, le stress influence les interactions sociales. Aussi, dans une seconde étude, nous avons évalué l'impact du HFD sur cette modulation des orientations sociales par le stress ainsi que le rôle joué par l'aire CA2. Un stress aigu (choc électrique ou contention) diminue l'intérêt naturel des souris pour les cibles sociales nouvelles, aboutissant à une diminution de la préférence pour un congénère nouveau et à l'apparition d'une préférence pour les odeurs sociales familières, et ce chez les souris nourries avec un aliment standard mais pas un HFD. Ce manque de néophobie sociale induite par le stress chez les souris HFD est associé à une activité calcique basale plus importante dans les neurones pyramidaux de CA2. De plus, l'inactivation chimogénétique de ces neurones ou l'injection locale d'ocytocine dans la zone CA2 rétablissent, après le stress, la néophobie sociale induite par le stress chez les souris nourries avec un HFD. Dans l'ensemble, nos résultats indiquent qu'une alimentation haute en graisse et en sucre à l'adolescence perturbe la mémoire sociale et la néophobie sociale due au stress par une altération de l'activité de l'aire CA2 de l'hippocampe et de sa signalisation ocytocinergique.

Mots clés : obésité, mémoire sociale, préférences sociales, stress, adolescence, CA2, hippocampe, ocytocine, chimogénétique

Unité de recherche

Nutrition et Neurobiologie Intégrées (NutriNeuro) – UMR INRAE 1286

146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex

