

# THESE

Présentée en vue de  
L'obtention du titre de

Docteur  
de  
L'Université de Provence  
(AIX-MARSEILLE I)

Spécialité : Neurosciences

---

LES COMPORTEMENTS ORIENTES VERS UN BUT :  
IMPLICATION DE L'HIPPOCAMPE ET  
DU CORTEX PREFRONTAL CHEZ LE RAT

---

par

**Paul de Saint Blanquat**

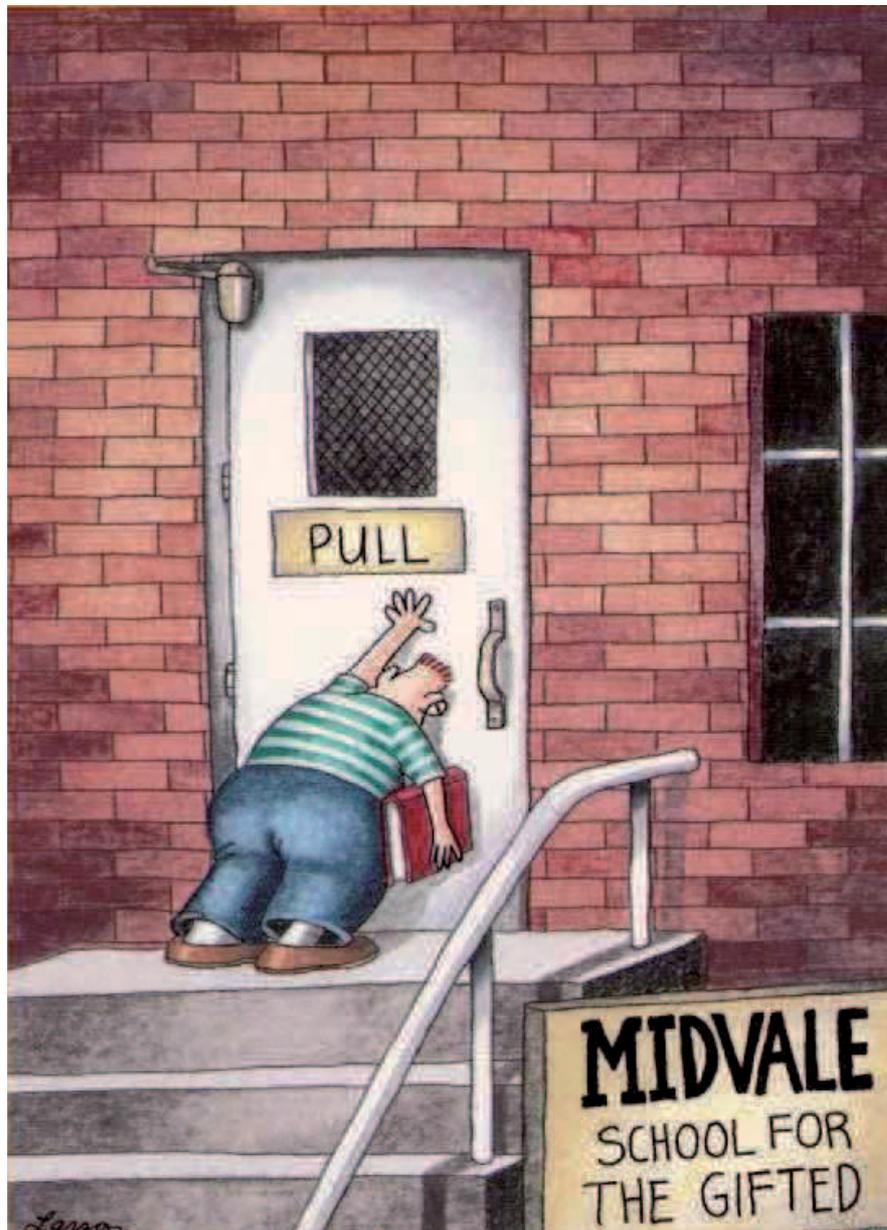
Soutenue le 20/12/2011 devant la commission d'examen composée de :

Pr. Pascal ROULLET	Université de Toulouse III	Rapporteur
Dr. Etienne COUTUREAU	Université Bordeaux I	Rapporteur
Pr. Laurent PEZARD	Université de Provence (Aix-Marseille I)	Président du Jury
Dr. Aline MARIGHETTO	Université Bordeaux II	Examineur
Dr. Bruno POU CET	Université de Provence (Aix-Marseille I)	Directeur de thèse



*À ma famille,  
À mon grand-père  
que j'aurais aimé  
avoir encore à mes côtés*





**Atteindre son but, vaste programme...**



# Remerciements

---

Je tiens tout d'abord à remercier sincèrement tous les membres du jury d'avoir pris sur leur temps pour analyser et critiquer mon travail de thèse qui, je l'espère, en valait la peine.

J'aimerais remercier Bruno pour la patience dont il a fait preuve, je ne lui ai pas toujours rendu la vie très facile, il faut savoir qu'avant de me connaître Bruno n'avait pas un seul cheveu gris. Plus sérieusement j'ai été très fier de pouvoir travailler avec toi Bruno, j'ai beaucoup appris à ton contact, pas seulement au niveau scientifique mais également au niveau humain ; il faut dire que si l'ambiance de travail est aussi bonne dans ce laboratoire c'est en grande partie grâce à ta bonne humeur, à ton aura de chef bienveillant, et je dois le dire également à tous les pots organisés et à tous tes discours qui allaient de pair avec le levage de coude. Encore merci pour ta disponibilité, tes conseils et pour ce génie scientifique dont tu fais preuve.

J'aimerais également remercier Etienne, au même titre que Bruno pour la confiance qu'il m'a donnée, confiance un peu malmenée par moment. J'aimerais aussi te remercier pour ton humour, ta finesse scientifique et ton calme. Il faut dire que quelqu'un qui sait à quoi se réfèrent les phrases « *What is your favorite color ?* » et « *The numbers all go to 11 !* » n'est certainement pas la pire personne au monde.

Un grand merci à mes parents, Gilles et Lena, qui m'ont soutenu durant toutes ces années, financièrement certes mais surtout moralement. Merci d'avoir toujours été là pour moi, d'avoir tout fait pour me soutenir malgré la distance. Merci à mes deux grands frères, Pierre et Jacques (oui, oui... Pierre, Jacques et Paul...) d'être mes frères, je sais qu'ils n'ont pas eu leur mot à dire mais malgré tout ils s'en sortent très bien. J'aimerais pouvoir un jour vous rendre tout ce que vous m'avez donné ces trente dernières années, j'espère, qu'en tout cas, vous savez à quel point je vous aime.

Comme je sais que la plupart d'entre vous arrêteront leur lecture de cette thèse à la fin des remerciements, j'aimerais vous dire que

nos résultats ont montré qu'il existe une population de neurones au sein du cortex préfrontal du rat montrant des corrélats comportementaux suggérant leur rôle dans le guidage prospectif de la recherche de nourriture et donc un rôle dans les fonctions exécutives. De plus lors d'un changement de valence d'un but, le cortex préfrontal médian joue un rôle dans le stockage à long terme du changement de valence et l'hippocampe intermédiaire, lui, joue un rôle dans le codage à court terme de cette même mise à jour. Voilà, ça, c'est fait.

Comment remercier toutes les personnes qui m'ont entouré pendant toutes ces années, il me faudrait, à coup sûr, une autre thèse pour arriver à décrire tout ce que je ressens. Je vais donc être obligé d'être *succinct* alors ne m'en tenez pas rigueur.

Tout d'abord un grand merci à la petite famille qui m'a accueilli à mon arrivée au labo, Vincent, le grand frère, pour ta disponibilité, pour tout ce que tu m'as appris, ton humour (identique au mien, malheureusement pour les autres), pour les discussions scientifiques (ou autres) que nous avons eues la plupart du temps autour de quelques pintes au Shamrock. Tiffany, la grande sœur, pour ton humour graveleux mais dispensé avec grâce et ta bonne humeur. Corentin, le beau-frère, pour être qui tu es et pour tous les échanges culinaires que nous avons eus. Sophie, la deuxième grande sœur, pour ta joie de vivre, pour tes Sophinades et pour ta gentillesse, tu resteras à tout jamais ma Md Sosso. Alice, la petite sœur, pour ta finesse aussi bien scientifique qu'humoristique, même si, je l'avoue, j'ai déjà perdu quelques dents à la suite de tes vanes.

Francesca, merci de m'avoir accueilli dans ton bureau pour la rédaction de cette thèse, merci pour tes conseils, ton temps, ta bonne humeur, tes Francescinades, et merci pour les fous rires. Boris, merci pour ta gentillesse et pour ta culture que je jalouse fortement. Christelle, ne t'en fais pas, même si tu es devenue un agent au service du *Grand Capital*, je continuerai à dire que tu es mon amie et on continuera à aller boire des bières. Ingrid, merci pour ton énergie (oui c'est un doux euphémisme) et ta bienveillance de maman. Laurence, merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur, tu as tout mon respect de pouvoir supporter Franck. Franck, merci d'avoir été là au bon moment, j'ai pris

énormément de plaisir à bosser avec toi, merci pour ton humour, j'ai vu en toi ce que je pourrai devenir dans quelques années (oui j'entends les mauvaises langues dire « dans 30 ans ! » mais soyons sérieux, on se rapproche plus des 25 ans), et je dois dire que si j'y arrive ne serait ce qu'un peu, je pourrais être très content de moi. Bruno « Truchon » Truchet, merci pour ton humour, ta PKM  $\zeta$  et, si tu veux refaire des pokers, je serai ravi de te plumer encore une fois. Un grand merci aux *Bleus* que je laisse derrière moi, pour tout ce qu'ils m'ont apporté, Pierre-Yves-DiNozzo, Laure-Ziva, McEléonore et Candie-Abby. Je vous souhaite une très bonne continuation dans le labo, vous avez beaucoup de chance d'être là, c'est à vous que revient d'accueillir les nouveaux étudiants comme j'ai eu la chance d'être accueilli dans le bureau. Je vous laisse trouver un nouveau Gibbs. Dans ce laboratoire je n'ai pas trouvé que des collègues, c'est surtout de vrais amis que j'ai découverts ici et je vous en remercie du fond du cœur. Bien évidemment un grand merci aux forces vives du labo sans qui rien ne pourrait fonctionner (au sens propre comme au sens figuré), Luciana, Dany, Didier, Catherine et les déjà retraités, Rémy et Riri. Un énorme merci à Valérie et Elodie pour le travail de titan qu'elles fournissent à l'animalerie, pour leur bonne humeur et pour leur gentillesse. Je vous promets à tous que vous ne m'entendrez plus dire « Bon c'est pas tout ça, mais j'ai une thèse à écrire ».

Un merci rapide mais profond et sincère à Zé, Déborah, Berengère, Ju, John, Noé, Céline et Julien pour leur amitié pour tous les bons moments qu'on a passés ensemble, les litres de bière qu'on a bus et les échanges de toutes sortes qui ont fait de moi, je l'espère, quelqu'un de meilleur.

Un merci respectueux à Jim Morrison, Jimmy Hendrix, Freddy Mercury, Mike Jagger, David Bowie, John Coltrane, Charles Mingus, Miles Davis, Oxmo Puccino, Yo-Yo Ma, Verdi, Fauré, Bach et tous les autres artistes qui m'ont accompagné durant la rédaction de cette thèse. Pour finir je ne remercie pas Bernard Lapasset et l'IRB d'avoir, en connaissance de cause, programmé la coupe du monde de rugby exactement pendant la rédaction de ma thèse.

Cette thèse a été financée par *l'Agence Nationale de la Recherche*, *La Fondation pour la Recherche Médicale* et l'association *Schizo ?...Oui !*



# Résumé

---

## LES COMPORTEMENTS ORIENTÉS VERS UN BUT : IMPLICATION DE L'HIPPOCAMPE ET DU CORTEX PREFRONTAL CHEZ LE RAT.

Les comportements orientés vers un but sont complexes et font appel à un grand nombre de processus cérébraux. Le cortex préfrontal médian (mPFC) apparaît comme une structure clef dans la réalisation de ces comportements de par son rôle dans la planification. De plus, il existe au sein du mPFC des cellules signalant les lieux à forte valeur motivationnelle. L'activité de ces neurones pourrait être essentielle à la mise en place d'un comportement spatial dirigé vers un but. S'orienter vers un but nécessite aussi la construction d'une représentation stable de l'environnement, qui repose sur l'activité de l'hippocampe (HPC). Néanmoins, peu de travaux ont analysé le rôle respectif de ces deux structures, et leurs interactions, lors de l'acquisition et de la consolidation d'une stratégie comportementale orientée vers un but. L'objectif des recherches réalisées au cours de ma thèse est donc d'étudier l'implication de l'hippocampe et du cortex préfrontal médian du rat dans ce processus. Notre première étude a montré l'existence d'un codage prospectif au sein des neurones du mPFC durant la réalisation d'une tâche de mémoire de travail. L'activité des neurones signale à la fois, la séquence temporelle comportementale, et l'anticipation de la récompense, et jouerait ainsi un rôle dans les fonctions exécutives. Dans la deuxième étude, nous nous sommes intéressés aux structures cérébrales impliquées dans la mise à jour de la valence du but ainsi que dans sa rétention à long terme. Nos résultats ont montré que l'inactivation de l'hippocampe intermédiaire provoque des déficits dans le traitement à court terme d'un changement de valence. En revanche, l'inactivation du mPFC empêche le stockage à long terme de ce changement. L'activité de ces deux structures serait donc essentielle pour effectuer une mise à jour en temps réel de la valence d'un but et pour sa consolidation en mémoire à long terme. Leur interaction permettrait d'adapter rapidement et de façon durable la stratégie comportementale de l'animal face aux changements de l'environnement.

**Mots clefs :** cortex préfrontal, hippocampe dorsal, hippocampe intermédiaire, mémoire de travail, valence du but, comportements orientés vers un but, enregistrement unitaire, inactivation cérébrale, rat.



# Abstract

---

## GOAL-DIRECTED BEHAVIORS: INVOLVEMENT OF HIPPOCAMPUS AND PREFRONTAL CORTEX IN RAT.

Goal-directed behaviors are complex and involve a variety of cognitive processes. Medial prefrontal cortex (mPFC) plays a key role in behavioral planning. Moreover, cells in the rat mPFC show specific firing modulations at location with a high motivational value. Such neuronal activity could be essential for the setting up installation of a goal-directed behavior. Furthermore, navigating to a spatial goal requires the building of a stable presentation of the environment which is hippocampus-dependent. So far however, only few studies have addressed the respective role of these two structures, and their interaction, during the acquisition and the consolidation of a goal directed-behavior. The work conducted during my PhD thesis aimed at studying the role of hippocampus and prefrontal cortex in this process. In a first study, we showed the existence of a prospective coding by mPFC neurons when the rat performs a working memory task. Neuronal activity signals both, the temporal sequence of the behavior, and the prediction of reward. These neurons would play a role in executive functions. In a second study, we focused on cerebral structures involved in the updating of the value of a goal as well as in its long-term retention. Our results showed that the inactivation of the intermediate hippocampus causes deficit in the short-term processing of a change in the goal value. On the other hand, the inactivation of the mPFC prevents long-term consolidation of this change. Integrity of this two structures would therefore be essential to perform an on-line updating of the goal value and for its long-term consolidation. Their interaction would be necessary to rapidly adapt, and in a lasting manner, the behavioral strategy of the animal when it faces an environmental change.

**Keywords:** prefrontal cortex, dorsal hippocampus, intermediate hippocampus, working memory, goal value update, goal-directed behavior, single unit recording, brain inactivation, rat.



# Table des matières

---

<b>Remerciements.....</b>	<b>7</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>11</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>13</b>
<b>Introduction générale .....</b>	<b>19</b>
<b>Partie I : S'orienter pour atteindre son but .....</b>	<b>25</b>
1. Les stratégies de navigation.....	28
1.1. La stratégie de suivi de traces. ....	29
1.2. Le tropisme .....	29
1.3. Le guidage.....	30
1.4. Les stéréotypies motrices .....	31
1.5. La route .....	32
1.6. Intégration du trajet.....	32
1.7. Navigation basée sur la représentation spatiale .....	34
1.8. Navigation basée sur la représentation spatiale et structures cérébrales .....	40
1.8.1. <i>Spécificités neuronales remarquables de l'hippocampe et du                     cortex préfrontal dans la représentation et la navigation spatiale .....</i>	<i>43</i>
2. Comportements orientés vers un but.....	50
2.1. La motivation et la valence du but.....	51
2.2. La prise de décision .....	58
2.3. Les processus attentionnels.....	59
2.4. La mémoire de travail.....	60
2.6. L'apprentissage instrumental : de l'action-outcome à l'habitude. ....	66
3. Neuroanatomie .....	69
3.1. Le cortex préfrontal.....	70

3.1.1. Afférences et efférences du cortex préfrontal médian .....	75
3.2. La région hippocampique.....	78
3.2.1. La Formation hippocampique.....	79
3.2.2. La région parahippocampique.....	90
3.3. Les interactions hippocampo-préfrontales.....	95
3.4. Résumé de la neuroanatomie hippocampique et préfrontale.....	99
<b>Partie II : Contribution Expérimentale .....</b>	<b>101</b>
4. Activités électrophysiologiques des neurones du cortex préfrontal au cours des processus décisionnels et de la mise à jour des buts comportementaux. ....	103
4.1. Introduction.....	104
4.2. Matériels et méthodes .....	104
4.2.1. Sujets .....	104
4.2.2. Dispositif.....	105
4.2.3. Conditionnement pré-opératoire .....	106
4.2.4. Fabrication des plots d'électrodes .....	106
4.2.5. Implantation d'électrodes.....	107
4.2.6. Techniques d'enregistrement.....	107
4.2.7. Essais comportementaux post opératoire .....	109
4.2.8. Analyse spatiale des données électrophysiologiques.....	110
4.2.9. Analyses temporelle des données électrophysiologiques .....	111
4.3. Résultats.....	112
4.3.1. Résultats comportementaux .....	112
4.3.2. Corrélats électrophysiologiques : Processus décisionnels.....	112
4.3.2. Corrélats électrophysiologiques : Processus de mise à jour.....	115
4.4 Discussion.....	117
Publication #1 .....	121
5. Mise à jour de la valence d'un but lors d'un comportement orienté vers un but : la piscine de Morris .....	133
5.1 Introduction.....	135
5.2. Matériels et méthodes .....	136
5.2.1. Sujets .....	136
5.2.2 Dispositif.....	136
5.2.3. Conditionnement .....	137
5.2.4. Chirurgie.....	138

5.2.5. <i>Inactivation</i> .....	139
5.2.6. <i>Relevés comportementaux</i> .....	140
5.3. Résultats .....	140
5.3.1. <i>Description du comportement normal</i> .....	140
5.3.2. <i>Effet de l'inactivation sur le comportement</i> .....	143
5.4 Discussion .....	148
6. Mise à jour de la valence d'un but lors d'un comportement orienté vers un but : la navigation spatiale continue.....	151
6.1. Introduction .....	153
6.2. Matériels et méthodes .....	154
6.2.1. <i>Sujets</i> .....	154
6.2.2. <i>Dispositif</i> .....	154
6.2.3. <i>Conditionnement</i> .....	155
6.2.4. <i>Chirurgie</i> .....	157
6.2.5. <i>Inactivation</i> .....	158
6.2.6. <i>Relevés comportementaux</i> .....	158
6.2.7. <i>Histologie</i> .....	158
6.3. Résultats .....	159
6.3.1. <i>Description du comportement normal</i> .....	159
6.3.2. <i>Effet de l'inactivation sur le comportement</i> .....	164
6.4. Discussion .....	171
<b>Partie III : Discussion générale .....</b>	<b>175</b>
III-1 La mémoire de travail.....	177
III-2 La mise à jour d'un changement de valence.....	180
III-3 Conclusion .....	184
<b>Bibliographie.....</b>	<b>187</b>
<b>Table des abréviations.....</b>	<b>217</b>



# Introduction générale

---

Atteindre son but n'est pas chose aisée et pourtant notre vie est faite de buts que nous nous imposons ou qui nous sont imposés. Nous sommes en recherche permanente de but et une fois ces buts définis nous mettons tout en œuvre pour les atteindre. Que ce soit du plus simple comme aller se servir un verre d'eau fraîche en plein été, au plus complexe comme comprendre ce qu'est le cerveau. Les comportements orientés vers un but sont complexes, et reposent sur différents mécanismes. Si l'on prend l'exemple du verre d'eau, imaginons que notre protagoniste se trouve allongé dans un transat à l'ombre d'un figuier, et que la soif commence à se faire sentir. Il commencera tout d'abord à regarder en direction de sa maison se disant qu'il sait exactement où trouver de l'eau, qu'il lui suffirait de se lever, de traverser son jardin, de rentrer dans la maison et une fois à l'intérieur, d'aller dans la cuisine pour se servir un verre d'eau bien fraîche en ouvrant le robinet en cuivre de l'évier. Il connaît le chemin, il vit dans cette maison depuis longtemps, il l'a déjà fait des centaines de fois. Allongé dans son transat il pense à tout ça, mais la soif n'est pas encore assez présente pour le pousser à faire autant d'efforts. Le temps passe et la soif se fait de plus en plus ressentir, il se décide enfin à aller chercher ce verre d'eau fraîche. Comme il l'a imaginé, il se lève difficilement de son transat, traverse le jardin, arrive devant la porte mais celle-ci est fermée, par sa femme sûrement pour ne pas laisser sortir le chat. Il décide donc de passer par la véranda, entre dans la maison et se dirige vers la cuisine. Une fois dans la cuisine il attrape un verre, le remplit d'eau et le boit. Dans ce simple exemple on peut voir toutes les composantes d'un comportement orienté vers un but, la motivation, la prise de décision, la connaissance de son environnement et de la tâche à accomplir, la capacité à se déplacer dans son environnement, la flexibilité comportementale qui lui permet d'adapter son comportement aux contraintes de l'environnement, la mémoire de travail qui lui permet à tout moment de savoir où il en est dans son comportement, la représentation physique et spatiale du but à atteindre et enfin la représentation de la valence de la

récompense attendue. Les travaux présentés dans cette thèse se focalisent sur deux de ces grands mécanismes.

Le premier mécanisme auquel nous nous sommes intéressés est la mémoire de travail et plus particulièrement ses corrélats électrophysiologiques au sein du cortex préfrontal. Le concept de mémoire de travail combine dans un seul modèle, un système de stockage temporaire et un mécanisme permettant l'utilisation en temps réel d'information qui peuvent être utilisées dans une grande variété de tâches cognitives (Baddeley, 1996), en particulier les comportements orientés vers un but. Le cortex préfrontal médian joue un rôle important dans ce mécanisme (Fuster, 1993 ; Kesner et Churchwell 2011). Dans ma première étude je me suis donc focalisé sur le rôle que joue le cortex préfrontal médian dans la mémoire de travail pendant la réalisation d'une tâche comportementale dans un labyrinthe radial. Pour ce faire nous avons adapté le protocole afin de pouvoir avoir une discrimination temporelle fine du comportement de l'animal nous donnant ainsi accès aux variations de codage des cellules préfrontal en fonction du comportement de l'animal et de son évolution temporelle de manière à analyser séquentiellement le processus de mémoire de travail.

Le deuxième mécanisme auquel nous nous sommes intéressés est le changement de la valence du but et son codage à court et long terme. Nous avons tous connu ce genre de situation où, arrivé à un guichet après une attente de 2h dans la queue, on s'entend répondre « Ah non pour le formulaire n°11786\*02, c'est le guichet d'à coté ». Dans ce cas là notre but change de valence du tout au tout, et nous devons donc adapter notre comportement en fonction (en évitant d'insulter l'administration pour son manque de clarté). La prise en compte des changements de valence est également observable dans la nature, un lieu de fourragement qui s'épuise ou dont la proximité avec de nouveaux prédateurs le rend inutilisable. Nous avons donc mis au point un protocole nous permettant d'étudier le rôle de deux structures anatomiquement connectées l'une à l'autre, à savoir le cortex préfrontal médian et l'hippocampe (dorsal et intermédiaire) dans ce codage du changement de valence. Ces deux structures n'ont pas été choisies

au hasard. Comme je l'ai dit précédemment le cortex préfrontal médian est connu pour son rôle dans la mémoire de travail et dans la représentation des buts (Hok et al.,2005), et l'hippocampe lui est depuis longtemps connu pour son rôle dans la mémorisation et le codage de l'espace (O'keefe et Nadel, 1978). De plus l'hippocampe intermédiaire semble être une structure clef dans l'intégration des information au sein de l'hippocampe et dans l'apprentissage rapide de nouveau lieux (Bast et al., 2009).

Un des termes importants dans l'expression « *comportement orientés vers un but* » est le mot « *orientés* ». En effet les comportements orientés vers un but sont construits sur la représentation de l'espace de manière à pouvoir évoluer dans son environnement pour atteindre son but. La cognition spatiale joue donc un rôle vraiment essentiel dans ces comportements. C'est pourquoi, dans la première partie ma thèse, je commencerai par décrire les différentes stratégies de navigation et leur corrélats neuronaux, puis je présenterai de façon plus succincte les différents éléments des comportements orientés vers un but (motivation, prise de décision...). La deuxième partie de ma thèse, elle, sera consacrée à ma modeste (mais je l'espère intéressante) contribution expérimentale quant à la compréhension des comportements orientés vers un but.





"Whoa! *That* was a good one! Try it, Hobbs—just poke his brain right where my finger is!"



# **Partie I : S'orienter pour atteindre son but**

---



**R**éaliser un *comportement orienté*, c'est se déplacer dans son environnement afin d'accéder à son but. C'est ce que l'on appelle *naviguer*. Les comportements orientés vers un but ne font pas seulement appel à la navigation, c'est à dire à la représentation de l'espace et du but, mais reposent également sur un grand nombre de processus tel que la motivation, la prise de décision, l'attention, la mémoire de travail ou encore la flexibilité comportementale. En effet la représentation spatiale permet l'ancrage de ce comportement dans un environnement que l'on pourrait qualifier de stable. Les autres processus quant à eux, permettent de mettre en place une flexibilité importante et nécessaire afin d'atteindre son but. Cette première partie de ma thèse a pour but de faire une revue non exhaustive, mais je l'espère pertinente, de la littérature afin de poser clairement les bases des mécanismes qui nous intéressent ici.

# 1. Les stratégies de navigation

**L**es organismes vivants disposent de nombreuses stratégies pour naviguer dans leur environnement. Je présente ici une synthèse de ces différentes stratégies, et pour finir j'insisterai tout particulièrement sur la stratégie de navigation basée sur la représentation spatiale de l'environnement.

### **1.1. La stratégie de suivi de traces.**

Le suivi d'une trace est une des stratégies les plus simples, elle consiste, comme son nom l'indique, à suivre une trace déposée lors du trajet aller afin de revenir à son point de départ. Elles sont très courantes chez les insectes sociaux : les fourmis, par exemple, balisent leurs pistes par des hormones de trace (en l'occurrence, des hydrocarbures non volatils) lors de l'exploration de leur environnement. Une fois la source de nourriture trouvée, la fourmi revient sur ses traces par guidage olfactif et dépose à nouveau des phéromones sur le sol afin de renforcer la piste de manière à ce que les autres fourmis du nid qu'elle recrutera puissent suivre à leur tour la piste vers la nourriture. Si la source de nourriture est épuisée, aucune trace de phéromone ne sera déposée et la piste s'effacera. Cette stratégie, particulièrement efficace pour les fourmis, est peu flexible puisqu'elle oblige l'animal à réaliser la totalité du trajet de l'aller, même si celui-ci était très tortueux. De plus, la disparition ne serait-ce que d'une partie de ces traces peut aboutir à la désorientation de l'animal. Cette stratégie a été décrite pour la première fois en 1697 par Charles Perrault. Cette idée de renforcement de la trace vers une source de nourriture disponible a été utilisée pour concevoir des réseaux informatiques « intelligent » permettant l'optimisation de la connectivité entre sources d'informations.

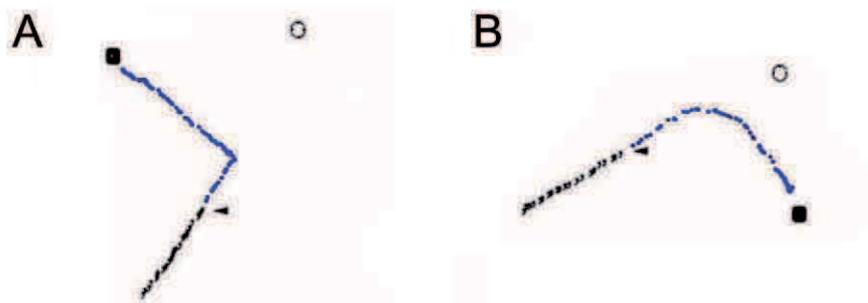
### **1.2. Le tropisme**

Le tropisme est un comportement de suivi de gradient. En physiologie végétale, un tropisme est une réaction d'orientation des organes d'une plante (racines, tiges, feuilles, fleurs, etc.) à une anisotropie de milieu. La lumière et la gravité sont les deux principaux facteurs du milieu respectivement responsables de l'héliotropisme et des gravitropismes. En éthologie le principe reste le même. Dans son chapitre consacré au tropisme, Butendijk (*Psychologie des animaux*, Payot, 1928) prend notamment comme exemple l'attraction des insectes à la lumière, mais il existe toutes sortes de suivi de gradient, qui peuvent être olfactif, magnétique,

etc. Butendijk mentionne J. Loeb comme le principal expérimentateur à étendre le tropisme au comportement animal. D'après Loeb, « *ces tropismes détermineraient obligatoirement, les mouvements des plantes et des animaux, non seulement des espèces animales les plus inférieures, mais encore des plus élevées de la série zoologique, même de l'homme* ». André Gide (1914), lui, décrit le tropisme comme « *une force obscure, inconsciente qui pousse à agir d'une certaine façon* ».

### **1.3. Le guidage**

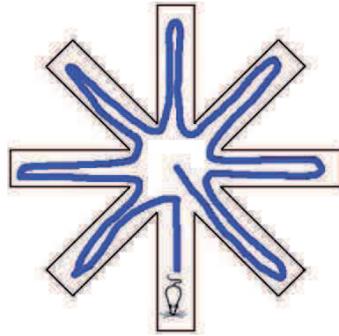
Une extension de la stratégie précédente consiste à se diriger vers le but sur la base des indices qui sont, soit émis ou fournis par le but, soit à proximité de celui-ci. Selon O'Keefe et Nadel (1978), « un guidage dirige l'attention vers un repère particulier ou un objet et requiert que l'individu s'en approche ou maintienne une certaine relation égocentrique par rapport à lui, indépendamment du comportement impliqué ». Par exemple, lorsque le but n'est plus visible parce que l'on s'en est trop éloigné, il est possible de se baser sur un indice saillant qui lui est directement associé. Un tel indice, appelé balise, sert de but intermédiaire. Une telle stratégie peut être qualifiée de guidage visuel. Par exemple, Collett (1987) montre que les gerboises (*Meriones unguiculatus*), des rongeurs du désert, peuvent apprendre à se rendre vers un but indiqué par un repère saillant. Collett entraîne des gerboises à trouver une graine de tournesol cachée à proximité directe d'une ampoule illuminée. Lors du test, alors que l'animal a entamé son déplacement et se dirige vers l'ampoule, celle-ci est éteinte. Au même moment, une autre ampoule, à une position différente, est allumée. On observe, dans une majorité de cas, que les gerbilles changent leur trajectoire pour se diriger vers la deuxième ampoule (Figure 1). Ces résultats montrent d'une part, que les gerboises ont basé leur comportement sur l'utilisation d'un guidage visuel et d'autre part que ce guidage se fait de façon continue tout au long du trajet.



**Figure 1.** *Stratégie de guidage. A et B, trajets réalisés par des gerboises guidées par la lumière. La flèche noire indique le moment où la lumière (initialement situé au niveau du cercle blanc) est déplacée au niveau du carré noir. Le trait en pointillé noir représente le trajet de l'animal avant le déplacement de la lumière, celui en pointillé bleu représente le trajet de l'animal après le déplacement de la lumière.*

#### 1.4. Les stéréotypies motrices

Les stéréotypies motrices sont connues depuis longtemps, notamment depuis Blodgett et McCutchan en 1947. Elles permettent de se déplacer d'un point à un autre en réalisant une séquence apprise de mouvements (tourner à droite puis à gauche puis...). Cette stratégie s'observe lorsque les trajectoires possibles sont contraintes par l'environnement comme c'est souvent le cas dans un labyrinthe, un terrier ou un bâtiment administratif composé essentiellement de couloirs. Au niveau expérimental on peut l'observer par exemple sur un labyrinthe radial où l'animal tourne systématiquement à droite à la sortie d'un bras afin d'obtenir toutes les récompenses présentes au bout des bras (Figure 2). Contrairement aux stratégies précédentes, les stéréotypies motrices exigent un apprentissage intensif (8 à 16 jours pour les rats de l'expérience de Packard et McGaugh en 1996), après quoi elles peuvent être utilisées de façon quasi automatique.



**Figure 2.** Représentation du trajet réalisé par un rat utilisant une stratégie motrice stéréotypée dans un labyrinthe radial. Une fois sur le labyrinthe le rat s'engage dans un bras et lors du retour au centre le rat ne fera que tourner à droite pour rentrer dans le bras suivant. L'animal répétera cette action jusqu'à avoir visité tout les bras du dispositif. Cette stratégie permet une exploration exhaustive du dispositif sans qu'il soit nécessaire de mémoriser chacun des déplacements.

### 1.5. La route

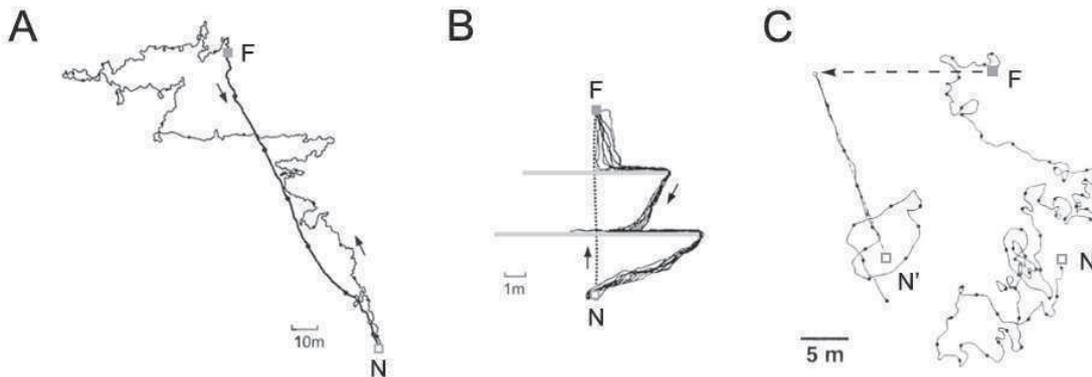
La stratégie de route consiste à retrouver une succession de repères (but intermédiaires) menant au but final. Il s'agit donc d'une succession d'actions reposant sur des associations de type « stimulus-réponse-stimulus » (O'Keefe & Nadel, 1978), qui diffère donc de la stratégie de guidage par sa nature sérielle, et de la stratégie motrice par l'indépendance de la réponse appropriée vis-à-vis de la précédente réponse. Quant à la nature des repères, il peut en théorie s'agir d'objets reconnus comme tels (et dans ce cas, peu importe l'orientation de l'objet : il suffit de s'en rapprocher pour voir le repère suivant) ou bien de clichés instantanés par exemple. C'est la stratégie que l'on utilise le plus souvent pour indiquer son chemin à quelqu'un : « Vous allez tout droit, à la pharmacie vous tournez à droite, puis au troisième feu rouge vous tournerez à gauche... ».

### 1.6. Intégration du trajet

Une autre stratégie, très répandue dans le monde du vivant et pourtant reposant sur un processus relativement complexe, est celle de l'intégration des trajets. Ce processus fut d'abord postulé par Darwin, en 1873 dans une lettre à Nature , dans laquelle il

employa le terme de « navigation à l'estime » (« dead reckoning » en anglais qui viendrait de « deduced reckoning » qui signifie calcul déduit) pour désigner la façon dont les natifs de Sibérie du Nord parvenaient à garder un cap sur de longues distances en absence de repères terrestres ou célestes. Dans sa réponse à Darwin, Murphy (1873) remarquait que les animaux étaient capables de performances similaires et proposa l'existence d'un mécanisme d'intégration ou de calcul de la résultante des différents déplacements. L'intégration des trajets est en fait le mécanisme par lequel l'animal utilise, pour s'orienter, non plus les informations allothétiques (visuelles, olfactives, auditives ou tactiles) mais les informations idiothétiques provenant des systèmes vestibulaire, proprioceptif, somatosensoriel et moteur lorsqu'il se déplace (Mittelstaedt & Mittelstaedt, 1982 ; Gallistel, 1990). Cette stratégie permet à l'animal d'établir un vecteur (spécifiant angles et distances) au cours de son déplacement, pointant à chaque instant vers l'origine de son trajet (par exemple le nid) où il a été remis à zéro pour la dernière fois. Un tel vecteur, en permanence recalculé, suffit à l'animal pour éventuellement revenir en ligne droite vers son point de départ, ceci en l'absence de tout type d'informations allothétiques (Etienne, 1980 ; Etienne et al., 1985 ; Wishaw & Tomie, 1997 ; Miller et al. , 1983 ; Moghaddam et Bures, 1996 ; Miniaci et al. , 1999 ; Müller et Wehner, 1988). Plus précisément, l'intégration des trajets se base sur le système vestibulaire qui capte les accélérations angulaires (canaux semi-circulaires) et linéaires (canaux otolithiques), et peut être complétée par d'autres informations liées au mouvement comme celles issues des récepteurs musculaires, tendineux ou articulaires (proprioception), les informations somatosensorielles ou encore le flux optique (Potegal, 1982 ; Etienne et al., 1997 ; Sharp et al., 1995 ; Blair & Sharp, 1996 ; Srinivasan et al. , 2000). L'exemple le plus célèbre est celui de la fourmi du désert *Cataglyphis fortis*, rapporté par Wehner et Srinivasan (1981). Pour chercher des insectes morts, cette fourmi peut explorer le désert sur de grandes distances et de façon tortueuse. Elle peut ainsi parcourir jusqu'à 600m et se trouver à une distance de plus de 140m de son nid. Une fois la proie trouvée, la fourmi rejoint directement son nid, en ligne droite. Si, une fois sa proie capturée,

la fourmi est passivement déplacée par l'expérimentateur, elle réalise un trajet dans la même direction et de la même distance que celui qu'elle aurait dû faire si elle n'avait pas été déplacée (Figure 3). Ceci montre que la fourmi a bien gardé en mémoire la direction et la distance qui la séparaient de son nid.



**Figure 3.** *Intégration des trajets chez la fourmi *Cataglyphis fortis*. A. Déplacement tortueux d'une fourmi en phase de fourragement (du nid vers la nourriture) suivi d'un retour direct de la fourmi vers son nid (de la nourriture vers le nid, trait gras) et ce dans un milieu dépourvu de repères. B. Différents trajets de fourmis contraintes de contourner les barrières grises au retour vers leur nid. C. Arrivée en F la fourmi est déplacée d'une vingtaine de mètres vers l'Ouest. La direction et la distance de son trajet sont les mêmes que si elle n'avait pas été déplacée. Chaque point correspond à une marque faite toutes les 60s. Abréviations N : nid, N' : nid supposé par la fourmi, F : nourriture. (A. tiré de Wehner et Wehner 1990, B. issu d'observations non publiées de Andel et Wehner C. tiré de Wehner et Srinivasan 1981)*

### 1.7. Navigation basée sur la représentation spatiale

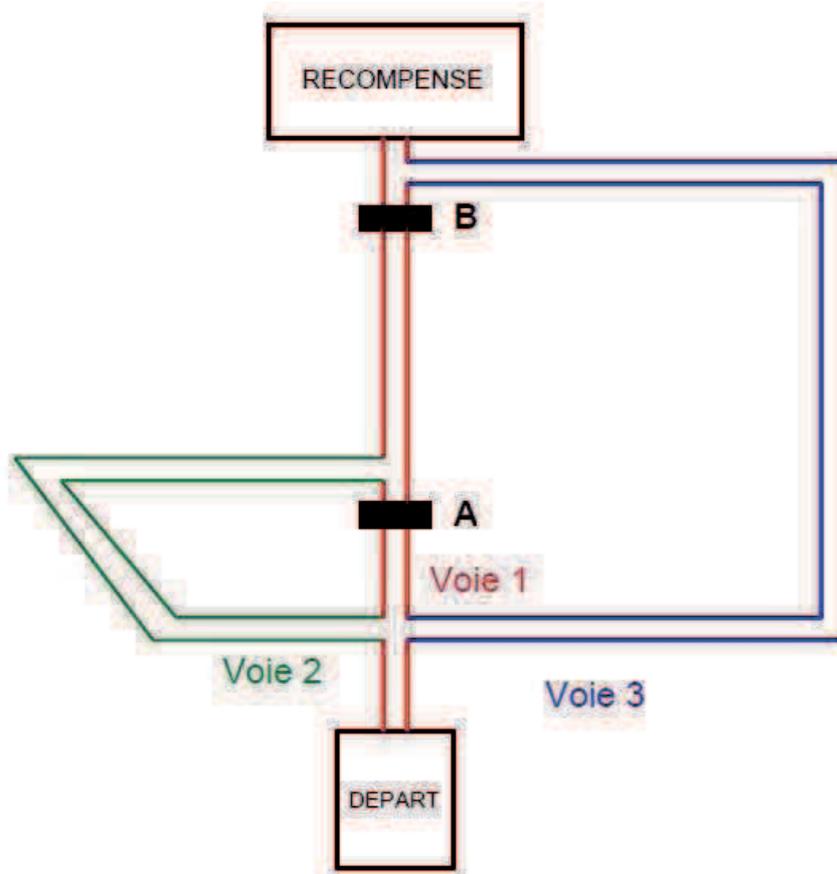
Cette stratégie, adoptée par de nombreux mammifères (dont les rongeurs et les primates) est beaucoup plus flexible que celles que nous avons pu voir précédemment. Ici, la position du but, ainsi que la localisation courante de l'animal à chaque instant est déterminée de façon allocentrée à partir des relations spatiales qu'elles partagent avec les repères environnants. L'animal établit une représentation des lieux indépendante de leur statut, ainsi qu'une représentation des relations spatiales qui existent entre

ces différents lieux. Cependant, la mise en place d'une telle représentation implique la mémorisation d'un grand nombre d'informations sur l'environnement et exige donc l'exploration préalable de celui-ci.

La représentation spatiale fait l'objet de nombreuses définitions. Selon Roitblat (1982) une représentation spatiale peut être définie comme « les rémanences d'une expérience précédente permettant d'affecter un comportement futur ». Le maintien et l'organisation des résultats de cette expérience constituent le phénomène de « représentation ». Dans cette théorie, la représentation de l'espace est une sorte de modèle du monde représenté ; il existe une correspondance entre les caractéristiques des objets de l'environnement et les caractéristiques de la représentation. Du point de vue de Gallistel (1990), une représentation est considérée comme un isomorphisme fonctionnel, c'est-à-dire comme une correspondance formelle entre des processus mentaux ou neuronaux et un aspect de l'environnement. Ces traitements neuronaux auraient pour but d'adapter le comportement de l'animal aux événements du monde extérieur. Cependant, contrairement à ce que suggère le terme d'isomorphisme, les représentations spatiales ne correspondent pas à la copie parfaite des éléments de l'environnement dont elles constituent l'image et possèdent un caractère subjectif. Hunter (1913) fut un des premiers comportementalistes à postuler l'existence de représentations chez l'animal en ces termes : « [...] if comparative psychology is to postulate a representative fact, [...] it is necessary that the stimulus represented be absent at the moment of the response. If it is not absent, the reaction may be stated in sensory-motors terms. ». En stipulant qu'il est nécessaire que le stimulus représenté soit absent au moment de la réponse, Hunter affirme que l'organisme forme une représentation du stimulus absent. Cette représentation fonctionnerait comme un stimulus extéroceptif qui induirait le comportement approprié. Dans cette même mouvance, s'opposant aux « behavioristes », Tolman (1948) évoque l'hypothèse d'une carte cognitive, qu'il définit comme suit : « *We believe that in the course of learning, something like a field map of the environment gets established in the rat's*

*brain [...]. And it is this tentative map, indicating routes and paths and environmental relationships, which finally determines what responses, if any, the animals will finally release.* ». Selon cette hypothèse, une carte cognitive est une représentation des positions relatives des différents points de l'environnement ; elle permet à l'animal d'atteindre des lieux qui ne correspondent pas à un marquage saillant de l'espace. Tolman attribue trois caractéristiques principales à ces cartes cognitives : premièrement, elles résultent d'un traitement central de l'information spatiale ; deuxièmement, l'information doit être sélectionnée et organisée pour établir des relations spatiales entre des éléments variés de l'environnement ; et enfin, troisièmement, ces cartes fournissent un grand degré de liberté au comportement de l'animal. Tolman met également l'accent sur le caractère latent de l'apprentissage : l'information est acquise bien avant d'être utilisée, même en l'absence de renforcement. Autrement dit, contrairement aux autres stratégies, la carte cognitive accumule des informations qui ne sont pas forcément liées à un but ou à une balise au moment de leur mémorisation, mais qui pourront servir à retrouver n'importe quel but plus tard. Ces cartes confèrent ainsi une grande flexibilité aux comportements spatiaux d'un animal. Des arguments expérimentaux étayaient d'ailleurs ces intuitions concernant l'existence de « cartes cognitives ». Dans une toute première expérience, Tolman et Honzik (1930) utilisent un labyrinthe élevé à trois voies conduisant au but (Figure 4). Lorsque la voie 1 qui conduit directement au but est bloquée en A, les rats reviennent sur leurs pas et empruntent la voie 2. Mais lorsqu'ils découvrent que cette voie est bloquée en B, alors ils choisissent la voie 3 qui est la seule à conduire au but. Le fait que les rats soient capables d'utiliser plus d'une trajectoire pour atteindre le but signifie que leur représentation n'est pas limitée à un simple lien reliant le point de départ et le but, autrement dit à un simple apprentissage moteur. Le comportement flexible qu'ils ont adopté reflète plutôt l'intégration des caractéristiques de l'environnement global.

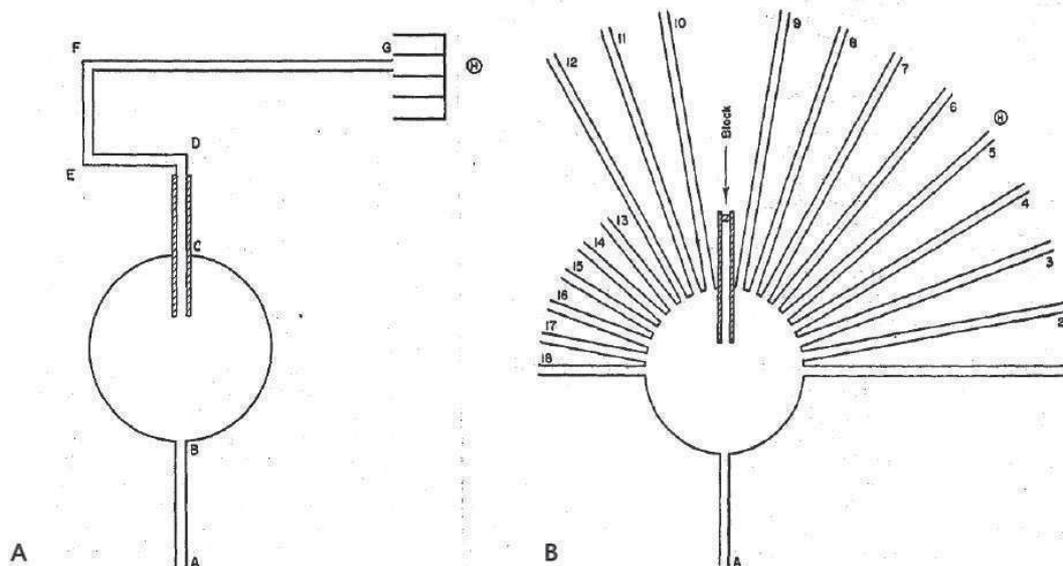
En 1920, Lashley observe « accidentellement » que des rats ayant appris une certaine trajectoire dans un labyrinthe, pour atteindre une récompense alimentaire, sont capables d'emprunter une voie



**Figure 4.** Représentation schématique du labyrinthe utilisé par Tolman et Honzik (1930)

directe et non-apprise pour atteindre la nourriture. En effet, ils poussent le couvercle de leur boîte de départ, en sortent et se dirigent directement vers la boîte but dans laquelle ils trouvent de la nourriture. Tolman *et al.* (1946) conçoivent alors une nouvelle expérience et entraînent des rats à retrouver de la nourriture dans une boîte depuis une plate-forme en empruntant un trajet particulier et sinueux. Une fois la phase d'apprentissage achevée, le dispositif est modifié de telle sorte que plusieurs voies partent de la plate-forme et que le chemin initial soit bloqué. Les rats choisissent alors, majoritairement, la voie allant directement à la nourriture, et non la trajectoire apprise. Ces deux expériences démontrent la flexibilité du comportement spatial des rats, sachant qu'ils ne se sont dirigés vers le but ni en empruntant des chemins qu'ils connaissaient jusqu'alors, ni en utilisant des informations émanant directement de ce but (Figure 5). Ces résultats, ainsi que d'autres expériences relatées par Tolman (Ritchie, 1948), l'ont amené à faire l'hypothèse d'une

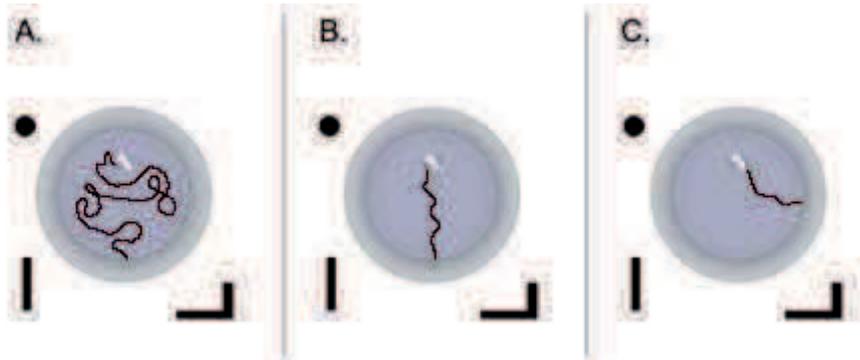
représentation de l'environnement vu du dessus, appelée «carte cognitive», comparable à une carte géographique.



**Figure 5.** Le labyrinthe de Tolman (1946). **A.** l'animal est habitué à retrouver la nourriture (dans la boîte) en empruntant un trajet sinueux (A-B-C-D-E-F-G). **B.** Le labyrinthe est ensuite modifié : de nouvelles voies sont ajoutées (1 à 18), le chemin initial est bloqué et le but retiré. Un nombre important de rats (19/53) empruntent alors la voie n°6 (pointant vers l'ancien emplacement de la nourriture). Le choix des autres rats se repartit de façon plus aléatoire entre les voies. H=source de lumière.

Ce concept de carte cognitive a été repris et approfondi par O'Keefe et Nadel, en 1978 dans leur ouvrage « The hippocampus as a cognitive map ». Ils présentent des arguments montrant que les rongeurs sont capables de former des représentations spatiales métriques de l'environnement, et que celles-ci sont constituées d'un ensemble de représentations de lieux qui conservent les relations spatiales en terme de distance et de direction. Nous allons voir dans les paragraphes suivants que les représentations spatiales sont loin d'être des « cartes dans la tête » (maps in mind), et que leur nature est plus subtile que ce que Tolman (1948) ou O'Keefe et Nadel (1978) ont pu suggérer (concept de carte assimilée à des vues globales de dessus, comparables à des cartes routières).

En 1981 un nouveau paradigme a permis de prouver que les rats peuvent utiliser des configurations de repères spatiaux pour reconnaître des lieux, ceci indépendamment de la position de l'animal. Il s'agit de la piscine de Morris (1981). Dans la tâche classique de la piscine de Morris, les rats cherchent instinctivement à retrouver (en nageant) la plateforme sur laquelle ils ont pied mais qui est invisible depuis la surface de l'eau (Figure 6). Lorsque le point d'introduction des animaux reste constant d'un essai à l'autre, ceux-ci apprennent à faire un trajet de plus en plus direct vers la plateforme invisible (Figure 6A et 6B). Après cet apprentissage, lorsqu'ils sont introduits dans la piscine à un emplacement différent de celui habituel, les rats se dirigent directement vers la plateforme, et ce dès le premier essai (Figure 6C). Ce résultat montre que les rats utilisent la configuration d'indices présents autour de la piscine (la piscine étant par contre cylindrique et uniforme) pour déterminer la position de la plateforme. Il ne peut pas s'agir d'une simple orientation par rapport à un indice unique, sinon la performance serait mauvaise depuis le nouveau point de départ. D'autre part, les rats peuvent apprendre de nouvelles positions de la plateforme en un ou deux essais seulement après un entraînement préalable dans lequel cette position changeait d'essai en essai (Whishaw, 1985). Or cet effet facilitateur n'est sans doute pas seulement dû à l'apprentissage de la règle puisqu'il est considérablement réduit dans la même tâche lorsque la piscine est déplacée d'une pièce dans laquelle les rats ont été entraînés vers une nouvelle pièce (Keith & McVety, 1988). Autrement dit, dans la tâche de la piscine de Morris l'effet facilitateur de l'entraînement préalable avec d'autres positions de la plateforme semble au moins en partie lié à l'exposition répétée à l'environnement, suggérant là encore le caractère latent de ce type d'apprentissage.

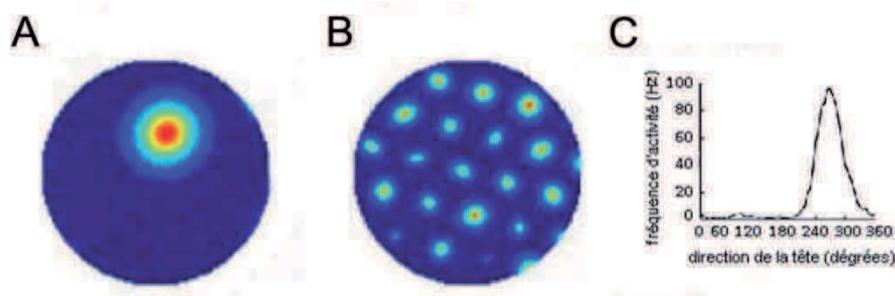


**Figure 6.** Paradigme de la piscine de Morris (1981) **A.** Comportement d'un rat avant apprentissage. **B.** Comportement d'un rat après apprentissage. **C.** comportement d'un rat lors du test après apprentissage avec un nouveau point de départ. Le tracé noir représente le trajet de l'animal. Les trois formes noires (le disque, la barre et le L renversé) représentent les indices visuels disponibles dans la pièce.

### 1.8. Navigation basée sur la représentation spatiale et structures cérébrales

Les capacités de mémorisation des lieux, d'orientation dans l'espace et de déplacement requièrent la mise en jeu d'opérations complexes qui font appel à des processus cognitifs différents. Ces processus comprennent la capacité à repérer à chaque instant sa propre position dans l'espace, la capacité à se représenter l'environnement externe comprenant les stimuli environnementaux et l'information précisant le but, et enfin la capacité à se préparer et à exécuter des trajectoires spécifiques. Plusieurs aires cérébrales du cerveau du rat codent des aspects différents et complémentaires de l'espace. Par conséquent, l'activité conjointe de ces structures permettrait à l'animal d'intégrer tous les aspects nécessaires à la navigation spatiale. Comme nous le développerons dans les paragraphes suivants l'hippocampe possède en son sein des cellules dites de lieu ne déchargeant qu'à un endroit précis de l'environnement et ce, indépendamment de l'orientation ou de la trajectoire de l'animal (O'Keefe et Dostrovsky, 1971) (Figure 7 A). Ces neurones fournissent une représentation de l'espace, et identifient l'hippocampe comme une structure clef dans la mémoire spatiale (O'Keefe et Nadel 1978). Toutefois, les travaux plus récents laissent supposer que la représentation de l'espace n'émerge pas

uniquement des calculs opérés par les neurones hippocampiques, mais qu'elle requiert l'activité d'autres structures cérébrales. Taube et al. (1990) ont ainsi découvert que les neurones du présubiculum dorsal, une structure faisant partie de la région parahippocampique, s'activent quand la tête du rat pointe dans une direction spécifique (Figure 7 C). Ces neurones, nommés judicieusement « cellules de direction de la tête » (« *head-direction cells* »), codent donc la direction de l'animal dans l'espace. L'activité conjointe des cellules directionnelles du présubiculum et des cellules de lieu hippocampiques permettrait une mise à jour continue de la position et de la direction de l'animal lors de déplacements dans l'espace. Très récemment il a été découvert que toutes ces propriétés sont présentes au sein d'un même circuit neuronal du cortex entorhinal (EC). Le groupe de E. et M.B. Moser a effectivement montré que les neurones localisés dans la partie caudale et médiane du EC (en relation directe avec la région dorsale de l'HPC) possèdent des propriétés spatiales uniques (Fyhn et al., 2004). Ces neurones, nommés 'cellules grille' (*grid cells*) ont une activité corrélée à la position de l'animal dans l'espace, mais, à la différence des cellules de lieu, chacun possède plusieurs champs d'activité (Figure 7 B) formant une grille étalée sur la totalité de l'environnement (Hafting et al., 2005).



**Figure 7.** : **A.** Exemple d'une carte d'activité de cellule de lieu enregistrée dans la région CA1 de l'hippocampe pendant que le rat parcourt un environnement cylindrique (les différents couleurs représentent la fréquence de décharge de la cellule du bleu=0Hz au rouge=fréquence maximale). **B.** Exemple d'une carte d'activité de cellule grille entorhinale enregistrée dans une arène circulaire (même code couleur qu'en A.). **C.** graphique montrant l'activité d'une cellule du présubiculum dorsal en fonction de la direction de la tête de l'animal.

Plus récemment Sargolini et al. (2006) ont montré qu'au sein du cortex entorhinal les cellules grille coexistent avec des cellules codant la direction de la tête de l'animal, ainsi qu'avec des neurones ayant une activité modulée à la fois par la position de l'animal et par la direction de sa tête (cellules conjointes). Ainsi les cellules entorhinales sont en mesure d'intégrer deux informations essentielles à la navigation : la position du sujet dans l'espace et la direction vers laquelle sa tête pointe. Elles créent ainsi une sorte de matrice permettant à l'animal de se situer précisément dans son environnement. Les cellules spatiales du cortex entorhinal et les cellules de lieu hippocampiques présentent des caractéristiques fonctionnelles distinctes, et leur interaction serait indispensable à la création d'une représentation de l'espace, et à sa réactivation lorsque l'animal est réexposé au même environnement.

Comme nous l'avons vu, par définition, la navigation correspond à un déplacement dans l'espace afin d'atteindre un but, ce qui implique d'avoir une représentation du but et de pouvoir mettre en place la planification et l'exécution d'une trajectoire vers ce but. A ce jour, nous avons peu d'informations à la fois sur les bases neuronales de la représentation du but et sur l'influence de cette représentation sur la formation d'une mémoire spatiale. Les résultats de différentes études suggèrent un rôle des circuits fronto-striataux dans ces processus. Le cortex préfrontal (PFC), en particulier les régions médianes prélimbique et infralimbique, comme je le développerai plus loin, est généralement impliqué dans des fonctions cognitives liées à la mémoire de travail, telles que la planification et l'exécution de stratégies comportementales (Baddley et Wilson, 1988 ; Fuster, 1993). Hok et al. (2005) ont récemment démontré que lorsque le rat effectue un comportement de navigation spatiale orienté vers un but, une large proportion des cellules enregistrées dans le PFC médian présentent des champs d'activité localisés principalement à l'emplacement de ce but. Les réseaux neuronaux du PFC participent donc au codage de l'espace en fournissant le signal nécessaire pour associer un lieu avec sa signification motivationnelle. Ceci est indispensable pour planifier et exécuter

des comportements orientés vers un but, grâce à l'interaction entre le PFC et les structures cérébrales dévolues au contrôle de la réponse comportementale. Le striatum, en particulier, joue un rôle primordial dans des opérations cognitives liées à la fois à l'activité motrice et aux processus motivationnels (Ito et al., 2002 ; Everitt and Robbins, 2005). Le PFC exerce un contrôle sur l'activité de cette structure grâce à ses projections vers les parties dorso-médiane (SDM) et ventrale (SV) du striatum (Voorn et al., 2004). De plus, le striatum ventral est un site de convergence des projections à la fois préfrontales et hippocampiques (Voorn et al., 2004). Par conséquent, ces deux régions striatales sont en mesure d'intégrer des informations à la fois contextuelles et motivationnelles, et produire ainsi la réponse comportementale optimale. Plusieurs travaux ont effectivement montré l'implication du SDM (Moussa et al., 2011) et du SV dans l'acquisition et la mémorisation de tâches spatiales (Sargolini et al., 1999 ; Setlow and McGaugh, 1999 ; Roullet et al., 2001 ; Sargolini et al., 2003). De plus, les neurones des deux structures montrent certaines propriétés spatiales lorsque le rat doit repérer l'emplacement de la nourriture dans des labyrinthes complexes (Schmitzer et al., 2004 ; Mulder et al., 2005; Mizumori et al., 2004).

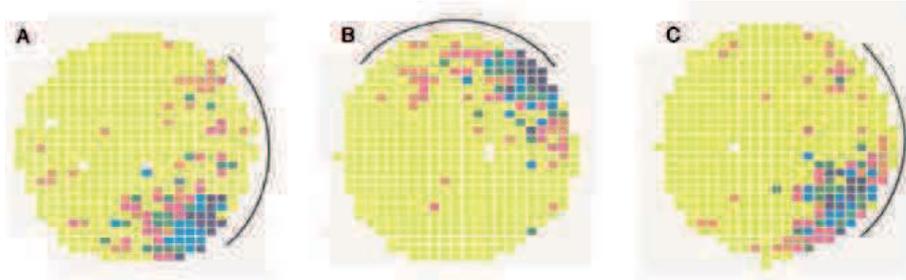
### **1.8.1. Spécificités neuronales remarquables de l'hippocampe et du cortex préfrontal dans la représentation et la navigation spatiale**

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, de nombreuses structures sont impliquées dans le processus de navigation. Nous nous focaliserons cependant sur deux d'entre elles, l'hippocampe, pour son rôle dans le codage de l'espace, et le cortex préfrontal pour son rôle dans la planification et la représentation du but. Ces deux structures ont été au centre de mon travail de thèse.

### **1.8.1.1. Hippocampe et cellule de lieu**

Les cellules de lieu découvertes en 1971 par John O'Keefe et John Dostrovsky, sont des cellules pyramidales des champs hippocampiques CA1 et CA3 dont la particularité est de ne décharger que dans une portion restreinte de l'environnement dans lequel l'animal évolue que l'on nomme champs d'activité ou « place field » et de rester silencieuse dans le reste de l'environnement. Lorsqu'un animal est exposé pour la première fois à un environnement, les cellules de lieu deviennent actives après quelques minutes d'exploration (Bostock et al., 1991 ; Hill, 1978 ; Wilson et McNaughton, 1993). Une fois le champ d'activité établi, sa localisation dans l'environnement reste stable durant des semaines voire des mois (Muller et Kubie, 1987 ; Thompson et Best, 1990). De plus, les propriétés des cellule de lieu restent constantes que le rat soit engagé dans une tâche d'apprentissage spatial (O'Keefe et Speakman, 1987) ou durant une exploration libre en open-field (Miller et al., 1987). Même si la décharge des cellules de lieu peut être modulée par des variables non spatiales (Anderson et Jeffery, 2003 ; Wiener, 1996 ; Wiener et al., 1989) ou par la direction de l'animal sur une voie rectiligne (McNaughton et al., 1983 ; Muller et al., 1994), la localisation spatiale de leur champ d'activité est de loin le corrélat le plus important de leur activité. Cette activité des cellules de lieu constitue encore aujourd'hui l'argument majeur de l'implication de l'hippocampe dans le traitement des informations de nature spatiale. Cependant il faut noter que cette activité spatio-sélective n'est possible que si l'animal extrait les informations de l'environnement dans lequel il évolue. O'Keefe et Conway (1978) ont été les premiers à poser expérimentalement la question du contrôle sensoriel des cellules de lieu. Pour ce faire les auteurs ont utilisé un labyrinthe en T isolé du reste de la pièce d'expérimentation par un rideau. Ils ont tout d'abord pu montrer que les champs d'activité des cellules de lieu pouvaient être contrôlés par un ensemble de quatre indices (une lumière, un pattern, un ventilateur et un hautparleur) placés à l'intérieur du rideau à une distance raisonnable du labyrinthe. Lorsque tous les indices subissent une rotation (en respectant leur configuration initiale), les champs d'activité tournent d'autant, montrant ainsi que les indices manipulés par les

expérimentateurs sont utilisés par le système des cellules de lieu afin d'ancrer leur activité spatio-sélective. De la même manière, Muller et Kubie (1987) ont montré qu'un seul indice accroché sur la paroi d'une arène cylindrique suffit à ancrer l'activité spatiale des cellules de lieu (Figure 8).



**Figure 8.** Carte d'activité montrant l'effet de la rotation d'un indice visuel (indiqué par l'arc de cercle noir en bordure de la carte) sur le champ d'activité d'une cellule de lieu enregistrée dans une arène cylindrique. L'animal est retiré de l'arène entre chaque session. On peut clairement voir que le champ d'activité suit la rotation de l'indice visuel. Sur la carte l'activité de la cellule est représentée par un gradient de couleur allant du jaune au violet, le jaune pour une activité nulle, le violet pour l'activité maximale. (Muller et Kubie, 1987).

Même si la plupart des études se sont focalisées sur l'importance des indices visuels dans l'établissement de champs d'activité des cellules de lieu, d'autres ont montré l'importance des informations olfactives et tactiles (Save et al., 2000, Save et al., 1998) ou bien des informations idiothétiques en absence d'indices externes (McNaughton et al., 1996 ; O'Keefe, 1976 ; Quirk et al., 1990 ; Sharp et al., 1995) ou lorsque que les indices externes ne sont pas fiables (Jeffery et O'Keefe, 1999 ; Rotenberg et Muller, 1997). S'il est encore difficile aujourd'hui d'expliquer de manière claire « pourquoi les cellules de lieux déchargent où elles déchargent » (O'Keefe & Conway, 1978), plus de trente ans de recherche sur ce modèle cellulaire ont permis d'établir les caractéristiques essentielles de la décharge de ces neurones pyramidaux. Les cellules de lieu représentent une très large proportion de la population pyramidale hippocampique, soit de 40 à 70% pour un total de  $\approx 1000000$  cellules pyramidales par hippocampe (Muller

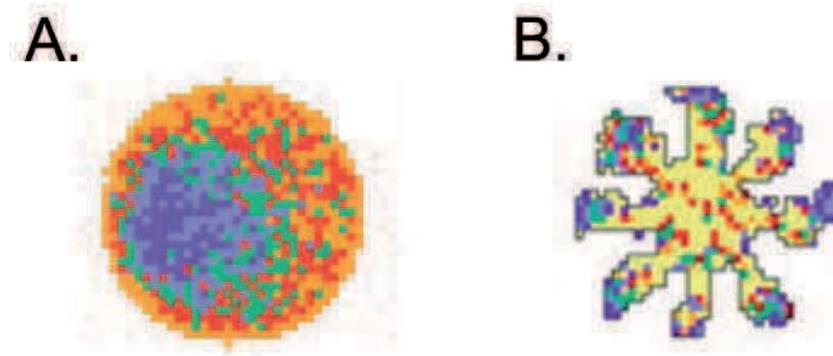
et al., 2001). La proportion de cellules pyramidales de CA1 actives et spatialement sélectives dans un environnement donné est de l'ordre de 30 à 40% (Wilson & McNaughton, 1993). Ces cellules se trouvent aussi bien dans les champs ammoniques CA1 et CA3 de l'hippocampe dorsal (O'Keefe & Dostrovsky, 1971) que dans ceux de l'hippocampe ventral (Poucet et al., 1994 ; Jung et al., 1994). Ces cellules de lieu possèdent une signature électrophysiologique particulière décrite par Ranck (1973) sous le terme de «complex spikes» : les cellules pyramidales émettent des bouffées de deux à sept potentiels d'action avec des intervalles interspike variant de 1.5 à 6ms, durant lesquelles l'amplitude des potentiels émis décroît. De manière générale, il apparaît que la sélectivité spatiale, bien que présente au niveau ventral, est néanmoins plus faible que celle enregistrée traditionnellement au niveau dorsal ; cette différence de sélectivité est à rapprocher du rôle moindre de l'hippocampe ventral dans le processus de traitement des informations spatiales, mis en évidence par les études lésionnelles (Hock & Bunsey, 1998 ; Moser & Moser, 1998). La découverte des cellules de lieu au niveau hippocampique a donné naissance à l'idée que le circuit limbique et les régions avoisinantes pourraient coopérer et jouer un rôle dans l'établissement d'une représentation de l'environnement de type carte cognitive (O'Keefe & Conway, 1978). Dans un environnement ouvert, les cellules de lieu déchargent lorsque l'animal entre dans une région particulière, quelle que soit l'orientation de la tête de l'animal ou la nature des indices environnementaux disponibles. Des cellules aux propriétés similaires ont été trouvées chez le primate non-humain (Hori et al., 2003 ; Rolls, 1999) mais également chez l'homme (Ekstrom et al., 2003). Cependant il est clair que si les cellules de lieu devaient chacune ne coder qu'un seul lieu, les ressources allouées à la représentation spatiale au cours d'une vie entière seraient considérables. Et là encore la nature est bien faite. En effet une même cellule peut être utile au codage de plusieurs lieux différents. Muller et Kubie (1987) ont enregistré l'activité de cellule de lieu dans deux dispositifs de forme différente, un cylindre et une arène rectangulaire, et ont montré que le patron d'activité spatiale de la plupart des cellules changeait de l'un à l'autre des dispositifs. Les cellules déchargeant dans les deux

environnements possèdent des champs très différents pour ce qui est de leur localisation, leur taille, leur forme et leur taux de décharge. Certaines cellules possèdent un champ dans un des dispositifs mais pas dans l'autre. Ce phénomène de recodage (ou remapping) suggère que chaque environnement est représenté par un sous ensemble de cellules pyramidales hippocampiques ; les cellules communes à deux environnements possédant des champs d'activité différents. La mise en place d'un nouvel ensemble de champs d'activité peut être une question de minute (Hill, 1978 ; Kentros et al., 1998 ; Wilson et McNaughton, 1993) ou prendre un peu plus de temps (Bostock et al., 1991 ; Lever et al., 2002). Les cellules de lieu fournissent ainsi collectivement des informations au rat sur l'environnement dans lequel il évolue mais également sur la localisation du rat au sein de ce même environnement. Hok et collaborateurs (2007) ont également montré que dans une tâche de navigation spatiale continue où l'animal doit apprendre à se positionner 2 secondes sur une zone non indiquée (ou zone de but) d'une arène cylindrique afin d'obtenir une récompense alimentaire, les cellules de lieu développent un second champ d'activité au niveau de la zone de but. A la suite de cette observation les auteurs proposent que les cellules de lieu ne représentent pas uniquement la géométrie de l'environnement mais qu'elles reflètent également la localisation du but, donnant ainsi un retour d'information en temps réel sur les performances de navigation de l'animal. Un tel signal pourrait compléter les informations apportées par les cellules du cortex préfrontal médian impliquées dans le codage de la localisation du but et dans la planification du trajet (Poucet et al., 2000, 2004 ; Hok et al., 2005 ; voir section 1.2.2). Les cellules de lieu hippocampiques fournissent des informations sur le but, qui sont différentes des informations fournies par l'activité du cortex préfrontal. Ceci suggère que ces deux structures pourraient appartenir à un circuit neuronal permettant au rat la planification de ses trajectoires dans l'espace.

### **1.8.1.2. Cortex préfrontal et cellules de but**

La connexion monosynaptique potentialisable qui existe entre l'hippocampe et les aires infralimbique (IL) et prélimbique (PL) du cortex préfrontal médian (mPFC) a fait de ce dernier une structure d'intérêt du système neuronal de navigation spatiale. Un grand nombre d'études s'intéressant aux corrélats comportementaux des neurones des aires PL/IL se sont focalisé sur leur implication dans la mémoire de travail (Jung et al., 1998, 2000 ; Pratt et Mizumori, 2001 ; Baeg, 2003) ou sur leur propriété de décharge spatiale au cours d'un comportement basique de recherche de nourriture (Poucet, 1997 ; Gemmell et al. 2002). Cependant, quand les rats sont engagés dans un comportement simple de recherche aléatoire de nourriture, on n'observe aucun corrélat spatial de l'activité des cellules du mPFC. Sachant que le cortex préfrontal est connu pour son rôle dans les processus exécutifs et dans la planification (Williams et al., 1999; Granon et al., 2000; Chudasama et Muir, 2001; Dias et Honey, 2002; Dalley et al., 2004), on pourrait s'attendre à n'observer de corrélat spatial que si l'animal est engagé dans une recherche de nourriture faisant appel à une stratégie de navigation. Hok et al. (2005) ont réalisé des enregistrements unitaires au sein du cortex préfrontal médian chez des rats entraînés dans une tâche de navigation spatiale continue (identique à celle décrite plus haut, Hok et al. 2007). Au cours de cette étude ils ont pu montrer qu'environ 25% des cellules enregistrées dans le PL/IL possédaient une activité spatio-sélective, montrant ainsi que les neurones du PL/IL sont plus à même de décharger lorsque le rat réalise une tâche de navigation spatiale que lorsqu'il explore simplement son environnement. Le fait qu'environ 75% des cellules possédant une spatio-sélectivité déchargent préférentiellement au niveau d'une zone de but montrerait un codage de la valeur motivationnelle de ce dernier au sein du cortex préfrontal médian (Figure 9 A). Dans cette étude un petit nombre de cellules a montré une activité localisée à proximité d'indice saillant de l'environnement comme par exemple l'indice visuel accroché à la paroi de l'arène pouvant peut-être refléter le codage spatial d'un but intermédiaire utile à la navigation. Comme je le développerai plus en avant dans la partie *contribution expérimentale* l'activité des neurones

préfrontaux enregistrés durant une tâche de labyrinthe radial peut être fortement modulée par différentes phases du comportement telles que l'arrivée au but, le retour du but, le choix du bras ou encore l'anticipation de nourriture au bout des bras (Figure 9 B) (Jung et al., 1998, 2000 ; de Saint Blanquat et al., 2010)



**Figure 9.** Exemple de carte d'activité de neurones préfrontaux. **A.** Cellule déchargeant au niveau de la zone de but lors d'une tâche de navigation spatiale continue (code couleur: du Jaune=activité minimum au violet=activité maximum). **B.** Cellule déchargeant en bout de bras lors d'une tâche de labyrinthe radial (code couleur: du Jaune=activité minimum au violet=activité maximum). Adapté de Hok et al. 2005 et de Saint Blanquat et al., 2010)

On peut donc supposer que les champs d'activité des cellules du cortex préfrontal médian pourraient être un très bon substrat pour la création de trajets de navigation. Les cellules de lieu hippocampique et les cellules de but préfrontales formeraient ainsi un système permettant la représentation de l'espace et de ce qu'il contient afin de poser les bases d'une navigation spatiale efficace permettant à l'animal de réaliser un comportement orienté vers un but.

## 2. Comportements orientés vers un but

**C**omme nous l'avons vu avec l'exemple du verre d'eau fraîche en préambule, un comportement orienté vers un but repose sur un ensemble de processus différents sans lesquels ce comportement ne pourrait pas aboutir. Dans les paragraphes qui suivent, je présente de façon succincte les principaux processus impliqués, parmi lesquels on trouve la motivation, le codage de la valence du but, la prise de décision, les processus attentionnels, la mémoire de travail et la flexibilité comportementale. Pour finir, j'exposerai les différences fondamentales qui existent entre un comportement orienté vers un but et un comportement basé sur une habitude.

## **2.1. La motivation et la valence du but**

Les comportements de prise de nourriture, de boisson, ainsi que les comportements sexuels et d'agression sont des comportements fondamentaux qui permettent la survie de l'individu et/ou de l'espèce. Ces comportements sont appelés "comportements motivés" car ils sont provoqués et maintenus par un état d'éveil spécifique du système nerveux central (alimentaire, dipsique, sexuel...). La motivation est donc le processus par lequel l'organisme dirige son comportement pour prendre le contrôle de son environnement en fonction de ses besoins (*Di Chiara 1995*). La motivation peut se diviser en deux phases : une phase anticipatoire (aussi appelée phase appétitive, préparatoire ou instrumentale) et une phase consommatoire. La phase anticipatoire a été décrite par Craig (*1918*) comme "un état d'agitation qui continue tant que le stimulus appétant est absent".

### **2.1.1. Motivation primaire et secondaire**

Les processus motivationnels impliquent l'apprentissage d'une relation entre les stimuli biologiquement signifiants (nourriture, prédateurs) et tous les autres stimuli neutres qui peuvent prédire l'occurrence des stimuli biologiquement signifiants. Par ce processus, l'organisme apprend à reconnaître et à suivre les stimuli utiles, à éviter les stimuli dangereux et à ne pas tenir compte des autres. Une propriété fondamentale des stimuli qui provoquent des réponses motivées (ou stimuli motivationnels) est leur "valence" motivationnelle, qui déterminera la direction de la réponse. Un stimulus avec une valence motivationnelle positive (comme de la nourriture) est approché et favorise les réponses qui augmentent sa présentation (renforcement positif). Au contraire, un stimulus avec une valence motivationnelle négative (comme un prédateur) est aversif et favorise les réponses qui provoquent son évitement (renforcement négatif). La valence motivationnelle d'un stimulus peut être inconditionnée (primaire), elle est alors liée aux qualités propres du stimulus. Elle peut être également conditionnée (secondaire), résultant d'un

apprentissage de son association avec un stimulus motivationnel primaire ou avec le résultat d'une réponse motivée (comme appuyer sur un levier) (*Di Chiara 1995*). Les stimuli motivationnels peuvent être attribués à des classes motivationnelles selon leur relation avec les phases anticipatoire ou consommatoire (*Woodworth 1918; Konorski 1967*). Deux classes de stimuli motivationnels positifs peuvent ainsi être distinguées : les stimuli incitateurs et les stimuli récompensants. Les stimuli incitateurs (*Bolles 1972; Bindra 1974*) dirigent le comportement pendant la phase anticipatoire, tandis que les stimuli récompensants dirigent le comportement pendant la phase consommatoire du comportement motivé (*Di Chiara 1995*). Les stimuli récompensants sont les stimuli inconditionnés (i.e. primaire) avec lesquels l'animal a un contact sensoriel direct (comme la nourriture, l'eau, un(e) partenaire sexuel(le)). Ces stimuli sont le but final du comportement motivé. Les stimuli incitateurs sont des instruments permettant d'atteindre le but ou prédisant la proximité du but mais ne sont pas eux-mêmes le but (comme le son dans l'expérience de Pavlov). Ces stimuli incitateurs ont deux propriétés principales : leur valeur énergisante et leur valence motivationnelle qui détermine les aspects quantitatifs et directionnels de la réponse. Ainsi un stimulus prédisant un aliment fortement appétant pourra entraîner l'animal à faire un effort important pour l'obtenir alors qu'un autre stimulus prédisant un aliment moins appétant ne déclenchera pas cette réponse. La motivation primaire est ainsi relative aux stimuli primaires et donc à la phase consommatoire, elle peut donc se mesurer par exemple en regardant la consommation alimentaire pour une nourriture. La motivation secondaire est, quant à elle, relative aux stimuli secondaires et donc à la phase anticipatoire, elle résulte d'un apprentissage.

## **2.1.2. Théories de la motivation**

### *2.1.2.1. Homéostasie dynamique*

Le mot homéostasie, qui signifie maintenir un équilibre interne stable, fut inventé par le physiologiste Cannon (*1932*). Le concept

d'homéostasie requiert un point d'équilibre auquel l'état physiologique de l'organisme est comparé constamment. Un système de détection de l'erreur permet de mesurer l'état physiologique et de décider s'il existe un déficit. S'il existe un déficit, un mécanisme de correction de l'erreur se déclenche pour le corriger. Ces mécanismes de correction de l'erreur peuvent s'appuyer sur un circuit motivationnel pour activer la réponse appropriée (Figure 16). Par exemple, si le niveau de fluides corporels et la pression sanguine sont plus bas que l'état d'équilibre (détection de l'erreur), cela déclenche la libération d'angiotensine (correction de l'erreur), ce qui active la soif et le comportement de consommation d'eau. Cependant, les comportements de prise alimentaire, de prise de boisson et autres comportements motivés peuvent aussi être anticipatoires : déclenchés par une réponse conditionnée classique ou par un autre mécanisme préventif avant l'apparition d'une déplétion physiologique (*Fitzsimons et Le Magnen 1969; Weingarten 1983; Schulkin 2003*). Par exemple, la prise alimentaire ou de boisson se fait généralement avant que l'organisme détecte un déficit (taux de glucose circulant trop bas ou niveau de fluides corporels trop bas). En effet, la prise alimentaire ou de boisson peut être déclenchée parce qu'une source est disponible, parce qu'un aliment particulièrement appétant est à proximité ou parce qu'il est l'heure. La notion même de point d'équilibre peut ainsi être remise en cause. Bolles (*1980*) proposait qu'il n'existe, par exemple, pas de point d'équilibre pour le poids mais que le poids se stabilise autour d'un point qui n'est que modérément stable. Ce point de stabilisation n'est pas déterminé uniquement par l'état physiologique et les mécanismes de satiété mais aussi par la disponibilité et l'appétence de la nourriture ainsi que d'autres facteurs liés au comportement alimentaire. L'épidémie d'obésité qui touche les hommes et les animaux de compagnie dans les sociétés occidentales, particulièrement aux Etats-Unis, semble infirmer l'existence d'un point d'équilibre physiologique stable (*Berridge 2004*). Plus récemment, le concept d'allostasie a été développé et se réfère à la régulation physiologique pendant ou après un changement d'état (*Sterling et Eyer 1988; Schulkin et coll. 1994; McEwen 2000; Koob et Le Moal 2001; Schulkin 2003*).

L'allostasie explique comment l'organisme maintient ses paramètres vitaux dans des limites compatibles avec la vie par des processus comportementaux et physiologiques lorsque le corps change d'état (lors d'une maladie longue ou d'un stress prolongé par exemple). L'allostasie est utilisée pour décrire des cas où la régulation et l'équilibre changent tout le temps, mais fonctionnent de façon homéostasique et utilisent des contre-réactions négatives.

#### *2.1.2.2. Motivation : apprentissage et affect*

La définition de la motivation comme étant liée uniquement aux paramètres internes est un peu restrictive. La phase consommatoire du comportement motivé n'est pas suffisante pour définir la motivation, la phase anticipatoire du comportement motivé doit être intégrée à la définition de la motivation. Ainsi, Teitelbaum (1966) suggère que le comportement instrumental d'approche du but, dirigé par la motivation doit être flexible. L'animal (ou la personne) doit pouvoir apprendre une nouvelle réponse pour obtenir la récompense (par exemple une réponse instrumentale comme appuyer sur un levier) afin de prouver qu'il est motivé par cette récompense. Par la suite, Epstein (1982) étend cette définition et donne trois critères: 1) la flexibilité de la préparation et des moyens pour atteindre le but, 2) l'anticipation du but et 3) l'affect. Le premier critère, reprenant le concept de Teitelbaum, implique que le comportement pendant la phase anticipatoire doit pouvoir s'adapter quand les changements de circonstances nécessitent d'établir de nouvelles stratégies. Il exclut donc l'apprentissage simple et la simple activation du comportement. Le deuxième critère (l'anticipation du but) implique un apprentissage associatif entre un stimulus et le but qui permet l'anticipation de ce but (Berridge 2004). Le troisième critère implique que la motivation est dirigée vers un but possédant des propriétés hédoniques (induisant un plaisir), et que la présence de réactions hédoniques confirme que le comportement était vraiment motivé. Ces théories sont le premier pas vers les théories de la motivation incitatrice. Elles mettent également, pour la première fois, en avant l'importance des propriétés hédoniques des stimuli primaires.

### 2.1.2.3. La motivation incitatrice

Un stimulus initialement neutre, comme une lumière, qui est présenté de nombreuses fois juste avant la distribution d'une nourriture appétante, va devenir progressivement associé à la distribution de cette récompense. Par la suite, la présentation de ce stimulus entraînera l'anticipation incitatrice de la récompense, qui peut se traduire par une agitation (augmentation de l'activité locomotrice), ou par le déclenchement de la réponse motivée dirigée vers la récompense (appuyer sur un levier). Le concept de la motivation incitatrice a été développé dans les années 1970-1980 pour expliquer comment un stimulus peut déclencher un comportement motivé. Bolles (1972) explique que les individus sont motivés par l'anticipation incitatrice. L'anticipation incitatrice est définie comme une anticipation apprise d'une récompense hédonique. En associant une odeur (stimulus conditionné, CS) particulière à une substance calorique (stimulus inconditionné, US) donnée dans la nourriture ou par voie intraveineuse, la valeur incitatrice de cette odeur augmente et elle est par la suite préférée à d'autres odeurs. Afin d'expliquer de tels résultats, Bindra (1974; 1978) rejette l'idée que l'anticipation est, en soi, le facteur le plus important dans la motivation incitatrice pour une récompense. Il suggère que, comme conséquence d'un conditionnement classique, un stimulus conditionné (CS) pour une récompense provoque le même état motivationnel que celui provoqué normalement par la récompense (comme la salivation du chien de Pavlov lorsqu'il entend le son). L'association apprise ne provoque pas uniquement une anticipation de la récompense; elle entraîne également la perception du CS comme une récompense hédonique. Le CS suscite alors une motivation incitatrice au même titre que la récompense hédonique originale (le stimulus inconditionné, US).

Cependant, si un stimulus conditionné devient incitateur de façon permanente à la suite d'un apprentissage, l'individu devrait alors répondre toujours de la même manière à ce stimulus, indépendamment de paramètres tels que la faim ou la soif (Gallistel 1978). Or, il est clair que l'état physiologique est important dans la motivation. Toates (1986) introduit ainsi l'état

physiologique dans le concept de la motivation incitatrice en suggérant qu'un état physiologique déficitaire peut augmenter la valeur incitatrice d'un stimulus. C'est donc essentiellement une interaction multiplicative entre un déficit physiologique et un stimulus externe qui détermine la valeur incitatrice du stimulus. Les déficits physiologiques ne guident pas directement le comportement motivé. Par contre, ils augmentent l'impact hédonique et la valeur incitatrice de la récompense réelle, ainsi que la valeur incitatrice du stimulus conditionné (CS) associé à la récompense. Ainsi, un animal restreint en nourriture travaillera plus (appuiera sur un levier par exemple) qu'un animal à satiété pour obtenir de la nourriture. De plus, il travaillera également plus qu'un animal à satiété en phase d'extinction (i.e. quand aucune récompense n'est distribuée). Par contre, il ne travaillera pas pour obtenir de l'eau, contrairement à un animal restreint en eau. Toates (1986) postule également que l'anticipation cognitive et les processus plus basiques de motivation incitatrice peuvent se produire en même temps au niveau cérébral et être recrutés dans différents circuits afin de contrôler le comportement dirigé vers le but. L'anticipation cognitive se réfère à l'apprentissage de la relation entre l'action instrumentale (comme appuyer sur un levier) et la récompense. Cet apprentissage est sensible à la proximité temporelle et spatiale entre l'action et la récompense mais également à la relation de causalité entre les deux événements (Balleine et Dickinson 1998). Le plaisir ressenti au goût sucré est plus important si l'individu a faim que s'il a mangé peu de temps auparavant. Ce phénomène est appelé "alliesthesia" (Cabanac 1979; 1990) et permet de comprendre comment l'état physiologique peut moduler la motivation incitatrice. L'alliesthesia peut se mesurer également chez l'animal et le bébé en mesurant les réactions affectives faciales au goût montrant ainsi que l'alliesthesia est un phénomène biopsychologique de base (Cabanac et coll. 1990; Crystal et Bernstein 1998). En plus du stimulus primaire, Toates (1986) suggère également que le stimulus conditionné a son propre impact hédonique et incitateur modulé par l'alliesthesia. Par exemple, des rats restreints sont conditionnés à appuyer sur un levier pour obtenir une récompense. Le jour du test en extinction (l'appui sur le levier

n'entraîne pas l'obtention d'une récompense), la moitié des rats est toujours restreinte tandis que l'autre moitié est à satiété. Les performances (nombre d'appuis sur le levier) sont les mêmes pour les deux groupes. En revanche, si les animaux sont conditionnés en état de satiété, les performances sont plus faibles (*Balleine et coll. 1998*).

Plus récemment, Berridge et Robinson (*1993; 1998*) ont introduit le modèle "d'incentive salience" dans lequel ils séparent les processus incitateurs du plaisir et du désir. "L'incentive salience" suit les règles de la motivation incitatrice élaborées par Bindra-Toates mais identifie des substrats cérébraux différents pour le plaisir et le désir d'une même récompense. Le plaisir est essentiellement l'impact hédonique et les réactions cérébrales sous-jacentes au plaisir sensoriel déclenché par la réception d'une récompense comme un goût sucré (plaisir inconditionné), mais cela peut également être déclenché par un stimulus conditionné (plaisir conditionné) (*Delamater et coll. 1986; Berridge et Schulkin 1989; Breslin et coll. 1990; Holland 1990; Myers et Hall 1998*). Le désir reflète l'attribution de la valeur incitatrice à des stimuli ou à des actions, sans le plaisir ou l'attente du plaisir (*Robinson et coll. 1993; Berridge et coll. 1998*). L'attribution de la valeur incitatrice aux stimuli conditionnés est liée à l'apprentissage associatif. Cependant, cette attribution ne requiert pas de compréhension de la relation causale entre les stimuli et la récompense (*Dickinson et Balleine 2002; Berridge et Robinson 2003*). Selon cette théorie, la motivation est l'association du plaisir, de l'apprentissage associatif stimulus-récompense et de l'attribution de la valeur incitatrice aux stimuli. Salamone et Correa (*2002*) proposent de subdiviser le désir en deux composantes : "l'appétit à consommer" qui concerne la quantité de récompense que l'individu consomme si elle est librement disponible et le "travail pour obtenir" qui concerne la tendance à s'engager et soutenir une action instrumentale et à travailler pour obtenir la récompense.

## 2.2. La prise de décision

Notre vie est un enchaînement de décisions, bonnes ou mauvaises. La prise de décision est à la charnière entre le stockage de l'information et l'action déterminée. En effet pour prendre une décision, il nous faut disposer de suffisamment d'informations sur notre environnement et sur notre état interne pour pouvoir choisir tel ou tel comportement afin de réaliser l'action appropriée. Beaucoup de décisions ont des conséquences biologiques et sociales importantes, alors que d'autres ont un impact plus limité sur notre vie de tous les jours. L'importance de la récompense et de l'attente de cette récompense sont deux critères cruciaux dans la prise de décision. La prise de décision peut être évaluée de différentes manières, en jouant sur l'effort à fournir pour avoir la récompense, celle sur le délai à attendre afin d'avoir la récompense et celle consistant à rendre la récompense incertaine. Pour ce qui est de la prise de décision basée sur l'effort à fournir, Rudebeck et ses collaborateurs (2009) ont montré que l'aire cingulaire antérieure (AC) du cortex préfrontal est une structure essentielle. Ainsi, des inactivations asymétriques de l'AC et de l'amygdale d'une part et de l'AC et du noyau accumbens d'autre part (Floresco et Ghods-Sharifi, 2007 ; Hauber et Sommer, 2009) amènent les rats à préférer une récompense faible par rapport à une récompense plus abondante mais qui demande plus d'effort. Pour ce qui est de la prise de décision basée sur le délai à attendre avant d'obtenir une récompense, des études d'inactivation, de lésions et d'enregistrements unitaires ont mis en avant le rôle des cortex préfrontaux médian et orbitaire. Par exemple les lésions des aires prélimbique (PL), orbito-médiane (MO), orbito-ventrale (VO) et insulaire agranulaire (AI) chez le rat, augmentent la préférence pour la récompense faible mais disponible immédiatement (Mobini et al., 2002 ; Rudebeck et al., 2006). De nombreuses études utilisent la tâche de « delay discounting » qui est une tâche de conditionnement opérant durant laquelle la valeur subjective du renforcement à obtenir est diminuée en jouant sur son délai d'obtention. Des enregistrements unitaires réalisés au sein des aires VO, LO et AI du rat réalisant une tâche de « delay discounting » suggèrent que dans un environnement précis, l'activité des neurones des aires VO, LO et

AI prédirait si le délai d'attente avant l'obtention de la récompense est court ou long (Roesch, Taylor et Schoenbaum, 2006). Mais il a également été montré qu'en absence d'indices spatiaux durant la même tâche, les lésions de ces aires (VO, LO et AI) n'affectent en rien la performance des rats. Pour ce qui est de la prise de décision basée sur l'incertitude de l'obtention de la récompense, les études montrent que les cortex préfrontaux médian et latéral y joueraient un rôle. St. Onge et Floresco (2010) ont entraîné des rats à discriminer une récompense petite mais certaine, d'une récompense plus importante mais incertaine et ont pu voir que les aires AC et PL jouent un rôle dans la prise de décision basée sur la l'incertitude d'obtention de la récompense. En revanche le AI/LO n'y jouerai aucun rôle. Des enregistrements électrophysiologiques au sein du cortex LO suggèrent que les neurones de cette région coderaient pour la probabilité d'obtention de la récompense (van Duuren et al, 2009).

### **2.3. Les processus attentionnels**

Le concept d'attention est intuitif. On comprend aisément ce que veut dire « faire attention à quelque chose », que ce soit au texte que l'on lit ou au chemin que l'on suit en faisant une promenade. De prime abord, il semble que faire attention soit la même chose que percevoir, mais après réflexion, il est clair que l'attention implique quelque chose de plus même si, indubitablement, il existe une interaction entre l'attention et la perception. On peut par exemple faire attention à autre chose qu'à des entrées sensorielles. On peut faire attention à des processus mentaux tel que des souvenirs, ou à l'exécution d'une tâche complexe. William James en 1890 définit l'attention ainsi : *« Chacun sait ce qu'est l'attention. C'est la prise de possession par l'esprit, sous une forme claire et vive, d'un objet ou d'une suite de pensées parmi plusieurs qui semblent simultanément possible. La focalisation, la conception de la conscience lui sont essentielles. Elle suppose que l'on s'écarte de certains choses pour s'occuper plus efficacement de certaines autres ; c'est une condition qui a pour opposé précis l'état de confusion, d'étourderie et de vagabondage de l'esprit »*. Chez le rat

tout comme chez l'homme, la capacité à porter son attention sur les stimuli pertinents de l'environnement au cours d'une tâche à accomplir est essentielle au bon déroulement du comportement. Les travaux lésionnels menés chez le rat ont permis de mettre en évidence l'implication des aires prélimbique et infralimbique du cortex préfrontal médian dans les processus attentionnels (Williams et al., 1999; Granon et al., 2000; Chudasama and Muir, 2001; Dias and Honey, 2002; Dalley et al., 2004), processus importants dans le traitement des informations aussi bien pour la mémoire de travail que pour la mémoire spatiale. Ces résultats confortent l'hypothèse que le cortex préfrontal médian jouerait un rôle dans la sélectivité attentionnelle des stimuli pertinents lors d'un apprentissage.

#### **2.4. La mémoire de travail**

Originellement définie chez l'homme, le concept de mémoire de travail combine dans un seul modèle, un système de stockage temporaire et un mécanisme permettant l'utilisation en temps réel d'information qui peuvent être utilisées dans une grande variété de tâches cognitives (Baddeley, 1996). Depuis les travaux de Jacobsen (1931), le cortex préfrontal (PFC) est connu pour son implication dans l'organisation de réponses différées et par conséquent dans la mémoire de travail. Un des tests couramment utilisés chez le rongeur est le test du labyrinthe radial à 8 bras. Dans ce paradigme chacun des bras du dispositif est appâté par de la nourriture et l'animal doit apprendre à visiter le dispositif dans son entier sans retourner dans les bras qu'il a déjà visités (Olton et Samuelson, 1976). Ce protocole met en jeu la mémoire de travail de l'animal car ce dernier doit, au cours de la session, se souvenir des bras qu'il a déjà visités afin d'optimiser sa recherche de nourriture. Plus récemment, des études menées chez l'homme et le primate montrent que la mémoire de travail est supportée par de multiples systèmes. Ces mêmes études révèlent une régionalisation topographique complexe du cortex préfrontal pouvant être mise en relation avec le traitement des informations sensorielles (Goldman-Rakic, 1996; Levy et Goldman-Rakic, 1999) ou bien avec la nature de la tâche cognitive réalisée (Petrides,

1996 ; Owen, 1997). Chez le rongeur et l'oiseau, la mémoire de travail est également décrite comme une mémoire tampon qui permettrait de conserver l'information accessible afin de réaliser une tâche correctement (Honig, 1978; Olton et al., 1979). Une sous-région du cortex préfrontal du rongeur, les cortex prélimbique et infralimbique (PL/IL) qui se trouve dans la partie ventrale du cortex préfrontal médian et qui possède des connexions réciproques denses avec la formation hippocampique (Jay et Witter, 1991 ; Condé et al., 1995 ; Delatour et Witter, 2002) a été décrite comme une structure clef dans les mécanismes de mémoire de travail. Il existe un nombre conséquent de preuves que le PL/IL est une structure clef impliquée dans les processus cognitifs et son rôle plus particulier dans la mémoire de travail est étayé par un grand nombre d'expériences lésionnelles montrant qu'une telle lésion provoquait des déficits dans le maintien des informations en mémoire à court terme (Brito et Brito, 1990; Granon et al., 1994; Aggleton et al., 1995; Seamans et al., 1995; Delatour and Gisquet-Verrier, 1996, 1999, 2000; Ragozzino et al., 1998, 2002; Taylor et al., 2003; Di Pietro et al., 2004). Ceci semble être particulièrement vrai pour ce qui est des informations spatiales, ce qui a conduit certains auteurs à postuler que la mémoire de travail prise en charge par PL/IL ne se limiterait qu'à la composante spatiale allocentrique de la mémoire de travail (Ragozzino et al., 2002; Kesner and Ragozzino, 2003). Cependant des études mettent en évidence que des lésions du PL/IL entraînent des perturbations plus globales que la simple rétention d'information en mémoire à court terme. Comme nous l'avons vu plus haut, les rats ayant subi des lésions du PL/IL montrent des déficits attentionnels (Williams et al., 1999; Granon et al., 2000; Chudasama and Muir, 2001; Dias and Honey, 2002; Dalley et al., 2004) ou, comme nous le développerons plus bas, de flexibilité comportementale (de Bruin et al., 1994; Granon and Poucet, 1995; Ragozzino et al., 1999a,b; Birrell and Brown, 2000; Delatour and Gisquet-Verrier, 2000; Dias and Aggleton, 2000).

## 2.5 L'apprentissage de règle et l'inversion de règle

### 2.5.1 L'apprentissage associatif

Il est admis que le cortex préfrontal joue un rôle dans la mise en place de processus complexes tel que l'apprentissage de règle basé sur la discrimination conditionnelle ou sur l'association de paires de stimuli. Il apparaît, sur la base d'éléments architectoniques et comportementaux, que les cortex AC/PrCm jouent un rôle important dans les apprentissages mettant en jeu une réponse motrice. Chez le rat, Passingham et ses collaborateurs (1988) ont mis en évidence que des lésions des cortex AC et PrCm entraînaient des déficits dans une tâche de discrimination visuelle contextualisée en conditionnement opérant. Ces résultats sont étayés par les observations faites par St. Laurent, Petrides et Sziklas (2009) dans la même tâche avec le même type de lésion. Sur la base des données comportementales et anatomiques, le cortex PrCm du rat est supposé être homologue à l'aire prémotrice chez le singe et l'humain (aire de Brodmann 6) de par le fait que les déficits observés chez le rat lors d'une tâche de discrimination visuelle contextualisée en conditionnement opérant ou d'une tâche de mémoire de travail impliquant une réponse motrice sont comparables à celles décrites chez le singe et chez l'homme. Par exemple, chez le singe Halsband and Passingham (1985) ont montré que le cortex prémoteur est directement impliqué dans une tâche de réponse motrice visuelle conditionnée, mais qu'il ne l'était pas dans tâche de réponse visuelle conditionnée non-motrice, suggérant que la composante de la réponse joue un rôle crucial. Des déficits similaires dans une tâche de réponse visuelle motrice suite à une lésion du cortex prémoteur ont été observés aussi bien chez le singe que chez l'humain (Halsband et Freund, 1990 ; Petrides, 1982, 1985a, 1997).

Il apparaît, sur la base d'éléments architectoniques, d'interconnexions avec d'autres aires cérébrales et comportementaux, que les cortex PL-IL/MO jouent un rôle important dans l'association de localisations spatiales et d'objets. Par exemple, il a été montré que des rats avec une lésion des aires PL/IL, mais pas des aires AC et PrCm, ne sont pas capables

d'apprendre une association de type « objet-lieu » (Kesner et Ragozzino, 2003). Dans une étude plus récente, Lee et Solivan (2008) ont montré qu'une inactivation temporaire des aires PL/IL à l'aide d'une micro-injection de muscimol amenait à une diminution notable des capacités des animaux à réaliser une association de type « objet-lieu ». De plus, des déficits dans la détection de nouveauté dans une tâche d'association « objet-lieu » a pu être observée chez des rats ayant eu une lésion des aires PL/IL (Barker et al., 2007). Chez le singe, des lésions du cortex préfrontal (ne touchant pas le cortex cingulaire antérieur) entraînent des déficits dans l'apprentissage d'une tâche d'association « objet-lieu » (Browning et al., 2005).

Les aires AI/LO quant à elles semblent jouer un rôle important dans les apprentissages associatifs impliquant le goût et l'odorat. Chez le rat il a été montré que des lésions des aires AI/LO entraînent des déficits lors d'apprentissages faisant intervenir différentes modalités sensorielles, telles que l'odorat et le toucher (Whishaw et al., 1992). De plus, grâce à des enregistrements unitaires réalisés au sein du cortex LO du rat, il a été montré qu'un grand nombre de neurones sont actifs durant un apprentissage associatif de type « odeur-lieu ». Chez le singe, un grand nombre de neurones du cortex orbito-frontal sont activés par la présentation de stimuli aussi bien gustatifs qu'olfactifs (Rolls et Baylis, 1994), supposant que l'information gustative pourrait être traitée par le cortex orbito-frontal, information la plupart du temps associée à une récompense. Chez l'homme, Small et ses collaborateurs (1999) ont mis en évidence grâce à l'imagerie fonctionnelle que le cortex orbito-frontal était activé lors du traitement d'information gustatives et olfactives.

Pour résumer, nous pouvons conclure de ces différents travaux que, chez le rat, le cortex PrCm participe aux processus associatifs lors d'une discrimination visuelle contextualisée, le cortex PL/IL participe aux processus associatifs basés sur un apprentissage visuo-spatial, et les cortex AI/LO participent aux processus associatifs basés sur un apprentissage de type « goût-odeur ». Des résultats similaires ont été trouvés chez le singe et l'humain montrant que le cortex prémoteur participe aux processus

associatifs basé sur l'apprentissage d'une réponse conditionnée visuelle, que les aires dorsales et ventro-latérales du cortex préfrontal participent aux processus associatifs basés sur un apprentissage visuo-spatial, et que le cortex orbito-frontal, pour finir, participe aux processus associatifs basés sur un apprentissage de type « goût-odeur ».

### **2.5.2 Flexibilité et inversion de règle**

Wise et ses collaborateurs (1996) ont suggéré que l'inversion de règle et la flexibilité comportementale pouvaient mettre en jeu différentes sous-régions du cortex préfrontal. Les changements au cours d'une tâche peuvent se faire soit de façon intra-modale, c'est-à-dire un changement restant dans la même modalité sensorielle (changement de goût, de texture ou d'odeur par exemple), soit de façon inter-modale c'est-à-dire lors d'une discrimination entre deux modalités sensorielles.

Chez le rat, il a été montré que des lésions ou des inactivations temporaires du cortex LO provoquaient un déficit dans des tâches d'inversion intra-modale, montrant également une persévération du comportement même après changement de la règle. Mais ces lésions, ou inactivations, n'entraînent pas de déficits dans l'acquisition d'une discrimination d'odeurs, de lieux, d'indices visuels ou tactiles chez des animaux naïfs (Boulougouris et al., 2007, Chudasama et Robbins, 2003, Kim et Ragozzino, 2005 ; McAlonan et Brown, 2003 ; Schoenbaum et al., 2002). Il est intéressant de noter que des lésions du cortex prélimbique ne provoquent pas de déficits dans des tâches de changement intra-modal (Gudasama et Robbins, 2003 ; McAlonan et Brown, 2003). Enfin les enregistrements unitaires réalisés dans les cortex AI, LO et VLO montrent qu'il existe des cellules répondant essentiellement lorsque les animaux réalisent un changement règle approprié dans une tâche de discrimination olfactive de type Go/No-Go. Quelques cellules modulent leur activité spécifiquement durant la phase d'apprentissage de la nouvelle règle. Cependant la localisation exacte de ces cellules au sein du cortex préfrontal (AI, LO ou VLO) n'est pas spécifié (Schoenbaum et al., 1999).

Il a également été montré que des lésions, ou des inactivations temporaires, du cortex prélimbique provoquent un déficit dans des tâches de changement inter-modal. Les animaux montrent une incapacité à adapter leur comportement et persévèrent dans la stratégie acquise au cours de l'entraînement (Floresco et al., 2008 ; Ragozzino et al., 1999a, 1999b, 2003 ; Stefani et al., 2003). Il est à noter que des lésions réalisées au niveau des aires AI/LO ne produisent aucun déficit dans les mêmes tâches de changement inter-modal que celles utilisées pour déterminer le rôle du cortex prélimbique dans ce type de changement (Birrell et Brown, 2000, Ragozzino et al., 1999a, 1999b, 2003). Ces études suggèrent qu'il existe une double dissociation entre le cortex AI/LO et le cortex PL en termes de niveau de flexibilité requis pour l'apprentissage d'un changement de règle. Dans une autre étude, Dias et Aggleton (2000) montrent que des lésions de l'aire PL, mais pas de l'aire AC, perturbent les performances des animaux lors d'un changement de règle de type « matching-to-sample » à une règle de type « non-matching-to-sample » (et inversement), suggérant que l'aire PL pourrait être importante dans la mise en place d'une flexibilité comportementale basée sur la capacité à changer de règle. Dans une expérience similaire, Rich et Shapiro (2007) ont montré qu'une inactivation de la région PL/IL chez des rats entraînés, diminuait leur capacité à alterner entre deux tâches familières apprises dans un dispositif en croix.

Chez le singe marmoset, Dias, Robbins et Roberts (1996) ont montré que des lésions du cortex orbito-frontal perturbent les performances des animaux lors d'un changement intra-modal mais pas lors d'un changement inter-modal, alors qu'une lésion du cortex préfrontal latéral perturbe les performances des animaux lors d'un changement inter-modal mais pas intra-modal (voir également Rygula et al., 2010). Ces données suggèrent qu'il existe une double dissociation entre le cortex orbito-frontal et le cortex préfrontal latéral en terme de flexibilité telle que celle requise pour une inversion de règle, ce qui peut être mis en parallèle avec les résultats obtenus chez des rats ayant eu des lésions des cortex AI/LO ou PL (en postulant que l'aire PL chez le rat est l'homologue de l'aire préfrontal lateral chez le singe). Dans une étude

différente menée sur des singes rhésus, des lésions du cortex orbito-frontal perturbent la prise en compte de l'inversion de règle lors d'une tâche de discrimination d'objet mais pas pour une discrimination spatiale (Meunier et al., 1997).

Chez l'Homme, des études en imagerie fonctionnelle montrent une activation du cortex orbito-frontal et du cortex préfrontal ventro-latéral droit lors d'un changement de règle durant un test de discrimination visuelle (Cools et al., 2002 ; O'Doherty et al., 2001). De même des lésions du cortex orbito-frontal ou du cortex préfrontal ventro-latéral perturbent les performance des sujets dans le même type de test (Hornak et al., 2004)

Nous pouvons donc résumer les études cités précédemment de la sorte : chez le rat, le cortex AI/LO est impliqué lors d'un changement intra-modal, le cortex PL quant à lui est impliqué lors d'un changement inter-modal. Des résultats similaires ont été trouvés chez l'homme et le primate montrant que la prise en compte d'un changement de règle faisant intervenir un changement intra-modal nécessite le cortex orbito-frontal, alors que la prise en compte d'un changement de règle faisant intervenir un changement inter-modal nécessite le cortex préfrontal ventro-latéral.

## **2.6. L'apprentissage instrumental : de l'action-outcome à l'habitude.**

Lorsqu'un animal apprend à réaliser une tâche afin d'obtenir une récompense, il peut le faire via différents mécanismes (Cardinal et al., 2002 ; Dickinson 1980, 1985 ; Dickinson et Balleine, 1994). L'un des plus importants est le mécanisme d' « action-outcome », qui correspond directement au concept humain d'acte intentionnel ou comportement dirigé vers et par le but. Ainsi lorsque qu'un rat appuie sur un levier pour obtenir une récompense, il peut le faire pour plusieurs raisons. L'une d'elles est qu'il a appris la contingence entre son acte et l'obtention de récompense. Voulant obtenir la récompense il réalise son comportement pour atteindre son but. Ce comportement diffère

d'une réponse « habituelle » (stimulus-réponse) où dans ce cas le stimulus est directement associé à une réponse motrice. Ainsi un rat peut appuyer sur le levier car les stimuli environnementaux provoquent une réponse stéréotypée issue de l'expérience propre de l'animal qui, à chaque fois qu'il a appuyé sur le levier, a reçu une récompense. L' « action-outcome » est plus flexible que l'habitude. Par exemple si l'expérimentateur amène le rat à ne plus désirer la récompense (par dévaluation de la récompense induite soit par un « empoisonnement » de la nourriture soit par un sentiment de satiété pour la nourriture en question), le rat engagé dans un comportement de type « action-outcome » ajuste immédiatement son comportement en arrêtant d'appuyer sur le levier puisque la nourriture ne représente plus pour lui un but à atteindre. Au contraire un rat engagé dans un comportement d'habitude ne modifie pas son comportement immédiatement et doit être soumis plusieurs fois à la tâche avant que le comportement d'appui ne disparaisse. Malgré son manque de flexibilité, le comportement habituel confère des avantages certains à l'animal qui l'utilise. En effet on sait depuis longtemps (James, 1890) qu'un comportement habituel demande beaucoup moins de ressources qu'un comportement orienté vers un but ; Les ressources cognitives non consommées par la représentation du but sont ainsi disponibles pour d'autres tâches. Avec un apprentissage prolongé, les actions qui originellement étaient de type « action-outcome » peuvent devenir automatisées et habituelles (Adams, 1982 ; Dickinson, 1985, 1994 ; Dickinson et al., 1995 ; Dickinson et al. 1983). Il n'existe pas seulement une différence conceptuelle entre l' « action-outcome » et l'habitude. En effet ces deux mécanismes semblent être supportés par des régions cérébrales distinctes. Chez le rat deux composantes du circuit cortico-striatal en particulier ont été impliquées dans les apprentissages de type action-outcome, la région prélimbique du cortex préfrontal médian (Tran-Tu-Yen et al., 2009) et le striatum dorso-médian. En effet la lésion de chacune de ces deux régions empêche le rat d'acquiescer un comportement de type « action-outcome », l'animal utilisant donc directement une stratégie d'habitude (Balleine et Dickinson, 1998 ; Corbit et Balleine, 2003b ; Yin et al., 2005). Il est important de noter que bien que le

cortex prélimbique soit nécessaire pour acquérir un comportement d' « action-outcome », il n'est pas nécessaire à son expression. En effet des lésions réalisées après entraînement n'empêchent pas l'expression de ce comportement (Ostlund et Balleine, 2005). Par ailleurs, le striatum dorso-médian s'avère jouer un rôle critique aussi bien pour l'acquisition que pour l'expression d'un comportement d' « action-outcome ». En effet des lésions du striatum dorso-médian réalisées avant ou après l'acquisition empêchent à la fois l'acquisition et l'expression de ce comportement (Yin et al., 2005).

Le striatum dorso-latéral serait impliqué dans le codage de l'association « stimulus-réponse » à la base des comportements d'habitude (Yin et al., 2004). En effet des rats dont la partie dorso-latérale du striatum a été lésée maintiennent un comportement de type « action-outcome » et ce même après un apprentissage prolongé, contrairement aux animaux témoins qui eux passent du comportement d' « action-outcome » à un comportement d'habitude, montrant ainsi le rôle critique du striatum dorso-latéral dans le contrôle des comportements d'habitude chez le rongeur.

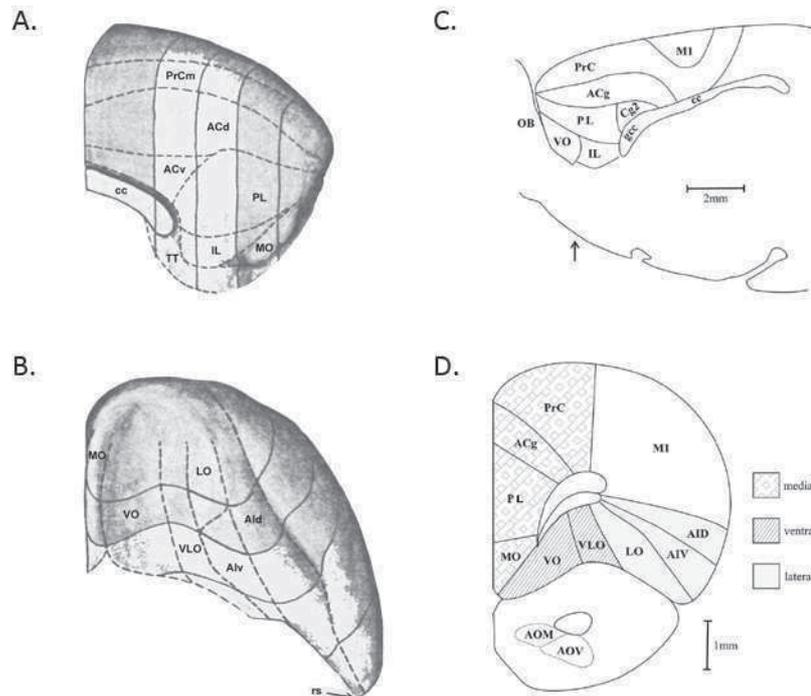
### 3. Neuroanatomie

Cette partie s'annonce comme étant un mal nécessaire à la présentation neuroanatomique des deux grandes structures cérébrales dont j'ai étudié l'implication dans les *comportements orientés vers un but* chez le rat. Dans un premier temps je décrirai le cortex préfrontal, sa localisation, sa composition ainsi que ses connexions corticales et sous-corticales. Dans un deuxième temps je présenterai de la même manière la formation hippocampique (description majoritairement issue de « The rat nervous system » de Witter et Amaral publiée en 2004), pour ensuite aborder la nature des connexions que ces deux structures entretiennent.

### 3.1. Le cortex préfrontal

Chez les mammifères non primates et plus particulièrement chez le rat, l'existence d'un cortex préfrontal, analogue à celui décrit chez l'homme, est très controversé essentiellement en raison du manque de données anatomiques et fonctionnelles. Une première tentative de définition fut proposée par Rose & Woolsey (1948), définition uniquement basée sur l'étude des projections thalamo-corticales en provenance du noyau dorso-médian (MD) du thalamus. Il est cependant clair aujourd'hui que ce seul critère anatomique ne suffit pas pour déterminer d'éventuelles homologies ou analogies entre les structures du cortex préfrontal chez le rat et celles chez le primate. Les études ultérieures visant à définir structurellement le cortex préfrontal s'appuient sur l'existence d'une couche agranulaire (couche IV) située en avant des aires prémotrices. Cette définition s'est révélée cependant inadaptée aux rongeurs, chez lesquels les aires motrices primaires sont granulaires alors qu'elles sont agranulaires chez le primate. Les seuls arguments cytoarchitectoniques ne peuvent donc être utilisés pour caractériser cette structure. Le pattern de connectivité de cette structure, les propriétés fonctionnelles (tant électrophysiologiques que comportementales) ainsi que les types de neurotransmission sont aujourd'hui pris en compte pour déterminer le degré d'homologie de cette structure entre différentes espèces. Ainsi le MD n'est pas la seule structure thalamique ayant des connexions avec le cortex préfrontal. Il existe aussi des relations avec les noyaux intralaminaires et de la ligne médiane, le noyau médian antérieur et les parties rostrales du complexe ventral du thalamus. C'est pourquoi Uylings et van Eden (1990) ont proposé une définition basée uniquement sur l'importance des connexions réciproques entre le cortex préfrontal et le MD, en tenant compte du nombre de neurones participant à ces projections et de la densité des terminaisons, comparativement aux projections des autres structures thalamiques. Sur cette base, les auteurs ont été amenés à inclure les cortex prélimbique, infralimbique et cingulaire antérieur. Dans la représentation générale et communément admise, le cortex préfrontal est subdivisé en quatre grandes sous-régions qui sont le cortex préfrontal médian, le ventro-médian, le latéral et

enfin le cortex préfrontal ventral. Le cortex préfrontal médian (mPFC) peut être subdivisé en deux régions, une région dorso-médiane incluant le cortex précentral (PrCm) et la région comprenant les cortex cingulaire antérieur dorsal et ventral (AC). Le cortex préfrontal ventro-médian quant à lui peut se subdiviser en trois régions, le cortex prélimbique, le cortex infralimbique et le cortex orbito-médian (PL-IL/MO).

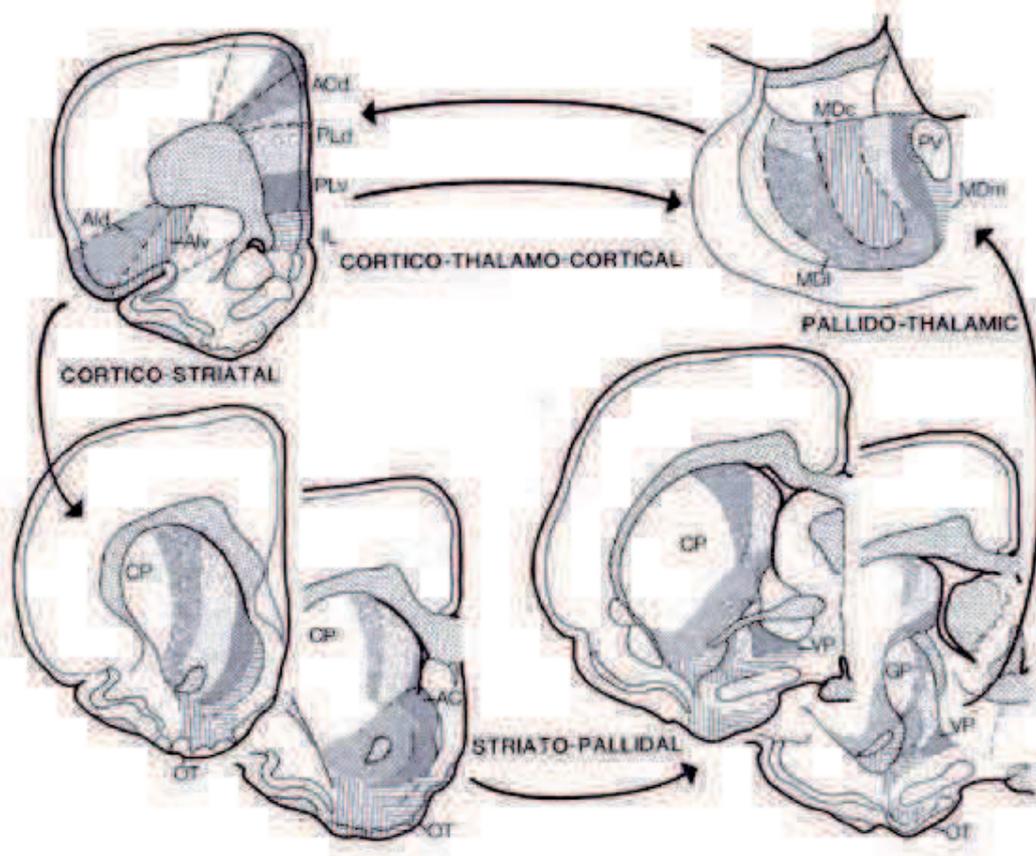


**Figure 10.** Aires frontales chez le rat: **A.** et **B.** Vue respectivement médiane et ventrale du cortex frontal et de ses sous-régions. **C.** et **D.** schémas illustrant les différentes aires composant le cortex préfrontal chez le rat. **C.** Vue latérale, 0.9mm de latéralité. **D.** Section frontale unilatérale, environ 3.5mm en avant du bregma. Coupe réalisée au niveau de la flèche dans la vue latérale. Les différents niveaux de gris représentent les trois principales subdivisions du cortex préfrontal (médiane, ventrale et latérale).

**Abréviations:** PrCm (PrC) -Cortex précentral; AC -Cortex cingulaire antérieur dorsal et ventral; AID - cortex insulaire agranulaire dorsal; AIV - cortex insulaire agranulaire ventral; AOM - noyaux olfactifs antérieur médian; AOV - noyaux olfactifs antérieur ventraux; PL-IL - Cortex prélimbique et infralimbique; MO - Cortex orbito-médian; LO- Cortex orbital latéral; VO – Cortex orbital ventral; VLO – Cortex orbital ventro-latéral; cc - corps calleux; gcc - genu du corps calleux; Cg2 - aire 2 du cortex cingulaire; M1 - aire motrice primaire; OB - bulbes olfactifs; (D'après Dalley et al., 2004 et Kesner & Churchwell, 2011).

Le cortex préfrontal latéral lui peut être subdivisé en cortex insulaire agrulaire dorsal et ventral et en cortex orbito-latéral (AI/LO). Pour en finir avec ces subdivisions, le cortex préfrontal ventral peut être divisé en cortex orbito-ventral et orbito-ventro-latéral (VLO/VO) (Figure 10). Le cortex préfrontal (aussi bien chez le rat que chez le primate) est particulièrement connecté aux cortex prémoteur, somatosensoriel, auditif, visuel, olfactif, gustatif et limbique. Chez le primate, le degré de différenciation cytoarchitectonique des couches des différentes aires du cortex préfrontal est directement en relation avec la nature des informations en provenance des autres aires corticales susmentionnées. Les couches peu différenciées reçoivent des informations en provenance d'une ou deux aires corticales au maximum, avec des entrées limbiques relativement faibles (Uylings et al., 2003). Chez le rat, en revanche, il est difficile d'établir une hiérarchisation aussi claire sur la base des différenciations cytoarchitectoniques, mais l'on peut néanmoins noter que la nature des connexions cortico-corticales réciproques du cortex préfrontal fait de cette structure un point de convergence multimodalitaire de plusieurs réseaux parallèles. Il est clair que le cortex préfrontal du rat est moins différencié que celui du primate, mais on y retrouve des caractéristiques anatomiques et fonctionnelles qui correspondraient à un mélange des caractéristiques de plusieurs sous-parties du cortex préfrontal des primates. Même si certains auteurs considèrent que le cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC) est une zone du cerveau spécifique aux primates, l'aire prélimbique (PL) du cortex préfrontal du rat située dans la partie ventrale du cortex frontal médian présente des analogies à la fois avec le dlPFC en terme d'implication dans la mémoire de travail ou dans le séquençage des tâches comportementales, et avec le cortex frontal médian des primates en terme de connexions anatomiques. Les travaux de Delatour et Gisquet Verrier (Delatour et Gisquet Verrier, 2000, 2001 ; Gisquet Verrier et Delatour, 2006) ont contribué à renforcer l'idée d'homologies anatomo-fonctionnelles du cortex préfrontal entre primate et rongeur. Ainsi, Gisquet-Verrier et Delatour (2006) ont émis l'hypothèse que le cortex prélimbique (PL) et le cortex cingulaire antérieur du rat (région adjacente au cortex

prélimbique et située dans la partie dorsale du cortex préfrontal médian) se trouvent dans une position idéale pour intégrer les informations passées et les informations en cours. Vertes (2006) suggère que le cortex infralimbique (IL) des rats pourrait avoir une homologie fonctionnelle avec le cortex orbito-médian des primates, et que les cortex prélimbique et cingulaire antérieur présenteraient une homologie fonctionnelle avec les cortex frontal latéral et dorsolatéral des primates. Le cortex préfrontal, tout comme les aires prémotrices corticales, reçoit un certain nombre de projections en provenance des ganglions de la base. C'est en fait la réciprocité des connexions cortex préfrontal-ganglions de la base qui fait l'originalité de cette connectivité ; les autres structures corticales, telles que les cortex pariétal, temporal et occipital projettent vers le striatum mais ne reçoivent pas d'informations en retour de cette structure. De fait, les connexions réciproques se font selon un schéma complexe, c.-à-d. cortico-striato-pallido-thalamo-cortical (Figure 11), mais également selon une topologie permettant ainsi de définir cinq circuits parallèles: moteur, oculomoteur, préfrontal dorsolatéral, orbitofrontal latéral et cingulaire antérieur/orbitofrontal médian ; ces boucles parallèles indépendantes ont été identifiées aussi bien chez le primate que chez le rongeur. D'un point de vue plus fonctionnel, les connexions entre le cortex prélimbique, le striatum dorso-médian et le thalamus dorso-médian dans le circuit cortico-ganglion de la base semblent soutenir l'acquisition et les performances d'un comportement orienté vers un but (Yin et al. 2005a,b, Balleine et Dickinson 1998, Corbit et Balleine 2003, Corbit et al. 2003). En revanche, les connexions entre le striatum dorsolatéral et le cortex infralimbique semblent supporter la formation de comportements d'habitude (Yin 2004, Killcross et Coutureau 2003).



**Figure 11.** Représentations schématiques de l'organisation topologique des projections corticostriées du cortex préfrontal, des projections striatopallidales, pallidothalamiques se terminant au niveau du noyau dorsomédian du thalamus et les projections corticothalamo-corticales. Les territoires interconnectés entre le cortex préfrontal, le striatum, le pallidum et le thalamus sont représentés suivant différents niveaux de gris et de hachures. AC, cortex cingulaire antérieur ; ACd, cortex cingulaire antérieur dorsal ; Ald, cortex insulaire agranulaire dorsal ; Alv, cortex insulaire agranulaire ventral ; CP, complexe caudé-putamen (striatum) ; GP, globus pallidus ; IL, cortex infralimbique ; MDC, région centrale du noyau dorsomédian du thalamus ; MDl, région latérale du noyau dorsomédian du thalamus ; MDm, région médiane du noyau dorsomédian du thalamus ; OT, tubercule olfactif ; PLd, région dorsale du cortex prélimbique ; PLv, région ventrale du cortex prélimbique ; PV, noyau araventriculaire du thalamus ; VP, pallidum ventral. D'après Groenewegen & Berendse (1994).

### 3.1.1. Afférences et efférences du cortex préfrontal médian

Les principales connexions afférentes et efférentes du mPFC se font avec le cortex sensori-moteur, les aires néocorticales associatives incluant les noyaux thalamiques associées tels que les noyau dorso-médian et le noyau infraliminaire. De plus les projections cortico-striatales en provenance du cortex précentral innervent la partie centrale du striatum dorsal, alors que les projections du cortex cingulaire antérieur se terminent sur la partie plus médiane du striatum dorsal et innervent également le *core* du noyau accumbens.

Les principales connexions afférentes du PFC ventro-médian quant à elles incluent les noyaux dorso-médian, le nucleus parataenial du thalamus, le noyau de la ligne médiane du thalamus, le système limbique, et les aires d'association limbique tel que le cortex périrhinal, le cortex entorhinal, l'hippocampe, le noyau basal de l'amygdale et le télencéphale baso-médian. Les connexions efférentes du PL ciblent la partie ventro-médiane du caudate-putamen et le *core* du noyau accumbens, alors que l'IL et le MO projettent sur le *shell* médian du noyau accumbens.

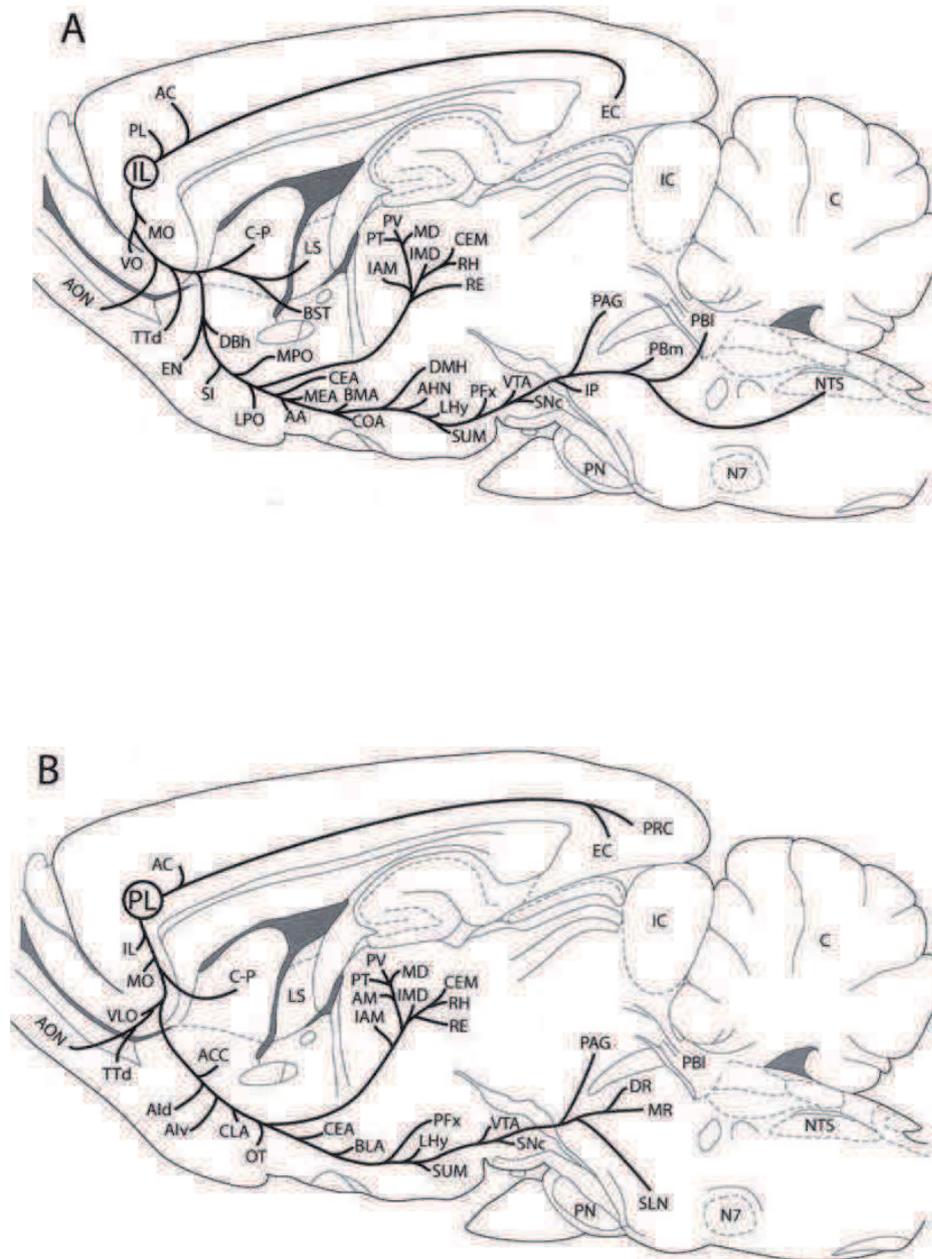
Les principales connexions afférentes du cortex préfrontal latéral incluent le cortex olfactif (cortex piriforme) et les bulbes olfactifs, le cortex et le thalamus gustatif, les aires somatosensorielles I et II, le cortex visuel associatif, le cortex pariétal, le cortex périrhinal et les noyaux dorso-médian et centro-médian du thalamus. Les connexions efférentes de la région AI incluent la partie ventro-latérale du « caudate-putamen » alors que la région LO projette vers la partie centrale du « caudate-putamen ».

Les principales connexions afférentes de l'aire préfrontale ventrale incluent le cortex pariétal, le cortex visuel associatif et les noyaux dorso-médian et centro-médian du thalamus. Les principales connexions efférentes provenant des régions VO et VLO se font sur le noyau caudé dorso-central, le cortex pariétal postérieur, le cortex visuel secondaire, le cortex pyriforme et enfin sur les bulbes olfactifs.

En résumé, la région dorso-médiane (AC/PrCm) possède majoritairement des connexions avec le néocortex, tandis que le PFC ventro-médian (PL-IL/MO) possède majoritairement des

connexions avec le système limbique. Enfin, le PFC ventral et latéral (AI/LO et VO/VLO) possède majoritairement des connexions avec les aires néocorticales olfactives et gustatives. Les quatre différentes aires du cortex préfrontal projettent sur différentes parties du complexe striatum dorsal-striatum ventral.

Il est à noter que les projections de IL et PL sont, d'une part, très étendues à travers tout le cerveau, et, d'autre part, assez différentes, notamment en ce qui concerne l'innervation par IL du cerveau antéro-basal, de l'amygdale, et de l'hypothalamus (Figure 12). Ces différences de projection laissent penser que ces deux structures sont fonctionnellement distinctes ; IL jouerait un rôle prépondérant dans le contrôle viscéro-moteur, tandis que PL serait plus impliqué dans des processus d'origines cognitive, émotionnelle et mnésique. Il est important de noter néanmoins, que PL et IL ont un certain nombre de projections communes, impliquant notamment le noyau dorso-médian du thalamus, le nucleus reuniens et le cortex entorhinal, pour ne citer que les plus importantes. De plus, venant s'ajouter à ce fonctionnement modulaire, il faut rappeler que les structures PL et IL sont fortement interconnectées, laissant également supposer un fonctionnement unitaire du complexe PL/IL.



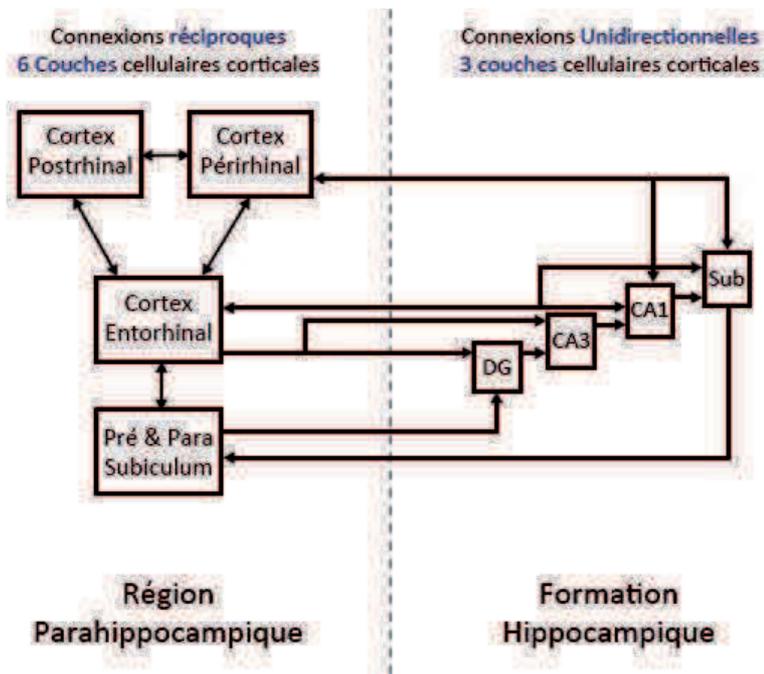
**Figure 12.** Représentation schématique en coupe sagittale résumant les principaux sites de projection des cortex infralimbique (A) et prélimbique (B). Notons que les projections du cortex infralimbique sont largement plus étendues que celles du prélimbique, en particulier vers l'hypothalamus, l'amygdale et le télencéphale. (Vertes 2004)

### 3.2. La région hippocampique

La région hippocampique est constituée de deux grands ensembles de structures cérébrales : la formation hippocampique à proprement parlé et la formation parahippocampique.

La formation hippocampique est composée de 3 régions architectoniquement différentes : le gyrus denté (DG), l'hippocampe (subdivisé en trois sous-régions : CA3, CA2 et CA1) et le subiculum. Ces trois régions de la formation hippocampique possèdent les trois couches cellulaires propres à l'allocortex. La connectivité de ces trois régions est largement unidirectionnelle ce qui est en soi un bon critère de définition de la formation hippocampique car cette unidirectionnalité de connexions est extrêmement atypique lorsqu'il s'agit de connexions cortico-corticales. En effet les cellules granulaires du gyrus denté projettent vers le champ CA3 de l'hippocampe via les fibres moussues. Bien que les cellules de CA3 envoient des collatérales vers les couches profondes ou polymorphiques du gyrus denté, ces axones n'innervent pas les cellules granulaires. Cette unidirectionnalité se retrouve également pour les autres connexions intrinsèques principales de la formation hippocampique (CA3 → CA1 ; CA1 → subiculum).

La région parahippocampique quant à elle comprend le cortex entorhinal (EC), les cortex périrhinal (PER) et postrhinal (POR) ainsi que le présubiculum et le parasubiculum (Figure 13).



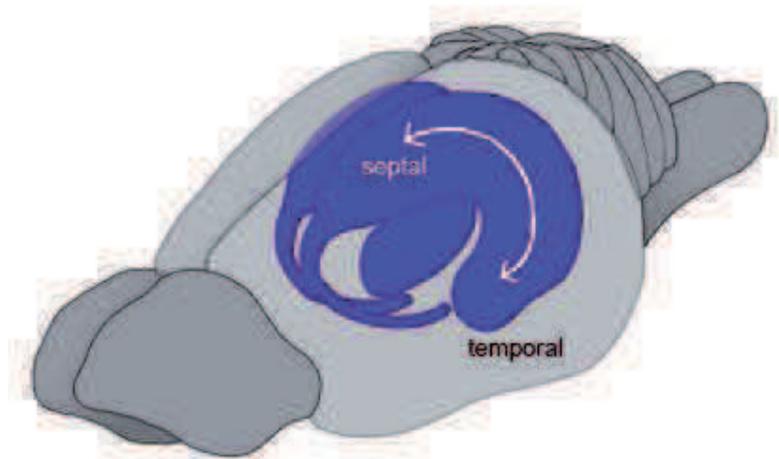
**Figure 13.** Résumé des deux principaux critères utilisés pour définir la région parahippocampique et la formation hippocampique. La formation hippocampique est caractérisée principalement par l'unidirectionnalité des connexions entre des régions allocorticales possédant 3 couches cellulaires. La région parahippocampique est définie comme étant un ensemble de structures corticales possédant 6 couches cellulaires et étant réciproquement connectés à la formation hippocampique et réciproquement interconnectés. Abréviations: **DG**, gyrus denté; **CA3** et **CA1** sous-régions hippocampique 3 et 1; **Sub**, Subiculum. (d'après Scharfman et al. 2000)

### 3.2.1. La Formation hippocampique

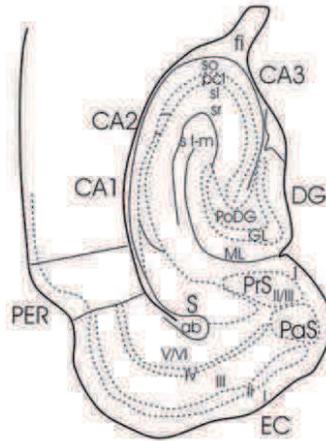
#### 3.2.1.1. Localisation de la structure

Décrire la formation hippocampique au sein du cerveau de rat est une tâche assez complexe tant sa structure est repliée sur elle-même. En effet cette dernière pourrait être comparée à un « C » allongé s'étendant des noyaux septaux (rostro-dorsalement), passant au dessus et derrière le thalamus et longeant les ventricules latéraux (Figure 14 et 15) jusqu'à la naissance du lobe temporal (caudo-ventralement). Cet axe dorso-ventral (également appelé septo-temporal) serait l'équivalent de l'axe postérieur-

antérieur (ou rostro-caudal) de la formation hippocampique chez l'Homme. Un second axe, orthogonal au premier, appelé axe proximo-distal (ou transverse), prend comme point de référence le gyrus denté (qui représente l'extrémité proximale de cet axe). Afin de décrire la localisation des différentes régions le long de cet axe transverse, le gyrus denté servira de point de référence, définissant ainsi l'extrémité proximale de la formation hippocampique. Par exemple, la portion de CA1 proche de CA2 sera appelée portion proximale, tandis que la portion plus proche du subiculum sera appelée portion distale.



**Figure 14.** Représentation schématique de l'organisation tridimensionnelle de la région hippocampique au sein du cerveau de rat. La forme en C de l'hippocampe est représentée en bleu et en transparence dans le cerveau de rat; l'axe septo-temporal est représenté par la flèche blanche.



**Figure 15.** Cette figure montre de façon schématique les différentes régions et couches de la formation hippocampique du rat. Abréviations: PER, cortex périrhinal ; EC, cortex entorhinal ; DG, gyrus denté ; CA1, 2, et 3, champs amoniques hippocampiques 1, 2 et 3 ; ab, faisceau angulaire ; fi, fimbria ; PaS, parasubiculum ; PrS, présubiculum ; ML, couche moléculaire du DG ; GL, couche granulaire du DG ; PoDG, couche polymorphique du DG ; GL, couche granulaire du DG ; PoDG, couche polymorphique du DG ; so, stratum oriens ; pcl, couche de cellules pyramidales ; sl, stratum lucidum ; sr, stratum radiatum ; sl-m, stratum lacunosum-moléculaire. D'après Witter & Amaral (2004).

### 3.2.1.2. Le gyrus denté

Le gyrus denté (DG) se situe dans la partie distale de la formation hippocampique et possède trois couches cellulaires. La première est la couche moléculaire, assez pauvre en corps cellulaires. La deuxième est la couche granulaire, possédant, comme son nom l'indique des cellules granulaires. Enfin, la troisième couche, la couche polymorphique (ou hile), contient des neurones aux corps cellulaires de grande taille (cellules moussues) pouvant parfois être confondus avec les neurones de CA3.

Trois grands types cellulaires sont présents au sein du DG à savoir les cellules moussues, les cellules granulaires et les interneurons. Les cellules moussues, cellules glutamatergiques, possèdent des dendrites qui s'étendent sur de grandes distances au sein de la couche polymorphique, tandis que leurs axones contactent les dendrites des cellules granulaires. Les cellules granulaires quant à elles sont des cellules dont le corps cellulaire se trouve dans la couche granulaire du DG. Leurs axones sont appelés fibres moussues. Les fibres moussues, fibres excitatrices, projettent sur

la région CA3 de l'hippocampe, traversant pour ce faire la couche polymorphique du DG au sein de laquelle elles contactent quelques cellules moussues ainsi que plusieurs types d'interneurones et ce grâce à leurs collatérales. Les interneurones du DG, quant à eux, sont de plusieurs types, la plupart étant GABAergiques. On les retrouve dans toutes les couches du DG. Ils agissent essentiellement au sein du DG mais certains semblent aussi projeter plus loin dans la formation hippocampique, voire au-delà. Au vu du nombre supérieur de neurones que possède le DG par rapport au cortex entorhinal (sa principale afférence) ou encore par rapport à CA3 (sa principale efférence), on peut supposer que le DG est un site où l'information diverge. De plus, les connaissances actuelles sur l'organisation interne du DG suggèrent que ses interneurones inhibent en retour les cellules granulaires locales tandis que les cellules moussues excitent en retour les cellules granulaires distantes, ce qui serait propice à l'orthogonalisation de l'information.

### **3.2.1.3. L'hippocampe : CA1, CA2 et CA3**

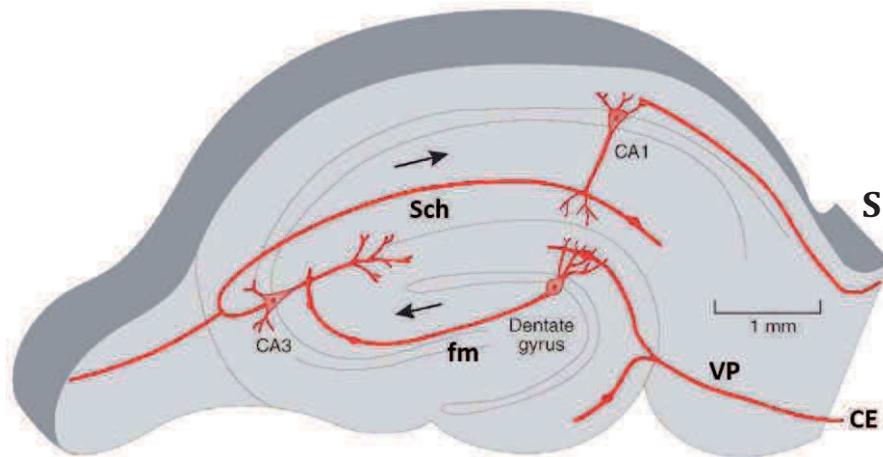
L'hippocampe peut être divisé en deux grandes régions, une région proximale, composée de grandes cellules et une région distale composée de cellules plus petites. Ramón y Cajal a dénommé ces deux régions respectivement *regio inferior* et *regio superior*. Lorente de Nó, lui, en se basant sur la taille et les afférences des cellules pyramidales, a pu définir trois régions au sein de l'hippocampe : CA1, CA2 et CA3. Les cellules pyramidales de CA1 sont petites, nombreuses et ne reçoivent pas d'afférences du gyrus denté. Les cellules pyramidales de CA2 quant à elles sont de grande taille. Elles ne reçoivent pas non plus d'afférences du gyrus denté. Enfin les cellules pyramidales de CA3, elles, sont de grande taille et innervées par les fibres moussues. Ces critères ne sont pas les seuls critères permettant de distinguer ces trois régions. En effet les projections et l'étendue des arborisations dendritiques de CA1, CA2 et CA3 permettent également de faire la distinction entre ces trois zones. Les cellules pyramidales de CA3 projettent massivement vers CA1 de façon unidirectionnelle (par l'intermédiaire des collatérales de Schaffer) mais aussi, de façon

très limitée, sur CA3/CA2 (collatérales récurrentes). Les cellules pyramidales de CA1 quant à elles projettent principalement sur le subiculum (Figure 16).

Les cellules pyramidales de CA3 et de CA2 projettent un nombre restreint de collatérales vers la couche polymorphique du DG, mais ne projettent jamais vers le subiculum. Plus marginalement les cellules pyramidales de CA1 projettent également sur les interneurons de CA1, de même il existe un retour inhibiteur des interneurons de CA1 sur CA3/DG.

En dépit des différences qui concernent les afférences des cellules pyramidales et leur taille, l'organisation lamellaire des régions CA1, CA2 et CA3 de même que les types cellulaires que l'on peut y trouver est globalement comparable. On distingue 5 strates au sein de l'hippocampe (6 pour CA3). En partant de la strate la plus profonde l'on trouve l'alveus, le stratum oriens, la couche de cellules pyramidales, le stratum lucidum (propre à CA3), le stratum radiatum et pour finir la couche la plus superficielle, le stratum lacunosum-moleculare.

L'alveus et le stratum oriens sont tous deux composés de dendrites basales et d'axones. La couche de cellules pyramidales quant à elle porte un nom qui parle de lui-même. Le stratum lucidum propre à CA3 est constitué de fibres moussues en provenance du DG. C'est au niveau du lacunosum-moleculare que se terminent les fibres de la voie perforante entorhinale ainsi que d'autres afférences extrahippocampiques. L'arborisation dendritique des cellules pyramidales dans CA1 est plus développée que dans les régions CA3 et CA2.



**Figure 16.** Coupe de l'hippocampe de rat montrant l'organisation architectonique et la connectivité intrinsèque (circuit tri-synaptique : vp pour voie perforante, fm pour fibres moussues, Sch pour collatérale de Schaffer). CE: cortex entorhinal, Dentate Gyrus (gyrus denté), S: subiculum, (d'après Amaral et Witter,1989).

#### 3.2.1.4. Le subiculum

Le subiculum est une structure qui se trouve en continuité avec la région CA1. Il se distingue de cette dernière par sa couche pyramidale élargie et par l'absence de stratum oriens et radiatum. La couche pyramidale n'est pas la seule à s'élargir au niveau du subiculum, en effet la couche moléculaire fait de même, on peut ainsi y distinguer une portion profonde (prenant la place du stratum radiatum de CA1) et une portion superficielle en continuité avec la couche moléculaire de CA1.

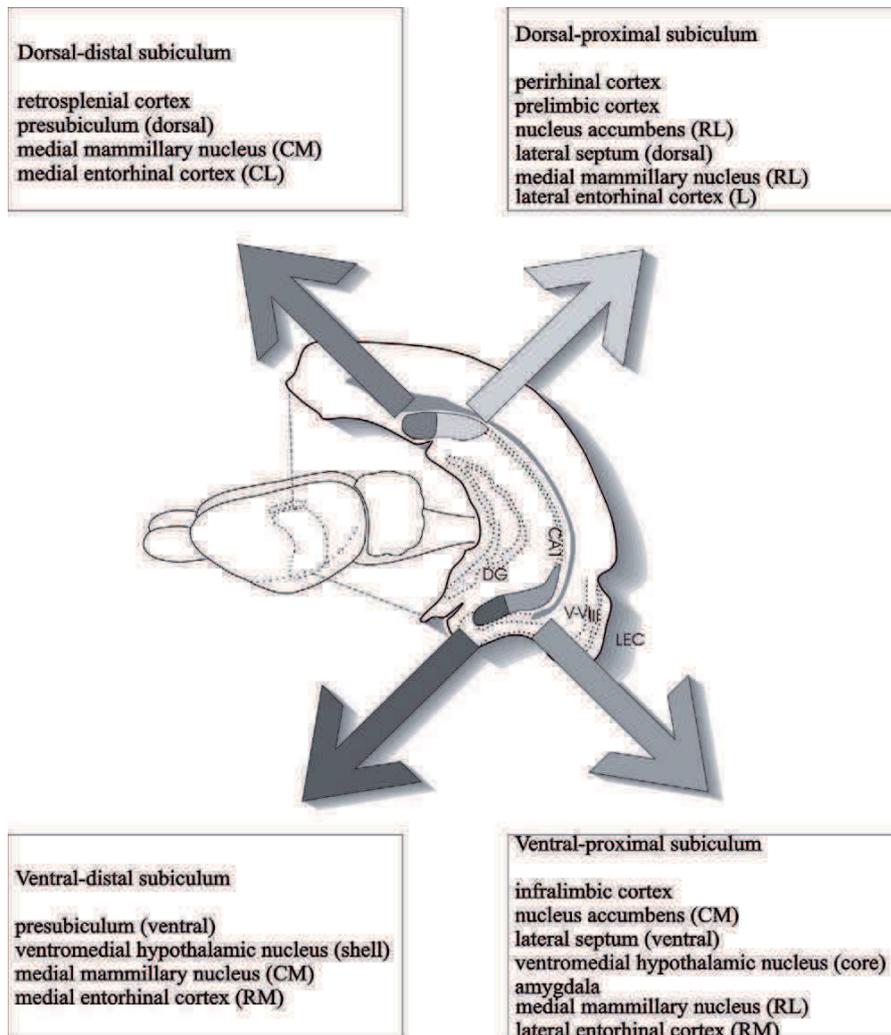
La connexion entre le subiculum et la région hippocampique ne se fait que par le biais de connexions massives de CA1 vers les couches pyramidales et moléculaire profondes du subiculum. Ces projections sont organisées topographiquement en colonnes selon l'axe proximo-distal. Le subiculum est également fortement innervé par les fibres des cortex entorhinal, périrhinal et postrhinal. Il est à noter qu'il n'existe pas de connexion directe du subiculum vers le gyrus denté ou vers la région CA3 de l'hippocampe. Les projections du subiculum vers le pré- et le parasubiculum quant à elles sont largement réciproques et

organisées de façon topologique. Le subiculum projette également vers les cortex entorhinal, périrhinal et postrhinal.

Il n'existe aucune afférence directe des aires pré- et infralimbique du cortex préfrontal médian dans le subiculum.

En revanche le subiculum reçoit des afférences en provenance de structures sous-corticales telles que les complexes amygdalien et septal et de structures thalamiques.

En ce qui concerne ses efférences, étant la principale sortie de l'information hippocampique, elles sont nombreuses aussi bien au niveau cortical que sous-cortical. En effet même si les afférences du subiculum vers le cortex préfrontal sont sujettes à caution, les efférences elles sont très bien documentées. Il existe une projection du subiculum vers le cortex préfrontal médian comprenant les parties médianes et ventrales du cortex orbitofrontal ainsi que des aires pré- et infralimbique. Le subiculum innerve principalement les couches profondes du cortex orbitofrontal et de l'aire pré- limbique, alors qu'il innerve également les couches superficielles de l'aire infralimbique. Plus précisément il semblerait que le subiculum dorsal projette préférentiellement vers l'aire pré- limbique alors que la partie ventrale du subiculum, elle, projette essentiellement vers l'aire infralimbique. Le subiculum projette également, mais de manière plus discrète, vers le cortex cingulaire antérieur. Les efférences vers les cortex rétrosplénial et pré- et postrhinal sont relativement modérées. En ce qui concerne les efférences sous-corticales notons celles vers le complexe septal, le noyau accumbens, les tubercules mamillaires de même que les régions hypothalamiques adjacentes. Les structures thalamiques telles que le noyau reuniens, reçoivent également des projections subiculaires (Figure 17).



**Figure 17.** Schéma représentant l'origine des différentes projections du subiculum en fonction des axes septo-temporal (dorso-ventral) et transverse. Le subiculum peut être divisé en quatre régions principales qui sont les régions dorso-distale, dorso-proximale, ventro-distale et enfin ventro-proximale. Abréviations : DG, gyrus denté ; LEC, cortex entorhinal latéral ; V-VI, couches corticales profondes V et VI ; III couche corticale superficielle III ; CM, caudomédian ; CL caudolatéral ; RL, rostromédian, RM, rostromédian ; L, latéral. (D'après Naber & Witter 1998)

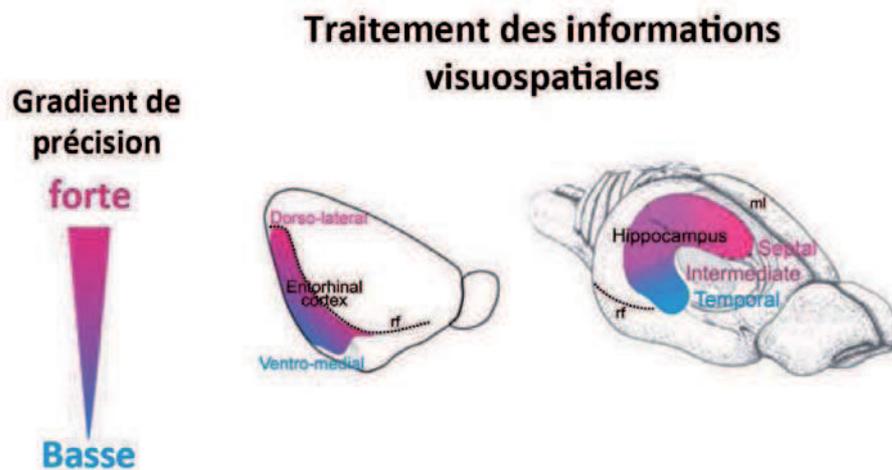
### **3.2.1.5. La distinction entre l'hippocampe dorsal, l'hippocampe intermédiaire et l'hippocampe ventral.**

Si le rôle de l'hippocampe dans l'apprentissage et la mémorisation est connu depuis longtemps, de plus en plus d'éléments montrent également son rôle dans les comportements liés à l'anxiété (Bannerman et al., 2004). Ces fonctions sont distribuées de façon différente suivant l'axe septotemporal (dorso-ventral) de l'hippocampe. Des lésions de l'hippocampe dorsal (septal) provoquent des déficits comportementaux dans les tâches de mémoire spatiale mais pas dans celles liées à l'anxiété. Inversement, les lésions de l'hippocampe ventral (temporal) provoquent des déficits dans les tâches liées à l'anxiété mais pas dans les tâches de mémoire spatiale (Bannerman et al., 2002 ; Moser et Moser, 1998b). Cette différenciation fonctionnelle le long de l'axe dorso-ventral (septo-temporal) de l'hippocampe est conservée au cours de l'évolution et a été décrite chez le rat (Bannerman et al., 2002, Jung et al., 1994 ; Moser et Moser, 1998a ; Vann et al., 2000), chez le singe (Colombo et al., 1998) et chez l'humain (Small et al., 2001). Un certain nombre d'arguments anatomiques, concernant les afférences, les efférences et la connectivité intrahippocampique suivant l'axe dorso-ventral de l'hippocampe, pourraient expliquer ces différences fonctionnelles. Le cortex entorhinal, qui fournit au gyrus denté un grand nombre d'afférences via la voie perforante, peut être divisé en différentes bandes en fonction de ses projections le long de l'axe dorso-ventral du gyrus denté. Les bandes latérales et intermédiaires du cortex entorhinal médian et latéral, sont les structures par lesquelles arrivent à l'hippocampe les informations en provenance des aires corticales sensorielles via les cortex périrhinal et postrhinal. La bande latérale du cortex entorhinal cible préférentiellement la moitié dorsale du gyrus denté. La bande intermédiaire elle cible préférentiellement le troisième quart du gyrus denté. La bande médiane du cortex entorhinal elle cible le quart ventral du gyrus denté (Burwell et Amaral, 1988 ; Dolorfo et Amaral, 1998 ; Ruth et al., 1988 ; van Groen et al., 2003). Les entrées visuospatiales néocorticales, arrivant à l'hippocampe via le cortex entorhinal (Fyhn et al., 2004 et 2007; Hargreaves et al.,

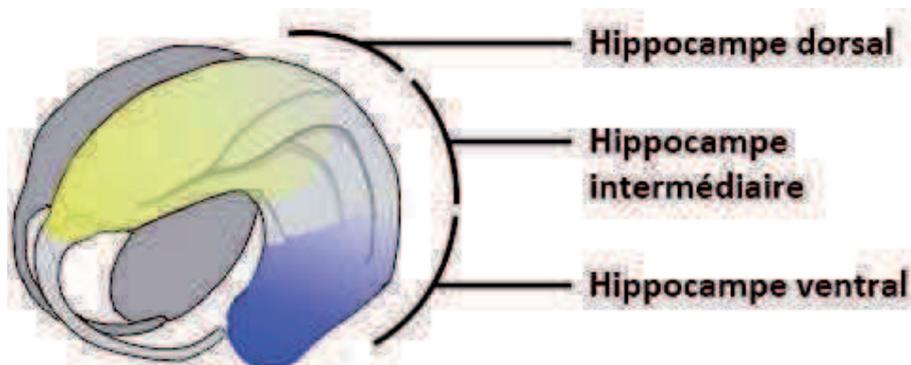
2005 ; McNaughton et al., 2006), sont traités par différentes sous-régions le long des axes transverse et longitudinal de l'hippocampe de manière à générer une représentation de l'espace. De plus il existe un gradient dans la précision du codage des informations visuospatiales le long de l'axe longitudinal (dorso-ventral) de l'hippocampe (Figure 18). La plupart des connexions hippocampiques montrent un gradient dorso-ventral topographique. Ainsi elles sont de plus en plus faibles lorsque que l'on se déplace du pôle dorsal vers le pôle ventral, étant majoritairement restreintes à un tiers de l'hippocampe. Il en résulte une différenciation anatomique de l'hippocampe en trois sous parties le long de l'axe dorso-ventral, en fonction de ces différences de connectivité : une région dorsale, une région ventrale et entre les deux une région intermédiaire (Figure 19) ((Amaral et Witter, 1989 ; Amaral et Lavenex, 2006 ; Petrovich et al., 2001 ; Risold et Swanson, 1996 ; Witter et Amaral, 2004).

En résumé, la région dorsale montre une forte connectivité avec la partie dorso-latérale du cortex entorhinal, qui reçoit de fortes entrées visuospatiales néocorticales et où les cellules grilles présentent une résolution spatiale élevée. A l'inverse, l'hippocampe ventral est principalement connecté à la partie ventro-médiane du cortex entorhinal, qui reçoit peu d'entrée visuospatiales néocorticales et où les cellules grilles présentent une résolution spatiale faible. La sélectivité spatiale des cellules de lieu hippocampique montrent le même pattern, étant plus sélective au niveau de l'hippocampe dorsal qu'au niveau de l'hippocampe ventral. Ainsi, alors que la région hippocampique allant de la partie dorsale à la partie intermédiaire serait en charge du codage précis de l'environnement (grâce à son interaction avec le cortex entorhinal dorso-médian), la région hippocampique allant de la partie intermédiaire à la partie ventrale, elle, serait en charge du contrôle comportemental (grâce à ses connexions au cortex préfrontal médian et aux structures sous-corticales tels que le striatum dorsomédian, le noyau accumbens, l'amygdale, le septum latéral et l'hypothalamus) (Amaral et Lavenex, 2006 ; Petrovich et al., 2001 ; Risold et Swanson, 1996 ; Witter et Amaral, 2004 ; Mogenson et Yang, 1991 ; Bast et Fenton, 2003 ; Bannerman et al., 2002 et 2004;

Kjelstrup et al., 2002 ; Taepavarapruk et al., 2008 ; Voorn et al., 2004 ; Thierry et al., 2000) . Une hypothèse récente stipule que l'hippocampe intermédiaire se trouvant au point de convergence des régions hippocampiques traitant les informations spatiales et les informations importantes pour le contrôle comportemental, aurait un rôle d'intégrateur informationnel (Bast et al., 2009).



**Figure 18.** Représentation, le long de l'axe dorso-ventral, de la précision du traitement des informations visuospatiales au sein du cortex entorhinal (à gauche) et de l'hippocampe (à droite). (d'après Bast, 2009)



**Figure 19.** Schématisation de la régionalisation de l'hippocampe de rat. En jaune la région dorsale de l'hippocampe, en bleu sa région ventrale, et entre ces deux régions, la région intermédiaire.

A la différence du modèle lamellaire de connexions intrahippocampiques (Anderson et al., 1971), les projections du DG vers CA3 vers CA1 montrent une topographie complexe suivant les axes proximo-distal et dorso-ventral (Amaral et Witter, 1989 ; Ishizuka et al., 1990). En outre, les projections récurrentes associatives au sein de l'hilus et de CA3 projettent abondamment le long de l'axe dorso-ventral (Ishizuka et al., 1990). Les efférences hippocampiques projettent topographiquement sur le septum latéral. Les régions CA3 et CA1, en fonction de leur dorso-ventralité, projetant sur des portions différentes du septum qui, à son tour, innerve réciproquement des régions hypothalamiques fonctionnellement différentes (Risold et Swanson, 1997). Les afférences amygdaliennes de l'hippocampe ciblent sélectivement la portion ventrale de CA3, CA1 et du subiculum (Petrovich et al., 2001). L'aire ventrale CA1 et le subiculum ventral projetant sélectivement vers le cortex préfrontal (Verwer et al., 1997).

Différentes sous-régions hippocampique le long de l'axe transverse (DG, CA3 et CA1) ont des contributions distinctes, tel que le codage rapide et la complétion de pattern (CA3) (Guzowski et al., 2004 ; Leutgeb et al., 2005 ; Nakashiba et al., 2008 ; Nakazawa et al., 2004), la séparation de pattern (DG et CA3) (McHugh et al., 2007 ; Leutgeb et al., 2007) et la comparaison entre une information nouvelle et une information déjà stockée en mémoire (CA1) (Brun et al., 2008 ; Lee et al., 2004a et 2004b).

### **3.2.2. La région parahippocampique**

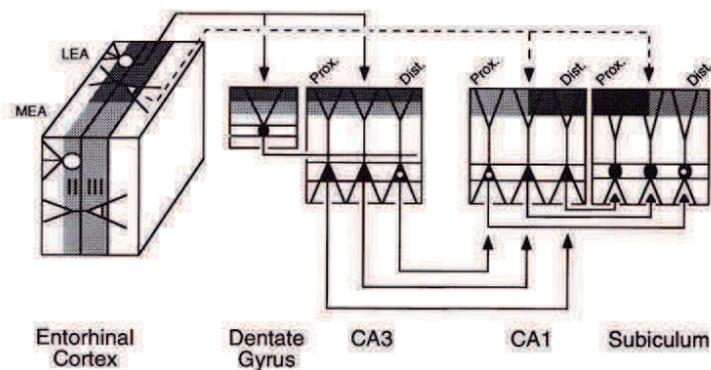
Comme nous l'avons dit précédemment la région parahippocampique comprend le cortex entorhinal (EC), les cortex périrhinal (PER) et postrhinal (POR) ainsi que le présubiculum et le parasubiculum. La région parahippocampique est constituée d'un cortex possédant plusieurs couches de cellules principales (couches II, III, V et VI) à la différence de l'allocortex constituant la région hippocampique (3 couches dont une de cellules principales).

### 3.2.2.1. Le cortex entorhinal

L'organisation du cortex entorhinal peut être décrite de deux façons distinctes. La première le divise en cortex entorhinal médian (CEM) et cortex entorhinal latéral (CEL), la deuxième le divise en 3 bandes parallèles à la scissure rhinale, la bande dorsale, la bande intermédiaire et la bande ventrale. Ainsi dans un effort de clarification on peut combiner ces deux classifications de sorte à obtenir un CEM et un CEL possédant chacun une bande dorsale, une bande intermédiaire et une bande ventrale.

Le cortex entorhinal est généralement considéré comme la principale source d'information en direction du gyrus denté (via la voie perforante) et comme l'une des plus importantes en direction de l'hippocampe et du subiculum. Il est également considéré comme la principale sortie de la formation hippocampique. Les fibres de la voie perforante prennent naissance à partir des neurones des couches cellulaires II et III, mais les couches profondes semblent également y contribuer dans une proportion moindre (Wouterlood *et al.* 2004). En effet il apparaît que les axones provenant des couches superficielles sont à l'origine de la majeure partie de la voie perforante qui traverse le subiculum ou qui passe par l'alveus pour innerver l'ensemble de la formation hippocampique. Cette projection glutamatergique est strictement unidirectionnelle sur toutes les subdivisions de la formation hippocampique à savoir le gyrus denté, l'hippocampe et le subiculum. Cependant les innervations des composantes de la formation hippocampique montrent certaines différences. En effet c'est au niveau de la couche II du cortex entorhinal que naissent les projections vers la couche moléculaire du gyrus denté et le lacunosum-moléculaire de CA3 alors que c'est au niveau de la couche III du cortex entorhinal que naissent les projections vers la région CA1 de l'hippocampe et dans une moindre mesure vers le subiculum. Grâce à des collatérales d'axones, les mêmes cellules de la couche II innervent le gyrus denté et CA3. Cependant alors que les informations en provenance du CEM et du CEL sont mélangées au niveau de DG/CA3, elles restent ségréguées selon un axe transverse au niveau de CA1/Subiculum (Figure 20).

Le cortex entorhinal reçoit de nombreuses afférences corticales que l'on peut séparer en deux grands groupes. Le premier groupe est celui des afférences se terminant sur les couches superficielles I et III du CE, principalement en provenance du bulbe olfactif, du noyau antérieur olfactif et du cortex piriforme. Ces afférences envoient des informations aux neurones entorhinaux, information qui sera par la suite transmise vers le gyrus denté, l'hippocampe et le subiculum. Le deuxième groupe lui est celui des afférences se terminant dans les couches profondes IV et VI du CE, principalement en provenance des cortex insulaire agranulaire, rétrosplénial et préfrontal. Ces afférences envoient des informations en provenance des champs hippocampiques et projette à leur tour vers des structures corticales. C'est une vision volontairement simpliste car ne tenant pas compte des connexions allant des couches profonde vers les couches superficielles du cortex entorhinal ni des dendrites situées dans les couches profondes remontant jusqu'aux couches superficielles.



**Figure 20.** Vision schématique du circuit tri-synaptique : organisation des projections issues du cortex entorhinal médian (MEA) et latéral (LEA). Notons que les afférences provenant du MEA et du LEA restent séparées, soit parce qu'elles projettent à des niveaux dendritiques différents (dans GD et CA3), soit parce qu'elles projettent sur des neurones différents appartenant à des niveaux différents selon l'axe proximodistal (pour CA1 et le subiculum). D'après Witter et Amaral, 2004.

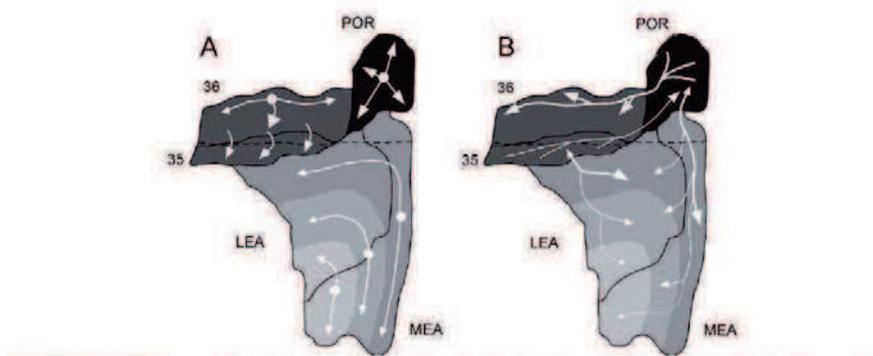
### 3.2.2.2. Cortex périrhinal et postrhinal

Les cortex périrhinal et postrhinal se situent, comme leur nom l'indique, à proximité de la fissure rhinale. À l'origine, les cortex péri- et postrhinal n'étaient considérés que comme étant une seule et même structure, à savoir le cortex périrhinal. Cette structure était composée des aires agranulaire 35 et dysgranulaire 36 (le cortex postrhinal est en fait constitué des régions caudales des aires 35 et 36). C'est Burwell *et al.* en 1995 qui ont pu établir la différence entre les cortex périrhinal et postrhinal.

Les cortex périrhinal et postrhinal envoient des efférences à la partie septale de la région hippocampique CA1 (sur sa couche lacunosum-moléculaire) de même que sur la partie septale du subiculum (sur sa couche moléculaire). Les projections du cortex périrhinal innervent le subiculum proximal et la région CA1 distale. Les projections du cortex postrhinal innervent le subiculum distal et la région CA1 proximale. En retour, l'aire CA1 et le subiculum projettent vers les cortex périrhinal et postrhinal, avec une « préférence » de CA1 pour le cortex postrhinal, bien que CA1 projette également, mais de façon plus modérée, vers le cortex périrhinal. On n'observe aucune projection, ni du cortex périrhinal ni du cortex postrhinal, vers la région CA3 ou le gyrus denté.

Pour ce qui est des entrées corticales du cortex périrhinal, il est à noter que les aires 35 et 36 reçoivent des informations de nature complètement différentes. En effet l'aire 36 reçoit surtout des informations provenant du cortex ventro-temporal alors que l'aire 35 reçoit surtout des connexions provenant des cortex piriforme, latéral entorhinal et insulaire. Pour ce qui est des entrées corticales du cortex postrhinal, les principales sont (par ordre décroissant d'importance) les cortex visuel associatif, pariétal, rétrosplénial et ventro-temporal. Il est à noter que les connexions dont nous venons de parler sont très largement réciproques. Enfin les cortex périrhinal et postrhinal sont interconnectés, les projections du cortex postrhinal vers le cortex périrhinal étant majoritaires. Les projections intrinsèques sont également nombreuses au sein de chacune des deux structures. L'organisation lamellaire de cette structure suggère que les

projections se font d'abord du postrhinal vers les aires 36 et 35 du périrhinal, ainsi que de l'aire 36 vers l'aire 35 (Figure 21).



**Figure 21.** Représentations aplaties de la région parahippocampique décrivant les connexions intrinsèques (gauche) et interconnexions (droite). Le cortex postrhinal (POR) est représenté en gris foncé, et le cortex périrhinal (aires 35 et 36) est représenté en gris moyen. Le cortex entorhinal (LEA et MEA) est représenté suivant un dégradé de trois gris clairs symbolisant les bandes de projection latérales à médianes. D'après Burwell (2000).

### 3.2.2.3. Le présubiculum et le parasubiculum

Le présubiculum et le parasubiculum se ressemblent sur bien des points, que ce soit au niveau de leur organisation cytoarchitectonique, ou de leurs connexions sous-corticales et hippocampiques. Ils sont de plus interconnectés l'un à l'autre. Leurs afférences proviennent majoritairement du subiculum, des noyaux cholinergiques, sérotoninergique et noradrénergique, des noyaux supramammillaires et endopiriformes, et du thalamus (principalement des noyaux antérieur et latérodorsal, et de façon plus restreinte du noyau reuniens). Ainsi on peut considérer le pré- et le parasubiculum comme étant la voie majeure par laquelle le thalamus antérieur pourrait influencer la formation hippocampique. Il est à noter que des afférences plus faibles du présubiculum et du parasubiculum proviennent du cortex entorhinal (majoritairement des couches profondes) ainsi que du cortex rétrosplénial, et de l'aire visuelle 18b. Des afférences corticales mineures semblent provenir du cortex prélimbique et

de la partie dorsale du cortex préfrontal médian pouvant correspondre à l'aire 8 ou une partie de l'aire 24 du cortex cingulaire.

Comme le pré- et parasubiculum projettent en priorité vers le cortex entorhinal médian et au niveau de ses couches superficielles (couche III pour le présubiculum, couche II pour le parasubiculum), ces deux structures sont considérées par Witter et Amaral (2004) comme étant des structures d'entrée de l'information plutôt que de sortie, différant en cela du subiculum. Le parasubiculum envoie aussi quelques efférences vers le cortex entorhinal latéral, mais les efférences vers le cortex entorhinal médian et latéral proviennent de régions distinctes du parasubiculum. Le pré et le parasubiculum projettent également de façon plus modérée vers le subiculum, l'hippocampe et la couche moléculaire du GD. De plus, le présubiculum projette modérément vers les cortex rétrosplénial, postrhinal, les noyaux antérieurs thalamiques et le complexe mamillaire. Globalement les projections du présubiculum semblent être plus souvent bilatérales que celles du parasubiculum.

### **3.3. Les interactions hippocampo-préfrontales**

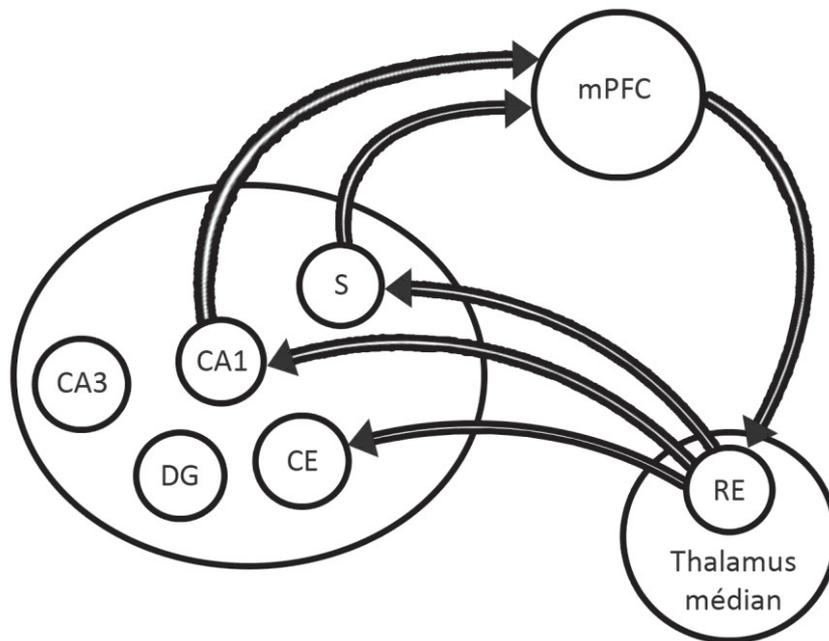
L'hippocampe et le cortex préfrontal jouent tous deux un rôle important dans les processus de mémorisation. La manière exacte dont ces deux structures interagissent pour traiter des informations mnésiques reste cependant encore à élucider, mais il est évident que ces deux structures sont fortement interconnectées fonctionnellement. Plusieurs études ont montré l'existence d'une projection directe de la formation hippocampique vers le cortex préfrontal, et notamment vers la partie médiane de ce dernier (Swanson, 1981 ; Ferino et al., 1987 ; Jay et al., 1989 ; Jay & Witter, 1991). Chez le rat, cette projection prend naissance au niveau de la région CA1 de l'hippocampe ventral et du subiculum dorsal, et se termine dans la partie ventrale du cortex préfrontal médian, plus particulièrement dans l'aire orbito-médiane et les aires IL et PL (Jay et al., 1989 ; Jay & Witter, 1991 ; Naber & Witter, 1998). Il n'a été décrit aucune projection en provenance des régions CA2/CA3 hippocampiques

ou bien du gyrus denté (Jay & Witter, 1991). Les fibres de la formation hippocampique forment des synapses asymétriques sur les cellules pyramidales du cortex préfrontal et exercent une action excitatrice sur ces dernières (Ferino et al., 1987 ; Laroche et al., 1990, 2000 ; Jay et al., 1995). Si ces études permettent de bien documenter les projections de la formation hippocampique vers le mPFC, il n'existe, en revanche, aucune étude montrant l'existence d'une connexion réciproque directe entre ces deux structures. En effet contrairement aux autres aires néocorticales telles que les cortex périrhinal et entorhinal, qui sont réciproquement connectées à l'hippocampe (Witter et al., 1989) l'aire CA1 hippocampique et le subiculum ne reçoivent pas de projections directes du cortex préfrontal chez le rat (Laroche et al., 2000). Même si le cortex préfrontal n'entretient pas de connexions directes avec la formation hippocampique, il est important de noter que toutes les composantes du cortex préfrontal médian projettent vers le nucleus reuniens (ces projections sont plus importantes pour les structures du cortex préfrontal médian ventral : PL, IL et AC ventral). Et si cette connectivité doit être remarquée, c'est que le nucleus reuniens (RE) est un des noyaux les plus importants du thalamus médian, et l'une des sources d'entrées thalamiques les plus importantes de l'hippocampe et des structures parahippocampiques dans leur ensemble (Bokor et al., 2002). Les projections de RE se distribuent vers CA1, le subiculum ventral, les cortex entorhinaux latéral et médian, ainsi que, dans une moindre mesure, le subiculum dorsal et le parasubiculum. Il n'existe aucune projection à destination du gyrus denté ou CA3. Les projections forment des synapses asymétriques au niveau des dendrites distales des cellules pyramidales de CA1 de la couche lacunosum-moleculare (Dolleman-Van der Weel et al., 1997).

Notons enfin que, si toutes les composantes du cortex préfrontal médian projettent vers le nucleus reuniens, ces projections sont plus importantes pour les structures du cortex préfrontal médian ventral (PL, IL et AC ventral) (Figure 22). Pour conclure, il apparaît que le RE constitue la voie la plus directe de transmission d'information entre le cortex préfrontal médian et l'hippocampe, et jouerait potentiellement un rôle d'interface majeur entre ces

deux structures. En effet en l'absence de projections directes du cortex préfrontal médian vers l'hippocampe et le cortex entorhinal, le fait que les cortex infralimbique et prélimbique projettent fortement vers le nucleus reuniens (Vertes, 2002, 2004) et en parallèle, le fait que le nucleus reuniens soit l'input thalamique majeur de l'hippocampe, suggèrent que le nucleus reuniens est un relai indispensable dans la transmission de l'information du cortex préfrontal médian vers l'hippocampe. Cette connectivité mPFC- nucleus reuniens-hippocampe semble donc être la voie principale de transfert d'information du cortex préfrontal vers l'hippocampe. Cette voie compléterait la boucle entre l'hippocampe et le cortex préfrontal médian, en partant de la formation hippocampique vers les cortex infra- et prélimbique puis allant vers le nucleus reuniens et retournant enfin vers l'hippocampe (Vertes, 2006).

*CA1/subiculum → IL/PL → RE → CA1/subiculum.*

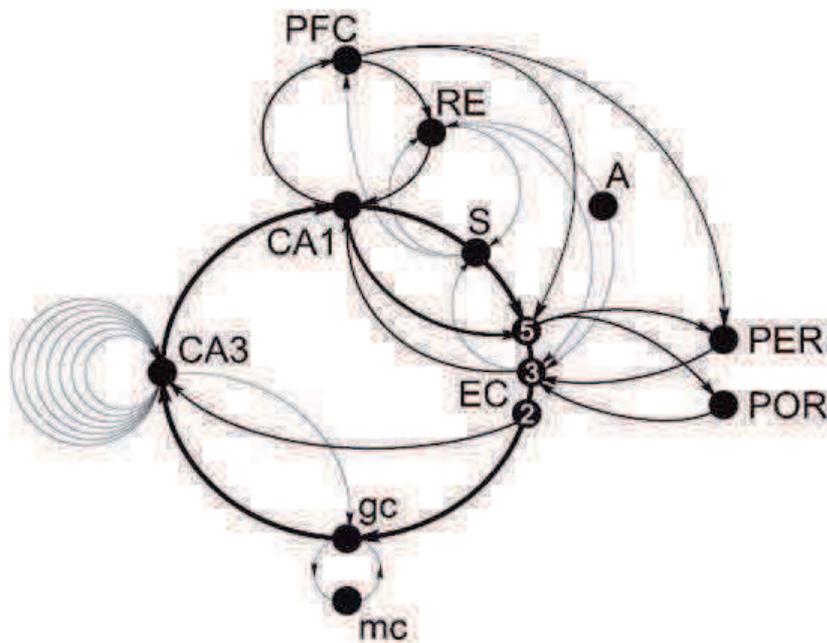


**Figure 22.** Schéma de la connectivité de la boucle thalamo-hippocampocorticale. Abréviations : mPFC, cortex préfrontal médian ; RE, Nucleus reuniens ; CE, cortex entorhinal ; CA1 et CA3, champs ammonique 1 et 3 hippocampique ; DG, gyrus denté.



### **3.4. Résumé de la neuroanatomie hippocampique et préfrontale.**

Pour schématiser le circuit hippocampique, on pourrait prendre comme point de départ les couches superficielles du cortex entorhinal dont les cellules pyramidales projettent à la fois sur le gyrus denté, sur tous les champs hippocampiques, et enfin sur le subiculum. Du gyrus denté partent des projections vers le champ CA3, qui lui-même projette sur le champ CA1. Enfin les cellules pyramidales du champ CA1 envoient des afférences vers le subiculum, ce dernier renvoyant une information hautement traitée par l'hippocampe aux couches profondes du cortex entorhinal. En complément de ce circuit entorhino-hippocampique intrinsèque, des projections vers d'autres régions du cerveau ont été décrites en provenance de diverses parties de la formation hippocampique. Le nombre de ces cibles extrahippocampiques augmente quand on va du gyrus denté vers le subiculum. En effet, le gyrus denté ne possède aucune projection extrahippocampique, la région CA3 ne possédant quant à elle qu'une seule projection vers le septum latéral. En revanche, le champ CA1 projette aussi bien vers le septum latéral que vers le cortex entorhinal et diverses autres structures corticales et sous-corticales. En ce qui concerne le subiculum, cette structure distribue des fibres à toutes les cibles atteintes par des projections de CA1, mais possède également une plus grande variété de cibles cérébrales. De même il existe ce que l'on peut nommer une boucle hippocampo-préfrontale. Le champ CA1 et le subiculum projettent vers le cortex préfrontal médian, et celui-ci projette vers le nucleus reuniens et vers le cortex postrhinal. Le nucleus reuniens projette par la suite sur le subiculum, le cortex entorhinal et CA1, le cortex périrhinal projetant vers le cortex entorhinal (Figure 23). Ces connexions anatomiques entre le cortex préfrontal et l'hippocampe renforcent l'idée que ces deux structures jouent un rôle complémentaire et synergique dans les processus d'apprentissage et de mémoire.



**Figure 23.** Résumé schématique des principales voies excitatrices de la région hippocampique et des structures associées. La boucle principale, partant de la couche 2 du cortex entorhinal (EC), passant par les cellules granulaires (gc), CA3, CA1 et le subiculum (S), puis finissant au niveau de la couche 5 entorhinale, est complétée par de nombreuses autres boucles et courts-circuits. La boucle entorhino-hippocampique la plus courte part de la couche 3 du cortex entorhinal, passe par CA1 et revient sur la couche 5 entorhinale. Toutes ces connexions excitatrices sont accompagnées de modulation interneuronale dont les connexions ne sont pas bouclées. Les projections des cortex postrhinal (POR) et périrhinal (PER) vers le champ CA1 et le subiculum ne sont pas représentées. mc, cellules moussues du hile ; A, amygdale ; RE, nucleus reuniens du thalamus ; PFC, cortex préfrontal. Modifié d'après Buzsáki (2007).

# **Partie II :**

# **Contribution**

# **Expérimentale**

---



**4. Activités  
électrophysiologiques des  
neurones du cortex  
préfrontal au cours des  
processus décisionnels et de  
la mise à jour des buts  
comportementaux.**

## **4.1. Introduction**

Comme nous l'avons vu précédemment les comportements orientés vers un but font appel à un grand nombre de mécanismes dont les fonctions exécutives et plus particulièrement la mémoire de travail. Cette dernière permet l'organisation et le stockage temporaire des informations pertinentes de l'environnement afin de les utiliser pour résoudre une tâche. On voit dans cette définition apparaître une notion temporelle, non seulement au niveau général, c'est-à-dire stocker l'information pour l'utiliser plus tard, mais également à un niveau plus fin car toutes les informations stockées en mémoire de travail ne doivent pas être utilisées en même temps. Comment ces informations sont-elles codées et utilisées et à quel moment ? Connaissant l'implication du cortex préfrontal dans la mémoire de travail cette structure nous a semblé être une cible intéressante pour aborder cette question. De même, l'électrophysiologie s'avère être la technique la plus appropriée pour caractériser le rôle de la structure cible car elle permet une approche temporelle fine de l'activité cellulaire tout au long de l'expérience. Afin d'analyser la nature séquentielle de la mémoire de travail, nous avons mis au point un protocole en labyrinthe radial dans lequel le rat doit dans un premier temps apprendre à trouver 4 bras appâtés parmi les 8 du dispositif, puis, lors du test, doit visiter au moins deux fois chacun des bras. Ce protocole nous permet ainsi de faire une différenciation temporelle (première visite d'un bras vs. deuxième visite d'un bras) de même qu'une différenciation de la valence des bras (appâtés vs. non appâtés).

## **4.2. Matériels et méthodes**

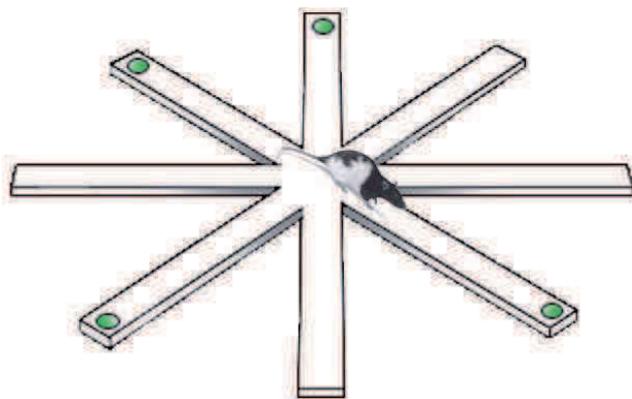
### **4.2.1. Sujets**

Quatre rats mâles de souche Long Evans (R. Janvier, St.-Berthevin, France) pesant entre 300 et 350 g et hébergés seul par cage (40cm x 26cm x 16cm) à une température de  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ , en conditions naturelles de lumière et avec nourriture et eau ad libitum, ont été bien habitués à l'Homme avant l'expérience. Toutes les règles

d'éthique imposées par les décrets nationaux et européens ont été respectées.

#### 4.2.2. Dispositif

Dans cette étude nous avons utilisé un labyrinthe radial à 8 bras (Figure 24) constitué d'une plateforme octogonale centrale de 23cm de diamètre de laquelle partent 8 bras de 50cm de long et 9cm de large possédant un rebord de 2cm. Le dispositif est situé à 50cm au dessus du sol. Le labyrinthe radial se trouve dans une pièce d'expérimentation de 3m sur 3m comportant un grand nombre d'indices visuels. Une coupelle pouvant contenir de la nourriture est fixée à 1cm du bout de chaque bras. Les coupelles mesurent 3cm de haut empêchant ainsi l'animal de voir si elles contiennent de la nourriture à moins d'être à proximité directe. Seules 4 des 8 coupelles contiennent de la nourriture (3 granulés de 45mg de nourriture sans odeur). La configuration des bras appâtés est attribuée aléatoirement à chaque rat. Les différentes configurations suivent toujours le modèle 1-3-5-6, les autres configurations étant obtenues par rotation de cette configuration de base (i.e. 2-4-6-7 ou 3-5-7-8). Pour chaque rat la configuration des bras appâtés reste la même tout au long de l'expérience.



**Figure 24.** Schéma du dispositif utilisé. Les pastilles vertes représentent les bras appâtés. Ici la configuration est 1-4-6-8

#### **4.2.3. Conditionnement pré-opératoire**

Durant la phase pré-opératoire les rats sont tout d'abord manipulés quotidiennement 10min et ce pendant 10 jours. Durant cette période les animaux sont mis en privation alimentaire de manière à ce qu'ils atteignent 85 % de leur poids ad-libitum. Par la suite les animaux réalisent une phase de familiarisation composée d'un essai quotidien de 10min et ce durant 5 jours. Durant cette phase le rat est déposé sur le labyrinthe après y avoir dispersé une quarantaine de granules de nourriture. Une fois l'animal familiarisé avec le dispositif et la présence de nourriture sur le dispositif, la phase de conditionnement à proprement parler peut commencer. Le rat réalise alors deux sessions de conditionnement par jour durant lesquelles il doit apprendre à localiser les quatre bras appâtés parmi les huit du dispositif. Les sessions se terminent soit lorsque l'animal a trouvé les 4 bras appâtés, soit lorsque l'animal a visité 16 bras, soit lorsque l'animal a passé 5 min sur le dispositif. On considère que l'animal est entré dans un bras lorsque la totalité de son corps se trouve à 5 cm de la plateforme centrale. La phase d'entraînement dure 6 semaines (soit 72 essais) avant que les animaux ne soient opérés.

#### **4.2.4. Fabrication des plots d'électrodes**

Un faisceau de 16 électrodes est inséré dans une canule guide ( $\emptyset = 0.4$  mm, L = 14mm), elle-même soudée à l'une des deux fiches centrales d'un connecteur rectangulaire de type Mill-Max, comportant 18 fiches en 2 rangs parallèles de 9 fiches. Chaque électrode est constituée d'un fil de Nickel-Chrome ( $\emptyset = 40$   $\mu$ m) dont une extrémité est enroulée puis soudée autour de la fiche mâle d'une des seize fiches (pin) non centrales du connecteur. L'ensemble composé des parties dénudées des fils et du connecteur est inclus dans de l'acrylamide. Trois vis, protégées par un manchon de nylon (L = 7mm), sont disposées en triangle autour du connecteur. L'assemblage final des vis et du connecteur se fait une nouvelle fois grâce à de l'acrylamide. Juste avant l'implantation, l'extrémité libre des électrodes est coupée de façon à ce qu'elle dépasse de la canule d'une longueur de 1.5 mm environ. Une fois le plot fixé au crâne, les vis (1 pas = 450  $\mu$ m)

permettent à l'expérimentateur de descendre verticalement les électrodes dans le cerveau dans les cortex cingulaire et prélimbique.

#### **4.2.5. Implantation d'électrodes**

La chirurgie pour l'implantation du plot d'électrodes est réalisée dans des conditions stériles et sous anesthésie générale. Les animaux sont anesthésiés à l'aide d'une injection d'un mélange Kétamine/Rompun, puis fixés sur un appareil de stéréotaxie Kopf ©. Une fois l'animal placé dans l'appareil stéréotaxique, la surface du crâne est incisée et l'os est exposé en écartant les tissus sous-jacents jusqu'aux crêtes osseuses latérales. Pour l'implantation du plot, trois vis autoperforantes sont placées dans le crâne ; leur localisation dépend du site d'implantation de l'électrode, mais de manière générale, l'une est placée au-dessus de l'hémisphère droit, une autre au-dessus du bulbe olfactif droit et la dernière au-dessus de l'hémisphère gauche. Enfin, une vis en T est placée au-dessus de l'hémisphère gauche. Ces vis serviront de support et de prise au ciment qui sera placé ultérieurement. Afin d'introduire l'extrémité de la canule contenant les électrodes dans le cerveau, un orifice est percé dans le crâne au-dessus du cortex préfrontal droit aux coordonnées suivantes (toujours par rapport au bregma) : AP = +3.5mm, L = 0.5mm. Une fois le plot mis en place, le trou de l'implantation est recouvert de vaseline stérile et de ciment dentaire pour fixer le plot aux vis ancrées dans le crâne de l'animal. Le rat reçoit une injection intramusculaire d'antibiotique à effet retard (tétramycine, 0.05mL). La période de récupération post-chirurgie dure une semaine pendant laquelle les animaux sont nourris ad libitum.

#### **4.2.6. Techniques d'enregistrement**

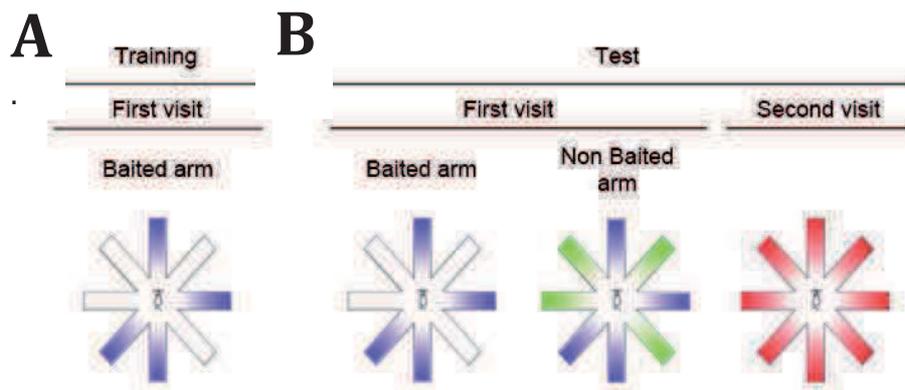
L'enregistrement de l'activité cérébrale du sujet se décompose en deux phases. Dans la première phase, dite de "screening", on détermine le nombre et la position des électrodes présentant une

activité électrophysiologique. La deuxième phase est la phase d'enregistrement de l'activité neuronale et comportementale proprement dite. Lors du screening, l'animal est confiné dans une boîte sombre et étroite afin de limiter ses mouvements. Durant la phase d'enregistrement, l'animal se trouve sur le dispositif. Afin de corrélérer l'activité cérébrale au choix de l'animal dans le labyrinthe, des « event-flag » ou marqueurs temporels sont rentrés manuellement dans la carte d'acquisition A/D de l'ordinateur au cours de la session. Dix marqueurs distincts sont utilisés : un marqueur pour la visite de chacun des huit bras, un pour le retour de l'animal sur la plateforme centrale du dispositif et enfin, un marqueur commun lorsque l'animal atteint les coupelles à l'extrémité des voies. Chaque neurone est enregistré au cours d'au maximum 3 essais (chacun étant constitué de seize visites, deux par voie du labyrinthe), séparés d'au moins une heure. L'ensemble des essais réalisés pour un même neurone, ou pour un même ensemble de neurones, constitue une session. Les signaux en provenance des électrodes sont amplifiés (gain = 10000) et filtrés (bande passante : 0.3 à 5 kHz), puis transmis à la carte d'acquisition de l'ordinateur. Le plot que porte l'animal sur la tête contient de petits amplificateurs opérationnels (réduisant l'impédance du signal à la sortie des électrodes) et d'une diode lumineuse située en avant de la pièce de tête permettant de détecter de façon précise la position de la tête de l'animal. La diode est détectée à l'aide d'une caméra CCD, située à la verticale du dispositif et connectée à une interface renvoyant les coordonnées X-Y de la diode. Les informations de position sont ensuite transmises à la carte d'acquisition (fréquence d'échantillonnage : 50 Hz) qui les associe aux données électrophysiologiques. Les signaux électrophysiologiques dépassant un seuil fixé par l'expérimentateur sont enregistrés et digitalisés (32 points couvrant une période de 2 ms environ), puis discriminés après acquisition. Grâce à l'utilisation de logiciels spécifiques (DataWave®, Offline Sorter®), chaque potentiel d'action est défini par plusieurs paramètres (amplitude maximale, largeur, etc.) qui permettent de le distinguer des potentiels d'action émis par d'autres neurones.

#### 4.2.7. Essais comportementaux post opératoire

A la fin de leur semaine de repos post-opératoire les rats réalisent, durant une semaine, un conditionnement identique à celui réalisé au cours de la période pré-opératoire. Au début de chaque session, l'activité neuronale est vérifiée sur chacune des 16 électrodes. Si aucune activité n'est enregistrée sur les électrodes (c'est-à-dire s'il est impossible d'enregistrer un potentiel d'action dont l'amplitude est supérieure à  $100\mu\text{V}$ ) les électrodes sont descendues de  $113\text{-}225\mu\text{M}$ .

A l'issue de la semaine de « remise à niveau » si une activité neuronale est isolée sur au moins une électrode, le rat réalise la phase de test. Durant cette phase le rat doit, comme lors de l'entraînement, trouver les quatre bras appâtés du dispositif, mais à la grande différence de la phase d'entraînement, le rat est laissé sur le dispositif jusqu'à ce qu'il ait visité **au moins deux fois chacun des bras** (ou bien qu'il ait passé 15min sur le dispositif). (Figure 25) Les bras ne sont pas ré-appâtés après le premier passage de l'animal. Le fait de laisser le rat sur le dispositif nous permet par la suite de faire la distinction entre l'activité neuronale lors du premier passage dans un bras et celle lors du second passage.



**Figure 25.** Représentation des différentes phases de conditionnement et de test. **A.** Phase d'entraînement, le rat apprend à retrouver les 4 bras appâtés parmi les 8 du dispositif. **B.** phase de test, le rat doit retrouver les 4 bras appâtés puis est laissé sur le dispositif jusqu'à ce qu'il ait visité au moins deux fois chacun des bras. Code couleur : bleu pour les bras appâtés visités une première fois, vert bras non appâtés visités une première fois, rouge bras appâtés et non appâtés visités une deuxième fois.

#### **4.2.8. Analyse spatiale des données électrophysiologiques.**

La position de la tête de l'animal est enregistrée à partir du signal émis par la diode rouge située en avant de la pièce de tête. Afin d'obtenir la distribution du taux de décharge du neurone en fonction de la position de l'animal, le temps total de détection de la diode rouge et le nombre total de potentiels d'action dans chaque pixel sont accumulés durant le temps total de la session. La fréquence de décharge d'un neurone dans chaque pixel est donnée par le nombre de potentiels d'action divisé par le temps passé correspondant. Des cartes d'activité sont créées pour visualiser la décharge neuronale dans l'ensemble du dispositif à l'aide d'un code couleur. Les pixels blancs correspondent aux régions qui n'ont jamais été visitées, les pixels jaunes correspondent aux régions visitées où le neurone reste silencieux. La séquence orange, rouge, vert, bleu, violet est utilisée pour décrire un taux croissant de décharge neuronale. Le nombre de pixels dans chaque catégorie de couleur est échelonné en fonction du nombre de pixels représentés dans la catégorie immédiatement au-dessous, de manière à obtenir un ratio de 0.8 (Muller et al., 1987). Un champ d'activité est défini comme un ensemble d'au moins neuf pixels contigus par un côté, et dont la fréquence de décharge est supérieure à la fréquence moyenne sur l'ensemble du dispositif. Cette analyse nous permet de distinguer les différents patterns spatiaux d'activité des cellules. On peut ainsi savoir dans quelle zone du labyrinthe les cellules déchargent pour les regrouper en fonction de patterns spatiaux communs. Grâce à ces cartes d'activité on peut classer les neurones enregistrés en quatre catégories : 1) les cellules déchargeant au centre du dispositif, 2) les cellules déchargeant le long des bras, 3) les cellules déchargeant au bout des bras et enfin 4) les cellules ne montrant aucune activité spatiale sélective sur le dispositif. Cependant les cartes d'activités ne permettent pas de faire une analyse séquentielle des activités neuronales au cours d'une session, car les cartes d'activité ainsi réalisées portent sur la globalité de la session. Il nous est donc impossible de distinguer une première visite d'une deuxième visite pour un bras donné. Pour répondre à ce problème nous réalisons une analyse

temporelle des données électrophysiologiques obtenues au cours des différentes sessions.

#### **4.2.9. Analyses temporelle des données électrophysiologiques**

Une fois les potentiels d'actions des neurones discriminés à l'aide du logiciel Offline Sorter©, les données sont traitées à l'aide du programme NeuroExplorer PLEXON©. La programmation sous NeuroExplorer nous a permis de séquencer le comportement de l'animal en fonction des marqueurs entrés pendant l'expérience. Ce séquençage permet par la suite de réaliser des rasters et des histogrammes du taux de décharge neuronale en fonction de périodes clefs (« peri-event time histogram » ou « PETH ») comme par exemple le temps passé au centre du dispositif avant de choisir un bras, ou encore le temps passé sur le bras avant d'atteindre la coupelle. Pour l'analyse des processus décisionnels nous avons choisi comme fenêtre temporelle les 4 secondes précédant l'entrée dans le bras (par intervalle de 500 ms). Par convention cette période est notée de -4 secondes à 0 secondes. La période de - 4 à - 2 secondes correspond à l'activité basale des neurones. La période de -2 à 0 secondes correspond à la période durant laquelle l'animal fait son choix avant de rentrer dans un nouveau bras du dispositif. C'est en comparant ces deux périodes d'activité que nous pouvons déterminer s'il existe une variation corrélée avec le comportement de l'animal. Pour ce qui est du processus de mise à jour nous avons choisi de prendre comme fenêtre temporelle, pour les cellules déchargeant au bout des bras, les 2 secondes autour de l'arrivée au but, c'est à dire une seconde avant et une seconde après. Pour ce qui est des cellules déchargeant le long des bras du dispositif nous avons pour chaque cellule, calculé la fenêtre temporelle correspondant à la durée moyenne du parcours de l'animal sur les bras.

### **4.3. Résultats**

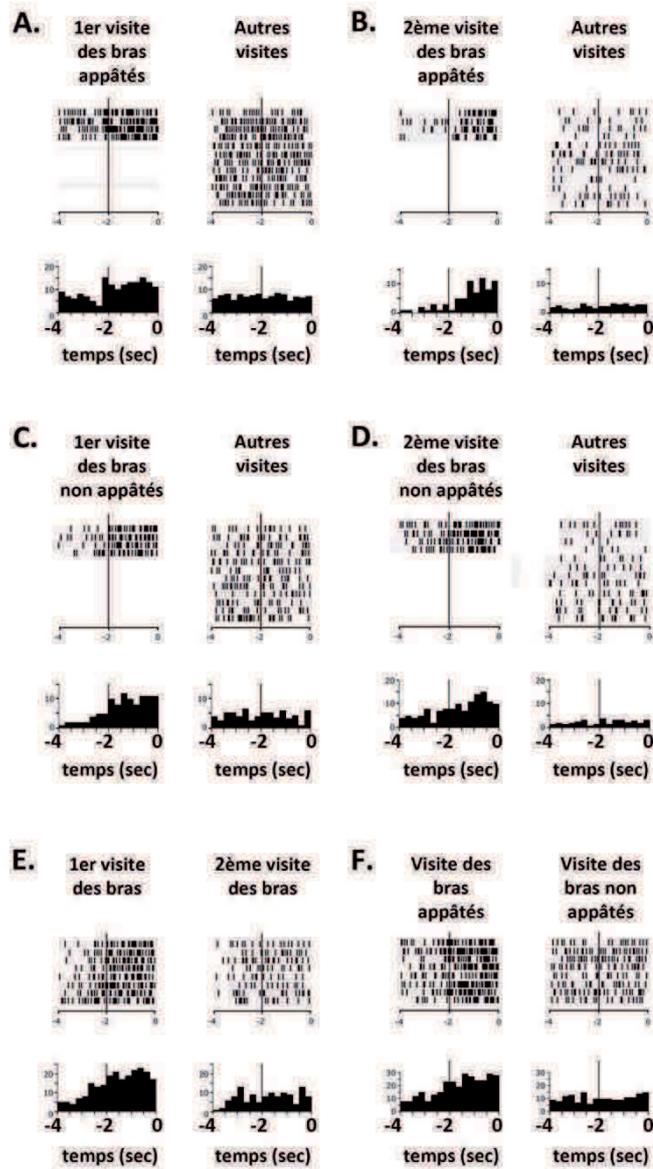
#### **4.3.1. Résultats comportementaux**

Au cours des sessions test, le comportement des rats présentait deux phases distinctes. La première est celle d'un comportement orienté montrant peu d'erreurs dans l'exécution de la tâche, les rats préfèrent tout d'abord visiter les bras appâtés, puis les bras non appâtés. La deuxième phase correspond aux secondes visites des bras du dispositif et s'apparente plus à un comportement exploratoire, le rat montre une légère préférence pour les bras précédemment appâtés, même si cette préférence est moins marquée que lors de la première visite. Ce résultat montre que les rats optimisent leur comportement durant la première phase mais beaucoup moins durant la seconde. Ce contraste entre les deux phases se retrouve également dans le temps moyen passé sur les bras, plus important lors de la deuxième phase. Ces observations montrent clairement que les rats gardent en mémoire les bras déjà visités et mettent à jour leur représentation des récompenses présentes dans leur environnement. Cette mise à jour leur permet ainsi d'optimiser leur comportement au cours de la session test.

#### **4.3.2. Corrélats électrophysiologiques : Processus décisionnels**

Nous avons enregistré 131 neurones, dont la plupart dans le cortex prélimbique. L'analyse des cartes d'activité nous a permis de répartir les cellules enregistrées en quatre groupes distincts. Le premier celui des cellules déchargeant au niveau de la plateforme centrale, le deuxième celui des cellules déchargeant le long des bras, le troisième celui des cellules déchargeant en bout de bras et enfin le quatrième celui des cellules ne montrant aucune sélectivité spatiale. Pour l'analyse des processus décisionnels nous avons axé nos analyses sur les cellules déchargeant au centre du dispositif et plus précisément sur la période de temps de 4 secondes avant l'entrée dans les bras. Pour chaque cellule, 4 rasters et leur PETHs ont été calculés correspondant à la première visite des bras appâtés, à la deuxième visite des bras appâtés, à la

première visite des bras non-appâtés et enfin à la deuxième visite des bras non-appâtés. La comparaison de ces différents rasters et PETHs pour chaque cellule a permis de mettre en évidence un codage fin et sélectif au sein du cortex préfrontal des différentes phases du comportement. Ainsi nous avons obtenu 6 grandes catégories (figure 26). Quatre de ces catégories concernent des cellules montrant des modulations très sélectives de leur activité : 1) les cellules modifiant leur décharge avant la première entrée dans les bras appâtés (figure 26 A), 2) les cellules modifiant leur décharge avant la deuxième entrée dans les bras appâtés (figure 16 B), 3) les cellules modifiant leur décharge avant la première entrée dans les bras non-appâtés (figure 26 C), 4) les cellules modifiant leur décharge avant la deuxième entrée dans les bras non-appâtés (figure 26 D). Les deux catégories restantes montrent une modulation de leur activité avant l'entrée dans les bras appâtés ou non appâtés quelque soit le rang de la visite (figure 26 E) ou bien en fonction du rang de visite indépendamment de la valeur du bras (figure 26 F).



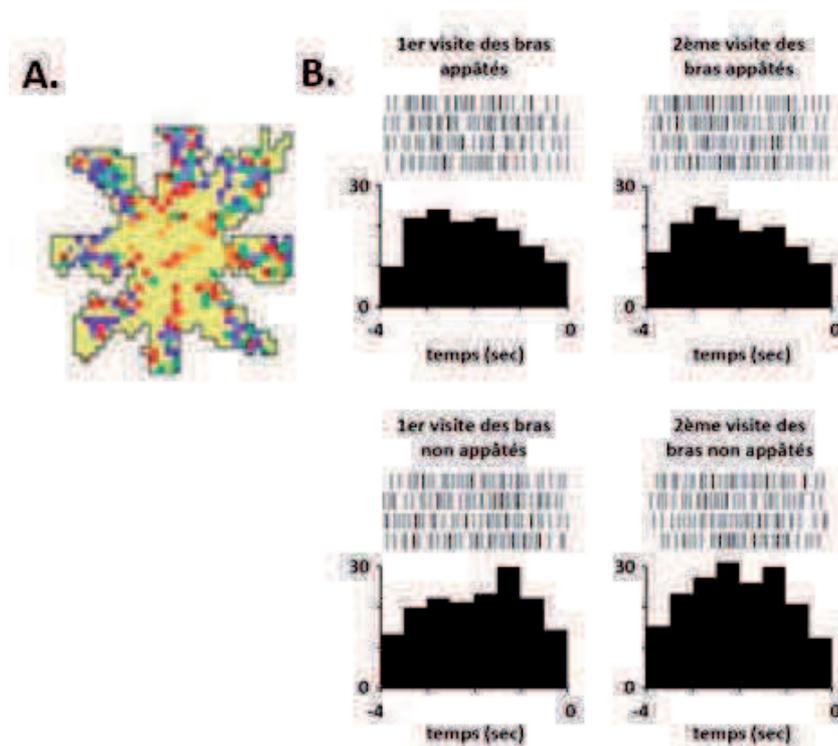
**Figure 26.** Exemples de Raster et PETHs pour les différentes catégories de neurones enregistrés au sein du cortex préfrontal médian. **A.** Cellule modifiant sa décharge avant la première entrée dans les bras appâtés. **B.** Cellule modifiant sa décharge avant la deuxième entrée dans les bras appâtés. **C.** Cellule modifiant sa décharge avant la première entrée dans les bras non-appâtés. **D.** Cellule modifiant sa décharge avant la deuxième entrée dans les bras non-appâtés. **E.** Cellule modifiant sa décharge avant d'entrer pour la première fois dans chacun bras. **F.** Cellule modifiant sa décharge avant d'entrer dans les bras appâtés.

### **4.3.2. Corrélats électrophysiologiques : Processus de mise à jour**

Pour l'analyse des processus de mise à jour nous nous sommes focalisés sur les cellules ayant une sélectivité spatiale le long des bras du dispositif et au bout des bras, en supposant qu'elles pourraient fournir à l'animal une indication sur la présence ou l'absence de nourriture tout au long de la session de test.

#### **4.3.2.1 Cellules déchargeant sur les bras du labyrinthe**

Pour les 32 cellules déchargeant le long des bras nous avons tout d'abord calculé les cartes d'activité spatiale pour chaque cellule, puis après avoir déterminé la durée moyenne du parcours de chaque animal sur les bras du dispositif entre les marqueurs indiquant une «entrée dans le bras» et celui indiquant l'«arrivé à la coupelle» nous avons calculé les rasters d'activité moyenne et les PETHs associés pour chacune des quatre conditions : première et deuxième visite des bras appâtés et première et deuxième visite des bras non appâtés. L'analyse des rasters et des PETHs ne nous a pas permis de distinguer un pattern de décharge montrant des variations de celles entre les différentes conditions (figure 27). Des tests de student réalisés sur les fréquences de décharge le long des bras pour les quatre conditions n'ont montré aucune variation du taux de décharge moyen et ce pour aucune des cellules.

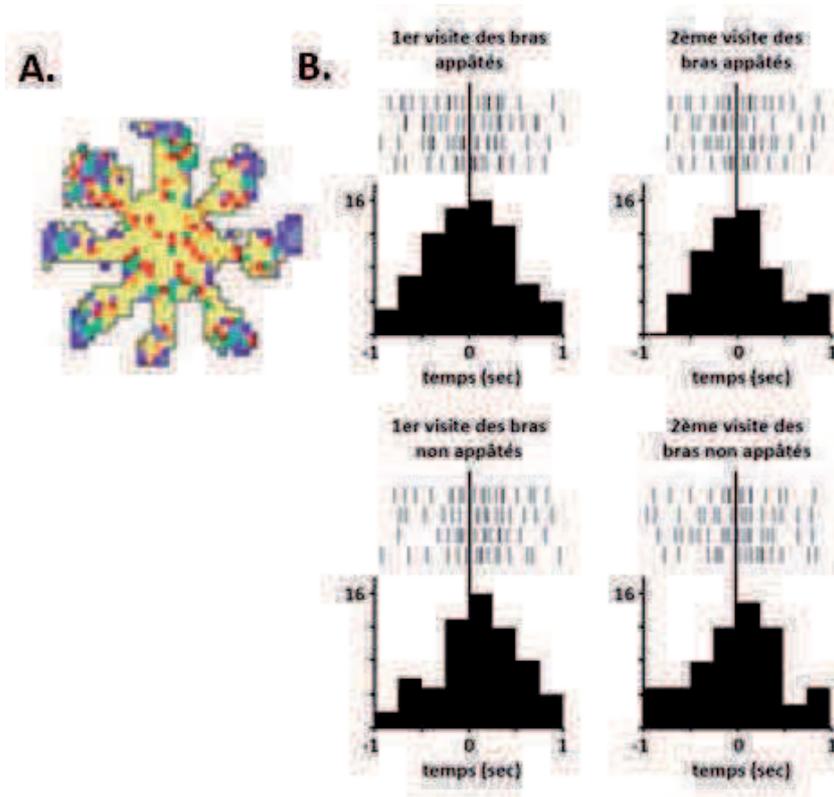


**Figure 27.** *A. Carte d'activité d'une cellule déchargeant le long des bras du dispositif. B. Rasters et PETHs correspondants aux quatre conditions : 1er visite des bras appâtés, 2ème visite des bras appâtés, 1er visite des bras non appâtés et 2ème visite des bras non appâtés.*

#### 4.3.2.2 Cellules déchargeant au bout des bras du labyrinthe

Pour les 39 cellules déchargeant au niveau du but nous avons réalisé le même type d'analyse que pour celles déchargeant le long des bras. Cependant les cartes spatiales d'activité, les rasters et les PETHs, sont cette fois-ci centrés sur la zone de but correspondant au marqueur indiquant l'«arrivée à la coupelle». L'analyse est faite sur une fenêtre temporelle de 2sec (de 1 seconde avant l'arrivée à la coupelle jusqu'à 1sec après l'arrivée à la coupelle) et ce pour les quatre conditions, première et deuxième visite de bras appâtés et première et deuxième visite des bras non appâtés. L'analyse comparative de ces rasters et PETHs, pour chacune des cellules, ne nous a pas permis de distinguer un pattern de décharge montrant des variations entre les différentes conditions (Figure 28). Des tests de student réalisés sur les fréquences de

décharge le long des bras pour les quatre conditions n'ont montré aucune variation du taux de décharge moyen et ce pour aucune des cellules.



**Figure 28.** A. Carte d'activité d'une cellule déchargeant au bout des bras du dispositif. B. Rasters et PETHs correspondants aux quatre conditions : 1er visite des bras appâtés, 2ème visite des bras appâtés, 1er visite des bras non appâtés et 2ème visite des bras non appâtés.

#### 4.4 Discussion

Dans cette étude nous avons enregistré l'activité neuronale au sein du cortex préfrontal médian de rats réalisant une tâche de labyrinthe radial à 8 bras. Nous avons caractérisé différentes catégories de cellules, les cellules déchargeant au centre du dispositif, les cellules déchargeant au bout des bras et enfin les cellules déchargeant tout au long des bras. Le principal résultat de cette étude est que les cellules déchargeant au centre du dispositif montrent des modifications de leur activité reflétant le statut des bras du dispositif de différentes façons. En effet au cours d'une session durant laquelle le rat doit visiter au moins deux fois

chacun des bras, nous avons enregistré des cellules montrant une modification de leur activité corrélée avec le rang de visite des bras non-appâtés. Le fait que ces bras n'aient jamais été appâtés indique que cette modification d'activité reflète la mise en mémoire de travail des bras déjà visités (et non un changement de valence de ces bras). On peut observer des modulations d'activité comparables pour les cellules codant différemment la première et la deuxième visite aux bras appâtés. Ces modulations toutefois peuvent aussi bien résulter du changement de valence du bras puisque celui-ci ne contient plus de nourriture lors de la deuxième visite. Bien que la modification d'activité des cellules lors de visites successives aux bras non appâtés montre un codage en mémoire de travail au sein du cortex préfrontal médian, la façon dont cette mémoire de travail est « remplie » diffère des propositions faites dans la littérature. Contrairement aux hypothèses mettant en avant un « remplissage » continu de la mémoire de travail au cours de la tâche (Jung et al., 1998) ou au rappel constant des différents items stockés en mémoire de travail (Baeg et al., 2003 ; Batuev et al. 1990 ; Cowen et McNaughton, 2007 ; Sakurai et al.,1986), notre étude a montré une activité phasique avant l'entrée dans les bras du dispositif. Ces variations d'activité se produisent à des moments stratégiques de la tâche à accomplir. La variation d'activité en relation avec les bras déjà visités au moment du choix, procure à l'animal l'information nécessaire à l'élaboration de son futur choix. En d'autres termes chaque bras est « marqué » de sorte que l'animal puisse savoir exactement quels sont les bras qu'il a déjà visités. Comme nous l'avons dit plus haut l'interprétation des cellules montrant une discrimination des visites successives aux bras appâtés est plus compliquée. Il est possible que ces cellules codent plus l'attente de nourriture que le rang de visite. Ces deux aspects sont interdépendants et on peut donc supposer que cette modulation d'activité reflète ce codage permettant ainsi à l'animal de faire des choix efficace. Le comportement de l'animal lui-même traduit l'existence d'un tel codage puisque lorsque l'on compare les séquences de visite et les erreurs commises lors des huit premières visites et lors des huit visites suivantes. L'animal optimise son comportement lors des premières visites mais

commet beaucoup plus d'erreurs lors des deuxièmes visites, montrant ainsi que l'animal possède les informations lui permettant de connaître le statut de chacun des bras à tout moment de la session.

Nous avons vu que les cellules déchargeant en bout de bras dans la zone de but ne montraient pas de modulation d'activité au cours de la tâche, c'est-à-dire qu'elles ne codaient pas différemment la première ou la deuxième visite aux bras. Ce résultat semble montrer que la population de cellules de but enregistrées au sein du cortex préfrontal médian ne code que la représentation spatiale du but et non sa valence ou même la présence de nourriture à un instant  $t$ . Cette hypothèse est renforcée par le fait que, de toutes les cellules de but que nous ayons enregistrées, aucune ne montre de décharge uniquement au bout des bras appâtés ou uniquement au bout des bras non appâtés, montrant ainsi un codage de la représentation spatiale du but généralisée à tous les bras et non de la valence même du but.

Cette observation est à mettre en parallèle avec celle faite par Hok et ses collaborateurs en 2005. Dans cette expérience de navigation spatiale continue, les rats devaient se positionner durant 2 sec dans une zone de but virtuellement définie dans un open-field afin de déclencher la distribution de granulés de nourriture dans l'enceinte du dispositif (le protocole de cette tâche sera détaillé par la suite dans les sections 6.2.2 et 6.2.3). Les auteurs ont pu mettre en évidence l'existence, au sein du cortex préfrontal médian, de cellules montrant une activité centrée sur la zone de but, zone à forte valence motivationnelle.

Il est également à noter que nous n'avons observé aucune modulation de l'activité des neurones préfrontaux déchargeant le long des bras du dispositif, que ce soit pour les cellules déchargeant le long du bras appâtés ou non appâtés.

Au vu de ces résultats comportementaux et électrophysiologiques, la question qui reste en suspend est de savoir comment sont générés ces « marqueurs » de mémoire de travail enregistrés au sein du cortex préfrontal médian. Une explication plausible pourrait impliquer l'hippocampe. En effet, ces deux structures sont interconnectées (voir section 3.3). De plus, des études récentes ont montré une forte corrélation d'activité entre

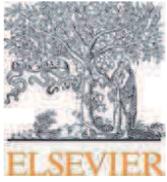
l'hippocampe et le cortex préfrontal médian, suggérant l'existence d'une interaction fonctionnelle importante (Jones et Wilson, 2005 ; Peyrache et al., 2009 ; Siapas et al., 2005). Ceci est d'ailleurs confirmé par des études lésionnelles qui montrent que les lésions de l'hippocampe ventral et intermédiaire altèrent fortement l'activité anticipatoire du cortex préfrontal médian (Burton et al., 2009). Il a également été mis en évidence par Hok et ses collaborateurs en 2007, que certaines cellules de lieu développaient un champ d'activité secondaire au niveau d'une zone à forte valence motivationnelle, montrant ainsi que les cellules de lieu peuvent coder non seulement la position de l'animal mais également la position d'un but. De plus l'activité des cellules de lieu peut être influencée par les différentes trajectoires menant au but (Angie et al., 2007; Wood et al., 2000).

Ainsi une cellule de lieu déchargeant au niveau du bras central d'un labyrinthe amenant à différents buts spatialement distincts, présente une son activité modulée en fonction de la position du but que l'animal va atteindre par la suite.

Pour conclure, nous avons mis au point une variante du protocole de labyrinthe à 8 bras permettant d'analyser plusieurs aspects des fonctions exécutives. Grâce à ce protocole nous avons mis en évidence l'existence de plusieurs populations de neurones du cortex préfrontal médian. Ces résultats convergent avec les données lésionnelles qui montrent que le cortex préfrontal médian joue un rôle dans l'organisation des informations spatiales récemment acquises (Seamans et al., 1995), dans la mémoire spatiale de travail (Taylor et al., 2003) et dans la mémoire de l'ordonnance temporelle des stimuli spatiaux (Hannesson et al., 2004). L'ensemble de ces résultats soulignent le rôle joué par le cortex préfrontal médian dans les comportements de recherche prospective (Floresco et al., 1997).

## **Publication #1**





## Research report

# Tagging items in spatial working memory: A unit-recording study in the rat medial prefrontal cortex

Paul de Saint Blanquat<sup>a</sup>, Vincent Hok<sup>b</sup>, Alice Alvernhe<sup>a</sup>, Etienne Save<sup>a</sup>, Bruno Poucet<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratory of Neurobiology and Cognition, CNRS–Université de Provence, Marseille, France

<sup>b</sup> Trinity College Dublin, Dublin, Ireland

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 11 December 2009

Received in revised form 28 January 2010

Accepted 1 February 2010

Available online 6 February 2010

## Keywords:

Executive functions

Medial prefrontal cortex

Working memory

Unit recording

Spatial learning

Rat

## ABSTRACT

The rat medial prefrontal cortex has been suggested to be involved in executive functions and, more specifically, in working memory and response selection. Here, we looked for prefrontal neural correlates as rats performed a modified radial arm maze task that taxed such functions. Rats had to learn the position of four rewarded arms among eight, and visit each rewarded arm only once, thus avoiding repeated visits. In addition, rats were left on the maze after the four successful visits to baited arms until they had visited all the arms twice. Prefrontal neural activity was examined during choice periods, i.e. 2 s before the rat entered the arms. We found that a substantial proportion of recorded medial prefrontal neurons were selectively activated before either the first or second visit to the arms irrespective of their reward status, thereby tagging already visited arms. These behavioral correlates show that, within the rodent medial prefrontal cortex, neuronal populations demonstrate behavioral correlates suggestive of its role in guiding prospective search behavior and thus executive functions.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

Executive functions refer to a set of cognitive processes that are required to perform flexible and voluntary goal-directed behaviors based on stored information in accordance with the context [30]. Within these processes, working memory is a register that temporally organizes and stores information so that it can be internally manipulated and ultimately guide response selection. Although executive functions require the prefrontal cortex in both human and non-human primates [1,8], much less is known about their anatomical substrate in the rat. Recent evidence, however, points to the medial prefrontal cortex (mPFC) as a candidate structure [27]. Although lesion evidence suggests a critical involvement of mPFC in executive functions [10], the neural and cellular underpinnings of these functions are still poorly understood [33].

One of the most widely used tasks to assess executive functions and working memory in the rat is the eight-arm radial maze, which requires the animal to visit each maze arm only once [19]. Given the strong working memory component and the complex spatial response selection mechanisms necessary to solve this task, one would expect that neurons in the mPFC modulate their activity as the rat performs the task, i.e., as the number of items (arms)

stored in the working memory buffer gradually increases. Contrasting with this prediction, however, Jung et al. [16] found little evidence that mPFC neurons discharge across successive arm visits. Rather, prefrontal neuronal activity was correlated with specific behaviors or multiple components of the task (e.g. approaching or leaving the goal, going to the centre, etc.; see also [9,12,16,22]).

In order to investigate more thoroughly the prefrontal representation during a working memory task, the present study employed a modified version of the eight-arm maze, in which only four arms were rewarded. Furthermore, after successful completion of visits to the baited arms, the rat was left in the maze until it had visited each arm twice, thus allowing us to examine experience-dependent firing modulations. We reasoned that working memory of visited arms during task performance was essential when the rat actually had to select the arm to be visited next. Accordingly we focused our analysis of single-unit discharge modulations during arm choice periods. This procedure made it possible to identify a neural representation of the rewarding properties of arms, but most importantly, it also allowed us to examine whether mPFC cell discharge carries a temporal memory code, i.e. varies across successive arm visits within a trial. Our findings strongly suggest that, during decision making in the radial maze task, medial prefrontal neurons exhibit discharge correlates indicating that specific arms are tagged according to both previous choices and expectancies.

## 2. Materials and methods

Many of the procedures used here are described elsewhere. For further details, the reader is referred to Hok et al. [12]. All procedures complied with both European

\* Corresponding author at: Laboratory of Neurobiology and Cognition, Université de Provence, Centre Saint Charles, Case C, 3 place Victor Hugo, 13331 Marseille Cedex 03, France. Tel.: +33 488 57 68 74; fax: +33 488 57 68 72.

E-mail address: [bruno.poucet@univ-provence.fr](mailto:bruno.poucet@univ-provence.fr) (B. Poucet).

(European Community Council Directive 86/609/EEC) and French (Council directive no. 87848, permission no. 13.76 to BP) institutional guidelines.

### 2.1. Subjects

Four Long Evans black hooded male rats (R. Janvier, St.-Berthevin, France) weighing 300–350 g were housed one per cage (40 cm × 26 cm × 16 cm in height) at 20 ± 2°, under a 12 h light/dark cycle (lights on from 7:00 a.m. to 7:00 p.m.). They had free access to water and were food deprived to 85% of their ad lib body weight.

### 2.2. Apparatus

The apparatus consisted of an elevated (50 cm above the floor) radial maze constructed from stainless steel. The maze comprised an octagonal central platform (23 cm on each side) and eight arms (50 cm in length, 9 cm in width) radiating from the centre, and bounded by 2-cm raised edges. The maze was placed in an experimental room (3 m × 3 m) providing numerous environmental cues. No attempt was made to attenuate such cues. A food cup was placed 1 cm from the distal portion of each arm. Each cup had a 3 cm high edge that prevented the rat from seeing its content until it had reached the arm end. Only four out of the eight cups were baited with three 45 mg sucrose odorless pellets. The four correct arms were randomly chosen for each subject from a set of eight possible patterns [23]. A typical pattern of baited arms was 1-3-5-6, and other patterns obtained by rotation of the typical pattern (e.g., 2-4-6-7 or 3-5-7-8). For a given rat, the pattern of baited arms remained consistent during the whole experiment.

### 2.3. Pre-operative training

Preliminary training consisted of handling the animals 10 min/day for 10 days. During this period, they were food deprived to reduce their body weight to 85% of their initial weight, and accustomed to eat 45-mg sucrose pellets. Each rat was then placed on the maze with sucrose pellets spread over the central platform and arms of the maze, and was allowed to freely move and eat on the maze for five 10-min daily sessions.

During pre-operative training, each rat was given two trials per day with an intertrial interval of about 90 min. Before each trial, the four “positive” cups were baited with three 45-mg pellets. A trial consisted of placing the animal in the maze where it remained until (1) all four reinforcements had been collected, (2) 16 choices had been made, or (3) 5 min had elapsed, whichever occurred first. Detailed records were taken of the arms visited and total running times. The criterion for entering an arm was the animal placing its four paws beyond a line 5 cm from the central platform. This distance was chosen as rats were never observed to return to the central platform beyond it. Training continued for 6 weeks (72 trials) before animals were surgically implanted with an electrode headstage.

### 2.4. Electrode implantation

At the end of training, surgery to implant a driveable bundle of 16 formvar-insulated 25- $\mu$ m nichrome electrodes [17] was completed under general anesthesia (ketamine/xylazine, 0.88 ml/kg i.m.). The central tip of the electrode bundle was implanted above the prelimbic area of the medial prefrontal cortex (3.5 mm A, 0.5 mm L to Bregma, 2.5 mm DV to dura) [20].

Upon completion of the experiment, the final position of the electrode array was marked by passing anodal current (15  $\mu$ A for 30 s) through one of the wires. Under deep anesthesia, the rats were perfused transcardially with saline followed by 10% formalin, and their brains were removed, marked by the Prussian blue reaction, sectioned at 40- $\mu$ m intervals, and stained with cresyl violet for verification of electrode placements.

### 2.5. Recording methods

Screening and recording were done with a cable attached at one end to a commutator that allowed the rat to turn freely. The other end of the cable was connected to a light emitting diode (LED), a headstage with a unity gain operational amplifier (op-amp) for each wire and finally a connector that mated with the rat's electrode connector. The LED, which was used for tracking the rat's head position, was positioned on the midline about 1 cm above the head and somewhat forward of the rat's eyes. The op-amps were used to rectify signals before they were led to the commutator via the cable. The fixed side of the commutator was connected to a distribution panel. From the panel, the desired signals were further amplified (gain: 10,000), band-pass filtered (0.3–10 kHz), digitized (32 kHz) to be stored by a Datawave Discovery system (Longmont, CO). Before a recording session, spike discharges were separated using Datawave on-line clustering software to simplify later off-line separation. The LED, which was tracked with an overhead TV camera connected to a digital spot follower, was detected in a grid of square regions (pixels), permitting a resolution of 2.5 cm for head position.

### 2.6. Post-operative trials

Commencing 1 week after surgery, the rat underwent post-operative recovery trials, in which testing was conducted as during pre-operative training. Simultaneously, the activity from each microwire was screened daily. If no waveform of sufficient amplitude (>100  $\mu$ V, i.e. three times larger than background noise of ca. 30  $\mu$ V) was found, the electrodes were lowered 25–50  $\mu$ m after screening sessions to look for action potentials sufficiently reliable to be successfully recorded as the rat performed the radial maze task.

Once a unit, or set of units, was isolated, it was recorded for several recording trials. The single modification brought in the course of recording trials compared to post-operative recovery trials was that, instead of being removed after successful completion of visits to the baited set of arms, the rat was left in the apparatus until it had visited all arms of the maze at least twice or after 15 min had elapsed, whichever occurred first. Thus, a recording trial involved at least 16 arm visits (two visits to each of the four-baited arms and two visits to each of the four non-baited arms), and two rounds of visits were defined for each arm separately. While arms in the baited set contained a food reward on the first round of visits, no food reward was available on the second round since food cups were not replenished in the course of a recording trial. In contrast, arms in the non-baited set never contained food rewards. An error was scored each time the rat repeated a visit to a given arm before all arms were visited within a given round of visits. When possible, rats were subjected to several ( $\leq 3$ ) recording trials within the same day (between-trial interval > 1 h). During recording trials, in addition to electrophysiological unit activity and position data that were automatically collected, several events were time-stamped by the experimenter by pressing appropriate keys on the computer keyboard. Such events included entry to each arm, reaching arm end, and returning to the central platform. Arm entries were used to count correct choices and errors (returning to a previously visited arm within a given visit round). Furthermore, although the four-baited arm version of the radial maze does not encourage algorithmic responding, it is necessary to discard such responding as an explanation of performance. Therefore, the order of successive arm entries within a trial was further analyzed to determine if rats had developed a stereotyped strategy across trials (e.g., always starting the trial by visiting the same arm and then visiting remaining arms in the same order over successive trials; rotated versions of such regular patterns were also examined).

### 2.7. Electrophysiological analyses

The first step in off-line analyses was to refine boundaries for waveform clusters that were defined before recording. Candidate waveforms were discriminated using Datawave sorting software, which allows separating waveforms based on at most eight characteristic features including spike amplitude, spike duration, maximum and minimum spike voltage, time of occurrence of maximum and minimum spike voltages, voltage at experimenter-defined points of the waveforms. Waveforms were then processed with Plexon offline sorter (Dallas, TX), which permits additional refinement of cluster boundaries and provide autocorrelation functions. Inter-spike interval histograms were built for each unit and the whole unit was removed from analysis if the autocorrelogram revealed the existence of inter-spike intervals < 2 ms (refractory period), inconsistent with good isolation.

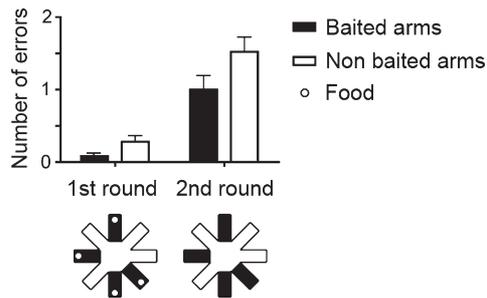
Once single units were well separated, firing rate maps were constructed at a pixel resolution of 2 cm according to the auto-scaling scheme of Muller et al. [18]. The pixels with non-zero spike rates are ordered by rate and divided into intervals such that each interval contains 4/5ths the number of pixels as the one before with the smallest interval representing pixels of the highest rate. In order of increasing rate, pixels from consecutive intervals are colored orange, red, green, blue and purple. Zero rate pixels are yellow.

Raster plots of firing activity were made for the period from –4 s to 0 s (500 ms-bins) before arm entry by using the event flags entered by the experimenter each time the rat entered a maze arm. Within this time window, the period extending from –4 s to –2 s before arm entry was considered as the baseline, while the period extending from –2 s to arm entry was the period of interest as the rat likely made its choice at this time. These raster plots were accumulated to produce corresponding peri-event time histograms (PETH) with Neuroexplorer (Plexon). To obtain more reliable estimates of activity changes, multiple trials for a single cell were cumulated whenever possible. Four PETHs were built for each cell to compare unit activity during entries in baited arms during either the first or the second round of visits, and during entries to non-baited arms during either the first or the second round of visits. Significance of changes in firing rates was assessed by looking for 500 ms bins deviating either positively (activation) or negatively (inhibition) from the baseline in each normalized PETH [32]. Each peri-event bin was expressed as a z score based on the mean and SD of the firing rate during the respective basal period of this event. Bins with z scores > 1.64 SDs (95% confidence interval) away from the baseline mean firing rate were considered a significant response.

## 3. Results

### 3.1. Behavior

Successful unit recordings from mPFC neurons were obtained from four rats performing the task reliably in 40 recording sessions.



**Fig. 1.** Error scores across the two rounds of visits. Data are shown as means  $\pm$  S.E.M. Rats made fewer errors for baited arms than for non-baited arms on each round ( $p < 0.05$ ). Furthermore, the number of errors to each arm set increased considerably from the first to the second round ( $p \ll 0.001$  both for baited and non-baited arms).

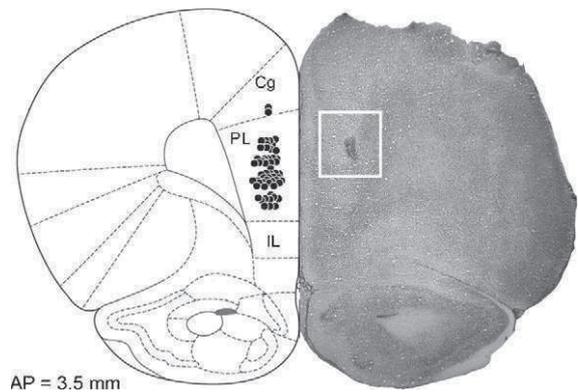
In the first round of visits, rats consistently visited the baited arms first, and only then visited the non-baited arms. Rats made very few errors (i.e. repeated arm entries) and did not use algorithmic responding (i.e. there was no stereotypic organization of visit order within either the baited or the non-baited set; see Section 2). In the second round, exhaustive exploration of the maze was resumed, although visits to the baited and non-baited arms were less orderly organized and rats made more errors. Overall the data indicate that rats optimized their performance during the first round of visits, but much less so during the second round.

This general description of the behavior was confirmed by several analyses. In the first round of arm visits, rats consistently visited the baited arms before the non-baited arms, as shown by the number of visits to baited arms in the first four choices ( $3.05 \pm 0.10$ ), which was far greater than expected by chance ( $t(39) = 10.4$ ,  $p \ll 0.001$ ; student's  $t$  test). In the second round, the animals also tended to visit the (previously) baited arms before the non-baited arms in the first four choices [ $2.37 \pm 0.16$ ;  $t(39) = 2.36$ ,  $p < 0.05$ ], a trend however less pronounced than in the first round [ $t(39) = 3.54$ ,  $p < 0.01$ ], showing less well organized choice behavior. This finding suggests that the rats' strategy was different on the two rounds of visits, which therefore were well discriminated by the animals. This hypothesis was further supported by the observation that mean durations of arm visits were shorter in the first round than in the second round [1st round:  $12.4 \pm 5.4$  s per arm; 2nd round:  $22.3 \pm 10.7$  per arm;  $t(39) = 7.72$ ,  $p \ll 0.001$ ].

The number of errors for each arm set and visit round is displayed in Fig. 1. Rats made less errors (i.e. repeated arm entries) for baited arms than for non-baited arms on each round [1st round:  $t(39) = 2.24$ ,  $p < 0.05$ ; 2nd round:  $t(39) = 2.59$ ,  $p < 0.05$ ]. Furthermore, the number of errors to each arm set increased considerably from the first to the second round [baited arm set:  $t(39) = 4.54$ ,  $p \ll 0.001$ ; non-baited arm set:  $t(39) = 5.34$ ,  $p \ll 0.001$ ]. These variations in working memory performance grossly parallel the organization of choice behavior described above. Although memory load increased as the rat makes more arm visits, the near optimal performance in the first round and clearly non-linear increase of errors in the second round suggests that rats in the second round knew that all arms already had been visited. Since food was no longer available, they simply explored the maze, thereby demonstrating their memory of previous choices.

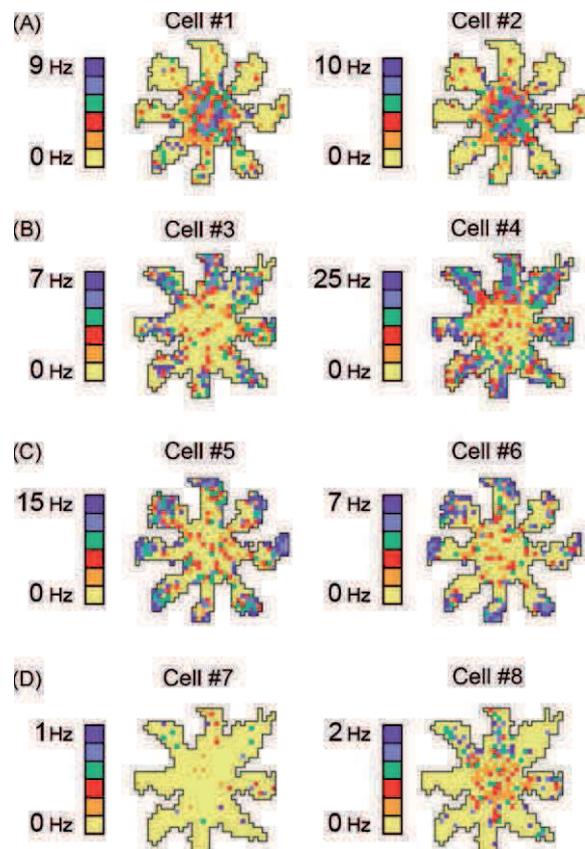
### 3.2. Electrophysiological

We recorded 131 neurons in 40 behavioral sessions. Putative locations of recorded units were reconstructed based on the initial electrode placement and experimenter's daily record of electrode number and depth. Fig. 2 shows the area in which neurons were recorded. With two exceptional cells recorded in the ventral part of the dorsal anterior cingulate cortex, all cells were



**Fig. 2.** Coronal representation of the brain showing recording locations within the mPFC areas. Most recorded neurons were located in the prelimbic area. The microphotograph shows the marked location of electrode tip in one rat. Abbreviations—Cg: cingulate area; IL: infralimbic area; PL: prelimbic area. From [20].

from the prelimbic area. Within this area, there was no clear relationship between the anatomical locus of cells and the responses described below. The mean discharge rate of the recorded neurons was  $4.46 \pm 0.96$  Hz, slightly below that reported by Poucet [22] in an open-field (7.99 Hz), above that reported by Jung et al. [16] in a radial maze (2.21 Hz) and comparable to that reported by Pratt and Mizumori [24] also in a radial maze (5.96 Hz). Based on their electrophysiological characteristics, most recorded units (75%) were pyramidal neurons with long duration negative phases



**Fig. 3.** Firing rate maps of representative cells firing in the centre platform of the radial maze (A), along the maze arms (B), at the end of the maze arms (C), or showing no strong spatial selectivity (D). Each firing rate map was built using the data from the entire recording session. In all maps, a bar shows the color code for the pixels in the map. Yellow indicates no firing, and purple indicates maximum firing. Orange, red, green and blue indicate intermediary firing from low to high.

(>0.35 ms). Only a minority of neurons (8%) were clearly identified as interneurons (waveform negative phase <0.3 ms), with the remaining 17% cells being more ambiguous (negative phases in the range 0.3–0.35 ms). The very small proportion of recorded interneurons precluded any further analysis of response type as a function of cell type.

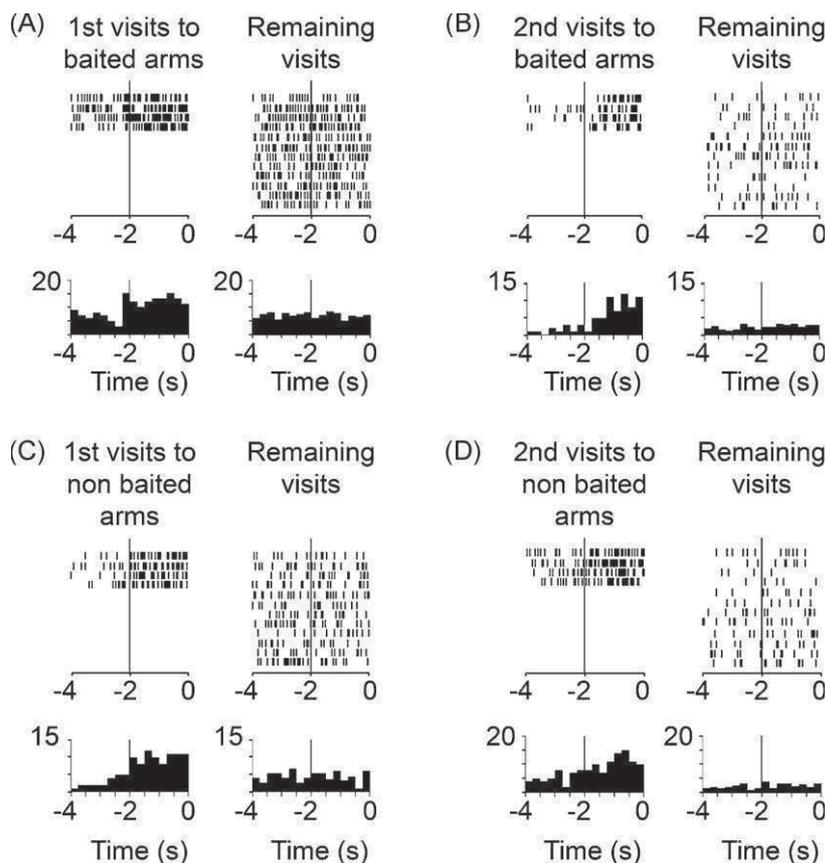
As reported in previous work [16,24], many neurons fired either prior to arm choice while the rat was on the central platform, after arm choice (i.e., on the arms themselves) or at the arm ends (see spatial firing rate maps in Fig. 3). Since we were interested in how cell activity was modulated at choice time, we focused our analysis on the changes in unit activity occurring before arm entries, as it is most likely during this period that the rat made a prospective choice about which arm to choose next. Although firing modulations at the central choice point were easily observable in the spatial firing rate maps (see cells 1 and 2 in Fig. 3A), this representation was not appropriate to reveal if they were selective to specific arm choices. Peri-event time histograms (PETHs) were used to derive this information.

To build the PETHs, the time interval from  $-4$  s to  $0$  s (500 ms bins) before each arm entry was divided into two periods, from  $-4$  s to  $-2$  s and from  $-2$  s to  $0$  s before arm entry. Activity in the first period ( $-4$  s to  $-2$  s) was used as the baseline. The second period, which immediately preceded arm choice ( $-2$  s to  $0$  s), was used to calculate choice-related activity, which was compared to base-

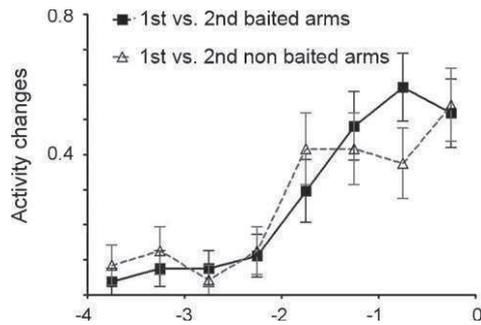
line activity (see Section 2). The duration of the choice period (2 s) was chosen based on the median time spent by rats on the central platform during task performance ( $2.11 \pm 0.24$  s) even though, as suggested below, the rat actual decision likely occurred in the last second preceding arm entry. We reasoned that if cell firing was to code significant events at choice time, this coding would most likely be seen as a variation in discharge rate during the  $-2$  s to  $0$  s period relative to baseline discharge during the  $-4$  s to  $-2$  s period, and this would happen even if behavior during the baseline period was relatively undetermined and could vary to some extent.

For each cell, four PETHs were built for choice periods preceding either the first or the second visits to baited arms, and choice periods preceding either the first or the second visits to non-baited arms (see Section 2). These PETHs made it possible to identify and unambiguously dissociate either firing modulations by expected reward (first vs. second visits to baited arms) or firing modulations related to visit round (first vs. second visits to non-baited arms).

Looking at significant changes during the choice period ( $-2$  s to  $0$  s) relative to the baseline ( $-4$  s to  $-2$  s) revealed that, of 131 recorded neurons, 51 (38.9%) had a significant firing modulation during the choice period. Of the remaining 80 neurons, 31 had no significant firing modulation during choice periods, 26 displayed complex and unreliable firing changes, and 23 modulated their discharge selectively as the rat was about to enter either baited or non-baited arms irrespective of visit round ( $n=8$ ) or according to



**Fig. 4.** Temporal modulation of example cells. (A and B) Raster plots and peri-event time histograms for 2 cells whose activity was modulated before the first (A) or second (B) visits to the baited arm set. (C and D) Raster plot and peri-event time histogram for 2 cells whose activity was modulated before the first (C) or second (D) visits to the non-baited arm set. Each panel shows 4 s of data across multiple choices for a single cell during a single trial in the radial maze. Each row in raster plots corresponds to one arm visit and is aligned to arm entry at  $t=0$  s. Continuous vertical lines the separate reference period ( $-4$  s to  $-2$  s) and choice period ( $-2$  s to  $0$  s). Tick marks along a row indicate the time of action potentials. The time scale in the corresponding peri-event histograms is the same as for the raster plot. Discharge activity (in spikes/s) is accumulated across trials (250-ms bins) and show on the y-axis. In each panel, the left raster and peri-event time histogram show activity for the choice periods preceding specific arm visits while the right raster and peri-event time histogram ("remaining visits") show activity for the remaining 12 arm choices. For example, in panel A, remaining visits include both the four 1st visits to non-baited arms and the eight 2nd visits to all arms. The absence of discharge modulation for remaining visits attests to the selectivity of the observed effects.

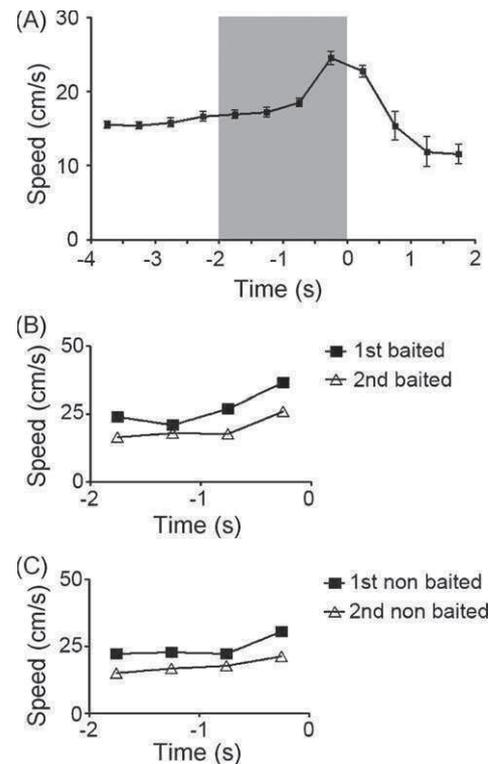


**Fig. 5.** Dynamics of activity changes. Aggregate temporal modulation for the first vs. second round of choices of baited arms ( $n=27$  cells) and for the first vs. second round of non-baited arms ( $n=24$  cells). See text for explanations.

the choice round irrespective of the baited status of arms ( $n=15$ ). Because the interpretation of such modulations was ambiguous, no further analysis was carried out on these latter neurons.

The raster plots and PETHs in Fig. 4 illustrate the most common discharge patterns in the 51 cells showing unambiguous firing modulations during choice periods. Although all statistical analyses were conducted by comparing four-choice PETHs (i.e., 1st non-baited visits vs. 2nd non-baited visits; 1st baited visits vs. 2nd baited visits), the right PETH in each panel of Fig. 4 shows firing for the 12 choices that did not result in firing changes, so that it is easy to see the selectivity of the modulation displayed in the four-choice PETH displayed on the left. 27 cells were selectively modulated during choice periods that preceded visits to baited arms (13 cells during first visits and 14 cells during second visits; Fig. 4A and B, respectively). These cells displayed a firing pattern that uniquely anticipated the presence (or absence) of a reward in the arms across the two rounds of choices. Similarly, 24 other cells were active during choice periods that preceded visits to non-baited arms (9 cells during first visits and 15 cells during second visits; Fig. 4C and D, respectively). Since these firing modulations concerned arms that were never baited, this discrimination could not result from a change in the rewarding properties of the arms. Therefore, these cells had a firing pattern that uniquely distinguished the two rounds of choices.

The time-course of firing modulations for each category of response during choice periods is shown in Fig. 5. The aggregate response for a given choice category was obtained by pooling together the neurons that had a significant modulation for that category. For each cell, a value of +1 was assigned to bins exhibiting a significant modulation in firing and a value of 0 to bins not showing such modulation. The aggregate response change was obtained by averaging these values across all cells in the same category. This analysis, which provides a summary description of the activity of all cells within an arm choice category, revealed a gradual build-up of the overall pattern throughout the choice period, peaking in the last second preceding arm choice. That the modulations were maximal during such a late and narrow time window before arm choice implies that they were directly related to actual choice behavior rather than to some uncontrolled artifactual behavior, as the range of possible behaviors during the 1 s period preceding choice was



**Fig. 6.** Speed profiles during radial maze performance. (A) Mean speed profile shown for the period extending from  $-4$  s before rat entry into the arms to  $+2$  s after arm entry. The general pattern seen in all rats was characterized by a sudden acceleration just before the rat enters the arm (in the last 0.5 s) followed by deceleration as the rat reaches the arm end. The gray area shows the choice period used for detailed analysis of speed profiles. (B and C) Detailed speed profiles for restricted sets of arm choices. The main effects for these speed profiles are reported in Table 1.

considerably restricted. Lastly, no strong difference in the time-course of firing modulations across categories was observed.

This was confirmed by an ANOVA with response category as the between factor and time interval as the within factor which reveal no significant effect of response category and no interaction response category  $\times$  time interval ( $F < 1$ ).

To examine whether the dynamics of firing modulations could be explained by gross changes in rats' motor behavior, we computed speed profiles during choice periods for all trials and all choices. For each animal, the mean speed was calculated over 500 ms intervals starting 4 s before and ending 2 s after the rat entered the arms. The resulting speed profiles show a sudden acceleration just before the rat enters the arm followed by deceleration when the rat reaches the arm end (Fig. 6A). To discard the possibility that the observed changes in neural activity were directly linked to a change in speed during choice periods, we looked at the 2 s choice period in greater detail (Fig. 6B and C). Several ANOVAs analyses of variance were conducted with 500 ms time intervals as the repeated measures and the appropriate category of arm choices as the between measure. These analyses revealed a non-significant tendency of rats to move faster during the first round of choices

**Table 1**  
Analysis of locomotor behavior during choice periods.

	Choice	Time	Choice $\times$ time
1st vs. 2nd baited arm choices	$F(1,6) = 2.96, p = 0.14, ns$	$F(3,18) = 14.63, p \ll 0.0001$	$F(3,18) = 1.36, p = 0.29, ns$
1st vs. 2nd non-baited choices	$F(1,6) = 6.13, p = 0.048$	$F(3,18) = 14.53, p \ll 0.0001$	$F(3,18) = 1.35, p = 0.29, ns$

A summary of the repeated measures ANOVAs conducted on the speed profiles of each rat during choice periods for various categories of maze arms. The table displays the main effects of arm choice (choice) and time interval (time) and their interaction (choice  $\times$  time).

than during the second round of choices and a significant effect of time interval simply reflecting the acceleration at the end of the 2 s period. More importantly, no significant interaction time  $\times$  choice was observed for any comparison (Table 1). Thus the changes in neural activity across different categories of arm choices can hardly be attributed to a direct motor effect, since these analyses failed to distinguish significant differences in the time course of speed profiles during the choice periods.

#### 4. Discussion

The main finding of this study is that mPFC neuronal activity recorded from rats performing the radial maze task reflects the status of maze arms in various ways, with a substantial fraction of cells specifically modulating their activity at choice time, i.e. as the rat was about to enter arms. By leaving the rat on the maze after exploration of the baited arms, so that all arms were eventually visited twice, we found interesting behavioral correlates for these mPFC choice cells. Approximately half the cells fired differentially before the rats entered non-baited arms across successive visits. Because these arms were never baited, this modulation most likely reflects the memory that they were recently visited (i.e., working memory), and not a change in their reward status. Furthermore, this modulation cannot be merely explained by changes in motivational or attentional state between successive visits, since this hypothesis would predict firing modulations for *both* baited and non-baited arms, but *not for non-baited arms only*. In other words, modulation of firing during successive visits to non-baited arms appears to reflect a pure working code for visited arms. Another half of choice cells fired differentially before the rats entered the baited arm set across successive visits, thus possibly representing the expectation of reward in the arms at choice time. As above, changes in motivation or attention can be ruled out as a general explanation since they would predict non-specific effects.

Although differential firing to non-baited arms across successive visits provides support for a pure working memory code in the mPFC, how this working memory is implemented appears to be different from previous suggestions. Rather than a memory code provided by continuous, accumulating activity as the rat successively enters the arms and stores these items in memory [16] or by persistent discharge increases associated with specific items (“delay cells”) [2,3,5,25], our study revealed a phasic discharge before arm choice. This discharge occurs at a strategic time during task performance since changes in cell activity in relation to recently visited arms at choice time provides information directly useful to impact the rat’s choices. In other words, each arm would be marked with a memory tag indicating that it has been recently visited. By sorting out the significant aspects of recent experience, these tags would allow for planning the next choices.

The interpretation of cells seen to discriminate successive visits to baited arms is slightly more difficult, given that these arms were not re-baited after the first visit. Therefore, it is possible that these cells reflected the rat’s expectation of reward rather than visit round (see [13] for a similar finding for hippocampal place cells). Since reward expectation was strongly influenced by visit round, however, we argue that, whichever of these two aspects was coded by their activity, these cells are endowed with properties allowing the rat to perform efficient choices based on its previous behavior, a capability that defines executive functions [30].

How are working memory tags observed in mPFC neurons generated? A tentative explanation rests on recent demonstrations of highly correlated activity in mPFC and hippocampus [15,21,29], suggesting a strong functional interplay relationship between the two structures. Furthermore, lesion evidence indicates that ventral hippocampal lesions strongly alter anticipatory mPFC activity [4] as

well as temporal order memory [14]. Therefore, an interesting possibility is that modulations of mPFC activity could actually result from different firing patterns generated in the hippocampus across successive visits to the same location.

Whether mPFC working memory tags are based on a sense of familiarity or on an active recollection process (in which the detail and context of specific experience to be retrieved is coded) is also an important question. Interestingly, recent work strongly supports the idea that the mPFC is involved in recollection [6]. Using a non-match-to-sample task, the authors found that mPFC damage severely reduced recollection-based performance, while sparing familiarity. It is therefore tempting to speculate that the observed modulations of neuronal discharge in the present study might be the implementation of such recognition memory.

Finally, our study shows that a simple variant of the radial maze task can reveal the neural underpinnings of complex processes by building on the rat’s natural behavior to patrol its environment [28]. Although food searching forms the basis of radial maze performance, patrolling refers to the tendency of rats to resume exploration of a familiar environment from time to time to check its stability and has developed as a result of the rapidly changing distribution of food resources [28]. In the present study, we exploited this ability and reasoned that upon completion of visits to baited arms (food searching), the rat would visit non-baited arms in an optimal way, avoiding already visited arms in both arm sets (patrolling). We found that the first round of visits was organized very orderly with few errors. Even though the second round was much less orderly, it was not random and resulted in reasonably efficient and exhaustive maze patrolling. Thus, the data suggest that rats knew which arms they had visited in both rounds and that they used this knowledge to determine prospectively their future choices. In conjunction with the discharge properties of mPFC neurons, behavioral evidence therefore shows that the organization of natural behavior, such as food searching and patrolling, relies on efficient mechanisms that reflect the implementation of executive functions.

In conclusion, our findings suggest that mPFC neurons in the rat may carry out operations usually thought to tax executive functions. Previous reports based on lesion evidence in the radial maze task strongly suggest a role of mPFC in organizing recently acquired spatial information [26], spatial working memory [31], and spatial temporal order memory [11]. The present evidence might reveal the neural counterpart of these different processes, which all converge to endow the rat medial prefrontal cortex with a function in guiding prospective search behavior [7].

#### Acknowledgements

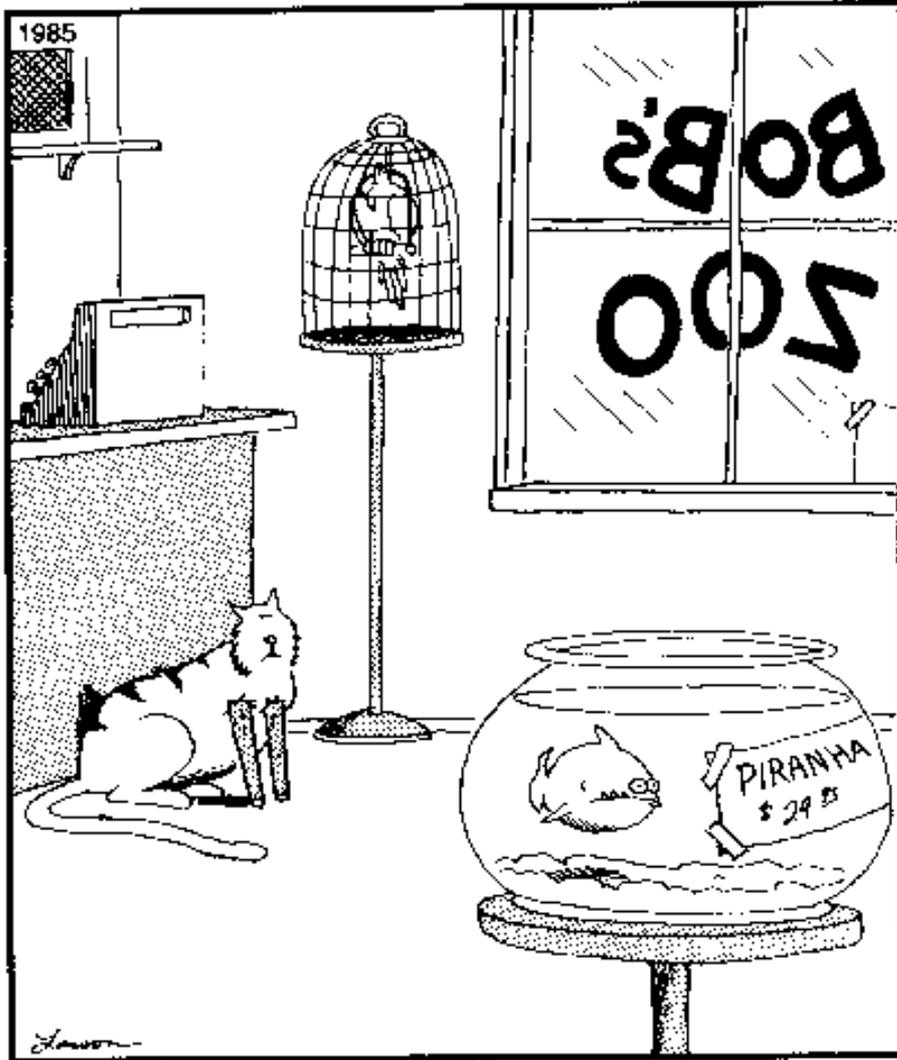
Support for this work was provided by the CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique) and Ministère de la Recherche. Paul de Saint Blanquat was supported by a grant from the French Agence Nationale de la Recherche (ANR). V. Hok was supported by a grant from the Fondation pour la Recherche Médicale (grant FDT-2006-1208711). We thank Dr. Sally Barlow for her careful reading of an earlier version of the manuscript.

#### References

- [1] Baddeley AD, Wilson B. Frontal amnesia and the dysexecutive syndrome. *Brain Cogn* 1988;7:212–30.
- [2] Baeg EH, Kim YB, Huh K, Mook-Jung I, Kim HT, Jung MW. Dynamics of population code for working memory in the prefrontal cortex. *Neuron* 2003;40:177–88.
- [3] Batuev AS, Kursina NP, Shutov AP. Unit activity of the medial wall of the frontal cortex during delayed performance in rats. *Behav Brain Res* 1990;41:95–102.
- [4] Burton BG, Hok V, Save E, Poucet B. Lesion of the ventral and intermediate hippocampus abolishes anticipatory activity in the medial prefrontal cortex of the rat. *Behav Brain Res* 2009;199:222–34.

- [5] Cowen SL, McNaughton BL. Selective delay activity in the medial prefrontal cortex of the rat. Contribution of sensorimotor information and contingency. *J Neurophysiol* 2007;98:303–16.
- [6] Farovik A, Dupont LM, Arce M, Eichenbaum H. Medial prefrontal cortex supports recollection, but not familiarity, in the rat. *J Neurosci* 2008;28:13428–34.
- [7] Floresco SB, Seamans JK, Phillips AG. Selective roles for hippocampal, prefrontal cortical, and ventral striatal circuits in radial-arm maze tasks with or without a delay. *J Neurosci* 1997;17:1880–90.
- [8] Fuster JM. The prefrontal cortex. Anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe. New York: Raven Press; 1997.
- [9] Gemmell C, Anderson M, O'Mara SM. Deep layer prefrontal cortex unit discharge in a cue-controlled open-field environment in the freely moving rat. *Behav Brain Res* 2002;133:1–10.
- [10] Granon S, Poucet B. Involvement of the rat prefrontal cortex in cognitive functions: a central role for the prefrontal area. *Psychobiology* 2000;28:219–28.
- [11] Hannesson DK, Vacca G, Howland JG, Phillips AG. Medial prefrontal cortex is involved in spatial temporal order memory but not spatial recognition memory in tests relying on spontaneous exploration in rats. *Behav Brain Res* 2004;153:273–85.
- [12] Hok V, Save E, Lenck-Santini PP, Poucet B. Coding for spatial goals in the prelimbic/infralimbic area of the rat frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:4602–7.
- [13] Holscher C, Jacob W, Mallot HA. Reward modulates neuronal activity in the hippocampus of the rat. *Behav Brain Res* 2003;142:181–91.
- [14] Howland JG, Harrison RA, Hannesson DK, Phillips AG. Ventral hippocampal involvement in temporal order, but not recognition, memory for spatial information. *Hippocampus* 2008;18:252–7.
- [15] Jones MW, Wilson MA. Theta rhythms coordinate hippocampo-prefrontal interactions in a spatial memory task. *PLoS Biol* 2005;3:2187–99.
- [16] Jung MW, Qin Y, McNaughton BL, Barnes CA. Firing characteristics of deep layer neurons in prefrontal cortex in rats performing spatial working memory tasks. *Cereb Cortex* 1998;8:437–50.
- [17] Kubie JL. A driveable bundle of microwires for collecting single-unit data from freely moving rats. *Physiol Behav* 1984;32:115–8.
- [18] Muller RU, Kubie JL, Ranck JB. Spatial firing patterns of hippocampal complex-spike cells in a fixed environment. *J Neurosci* 1987;7:1935–50.
- [19] Olton DS, Samuelson RJ. Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *J Exp Psychol: Anim Behav Proc* 1976;2:97–116.
- [20] Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 5th ed. Sydney: Academic Press; 2005.
- [21] Peyrache A, Khamassi M, Benchenane K, Wiener SI, Battaglia FP. Replay of rule-learning related neural patterns in the prefrontal cortex during sleep. *Nat Neurosci* 2009;12:919–26.
- [22] Poucet B. Searching for the spatial correlates of unit firing in the prelimbic area of the rat medial frontal cortex. *Behav Brain Res* 1997;84:151–9.
- [23] Poucet B, Buhot MC. Effects of medial septal or unilateral hippocampal inactivations on reference and working spatial memory in rats. *Hippocampus* 1994;4:315–21.
- [24] Pratt WE, Mizumori SJY. Neurons in rat medial prefrontal cortex show anticipatory rate changes to predictable differential rewards in a spatial memory task. *Behav Brain Res* 2001;123:165–83.
- [25] Sakurai Y, Sugimoto S. Multiple unit activity of prefrontal cortex and dorsomedial thalamus during delayed go/no-go alternation in the rat. *Behav Brain Res* 1986;20:295–301.
- [26] Seamans JK, Floresco SB, Phillips AG. Functional differences between the prelimbic and anterior cingulate regions of the rat prefrontal cortex. *Behav Neurosci* 1995;109:1063–73.
- [27] Seamans JK, Lapish CC, Durstewitz D. Comparing the prefrontal cortex of rats and primates: Insights from electrophysiology. *Neurotoxicity Res* 2008;14:249–62.
- [28] Shillito E. Exploratory behaviour in the short-tailed vole (*Microtus agrestis*). *Behaviour* 1963;21:145–54.
- [29] Siapas AG, Lubenov EV, Wilson MA. Prefrontal phase locking to hippocampal theta oscillations. *Neuron* 2005;46:141–51.
- [30] Stuss DT, Benson DF. Frontal lobe lesions and behavior. In: Kertesz A, editor. Localization in neuropsychology. New York: Academic Press; 1983. p. 429–54.
- [31] Taylor CL, Latimer MP, Winn P. Impaired delayed spatial win-shift behaviour on the eight arm radial maze following excitotoxic lesions of the medial prefrontal cortex in the rat. *Behav Brain Res* 2003;147:107–14.
- [32] Teagarden MA, Rebec GV. Subthalamic and striatal neurons concurrently process motor, limbic, and associative information in rats performing an operant task. *J Neurophysiol* 2007;97:2042–58.
- [33] Vertes RP. Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat. *Neuroscience* 2006;142:1–20.





---

**5. Mise à jour de la valence  
d'un but lors d'un  
comportement orienté vers  
un but : la piscine de Morris**



## 5.1 Introduction

Comme nous l'avons vu précédemment, les comportements spatiaux orientés vers un but, de leur intention à leur réalisation, font appel à un grand nombre de mécanismes pris en charge par un certain nombre de structures cérébrales. Nous avons, dans cette étude, voulu approfondir notre compréhension de certaines variations fines de ces comportements en posant les questions suivantes : S'orienter vers un but c'est une chose, mais que se passe-t-il lorsque ce but que l'on connaît si bien change de valence ? Que se passe-t-il lorsque qu'un lieu appétitif devient aversif ? Comment se fait cette mise à jour de la valence du but et quelles sont les structures impliquées ? Lorsque l'on évoque la mise à jour de la valence d'un but spatial, on fait appel à deux processus mnésiques distincts qui sont la mise en mémoire à court terme de la nouvelle valence du but et le stockage en mémoire à long terme de cette nouvelle valence. Le cortex préfrontal médian (PL/IL) est connu pour son rôle dans les fonctions exécutives et plus particulièrement dans la mémoire de travail (Granon et al., 1994; Aggleton et al., 1995; Seamans et al., 1995; Delatour et Gisquet-Verrier, 1996, 1999, 2000; Ragozzino et al., 1998, 2002; Taylor et al., 2003; Di Pietro et al., 2004). Cette région ventro- médiane du cortex préfrontal possède des connexions réciproques denses avec la formation hippocampique (Jay et Witter, 1991 ; Condé et al., 1995 ; Delatour et Witter, 2002) qui, elle, est connue pour son implication dans la représentation spatiale et les processus mnésiques. Les études électrophysiologiques récentes suggèrent d'ailleurs un codage conjoint de la localisation d'un but par le cortex préfrontal médian (Hok et al., 2005) et par l'hippocampe dorsal (Hok et al., 2007). L'étude précédente présentée dans cette thèse (de Saint Blanquat et al., 2010), quant à elle, montre un codage au sein du cortex préfrontal médian permettant à l'animal d'avoir accès à des indices spatio-temporels pertinents l'aidant à réaliser une tâche requérant l'utilisation de sa mémoire de travail. Dans l'étude présentée ici, nous nous sommes intéressés au rôle du cortex préfrontal médian et de l'hippocampe dorsal dans les processus de mise à jour de la valence du but. Pour ce faire, nous avons

choisi de modifier le protocole de la piscine de Morris, considérant la plateforme comme une récompense positive dans cette tâche spatiale. Nous avons donc entraîné les animaux à retrouver la plateforme immergée située toujours à la même position. Dans un deuxième temps, lors d'un test sans plateforme, l'animal est exposé à un flash lumineux aversif à chaque fois qu'il croise la zone où se trouvait la plateforme. Il s'agit donc de la session de mise à jour de la valence du but que l'on appellera par la suite session flash. Dix minutes avant la session flash, les animaux reçoivent des micro-injections bilatérales de muscimol ou de solution saline dans l'hippocampe dorsal ou dans le cortex préfrontal médian. Ces injections de muscimol permettent d'inactiver la structure cible durant la session flash. Les animaux sont par la suite soumis à une session d'acquisition simple permettant de vérifier si la mise à jour de la valence du but a bien été stockée en mémoire à long terme.

## **5.2. Matériels et méthodes**

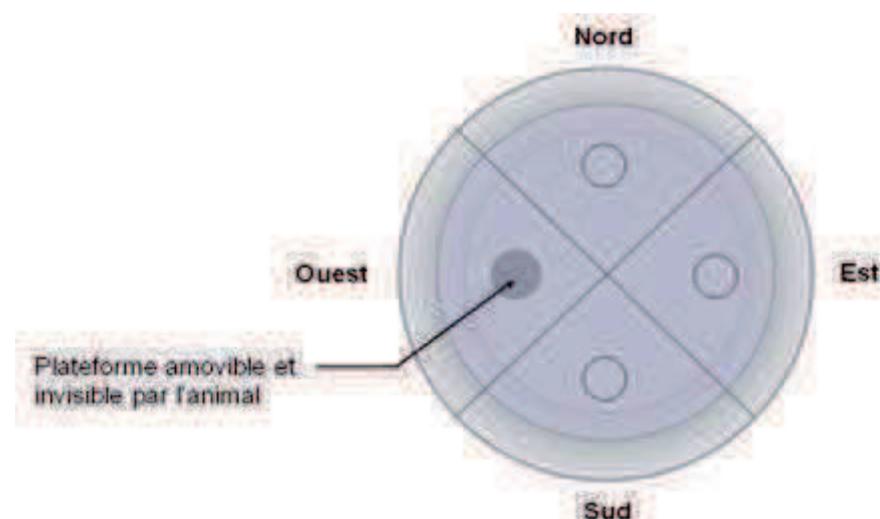
### **5.2.1. Sujets**

Pour cette expérience nous avons utilisé un total de 28 rats mâles de souche Long Evans. Au moment des opérations les animaux pesaient entre 250 et 350 grammes. Les animaux sont hébergés à deux par cage dans une animalerie à  $22 \pm 2^\circ\text{C}$  en cycle diurnal 7h-19h.

### **5.2.2 Dispositif**

Nous avons utilisé un bassin de 1.8m de diamètre et de 50cm de hauteur rempli d'eau. Les parois verticales délimitant la piscine sont transparentes au dessus du niveau de l'eau permettant ainsi à l'animal d'accéder à un maximum d'indices extérieurs afin de se faire une représentation complète de son environnement. L'eau de la piscine est maintenue à une température de  $22^\circ \pm 2^\circ\text{C}$  et rendue opaque par l'ajout d'un opacifiant blanc. Une plateforme transparente de 10cm de diamètre peut être disposée à l'intérieur de la piscine à deux hauteurs différentes, soit 1.5cm sous le niveau de l'eau (position immergée), soit 1.5cm au-dessus du niveau de

l'eau (position émergée) (figure 29). Sur une structure métallique, située à l'aplomb (2 mètres) de la piscine, sont fixés : une caméra nous permettant ainsi de visualiser (via un moniteur de contrôle) et d'enregistrer (via un enregistreur DVD) le déplacement de l'animal dans la piscine ; un stroboscope déclenché par l'expérimentateur (Fréquence du stroboscope 1.5 Hz pour une puissance de 300 Joules) ; et enfin une radio afin de minimiser les perturbations sonores extérieures. Le dispositif se trouve dans une pièce de 25m<sup>2</sup> possédant un grand nombre de repères visuels aux murs.

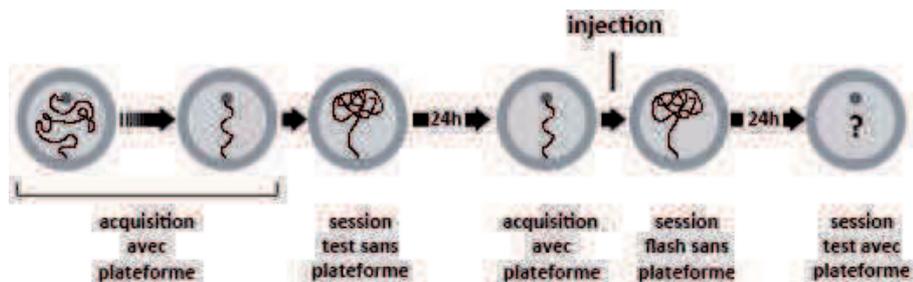


**Figure 29.** Schéma du dispositif de la piscine de Morris. Sur cette représentation la piscine est découpée virtuellement en quatre quadrants (Nord, Sud, Est et Ouest). Dans chacun des quadrants est défini une zone (ou annulus) équivalant à la position relative de la plateforme.

### 5.2.3. Conditionnement

Durant la tâche, l'animal doit apprendre à trouver une plateforme fixe immergée dans le quadrant Ouest de la piscine. Le rat réalise tout d'abord une session de familiarisation durant laquelle il est déposé sur la plateforme émergée et doit y rester durant 60sec. Durant la phase d'acquisition le rat réalise 3 blocs comportementaux par jour. Chaque bloc est constitué de trois essais de nage, le point de départ de l'animal changeant pour chaque essai. La plateforme étant dans le quadrant Ouest de la

piscine, l'animal part successivement de l'Est, du Nord et du Sud pour le premier bloc, la séquence de point de départ changeant pour chaque bloc (2ème bloc : N, S et E ; pour le 3ème bloc : E, S et N). Un essai de nage dure au maximum 60sec. Si l'animal n'a pas trouvé la plateforme au bout de ce temps, elle lui est indiquée par l'expérimentateur. Une fois l'animal sur la plateforme il y est laissé 30sec avant d'entamer un nouvel essai de nage. Entre chaque bloc de 3 essais l'animal est séché et remis dans sa cage durant 15 min. Une fois le critère d'acquisition atteint, à savoir une latence moyenne de  $5\pm 1$ sec pour atteindre la plateforme sur un bloc de 3 essais, l'animal réalise une session test de 2min durant laquelle la plateforme est absente afin de juger de son niveau de performance en fin d'acquisition. Le lendemain le rat réalise une session d'acquisition classique (plateforme immergée à l'Ouest). Le même jour le rat reçoit une injection intracérébrale de muscimol ou de solution saline et réalise, 10min plus tard, une session durant laquelle la plateforme est retirée. De plus chaque fois que l'animal croise la zone où se trouvait la plateforme il est exposé à un flash lumineux. Cette session correspond à la session de mise à jour ou session flash. Le lendemain le rat réalise un bloc classique d'acquisition (trois essais de nage), plateforme immergée à l'ouest (Figure 30).



**Figure 30.** Représentation schématique du protocole d'acquisition et de changement de valence utilisé lors de notre expérience.

#### 5.2.4. Chirurgie

Juste avant la phase d'entraînement, deux canules d'injection sont implantées soit dans l'hippocampe dorsal soit dans le cortex préfrontal médian. Pour ce faire, les animaux sont anesthésiés à

l'aide d'une injection d'un mélange Kétamine/Rompun, puis fixés sur un appareil de stéréotaxie Kopf ©. Le scalp est incisé dans le sens antéro-postérieur et écarté permettant ainsi d'aménager un accès direct au crâne. Le tissu conjonctif à la surface du crâne est retiré à l'aide d'une rugine afin d'obtenir une surface lisse et propre du crâne. Après avoir pris les coordonnées du bregma et du lambda et s'être assuré de l'horizontalité du crâne, les coordonnées d'implantation sont calculées en fonction des corrections suivantes : -3mm Dorso-Ventral (DV), +/- 0.5mm latéral (L), +3.5mm antéro-postérieur (AP) pour les animaux implantés dans le cortex préfrontal médian. Pour les animaux implantés dans l'hippocampe dorsal, nous avons utilisé les coordonnées suivantes : AP: -3mm L: ±2.4mm DV: -3mm. Deux trous de craniotomie sont réalisés de façon bilatérale afin de permettre l'implantation des canules. On fixe également trois vis miniatures sur chacune des plaques osseuses du crâne afin d'assurer la stabilité du plot. Ce dernier est constitué des deux canules d'injections, d'un manchon en plastic permettant de protéger les canules et enfin de ciment dentaire acrylique. En fin d'opération, on administre deux antibiotiques au rat, du Clamoxyl® (Amoxicilline, antibiotique de la famille des bêta-lactamines (pénicilline A)) et de la Terramycine® (oxytetracycline contenant 2% de lidocaine) afin de prévenir une possible complication infectieuse postopératoire.

### **5.2.5. Inactivation**

Afin de réaliser les inactivations temporaires du cortex préfrontal médian ou de l'hippocampe dorsal nous avons utilisé un agoniste GABA<sub>A</sub>, le muscimol (muscimol hydrobromide, Sigma-Aldrich, UK). Ce dernier, reçu sous forme poudreuse, est dilué dans un tampon phosphate (PBS: Phosphate-buffered Saline) afin d'atteindre une concentration de  $1.0\mu\text{g}\cdot\mu\text{l}^{-1}$ . Lors de la phase d'injection, les animaux sont mis en contention le temps de retirer les mandrins métalliques et d'insérer les injecteurs dans les canules. Une fois les injecteurs en place, l'animal est remis dans sa cage et la pompe enclenchée. Le rat reçoit alors une micro injection bilatérale de  $0.5\mu\text{l}$  ( $0.25\mu\text{l}$ ) de muscimol par côté (ou de PBS pour les animaux contrôles) à une vitesse d'injection de

0.25 $\mu$ l.min<sup>-1</sup>. Les injecteurs sont laissés dans la structure durant 2min après la fin de l'injection de manière à permettre une bonne diffusion du produit et de limiter la perte de produit par la canule d'injection.

### **5.2.6. Relevés comportementaux**

Tout au long de l'expérience et pour chaque session, que ce soit les sessions d'acquisition ou les sessions test, le comportement de l'animal est enregistré sur DVD. Durant la phase d'acquisition, la latence avant l'atteinte de la plateforme est relevée manuellement. A posteriori les enregistrements DVD sont analysés à l'aide du logiciel de trajectométrie VIEWPOINT© nous donnant accès aux relevés comportementaux des animaux, comportant, entre autres, la distance parcourue dans chacun des quadrant du dispositif des sessions de test ainsi que les latences d'atteinte de la plateforme.

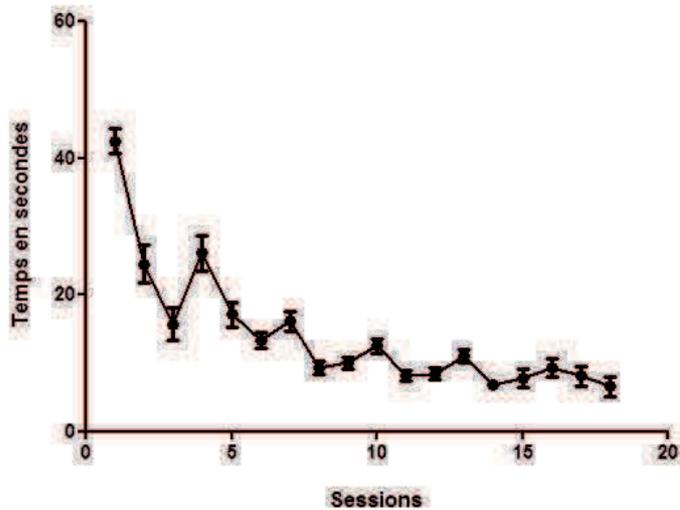
## **5.3. Résultats**

### **5.3.1. Description du comportement normal**

S'agissant d'une nouvelle tâche comportementale nous décrivons ici le profil comportemental observé chez les animaux normaux avant de présenter les effets induits par les inactivations cérébrales.

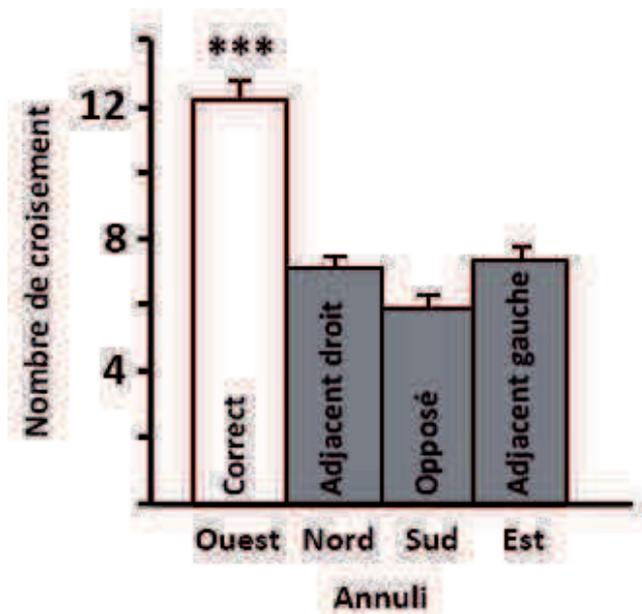
#### **5.3.1.1. Acquisition**

Le niveau de performance des animaux est contrôlé tout au long de l'expérience par le relevé de la latence d'atteinte de la plateforme. Nous considérons que les animaux ont correctement appris la tâche lorsque leur latence moyenne d'atteinte de la plateforme sur les trois essais de chaque bloc est de 5.0 $\pm$ 1 sec (figure 31). En moyenne l'atteinte du critère nécessite 13.5 $\pm$ 0.5 blocs d'acquisition.



**Figure 31.** Graphique des performances moyennes des animaux pour chaque bloc de 3 essais de nage durant l'acquisition. En abscisse se trouve le nombre de session et en ordonnées le temps moyen d'atteinte de la plateforme.

Nous avons par la suite réalisé une session test de 2min sans plateforme en fin d'acquisition pour vérifier le niveau de performance des animaux. Nous avons comparé le nombre de croisement de l'annulus Ouest (dans lequel se trouvait la plateforme) au nombre de croisement dans les trois autres annuli (Est, Nord et Sud). Un test ANOVA montre une différence significative du nombre de croisement entre l'annulus Ouest (annulus correct) et les trois autres annuli (Nord : adjacent droit ; Sud : opposé ; Est : adjacent gauche) ( $F_{3,108} = 29.84, p < 0.0001$ ). Ce résultat montre clairement que les animaux ont correctement appris à situer la plateforme au sein de la piscine (figure 32).

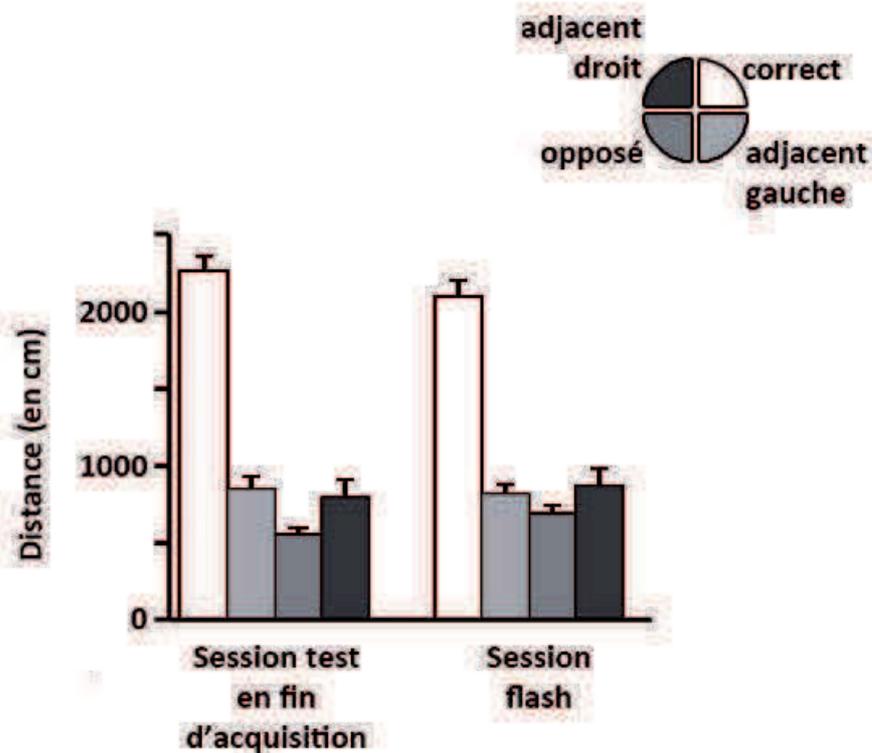


**Figure 32.** Histogramme du nombre de croisements des quatre annuli des animaux en fin d'acquisition. Le quadrant noté « correct » correspond au quadrant dans lequel se trouvait la plateforme tout au long de l'acquisition.

### 5.3.1.2. Effet du flash

La première analyse que nous avons faite concerne l'effet réellement aversif du flash. Pour ce faire nous avons comparé la distance parcourue dans les quatre quadrant de la piscine (Ouest, Nord, Sud, et Est) lors de la session test en fin d'acquisition et lors de la session flash chez les animaux normaux (figure 33) pour déterminer si ce nombre de croisements est diminué durant la session flash. Nous avons réalisé un test ANOVA à 2 facteurs (facteur intra= la distance parcourue dans chaque quadrant ; facteur inter=session, soit session test en fin d'acquisition soit la session flash) afin de déterminer si le comportement des animaux diffère entre la session flash et la session test de fin d'acquisition. Les résultats de l'ANOVA montrent un effet quadrant ( $F_{3,78}=116.8$ ,  $p<0.0001$ ), qui indique une très forte préférence pour le quadrant dans lequel se trouvait la plateforme, aussi bien durant la session test de fin d'acquisition que durant la session flash. On n'observe par contre aucun effet session ( $F_{1,26}=0.01$ ,  $p=0.9293$ ), et aucune interaction significative « quadrant x session » ( $F_{3,78}=0.98$ ,

$p=0.4085$ ). Ces résultats indiquent qu'aussi bien durant la session test de fin d'acquisition que durant la session flash les animaux persistent à se rendre dans le quadrant où se trouvait la plateforme durant l'acquisition. On peut émettre des doutes sur le réel effet aversif du flash dans ce protocole en piscine de Morris.



**Figure 33.** Histogrammes de la distance parcourue dans les différents quadrants par les animaux contrôles au cours de la session test lors de la dernière session d'acquisition et lors de la session flash. Le quadrant noté « correct » correspond au quadrant dans lequel se trouvait la plateforme tout au long de l'acquisition.

### 5.3.2. Effet de l'inactivation sur le comportement

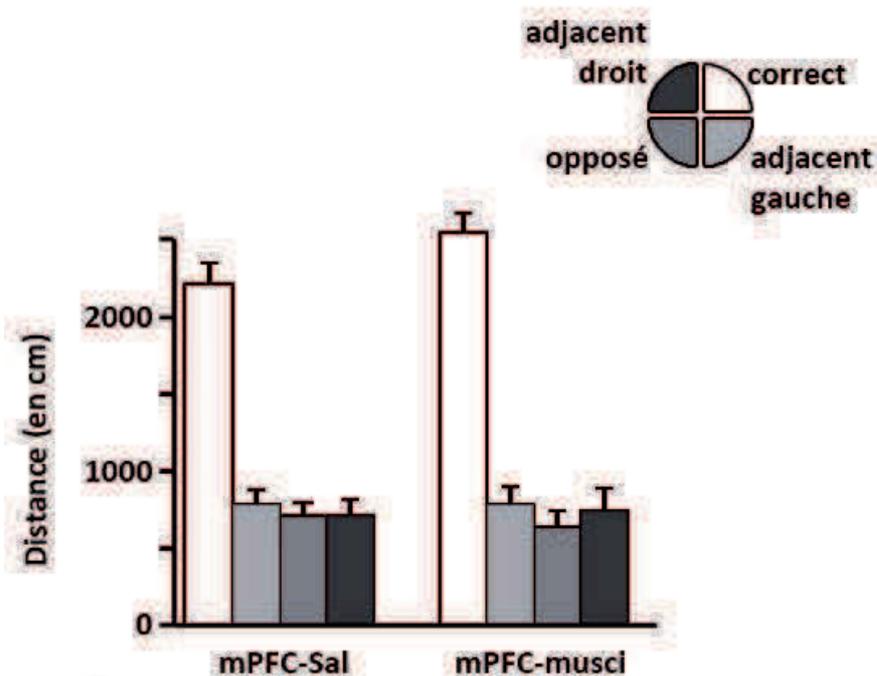
Malgré les résultats peu encourageants concernant l'effet aversif du flash, nous avons pour chacune des deux structures d'intérêt (mPFC et dHPC) poursuivi l'analyse des résultats. Nous avons analysé deux processus distincts, le premier est le processus de mise à jour de la valence du but au cours de la session flash. Nous nous intéressons aux distances parcourues dans chacun des quadrants de la piscine au cours de la session flash et ce, pour les animaux ayant reçu une injection de muscimol ou de solution saline. Le deuxième processus est celui de la mémoire à long

terme du changement de valence du but. Pour ce faire nous comparons le temps de latence avant l'atteinte de la plateforme lors de la dernière session d'acquisition et lors de la session de rappel 24h après la session flash.

### **5.3.2.1. Effet de l'inactivation du cortex préfrontal médian**

#### **5.3.2.1.1 Mise à jour de la valence du but lors de la session flash**

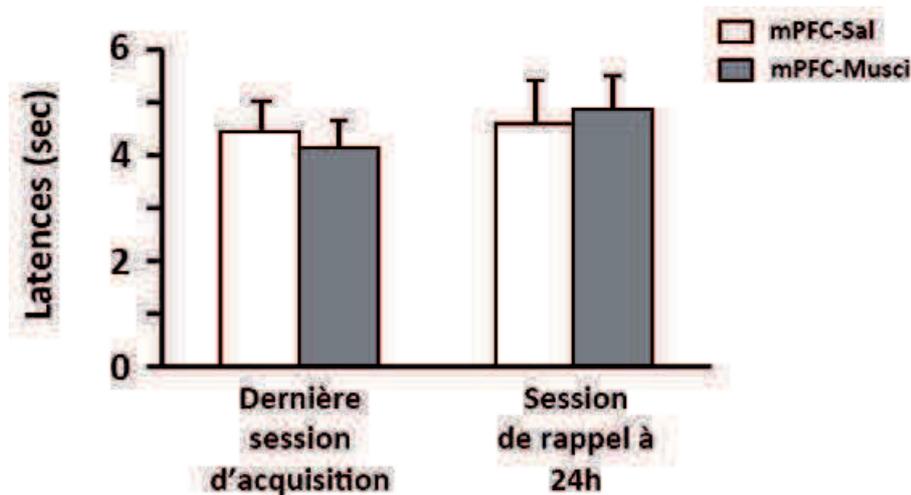
Les distances moyennes parcourues par les animaux dans les quatre quadrants de la piscine au cours de la session flash ont été comparées chez les animaux recevant du muscimol (mPFC-Musci) ou de la solution saline (mPFC-Sal) (Figure 34). Un test ANOVA à deux facteurs (facteur intra=les quadrants et facteur inter le traitement reçu par les animaux, saline ou muscimol) montre que les deux groupes, mPFC-Sal et mPFC-Musci, parcourent plus le quadrant dans lequel se trouvait la plateforme que les autres quadrants ( $F_{3,36}=107.14$ ;  $p<0.0001$ ). L'ANOVA révèle également qu'il n'existe pas d'effet du traitement ( $F_{1,12}=0.83$ ;  $p=0.38$ ; *n.s.*), et aucune interaction significative ( $F_{3,36}=1.41$ ;  $p=0.2549$ , *n.s.*). Ces résultats indiquent qu'en dépit du flash, même les animaux mPFC-sal persistent à parcourir le quadrant dans lequel se trouvait la plateforme.



**Figure 34.** Histogrammes de la distance parcourue dans les différents quadrants par les animaux mPFC-sal et mPFC-musci au cours de la session flash. Le quadrant noté « correct » correspond au quadrant dans lequel se trouvait la plateforme tout au long de l'acquisition.

### 5.3.2.1.2 Mémoire à long terme (24h) du changement de valence du but

Dans un second temps nous avons analysé l'effet de l'inactivation du cortex préfrontal médian dans le stockage à long terme du changement de valence du but. Pour ce faire nous avons comparé la latence d'atteinte de la plateforme entre la dernière session d'acquisition et la session de rappel 24h après la session flash. La latence de base lors de la dernière session d'acquisition est comparable pour les deux groupes, mPFC-Sal et mPFC-Musci ( $t=0.3735$ ,  $df=12$ ,  $p=0.7153$ , *n.s.*). Lors du rappel on observe que le groupe mPFC-Sal se comporte comme lors de la dernière session d'acquisition, la latence d'atteinte de la plateforme n'étant pas différente ( $t=0.1405$ ,  $df=12$ ,  $p=0.8906$ , *n.s.*). Le groupe mPFC-Musci se comporte également comme en fin d'acquisition ( $t=0.8793$ ,  $df=12$ ,  $p=0.3965$ , *n.s.*) (Figure 35).



**Figure 35.** Histogramme des latences moyennes d'atteinte de la plateforme au cours de la dernière session d'acquisition et de la session de rappel (24h après la session flash) pour les animaux ayant reçu une injection de muscimol (mPFC-Musci) ou de saline (mPFC-Sal) au sein du cortex préfrontal médian.

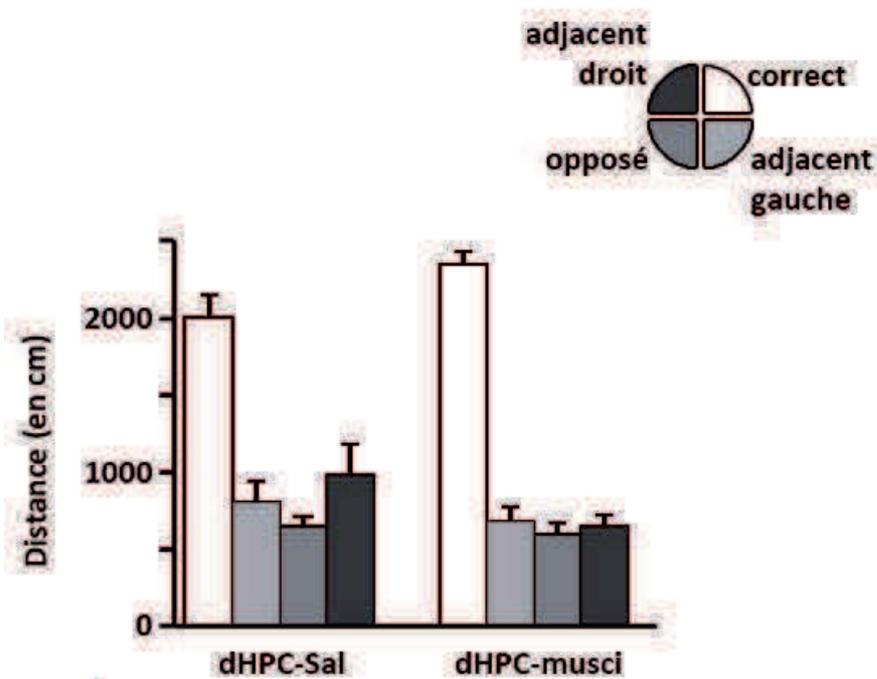
Ce résultat ne montre aucun effet de l'inactivation du cortex préfrontal médian. De plus, il révèle un effet aversif limité du flash car si le flash avait eu l'effet escompté nous aurions dû noter une augmentation de la latence lors du rappel à 24h ce qui n'est pas le cas ici. On peut donc supposer que le flash lumineux n'a pas un effet aversif suffisamment fort pour forcer les animaux à éviter la zone-but, dans cette situation où il importe de trouver la plateforme pour s'y réfugier.

### 5.3.2.2. Effet de l'inactivation de l'hippocampe dorsal

#### 5.3.2.2.1 Mise à jour de la valence du but lors de la session flash

L'ANOVA à deux facteurs (facteur intra=les quadrants et facteur inter le traitement reçu par les animaux, saline ou muscimol) montre que les deux groupes, dHPC-Sal et dHPC-Musci, parcourent plus le quadrant dans lequel se trouvait la plateforme que les autres quadrants ( $F_{3,39}=114.08$ ;  $p<0.0001$ ). L'ANOVA révèle également qu'il n'existe pas d'effet du traitement ( $F_{1,13}=3.28$ ;  $p=0.0933$ ; *n.s.*), et aucune interaction significative ( $F_{3,39}=1.35$ ;  $p=0.2710$ , *n.s.*). Ces résultats indiquent qu'en dépit du

flash, les animaux des deux groupes persistent à parcourir le quadrant dans lequel se trouvait la plateforme (Figure 36).

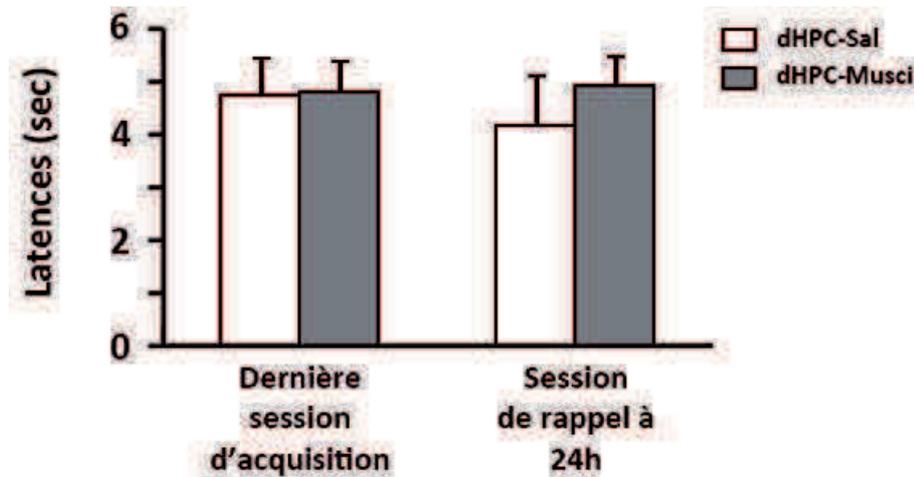


**Figure 36.** Histogrammes de la distance parcourue dans les différents quadrants par les animaux dHPC-sal et dHPC-musci au cours de la session flash. Le quadrant noté « correct » correspondant au quadrant dans lequel se trouvait la plateforme tout au long de l'acquisition.

### 5.3.2.2. Mémoire à long terme (24h) du changement de valence du but

La latence de base lors de la dernière session d'acquisition est comparable pour les deux groupes, dHPC-Sal et dHPC-Musci ( $t=0.03988$ ,  $df=13$ ,  $p=0.9688$ , *n.s.*). Nous avons alors comparé les latences d'atteinte de la plateforme des groupes dHPC-Sal et dHPC-Musci au cours de la dernière session d'acquisition et au cours de la session de rappel 24h après la session flash (figure 37). Lors du rappel on observe que le groupe dHPC-Sal se comporte comme lors de la dernière session d'acquisition, la latence d'atteinte de la plateforme n'étant pas différente ( $t=0.5026$ ,  $df=12$ ,  $p=0.6243$ , *n.s.*). Le groupe dHPC-Musci se comporte également comme en fin d'acquisition ( $t=0.1551$ ,  $df=14$ ,

$p=0.8790$ , *n.s.*). De ce fait il n'existe pas de différence entre le groupe dHPC-sal et dHPC-musci lors de la session de rappel ( $t=0.7091$ ,  $df=13$ ,  $p=0.4908$ , *n.s.*). Comme dans le cas de l'inactivation du cortex préfrontal, on ne peut pas tirer de conclusion quant à l'effet de l'inactivation de l'hippocampe dorsal.



**Figure 37.** Histogramme des latences moyennes d'atteinte de la plateforme au cours de la dernière session d'acquisition et de la session de rappel (24h après la session flash) pour les animaux ayant reçu une injection de muscimol (dHPC-Musci) ou de saline (dHPC-Sal) au sein de l'hippocampe dorsal.

## 5.4 Discussion

Dans cette expérience nous avons rencontré une difficulté que nous n'avions pas anticipée. En effet le conditionnement en piscine de Morris est ce que l'on pourrait appeler un conditionnement aversif (au même titre que l'évitement actif) car il repose sur l'aversion qu'éprouve l'animal pour l'eau. Nous sommes dans un cas de figure où deux renforcements aversifs, l'eau et le flash lumineux, rentrent en compétition, l'animal devant juger lequel des deux doit être évité et lequel des deux doit être toléré. Il est clair au vu de nos résultats que l'animal a préféré tolérer le flash dans le but de pouvoir s'extraire de l'eau. Le fait que tous les animaux, y compris ceux ayant reçu une injection de muscimol, montrent le même comportement en fin d'acquisition

qu'en fin d'expérience après avoir subi le flash, montre bien que le flash lumineux n'a pas eu l'effet aversif escompté.

Les résultats obtenus lors de cette expérience sont inattendus. En effet les animaux ayant eu l'hippocampe dorsal inactivé au cours de la session flash montrent des résultats comportementaux identiques à ceux obtenus en fin d'acquisition, et à ceux des contrôles en termes de latence pour atteindre la plateforme, montrant ainsi que l'inactivation hippocampique n'a apparemment pas entraîné de déficit cognitif majeur dans la tâche de navigation. Cette tâche de navigation en piscine de Morris est connue pour être une tâche hippocampo-dépendante. Une des explications de cette absence de déficit lors de la session flash, serait que lors de cette phase, la tâche ayant été bien apprise, l'hippocampe ne soit plus nécessaire. Ce désengagement hippocampique qui fait suite à un sur-apprentissage de la tâche, la trace mnésique ne serait plus alors dépendante de l'hippocampe (Frankland et Bontempi, 2005). Une autre hypothèse est que les rats ont bien un déficit que nos analyses n'ont pas révélé. En particulier nous n'avons pas procédé aux analyses permettant de discriminer les différentes stratégies utilisées par les animaux. Ainsi les rats hippocampo-inactivés pourraient utiliser une stratégie différente des autres groupes. Il serait alors intéressant de faire une analyse plus fine du comportement et plus précisément des trajectoires des animaux lors de la session flash. Quoiqu'il en soit, la question de la mise à jour de la valence du but restant intéressante, il nous a donc fallu trouver un nouveau paradigme nous permettant d'y répondre. Ce paradigme est présenté dans le chapitre suivant.



**6. Mise à jour de la valence  
d'un but lors d'un  
comportement orienté vers  
un but : la navigation  
spatiale continue**



## 6.1. Introduction

Cette expérience est en continuité directe de la précédente. Comme nous l'avons vu plus haut, le comportement de l'animal est affecté par plusieurs facteurs extérieurs et motivationnels qui interagissent. Il nous a donc fallu adapter et affiner notre approche afin de pouvoir ne jouer que sur la valence du but et ce, sans interférences d'aucune sorte. Il faut pour cela disposer d'un test comportemental donnant accès aux différentes composantes du comportement spatial orienté vers un but, en permettant de jouer sur la valence du but, tout en gardant un apprentissage spatial suffisamment complexe pour forcer l'animal à utiliser une représentation de son environnement. Il faut surtout pouvoir associer au but, et ceci de façon non ambiguë, soit un renforcement positif soit un renforcement négatif. Nous avons donc opté pour une version modifiée de la tâche de navigation spatiale continue (Hok et al. 2005). Contrairement à l'expérience précédente, cette tâche de navigation continue est réalisée dans une arène « sèche », dans laquelle l'animal doit apprendre où se situe une zone non-indicée de son environnement. L'animal doit se diriger vers cette zone pour recevoir de la nourriture sous forme de granulés. Ces granulés sont distribués aléatoirement dans l'arène ce qui oblige l'animal à quitter la zone de but pour les consommer. Cette tâche permet donc de dissocier la zone de but de la récompense, tout en nécessitant une navigation basée sur la représentation de l'environnement. Une fois la tâche correctement maîtrisée nous remplaçons la récompense alimentaire par un flash lumineux aversif de manière à obliger l'animal à mettre à jour sa représentation de la valence du but. De plus nous avons élargi nos cibles cérébrales. En effet l'hippocampe intermédiaire semble jouer un rôle important dans les apprentissages rapides (Bast et al. 2009, voir chapitre de neuroanatomie section 2.2.1.5) que l'on peut aisément comparer à un mécanisme de mise à jour. Nous avons donc ciblé trois structures importantes dans le circuit hippocampo-préfrontal, le cortex préfrontal médian, l'hippocampe dorsal et enfin l'hippocampe intermédiaire. Dans cette expérience largement plus fructueuse que la précédente, nous avons pu montrer l'implication du cortex préfrontal médian dans la

rétenion à long terme (24h) du changement de valence du but. Nous montrons également l'implication de l'hippocampe intermédiaire dans le codage du changement de valence qui inévitablement conduit à un déficit dans le rappel. Enfin les résultats ne montrent aucune implication de l'hippocampe dorsal, que se soit dans l'acquisition ou le rappel du changement de valence du but.

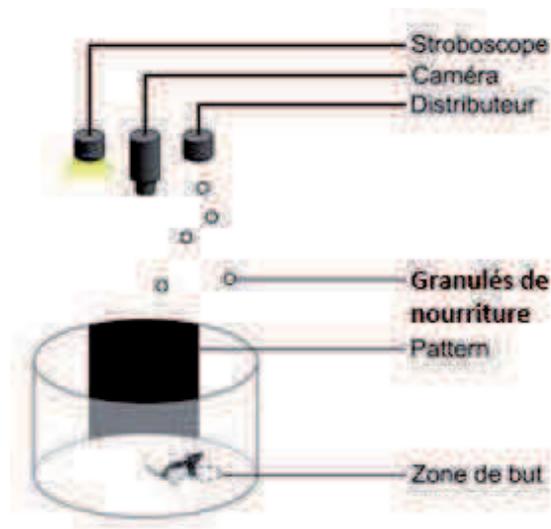
## **6.2. Matériels et méthodes**

### **6.2.1. Sujets**

Pour cette expérience nous avons utilisé un total de 45 rats mâles de souche Long Evans. Au moment des opérations, les animaux pesaient entre 300 et 350 grammes. Une semaine après leur opération, les rats ont été privés de nourriture afin qu'ils atteignent 85% de leur poids ad-libitum. Les animaux sont hébergés à deux par cage dans une animalerie à  $22 \pm 2^\circ\text{C}$  en cycle diurnal 7h-19h.

### **6.2.2. Dispositif**

Le dispositif est constitué d'une arène cylindrique de 76cm de diamètre et de 50cm de hauteur. La paroi du cylindre est de couleur blanche. Un pattern noir recouvre 25% de la surface du mur soit un angle visuel de  $90^\circ$  au centre du dispositif. Sur une structure métallique, située à l'aplomb de l'arène à une hauteur de 2 mètres, sont fixés : une caméra nous permettant ainsi de visualiser (via un moniteur de contrôle) et d'enregistrer (via un enregistreur DVD) le déplacement de l'animal dans l'arène ; un distributeur de nourriture commandé manuellement par l'expérimentateur permettant une distribution aléatoire des granulés de nourriture dans l'arène ; un stroboscope déclenché par l'expérimentateur (fréquence du stroboscope 1.5 Hz pour une puissance de 300 Joules) ; et enfin une radio afin de minimiser les perturbations sonores extérieures. Le dispositif se trouve dans une pièce de  $6\text{m}^2$  possédant un grand nombre de repères visuels aux murs (Figure 38).



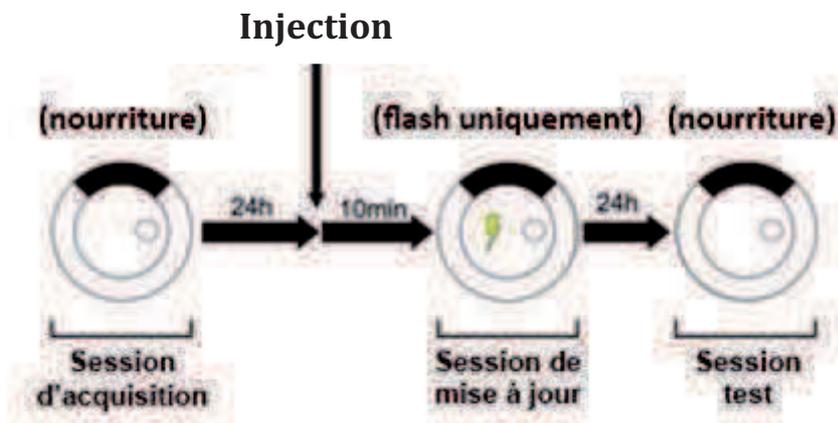
**Figure 38.** Représentation schématique du dispositif de navigation spatiale continue utilisé dans notre expérience.

### 6.2.3. Conditionnement

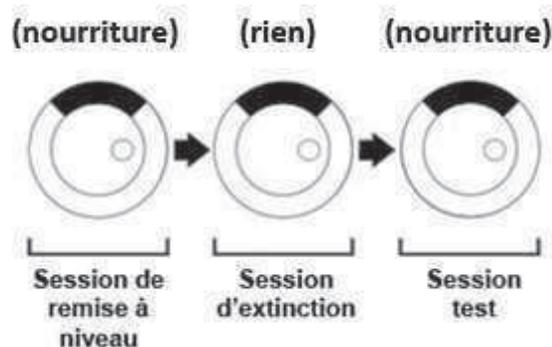
La tâche comportementale utilisée ici est une tâche de navigation spatiale continue dans laquelle l'animal doit visiter une zone virtuelle prédéfinie de l'arène afin de déclencher une distribution aléatoire de nourriture dans le dispositif. Chaque session d'acquisition dure 10 min et l'animal en réalise une par jour.

Les animaux commencent leur acquisition par une phase de familiarisation. Ils réalisent tout d'abord deux sessions durant lesquelles la zone de but est indiquée au sol par un disque métallique noir de 20 cm de diamètre, suivies de deux sessions durant lesquelles la zone de but reste de 20 cm de diamètre mais cette fois n'est plus indiquée par le disque. Suivent alors les sessions d'acquisition à proprement parler où cette fois la zone de but n'est plus que de 10 cm de diamètre et toujours non-indiquée. Une fois le critère d'acquisition atteint, à savoir une moyenne de  $3.5 \pm 1$  visites de la zone de but par minute sur deux sessions consécutives, les animaux réalisent une session comportementale durant laquelle, à chaque fois qu'ils visitent la zone de but, ils ne reçoivent plus de nourriture mais sont exposés à un flash lumineux aversif. C'est ce que l'on nomme la session de mise à

jour ou « session flash ». Juste avant la session flash, les animaux reçoivent une injection intracérébrale de muscimol ou de solution saline soit dans l'hippocampe dorsal, soit dans l'hippocampe intermédiaire, soit encore dans le cortex préfrontal médian. Le lendemain les animaux réalisent une session d'acquisition normale servant ici de session test (Figure 39). Par la suite, après avoir été remis à niveau durant deux sessions d'acquisition, les animaux réalisent une session d'extinction pure durant laquelle ni la nourriture ni le flash ne sont délivrés. Pour finir, le dernier jour les animaux réalisent une session d'acquisition standard nous servant également de session test (Figure 40).



*Figure 39. Représentation du protocole de changement de valence du but utilisé lors de notre expérience.*



*Figure 40. Représentation du protocole d'extinction utilisé dans notre expérience. Chaque session est espacée de 24h.*

#### 6.2.4. Chirurgie

Juste avant la phase d'entraînement deux canules d'injection sont implantées. La chirurgie d'implantation des canules est réalisée dans des conditions stériles et sous anesthésie générale. Pour ce faire, les animaux sont anesthésiés à l'aide d'une injection d'un mélange Kétamine/Rompun, puis fixés sur un appareil de stéréotaxie Kopf®. Le scalp est incisé dans le sens antéro-postérieur et écarté permettant ainsi d'aménager un accès direct au crâne. Le tissu conjonctif à la surface du crâne est retiré à l'aide d'une rugine afin d'obtenir une surface lisse et propre du crâne. Après avoir pris les coordonnées du bregma et du lambda et s'être assuré de l'horizontalité du crâne, les coordonnées d'implantation sont calculées en fonction des coordonnées suivantes : +3.5mm antéro-postérieur (AP) par rapport au bregma,  $\pm 0.5$ mm latéral (L) par rapport au bregma et -3.0mm dorso-ventral (DV) par rapport à la surface du cerveau, pour les animaux implantés dans le cortex préfrontal médian. Pour les animaux implantés dans l'hippocampe dorsal nous avons utilisé les coordonnées suivantes : AP: -3.0mm L:  $\pm 2.4$ mm DV: -3.0mm, et enfin pour les animaux implantés dans l'hippocampe intermédiaire nous avons utilisé les coordonnées suivantes : AP: -5.3mm L:  $\pm 5.0$ mm DV: -5.0mm. Deux trous de craniotomie sont réalisés de façon bilatérale afin de permettre l'implantation des deux canules de 23G. On fixe également trois vis miniatures sur chacune des plaques osseuses du crâne afin d'assurer la stabilité du plot. Ce dernier est constitué des deux canules d'injections, d'un manchon en plastique permettant de protéger les canules et enfin de ciment dentaire acrylique. Une fois les canules implantées et le ciment dentaire durci, on insère un mandrin métallique dans chacune des canules afin de prévenir une éventuelle obstruction de celle-ci. Pour finir, le scalp de l'animal est suturé de manière à n'avoir que les canules en contact direct avec le milieu extérieur. En fin d'opération, on administre deux antibiotiques au rat, du Clamoxyl® (Amoxicilline, antibiotique de la famille des bêta-lactamines (pénicilline A)) et de la Terramycine® (oxytétracycline contenant 2% de Lidocaïne) afin de prévenir une possible complication infectieuse

postopératoire. Durant la semaine de récupération qui suit l'opération les animaux sont nourris *ad libitum* et laissés au repos.

### **6.2.5. Inactivation**

Afin de réaliser les inactivations temporaires du cortex préfrontal médian, de l'hippocampe dorsal ou de l'hippocampe intermédiaire, nous avons utilisé un agoniste GABA<sub>A</sub>, le muscimol (muscimol hydrobromide, Sigma-Aldrich, UK). Ce dernier, reçu sous forme poudreuse, est dilué dans une solution saline tamponnée au phosphate (PBS : Phosphate-buffered Saline) afin d'atteindre une concentration de  $1.0\mu\text{g}\cdot\mu\text{l}^{-1}$ . Lors de la phase d'injection, les animaux sont mis en contention le temps de retirer les mandrins métalliques et d'insérer les injecteurs dans les canules. Une fois les injecteurs en place, l'animal est remis dans sa cage et la pompe est enclenchée. Le rat reçoit alors une micro injection bilatérale de  $0.5\mu\text{l}$  de muscimol par côté (ou de PBS pour les animaux contrôles) à une vitesse d'injection de  $0.25\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ . Les injecteurs sont laissés dans la structure durant 2min après la fin de l'injection de manière à permettre une bonne diffusion du produit et de limiter la perte de produit par la canule d'injection.

### **6.2.6. Relevés comportementaux**

Tout au long de l'expérience et pour chaque session, que ce soit les sessions d'acquisition, aversive, de test et d'extinction, le comportement de l'animal est enregistré sur DVD. Le nombre de visites de la zone de but ainsi que la latence de la première visite à la zone de but sont relevés manuellement. A posteriori les enregistrements DVD sont analysés à l'aide du logiciel de trajectométrie VIEWPOINT© nous donnant accès aux relevés comportementaux des animaux, relevés comportant, entre autre, le nombre de croisement dans la zone-but de 10cm de diamètre ainsi que les latences de première entrée dans cette zone-but.

### **6.2.7. Histologie**

La position des points d'injection intracérébrale est vérifiée par analyse histologique. A la fin de l'expérience, les animaux sont anesthésiés puis perfusés en intracardiaque au paraformaldéide et chaque cerveau est prélevé. Les cerveaux sont ensuite congelés

à -80°C, puis coupés. Sur chaque cerveau, nous avons réalisé des coupes histologiques de 40µm d'épaisseur, ces coupes étant par la suite déposées sur des lames, puis colorées au crésyl violet. L'observation au microscope de ces lames nous a permis de vérifier la bonne implantation des canules d'injection. Cette analyse nous a permis d'écartier des analyses ultérieures les animaux dont l'implantation a été jugée incorrecte et de déterminer ainsi les effectifs finaux des différents groupes (Figure 41 et 42).

	dHPC	iHPC	mPFC
Saline	8	5	10
Muscimol	7	8	7

**Figure 41.** Tableau des effectifs des différents groupes ayant réalisé l'expérience et dont l'implantation de canules a été jugée correcte après l'histologie.

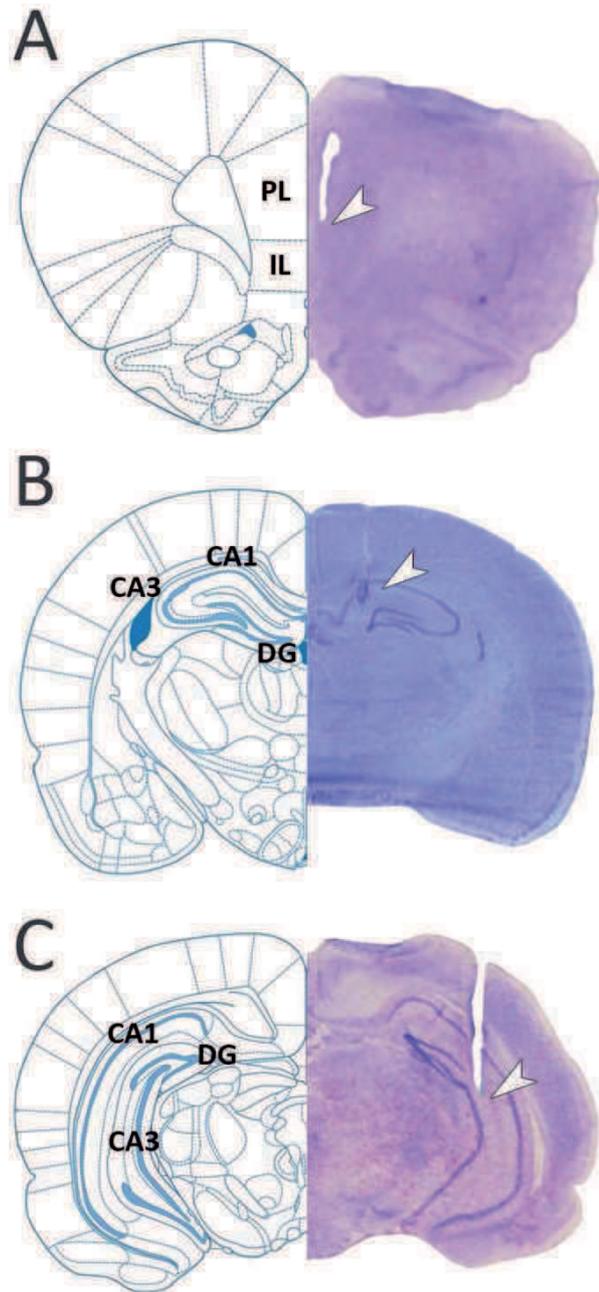
## 6.3. Résultats

### 6.3.1. Description du comportement normal

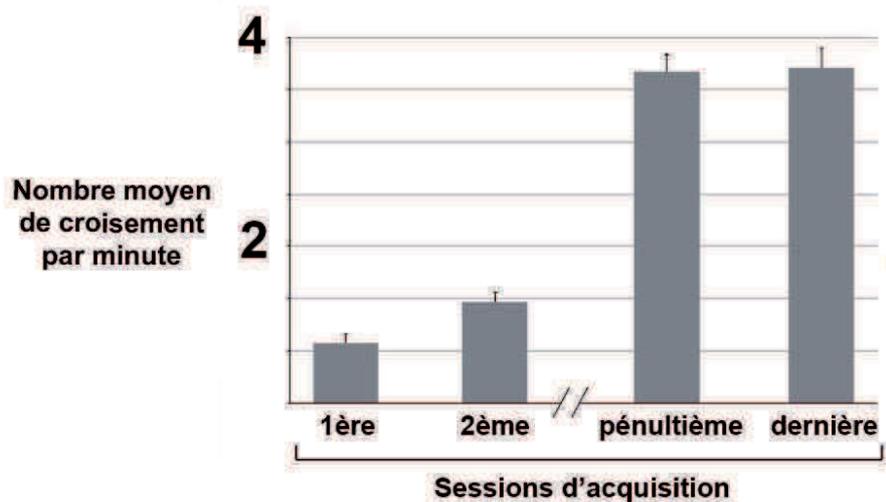
S'agissant d'une nouvelle tâche comportementale nous décrivons ici le profil comportemental observé chez les animaux normaux avant de présenter les effets induits par les inactivations cérébrales.

#### 6.3.1.1. Acquisition

Le niveau de performance des animaux est contrôlé tout au long de l'expérience par le relevé du nombre de visites de la zone-but durant chaque session. Nous considérons que les animaux ont correctement appris la tâche lorsqu'ils ont atteint le critère de 3.5 visites de la zone-but par minute et ce, sur deux sessions consécutives (Figure 43). En moyenne l'atteinte du critère nécessite  $19.92 \pm 0.75$  sessions d'acquisition.



**Figure 42.** Coupes histologiques permettant de visualiser le point d'implantation des canules d'injection (flèche blanche) au niveau **A.** du cortex préfrontal médian, **B.** de l'hippocampe dorsal et **C.** de l'hippocampe intermédiaire.

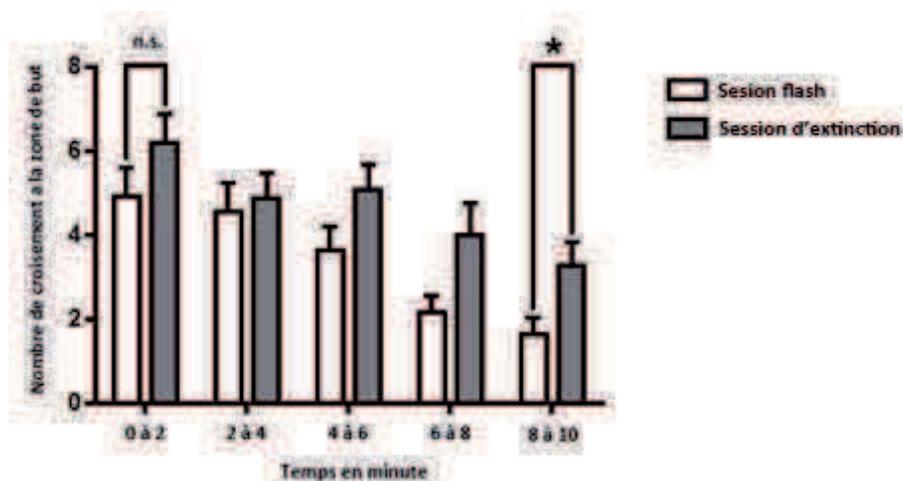


**Figure 43.** Histogramme représentant l'évolution du nombre moyen de visites à la zone but durant l'acquisition, de la première à la dernière session.

### 6.3.1.2. Effet du flash

La première analyse que nous avons faite concerne l'effet réellement aversif du flash. En effet cette vérification s'impose car lors de la session flash non seulement les rats sont soumis à un flash lumineux mais ils ne reçoivent plus de nourriture. Pour tenter de caractériser les effets de chacune de ces deux modifications nous avons, dans un premier temps, comparé la dynamique du nombre de visites de la zone-but lors de la session flash (effet du flash cumulé à l'absence de renforcement alimentaire) et lors de la session d'extinction (effet de l'absence de renforcement alimentaire uniquement) chez les animaux normaux (Figure 44). Nous avons réalisé un test ANOVA à 2 facteurs (facteur intra= périodes de 30sec au cours de la session ; facteur inter=session, soit session flash soit session d'extinction) afin de déterminer si le comportement des animaux diffère entre la session flash et la session d'extinction. Les résultats de l'ANOVA montrent un effet période ( $F_{19,836}=2.82, p<0.0001$ ), qui indique

une diminution du nombre de visite au cours des sessions flash et extinction. On observe également un effet session ( $F_{1,44}=4.51$   $p<0.05$ ), et une interaction significative « période x session » ( $F_{19,836}=1.6$   $p<0.05$ ). Ces derniers résultats indiquent que la diminution du nombre de visite ne suit pas la même dynamique au cours des sessions flash et d'extinction. La diminution du nombre de visite de la zone-but est plus rapide au cours de la session flash qu'au cours de la session d'extinction simple, montrant ainsi clairement l'effet aversif du flash.

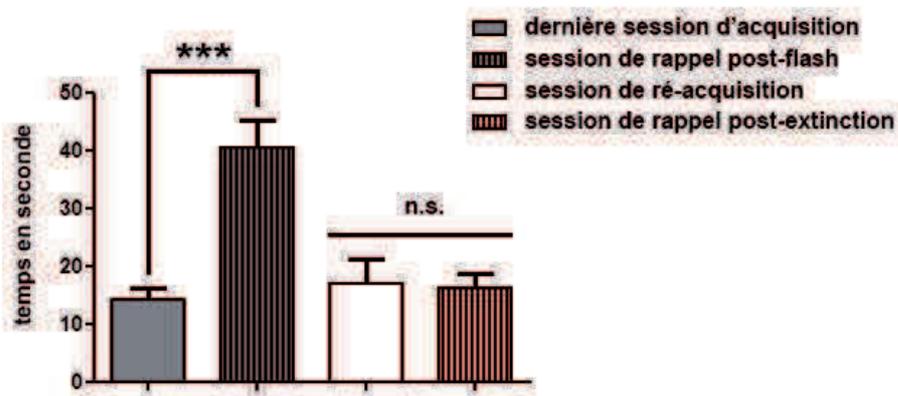


**Figure 44.** Histogramme de l'évolution du nombre de visites de la zone-but pour les animaux sham au cours de la session flash et de la session d'extinction.

### 6.3.1.3. Analyse de la latence lors des sessions suivant la session flash et la session d'extinction simple

Afin d'évaluer la rétention à long terme du changement de valence du but nous avons analysé le temps de latence de la première visite de la zone-but lors de la session de rappel 24h après la session flash que nous avons comparé à la latence de référence lors de la dernière session d'acquisition (Figure 45). Si les animaux ont correctement mémorisé le changement de valence ils devraient tarder à visiter la zone-but lors de la session de rappel. En effet après analyse, on peut voir que les animaux contrôles mettent significativement plus de temps à visiter la zone-but en session de rappel qu'en dernière session d'acquisition ( $t=5.161$ ,  $df=22$ ,  $p<0.0001$ ). Nous avons également comparé les latences de

la première visite de la zone-but lors de la session de ré-acquisition et lors de la session de rappel post-extinction. Les résultats ne montrent aucune différence significative entre ces deux sessions ( $t=0.2809$ ,  $df=22$ ,  $p=0.7814$ , *n.s.*), montrant que les animaux se souviennent de l'effet aversif du flash. Il est à noter que les latences lors de la dernière session d'acquisition sont comparables à celles relevées lors de la session de ré-acquisition et lors de la session de rappel post-extinction (respectivement  $t=0.6834$ ,  $df=22$ ,  $p=0.5015$ , *n.s.* et  $t=0.7150$ ,  $df=22$ ,  $p=0.4821$ , *n.s.*)



**Figure 45.** Latence de la première visite pour les animaux contrôles lors de la dernière session d'acquisition, lors du rappel post flash, lors de la session de ré-acquisition et enfin lors de la session de rappel post extinction.

Un des défauts de cette analyse est que les sessions flash et d'extinction ont été réalisées sur les mêmes animaux mais à des moments différents. Il est bien évident que pour éliminer les possibles effets séquentiels du traitement ou du conditionnement, il serait nécessaire de réaliser la comparaison entre l'effet du flash et l'effet d'une extinction simple sur deux groupes distincts d'animaux contrôles, l'un réalisant une session d'extinction simple et l'autre réalisant une session flash. Ce test complémentaire permettrait de comparer les effets sur le comportement des animaux de ces deux conditions sans que l'un interfère sur l'autre.

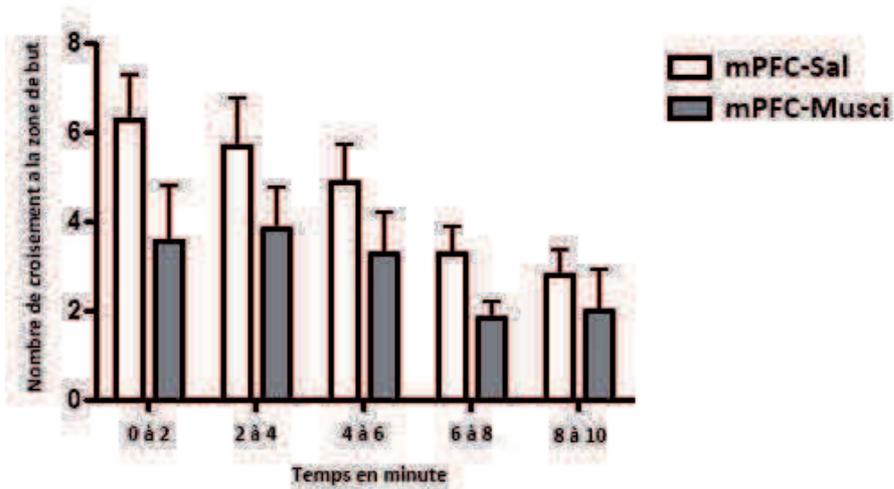
### **6.3.2. Effet de l'inactivation sur le comportement**

Pour chacune des structures d'intérêt nous avons analysé deux processus distincts. Le premier est le processus de mise à jour de la valence du but au cours de la session flash. Nous nous intéressons à la dynamique de ce processus que nous évaluons en comparant le nombre de visites au cours de périodes successives de 2 minutes chez les animaux ayant reçu du muscimol ou de la solution saline. Le deuxième processus est celui de la mémoire à long terme du changement de valence du but. Pour ce faire nous comparons le temps de latence avant la première visite de la zone-but lors de la dernière session d'acquisition et lors de la session de rappel 24h après la session flash.

#### **6.3.2.1. Effet de l'inactivation du cortex préfrontal médian**

##### **6.3.2.1.1. Mise à jour de la valence du but lors de la session flash**

Les dynamiques du nombre de visites de la zone-but au cours de la session flash ont été comparées chez les animaux recevant du muscimol (mPFC-Musci) ou de la solution saline (mPFC-Sal) (Figure 46). Un test ANOVA à mesures répétées (facteur temps= périodes successives de 2min) montre que les deux groupes, mPFC-Sal et mPFC-Musci, diminuent le nombre de visites de la zone-but tout au long de la session ( $F_{4,60}=4.14$ ;  $p<0.005$ ). L'ANOVA révèle également un effet groupe ( $F_{1,15}=6.42$ ;  $p<0.05$ ), mais aucune interaction significative ( $F_{4,60}=0.35$ ;  $p=0.8422$ , *n.s.*). Ces résultats indiquent qu'en dépit d'un nombre de visites de la zone-but globalement inférieur chez les animaux mPFC-Musci, les deux groupes montrent une diminution du nombre de visites, témoignant de la même dynamique mise à jour de la valence du but.

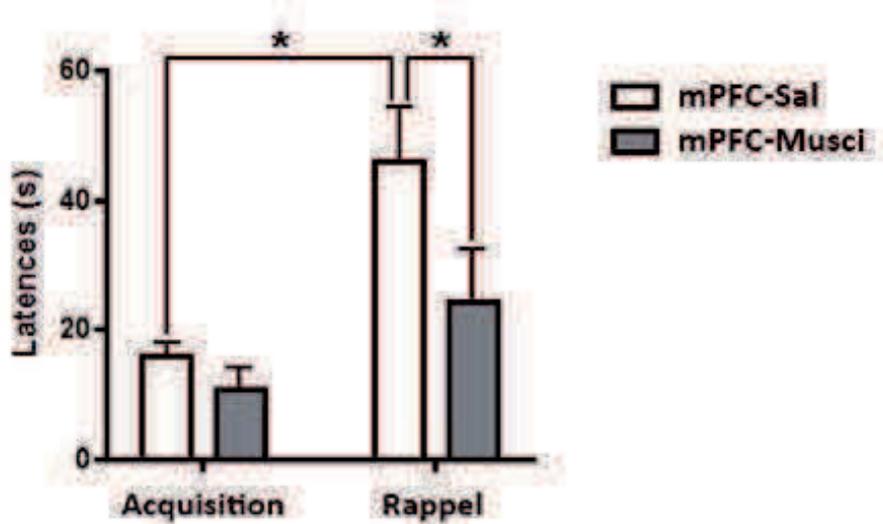


**Figure 46.** Evolution du nombre de visites de la zone-but au cours de la session flash pour les animaux ayant reçu une injection de muscimol au sein du cortex préfrontal médian et pour les animaux ayant reçu une injection contrôle de saline.

### 6.3.2.1.2. Mémoire à long terme (24h) du changement de valence du but

Dans un second temps nous avons analysé l'effet de l'inactivation du cortex préfrontal médian dans le stockage à long terme du changement de valence du but. Pour ce faire nous avons comparé la latence de première entrée dans la zone-but entre la dernière session d'acquisition et la session de rappel 24h après la session flash. La latence de base lors de la dernière session d'acquisition est comparable pour les deux groupes, mPFC-Sal et mPFC-Musci ( $t=1.285$ ,  $df=15$ ,  $p=0.2183$ , *n.s.*). Lors du rappel on observe que le groupe mPFC-Sal met significativement plus de temps qu'en fin d'acquisition pour visiter la zone de but ( $t=3.284$ ,  $df=9$ ,  $p<0.005$ ), montrant ainsi que les animaux ayant reçu de la solution saline lors de la session flash ont mémorisé le changement de valence du but: ils tardent à retourner dans la zone de but de peur de recevoir un flash lumineux. Les animaux ayant reçu une injection de muscimol, et donc ayant eu le cortex préfrontal médian inactivé au cours de la session flash, se comportent comme lors de la dernière session d'acquisition, les latences d'entrée dans la zone-but n'étant pas différentes. De plus il existe une différence

significative entre les latences du groupe mPFC-Sal et mPFC-Musci lors de la session de rappel ( $t=1.814$ ,  $df=15$ ,  $p<0.05$ ) (Figure 47).



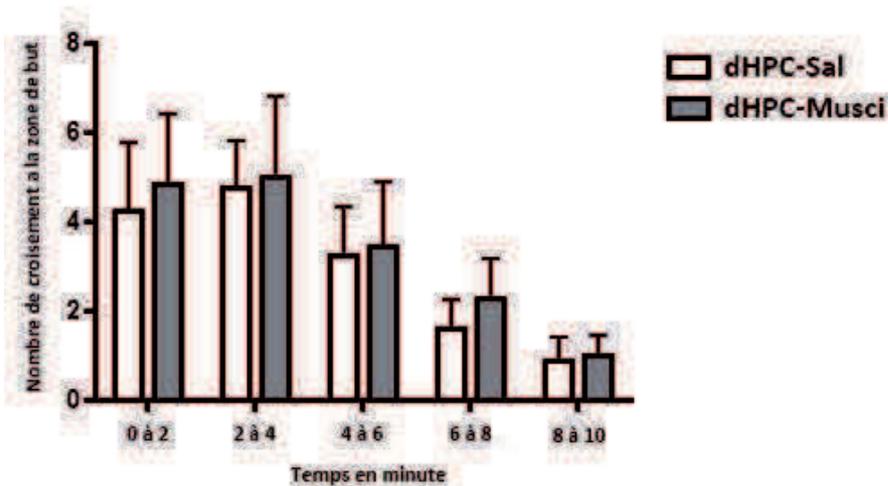
**Figure 47.** Histogramme des latences moyennes de première entrée dans la zone-but au cours de la dernière session d'acquisition et de la session de rappel pour les animaux ayant reçu une injection de muscimol (mPFC-Musci) ou de saline (mPFC-Sal) au sein du cortex préfrontal médian.

Ce résultat montre ainsi que l'inactivation du cortex préfrontal médian a provoqué un déficit de mémorisation à long terme du changement de valence du but

### 6.3.2.2. Effet de l'inactivation de l'hippocampe dorsal

#### 6.3.2.2.1. Mise à jour de la valence du but lors de la session flash

L'ANOVA à mesures répétées sur le nombre de visites au cours de la session flash montre que les deux groupes, dHPC-Sal et dHPC-Musci, se comportent de la même façon. En effet les deux groupes diminuent le nombre de visites de la zone-but au cours de la session flash (effet temps :  $F_{4,52}=7.61$ ,  $p<0.0001$ ) et ne sont pas significativement différents (effet groupe :  $F_{1,13}=0.09$ ,  $p=0.7718$ ). Il n'existe pas d'interaction entre le facteur temps et le facteur groupe ( $F_{4,52}=0.04$ ,  $p=0.9965$ ) (Figure 48).



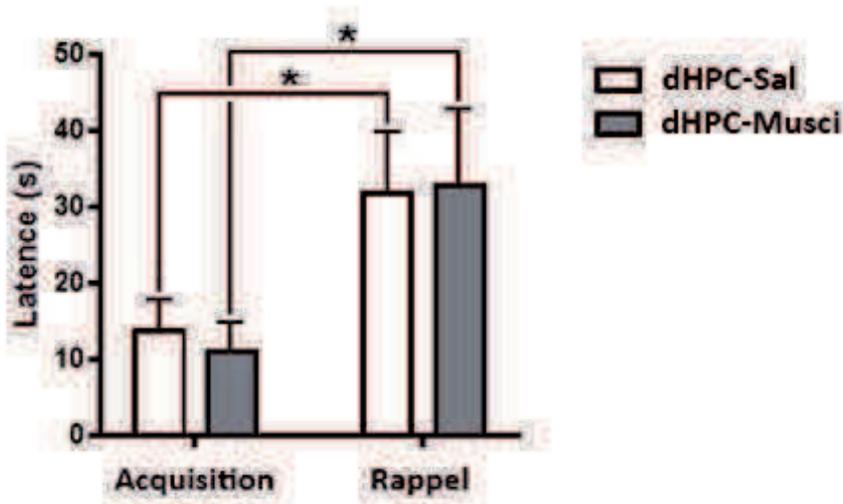
**Figure 48.** Evolution du nombre de visites de la zone-but au cours de la session de mise à jour pour les animaux ayant reçu une injection de muscimol au sein de l'hippocampe dorsal et pour les animaux sham n'ayant reçu qu'une injection de solution saline.

Ce résultat montre que les animaux dont l'hippocampe dorsal est inactivé, réalisent, de même que les animaux contrôles, une mise à jour de la valence du but en évitant de plus en plus la zone de but au cours de la session flash. L'hippocampe dorsal ne semble pas impliqué dans la mise à jour de la valence du but.

#### 6.3.2.2.2. Mémoire à long terme (24h) du changement de valence du but

Lorsque l'on compare les latences de première visite de la zone-but des groupes dHPC-Sal et dHPC-Musci au cours de la dernière session d'acquisition et au cours de la session de rappel 24h après la session flash (Figure 49), on peut voir que les animaux dont l'hippocampe dorsal a été inactivé se comportent exactement comme les animaux contrôles. Les animaux contrôles mettent plus de temps avant de rentrer dans la zone-but durant la session de rappel que durant la dernière session d'acquisition ( $t=2.208$ ,  $df=7$ ,  $p=0.0315$ ). De même les animaux qui ont reçu une injection de muscimol mettent plus de temps avant de rentrer dans la zone de but durant la session de rappel que durant la dernière session d'acquisition ( $t=2.949$ ,  $df=6$ ,  $p=0.0128$ ). De plus on ne note aucune différence significative entre le groupes dHPC-sal et le groupe dHPC-musci pour la session d'acquisition ( $t=0.4833$ ,  $df=13$ ,

$p=0.6369$ ), de même qu'on ne note aucune différence significative entre le groupe dHPC-sal et le groupe dHPC-musci pour la session de rappel ( $t=0.07787$ ,  $df=13$ ,  $p=0.4696$ ).



**Figure 49.** Histogramme des latences moyennes de première entrée dans la zone-but au cours de la dernière session d'acquisition et de la session de rappel pour les animaux ayant reçu une injection de muscimol (dHPC-Musci) ou de saline (dHPC-Sal) au sein de l'hippocampe dorsal.

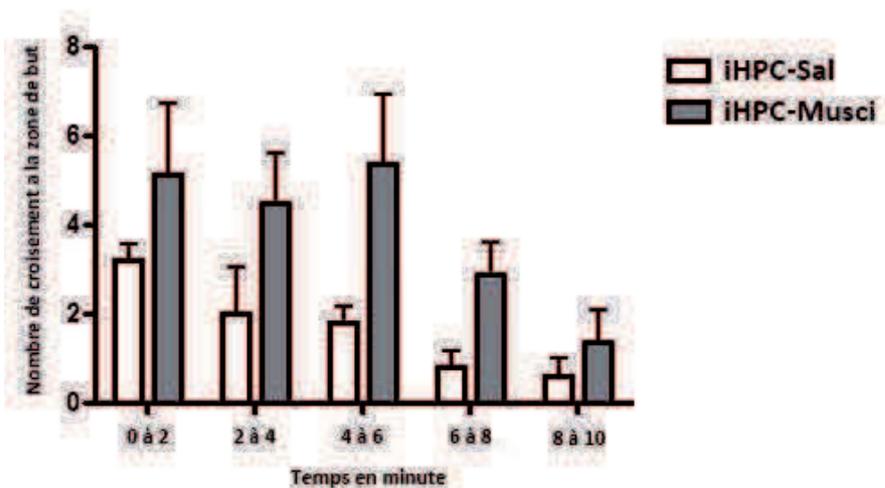
L'hippocampe dorsal ne semble donc pas impliqué dans la mémoire à long terme du changement de valence du but. Comme il n'existe aucune différence significative entre le groupe contrôle et le groupe muscimol, et ce pour la mise à jour de la valence du but ou le stockage en mémoire à long terme de la mise à jour de la valence du but, on peut en déduire que l'hippocampe dorsal n'est pas impliqué dans ces processus de mise à jour.

### 6.3.2.3. Effet de l'inactivation de l'hippocampe intermédiaire

#### 6.3.2.3.1. Mise à jour de la valence du but lors de la session flash

L'analyse de la dynamique du nombre de visites de la zone-but au cours de la session flash (Figure 50) grâce à un test ANOVA à mesures répétées montre un effet des facteurs temps ( $F_{4,44}=2.75$ ,  $p < 0.05$ ), groupe ( $F_{1,11}=7.62$ ,  $p < 0.05$ ), sans interaction temps x

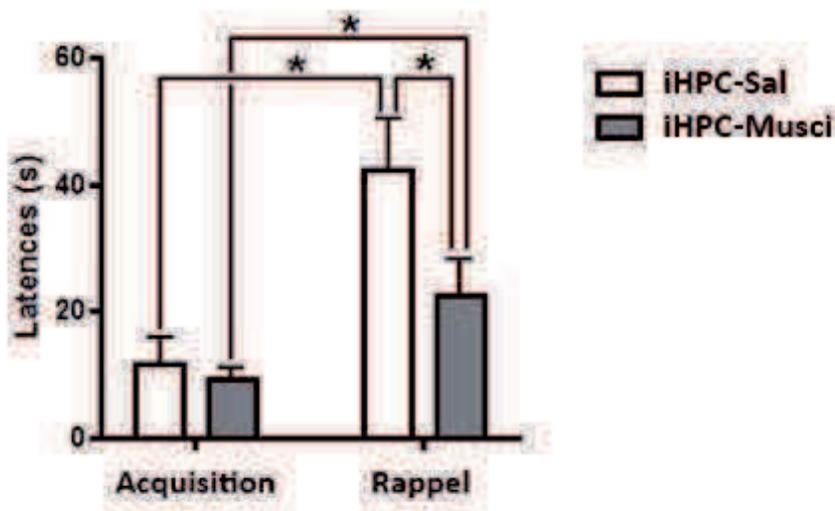
groupe significative ( $F_{4,44}=0.41, p=0.8007, n.s.$ ). L'examen des histogrammes de la figure 27 indique que si globalement les deux groupes diminuent le nombre de visites de la zone-but lors de la session flash, les animaux iHPC-musci persistent beaucoup plus longtemps que les animaux iHPC-sal. Ainsi ce n'est qu'à partir de la 7<sup>ème</sup> minute que l'on observe une diminution du nombre de visites chez les animaux du groupe iHPC-musci. Cette diminution tardive pour les animaux iHPC-musci, comparée aux animaux iHPC-sal, explique les résultats d'une ANOVA à un facteur réalisée sur chacun des groupes, qui montre une évolution significative du nombre de visites au cours de la session flash pour les animaux ayant reçu une injection de solution saline ( $F_{4,24}=3.445, p<0.05$ ) mais pas pour les animaux ayant reçu une injection de muscimol ( $F_{4,24}=2.047, p=0.1148, n.s.$ ). Ces résultats montrent que l'inactivation de l'hippocampe intermédiaire a produit un effet sur le codage du changement de valence du but : les animaux inactivés ont une capacité réduite et retardée à adapter leur comportement à la présence du flash.



**Figure 50.** Evolution du nombre de croisement à la zone de but au cours de la session flash pour les animaux ayant reçu une injection de muscimol au sein de l'hippocampe intermédiaire et pour les animaux contrôles n'ayant reçu qu'une injection de solution saline.

### 6.3.2.3.2. Mémoire à long terme (24h) du changement de valence du but

La comparaison des latences entre la dernière session d'acquisition et la session de rappel 24h après la session flash montre des résultats ambigus mais très intéressants. En effet, les animaux des deux groupes iHPC-sal et iHPC-musci mettent significativement plus de temps à entrer dans la zone-but au cours de la session de rappel que lors de la dernière session d'acquisition ( $t=4.934$ ,  $df=4$ ,  $p < 0.01$  et  $t=2.076$ ,  $df=7$ ,  $p < 0.05$ , respectivement). Cependant, la comparaison des latences des deux groupes lors de la session de rappel révèle une différence significative ( $t=2.003$ ,  $df=11$ ,  $p < 0.05$ ), les animaux iHPC-musci ayant une latence significativement plus courte que les animaux iHPC-sal (Figure 51). Ce résultat indique que les animaux ayant reçu une injection de muscimol avant la session flash se souviennent moins bien de la mise à jour que les animaux du groupe contrôle. Ce déficit pourrait résulter des difficultés à prendre en compte le changement de valence du but lors de la session flash.



**Figure 51.** Histogramme des latences moyennes de la première entrée dans la zone-but au cours de la dernière session d'acquisition et de la session de rappel pour les animaux ayant reçu une injection de muscimol (iHPC-Musci) ou de saline (iHPC-Sal) au sein de l'hippocampe intermédiaire.

#### 6.4. Discussion

De nombreux arguments expérimentaux autant que théoriques étayent le rôle du cortex préfrontal médian dans les comportements orientés vers un but (Balleine et Dickinson, 1998a ; Corbit et Balleine, 2003b ; Yin et al., 2005), de même que l'implication de l'hippocampe dorsal dans la représentation de l'espace (O'Keefe et Nadel 1978). Plus récemment, Bast et ses collaborateurs (2009) ont montré que l'hippocampe intermédiaire était impliqué dans les apprentissages spatiaux acquis en un tout petit nombre d'essais (voire un seul essai) impliquant en particulier la mise à jour rapide et flexible des informations spatiales pertinentes pour l'animal. Dans notre étude, nous nous sommes focalisés sur ce phénomène de mise à jour, en nous interrogeant sur la nature des substrats neuronaux permettant de prendre en compte le changement de valence motivationnelle d'un lieu bien appris. Nous avons étudié l'implication de l'hippocampe dorsal et de l'hippocampe intermédiaire, ainsi que du cortex préfrontal dans la mise à jour de la valence d'un but.

Nos résultats ne montrent aucun effet d'une inactivation de l'hippocampe dorsal (par injection in-situ de muscimol), ni sur l'acquisition du changement de valence ni sur sa rétention à long terme. Ceci montre que l'hippocampe dorsal n'est pas impliqué dans le processus de mise à jour si celui-ci ne requiert pas l'apprentissage d'un nouvel emplacement, mais qu'il nécessite plutôt la prise en compte de la valence d'un lieu bien connu. L'hippocampe dorsal est connu pour jouer un rôle important dans l'acquisition et la consolidation d'une mémoire spatiale (Florian et Roulet, 2004). Dans notre étude, le changement de valence du but intervient en fin d'acquisition, à un moment où l'emplacement spatial du but est parfaitement connu puisque l'animal a réalisé, en moyenne près de 700 visites à la zone-but durant l'acquisition. On peut donc supposer qu'au terme de la période d'acquisition la représentation spatiale du but ne dépend plus de l'hippocampe. En accord avec les théories les plus récentes qui mettent en avant un rôle transitoire de l'hippocampe dorsal dans le traitement

spatial (Squire et Alvarez, 1995 ; Bontempi et al., 1999 ; Frankland et Bontempi, 2005), nos résultats indiquent qu'à ce stade, la mémoire de l'emplacement du but ne dépend plus de l'hippocampe mais d'une autre structure (Frankland et Bontempi, 2005). En outre la détection du changement de valence du but ne semble pas non plus dépendre de l'intégrité fonctionnelle de l'hippocampe dorsal.

Les résultats concernant le cortex préfrontal médian montrent également que cette structure n'est pas impliquée dans l'acquisition du changement de valence. En effet l'inactivation du cortex préfrontal médian n'empêche pas l'animal d'adapter son comportement au changement de valence de la zone-but (les données suggèrent même une acquisition plus rapide que chez l'animal contrôle). Par ailleurs l'examen de la latence initiale pour atteindre la zone-but durant la session flash montre que l'inactivation du cortex préfrontal médian n'altère pas la mémoire de la zone-but, un résultat qui suggère que cette structure ne joue pas un rôle important dans la rétention d'une information bien apprise. En revanche, l'inactivation du cortex préfrontal médian lors de la session flash, au cours de laquelle l'animal doit traiter le changement de valence de la zone-but, entraîne un déficit lors du rappel ultérieur intervenant pendant la session test qui a lieu 24 h plus tard. Ce résultat semble indiquer que, tandis que le cortex préfrontal médian n'est pas crucial pour le rappel, lors de la session flash, d'une information fortement ancrée en mémoire, il est crucial pour le codage en mémoire à long terme d'une information nouvellement acquise (lors de la session test réalisée 24 h après la session flash), en l'occurrence celle concernant le changement de valence de la zone-but. Ce point, qui met en avant le rôle fondamental du cortex préfrontal médian lorsqu'une réponse nouvelle et flexible est exigée, sera repris dans la discussion générale.

Le cas de l'hippocampe intermédiaire est un peu plus complexe. En effet nos résultats montrent que les animaux chez lesquels l'hippocampe intermédiaire a été inactivé pendant la session flash mettent plus longtemps que les animaux contrôles à adapter leur comportement au changement de valence de la zone-but,

puisque'ils persistent à visiter la zone-but malgré le déclenchement du flash et l'absence de renforcement positif. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce résultat. La première est que l'inactivation de l'hippocampe intermédiaire pourrait diminuer la valeur aversive du flash, rendant ainsi la zone-but moins aversive que chez les animaux contrôle. La diminution du nombre de visites à la zone-but lors de la session flash serait alors due de façon prépondérante à l'absence de nourriture. Nos données ne permettent malheureusement pas de vérifier ou d'infirmer cette hypothèse de façon définitive. Cependant, une donnée supplémentaire semble incompatible avec l'hypothèse d'une diminution du caractère aversif du flash chez les animaux ayant eu l'hippocampe inactivé. Ainsi, les latences d'entrée dans la zone-but sont plus longues lors de la session de rappel post-flash que lors de la session de rappel post-extinction ( $t = 2.111$ ,  $df = 11$ ,  $p < 0.0292$ ), ce qui signifie l'exposition au flash a pour conséquence de provoquer un évitement de la zone-but plus important qu'une simple absence de renforcement positif : le flash a bien provoqué un effet aversif mesurable.

La deuxième hypothèse expliquant les résultats de l'hippocampe intermédiaire est que l'inactivation de cette structure provoquerait un déficit en mémoire à court terme empêchant les animaux de prendre en compte le changement de valence. Ce déficit est suffisamment important pour retarder l'adaptation du comportement de l'animal de plusieurs minutes mais n'est pas suffisant pour empêcher totalement la diminution du nombre de visites. On peut donc supposer que l'inactivation de l'hippocampe intermédiaire bloque un circuit important pour la mise à jour de la valence du but. Cette idée sera développée dans la discussion générale. Ce codage imparfait du changement de valence du but lors de la session-flash pourrait expliquer le déficit «partiel» de rappel en mémoire à long terme lors de la session test réalisée 24 h plus tard. Ainsi, même s'ils évitent la zone-but moins longtemps que les animaux contrôles, les animaux ayant eu l'hippocampe inactivé lors de la session-flash l'évitent malgré tout plus que lors de la dernière session d'acquisition.

En conclusion, les résultats de cette expérience montrent une dissociation fonctionnelle entre les trois structures étudiées dans le codage et le stockage en mémoire à long terme du changement de valence du but. J'aborderai dans la discussion générale de ma thèse l'hypothèse d'un circuit hippocampo-préfrontal traitant la mise à jour de l'information.

# **Partie III :**

# **Discussion générale**

---



## **Discussion générale**

Les travaux que j'ai réalisés durant ma thèse ont eu pour but de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les comportements orientés vers un but. Comme nous l'avons vu, un grand nombre de processus cognitifs interagissent pour permettre l'élaboration de tels comportements.

### **III-1 La mémoire de travail**

J'ai axé la première partie de mon travail de thèse sur la mémoire de travail et plus précisément, sur les propriétés fonctionnelles des neurones du cortex préfrontal médian durant la résolution d'une tâche comportementale classiquement utilisée pour étudier la mémoire de travail, le labyrinthe radial (Olton et Samuelson, 1976). Le cortex préfrontal est connu depuis longtemps pour son rôle dans la mémoire de travail (Jacobsen 1931). La principale originalité de mon travail provient de la mise au point d'un protocole original permettant une analyse séquentielle du codage de la mémoire de travail au sein du cortex préfrontal médian. En laissant l'animal visiter deux fois chacun des bras (qu'ils soient appâtés ou non appâtés), nous avons pu discriminer les modulations d'activité électrophysiologique des cellules du cortex préfrontal médian en fonction de la valence du bras choisi, mais surtout en fonction de son rang dans la séquence de visites (première ou deuxième visite). Dans un premier temps, nous avons pu discriminer différentes populations de neurones, les plus intéressantes étant les cellules déchargeant au centre du dispositif au moment du choix de l'animal, et les cellules déchargeant au bout des bras lorsque l'animal se trouve au niveau du but. Dans notre étude, nous avons montré que les cellules déchargeant au bout des voies du labyrinthe (dans les zones de but) ne présentent pas de modulations d'activité au cours de la tâche. Ainsi, elles ne codent pas différemment la première ou la deuxième visite des bras du labyrinthe. De plus, aucune de ces cellules ne montre de décharge uniquement au bout des bras appâtés ou uniquement au bout des bras non appâtés. On peut donc supposer que cette population de cellules de but enregistrées au sein du cortex préfrontal médian ne code que la représentation du but

généralisée à tous les bras. Nous avons également pu mettre en évidence que durant cette tâche de mémoire de travail, les cellules déchargeant au moment du choix de l'animal (c'est-à-dire au centre du dispositif) reflètent, par leur modulation de décharge, le statut de chacun des bras, et ceci non seulement en fonction de sa valence, mais également en fonction de son rang de visite. Cette modulation d'activité cellulaire au moment du choix permet à l'animal de structurer son comportement futur en fonction de ses choix précédents. Ce codage en mémoire de travail doit impérativement reposer sur une représentation stable du dispositif, tant au niveau spatial, qu'au niveau motivationnel. Durant l'acquisition, l'animal construirait une représentation spatiale du dispositif lui permettant de discriminer chacun des bras. A cette représentation spatiale viendrait s'ajouter une représentation de la valence de chacun des bras. Ce processus reposerait sur l'activité coordonnée du cortex préfrontal et de l'hippocampe. Une étude récente (Benchenane et al., 2010) montre qu'au court de l'acquisition d'une tâche de labyrinthe en Y, il existe une cohérence de phase du rythme thêta entre le cortex préfrontal médian et l'hippocampe au moment du choix, lorsque le rat doit décider quel bras il va emprunter pour obtenir sa récompense. Il se pourrait que cette cohérence de phase permette de lier la représentation spatiale hippocampique du dispositif à une représentation du but à atteindre, qui pourrait être issue du cortex préfrontal. Cette synchronisation de l'activité des deux structures participerait au codage de la règle comportementale ainsi qu'à sa consolidation durant le sommeil post-apprentissage, à travers la réactivation des mêmes patrons de décharge observés dans l'hippocampe et le cortex préfrontal durant l'apprentissage (Peyrache et al., 2009 ; Battaglia et al., 2011). Le striatum pourrait également avoir un rôle primordial à la fois durant l'acquisition et la consolidation d'une stratégie comportementale, bien que l'implication de cette structure ne fasse pas partie des questions que j'ai abordées dans ma thèse. Le striatum est lié du point de vue anatomique à l'hippocampe et au cortex préfrontal (Jay et Witter 1991), et joue un rôle central dans le traitement des informations liés à la récompense ainsi que dans une grande variété de comportements dirigés vers un but (Berridge, 2007 ;

Cardinal et al., 2002 ; Day et Carelli, 2007 ; Ikemoto et Panksepp, 1999 ; Kelley, 2004 ; Nicola, 2007). Des études récentes (deCoteau et al., 2007a ; Pennartz et al., 2004) montrent qu'il existe une synchronisation de l'activité de l'hippocampe et du striatum (dorso-médian et ventral) durant l'acquisition (deCoteau et al., 2007a) mais aussi durant la consolidation (Pennartz et al., 2004) de la règle comportementale que l'animal doit utiliser pour résoudre les problèmes auxquels il fait face dans des labyrinthes. Le striatum ne serait donc pas uniquement un relais moteur mais aurait des fonctions plus intégrées durant la mise en place de comportements orientés vers un but. Benchenane et ses collaborateurs (2009) ont proposé que le cortex préfrontal et le striatum travailleraient de concert afin de créer une représentation des récompenses potentielles. Des études récentes (van der Meer et Redish, 2009 ; Tort et al., 2008)) ont mis en évidence que le striatum code une représentation transitoire de la récompense au cours de la tâche. Cette représentation du but à atteindre serait mise en relation avec une représentation des chemins potentiellement empruntables fournie par l'hippocampe afin de générer une représentation complète (spatiale et motivationnelle) d'un environnement connu. On voit ainsi émerger une boucle hippocampo-préfronto-striatale qui jouerait un rôle primordial dans l'acquisition et la réalisation d'un comportement orienté vers un but. Cette représentation à la fois spatiale et motivationnelle de l'environnement se doit d'être flexible car aussi bien l'environnement que la récompense peuvent être soumis à des modifications. La question qui se pose est de savoir quelle structure au sein de cette boucle permettrait de faire cette « mise à jour » de la représentation globale. C'est la question que nous nous sommes posée dans la suite de mon travail. Que se passe-t-il lorsque que l'animal doit modifier de façon importante sa représentation de la valence du but à atteindre ? Comment, et par quelle structure, ce changement de valence est-il traité et consolidé ?

### **III-2 La mise à jour d'un changement de valence**

La deuxième partie de mes travaux de thèse a donc été axée sur le codage et la rétention mnésique du changement de valence d'un but, et plus précisément l'implication de l'hippocampe dorsal, de l'hippocampe intermédiaire et du cortex préfrontal médian. Dans une première expérience nous avons voulu mettre en place un apprentissage spatial dirigé vers un but dans une tâche très classique, dans laquelle nous pensions pouvoir, par la suite, modifier aisément la valence du but. Nous avons donc utilisé la piscine de Morris et mis au point un protocole adapté à notre question. Nous avons considéré la plateforme permettant à l'animal de s'extraire de l'eau, comme étant un but positif à atteindre. Pour réaliser le changement de valence, il « suffisait » de remplacer ce but positif par un renforcement négatif. Une fois que l'animal a appris de manière stable à se diriger vers la plateforme, nous l'avons donc soumis à des essais test sans plateforme mais au cours desquels un flash lumineux aversif se déclenchait à chaque fois que l'animal passait dans la zone où était située la plateforme auparavant. Cependant nous n'avions pas pris en considération le fait que le caractère aversif du flash ne serait peut-être pas suffisant pour dissuader l'animal de se diriger vers la zone de la plateforme, qui représente le seul refuge pour échapper à l'eau. Nous avons été alors confrontés à un cas de figure dans lequel l'animal mettait en balance le nouvel aspect aversif du but avec l'aspect globalement aversif de l'environnement et non pas, comme nous le souhaitions, le nouvel aspect aversif du but avec l'ancien aspect appétitif du but. Il n'est donc pas surprenant que les résultats de cette expérience ne nous aient pas permis de tirer de conclusions significatives.

A la suite de cette expérience infructueuse, nous avons donc mis au point un nouveau protocole dans lequel la valence de l'environnement ne viendrait pas interférer avec le changement de valence du but. Pour ce faire, nous avons adapté la tâche de navigation spatiale continue, qui représente une version « sèche » de la piscine de Morris (Rossier et al., 2000 ; Lenck-Santini et al., 2005 ; Hok et al., 2005 ; Hok et al., 2007). Dans ce protocole, les animaux doivent apprendre à visiter une zone non directement

indiquée, mais localisable par rapport à un indice externe, dans une arène cylindrique afin de déclencher un distributeur de nourriture situé au dessus du dispositif de manière à ce que la nourriture soit distribuée aléatoirement dans toute l'arène. Une fois la tâche correctement maîtrisée, les animaux reçoivent une injection de solution saline ou de muscimol dans l'une des trois structures d'intérêt (hippocampe dorsal, hippocampe intermédiaire ou cortex préfrontal médian), puis réalisent une session durant laquelle la nourriture est remplacée par un flash lumineux aversif, forçant ainsi l'animal à prendre en compte le changement de valence du but. Vingt quatre heures plus tard, les animaux réalisent une session de rappel permettant d'évaluer si le changement de valence du but a bien été mémorisé et consolidé à long terme. Nos résultats ne montrent aucun effet de l'inactivation de l'hippocampe dorsal, ni sur l'acquisition du changement de valence, ni sur la rétention à long terme de ce changement. Il semble que, bien que l'hippocampe dorsal soit nécessaire à l'acquisition et la consolidation d'une représentation spatiale (Florian et Roulet, 2005), l'emplacement du but est suffisamment bien connu pour ne plus dépendre de cette structure (Frankland et Bontempi, 2005) au moment où nous réalisons l'inactivation (c'est-à-dire en fin d'acquisition). Si nous avons changé l'emplacement du but, au lieu d'altérer sa valence, il est fortement probable que l'hippocampe dorsal aurait été impliqué.

Les résultats observés lors des inactivations du cortex préfrontal médian montrent que cette structure n'est pas nécessaire au rappel de l'emplacement spatial de la zone-but lors de la session « flash »: bien que leur cortex préfrontal médian soit inactivé, les animaux ont des latences comparables à celle des animaux contrôle pour atteindre la zone-but. Ce résultat indique également que l'inactivation du cortex préfrontal médian n'altère pas la mémoire de la règle comportementale générale (atteindre la zone-but pour obtenir une récompense). Nos observations sont en accord avec les données antérieures qui montrent que le cortex prélimbique est nécessaire à l'acquisition d'un comportement orienté vers un but, mais qu'il n'est pas nécessaire à son expression (Tran-Tu-Yen et al., 2009 ; Ostlund et Balleine, 2005).

L'analyse dynamique du comportement lors de la session flash révèle également que les animaux dont le cortex préfrontal a été inactivé prennent bien en compte le changement de valence de la zone-but et apprennent à l'éviter. En fait, l'analyse des résultats montre que, durant la session flash, les animaux dont le cortex préfrontal est inactivé, semblent même s'adapter plus rapidement à la présence du flash que les animaux contrôles. Une interprétation possible de ce résultat est que le cortex préfrontal fournirait l'information sur la valence connue du but. Dans cette hypothèse, les animaux dont le cortex préfrontal médian a été inactivé n'auraient plus accès (ou un accès diminué) à cette information. De ce fait, ils apprendraient plus rapidement car il n'y aurait pas de conflit entre la valence positive connue (mais inaccessible en raison de l'inactivation du cortex préfrontal) et la nouvelle valence aversive. Autrement dit, les animaux contrôles tarderaient à prendre en compte le changement de valence en raison de leur mémoire du caractère appétitif de la zone-but. Au contraire, les animaux dont le cortex préfrontal a été inactivé prendraient plus facilement en compte le changement de valence en raison d'une moins bonne mémoire de la valence positive de la zone-but.

Cette hypothèse est renforcée par les résultats de la session de rappel réalisée 24h après la session flash. En effet, les animaux dont le cortex préfrontal a été inactivé la veille lors de la session flash présentent une faible latence de visite de la zone-but, témoignant d'une absence de rappel du changement de valence. Autrement dit, le cortex frontal serait nécessaire pour la rétention à long terme d'une information motivationnelle nouvellement acquise tout autant que pour le rappel de la valence d'un but connu. En somme, le cortex préfrontal jouerait un peu le rôle d'un bibliothécaire, stockant l'information motivationnelle sur les étagères et permettant de retrouver l'information lorsque l'on en a besoin.

Les résultats que nous avons obtenus avec les inactivations de l'hippocampe intermédiaire ne sont pas faciles à interpréter. Le fait que les animaux ayant eu l'hippocampe intermédiaire inactivé mettent plus de temps à adapter leur comportement à la présence

du stimulus aversif lors de la session flash montre que cette structure joue un rôle dans l'acquisition du changement de valence. Cependant, le comportement des animaux évolue au cours de la session flash : même s'ils mettent plus de temps que les animaux contrôle, ils finissent par apprendre à éviter la zone-but. Il y a au moins deux explications plausibles. La première est que l'hippocampe intermédiaire ne serait pas la seule structure capable de coder le changement de valence d'un but et qu'une autre structure coderait en parallèle ce changement de valence, mais de façon moins précise ou moins rapide. La deuxième explication est que nous n'aurions inactivé l'hippocampe intermédiaire que partiellement. En effet comme nous l'avons vu dans le chapitre traitant de l'anatomie (voir section 3.2.1.5.), les limites de l'hippocampe intermédiaire au sein de l'hippocampe ne sont pas parfaitement définies. Il se pourrait qu'avec notre unique point d'injection nous ne l'ayons pas inactivé entièrement. Comme l'ont montré May-Britt et Edvard Moser (1998a), des lésions de l'hippocampe entraînent des déficits cognitifs proportionnels à la taille de la lésion. Une lésion ou une inactivation partielle pourrait donc ne pas entraîner un déficit cognitif complet. Cette dernière explication me semble plus crédible, bien que dans les deux cas, la conclusion à tirer de nos résultats est que l'hippocampe intermédiaire joue un rôle important dans le circuit traitant en temps réel le changement de valence d'un but spatial connu. Ce résultat est d'ailleurs en accord avec ceux obtenus par Bast et ses collaborateurs (2009) qui ont montré que l'hippocampe intermédiaire est nécessaire à l'apprentissage rapide d'un nouvel emplacement de plateforme en piscine de Morris, ce qui pourrait être comparé à une mise à jour de la localisation d'un but et conférerait à l'hippocampe intermédiaire un rôle d'intégrateur rapide de l'information.

Au total, nos résultats sont compatibles avec le concept d'un circuit hippocampo-préfrontal dont j'ai fait mention précédemment et qui serait important pour les comportements orientés vers un but. Lors de tels comportements, l'hippocampe intermédiaire jouerait un rôle dans l'acquisition et l'intégration de nouveaux éléments nécessaires à la bonne réalisation du

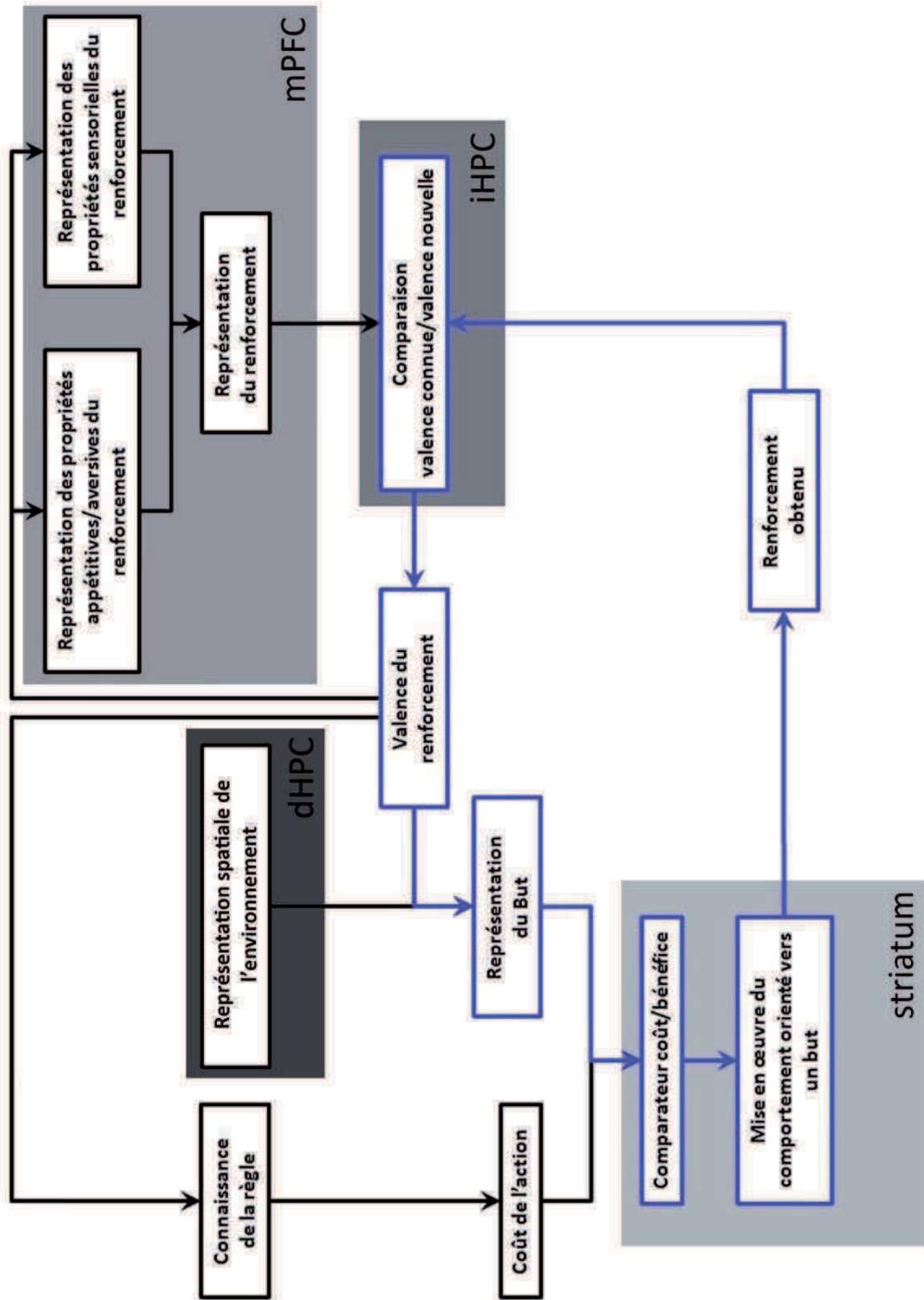
comportement. Le cortex préfrontal médian, lui, jouerait un rôle dans la rétention à long terme de ces informations nouvellement apprises.

### **III-3 Conclusion**

La bonne réalisation d'un comportement orienté vers un but nécessite l'interaction de différents processus cognitifs. Dans la figure 52, je présente ma vision de ces différents processus et de leurs interactions. Selon moi, la réalisation d'un comportement orienté vers un but repose sur trois grandes composantes : la connaissance de la règle, la représentation spatiale de l'environnement et la représentation de la valence du but. Dans ce modèle, ces trois composantes reposent respectivement sur l'intégrité fonctionnelle prépondérante du striatum, de l'hippocampe dorsal, et du cortex préfrontal médian. La convergence des informations concernant l'organisation spatiale de l'environnement et de celles concernant la valence du renforcement permet la création d'une représentation spatiale du but. Cette représentation du but mise en balance avec l'effort à fournir pour l'obtention du renforcement permet de mettre en place la réponse comportementale. Une fois le renforcement obtenu, la valence du renforcement est mise à jour grâce à l'intervention d'un comparateur, que je suppose être pris en charge par l'hippocampe intermédiaire. Cette comparaison permettrait de déterminer si la valence du renforcement obtenu est différente de celle attendue. Cette comparaison serait nécessaire pour déterminer si la valence du but a changé. Si tel est le cas, cette nouvelle information doit faire l'objet d'un nouvel encodage pour sa rétention à long terme. Les résultats comportementaux décrits dans la seconde partie de cette thèse sont en accord avec ce modèle (nécessairement schématique et volontairement simplifié) des processus cognitifs impliqués dans les comportements orientés vers un but. On peut noter que ce modèle n'a pas vocation à décrire les résultats électrophysiologiques de la première partie de ma thèse. Ces résultats montrent que le cortex préfrontal utilise les informations recueillies au cours de la tâche pour permettre à l'animal de

mettre en place des comportements de recherche prospective (Floresco et al. 1997). Ces activités électrophysiologiques, qui traduisent le rôle fondamental du cortex préfrontal médian dans la mise à jour en temps réel des informations sur la base du comportement de l'animal lui-même, sont le reflet d'une forme de mémoire de travail nécessaire à l'adaptation flexible du comportement.

Au terme de cette recherche, on voit qu'il reste beaucoup de questions non résolues. Les résultats eux-mêmes soulèvent également de nombreuses autres interrogations dont les réponses nécessiteront la réalisation d'expériences appropriées. Par exemple, pour compléter notre étude sur l'implication de l'hippocampe dans le traitement et la rétention d'un changement de valence, il nous faudra analyser l'implication de l'hippocampe ventral. De par son rôle dans les comportements liés à l'anxiété (Kjelstrup et al., 2002), on peut supposer que l'hippocampe ventral joue un rôle non négligeable dans le traitement du changement de valence du but. Bien évidemment, des enregistrements électrophysiologiques au sein du cortex préfrontal médian, des trois sous-régions de l'hippocampe et du striatum pourraient fournir un grand nombre d'informations. En particulier, ils permettraient de caractériser la dynamique des interactions entre ces structures, durant l'acquisition et la consolidation de ces comportements.



**Figure 52.** Représentation schématique des différents éléments entrant en jeu dans les comportements orientés vers un but. Les flèches et les encadrés noirs représentent les informations consolidées à long terme. Les flèches et encadré bleu représentent les mécanismes de mémoire à court terme. Les encadrés gris représentent les structures cérébrales susceptibles de sous-tendre ces mécanismes, du gris foncé au gris clair : l'hippocampe dorsal, l'hippocampe intermédiaire, le cortex préfrontal médian, et le striatum.

# Bibliographie

---



## -A-

**Aggleton, J. P., Neave, N., Nagle, S., & Sahgal, A.** (1995). A comparison of the effects of medial prefrontal, cingulate cortex, and cingulum bundle lesions on tests of spatial memory: evidence of a double dissociation between frontal and cingulum bundle contributions. *J Neurosci*, *15* (11), 7270-7281.

**Amaral, D.G., & Lavenex, P.** (2006) Hippocampal neuroanatomy. In: Anderen P, Morris RG, Amaral DG, Bliss T J. OK, editors. The hippocampus book. Oxford (UK): Oxford University Press. pp. 37-114.

**Amaral, D. G., & Witter, M. P.** (1989). The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience*, *31* (3), 571-591.

**Anderson, M. I., & Jeffery, K. J.** (2003). Heterogeneous modulation of place cell firing by changes in context. *J Neurosci*, *23* (26), 8827-8835.

**Anderson, P., Bliss, T. V., & Skrede, K. K.** (1971). Lamellar organization of hippocampal pathways. *Exp Brain Res*, *13* (2), 222-238.

**Ainge JA, van der Meer MA, Langston RF, Wood ER.** (2007) Exploring the role of context-dependent hippocampal activity in spatial alternation behavior. *Hippocampus*;17(10):988-1002.

## -B-

**Baddeley, A.** (1996). The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93* (24), 13468-13472.

**Baeg, E. H., Kim, Y. B., Huh, K., Mook-Jung, I., Kim, H. T., & Jung, M. W.** (2003). Dynamics of population code for working memory in the prefrontal cortex. *Neuron*, *40* (1), 177-188.

**Balleine, B. W., & Dickinson, A.** (1998). Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology*, *37* (4-5), 407-419.

**Balleine, B., & Dickinson, A.** (1994). Role of cholecystokinin in the motivational control of instrumental action in rats. *Behav Neurosci*, *108* (3), 590-605.

**Bannerman, D. M., Deacon, R. M. J., Offen, S., Friswell, J., Grubb, M. & Rawlins, J N P.** (2002). Double dissociation of function within the hippocampus: spatial memory and hyponeophagia. *Behav Neurosci*, 116 (5), 884-901.

**Bannerman, D. M., Rawlins, J. N. P., McHugh, S. B., Deacon, R. M. J., Yee, B. K., Bast, T., Zhang, W-N., Pothuizen, H. H. J. & Feldon, J.** (2004). Regional dissociations within the hippocampus-memory and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev*, 28 (3), 273-283.

**Barker G.R.I., Bird F., Alexander V., Warburton E.C.** (2007) Recognition memory for objects, place, and temporal order: A disconnection analysis of the role of the medial prefrontal cortex and perirhinal cortex, *Journal of Neuroscience*, 27, pp. 2948-2957

**Bast, T., & Feldon, J.** (2003). Hippocampal modulation of sensorimotor processes. *Prog Neurobiol*, 70 (4), 319-345.

**Bast, T., Wilson, I. A., Witter, M. P., & Morris, R. G.** (2009). From rapid place learning to behavioral performance: a key role for the intermediate hippocampus. *PLoS Biol*, 7 (4), e1000089.

**Battaglia, F. P., Benchenane, K., Sirota, A., Pennartz, C. M. A., & Wiener, S. I.** (2011). The hippocampus: hub of brain network communication for memory. *Trends Cogn Sci*, 15 (7), 310-318.

**Batuev, A. S., Kursina, N. P., & Shutov, A. P.** (1990). Unit activity of the medial wall of the frontal cortex during delayed performance in rats. *Behav Brain Res*, 41 (2), 95-102.

**Benchenane, K., Peyrache, A., Khamassi, M., Tierney, P. L., Gioanni, Y., Battaglia, F. P., & Wiener, S. I.** (2010). Coherent theta oscillations and reorganization of spike timing in the hippocampal- prefrontal network upon learning. *Neuron*, 66 (6), 921-936.

**Berridge, K. C. and T. E. Robinson** (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev* 28(3): 309-69.

**Berridge, K. C. and T. E. Robinson** (2003). Parsing reward. *Trends Neurosci* 26(9): 507-13.

**Berridge, K. C.** (2004). Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiology & Behavior* 81(2): 179-209.

**Berridge, K. C. and J. Schulkin** (1989). Palatability shift of a salt-associated incentive during sodium depletion. *Q J Exp Psychol B* 41(2): 121-38.

**Berridge, K. C.** (2007). The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)* , 191 (3), 391-431.

**Bindra, D.** (1974). A motivational view of learning, performance, and behavior modification. *Psychol Rev* 81(3): 199-213.

**Bindra, D.** (1978). How adaptative behavior is produced: a perceptual-motivation alternative to response reinforcement. *Behavioural Brain Science* 1: 41-91.

**Birrell, J. M., & Brown, V. J.** (2000). Medial frontal cortex mediates perceptual attentional set shifting in the rat. *J Neurosci* , 20 (11), 4320-4324.

**Blair, H. T., & Sharp, P. E.** (1996). Visual and vestibular influences on head-direction cells in the anterior thalamus of the rat. *Behav Neurosci* , 110 (4), 643-660.

**Blodgett, H. C., & McCutchan, K.** (1947). Place versus response learning in the simple T-maze. *J Exp Psychol* , 37 (5), 412-422.

**Bokor, H., Csáki, A., Kocsis, K., & Kiss, J.** (2002). Cellular architecture of the nucleus reuniens thalami and its putative aspartatergic/glutamatergic projection to the hippocampus and medial septum in the rat. *Eur J Neurosci* , 16 (7), 1227-1239.

**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.

**Bolles, R.** (1972). Reinforcement, expectancy and learning. *Psychol Rev* 79(5): 394-409.

**Bolles, R.** (1980). Some functionalistic thoughts about regulation. Analysis of motivational processes. T. Toates and T. Halliday. New York, Academic Press: 63-75.

**Bostock, E., Muller, R. U., & Kubie, J. L.** (1991). Experience-dependent modifications of hippocampal place cell firing. *Hippocampus* , 1 (2), 193-205.

**Boulougouris V., Dalley J.W., Robbins T.W.** (2007) Effects of orbitofrontal, infralimbic and prelimbic cortical lesions on serial spatial reversal learning in the rat, *Behavioural Brain Research*, 179 (2007), pp. 219–228

**Breslin, P. A., T. L. Davidson and H. J. Grill** (1990). Conditioned reversal of reactions to normally avoided tastes. *Physiol Behav* **47**(3): 535-8.

**Brito, G. N., & Brito, L. S.** (1990). Septohippocampal system and the prelimbic sector of frontal cortex: a neuropsychological battery analysis in the rat. *Behav Brain Res*, **36** (1-2), 127-146.

**Browning P.G., Easton A., Buckley M.J., Gaffan D.** (2005) The role of prefrontal cortex in object-in-place learning in monkeys, *European Journal of Neuroscience*, **22**, pp. 3281–3291

**Brun, V. H., Leutgeb, S., Wu, H.-Q., Schwarcz, R., Witter, M. P., Moser, E. I., & Moser, M.-B.** (2008). Impaired spatial representation in CA1 after lesion of direct input from entorhinal cortex. *Neuron*, **57** (2), 290-302.

**Burton, B. G., Hok, V., Save, E., & Poucet, B.** (2009). Lesion of the ventral and intermediate hippocampus abolishes anticipatory activity in the medial prefrontal cortex of the rat. *Behav Brain Res*, **199** (2), 222-234.

**Burwell, R. D.** (2000). The parahippocampal region: corticocortical connectivity. *Ann N Y Acad Sci*, **911**, 25-42.

**Burwell, R. D., Witter, M. P., & Amaral, D. G.** (1995). Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: a review of the neuroanatomical literature and comparison with findings from the monkey brain. *Hippocampus*, **5** (5), 390-408.

**Buzsáki, G.** (2007) Rhythms of the brain. Oxford university press.

## -C-

**Cabanac, M.** (1979). Sensory pleasure. *Q Rev Biol* **54**(1): 1-29.

**Cabanac, M. et Lafrance L.** (1990). Postingestive alliesthesia: the rat tells the same story. *Physiol Behav* **47**(3): 539-43.

**Cannon, W.** (1932). The wisdom of the body. New York, W.W.Norton and Company.

**Cardinal, R. N., Parkinson, J. A., Hall, J., & Everitt, B. J.** (2002). Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev*, **26** (3), 321-352.

**Chudasama, Y., & Muir, J. L.** (2001). Visual attention in the rat: a role for the prelimbic cortex and thalamic nuclei? *Behav Neurosci*, *115* (2), 417-428.

**Chudasama, Y. & Robbins T.W.** (2003) Dissociable contributions of the orbitofrontal and infralimbic cortex to Pavlovian autoshaping and discrimination reversal learning: Further evidence for the functional heterogeneity of the rodent frontal cortex. *Journal of Neuroscience*, *23*, pp. 8771–8780

**Churchwell, J. C., & Kesner, R. P.** (2011). Hippocampal-prefrontal dynamics in spatial working memory: interactions and independent parallel processing. *Behav Brain Res*, *225* (2), 389-395.

**Collett, T. S.** (1987). The use of visual landmarks by gerbils: reaching a goal when landmarks are displaced. *J Comp Physiol A*, *160* (1), 109-113.

**Colombo, M., Fernandez, T., Nakamura, K., & Gross, C. G.** (1998). Functional differentiation along the anterior-posterior axis of the hippocampus in monkeys. *J Neurophysiol*, *80* (2), 1002-1005.

**Condé, F., Maire-Lepoivre, E., Audinat, E., & Crépel, F.** (1995). Afferent connections of the medial frontal cortex of the rat. II. Cortical and subcortical afferents. *J Comp Neurol*, *352* (4), 567-593.

**Cools R., Clark L., Owen A.M., Robbins T.W.** (2002) Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, *22*, pp. 4563–4567

**Corbit, L. H., & Balleine, B. W.** (2003). The role of prelimbic cortex in instrumental conditioning. *Behav Brain Res*, *146* (1-2), 145-157.

**Corbit, L. H., Muir, J. L., & Balleine, B. W.** (2003). Lesions of mediodorsal thalamus and anterior thalamic nuclei produce dissociable effects on instrumental conditioning in rats. *Eur J Neurosci*, *18* (5), 1286-1294.

**Cowen, S. L., & McNaughton, B. L.** (2007). Selective delay activity in the medial prefrontal cortex of the rat: contribution of sensorimotor information and contingency. *J Neurophysiol*, *98* (1), 303-316.

**Craig, W.** (1918). appetites and aversions as constituents of instincts. *Biol Bull* 34(2): 91-107.

**Crystal, S. R. and I. L. Bernstein** (1998). Infant salt preference and mother's morning sickness. *Appetite* 30(3): 297-307.

## -D-

**Dalley, J. W., Cardinal, R. N., & Robbins, T. W.** (2004). Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neurosci Biobehav Rev*, 28 (7), 771-784.

**Darwin C** (1873) Origin of certain insects. *Nature* 7:417–418.

**Day, J. J., & Carelli, R. M.** (2007). The nucleus accumbens and Pavlovian reward learning. *Neuroscientist*, 13 (2), 148-159.

**de Bruin, J. P., Sánchez-Santed, F., Heinsbroek, R. P., Donker, A., & Postmes, P.** (1994). A behavioural analysis of rats with damage to the medial prefrontal cortex using the Morris water maze: evidence for behavioural flexibility, but not for impaired spatial navigation. *Brain Res*, 652 (2), 323-333.

**de Saint Blanquat, P., Hok, V., Alvernhe, A., Save, E., & Poucet, B.** (2010). Tagging items in spatial working memory: a unit-recording study in the rat medial prefrontal cortex. *Behav Brain Res*, 209 (2), 267-273.

**DeCoteau, W. E., Thorn, C., Gibson, D. J., Courtemanche, R., Mitra, P., Kubota, Y., & Graybiel, A.M.** (2007). Learning-related coordination of striatal and hippocampal theta rhythms during acquisition of a procedural maze task. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104 (13), 5644-5649.

**Delamater, A. R., LoLordo V. M. & Berridge K. C.** (1986). Control of fluid palatability by exteroceptive Pavlovian signals. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 12(2): 143-52.

**Delatour, B., & Gisquet-Verrier, P.** (2000). Functional role of rat prelimbic-infralimbic cortices in spatial memory: evidence for their involvement in attention and behavioural flexibility. *Behav Brain Res*, 109 (1), 113-128.

**Delatour, B., & Gisquet-Verrier, P.** (2001). Involvement of the dorsal anterior cingulate cortex in temporal behavioral sequencing: subregional analysis of the medial prefrontal cortex in rat. *Behav Brain Res*, 126 (1-2), 105-114.

**Delatour, B., & Gisquet-Verrier, P.** (1999). Lesions of the prelimbic-infralimbic cortices in rats do not disrupt response selection processes but induce delay-dependent deficits: evidence for a role in working memory? *Behav Neurosci*, *113* (5), 941-955.

**Delatour, B., & Gisquet-Verrier, P.** (1996). Prelimbic cortex specific lesions disrupt delayed-variable response tasks in the rat. *Behav Neurosci*, *110* (6), 1282-1298.

**Delatour, B., & Witter, M. P.** (2002). Projections from the parahippocampal region to the prefrontal cortex in the rat: evidence of multiple pathways. *Eur J Neurosci*, *15* (8), 1400-1407.

**Di Chiara, G.** (1995). The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alcohol Depend*, *38* (2), 95-137.

**Di Pietro, N. C., Black, Y. D., Green-Jordan, K., Eichenbaum, H. B., & Kantak, K. M.** (2004). Complementary tasks to measure working memory in distinct prefrontal cortex subregions in rats. *Behav Neurosci*, *118* (5), 1042-1051.

**Dias R., Robbins T.W., Roberts A.C.** (1996) Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts, *Nature*, *380*, pp. 69-72

**Dias, R., & Aggleton, J. P.** (2000). Effects of selective excitotoxic prefrontal lesions on acquisition of nonmatching- and matching-to-place in the T-maze in the rat: differential involvement of the prelimbic-infralimbic and anterior cingulate cortices in providing behavioural flexibility. *Eur J Neurosci*, *12* (12), 4457-4466.

**Dias, R., & Honey, R. C.** (2002). Involvement of the rat medial prefrontal cortex in novelty detection. *Behav Neurosci*, *116* (3), 498-503.

**Dickinson, A. & B. W. Balleine** (2002). The role of learning in the operation of motivational systems. *Steven's handbook of experimental psychology: learning, motivation and emotion*. C. Gallistel. New York, Wiley: 497-534.

**Dolleman-Van der Weel, M. J., Lopes da Silva, F. H., & Witter, M. P.** (1997). Nucleus reuniens thalami modulates activity in hippocampal field CA1 through excitatory and inhibitory mechanisms. *J Neurosci*, *17* (14), 5640-5650.

**Dolorfo, C. L., & Amaral, D. G.** (1998). Entorhinal cortex of the rat: topographic organization of the cells of origin of the perforant

path projection to the dentate gyrus. *J Comp Neurol* , 398 (1), 25-48.

## -E-

**Ekstrom, A. D., Kahana, M. J., Caplan, J. B., Fields, T. A., Isham, E. A., Newman, E. L., & Fried, I.** (2003). Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature* , 425 (6954), 184-188.

**Epstein, A.** (1982). The physiology of thirst. Physiological mechanisms of motivation. D. W. Pfaff. New York, Springer-Verlag: 25-55.

**Etienne, A. S.** (1980). The orientation of the golden hamster to its nest-site after the elimination of various sensory cues. *Experientia* , 36 (9), 1048-1050.

**Etienne, A.S., Maurer, R., Berlie, J., Derivaz, V., Georgakopoulos, J., Griffin, A., & Rowe, T.** (1997) Testing the cooperation between dead reckoning (path integration) and external position cues. Proceedings of RIN97 (The 1997 Spring Conference of the Royal Institute of Navigation: "Orientation and Navigation -- Birds, Humans and Other Animals"). London: The Royal Institute of Navigation.

**Etienne, AS., Téroni, E., Hurni, C., Portenier, V., & Saucy, F** (1985) Short-distance homing in a small mammal: The role of exteroceptive cues and path integration. *Experientia*, 41, 122-125.

**Everitt, B. J., & Robbins, T. W.** (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* , 8 (11), 1481-1489.

## -F-

**Ferino, F., Thierry, A. M., & Glowinski, J.** (1987). Anatomical and electrophysiological evidence for a direct projection from Ammon's horn to the medial prefrontal cortex in the rat. *Exp Brain Res* , 65 (2), 421-426.

**Fitzsimons, T. J. and J. Le Magnen** (1969). Eating as a regulatory control of drinking in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 67(3): 273-83.

**Floresco S.B., Block A.E., & Tse M.T.L.** (2008) Inactivation of the medial prefrontal cortex of the rat impairs strategy set-shifting, but not reversal learning, using a novel, automated procedure, *Behavioural Brain Research*, 190, pp. 85–96

**Floresco, S. B., & Ghods-Sharifi, S.** (2007). Amygdala-prefrontal cortical circuitry regulates effort-based decision making. *Cereb Cortex*, 17 (2), 251-260.

**Floresco, S. B., Seamans, J. K., & Phillips, A. G.** (1997). Selective roles for hippocampal, prefrontal cortical, and ventral striatal circuits in radial-arm maze tasks with or without a delay. *J Neurosci*, 17 (5), 1880-1890.

**Florian, C., & Roullet, P.** (2004). Hippocampal CA3-region is crucial for acquisition and memory consolidation in Morris water maze task in mice. *Behav Brain Res*, 154 (2), 365-374.

**Frankland, P. W., & Bontempi, B.** (2005). The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci*, 6 (2), 119-130.

**Fuster, J. M.** (1993). Frontal lobes. *Curr Opin Neurobiol*, 3 (2), 160-165.

**Fyhn, M., Molden, S., Witter, M. P., Moser, E. I., & Moser, M.-B.** (2004). Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science*, 305 (5688), 1258-1264.

## -G-

**Gallistel, C.** (1978). Irrelevance of past pleasur. *Behavioural Brain Science* 1: 59-60.

**Gallistel CR** (1990) The organization of learning. Cambridge, MIT Press.

**Gemmell, C., Anderson, M., & O'Mara, S. M.** (2002). Deep layer prefrontal cortex unit discharge in a cue-controlled open-field environment in the freely-moving rat. *Behav Brain Res*, 133 (1), 1-10.

**Gisquet-Verrier, P., & Delatour, B.** (2006). The role of the rat prelimbic/infralimbic cortex in working memory: not involved in the short-term maintenance but in monitoring and processing functions. *Neuroscience*, 141 (2), 585-596.

**Goldman-Rakic, P. S.** (1996). The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human

mentation and the central executive. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 351 (1346), 1445-1453.

**Granon, S., & Poucet, B.** (1995). Medial prefrontal lesions in the rat and spatial navigation: evidence for impaired planning. *Behav Neurosci*, 109 (3), 474-484.

**Granon, S., Passetti, F., Thomas, K. L., Dalley, J. W., Everitt, B. J., & Robbins, T. W.** (2000). Enhanced and impaired attentional performance after infusion of D1 dopaminergic receptor agents into rat prefrontal cortex. *J Neurosci*, 20 (3), 1208-1215.

**Granon, S., Vidal, C., Thinus-Blanc, C., Changeux, J. P., & Poucet, B.** (1994). Working memory, response selection, and effortful processing in rats with medial prefrontal lesions. *Behav Neurosci*, 108 (5), 883-891.

**Groenewegen, H. J., & Berendse, H. W.** (1994). The specificity of the 'nonspecific' midline and intralaminar thalamic nuclei. *Trends Neurosci*, 17 (2), 52-57.

**Guzowski, J. F., Knierim, J. J., & Moser, E. I.** (2004). Ensemble dynamics of hippocampal regions CA3 and CA1. *Neuron*, 44 (4), 581-584.

## -H-

**Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M.-B., & Moser, E. I.** (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 436 (7052), 801-806.

**Halsband U., Passingham R.E.** (1985) Premotor cortex and the conditions for movement in monkeys (*Macaca mulatta*), *Behavioural Brain Research*, 18 (1985), pp. 269-276

**Halsband, U. & Freund H.J.** (1990) Premotor cortex and conditional motor learning in man *Brain*, 113, pp. 207-222

**Hannesson, D. K., Vacca, G., Howland, J. G., & Phillips, A. G.** (2004). Medial prefrontal cortex is involved in spatial temporal order memory but not spatial recognition memory in tests relying on spontaneous exploration in rats. *Behav Brain Res*, 153 (1), 273-285.

**Hargreaves, E. L., Rao, G., Lee, I., & Knierim, J. J.** (2005). Major dissociation between medial and lateral entorhinal input to dorsal hippocampus. *Science*, 308 (5729), 1792-1794.

**Hauber, W., & Sommer, S.** (2009). Prefrontostriatal circuitry regulates effort-related decision making. *Cereb Cortex* , 19 (10), 2240-2247.

**Hill, A. J.** (1978). First occurrence of hippocampal spatial firing in a new environment. *Exp Neurol* , 62 (2), 282-297.

**Hock, Jr, B.J., & Bunsey, M. D.** (1998). Differential effects of dorsal and ventral hippocampal lesions. *J Neurosci* , 18 (17), 7027-7032.

**Hok, V., Lenck-Santini, P.-P., Roux, S., Save, E., Muller, R. U., & Poucet, B.** (2007). Goal-related activity in hippocampal place cells. *J Neurosci* , 27 (3), 472-482.

**Hok, V., Save, E., Lenck-Santini, P. P., & Poucet, B.** (2005). Coding for spatial goals in the prelimbic/infralimbic area of the rat frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* , 102 (12), 4602-4607.

**Holland, P. C.** (1990). Event representation in Pavlovian conditioning: image and action. *Cognition* 37(1-2): 105-31.

**Hori, E., Tabuchi, E., Matsumura, N., Tamura, R., Eifuku, S., Endo, S., Nishijo, H. & Ono, T.** (2003). Representation of place by monkey hippocampal neurons in real and virtual translocation. *Hippocampus* , 13 (2), 190-196.

**Hornak J., O'Doherty J., Bramham J., Rolls E.T., Morris R.G., Bullock P.R. et al.** (2004) Reward-related reversal learning after surgical excisions in orbito-frontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans, *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16, pp. 463–478

**Hunter, W.** (1913) The delayed reaction in animals. Behavior Monographs.

**-I-**

**Ikemoto, S., & Panksepp, J.** (1999). The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Res Brain Res Rev* , 31 (1), 6-41.

**Ishizuka, N., Weber, J., & Amaral, D. G.** (1990). Organization of intrahippocampal projections originating from CA3 pyramidal cells in the rat. *J Comp Neurol* , 295 (4), 580-623.

**Ito, K., Nagano-Saito, A., Kato, T., Arahata, Y., Nakamura, A., Kawasumi, Y., Hatano, K., Abe, Y., Yamada, T., Kachi, T., & Brooks, D. J.** (2002). Striatal and extrastriatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia: a 6-[18F]fluoro-L-dopa PET study. *Brain*, *125* (Pt 6), 1358-1365.

**Izaki, Y., Takita, M., & Nomura, M.** (2000). Comparative induction of long-term depression between dorsal and ventral hippocampal CA1 in the anesthetized rat. *Neurosci Lett*, *294* (3), 171-174.

## -J-

**James, W.** (1890) Principles of psychology, Holt, New York.

**Jay, T. M., & Witter, M. P.** (1991). Distribution of hippocampal CA1 and subicular efferents in the prefrontal cortex of the rat studied by means of anterograde transport of Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *J Comp Neurol*, *313* (4), 574-586.

**Jay, T. M., Burette, F., & Laroche, S.** (1995). NMDA receptor-dependent long-term potentiation in the hippocampal afferent fibre system to the prefrontal cortex in the rat. *Eur J Neurosci*, *7* (2), 247-250.

**Jay, T. M., Glowinski, J., & Thierry, A. M.** (1989). Selectivity of the hippocampal projection to the prelimbic area of the prefrontal cortex in the rat. *Brain Res*, *505* (2), 337-340.

**Jeffery, K. J., & O'Keefe, J. M.** (1999). Learned interaction of visual and idiothetic cues in the control of place field orientation. *Exp Brain Res*, *127* (2), 151-161.

**Jones, M. W., & Wilson, M. A.** (2005). Theta rhythms coordinate hippocampal-prefrontal interactions in a spatial memory task. *PLoS Biol*, *3* (12), e402.

**Jung, M. W., Qin, Y., Lee, D., & Mook-Jung, I.** (2000). Relationship among discharges of neighboring neurons in the rat prefrontal cortex during spatial working memory tasks. *J Neurosci*, *20* (16), 6166-6172.

**Jung, M. W., Qin, Y., McNaughton, B. L., & Barnes, C. A.** (1998). Firing characteristics of deep layer neurons in prefrontal cortex in rats performing spatial working memory tasks. *Cereb Cortex*, *8* (5), 437-450.

**Jung, M. W., Wiener, S. I., & McNaughton, B. L.** (1994). Comparison of spatial firing characteristics of units in dorsal and ventral hippocampus of the rat. *J Neurosci*, *14* (12), 7347-7356.

## -K-

**Keith, J.R., & McVety, K.M.** (1988) Latent place learning in a novel environment and the influences of prior training in rats. *Psychobiology*, 16, 146-151.

**Kelley, A. E.** (2004). Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neurosci Biobehav Rev*, 27 (8), 765-776.

**Kentros, C., Hargreaves, E., Hawkins, R. D., Kandel, E. R., Shapiro, M., & Muller, R. V.** (1998). Abolition of long-term stability of new hippocampal place cell maps by NMDA receptor blockade. *Science*, 280 (5372), 2121-2126.

**Kesner, R. P., & Churchwell, J. C.** (2011). An analysis of rat prefrontal cortex in mediating executive function. *Neurobiol Learn Mem*, 96 (3), 417-431.

**Kesner, R. P., & Ragozzino, M. E.** (2003). The role of the prefrontal cortex in object-place learning: a test of the attribute specificity model. *Behav Brain Res*, 146 (1-2), 159-165.

**Killcross, S., & Coutureau, E.** (2003). Coordination of actions and habits in the medial prefrontal cortex of rats. *Cereb Cortex*, 13 (4), 400-408.

**Kim J., Ragozzino M.E.** (2005) The involvement of the orbitofrontal cortex in learning under changing task contingencies, *Neurobiology of Learning and Memory*, 83, pp. 125–133

**Kjelstrup, K. G., Tuvnes, F. A., Steffenach, H.-A., Murison, R., Moser, E. I., & Moser, M.-B.** (2002). Reduced fear expression after lesions of the ventral hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99 (16), 10825-10830.

**Konorski, J.** (1967). Integrative activity of the brain, University of Chicago Press.

**Koob, G. F. and M. Le Moal** (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 24(2): 97-129.

## -L-

**Laroche, S., Davis, S., & Jay, T. M.** (2000). Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses: dual roles in working memory and consolidation. *Hippocampus*, *10* (4), 438-446.

**Laroche, S., Jay, T. M., & Thierry, A. M.** (1990). Long-term potentiation in the prefrontal cortex following stimulation of the hippocampal CA1/subicular region. *Neurosci Lett*, *114* (2), 184-190.

**Lee, I., Rao, G., & Knierim, J. J.** (2004). A double dissociation between hippocampal subfields: differential time course of CA3 and CA1 place cells for processing changed environments. *Neuron*, *42* (5), 803-815.

**Lee, I., Yoganarasimha, D., Rao, G., & Knierim, J. J.** (2004). Comparison of population coherence of place cells in hippocampal subfields CA1 and CA3. *Nature*, *430* (6998), 456-459.

**Lee I., Solivan F.** (2008) The roles of the medial prefrontal cortex and hippocampus in a spatial paired-association task, *Learning and Memory*, *15*, pp. 357–367

**Lenck-Santini, P.-P., Rivard, B., Muller, R. U., & Poucet, B.** (2005). Study of CA1 place cell activity and exploratory behavior following spatial and nonspatial changes in the environment. *Hippocampus*, *15* (3), 356-369.

**Leutgeb, J. K., Leutgeb, S., Moser, M.-B., & Moser, E. I.** (2007). Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science*, *315* (5814), 961-966.

**Leutgeb, S., Leutgeb, J. K., Moser, M.-B., & Moser, E. I.** (2005). Place cells, spatial maps and the population code for memory. *Curr Opin Neurobiol*, *15* (6), 738-746.

**Lever, C., Wills, T., Cacucci, F., Burgess, N., & O'Keefe, J.** (2002). Long-term plasticity in hippocampal place-cell representation of environmental geometry. *Nature*, *416* (6876), 90-94.

**Levy, R., & Goldman-Rakic, P. S.** (1999). Association of storage and processing functions in the dorsolateral prefrontal cortex of the nonhuman primate. *J Neurosci*, *19* (12), 5149-5158.

## -M-

**McAlonan K., Brown V.J.** (2003) Orbital prefrontal cortex mediates reversal learning and not attentional set shifting in the rat, *Behavioural Brain Research*, 146, pp. 97–103

**McEwen, B. S.** (2000). Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 22(2): 108-24.

**McHugh, T. J., Jones, M. W., Quinn, J. J., Balthasar, N., Coppari, R., Elmquist, J. K., Lowell, B. B., Fanselow, M. S., Wilson, M. A. & Tonegawa, S.** (2007). Dentate gyrus NMDA receptors mediate rapid pattern separation in the hippocampal network. *Science* , 317 (5834), 94-99.

**McNaughton, B. L., Barnes, C. A., & O'Keefe, J.** (1983). The contributions of position, direction, and velocity to single unit activity in the hippocampus of freely-moving rats. *Exp Brain Res* , 52 (1), 41-49.

**McNaughton, B. L., Barnes, C. A., Gerrard, J. L., Gothard, K., Jung, M. W., Knierim, J. J., Kudrimoti, H., Qin, Y., Skaggs, W. E., Suster, M. & Weaver, K. L.** (1996). Deciphering the hippocampal polyglot: the hippocampus as a path integration system. *J Exp Biol* , 199 (Pt 1), 173-185.

**McNaughton, B. L., Battaglia, F. P., Jensen, O., Moser, E. I., & Moser, M.-B.** (2006). Path integration and the neural basis of the 'cognitive map'. *Nat Rev Neurosci* , 7 (8), 663-678.

**Meunier M., Bachevalier J., Mishkin M.** (1997) Effects of orbital frontal and anterior cingulate lesions on object and spatial memory in rhesus monkeys, *Neuropsychologia*, 35, pp. 999–1015

**Miller, L., Potegal, M., Abraham, L.** (1983) Vestibular involvement in a passive transport and return task. *Physiological Psychology*, 11, 1-10.

**Miniaci, M. C., Scotto, P., & Bures, J.** (1999). Place navigation in rats guided by a vestibular and kinesthetic orienting gradient. *Behav Neurosci* , 113 (6), 1115-1126.

**Mittelstaedt ML, Mittelstaedt, H.** (1982) Homing by path integration. In F. Papi & H. G. Wallraff (eds), *Avian Navigation*. Berlin: Springer Verlag.

**Mizumori, S. J. Y., Yeshenko, O., Gill, K. M., & Davis, D. M.** (2004). Parallel processing across neural systems: implications

for a multiple memory system hypothesis. *Neurobiol Learn Mem* , 82 (3), 278-298.

**Mobini, S., Body, S., Ho, M.-Y., Bradshaw, C. M., Szabadi, E., Deakin, J. F. W., & Anderson, I.M.** (2002). Effects of lesions of the orbitofrontal cortex on sensitivity to delayed and probabilistic reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* , 160 (3), 290-298.

**Mogenson, G. J., & Yang, C. R.** (1991). The contribution of basal forebrain to limbic-motor integration and the mediation of motivation to action. *Adv Exp Med Biol* , 295, 267-290.

**Moghaddam, M., & Bures, J.** (1996). Contribution of egocentric spatial memory to place navigation of rats in the Morris water maze. *Behav Brain Res* , 78 (2), 121-129.

**Morris, R.G.M.** (1981) Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*, 12, 239-260.

**Moser, M. B., & Moser, E. I.** (1998). Distributed encoding and retrieval of spatial memory in the hippocampus. *J Neurosci* , 18 (18), 7535-7542.

**Moser, M. B., & Moser, E. I.** (1998). Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus* , 8 (6), 608-619.

**Moussa, R., Poucet, B., Amalric, M., & Sargolini, F.** (2011). Contributions of dorsal striatal subregions to spatial alternation behavior. *Learn Mem* , 18 (7), 444-451.

**Mulder, A. B., Shibata, R., Trullier, O., & Wiener, S. I.** (2005). Spatially selective reward site responses in tonically active neurons of the nucleus accumbens in behaving rats. *Exp Brain Res* , 163 (1), 32-43.

**Müller, M., & Wehner, R.** (1988). Path integration in desert ants, *Cataglyphis fortis*. *Proc Natl Acad Sci U S A* , 85 (14), 5287-5290.

**Muller, R. U., & Kubie, J. L.** (1987). The effects of changes in the environment on the spatial firing of hippocampal complex-spike cells. *J Neurosci* , 7 (7), 1951-1968.

**Muller, R. U., Bostock, E., Taube, J. S., & Kubie, J. L.** (1994). On the directional firing properties of hippocampal place cells. *J Neurosci* , 14 (12), 7235-7251.

**Muller, R. U., Kubie, J. L., & Ranck, Jr. JB.** (1987). Spatial firing patterns of hippocampal complex-spike cells in a fixed environment. *J Neurosci* , 7 (7), 1935-1950.

**Murphy, J.J.** (1873) Instinct: a mechanical analogy. *Nature* 7:483.

**Myers, K. P. & Hall W. G.** (1998). Evidence that oral and nutrient reinforcers differentially condition appetitive and consummatory responses to flavors. *Physiol Behav* 64(4): 493-500.

## -N-

**Naber, P. A., & Witter, M. P.** (1998). Subicular efferents are organized mostly as parallel projections: a double-labeling, retrograde-tracing study in the rat. *J Comp Neurol* , 393 (3), 284-297.

**Nakashiba, T., Young, J. Z., McHugh, T. J., Buhl, D. L., & Tonegawa, S.** (2008). Transgenic inhibition of synaptic transmission reveals role of CA3 output in hippocampal learning. *Science* , 319 (5867), 1260-1264.

**Nakazawa, K., McHugh, T. J., Wilson, M. A., & Tonegawa, S.** (2004). NMDA receptors, place cells and hippocampal spatial memory. *Nat Rev Neurosci* , 5 (5), 361-372.

**Nicola, S. M.** (2007). The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit. *Psychopharmacology (Berl)* , 191 (3), 521-550.

## -O-

**O'Doherty J., Kringelbach M.L., Rolls E.T., Hornak J., Andrews C.** (2001) Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex, *Nature Neuroscience*, 4, pp. 95-102

**O'Keefe, J.** (1976). Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp Neurol* , 51 (1), 78-109.

**O'Keefe, J., & Conway, D. H.** (1978). Hippocampal place units in the freely moving rat: why they fire where they fire. *Exp Brain Res* , 31 (4), 573-590.

**O'Keefe, J., & Dostrovsky, J.** (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res* , 34 (1), 171-175.

**O'Keefe, J., & Speakman, A.** (1987). Single unit activity in the rat hippocampus during a spatial memory task. *Exp Brain Res* , 68 (1), 1-27.

**O'Keefe J. & Nadel L.** (1978) *Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford: Clarendon.

**Olton, D.S., & Samuelson, R.J.** (1976) Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 2, 97-116.

**Owen, A. M.** (1997). Cognitive planning in humans: neuropsychological, neuroanatomical and neuropharmacological perspectives. *Prog Neurobiol*, 53 (4), 431-450.

## -P-

**Packard, M. G., & McGaugh, J. L.** (1996). Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiol Learn Mem*, 65 (1), 65-72.

**Papathodoropoulos, C., & Kostopoulos, G.** (2000). Decreased ability of rat temporal hippocampal CA1 region to produce long-term potentiation. *Neurosci Lett*, 279 (3), 177-180.

**Passingham R.E., Myers C., Rawlins N., Lightfoot V., Fearn S.** (1988) Premotor cortex in the rat, *Behavioral Neuroscience*, 102, pp. 101-109

**Pennartz, C. M. A., Lee, E., Verheul, J., Lipa, P., Barnes, C. A., & McNaughton, B. L.** (2004). The ventral striatum in off-line processing: ensemble reactivation during sleep and modulation by hippocampal ripples. *J Neurosci*, 24 (29), 6446-6456.

**Perrault, C.** (1697). *Histoires ou contes du temps passé, avec des moralités : Contes de ma mère l'Oye, Le petit Poucet.*

**Petrides M.** (1982) Motor conditional associative learning after selective prefrontal lesions in the monkey, *Behavioural Brain Research*, 5, pp. 407-413

**Petrides M.** (1985a) Deficits in nonspatial conditional associative learning after periarculate lesions in the monkey, *Behavioural Brain Research*, 16, pp. 95-101

**Petrides, M.** (1996). Specialized systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 351 (1346), 1455-61; discussion 1461-2.

**Petrides M.** (1997) Visuo-motor conditional associative learning after frontal and temporal lesions in the human brain, *Neuropsychologia*, 35, pp. 989-997

**Petrovich, G. D., Canteras, N. S., & Swanson, L. W.** (2001). Combinatorial amygdalar inputs to hippocampal domains and hypothalamic behavior systems. *Brain Res Brain Res Rev* , 38 (1-2), 247-289.

**Peyrache, A., Khamassi, M., Benchenane, K., Wiener, S. I., & Battaglia, F. P.** (2009). Replay of rule-learning related neural patterns in the prefrontal cortex during sleep. *Nat Neurosci* , 12 (7), 919-926.

**Potegal, M.** (1982) Vestibular and neostriatal contributions to spatial orientation. In M.Potegal (ed.): *Spatial abilities: Development and physiological foundations*. New-York: Academic Press, p361.

**Poucet, B.** (1997). Searching for spatial unit firing in the prelimbic area of the rat medial prefrontal cortex. *Behav Brain Res* , 84 (1-2), 151-159.

**Poucet, B., Lenck-Santini, P. P., Hok, V., Save, E., Banquet, J. P., Gaussier, P., & Muller, R.U.** (2004). Spatial navigation and hippocampal place cell firing: the problem of goal encoding. *Rev Neurosci* , 15 (2), 89-107.

**Poucet, B., Save, E., & Lenck-Santini, P. P.** (2000). Sensory and memory properties of hippocampal place cells. *Rev Neurosci* , 11 (2-3), 95-111.

**Pratt, W. E., & Mizumori, S. J.** (2001). Neurons in rat medial prefrontal cortex show anticipatory rate changes to predictable differential rewards in a spatial memory task. *Behav Brain Res* , 123 (2), 165-183.

## -Q-

**Quirk, G. J., Muller, R. U., & Kubie, J. L.** (1990). The firing of hippocampal place cells in the dark depends on the rat's recent experience. *J Neurosci* , 10 (6), 2008-2017.

## -R-

**Ragozzino, M. E., Adams, S., & Kesner, R. P.** (1998). Differential involvement of the dorsal anterior cingulate and prelimbic-infralimbic areas of the rodent prefrontal cortex in spatial working memory. *Behav Neurosci*, *112* (2), 293-303.

**Ragozzino, M. E., Detrick, S., & Kesner, R. P.** (1999). Involvement of the prelimbic-infralimbic areas of the rodent prefrontal cortex in behavioral flexibility for place and response learning. *J Neurosci*, *19* (11), 4585-4594.

**Ragozzino M.E., Kesner R.P.** (1999b) The role of the agranular insular cortex in working memory for food reward value and allocentric space in rats, *Behavioural Brain Research*, *98*, pp. 103–112

**Ragozzino, M. E., Detrick, S., & Kesner, R. P.** (2002). The effects of prelimbic and infralimbic lesions on working memory for visual objects in rats. *Neurobiol Learn Mem*, *77* (1), 29-43.

**Ragozzino, M. E., Wilcox, C., Raso, M., & Kesner, R. P.** (1999). Involvement of rodent prefrontal cortex subregions in strategy switching. *Behav Neurosci*, *113* (1), 32-41.

**Ragozzino M.E., Kim J., Hassert D., Minniti N., Kiang C.** (2003) The contribution of the rat prelimbic-infralimbic areas to different forms of task switching, *Behavioral Neuroscience*, *117*, pp. 1054–1065

**Ranck Jr, J. B.** (1973). Studies on single neurons in dorsal hippocampal formation and septum in unrestrained rats. I. Behavioral correlates and firing repertoires. *Exp Neurol*, *41* (2), 461-531.

**Rich E.L., Shapiro M.L.** (2007) Prelimbic/infralimbic inactivation impairs memory for multiple task switches, but not flexible selection of familiar tasks, *Journal of Neuroscience*, *27*, pp. 4747–4755

**Risold, P. Y., & Swanson, L. W.** (1997). Connections of the rat lateral septal complex. *Brain Res Brain Res Rev*, *24* (2-3), 115-195.

**Risold, P. Y., & Swanson, L. W.** (1996). Structural evidence for functional domains in the rat hippocampus. *Science*, *272* (5267), 1484-1486.

**Ritchie, B. F.** (1948). Studies in spatial learning; place orientation and direction orientation. *J Exp Psychol*, *38* (6), 659-669.

**Robinson, T. E. & Berridge K. C.** (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 18(3): 247-91.

**Roesch, M. R., Taylor, A. R., & Schoenbaum, G.** (2006). Encoding of time-discounted rewards in orbitofrontal cortex is independent of value representation. *Neuron* , 51 (4), 509-520.

**Rolls, E. T.** (1999). Spatial view cells and the representation of place in the primate hippocampus. *Hippocampus* , 9 (4), 467-480.

**Rolls E.T., Baylis L.L.** (1994) Gustatory, olfactory, and visual convergence within the primate orbitofrontal cortex, *Journal of Neuroscience*, 14, pp. 5437–5452

**Rose, J. E., & Woolsey, C. N.** (1948). The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* , 27 (1 vol.), 210-232.

**Rossier, J., Kaminsky, Y., Schenk, F., & Bures, J.** (2000). The place preference task: a new tool for studying the relation between behavior and place cell activity in rats. *Behav Neurosci* , 114 (2), 273-284.

**Rotenberg, A., & Muller, R. U.** (1997). Variable place-cell coupling to a continuously viewed stimulus: evidence that the hippocampus acts as a perceptual system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* , 352 (1360), 1505-1513.

**Roulet, P., Sargolini, F., Oliverio, A., & Mele, A.** (2001). NMDA and AMPA antagonist infusions into the ventral striatum impair different steps of spatial information processing in a nonassociative task in mice. *J Neurosci* , 21 (6), 2143-2149.

**Rudebeck, P. H., Walton, M. E., Smyth, A. N., Bannerman, D. M., & Rushworth, M. F. S.** (2006). Separate neural pathways process different decision costs. *Nat Neurosci* , 9 (9), 1161-1168.

**Ruth, R. E., Collier, T. J., & Routtenberg, A.** (1988). Topographical relationship between the entorhinal cortex and the septotemporal axis of the dentate gyrus in rats: II. Cells projecting from lateral entorhinal subdivisions. *J Comp Neurol* , 270 (4), 506-516.

**Rygula R., Walker S.C., Clarke H.F., Robbins T.W., Roberts A.C.** (2010) Differential contributions of the primate ventrolateral prefrontal and orbitofrontal cortex to serial reversal learning, *Journal of Neuroscience*, 30, pp. 14552–14559

## -S-

**Salamone, J. D. & M. Correa** (2002). Motivational views of reinforcement: implications for understanding the behavioral functions of nucleus accumbens dopamine. *Behavioural Brain Research* 137(1-2): 3-25.

**St. Laurent M., Petrides M., Sziklas V.** (2009) Does the cingulate cortex contribute to spatial conditional associative learning in the rat? *Hippocampus*, 19, pp. 612–622

**St Onge, J. R., & Floresco, S. B.** (2010). Prefrontal cortical contribution to risk-based decision making. *Cereb Cortex*, 20 (8), 1816-1828.

**Sakurai, Y., & Sugimoto, S.** (1986). Multiple unit activity of prefrontal cortex and dorsomedial thalamus during delayed go/no-go alternation in the rat. *Behav Brain Res*, 20 (3), 295-301.

**Sargolini, F., Florian, C., Oliverio, A., Mele, A., & Roullet, P.** (2003). Differential involvement of NMDA and AMPA receptors within the nucleus accumbens in consolidation of information necessary for place navigation and guidance strategy of mice. *Learn Mem*, 10 (4), 285-292.

**Sargolini, F., Fyhn, M., Hafting, T., McNaughton, B. L., Witter, M. P., Moser, M.-B., & Moser, E. I.** (2006). Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorhinal cortex. *Science*, 312 (5774), 758-762.

**Sargolini, F., Roullet, P., Oliverio, A., & Mele, A.** (1999). Effects of lesions to the glutamatergic afferents to the nucleus accumbens in the modulation of reactivity to spatial and non-spatial novelty in mice. *Neuroscience*, 93 (3), 855-867.

**Save, E., Cressant, A., Thinus-Blanc, C., & Poucet, B.** (1998). Spatial firing of hippocampal place cells in blind rats. *J Neurosci*, 18 (5), 1818-1826.

**Save, E., Nerad, L., & Poucet, B.** (2000). Contribution of multiple sensory information to place field stability in hippocampal place cells. *Hippocampus*, 10 (1), 64-76.

**Scharfman, H. E., Witter, M. P., & Schwarcz, R.** (2000). The parahippocampal region. Implications for neurological and psychiatric diseases. Introduction. *Ann N Y Acad Sci*, 911, ix--xiii.

**Schoenbaum G., Nugent S.L., Saddoris M.L., Setlow B.** (2002) Orbitofrontal lesions in rats impair reversal but not acquisition of go, no-go odor discrimination, *NeuroReport*, 13, pp. 885–890

**Schoenbaum G., Chiba A.A., Gallagher M.** (1999) Neural encoding in orbitofrontal cortex and basolateral amygdala during olfactory discrimination learning, *Journal of Neuroscience*, 19, pp. 1876–1884

**Schulkin, J., McEwen B. S. & Gold P. W.** (1994). Allostasis, amygdala, and anticipatory angst. *Neurosci Biobehav Rev* 18(3): 385-96.

**Schulkin, J.** (2003). Allostasis: a neural behavioral perspective. *Horm Behav* 43(1):21-7; discussion 28-30.

**Seamans, J. K., Floresco, S. B., & Phillips, A. G.** (1995). Functional differences between the prelimbic and anterior cingulate regions of the rat prefrontal cortex. *Behav Neurosci*, 109 (6), 1063-1073.

**Setlow, B., & McGaugh, J. L.** (1999). Involvement of the posteroventral caudate-putamen in memory consolidation in the Morris water maze. *Neurobiol Learn Mem*, 71 (2), 240-247.

**Sharp, P. E., Blair, H. T., Etkin, D., & Tzanetos, D. B.** (1995). Influences of vestibular and visual motion information on the spatial firing patterns of hippocampal place cells. *J Neurosci*, 15 (1 Pt 1), 173-189.

**Sharp, P. E., Blair, H. T., Etkin, D., & Tzanetos, D. B.** (1995). Influences of vestibular and visual motion information on the spatial firing patterns of hippocampal place cells. *J Neurosci*, 15 (1 Pt 1), 173-189.

**Siapas, A. G., Lubenov, E. V., & Wilson, M. A.** (2005). Prefrontal phase locking to hippocampal theta oscillations. *Neuron*, 46 (1), 141-151.

**Small D.M., Zald D.H., Jones-Gotman M., Zatorre R.J., Pardo J.V., Frey S. et al.**(1999) Human cortical gustatory areas: A review of functional neuroimaging data, *NeuroReport*, 10, pp. 7–14

**Squire, L. R., & Alvarez, P.** (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Curr Opin Neurobiol*, 5 (2), 169-177.

**Srinivasan, M. V., Zhang, S., Altwein, M., & Tautz, J.** (2000). Honeybee navigation: nature and calibration of the "odometer". *Science*, 287 (5454), 851-853.

**Sterling, P. & J. Eyer** (1988). Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. Handbook of life stress, cognition and health. S. Fisher. New York, Wiley: 750.

**Swanson, L. W.** (1981). A direct projection from Ammon's horn to prefrontal cortex in the rat. *Brain Res*, 217 (1), 150-154.

## -T-

**Taepavarapruk, P., Howland, J. G., Ahn, S., & Phillips, A. G.** (2008). Neural circuits engaged in ventral hippocampal modulation of dopamine function in medial prefrontal cortex and ventral striatum. *Brain Struct Funct*, 213 (1-2), 183-195.

**Taube, J. S., Muller, R. U., & Ranck Jr, JB.** (1990). Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *J Neurosci*, 10 (2), 420-435.

**Taube, J. S., Muller, R. U., & Ranck Jr, JB.** (1990). Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. II. Effects of environmental manipulations. *J Neurosci*, 10 (2), 436-447.

**Taylor, C. L., Latimer, M. P., & Winn, P.** (2003). Impaired delayed spatial win-shift behaviour on the eight arm radial maze following excitotoxic lesions of the medial prefrontal cortex in the rat. *Behav Brain Res*, 147 (1-2), 107-114.

**Teitelbaum, P.** (1966). The use of operant methods in the assessment and control of motivational states. Operant behavior: areas of research and application. H. WK. New York, Appleton-Century-Crofts: 565-608.

**Thierry, A. M., Gioanni, Y., Dégénétais, E., & Glowinski, J.** (2000). Hippocampo-prefrontal cortex pathway: anatomical and electrophysiological characteristics. *Hippocampus*, 10 (4), 411-419.

**Thompson, L. T., & Best, P. J.** (1990). Long-term stability of the place-field activity of single units recorded from the dorsal hippocampus of freely behaving rats. *Brain Res*, 509 (2), 299-308.

**Toates, F.** (1986). Motivational systems. Cambridge (MA), Cambridge Univ. Press.

**Tolman, E. C.** (1948). Cognitive maps in rats and men. *Psychol Rev*, 55 (4), 189-208.

**Tolman, E.C., & Honzik, C.H.** (1930) "Insight" in rats. University of California, Publications in Psychology, 4, 215-232.

**Tolman, E. C., Ritchie, B. F., & Kalish, D.** (1946). Studies in spatial learning: Orientation and the short-cut. *J Exp Psychol*, 36, 13-24.

**Tort, A.B., Kramer, M.A., Thorn, C., Gibson, D.J., Kubota, Y., Graybiel, A.M., & Kopell, N.J.** (2008) Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105 (51)20517-20522.

**Tran-Tu-Yen, D.A.S., Marchand, A.R., Pape, J-M., & Di Scala, G.** (2009). Transient role of the rat prelimbic cortex in goal-directed behaviour. *Europ J Neurosci*, 30, 464-471.

## -U-

**Uylings, H. B., Groenewegen, H. J., & Kolb, B.** (2003). Do rats have a prefrontal cortex? *Behav Brain Res*, 146 (1-2), 3-17.

**Uylings, H. B., & van Eden, C. G.** (1990). Qualitative and quantitative comparison of the prefrontal cortex in rat and in primates, including humans. *Prog Brain Res*, 85, 31-62.

## -V-

**Van der Meer, M. A. A., & Redish, A. D.** (2009). Covert Expectation-of-Reward in Rat Ventral Striatum at Decision Points. *Front Integr Neurosci*, 3, 1.

**van Duuren, E., van der Plasse, G., Lankelma, Ruud N. J. M. A., Feenstra, M. G. P. & Pennartz, C. M. A.** (2009). Single-cell and population coding of expected reward probability in the orbitofrontal cortex of the rat. *J Neurosci*, 29 (28), 8965-8976.

**van Groen, T., Miettinen, P., & Kadish, I.** (2003). The entorhinal cortex of the mouse: organization of the projection to the hippocampal formation. *Hippocampus*, 13 (1), 133-149.

**Vann, S. D., Brown, M. W., Erichsen, J. T., & Aggleton, J. P.** (2000). Fos imaging reveals differential patterns of hippocampal and parahippocampal subfield activation in rats in response to different spatial memory tests. *J Neurosci*, 20 (7), 2711-2718.

**Vertes, R. P.** (2002). Analysis of projections from the medial prefrontal cortex to the thalamus in the rat, with emphasis on nucleus reuniens. *J Comp Neurol* , 442 (2), 163-187.

**Vertes, R. P.** (2004). Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse* , 51 (1), 32-58.

**Vertes, R. P.** (2006). Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat. *Neuroscience* , 142 (1), 1-20.

**Verwer, R. W., Meijer, R. J., van Uum, H. F., & Witter, M. P.** (1997). Collateral projections from the rat hippocampal formation to the lateral and medial prefrontal cortex. *Hippocampus* , 7 (4), 397-402.

**Voorn, P., Vanderschuren, L. J. M. J., Groenewegen, H. J., Robbins, T. W., & Pennartz, C. M. A.** (2004). Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. *Trends Neurosci* , 27 (8), 468-474.

## -W-

**Weingarten, H. P.** (1983). Conditioned cues elicit feeding in sated rats: a role for learning in meal initiation. *Science* 220(4595): 431-3.

**Whishaw, I. Q.** (1985). Formation of a place learning-set by the rat: a new paradigm for neurobehavioral studies. *Physiol Behav* , 35 (1), 139-143.

**Whishaw I.A., Tomie J., Kolb B.** (1992) Ventrolateral prefrontal cortex lesions in rats impair the acquisition and retention of a tactile-olfactory configural task, *Behavioral Neuroscience*, 106, pp. 597-603

**Whishaw, I. Q., & Tomie, J.** (1997). Piloting and dead reckoning dissociated by fimbria-fornix lesions in a rat food carrying task. *Behav Brain Res* , 89 (1-2), 87-97.

**Wiener, S. I.** (1996). Spatial, behavioral and sensory correlates of hippocampal CA1 complex spike cell activity: implications for information processing functions. *Prog Neurobiol* , 49 (4), 335-361.

**Wiener, S. I., Paul, C. A., & Eichenbaum, H.** (1989). Spatial and behavioral correlates of hippocampal neuronal activity. *J Neurosci* , 9 (8), 2737-2763.

**Wise S.P., Murray E.A., Gerfen C.R.** (1996) The frontal cortex-basal ganglia system in primates, *Critical Reviews in Neurobiology*, 103, pp. 317–356

**Wilson, M. A., & McNaughton, B. L.** (1993). Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science*, 261 (5124), 1055-1058.

**Witter, M.P., Amaral, D.G.** (2004) Hippocampal formation. In: Paxinos GT (ed) *The Rat Nervous System*. Academic Press, San Diego, CA, third edition, pp 635–704.

**Witter, M. P., Groenewegen, H. J., Lopes da Silva, F. H., & Lohman, A. H.** (1989). Functional organization of the extrinsic and intrinsic circuitry of the parahippocampal region. *Prog Neurobiol*, 33 (3), 161-253.

**Wood ER, Dudchenko PA, Robitsek RJ, Eichenbaum H.** (2000) Hippocampal neurons encode information about different types of memory episodes occurring in the same location. *Neuron*. Sep;27(3):623-33.

**Woodworth, R.** (1918). *Dynamic Psychology*. New York, Columbia University Press.

**Wouterlood, F. G., van Haften, T., Eijkhoudt, M., Baks-Te-Bulte, L., Goede, P. H., & Witter, M. P.** (2004). Input from the presubiculum to dendrites of layer-V neurons of the medial entorhinal cortex of the rat. *Brain Res*, 1013 (1), 1-12.

## -Y-

**Yin, H. H., Knowlton, B. J., & Balleine, B. W.** (2005). Blockade of NMDA receptors in the dorsomedial striatum prevents action-outcome learning in instrumental conditioning. *Eur J Neurosci*, 22 (2), 505-512.

**Yin, H. H., Knowlton, B. J., & Balleine, B. W.** (2004). Lesions of dorsolateral striatum preserve outcome expectancy but disrupt habit formation in instrumental learning. *Eur J Neurosci*, 19 (1), 181-189.

**Yin, H. H., Ostlund, S. B., Knowlton, B. J., & Balleine, B. W.** (2005). The role of the dorsomedial striatum in instrumental conditioning. *Eur J Neurosci*, 22 (2), 513-523.



# **Table des abréviations**

---

**A** : amygdale  
**ab** : faisceau angulaire  
**AC** : cortex cingulaire antérieure  
**Acd** : cortex cingulaire antérieur  
**AI** : cortex insulaire agranulaire  
**AId** : cortex insulaire agranulaire dorsal  
**AID** : cortex insulaire agranulaire dorsal  
**AIV** : cortex insulaire agranulaire ventral  
**AIV** : cortex insulaire agranulaire ventral  
**AOM** : noyaux olfactifs antérieurs médians  
**AOV** : noyaux olfactifs antérieurs ventraux  
**CA1** : champ ammonique 1 de l'hippocampe  
**CA2** : champ ammonique 2 de l'hippocampe  
**CA3** : champ ammonique 3 de l'hippocampe  
**cc** : corps calleux  
**CE (ou EC)** : cortex entorhinal  
**Cg2** : aire 2 du cortex cingulaire  
**CP** : complexe caudé-putamen (striatum)  
**DG** : gyrus denté  
**dIPFC** : cortex préfrontal dorsolatéral  
**fi** : fimbria  
**fm** : fibres moussues  
**gc** : cellules granulaires  
**gcc** : genu du corps calleux  
**GL** : couche granulaire du gyrus denté  
**GP** : globus pallidus  
**HPC** : hippocampe  
**IL** : cortex infralimbique  
**LEA** : cortex entorhinal latéral  
**LEC (ou CEL)** : cortex entorhinal latéral  
**LO** : cortex orbito-latéral  
**M1** : aire motrice primaire  
**MD** : noyau dorsomédian du thalamus  
**MDc** : région centrale du noyau dorsomédian du thalamus  
**MDI** : région latérale du noyau dorsomédian du thalamus  
**MDm** : région médiane du noyau dorsomédian du thalamus  
**MEA** : cortex entorhinal médian

**MEC** : cortex entorhinal médian  
**ML** : couche moléculaire du gyrus denté  
**MO** : cortex orbito-médian  
**mPFC** : cortex préfrontal médian  
**OB** : bulbes olfactifs  
**OT** : tubercules olfactifs  
**PaS** : parasubiculum  
**pcl** : couche de cellules pyramidales  
**PER** : cortex périrhinal  
**PFC** : cortex préfrontal  
**PL** : cortex prélimbique  
**PLd** : région dorsale du cortex prélimbique  
**PLv** : région ventral du cortex prélimbique  
**PoDG** : couche polymorphique du gyrus denté  
**POR** : cortex postrhinal  
**pp** : voie perforante  
**PrCm (ou PrC)** : cortex précentral médian  
**PrS** : présubiculum  
**PV** : noyau paraventriculaire du thalamus  
**RE** : nucleus reuniens  
**Sch** : collatérale de Schaffer  
**SDM** : striatum dorsomédian  
**sl** : stratum lucidum  
**sl-m** : stratum lacunosum-moleculare  
**so** : stratum oriens  
**sr** : stratum radiatum  
**Sub (ou S)** : subiculum  
**SV** : striatum ventral  
**VLO** : cortex orbito-ventro-latéral  
**VO** : cortex orbito-ventral  
**VP** : pallidum ventral  
**VP** : pallidum ventral

---



---