

UNIVERSITE LOUIS PASTEUR STRASBOURG I

THESE

Présentée pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg
Spécialité : Neurosciences

par

Julie KOENIG

**Implication des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian
dans la mémoire spatiale chez le Rat**

Soutenue le 30 novembre 2007 devant la Commission d'Examen suivante :

Lilianne Manning

Pascale Gisquet-Verrier

François Dauphin

Jean Christophe Cassel

Rapporteur interne

Rapporteur externe

Rapporteur externe

Directeur de Thèse

Merci.

Je remercie d'abord le Professeur Bruno Will de m'avoir accueillie à mes débuts au LN2C. L'aventure commença ici pour se poursuivre au sein du LINC, et elle fut riche en émotions et découvertes aussi bien scientifiques qu'humaines.

Un grand merci à Lilianne Manning, Pascale Gisquet-Verrier et François Dauphin pour me faire l'honneur d'étudier et de juger ce travail. Je vous adresse ici mes remerciements les plus sincères et je vous prie de vouloir accepter le témoignage de mon profond respect.

Merci à Christian Kelche pour m'avoir donné la chance de m'exprimer et de m'épanouir dans son équipe à mes débuts au LN2C. Je n'oublierai pas son empathie et ses encouragements.

Un grand merci à Jean-Christophe Cassel, mon directeur de thèse. Il m'a fait confiance et il a su me guider avec une grande rigueur scientifique, mais aussi avec un humour, presque aussi cynique que le mien, qui m'a rendu la tâche bien agréable. Il a aussi beaucoup contribué à éveiller, voire réveiller parfois, l'étincelle passionnelle pour la tâche, chose fondamentale pour moi. Ce fut un grand plaisir de travailler à tes côtés dans un esprit de respect mutuel et de stimulation intellectuelle perpétuelle !

Merci à Brigitte Cosquer pour son aide technique si précieuse, pour sa gentillesse aussi, sa bonne humeur et sa disponibilité, qui m'ont été d'un très grand recours tout au long de ce travail.

Merci à Céline Riegert avec qui j'ai cheminé tout au long de ma thèse. Ton amitié, ta bonne humeur, ton soutien, ta compréhension, tes conseils scientifiques et non scientifiques m'ont beaucoup aidée dans la vie scientifique comme dans l'autre.

Merci à Anelise Lazaris pour son savoir-faire scientifique qui m'a été d'un grand recours lors des innombrables instillations intra-cérébrales que j'ai faites de faire au cours de ce travail de thèse.

Merci à Alexandra Barbelivien et Monique Majchrzak qui m'ont initiée aux joies de l'enseignement, choix que je n'ai jamais regretté. Vos conseils et votre disponibilité m'ont beaucoup aidée dans ce parcours, merci.

Merci à Anne Pereira pour ses précieux conseils au cours de la relecture de ce travail.

Merci à tous mes collègues de laboratoire, chercheurs, techniciens, étudiants. Je ne pourrai pas oublier votre bonne humeur, vos conseils avisés, votre soutien. Merci à Alexandre Seillier, David Luck, Anne Botzung, Sami Benhamida, Hayat Harati, Céline Clément, Hélène Jeltsch, Alexandra Bour, Chantal Mathis, Christophe Muller, Joelle Lopez, Olivier Bildstein, Karine Herbeaux, Rodrigue Galani, Elise Vogel, Pierre Henri Moreau, Philippe Oberlin.

Merci aussi aux étudiants qui m'ont aidée dans certaines expériences de cette thèse : Emeline Umbrecht-Jenck, Sophie Steiner, Michael Henrique et Marco Carvalho.

Ce fut un plaisir de travailler dans cette ambiance de respect, de tolérance, d'entraide et de sourires. Je n'oublierai pas la chance que j'ai eu de vous rencontrer et de travailler à vos côtés.

Place maintenant à mon univers hors labo, aussi stimulant et indispensable que ma chère Science :

Un grand merci à mes parents. Votre soutien a été fondamental et réconfortant. Nos chemins ont su se recroiser et j'en suis très heureuse et soulagée. Vous m'avez toujours fait confiance et vous avez toujours été là pour moi. Merci pour tout.

Merci à mes deux frères, Bertrand et Jérôme. Il y a des liens qui sont au-delà de tout et je suis très heureuse de vous avoir tous les deux à mes côtés. Bertrand, sache que l'admiration est réciproque et que tu as su être fidèle au dilettantisme et au caractère entier propre à notre famille, et j'en suis très fière. Quant à toi Jérôme, même à 10000 kilomètres, je n'oublie pas à quel point tu as contribué à exprimer mes premières passions, musicales, qui en ont engendré tellement d'autres ! merci !

Un grand merci à ma sœur d'amitié, Carole. Je revois notre photo de toi et moi nous tenant par la main à 3 et 5 ans. Plus de 20 ans après, la même photo pourrait encore être prise, avec plaisir. Tu m'as accompagnée et soutenue tout au long de ce travail comme tu l'as toujours fait.

Un immense merci au Gynécée, ma deuxième famille. Sueli, ma deuxième maman : tes attentions, ton soutien, nos discussions nocturnes, ta bonne humeur, ont grandement contribué à l'achèvement de ce travail. Tu finiras par trouver ta voie, et tu nous impressionneras encore plus que ce tu fais déjà aujourd'hui. Ma Mujde pour ton aide si précieuse sur la fin de ce labeur, pour ta compréhension, ta sincérité et ta présence si apaisante. Il y a tellement de talents chez toi, il ne faut plus avoir peur de les exprimer, le monde n'a qu'à bien se tenir. Myriam pour m'avoir supportée au quotidien, et toujours avec le sourire, dans notre gynécée inondé sous les publications scientifiques! Viviane pour son génie (merci les vivianades), sa gentillesse et pour la météo bien sûr ! Sans vous, le 'ensemble, seul' aurait été invivable. Vous avez suscité mon admiration et vous avez contribué à ce que je donne tout ce que j'ai pour être, et me sentir, à la hauteur, dans la vie scientifique, comme dans l'autre.

Merci à Anne croco, parce si il y a quelqu'un qui a totalement cru en moi, c'est bien toi. Tu as toujours contribué à me redonner confiance et tu m'as guidée avec classe et lucidité dans les affres et les vicissitudes du 'ensemble, seul' : c'est quelque chose qui a beaucoup compté pour moi.

Merci à Adrien croco, parce qu'au-delà de l'humour salvateur de nos innombrables échanges de mails, ça m'a fait beaucoup de bien d'avoir un ami de l'autre bord (je rigole). Je n'ai aucun doute sur la couverture du NME par contre !

Merci à Aziza pour son énergie débordante et communicative et pour son soutien sans faille. Je te souhaite de trouver l'équilibre que tu mérites.

Merci à Gael. Il y a des choses que toi seul peux comprendre. Merci pour tout.

Merci à tous ceux qui m'ont encouragée et qui ont cru en moi : Amélie et Vincent, Loïc, Anastasia, Claire, Nicolas, Monique et Denis, Cédric et Hera, Marc, François, Samyboy et la clique des Toxic Kiss, Sam, Cost, Carole et Paul Benoît, Sham, Ben, Nico croco, Antoine, Anne la noirette, la famille Meyer (Anne, merci pour ton soutien, Eric, Jonathan et Manon), mes collègues de Logo Christ, Eric et les skateurs, Olivier, Yann.

Enfin, un grand merci au postmodernisme, à Paul Banks et Thom Yorke, qui ont contribué à me sortir de la salle d'attente et à m'accepter telle que je suis.

'Le fait est, on dirait, que tout ce qu'on peut espérer, c'est d'être un peu moins, à la fin,
celui qu'on était au commencement.'

Samuel Beckett

Sommaire

Introduction	1
Contexte scientifique	7
Chapitre 1 : Le septum médian et la sérotonine	7
1. Anatomie et Neurochimie du septum médian	7
A. Localisation du septum médian dans le cerveau de l'Homme et du Rat.....	7
B. Neurotransmetteurs et neuropeptides du septum médian.....	10
a) Les neurones cholinergiques.....	10
b) Les neurones GABAergiques.....	13
c) Les neurones glutamatergiques.....	14
d) Les neurones peptidergiques.....	15
C. Connexions du septum médian.....	16
a) Anatomie de la formation hippocampique.....	16
b) Le système septo-hippocampique.....	20
i) Connexions avec l'hippocampe.....	21
ii) Connexions avec le cortex entorhinal.....	23
c) Connexions avec le néocortex.....	24
d) Connexions avec le diencephale.....	24
e) Connexions avec le tronc cérébral.....	25
f) Connexions avec la moelle épinière.....	26
g) Connexions avec le septum latéral.....	26
2. Système sérotoninergique et septum médian	28
A. Synthèse, libération et dégradation de la sérotonine.....	28
B. Les noyaux sérotoninergiques centraux.....	28
C. Innervation sérotoninergique du septum médian.....	31
D. Les récepteurs sérotoninergiques.....	33
a) Définition des sous types de récepteurs sérotoninergiques.....	33
b) Localisation des récepteurs sérotoninergiques dans le septum médian.....	34

i) Les récepteurs 5-HT _{1A}	34
ii) Les autres récepteurs sérotoninergiques.....	37
E. Modulation sérotoninergique du septum médian.....	38
a) Effets de la sérotonine sur les réponses électrophysiologiques des neurones du septum médian.....	38
b) Régulation sérotoninergique de l'activité rythmique thêta du système septo-hippocampique.....	39

Chapitre 2 : Le septum médian : rôle dans la mémoire spatiale.....44

1. La mémoire spatiale chez le Rat.....	44
A. La mémoire spatiale chez le Rat : définitions.....	44
a) Nature des informations spatiales.....	45
b) Traitements des informations spatiales.....	47
B. Les tests évaluant la mémoire spatiale chez le Rat.....	48
a) Le test de la piscine de Morris.....	48
b) Le labyrinthe radial.....	52
2. Rôle de l'hippocampe dans la mémoire spatiale.....	53
A. Traitement des informations spatiales par l'hippocampe.....	53
B. L'encodage, la consolidation et le rappel des informations spatiales.....	56
3. Systèmes de neurotransmission et mémoire spatiale.....	62
A. Système cholinergique septo-hippocampique et mémoire spatiale.....	62
B. Système sérotoninergique et mémoire spatiale.....	71
C. Interactions entre les systèmes sérotoninergique et cholinergique septo-hippocampique.....	80
4. Caractérisation du rôle du septum médian dans la mémoire spatiale.....	82
A. Rythme thêta et mémoire spatiale.....	82
B. Inactivation sélective du septum médian et mémoire spatiale.....	83
C. Récepteurs 5-HT _{1A} du septum médian et fonctions cognitives.....	88

Contribution expérimentale.....	90
--	-----------

Méthodologie générale.....	92
-----------------------------------	-----------

1. Sujets d'expérience.....	92
------------------------------------	-----------

A. Souche utilisée.....	92
-------------------------	----

B. Sexe.....	92
--------------	----

C. Âge des animaux.....	93
-------------------------	----

D. Conditions d'élevage.....	93
------------------------------	----

2. Intervention chirurgicale.....	93
--	-----------

3. Composés pharmacologiques.....	96
--	-----------

4. Techniques histologiques et immunocytochimiques.....	98
--	-----------

A. Sacrifice et prélèvement des cerveaux.....	98
---	----

B. Coloration au violet de Crésyl.....	98
--	----

C. Révélation de l'acétylcholinestérase (AChE).....	99
---	----

D. Marquage immunocytochimique de la ChAT et Parv sur coupes flottantes.....	99
---	----

1ère partie : Implication des récepteurs 5-HT_{1A} dans les processus de mémoire spatiale.....	101
---	------------

Expérience 1 : Effets de la 8-OH-DPAT sur l'anxiété, l'activité locomotrice et les capacités sensorimotrices.....	101
--	------------

Expérience 1a : Effets de la 8-OH-DPAT sur l'anxiété.....	102
--	------------

1. Validation du protocole dans le labyrinthe en croix surélevé.....	104
---	------------

A. Animaux.....	104
-----------------	-----

B. Test du labyrinthe en croix surélevé.....	104
--	-----

C. Analyses statistiques.....	106
-------------------------------	-----

D. Résultats.....	106
-------------------	-----

2. Effets de la 8-OH-DPAT sur l'anxiété mesurée dans le labyrinthe en croix surélevé.....	110
--	------------

A. Animaux.....	110
-----------------	-----

B. Test du labyrinthe en croix surélevé.....	110
--	-----

C. Analyses statistiques.....	111
-------------------------------	-----

D. Résultats.....	111
-------------------	-----

Expérience 1b : Effets de la 8-OH-DPAT sur l'activité locomotrice.....	114
A. Animaux.....	114
B. Test d'activité en cage familière.....	115
C. Analyses statistiques.....	116
D. Résultats.....	116
Expérience 1c : Effets de la 8-OH-DPAT sur capacités motivationnelles, attentionnelles et sensorimotrices dans le test de la piscine de Morris.....	119
A. Animaux.....	119
B. Test d'orientation guidée dans le test de la piscine de Morris.....	119
C. Analyses statistiques.....	122
D. Résultats.....	123
Expérience 2 : Validation du protocole de mémoire de référence.....	127
1. Effets de la lidocaïne avant ou immédiatement après l'acquisition.....	128
A. Animaux.....	128
B. Test de la piscine de Morris.....	128
C. Traitement pharmacologique.....	130
D. Analyses statistiques.....	131
E. Résultats.....	132
2. Effets de la lidocaïne avant le rappel.....	143
A. Animaux.....	143
B. Test de la piscine de Morris.....	143
C. Analyses statistiques.....	143
D. Résultats.....	145
Expérience 3 : Effets de la 8-OH-DPAT sur l'encodage, la consolidation, et le rappel d'informations spatiales.....	149
1. Effets de la 8-OH-DPAT avant ou immédiatement après l'acquisition.....	149
A. Animaux.....	149
B. Test de la piscine de Morris.....	150
C. Analyses statistiques.....	150
D. Résultats.....	150
2. Effets de la 8-OH-DPAT avant le rappel.....	160
A. Animaux.....	160
B. Test de la piscine de Morris.....	160
C. Analyses statistiques.....	160

D. Résultats.....	161
3. Effets de la 8-OH-DPAT sur la consolidation à long terme.....	164
A. Animaux.....	164
B. Test de la piscine de Morris.....	164
C. Analyses statistiques.....	165
D. Résultats.....	166
Expérience 4 : Implication des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT₇	
dans les effets de la 8-OH-DPAT.....	173
1. Administration systémique de WAY-100635.....	173
A. Animaux.....	173
B. Test de la piscine de Morris.....	174
C. Analyses statistiques.....	174
D. Résultats.....	174
2. Administration intra-septale de WAY-100635.....	181
A. Animaux.....	181
B. Test de la piscine de Morris.....	181
C. Analyses statistiques.....	181
D. Résultats.....	181
3. Administration intra-septale de SB-269970.....	187
A. Animaux.....	187
B. Test de la piscine de Morris.....	188
C. Analyses statistiques.....	188
D. Résultats.....	188
Discussion générale de la 1^{ère} partie expérimentale.....	197
1. Rôles des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian	
 dans les fonctions non mnésiques.....	198
a) Rôle des récepteurs 5-HT _{1A} du septum médian dans l'anxiété.....	198
b) Rôle des récepteurs 5-HT _{1A} du septum médian dans l'activité locomotrice.....	201
c) Rôle des récepteurs 5-HT _{1A} du septum médian	
dans les capacités sensorimotrices, motivationnelles	
et attentionnelles dans le test de la piscine de Morris.....	203
2. Inactivation du septum médian et processus mnésiques.....	205

3. Activation des récepteurs 5-HT _{1A} et encodage des informations spatiales.....	206
4. Activation des récepteurs 5-HT _{1A} et consolidation des informations spatiales.....	208
5. Bases neuronales des effets induits par la 8-OH-DPAT.....	211

2^{ème} partie : Implication des récepteurs 5-HT_{1A}

des neurones cholinergiques septo-hippocampiques

dans les processus de mémoire spatiale.....

Expérience 5 : Effets d'une lésion sélective des neurones cholinergiques

du septum médian dans les déficits induits par la 8-OH-DPAT

chez des rats entraînés.....

A. Animaux.....	212
B. Lésion sélective des neurones cholinergiques.....	212
C. Test de la piscine de Morris.....	214
D. Analyses statistiques.....	215
E. Résultats.....	215

Expérience 6 : Effets d'une lésion sélective des neurones cholinergiques

du septum médian dans les déficits induits par la 8-OH-DPAT

chez des rats naïfs.....

A. Animaux.....	230
B. Test de la piscine de Morris.....	230
C. Analyses statistiques.....	232
D. Résultats.....	233

Discussion générale de la 2^{ème} partie expérimentale.....

1. Effets de la lésion cholinergiques sur les performances de mémoire spatiale de référence.....	250
2. Rôle des neurones cholinergiques septo-hippocampiques dans les effets induits par la 8-OH-DPAT.....	251
3. Impact d'un pré-entraînement sur les effets induits par la 8-OH-DPAT..	253

Conclusion et perspectives.....	257
Bibliographie.....	259
Annexe.....	291

Liste des figures

Contexte scientifique

- Figure 1.** Localisation du septum dans le cerveau du rat.
- Figure 2.** Les différentes régions du septum et leur localisation anatomique.
- Figure 3.** L'hippocampe et ces circuits.
- Figure 4.** Le septum médian et ses connections avec la formation hippocampique, le noyau supramammillaire et le noyau raphé médian.
- Figure 5.** Représentation schématique du dispositif du test de la piscine de Morris.
- Figure 6.** Etude psychopharmacologique des processus mnésiques d'encodage, de consolidation et de rappel : exemple du test de la piscine de Morris.
- Figure 7.** Représentation schématique du mode d'action de la 192 IgG-saporine.
- Figure 8.** Chez l'Homme : corrélation négative entre les performances de mémoire explicite et la densité des récepteurs 5-HT_{1A} dans l'hippocampe.
- Figure 9.** Mécanismes moléculaires mis en jeu dans l'inactivation de la CAMKII induite par l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} hippocampiques.

Matériel et Méthodes

- Figure 10.** Représentations schématiques du dispositif d'instillation intra-septale.

Contribution expérimentale

- Figure 11.** Photo du labyrinthe en croix surélevé.
- Figure 12.** Performances dans le labyrinthe en croix surélevé lors de la validation du protocole.
- Figure 13.** Effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT sur les performances dans le labyrinthe en croix surélevé.
- Figure 14.** Représentation schématique du test d'actographie.
- Figure 15.** Effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT sur l'activité locomotrice spontanée mesurée dans le test d'activité en cage familière.
- Figure 16.** Organisation de la piscine de Morris.
- Figure 17.** Protocole expérimental dans le test d'orientation guidée.

- Figure 18.** Effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT sur les performances dans le test d'orientation guidée.
- Figure 19.** Protocole expérimental utilisé afin d'évaluer les effets de la lidocaïne avant et après l'acquisition.
- Figure 20.** Représentation schématique de la localisation des instillations intra-septales chez les rats PBS et LIDO.
- Figure 21.** Effets d'une instillation intra-septale de lidocaïne avant ou après l'acquisition dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.
- Figure 22.** Effets d'une instillation intra-septale de lidocaïne avant ou après l'acquisition lors d'un test de rétention dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.
- Figure 23.** Protocole expérimental permettant d'évaluer les effets de la lidocaïne sur le rappel d'informations spatiales.
- Figure 24.** Effets d'une instillation intra-septale de lidocaïne avant le test de rétention dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.
- Figure 25.** Illustration photographique d'une implantation d'une canule-guide dans le septum médian.
- Figure 26.** Représentation schématique de la localisation des instillations intra-septales chez les rats PBS et DPAT.
- Figure 27.** Effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT avant ou après l'acquisition dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.
- Figure 28.** Effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT avant ou après l'acquisition lors d'un test de rétention dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.
- Figure 29.** Effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT avant le test de rétention dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.
- Figure 30.** Effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT à 1h, 2h, 4h ou 6h après l'acquisition dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.
- Figure 31.** Effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT à 1h, 2h, 4h ou 6h après l'acquisition lors du test de rétention dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.
- Figure 32.** Effets d'une injection intra-péritonéale de WAY-100635 sur les effets induits par la 8-OH-DPAT durant l'acquisition dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.
- Figure 33.** Effets d'une injection intra-péritonéale de WAY-100635 sur les effets induits par la 8-OH-DPAT lors du test de rétention dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

- Figure 34.** Effets d'une instillation intra-septale de WAY-100635 sur les effets induits par la 8-OH-DPAT durant l'acquisition dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.
- Figure 35.** Effets d'une instillation intra-septale de WAY-100635 sur les effets induits par la 8-OH-DPAT lors du test de rétention dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.
- Figure 36.** Effets d'une instillation intra-septale de SB-269970 sur les effets induits par la 8-OH-DPAT durant l'acquisition dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.
- Figure 37.** Effets d'une instillation intra-septale de SB-269970 sur les effets induits par la 8-OH-DPAT lors du test de rétention dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.
- Figure 38.** Protocole expérimental permettant d'évaluer l'implication des neurones cholinergiques septo-hippocampiques dans les effets de la 8-OH-DPAT.
- Figure 39.** Marquage immunocytochimique de la ChAT et de la Parv dans le septum médian et révélation histochimique de l'AChE dans l'hippocampe pour l'expérience 5.
- Figure 40.** Localisation des sites d'instillations au niveau du septum médian pour les expériences 5 et 6.
- Figure 41.** Effets d'une lésion sélective des neurones cholinergiques du SM sur les déficits induits par la 8-OH-DPAT au cours de l'acquisition dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.
- Figure 42.** Effets d'une lésion sélective des neurones cholinergiques du SM sur les déficits induits par la 8-OH-DPAT au cours d'un test de rétention dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.
- Figure 43.** Effets des instillations répétées sur l'acquisition dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.
- Figure 44.** Effets des instillations répétées lors du test de rétention dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.
- Figure 45.** Protocole expérimental permettant d'évaluer l'implication des neurones cholinergiques septo-hippocampiques dans les effets de la 8-OH-DPAT chez des rats naïfs.
- Figure 46.** Marquage immunocytochimique de la ChAT et de la Parv dans le septum médian et révélation histochimique de l'AChE dans l'hippocampe pour l'expérience 6.
- Figure 47.** Effets d'une lésion sélective des neurones cholinergiques du SM sur les performances de rats naïfs lors du pré-entraînement dans le test de la piscine de Morris.
- Figure 48.** Effets d'une lésion sélective des neurones cholinergiques du SM sur les effets induits par la 8-OH-DPAT chez des rats naïfs dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

Figure 49. Effets d'une lésion sélective des neurones cholinergiques du septum médian sur les effets induits par la 8-OH-DPAT chez des rats naïfs lors d'un test de rétention dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

Figure 50. Effets des instillations répétées sur l'acquisition dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

Liste des tableaux

- Tableau 1.** Nomenclature des principaux noyaux regroupant les corps cellulaires des neurones cholinergiques
- Tableau 2.** Nomenclature des principaux noyaux regroupant les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques
- Tableau 3.** Les principaux sous-types de récepteurs sérotoninergiques chez le Rat
- Tableau 4.** Synthèse des principales études évaluant les effets d'agonistes et d'antagonistes des récepteurs 5-HT_{1A} sur les performances de mémoire chez les rongeurs
- Tableau 5.** Synthèse des études concernant les effets d'une inactivation du septum médian sur les performances de mémoire de référence et de mémoire de travail.
- Tableau 6.** Synthèse des résultats de la 1^{ère} partie expérimentale:
Implication des récepteurs 5-HT_{1A} dans les processus de mémoire spatiale
- Tableau 7.** Synthèse des résultats de la 2^{ème} partie expérimentale:
Implication des récepteurs 5-HT_{1A} des neurones cholinergiques septo-hippocampiques dans les processus de mémoire spatiale

Liste des principales abréviations

5-7-DHT	5,7-dihydroxytryptamine
5-HIAA	acide 5-hydroxyindole-acétique
5-HT	5-hydroxytryptamine (sérotonine)
5-HTP	5-hydroxytryptophane
8-OH-DPAT	8-hydroxy-2-(di-n-propyl-amino)-tétraline
ACh	acétylcholine
AChE	acétylcholinestérase
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionate
AMPc	adénosine monophosphate cyclique
ARN	acide ribonucléique
CAB	cerveau antérieur de la base
CaMKII	calcium-camoduline kinase II
ChAT	choline acétyltransférase
DNMTS	<i>Delayed non matched to sample</i> , test de non appariement différé
GABA	acide gamma-aminobutyrique
GAD	acide glutamique décarboxylase
GABA-T	GABA transaminase
hBDB	bras vertical de la bande diagonale de Broca
LTP	<i>long term potentiation</i> , potentialisation à long terme
NBM	noyau basal magnocellulaire
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
PAG	glutaminase phosphate dépendante
<i>p</i> CPA	<i>p</i> -chlorophénylalanine
PHA-L	Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin
PKA	protéine kinase A
PKC	protéine kinase C
SB-269970	(R)-3-[2-[2-(4-Méthylpiperidin-1-yl)éthyl]pyrrolidine-1-sulfonyl]phénol hydrochloride
SM	septum médian
vBDB	bras vertical de la bande diagonale de Broca
WAY-100635	N-[2-[4-(2-Methoxyphényl)-1-piperazinyl]éthyl]-N-2-pyridinyl- cyclohexanecarboxamide

Introduction

La mémoire désigne la capacité à acquérir, stocker et rappeler des informations, ou traces mnésiques, communément appelées 'souvenirs'. La mémoire est une activité essentielle du cerveau, car elle permet à un organisme d'adapter ses réponses comportementales actuelles ou prochaines en fonction de ses expériences passées. L'utilisation d'une trace mnésique dépend de trois étapes fondamentales, explicitées ici par rapport à une mémoire de type déclaratif, et donc consciente: l'encodage (ou transformation d'un stimulus en message nerveux et traitement d'informations menant à une représentation mentale), la consolidation (stockage à long terme au niveau des réseaux neuronaux; processus de renforcement d'une représentation mentale en vue de sa conservation à long terme) et le rappel (restitution de la représentation mentale ou trace mnésique). La perturbation d'une seule de ces étapes (par exemple à la suite d'une lésion cérébrale ou du fait d'une pathologie) peut altérer le fonctionnement de la mémoire dans son ensemble. L'identification des substrats neurobiologiques des processus mnésiques est une étape fondamentale à leur compréhension, son but ultime restant le traitement de pathologies humaines dans lesquelles ces processus sont altérés, la maladie d'Alzheimer en étant un "fer de lance" très actuel.

Dans cette quête, le système central cholinergique a massivement retenu l'attention des neurobiologistes en raison de la mise en évidence d'une corrélation positive entre la sévérité des troubles mnésiques observés dans la maladie d'Alzheimer et l'ampleur de la perte des neurones cholinergiques dans le cerveau antérieur de la base (Perry et coll., 1977 ; Wilcock et coll., 1982). Toutefois, les résultats de la multitude des travaux visant à tester, chez l'Homme comme chez l'animal, 'l'hypothèse cholinergique des dysfonctionnements mnésiques' (Bartus et coll., 1982), se sont trop souvent révélés décevants et incapables d'attribuer l'origine des dysfonctionnements mnésiques à la seule atteinte cholinergique (Francis et coll., 1999 ; Bartus, 2000 ; Palmer, 2002; Mesulam 2004; Parent et Baxter, 2004).

De nombreux systèmes de neurotransmission, notamment le système sérotoninergique (Meneses, 1999 ; Buhot et coll., 1997 ; 2000), se sont avérés impliqués dans la modulation des fonctions mnésiques. De par les multiples connections neuronales existant entre ce système et d'autres, dont les systèmes cholinergiques, il apparaît intéressant d'envisager l'étude de leurs interactions afin d'appréhender le

fonctionnement du cerveau, qu'il soit normal, ou qu'il fasse l'objet d'une atteinte pathologique.

Le système sérotoninergique central, de par ses projections diffuses sur l'ensemble du système nerveux central et sa grande variété de récepteurs, joue un rôle dans de nombreuses fonctions cognitives et comportementales, notamment dans l'apprentissage et la mémoire, entre autres via une interaction avec le système cholinergique (Cassel et Jeltsch, 1995 ; Steckler et Sahgal, 1995 ; Lehmann et coll., 2000 ; 2002a et b). Cette interaction intéresse la formation hippocampique, mais également d'autres régions, notamment le manteau cortical et le septum médian. Ce dernier contient des terminaisons sérotoninergiques, provenant du noyau médian du raphé (Acsady et coll., 1996), de même que les dendrites et les corps cellulaires des neurones cholinergiques qui innervent l'hippocampe (Dutar et coll., 1995). Le septum médian fournit également une innervation GABAergique à l'hippocampe (Amaral et Kurz, 1985 ; Freund et Antal, 1988). De plus, les terminaisons sérotoninergiques forment des contacts synaptiques et non synaptiques avec les neurones cholinergiques et GABAergiques septo-hippocampiques (Milner et Veznedaroglu, 1993 ; Leranth et Vertes, 1999). Enfin, de nombreuses études pharmacologiques ou lésionnelles ont montré une implication du septum médian dans la mémoire spatiale, que d'aucuns considèrent chez l'animal comme un équivalent fonctionnel de la mémoire déclarative chez l'Homme (Gray et McNaughton, 1983 ; Mizumori et coll., 1990 ; Cassel et Jeltsch, 1995 ; Cassel et coll., 1997).

Les récepteurs 5-HT_{1A} pourraient être un des substrats neuropharmacologiques potentiels aux interactions entre systèmes sérotoninergiques et cholinergiques et/ou GABAergiques au niveau du septum médian. D'une part, ces récepteurs sont exprimés par une partie des neurones cholinergiques et GABAergiques du système septo-hippocampique (Kia et coll., 1996a ; Lüttgen et coll., 2005b). D'autre part, ces récepteurs sont impliqués, chez l'Homme comme chez l'animal, dans les fonctions cognitives, et plus particulièrement dans les fonctions mnésiques. Par exemple, chez l'Homme, une corrélation négative entre les performances à un test de mémoire explicite et la densité des récepteurs 5-HT_{1A} dans l'hippocampe a été mise en évidence (Yasuno et coll., 2003). De plus, des sujets traités avec de la tandospirone, qui est un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, présentent un déficit dose-dépendant de performances

dans un test de mémoire verbale. Chez l'animal, des administrations systémiques ou intra hippocampiques de 8-OH-DPAT (*8-hydroxy-2-(di-n-propyl-amino)-tetralin*), qui est un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT₇, perturbent les performances de rats dans diverses tâches évaluant la mémoire spatiale (Carli et coll., 1995 ; Lüttgen et coll., 2005a et b), mais aussi d'autres formes de mémoire, comme je l'aborderai plus en détail dans le deuxième chapitre de cette introduction.

Une étude effectuée chez le Rat au sein de mon laboratoire d'accueil a mis en évidence une implication des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian dans les performances de mémoire spatiale évaluées dans le test de la piscine de Morris. Dans cette étude, une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT altère les performances dans un protocole évaluant la mémoire de référence (Bertrand et coll., 2000). Dans cette tâche, le rat doit apprendre la localisation d'une plate-forme invisible, car immergée sous la surface d'une eau opacifiée, afin d'échapper au caractère aversif de la nage forcée en s'y réfugiant. Au cours des essais d'acquisition, le rat doit utiliser les repères visuels externes allocentriques afin de se construire une représentation de son environnement et de la localisation de la plate-forme. Cette opération nécessite l'encodage et la consolidation progressive d'une trace mnésique susceptible d'être rappelée au cours des essais suivants. Dans l'étude réalisée par Bertrand et ses collaborateurs, la 8-OH-DPAT a été instillée avant les essais d'acquisition, ce qui signifie, compte-tenu de sa demi-vie (> 30 min), qu'elle a pu influencer sur l'encodage au cours des essais successifs, sur la consolidation après chaque série d'essais, voire sur la capacité à rappeler les informations apprises au cours des essais précédents. Il n'est donc pas possible d'attribuer le déficit de performances induit par la 8-OH-DPAT à l'altération de l'un ou l'autre de ces trois processus mnésiques. Dans cette étude, il n'a pas non plus été possible d'écarter une explication non cognitive du déficit induit par la 8-OH-DPAT, par exemple via un effet de l'agoniste sur l'anxiété, l'activité locomotrice, la motivation ou encore les capacités attentionnelles ou celles de coordination sensorimotrice.

A la lumière de ces remarques, nous nous sommes attelés, dans ce travail de thèse, à caractériser l'implication des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian dans la mémoire spatiale chez le Rat en cherchant à préciser les processus mnésiques susceptibles d'être affectés par l'activation de ces récepteurs. Au vu de nos résultats, il nous a semblé pertinent d'étudier la contribution, dans ces processus, des récepteurs 5-HT_{1A}

localisés sur les neurones cholinergiques septo-hippocampiques. Pour cela, nous avons utilisé une approche psychopharmacologique consistant à caractériser les effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT sur les performances de mémoire de référence dans le test de la piscine de Morris chez des rats ayant préalablement subi une lésion sélective de neurones cholinergiques de cette région cérébrale.

Afin d'écartier toute(s) explication(s) non cognitive(s) des effets d'une telle instillation dans une tâche de mémoire spatiale, nous avons également évalué les effets de la 8-OH-DPAT dans des tests évaluant les niveaux d'anxiété, d'activité locomotrice, ainsi que les capacités sensorimotrices, motivationnelles et attentionnelles mises en jeu dans le test de la piscine de Morris.

Préalablement à la caractérisation des effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT sur les performances de mémoire spatiale, il s'agissait de valider notre protocole de mémoire de référence en vérifiant qu'il était sensible à une inactivation pharmacologique réversible du septum médian. Des rats ont d'abord été soumis à 2 jours de pré-entraînement avec une plate-forme visible (4 essais par jour). Le lendemain, ils ont été testés dans un protocole de mémoire de référence avec une plate-forme invisible. L'acquisition s'est déroulée sur 3 jours, à raison de 4 essais par jour. Tous les rats ont subi l'instillation intra-septale de PBS (*phosphate buffered saline*), en guise de témoin, ou de lidocaïne (un anesthésique bloquant les canaux sodiques qui compromet de manière réversible l'activité des neurones), et ceci soit 10 minutes avant le premier essai d'acquisition (essai N° 1 de chaque jour), soit immédiatement après le dernier essai d'acquisition (essai N°4 de chaque jour). Un test de rétention (*probe trial*) a été effectué le lendemain du troisième jour d'acquisition.

Nous avons ensuite cherché à déterminer le(s) type(s) de processus mnésiques affecté(s) par une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT : l'encodage, la consolidation à court et long terme, et le rappel. Les rats naïfs ont été testés à l'aide d'un protocole similaire à celui utilisé lors des inactivations à la lidocaïne: 2 jours de pré-entraînement avec une plate-forme visible, suivis de 3 jours d'acquisition et d'un test de rétention à 24 heures dans un protocole de mémoire de référence. Un premier groupe de rat a subi une instillation intra-septale de PBS ou de 8-OH-DPAT, soit avant le premier essai d'acquisition, soit immédiatement après le dernier essai d'acquisition de chaque jour.

Un deuxième groupe de rat a subi une instillation intra-septale de PBS ou de 8-OH-DPAT avant le test de rappel d'informations spatiales.

Nous avons ensuite évalué les effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT effectuée à différents délais post-acquisition (1h, 2h, 4h et 6h) afin de déterminer si la 8-OH-DPAT pouvait interférer avec les processus mis en œuvre lors de la consolidation à plus long terme, dans sa phase peu dépendante de la synthèse des protéines (0-3 heures) et dans celle qui en dépend crucialement (3-8 h, voire davantage).

La 8-OH-DPAT étant un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} et des récepteurs 5-HT₇, quoiqu'avec une plus faible affinité pour ces derniers, il s'agissait de préciser la contribution de ces deux types de récepteurs dans les effets induits par la 8-OH-DPAT en évaluant l'incidence d'un prétraitement avec un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1A}, le WAY-100635, comparativement à celle d'un prétraitement avec un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT₇, le SB-269970.

Nous avons testé l'hypothèse d'une participation des neurones cholinergiques septo-hippocampiques à la médiation des effets de la 8-OH-DPAT en évaluant les effets d'une instillation de cette drogue chez des rats porteurs ou non d'une lésion sélective des neurones cholinergiques du septum médian. Ces neurones ont été sélectivement détruits à l'aide de 192 IgG saporin, une immunoglobuline G couplée à une toxine ribosomale, la saporine (extraite de la plante *Saponaria officinalis*, ou saponaire). Les effets d'une lésion sélective des neurones cholinergiques sur les effets induits par la 8-OH-DPAT ont été évalués chez des rats entraînés, déjà testés dans un protocole de mémoire de référence, puis chez des rats naïfs, afin de déterminer si l'entraînement des rats peut avoir un impact sur les effets de la lésion cholinergique, de l'instillation intra septale 8-OH-DPAT ou sur la combinaison des deux.

L'ensemble de mon travail, exposé en détail dans les pages qui suivent, m'amène à conclure que l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian altère un processus d'encodage de l'information spatiale et, à condition qu'elle intervienne à un délai post-acquisition compris entre 1 et 4 h perturbe la consolidation de la trace. Une partie de mes résultats montre que les neurones cholinergiques du septum médian qui pourraient être l'une des cibles de la 8-OH-DPAT ne sont pas impliqués dans ces perturbations de la mémoire.

Avant d'entrer dans le vif du sujet, c'est-à-dire avant d'aborder la partie expérimentale de ma démarche, la première partie de ma thèse est consacrée au contexte scientifique. Ce volet introductif comporte deux chapitres. Le premier est consacré au système septo-hippocampique et à la sérotonine, le second au rôle de ce système, et en particulier du septum médian, dans la mémoire.

Contexte scientifique

Chapitre 1

Le septum médian et la sérotonine

1. Anatomie et Neurochimie du septum médian

A. Localisation du septum médian dans le cerveau de l'Homme et du Rat

Le septum médian est une structure impaire qui fait partie d'une région du télencéphale : le septum. Chez l'homme, la région septale, appelée aussi *septum verum*, a une localisation similaire à celle du septum du Rat : dorso-caudale par rapport au noyau accumbens, et dorso-rostrale par rapport à l'hypothalamus et à la décussation de la commissure antérieure (Horvath et Palkovits, 1987). Il se place entre les ventricules latéraux desquelles il est séparé par une fine membrane : le *septum pellucidum*, qui n'existe pas chez le Rat. Cette membrane est constituée de fibres nerveuses et de cellules gliales. Elle relie la limite dorsale du *septum verum* avec le corps calleux (Sarwar, 1989). D'un point de vue évolutif, la taille relative du septum (taille du septum par rapport au corps entier) augmente considérablement chez les mammifères supérieurs par rapport aux mammifères inférieurs, de telle sorte que c'est chez l'Homme, qu'elle atteint la plus grande taille relative (Andy et Stephan, 1968).

Chez le Rat, le septum est une région sous-corticale qui se situe sous la partie antérieure du corps calleux, entre les cornes antérieures des ventricules latéraux et en position dorsale par rapport à la commissure antérieure. Le septum est délimité en avant par le *taenia tecta* (structure qui fait partie du système olfactif) et en arrière par les commissures hippocampiques. Il est en position légèrement dorso-caudale par rapport au noyau accumbens, dont il est séparé par les îlots de Calleja. Il est constitué de différents noyaux et est traversé par une grande variété de fibres nerveuses dites *en passage*. La localisation du septum dans le cerveau du rat est illustrée sur la **figure 1.**

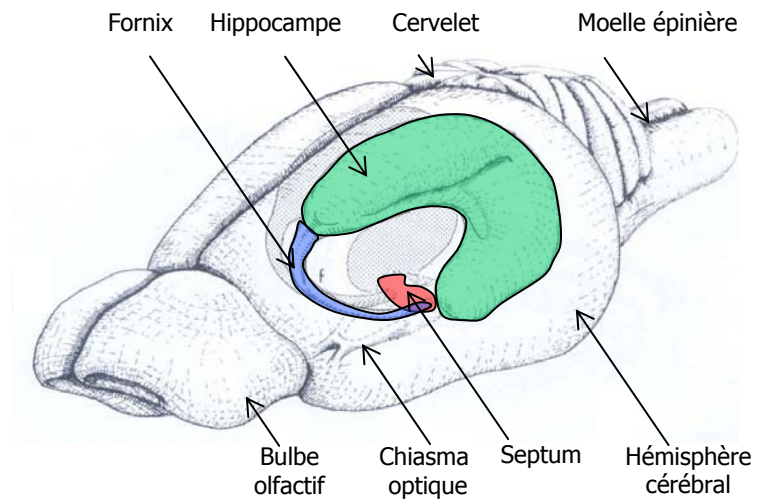


Figure 1. Localisation du septum dans le cerveau du rat.

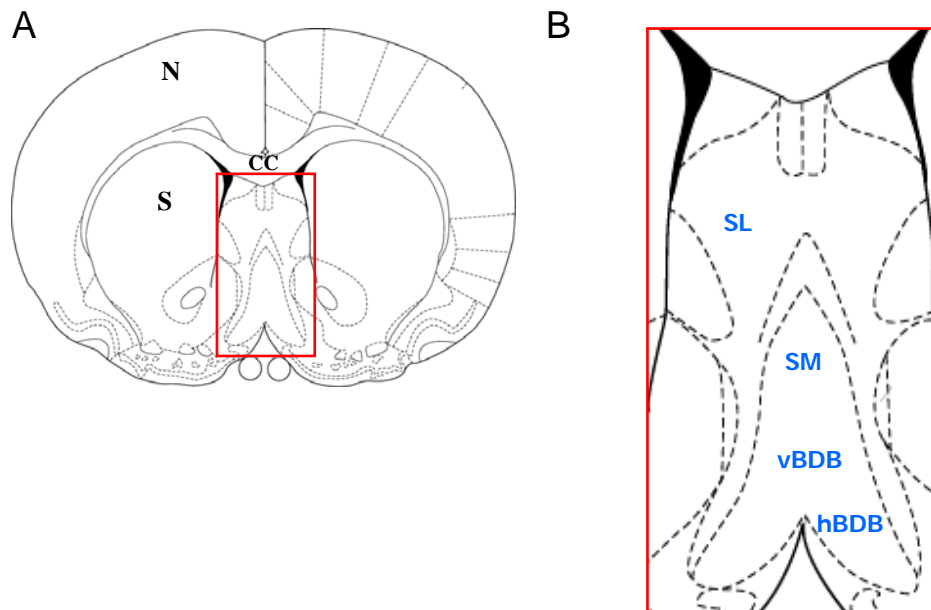


Figure 2. Les différentes régions du septum et leur localisation anatomique.

- A. Représentation schématique d'une coupe frontale d'un cerveau de rat à 0,7 mm en avant par rapport au point de référence Bregma (Paxinos et Watson, 1998).
La région septale est encadrée en rouge (N : néocortex, S : striatum, CC : corps calleux)
- B. Agrandissement de la région septale encadrée sur le schéma A.
(SL : septum latéral, SM : septum médian, vBDB : bras vertical de la bande diagonale de Broca, hBDB : bras horizontal de la bande diagonale de Broca)

Le septum peut être divisé en trois régions qui diffèrent en termes de topographie, de cytoarchitecture et de connexions : les régions latérale, médiane et postérieure. Les différentes régions du septum sont illustrées sur la **figure 2.**

Le septum latéral

La région latérale est la plus étendue. Elle correspond au septum latéral qui est une structure paire. Le septum latéral est constitué d'une large partie latérale et d'une région dorsale qui peut être elle-même divisée en trois parties, respectivement dorsale, intermédiaire et ventrale, selon la taille et la densité de leurs neurones.

Le septum médian et la bande diagonale de Broca

La région médiane du septum est plus petite et se place en position ventrale par rapport au septum latéral. Elle a la forme d'un Y inversé et peut être divisée en deux sous-régions : le septum médian (SM) en position dorsale et la bande diagonale de Broca (BDB) en position ventrale. Les neurones du septum médian et de la bande diagonale de Broca constitue un continuum de cellules qu'il est difficile de séparer en raison de l'absence de délimitations histologiques évidentes, et on parle souvent du complexe septum médian/bande diagonale de Broca (complexe SM/BDB). Une petite zone pauvre en cellules, située au niveau des îlots de Calleja, sépare partiellement le complexe septum médian/bande diagonale de Broca (SM/BDB), et peut être considérée comme la délimitation entre ses deux sous-régions. La bande diagonale de Broca est elle-même constituée d'un bras vertical (vBDB) en position dorsale et d'un bras horizontal (hBDB) en position ventrale et légèrement latérale. Le bras horizontal atteint la surface ventrale du cerveau et rejoint, en avant, au niveau de la limite médiane des tubercules olfactifs, le noyau préoptique magnocellulaire.

Le septum postérieur

La région postérieure du septum comprend les noyaux bilatéraux dits "septo-fimbriaux" et une structure médiane, le noyau septal triangulaire, qui sont considérés, en raison de leur cytoarchitecture, comme les extensions caudales du septum latéral et du septum médian, respectivement.

Le septum médian fait partie **du cerveau antérieur de la base (CAB)**. Cette région désigne littéralement la partie ventrale du cerveau, mais ce terme est souvent utilisé en association avec les neurones cholinergiques de projection localisée dans cette région. Néanmoins, la CAB contient également des neurones GABAergiques et glutamatergiques (Gritti et coll., 2006). Les noyaux qui appartiennent à la CAB sont, dans un ordre rostro-caudal : le septum médian, le bras vertical et le bras horizontal de la bande diagonale de Broca, le pallidum ventral, le noyau préoptique magnocellulaire, la substance innommée et le noyau basal magnocellulaire appelé noyau de Meynert chez l'Homme (Semba, 2000).

B. Neurotransmetteurs et neuropeptides du septum médian

Au sein du septum médian, on trouve trois grandes catégories de neurones selon le type de neurotransmetteurs qu'ils libèrent : les neurones cholinergiques, qui sont des neurones de projection, notamment vers l'hippocampe, les neurones GABAergiques, qui sont soit des neurones de projection vers d'autres régions cérébrales, soit des interneurons dont les projections sont intrinsèques à la région septale, et les neurones glutamatergiques, qui, comme les neurones GABAergiques, ont des projections externes ou internes au septum (par exemple voir Colom, 2006 pour revue). Ces trois catégories de neurones ont été caractérisées notamment grâce aux techniques d'immunohistochimie permettant de détecter sur une coupe histologique la présence d'un antigène en utilisant un anticorps marqué. La présence d'un neurotransmetteur au sein d'un neurone peut ainsi être détectée en effectuant un marquage immunohistochimique du neurotransmetteur en question, de ses enzymes de synthèse ou de dégradation, ou du transporteur responsable de sa recapture.

a) Les neurones cholinergiques

Le septum médian contient de nombreux corps cellulaires qui expriment la choline acetyltransférase (ChAT), l'enzyme de synthèse de l'acétylcholine (Amaral et Kurz, 1983 ; Bielowas et coll., 1987 ; Eckenstein et Sofroniew, 1983 ; Houser et coll., 1983 ; Kiss et coll., 1990a et b; Mesulam et coll., 1983 ; Palacios, 1990 et 1991 ; Satoh et

coll., 1983). L'expression de la ChAT est associée au marquage, par hybridation *in situ*, des ARN messagers codant pour la ChAT, ce qui prouve que le septum médian contient des corps cellulaires de neurones cholinergiques (Oh et coll., 1992 ; Butcher et coll., 1992 ; Lauterborn et coll., 1993). Des neurones exprimant la ChAT ont également été détectés dans la partie dorso-ventrale du septum latéral, mais en densité beaucoup moins importante que dans le septum médian (Kimura et coll., 1990). Chez l'Homme, la densité des neurones cholinergiques au niveau du septum médian apparaît moins importante que chez les rongeurs (Oda et Nakanishi, 2000). Chez le Rat, deux types de neurones cholinergiques au sein du septum médian et de la bande diagonale de Broca ont été décrits en fonction de leurs caractéristiques morphologiques : des neurones avec un grand corps cellulaire de forme ovale (20-30 μm de diamètre), contenant un système endomembranaire très développé, et des neurones avec un corps cellulaire également ovoïde, mais de plus petite taille (15-20 μm) et dont le système endomembranaire est beaucoup moins développé (Milner et 1991 ; Palacios, 1990 ; Palacios et coll., 1991).

Les neurones cholinergiques du septum médian sont des neurones de projection. Ils constituent le noyau cholinergique Ch1 dans la classification des noyaux cholinergiques centraux établie chez le Rat par Mesulam (Mesulam et coll., 1983). Cette classification est résumée dans le **tableau 1.** Le noyau Ch1, avec le noyau Ch2 correspondant aux neurones cholinergiques du bras vertical de la bande diagonale de Broca, fournit l'essentiel de l'innervation cholinergique de l'hippocampe via la fimbria-fornix (Amaral et Kurz 1983 ; Rye et coll., 1984 ; Woolf et coll., 1984 ; Sofroniew et coll., 1987). L'innervation cholinergique de l'hippocampe par le septum médian sera détaillée ultérieurement (voir Chapitre 1, C. b) Le système septo-hippocampique).

En plus de leurs projections vers d'autres structures, les neurones cholinergiques septo-hippocampiques envoient également des collatérales sur les corps cellulaires et les dendrites des neurones GABAergiques septo-hippocampiques et sur d'autres types de neurones qui pourraient être des interneurones GABAergiques et/ou des neurones glutamatergiques. Les terminaisons cholinergiques forment des contacts asymétriques avec l'ensemble de ces éléments neuronaux (Brauer et coll., 1998 ; Ludkiewicz et coll., 2000 ; Henderson et coll., 2004).

Tableau 1. Nomenclature des principaux noyaux regroupant les corps cellulaires des neurones cholinergiques

Désignation	Structures contenant les noyaux cholinergiques	Zones de projection
Ch1	Septum médian (SM)	Hippocampe et gyrus denté Subiculum Cortex entorhinal et périrhinal Cortex cingulaire Noyau interpédonculaire
Ch2	Bras vertical de la bande diagonale de Broca (vBDB), incluant l'aire préoptique magnocellulaire	Hippocampe et gyrus denté Subiculum Cortex entorhinal, périrhinal et rétrosplénial Cortex préfrontal (cingulaire, orbitaire médian, pré- et infralimbique) Cortex occipital
Ch3	Bras horizontal de la bande diagonale de Broca (hBDB)	Régions olfactives (bulbe, noyau antérieur, tubercule et cortex piriforme) Cortex préfrontal (cingulaire, orbitaire, insulaire, pré- et infralimbique) Cortex entorhinal latéral et rétrosplénial Cortex occipital
Ch4	Noyau basal magnocellulaire Substance innominée Noyau de l'anse lenticulaire	Cortex préfrontal Cortex frontopariétal Cortex temporal Régions olfactives Amygdale
Ch5	Noyau tegmental pédonculopontin	Thalamus Septum latéral
Ch6	Noyau tegmental dorsolatéral	Septum médian et bande diagonale de Broca Noyau basal magnocellulaire Formation réticulée Substance noire Aire tegmentale ventrale Noyaux du raphé Locus coeruleus Noyaux cérébelleux et géniculés.
Ch7	Habénula médiane	Noyau interpédonculaire
Ch8	Noyau parabigémal	Colliculus supérieur

b) Les neurones GABAergiques

Le septum médian contient également des neurones GABAergiques identifiés par un marquage immunohistochimique du GABA ou des enzymes mises en jeu dans sa synthèse et son métabolisme (l'acide glutamique décarboxylase ou GAD et la GABA transaminase ou GABA-T, respectivement) (Köhler et coll., 1983 ; Nagai et coll., 1983 ; Panula et coll., 1984 ; Onténiente et coll., 1987 ; Castaneda et coll., 2005). Ces études révèlent la présence de deux types de neurones GABAergiques au sein de la région septale : des neurones dont le corps cellulaire est de petite ou moyenne taille (10 à 20 microns) localisés principalement au niveau du septum latéral, mais également détectés, quoique dans une moindre mesure, au niveau du septum médian, ainsi que des neurones dont le corps cellulaire est plus gros (30 microns) et qui sont localisés au niveau du septum médian (Panula et coll., 1984 ; Onténiente et coll., 1987). Un très faible pourcentage de neurones (< 2%) co-expriment la GAD et la ChAT au sein du CAB chez le Rat, suggérant que les neurones GABAergiques et cholinergiques représentent deux populations neuronales bien distinctes (Kosaka et coll., 1988 ; Gritti et coll., 1993). Une partie des neurones GABAergiques du septum médian projettent sur l'hippocampe (Köhler et coll., 1984 ; Freund et Antal, 1988) et expriment une glycoprotéine membranaire qui lie le calcium : la **parvalbumine** (Freund, 1989 ; Kermer et coll., 1995). Ces neurones GABAergiques parvalbumine-positifs sont concentrés dans la région médiane du septum médian, et bordés par les neurones cholinergiques (Freund, 1989 ; Kiss et coll., 1990b). Les neurones GABAergiques septo-hippocampiques innervent massivement d'autres neurones GABAergiques septo-hippocampiques alors que leurs terminaisons n'intéressent que très peu les neurones cholinergiques septo-hippocampiques (Brauer et coll., 1998 ; Henderson et coll., 2004). Des terminaisons GABAergiques ont été identifiées au niveau des dendrites des neurones cholinergiques, mais leur origine n'a pas été clairement identifiée : elles pourraient provenir des interneurones GABAergiques du septum médian ou d'afférences issues d'autres régions (notamment de l'hippocampe) (Leranth et Frotscher, 1989).

Au sein de la région septale, on trouve de nombreux neurones qui expriment une autre protéine liant le calcium : la **calbindine**. Chez le rat, la calbindine est considérée comme un marqueur des neurones GABAergiques dans différentes régions cérébrales,

comme l'amygdale ou le cortex (Rogers, 1992 ; Kemppainen et Pitkänen ; 2000 ; McDonald et Mascagni, 2001), ce qui pourrait a priori être le cas dans le septum médian, même si aucune étude étudiant la co-localisation entre la calbindine et les neurones GABAergiques dans cette région n'a permis de confirmer cette hypothèse. Néanmoins, chez le Rat, la calbindine est exprimée, au sein du septum médian, par des neurones non cholinergiques et qui ne projettent pas sur l'hippocampe (Smith et coll., 1994 ; Geula et coll., 1993). Les neurones qui expriment la calbindine sont des interneurons à projections locales au septum, ils sont également très présents dans le septum latéral (Kiss et coll., 1997a). En revanche, les cibles septales spécifiques de ces interneurons n'ont pas encore été caractérisées.

Un troisième type de protéines liant le calcium est exprimée par les neurones GABAergiques du septum médian : la **calrétinine** (Leranth et Kiss, 1996 ; Kiss et coll., 1997b ; Leranth et coll., 1999). Leranth et collaborateurs (1999) ont ainsi montré que la majorité des neurones marqués par un anticorps dirigé contre la calrétinine du septum médian expriment également la GAD (86%). Ces neurones sont localisés à la bordure du septum médian et du septum latéral : ce sont des neurones de projection sur le septum latéral et l'aire supramammillaire (Leranth et Kiss, 1996 ; Leranth et coll., 1999).

c) Les neurones glutamatergiques

Récemment, une population de neurones glutamatergiques, exprimant le glutamate, son enzyme de synthèse (la glutaminase phosphate dépendante, ou PAG), ou un de ses transporteurs vésiculaires, a été détectée au sein du septum médian et de la bande diagonale de Broca (Manns et coll., 2001 ; Sotty et coll., 2003 ; Hajszan et coll., 2004 ; Colom et coll., 2005 ; Gritti et coll., 2006). Les neurones glutamatergiques se retrouvent dans toutes les régions du septum, mais ils sont plus denses au niveau du septum médian. Ces neurones ont des corps cellulaires de taille petite à moyenne (5-21 μm) et de forme variée (ovale, fusiforme, ronde, polygonale et pyramidale) (Colom et coll., 2005). Des analyses stéréologiques ont estimé le nombre de neurones glutamatergiques du septum médian et de la bande diagonale de Broca à 16 000 ; ils constituent ainsi une population neuronale majeure, au même titre que les neurones

cholinergiques dont le nombre a été estimé à 7 800 ou 9 600, et que les neurones GABAergiques, au nombre de 23 000 (Collom et coll., 2005 ; Collom, 2006 ; Gritti et coll., 2006). Néanmoins, alors que les neurones cholinergiques et GABAergiques constituent deux populations neuronales qui ne se recoupent quasiment pas, une partie des neurones glutamatergiques (environ 20 %) sont également immunopositifs à la ChAT ou à la GAD, suggérant que ces neurones pourraient colibérer le glutamate avec d'autres neurotransmetteurs (Manns et coll., 2001 ; Collom et coll., 2005 ; Gritti et coll., 2006). La majorité des neurones glutamatergiques du septum sont des interneurones à projection locale notamment sur les neurones GABAergiques septo-hippocampiques (Hajszan et coll., 2004). La question de l'innervation des neurones cholinergiques septo-hippocampiques par les interneurones glutamatergiques septaux n'a, en revanche, pas encore été étudiée. Une partie (1/5) des neurones glutamatergiques projettent sur l'hippocampe (Collom et coll., 2005). De plus, des projections issues des neurones glutamatergiques du septum médian vers le cortex entorhinal ont également été décrites (Manns et coll., 2001).

d) Les neurones peptidergiques

Différents types de neuropeptides ont été identifiés au sein des neurones du septum médian. Parmi ceux-ci, la galanine est le neuropeptide le plus fréquent. Les neurones qui expriment la galanine sont 2 à 3 fois moins nombreux que les neurones cholinergiques et une partie des neurones cholinergiques septo-hippocampiques co-expriment la galanine, suggérant que cette dernière pourrait être co-libérée avec l'acétylcholine (Senut et coll., 1989 ; Miller et coll., 1998 ; Semba, 2000). D'autres neuropeptides ont également été détectés au sein des neurones du septum médian, notamment les neurones de projection vers l'hippocampe : l'enképhaline, la substance P, le peptide dérivé du gène de la calcitonine, la gonadolibérine et la NADPH-diaphorase (Senut et coll., 1989. Dutar et coll., 1995).

C. Connexions du septum médian

Les connexions du septum médian ont été mises en évidence par différentes techniques de traçage anatomique consistant à marquer les afférences et efférences de cette région par l'injection intracérébrale de traceurs axoniques, qui peuvent être antérogrades ou rétrogrades. Les traceurs antérogrades sont captés par le corps cellulaire du neurone et cheminent dans l'axone jusqu'aux terminaisons axoniques. Les traceurs rétrogrades sont captés quant à eux par les terminaisons axoniques et cheminent dans l'axone en direction du corps cellulaire. L'utilisation de traceurs axoniques peut être combinée à un marquage immunohistochimique afin de préciser l'étiquette neurochimique des neurones afférents ou efférents.

Le septum médian et la bande diagonale de Broca sont étroitement interconnectés avec l'hippocampe et le cortex entorhinal via un système d'afférences et d'efférences communément appelé le système septo-hippocampique. La compréhension de ce système (détaillé au paragraphe b), sera facilitée par une présentation préalable de l'anatomie de la formation hippocampique (paragraphe a). Le septum médian est également en relation avec différentes régions du néocortex (paragraphe c), du diencephale (paragraphe d), du tronc cérébral (paragraphe e) et de la moelle épinière (paragraphe f). Enfin les connexions du septum médian avec le septum latéral seront également présentées (paragraphe g). Les afférences et efférences du septum médian seront présentées en terme topographique et neurochimique de la façon la plus détaillée et actualisée possible au regard de la littérature scientifique. Les connexions principales du septum médian avec la formation hippocampique, le noyau supramammillaire et le noyau raphé médian sont illustrées sur **la figure 4.**, à la fin de ce chapitre.

a) Anatomie de la formation hippocampique

On considère généralement que la formation hippocampique comprend cinq structures : l'hippocampe à proprement parler, le présubiculum et le parasubiculum (qui forment le complexe subiculaire), et le cortex entorhinal (Amaral et Witter, 1995).

La localisation de l'hippocampe dans le cerveau d'un rat est représentée sur la figure 3.A.

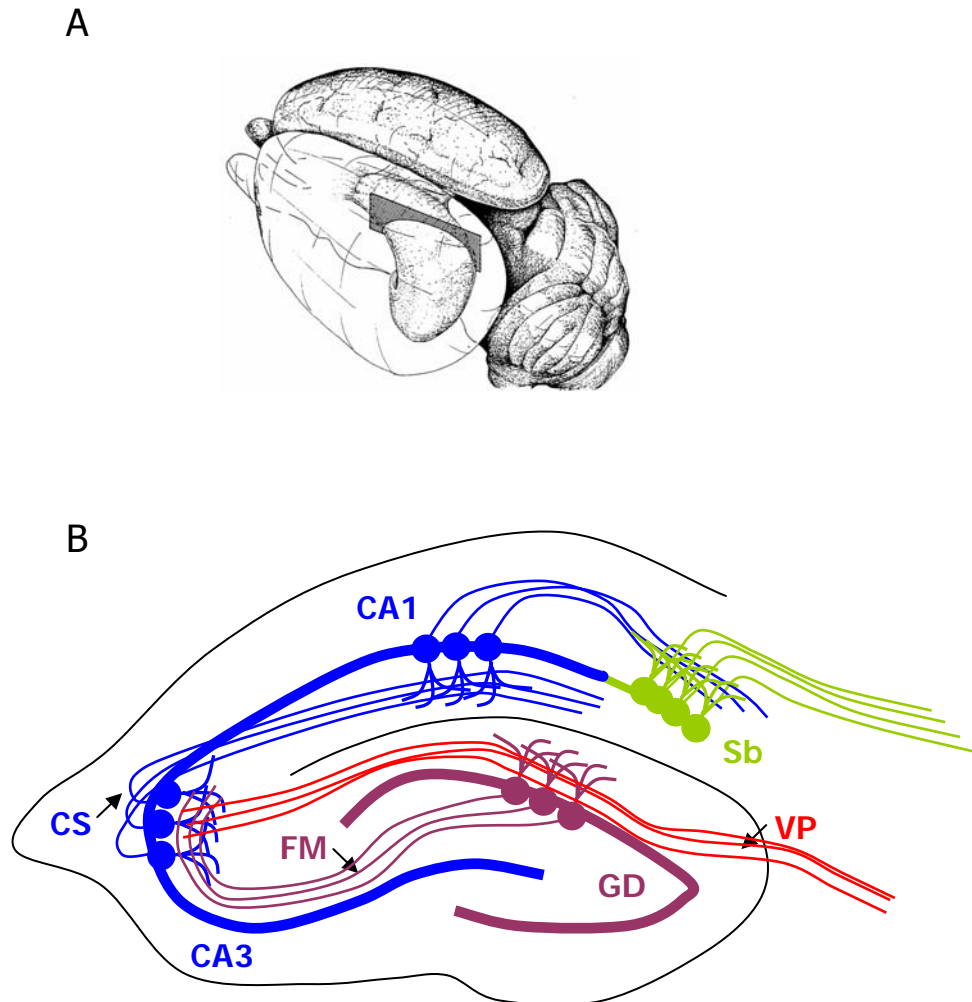


Figure 3. L'hippocampe et ses circuits.

- A. Représentation schématique de l'hippocampe dans le cerveau du Rat. Le rectangle gris symbolise le sens d'une coupe transversale à l'axe de l'hippocampe, coupe qui permet de repérer en B. les circuits au sein de l'hippocampe.
- B. Représentations schématiques des principales connexions ipsilatérales et internes à l'hippocampe. Les axones provenant du cortex entorhinal (Voie perforante : VP) projettent sur les dendrites des cellules granulaires du gyrus denté (GD) et des cellules pyramidales de CA3. Les axones des cellules granulaires projettent sur CA3 via les fibres moussues (FM). Les axones des cellules pyramidales de CA3 (collatérales de Schaffer : CS) projettent sur CA1, qui envoie des axones vers le subiculum (Sb).

Le cortex entorhinal est une structure périllocorticale (composée de six couches de cellules peu différenciées entre elles) qui reçoit des informations sensorielles de sources corticales variées, qu'elle transfère à l'hippocampe par l'intermédiaire de la voie perforante.

Le subiculum est une structure allocorticale (composée de trois couches de cellules pyramidales) d'où émergent les efférences majeures de la formation hippocampique.

L'hippocampe, chez les mammifères, consiste principalement en deux parties qui s'interpénètrent comme deux C emboîtés : la corne d'Ammon (l'hippocampe proprement dit) et le gyrus denté. Ces deux parties sont des structures allocorticales (trois couches de cellules).

Le gyrus denté

Le gyrus est constitué de trois couches : une couche de cellules dites granulaires, localisée entre une couche externe (moléculaire) et une couche interne (le hile). Les dendrites des cellulaires granulaires rayonnent vers la périphérie dans la couche moléculaire qui comprend les afférences des cellules granulaires (afférences septales, commissurales et associatives, du cortex entorhinal). La couche interne, le hile, est constituée d'une couche polymorphe et d'une couche infragranulaire. Elle comprend également les segments initiaux des axones (dits fibres moussues) des cellules granulaires, ces derniers convergeant vers le hile pour se déployer ensuite vers l'aire CA3 de la corne d'Ammon.

La corne d'Ammon

La corne d'Ammon est subdivisée en trois aires appelées champs ammoniques (CA1, CA2 et CA3). Au niveau de l'hippocampe dorsal, CA1 constitue la région supérieure tandis que CA2 et CA3 forment la région inférieure. En raison de la faible extension de CA2, la plupart des auteurs ne distinguent pas CA2 de CA3 et considère plutôt CA2 comme la partie distale de CA3. Une quatrième subdivision CA4 a parfois été ajoutée, mais ne semble plus d'actualité. Dans chaque champ on retrouve différentes couches dont la distinction est principalement basée sur la présence ou non des corps cellulaires, des axones, ou des dendrites des neurones pyramidaux. La couche contenant les corps cellulaires des neurones pyramidaux est appelé la couche

pyramidale. Un réseau dense de dendrites basales et courtes issues des cellules pyramidales est situé dans une lame appelée stratum oriens. Les dendrites apicales de ces cellules passent d'abord dans une couche superficielle (stratum radiatum), puis s'étendent dans une couche plus profonde (stratum lacunosum-moleculare). Enfin, l'axone des cellules pyramidales quitte l'hippocampe par l'alveus vers le subiculum ou par la fimbria vers le septum.

L'ensemble des couches cellulaires de l'hippocampe est étroitement interconnecté. Dans l'axe longitudinal de l'hippocampe, on trouve une organisation lamellaire caractérisée par un circuit trisynaptique entre le gyrus denté, CA1 et CA2 / CA3. Ce circuit trisynaptique est illustré sur la **figure 3.B**. Les cellules granulaires du gyrus denté, qui reçoivent des afférences du cortex entorhinal via la voie perforante, et de structures sous corticales via la fimbria-fornix, projettent massivement leurs axones sur l'arborescence dendritique des cellules pyramidales de CA3, via les fibres moussues. Ces cellules envoient à leur tour des axones (collatérales de Schaeffer) sur les cellules pyramidales de CA1. En complément de cette organisation trisynaptique, il existe des projections directes et monosynaptiques du cortex entorhinal vers les aires CA3, CA1, le subiculum, ces deux dernières régions envoyant en retour des projections sur le cortex entorhinal.

De plus, les cellules pyramidales de l'aire CA3 sont elles-mêmes très interconnectées : les neurones pyramidaux envoient de nombreuses collatérales d'axones sur les autres neurones pyramidaux de CA3 constituant ainsi un circuit récurrent. Cette organisation intrinsèque à CA3 contraste avec CA1, dans laquelle les cellules pyramidales ne sont que faiblement interconnectées. Enfin, au sein des champs hippocampiques, il existe de nombreux interneurons qui possèdent des arborisations axoniques étendues et dirigées aussi bien transversalement que longitudinalement.

D'un point de vue neurochimique, on distingue deux grandes catégories de neurones au sein de l'hippocampe: les cellules granulaires et pyramidales qui sont glutamatergiques et les cellules dites 'non pyramidales' (environ 12 % de la population neuronale hippocampique) qui sont GABAergiques. La plupart de ces cellules non pyramidales sont des interneurons qui innervent les cellules principales ou d'autres interneurons (Freund et Buzsaki, 1996). Il existe un deuxième type de cellules non

pyramidales qui projettent sur le septum ou l'hippocampe controlatéral (Toth et Freund, 1992, Toth et coll., 1993, Ribak et coll., 1986).

b) Le système septo-hippocampique

Le septum médian et la bande diagonale de Broca projettent massivement sur la formation hippocampique (Swanson et Cowan, 1979 ; Senut et coll., 1989). La majorité des projections septo-hippocampiques innervent la formation hippocampique ipsilatérale, bien que 10 à 15% des projections septo-hippocampiques croisent l'axe médian et rejoignent les régions controlatérales (Peterson, 1989). Ces projections empruntent trois voies différentes (Peterson, 1994):

- la voie septo-hippocampique dorsale infracallosale (la fimbria et le fornix dorsal) qui contient la majorité des fibres issues du septum médian et de la partie ventromédiane du bras vertical de la bande diagonale de Broca la voie septo-hippocampique supracallosale (la boucle cingulaire) composée des axones des neurones de la partie dorsolatérale du bras vertical de la bande diagonal de Broca.
- la voie ventrale issue essentiellement de la bande diagonale de Broca (bras vertical et horizontal) qui traverse l'amygdale et le cortex entorhinal pour innervent principalement l'hippocampe ventral et le subiculum.

Les projections septo-hippocampiques du septum médian, présentent une organisation topographique sur les axes médo-latéral et rostro-caudal. Les neurones les plus latéraux projettent principalement sur les parties les plus ventrales du subiculum et de l'hippocampe et sur la portion médiane du cortex entorhinal, alors que les neurones les plus médiaux du septum médian innervent les régions les plus dorsales du subiculum et de l'hippocampe de même que la portion latérale du cortex entorhinal. De plus, les neurones les plus rostraux du septum projettent sur les parties les plus rostrales de la formation hippocampique (Segal et Landis, 1974 ; Amaral et Kurz, 1985 ; Gaykema et coll., 1990).

i) Connexions avec l'hippocampe

Les projections septo-hippocampiques contiennent des axones de neurones cholinergiques, GABAergiques et glutamatergiques localisés au niveau du septum médian et de la bande diagonale de Broca. Ces projections, qui cheminent dans la fimbria-fornix, sont rejointes par d'autres fibres qui projettent elles aussi sur la formation hippocampique : des fibres sérotoninergiques issues du noyau raphé médian, des fibres dopaminergiques issues de l'aire tegmentale ventrale et des fibres noradrénergiques issues du locus coeruleus (Woolf, 1991 ; Dutar et coll., 1995).

• Les projections cholinergiques septo-hippocampiques

Les études combinant l'utilisation de traceurs axoniques avec une révélation immunohistochimique de la ChAT, ont montré que 30 à 70 % des neurones cholinergiques du septum médian et de la bande diagonale de Broca projettent sur la formation hippocampique (Rye et coll., 1984 ; Woolf et coll., 1984 ; Amaral et Kurz, 1985 ; Wainer et coll., 1985 ; Senut et coll., 1989). De plus Gage et collaborateurs, ont montré que 55 à 60% des fibres cholinergiques septo-hippocampiques transitent par la fimbria-fornix, 30 à 35% par une voie supracalleuse et 10% par une voie ventrale (Gage et coll., 1983a et b).

Le septum médian et le bras vertical de la bande diagonale de Broca fournissent la quasi-totalité de l'innervation cholinergique hippocampique. Par exemple une section de la fimbria-fornix et des voies supracalleuses induit une diminution dramatique, de l'ordre de 90 %, de l'activité hippocampique de la ChAT et de l'acétylcholinestérase (AChE), l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine, une accumulation de choline dans le septum médian de même qu'une dégénérescence des neurones cholinergiques de cette région (voir Dutar et coll., 1995 pour revue). De plus, en examinant le marquage immunohistochimique de la ChAT au niveau de l'hippocampe, Frotscher et collaborateurs (1986) ont mis en évidence une expression de ChAT dans un petit nombre d'interneurones de CA1 et du gyrus denté, mais ces cellules ne constituent qu'une fraction très faible de la totalité du marquage hippocampique de la ChAT.

L'innervation cholinergique de l'hippocampe est hétérogène : il existe un gradient dans la distribution des marqueurs cholinergiques selon l'axe septo-temporal de l'hippocampe. Ce gradient se traduit par une densité de terminaisons cholinergiques (Gage et Björklund, 1986) et une concentration en acétylcholine (Jeltsch et coll., 1994)

plus élevées, de l'ordre de 30 %, dans l'hippocampe ventral par rapport à l'hippocampe dorsal.

Au niveau de l'hippocampe, les terminaisons cholinergiques se distribuent préférentiellement au niveau du gyrus denté sur la couche granulaire et au niveau de la corne d'Ammon sur la couche pyramidale et ses couches adjacentes, plus particulièrement la couche *stratum oriens* (Houser et coll., 1983 ; Frotscher et Leranth, 1985, 1986 ; Matthews et coll., 1987). Ces terminaisons cholinergiques forment des contacts symétriques, probablement inhibiteurs, et asymétriques, probablement excitateurs, majoritairement avec des cellules principales (pyramidales et granulaires): 90 à 95 % des éléments postsynaptiques des terminaisons cholinergiques sont des cellules principales (Frotscher et Leranth, 1985 et 1986 ; Freund et Buzsaki, 1996). Un très faible pourcentage (de l'ordre de 7 %) de l'ensemble des contacts synaptiques détectés au niveau de l'hippocampe (CA1) sont cholinergiques et la majorité des contacts entre terminaisons cholinergiques et éléments neuronaux sont non-synaptiques, suggérant que la neurotransmission cholinergique au sein de l'hippocampe est essentiellement de type volumique (extra-synaptiques).

• Les projections GABAergiques septo-hippocampiques

La fimbria-fornix contient également des fibres GABAergiques qui projettent vers l'hippocampe et qui sont issues de neurones GABAergiques localisés au niveau du septum médian et de la bande diagonale de Broca (Köhler et coll., 1984 ; Freund et Antal, 1988 ; Freund, 1989). Ces neurones GABAergiques de projection, qui sont identifiables par un immunomarquage dirigé contre la parvalbumine, constituent 10 à 30 % des neurones septo-hippocampiques (Freund, 1989). Au niveau de l'hippocampe, les terminaisons GABAergiques septo-hippocampiques se terminent sur les interneurones GABAergiques, avec lesquels elles établissent des contacts exclusivement symétriques (Freund et Antal, 1988).

• Les projections glutamatergiques septo-hippocampiques

Récemment il a été mis en évidence qu'environ 23% des neurones septo-hippocampiques étaient glutamatergiques (Colom et coll., 2005), et presque la moitié d'entre eux (43%) exprimaient, en plus du glutamate, la ChAT ou la GAD, suggérant ainsi que ces neurones pourraient co-libérer, au niveau de l'hippocampe, le glutamate

avec l'acétylcholine ou le GABA. Les cibles hippocampiques des projections glutamatergiques septo-hippocampiques restent encore à déterminer.

Parallèlement aux projections septo-hippocampiques, cheminent, au sein de la fimbria-fornix, des projections hippocampo-septales. Ces efférences hippocampiques sont hétérogènes et varient en fonction de la région septale cible. Le septum médian reçoit ses afférences hippocampiques de neurones non-pyramidaux, dont les corps cellulaires sont localisés dans la couche *stratum oriens* des régions CA1 et CA3 hippocampiques (Alonso et Köhler, 1982), dans la couche *stratum lucidum* de CA3 et dans le hile du gyrus denté (Gulyas et coll., 2003). Les neurones de l'hippocampe qui projettent sur le septum médian sont GABAergiques et leur grande majorité expriment la calbindine (Toth et Freund, 1992, Toth et coll., 1993, Alonso et Köhler, 1982, Gulyas et Freund, 1996 ; Gulyas et al, 2003). En revanche, les neurones hippocampiques qui projettent sur le septum latéral sont principalement des neurones pyramidaux glutamatergiques (Leranth et Frotscher, 1989, Jakab et Leranth, 1990).

Au niveau du septum médian, les projections hippocampo-septales forment des contacts synaptiques symétriques sur les dendrites et corps cellulaires des neurones GABAergiques septo-hippocampiques et, dans une moindre mesure, des neurones cholinergiques septo-hippocampiques du septum médian (Gaykema et coll., 1991, Toth et coll., 1993).

ii) Connexions avec le cortex entorhinal

Le septum médian projette sur le cortex entorhinal, et ces projections sont cholinergiques ou non-cholinergiques (Alonso et Köhler, 1984). Ces projections intéressent les couches II et IV du cortex entorhinal latéral et médian.

Le septum médian reçoit en retour des projections du cortex entorhinal latéral (Alonso et Köhler, 1984). La partie médiane du cortex entorhinal projette également sur la région septale, mais plus particulièrement sur le septum latéral et le bras vertical de la bande diagonale de Broca. Les neurones entorhino-septaux sont glutamatergiques/aspartergiques et ils établissent des contacts synaptiques asymétriques majoritairement avec des neurones GABAergiques, immunopositifs à la

calrétinine, situés à la bordure entre le septum médian et le septum latéral (Leranth et co, 1999).

c) Connexions avec le néocortex

Les noyaux de la CAB envoient des projections cholinergiques et non-cholinergiques sur l'ensemble du néocortex. Ces projections sont issues principalement de la bande diagonale de Broca, et des noyaux plus caudaux comme le pallidum ventral, le noyau basal magnocellulaire et la substantia innominata (McKinney et coll., 1983 ; voir Semba, 2000 pour revue). Néanmoins, des projections cholinergiques et non-cholinergiques du septum médian vers le cortex cingulaire et occipital ont été décrites (McKinney et coll., 1983 ; Stewart et coll., 1985).

Le septum médian reçoit des projections du cortex préfrontal (Zaborszky et coll., 1997, Gaykema et coll., 1991). Gaykema et collaborateurs ont montré que les projections septales du cortex préfrontal présentent une organisation topographique : les aires préfrontales médianes projettent sur le septum médian, le bras vertical et la partie médiane du bras horizontal de la bande diagonale de Broca, alors que les aires orbitaires et insulaires innervent préférentiellement le bras horizontal de la bande diagonale de Broca et le noyau basal magnocellulaire. De plus, ces auteurs ont montré que les neurones cholinergiques septo-hippocampiques faisaient partie des cibles de ces projections préfrontales (Gaykema et coll., 1991). Néanmoins, les projections du cortex préfrontal sur le septum médian et le bras vertical de la bande diagonale de Broca restent limitées et beaucoup moins nombreuses que les projections du cortex préfrontal sur le septum latéral ou sur d'autres régions de la base du cerveau antérieur, notamment le bras horizontal de la bande diagonale de Broca (Zaborszky et coll., 1997, Sheehan et coll., 2004).

d) Connexions avec le diencéphale

Le septum médian est en connexion avec différentes régions de l'hypothalamus plus particulièrement avec une région impliquée dans la régulation du rythme thêta : le

noyau supramammillaire (Swanson et Cowan, 1979 ; Cullinan et Zaborszky, 1991 ; Semba, 2000 ; Pan et McNaughton, 2004). Au niveau du septum médian, les neurones qui projettent sur le noyau supramammillaire sont situés à la bordure entre le septum médian et le septum latéral, ce sont des neurones GABAergiques qui expriment la calrétinine ou la calbindine (Borhegyi et Freund, 1998). Les terminaisons GABAergiques issues de ces neurones innervent les neurones calrétinine-positifs du noyau supramammillaire. Plusieurs études ont montré que les neurones calrétinine-positifs du noyau supramammillaire étaient aspartergiques/glutamatergiques, et qu'ils projetaient sur les neurones cholinergiques et GABAergiques septo-hippocampiques, de même que sur les neurones calbindine-positifs du septum latéral, formant des contacts synaptiques asymétriques avec l'ensemble de ces neurones (Leranth et Kiss, 1996, Borhegy et coll., 1998, Kiss et coll., 2000). Enfin, Leranth et collaborateurs (1999) ont mis en évidence une boucle entorhino-septo-supramammillaire. Le cortex entorhinal envoie des projections glutamatergiques sur les neurones GABAergiques calrétinine-positifs du septum médian. Ces neurones projettent sur l'aire supramammillaire au niveau de neurones qui projettent eux-mêmes, via des fibres aspartergiques/glutamatergiques, sur le septum médian.

Des projections de l'amygdale sur le septum médian ont également été décrites, mais elles restent limitées et beaucoup moins denses que celles sur le septum latéral, ou sur d'autres structures de la base du cerveau antérieure, comme le bras vertical de la bande diagonale de Broca, le noyau basal magnocellulaire ou la *substantia innominata* (Russchen et coll., 1985, Jolkkonen et coll., 2002).

e) Connexions avec le tronc cérébral

Le septum médian est également en connexion avec différentes régions du tronc cérébral. Ces fibres afférentes et efférentes empruntent toutes le faisceau médian du télencéphale. Le septum médian projette sur l'aire tegmentale ventrale, les noyaux du raphé, la substance grise périaqueducale, le noyau interpédonculaire, le noyau parabrachial et le noyau de Darkschewitsch (Vertes, 1988, Dutar et coll., 1995).

Le septum médian reçoit des afférences de plusieurs structures du tronc cérébral : afférences dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (Fallon and Moore, 1978, Swanson et Cowan, 1979, Gaykema et Zaborszky, 1997), afférences noradrénergiques du locus coeruleus (España et Berridge, 2006), afférences sérotoninergiques du raphé médian. De plus, une projection non-sérotoninergique issue du raphé médian a également été décrite au niveau du septum médian (Aznar et coll., 2004). L'innervation sérotoninergique du septum médian sera détaillée ultérieurement. Le septum médian reçoit également des afférences cholinergiques du noyau tegmental pédonculopontin et dorso-latéral (Woolf et Burcher, 1986 ; Hallanger et Wainer, 1988).

f) Connexions avec la moelle épinière

Le septum médian reçoit des afférences de neurones dont les corps cellulaires se trouvent dans la moelle épinière, comme l'ont révélé les travaux de Burstein et Giesler (1989). Les neurones spinaux qui projettent sur le septum médian sont situés à tous les étages de la moelle épinière : au niveau cervical, thoracique, lombaire et sacré. Les corps cellulaires sont majoritairement situés dans la corne dorsale de la moelle épinière et dans l'aire réticulaire latérale. Cette projection spino-septale pourrait être impliquée dans la réponse émotionnelle à des stimulations somatosensorielles. Dutar et collaborateurs ont d'ailleurs montré que les neurones septo-hippocampiques pouvaient réagir à des stimuli nociceptifs, certains de ces neurones pouvant même coder l'intensité de la stimulation (Dutar et coll., 1985).

g) Connexions avec le septum latéral

Le septum médian envoie des projections essentiellement GABAergiques sur le septum latéral (Leranth et coll., 1992). Ces projections sont issues des neurones GABAergiques septo-hippocampiques et des neurones GABAergiques calrétinine-positifs qui projettent également sur le noyau supramammillaire (Leranth et coll., 1992 ; Leranth et Kiss, 1996). En revanche, le septum latéral ne projette quasiment pas sur le septum médian (Leranth et coll., 1992 ; Witter et coll., 1992).

Au vu de l'ensemble de ces données anatomiques, il apparaît que le septum médian est une région charnière dans le système limbique. Cette région intègre des informations relatives aux états émotionnels et motivationnels ainsi qu'au système autonomes véhiculées par les projections monoaminergiques issues du tronc cérébral et par les projections de l'hypothalamus. Elle intègre également des informations sensorielles relatives à l'environnement extérieur issues du cortex entorhinal avant de les acheminer vers l'hippocampe. Le septum médian reçoit en retour des informations de l'hippocampe, dont une partie résulte de l'intégration des informations issues du septum médian et du cortex entorhinal. Les informations transitent au travers du système septo-hippocampique sous la forme de boucles récurrentes qui n'impliquent pas forcément le même type de neurotransmetteurs.

2. Système sérotoninergique et septum médian

A. Synthèse, libération et dégradation de la sérotonine

La sérotonine (5-hydroxytryptamine) est synthétisée à partir d'un acide aminé essentiel (apporté exclusivement par l'alimentation), le tryptophane. Ce dernier pénètre dans le neurone sérotoninergique par un transporteur membranaire commun à d'autres acides aminés neutres avec lesquels le tryptophane peut entrer en compétition. Le tryptophane est transformé en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) sous l'action de la tryptophane-hydroxylase, qui est une enzyme hautement spécifique des neurones sérotoninergiques. L'activité de cette enzyme représente un facteur limitant de la synthèse de sérotonine. Le 5-HTP est ensuite transformé en 5-HT sous l'action de la décarboxylase des acides aminés aromatiques, intervenant également dans la transformation de la L-DOPA en dopamine au sein des neurones catécholaminergiques.

Après sa libération, la sérotonine sera inactivée, soit par dégradation enzymatique, soit par recapture au niveau de la membrane pré-synaptique sérotoninergique. La sérotonine est dégradée sous l'action de la monoaminoxidase de type A (MAO-A) située sous la membrane externe des mitochondries, puis par l'aldéhyde-déshydrogénase. Le produit de cette dégradation est l'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA) qui est ensuite excrété par la voie rénale. L'autre voie d'inactivation de la sérotonine implique un transporteur membranaire n'existant que dans les neurones sérotoninergiques centraux, ainsi que dans les plaquettes sanguines et les cellules endothéliales du poumon.

B. Les noyaux sérotoninergiques centraux

Les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques sont localisés dans une petite région du tronc cérébral, le raphé, mais leurs projections sont très vastes et diffuses sur l'ensemble du système nerveux central. La nomenclature originale des noyaux du raphé est fondé sur la désignation de regroupement de corps cellulaires

sérotoninergiques mis en évidence par fluorescence (Dahlström et Fuxe, 1964). Selon cette nomenclature (décrite dans le **tableau 2.**), le système sérotoninergique est formé de neuf noyaux situés dans le plan rostro-caudal, dénommés B1 pour le plus postérieur jusqu'à B9 pour le plus rostral. Les quatre premiers noyaux (B1 à B4) forment le groupe postérieur et sont à l'origine des projections descendantes vers la moelle épinière. Les cinq autres constituent le groupe antérieur (B5 à B9) dont les noyaux B7 et B8 assurent l'essentiel des projections ascendantes vers l'encéphale.

Tableau 2. Nomenclature des principaux noyaux regroupant les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques

Désignation	Structures contenant les noyaux sérotoninergiques	Zones de projection
B1	Noyau du raphé <i>pallidus</i>	Motoneurones de la corne ventrale de la moelle épinière
B2	Noyau du raphé <i>obscurus</i>	
B3	Noyau du raphé <i>magnus</i>	Corne dorsale de la moelle épinière
B4	Substance grise périventriculaire et <i>area postrema</i>	Tronc cérébral
B6	Noyau du raphé dorsal, partie caudale	Cortex frontal Cortex pariétal Cortex occipital Cortex entorhinal Striatum (noyau accumbens et caudé-putamen) Pallidum Amygdale Hippocampe ventrale Noyau basal magnocellulaire, substance innommée et noyau préoptique magnocellulaire <i>Pars compacta</i> de la substance noire Colliculli supérieurs et inférieurs Noyaux du tronc cérébral Noyau raphé médian
B7	Noyau du raphé dorsal	
B5	Noyau du raphé médian, partie caudale (Noyau du raphé pontique)	Hippocampe et gyrus denté Subiculum Noyaux thalamiques et hypothalamiques Habénula latérale Corps mamillaires médians Noyau accumbens Septum médian et bande diagonale de Broca Noyau tegmental pédonculopontin et dorsolatéral
B8/9	Noyau du raphé médian, partie rostrale (Noyau du <i>caudalis linearis</i>)	
B9	Noyau pontique, région supralemniscalaire	

Le système sérotoninergique ascendant est composé des fibres issues du raphé dorsal (B6, B7) et du raphé médian (B8, B9). Elles empruntent dans un premier temps le faisceau médian du télencéphale avant de se répartir en différents faisceaux, faisceau dorsal pour le raphé dorsal et faisceau central pour le raphé médian, pour innerver de façon diffuse tout l'encéphale (Vertes et Martin, 1988 ; Azmitia et Segal, 1978 ; Vertes, 1991 ; Jacobs et Azmitia, 1992 ; Vertes et coll., 1999).

Le raphé dorsal est la source de la principale innervation sérotoninergique du cortex (cingulaire, piriforme, frontal, temporal, pariétal, occipital et entorhinal) et du striatum (noyaux accumbens et caudé-putamen). Ces neurones innervent également le pallidum, l'amygdale, la partie ventrale de l'hippocampe, le noyau cholinergique Ch4 (noyau basal magnocellulaire, substance innominée, noyau préoptique magnocellulaire), le septum latéral, la *pars compacta* de la substance noire, les colliculi supérieurs et inférieurs, ainsi que des noyaux du tronc cérébral, dont le raphé médian. Les neurones du raphé médian sont la source principale de l'innervation sérotoninergique des composantes de la formation hippocampique (corne d'Ammon, gyrus denté et subiculum). Ces neurones innervent également le thalamus et l'hypothalamus, l'habénula latéral, les corps mamillaires médians, le noyau interpédonculé, le septum médian et la bande diagonale de Broca, le noyau du tegmentum pédonculopontin ainsi que le noyau raphé dorsal. Les neurones sérotoninergiques ne projettent que peu sur les cortex périrhinal, entorhinal et frontal, et de façon très éparsée sur les autres aires corticales.

Ainsi, les projections du noyau raphé dorsal et médian se font sur des régions cérébrales distinctes et ne se rejoignent que rarement sur une même cible : le raphé médian projette sur l'hippocampe et d'autres structures limbiques et le raphé dorsal innerve le cortex et le striatum. Ces projections différentielles reflètent d'importantes différences fonctionnelles entre ces deux systèmes (Vertes et Martin, 1988 ; Vertes, 1991 ; Vertes et coll., 1999).

De plus, la morphologie des neurones de projection du raphé médian et dorsal diffère (Kosofsky et Molliver, 1987). Les neurones du raphé dorsal sont des neurones multipolaires pourvus d'axones fins, généralement non myélinisés et munis de

minuscules varicosités fusiformes (fibres de type I ou D pour dorsal). Ils possèdent des dendrites qui se projettent dans de nombreuses directions et présentent des aires de projection très étendues. Les neurones du raphé médian ont des axones relativement gros, perlés de grosses varicosités sphériques et souvent non myélinisées (fibres de type II ou M pour médian).

C. Innervation sérotoninergique du septum médian

Le raphé médian projette sur le septum médian, la bande diagonale de Broca et la partie latérale du septum latéral, alors que le raphé dorsal projette sur le septum latéral (Azmitia et Segal, 1978 ; Köhler et coll., 1982 ; Vertes et Martin, 1988 ; Jacobs et Azmitia, 1992 ; Vertes, 1991 ; Vertes et coll., 1999, McKenna et Vertes, 2001). Une projection issue de la région dorsale du raphé dorsal sur le septum médian a également été décrite (Vertes, 1991 ; Acsady et coll., 1996 ; Aznar et coll. 2004). Les neurones de cette région du raphé dorsal innervent uniquement le septum médian, alors qu'au niveau du raphé médian, on trouve des neurones qui innervent soit le septum médian, soit l'hippocampe, soit ces deux structures via des collatérales : la proportion de ces neurones innervant l'hippocampe et le septum médian a été évalué à 8-12 % (Acsády et coll., 1996 ; McKenna et Vertes, 2001).

Les projections du noyau raphé vers le septum médian apparaissent essentiellement sérotoninergiques. En effet, l'innervation septale issue du raphé médian (révélée par l'injection d'un traceur antérograde radio-marqué, la [³H]-proline, dans le raphé médian, est considérablement atténuée par une destruction sélective des neurones sérotoninergiques du raphé médian avec une toxine, la 5,7-dihydroxytryptamine, ou 5,7-DHT (Azmitia et Segal, 1978). De plus, la majorité des neurones du raphé médian qui projettent sur le septum (80 %) présentent un marquage positif avec un anticorps dirigé contre la sérotonine (Köhler et coll., 1982). Enfin, on peut observer, au niveau du septum médian, la présence de nombreuses terminaisons axoniques immunopositives à la sérotonine (Köhler et coll., 1982 ; Gall et Moore, 1984 ; Milner et Veznedaroglu, 1993).

Différentes études ont montré qu'au niveau du septum médian, les terminaisons sérotoninergiques innervent les neurones cholinergiques, les neurones GABAergiques septo-hippocampiques et calrétinine-positifs et les interneurones calbindine-positifs, mais la nature de ces contacts (synaptiques ou non synaptiques) de même que leurs cibles neurochimiques reste encore assez controversée (Milner et Veznedaroglu, 1993 ; Leranthe et Vertes, 1999 ; Aznar et coll., 2004). Milner et Veznedaroglu (1993) ont mis en évidence des synapses symétriques (probablement inhibitrices) entre les terminaisons sérotoninergiques (révélée par un marquage immunohistochimique de la sérotonine) et les corps cellulaires et les dendrites proximales des neurones septo-hippocampiques, eux-mêmes identifiés par un traceur rétrograde injecté dans l'hippocampe. Ces auteurs observent également des synapses asymétriques (probablement excitatrices) avec les dendrites distales de neurones septaux non identifiés. Plus récemment, et afin de préciser la nature des contacts synaptiques avec les différents types de neurones septaux, Leranthe et Vertes ont combiné l'utilisation d'anticorps dirigés contre la ChAT, la parvalbumine ou la calrétinine avec l'injection d'un traceur antérograde, le *Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin* (PHA-L), dans le raphé médian. Aucun contact synaptique n'est observé entre le raphé médian (terminaisons PHA-L positives) et les neurones cholinergiques septo-hippocampiques (ChAT positifs) ou les interneurones GABAergiques (calrétinine positifs). En revanche, les terminaisons PHA-L positives issues du raphé médian forment des synapses avec les corps cellulaires et les dendrites des neurones GABAergiques septo-hippocampiques (parvalbumine-positifs), et ces synapses sont toutes asymétriques. De plus, un double marquage immunocytochimique de la sérotonine et de la parvalbumine confirme la nature sérotoninergique des contacts synaptiques asymétriques entre les fibres du raphé médian et les neurones GABAergiques septo-hippocampiques. Bien que cette étude et celle de Milner et Veznedaroglu (1993) ne s'accordent pas sur l'existence de synapses sérotoninergiques symétriques sur les neurones septo-hippocampiques (observée dans l'étude de Milner et Veznedaroglu mais pas dans celle de Leranthe et Vertes), les deux études observent que les terminaisons sérotoninergiques établissent fréquemment des contacts non-synaptiques avec tous les éléments neuronaux (dendrites, corps cellulaires, axones). Cela suggère l'existence d'une neurotransmission de type volumique. De manière similaire, dans l'hippocampe, le striatum et le cortex, plus de la moitié des terminaisons sérotoninergiques établissent des contacts non-synaptiques avec les éléments neuronaux de ces structures (Séguéla et coll., 1989 ; Soghomonian

et coll., 1989 ; Oleskevich et coll., 1991 ; Vizi et Kiss, 1998). De ce fait, bien que Leranth et Vertes (1999) n'observent pas de contacts synaptiques entre les terminaisons axoniques PHA-L positives issues du raphé médian et les neurones cholinergiques septo-hippocampiques, on ne peut exclure une innervation sérotoninergique de ces neurones. Cette innervation semble en effet plus que probable puisque ces neurones expriment différents types de récepteurs sérotoninergiques, notamment les récepteurs 5-HT_{1A} (Kia et coll., 1996a). Une étude de l'ultrastructure des terminaisons sérotoninergiques (identifiées par immunomarquage de la sérotonine) sur les neurones cholinergiques septo-hippocampiques (identifiés par immunomarquage de la ChAT) de même que sur les neurones calbindine-positifs permettrait de préciser davantage l'innervation sérotoninergique du septum médian.

Le septum médian reçoit également des projections non sérotoninergiques des noyaux du raphé médian et dorsal, mais dont la nature neurochimique n'a pas encore été déterminée (Azmitia et Segal, 1978 ; Köhler et coll., 1982 ; Aznar et coll., 2004). Récemment, Aznar et collaborateurs (2004) ont montré que cette projection non-sérotoninergique concernait les neurones GABAergiques septo-hippocampiques et calbindine-positifs du septum médian. Il n'existe encore aucune donnée précise au sujet de l'existence de cette projection non-sérotoninergique du raphé sur les neurones cholinergiques septo-hippocampiques.

D. Les récepteurs sérotoninergiques

a) Définition des sous-types de récepteurs sérotoninergiques

La sérotonine est le neurotransmetteur qui possède la plus grande variété de récepteurs. A ce jour, 15 gènes codant pour des récepteurs sérotoninergiques fonctionnels ont été clonés. Ces différents types de récepteurs ont été classifiés sur la base de leurs propriétés pharmacologiques et de leurs voies de transduction. Ce classement distingue sept familles pouvant chacune comprendre plusieurs sous-types de récepteurs, 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ et 5-HT₇ (voir Barnes et Sharp, 1999 ; Hoyer et coll., 2002 pour revues).

A l'exception du récepteur 5-HT₃, tous ces récepteurs appartiennent à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G, où la liaison de la sérotonine déclenche soit l'inhibition de l'effecteur (par exemple l'adénylate cyclase pour la famille des récepteurs 5-HT₁) résultant en un effet inhibiteur de la sérotonine, soit l'activation de l'effecteur résultant en un effet excitateur.

Les voies de transduction et la localisation anatomique des différents types de récepteurs sérotoninergiques sont résumées dans le **tableau 3.**

b) Localisation des récepteurs sérotoninergiques dans le septum médian

Parmi les récepteurs sérotoninergiques du septum médian, nous détaillerons particulièrement les récepteurs 5-HT_{1A} puisque ce sont ceux auxquels nous nous sommes intéressés dans cette thèse.

i) Les récepteurs 5-HT_{1A}

Le récepteur 5HT_{1A} a été l'un des premiers récepteurs sérotoninergiques identifiés et caractérisés au moyen d'outils pharmacologiques, grâce en particulier à la 8-OH-DPAT (8-hydroxy-2-(di-n-propyl-amino)-tétraline) qui en est un agoniste (voir Barnes et Sharp, 1999 ; Hoyer et coll., 2002 pour revues). Néanmoins, une affinité de la 8-OH-DPAT pour les récepteurs 5-HT₇ a également été mise en évidence (Lovenberg et coll., 1993 ; Ruat et coll., 1993). On dispose actuellement d'un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1A} : le WAY-100635 (Forster et coll., 1995 ; Fletscher et coll., 1996). Le récepteur 5-HT_{1A} a également été le premier récepteur sérotoninergique à avoir été cloné et séquencé (Albert et coll., 1990). Ce récepteur appartient à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires et il est couplé négativement à l'adénylate cyclase via l'activation d'une protéine G_i et/ou G_o (Albert et coll., 1996 ; Barnes et Sharp, 1999). L'activation des récepteurs 5-HT_{1A} induit une hyperpolarisation neuronale via une ouverture de canaux K⁺ qui sont couplés à la protéine G (Nicoll et coll., 1990).

Tableau 3. Les principaux sous-types de récepteurs sérotoninergiques chez le Rat

Sous-types	Voie de transduction	Localisation cérébrale
5-HT ₁	Gi - adénylate cyclase ↓ AMPc	Voir le détail par sous-type ci-dessous.
5-HT _{1A}		<i>Postsynaptique :</i> Hippocampe, amygdale, septum, cortex cingulaire et entorhinal, thalamus, hypothalamus, bulbes olfactifs Neurones sérotoninergiques du raphé
5-HT _{1B}		<i>Présynaptique :</i> Ganglions de la base (noyau caudé-putamen, substance noire, globus pallidus, pallidum ventral et noyau interpédonculé), cortex frontal et entorhinal, hippocampe
5-HT _{1D}		<i>Présynaptique :</i> Ganglions de la base (noyau caudé-putamen, globus pallidus, substance noire), cortex et hippocampe
5-HT _{1E}		<i>Postsynaptique :</i> Cortex (notamment entorhinal), noyau caudé-putamen, claustrum, hippocampe (subiculum), amygdale
5-HT _{1F}		Hippocampe, cortex cingulaire et entorhinal, noyau caudé-putamen, noyau raphé dorsal
5-HT ₂	Gq + phospholipase C ↑ DAG, IP ₃	Voir le détail par sous-type ci-dessous.
5-HT _{2A}		<i>Postsynaptique :</i> Néocortex, cortex piriforme et entorhinal, claustrum, noyau caudé-putamen, noyau accumbens, tubercules olfactifs, hippocampe, septum médian
5-HT _{2B}		Cervelet, septum latéral, hypothalamus dorsal, amygdale
5-HT _{2C}		<i>Postsynaptique :</i> Cortex olfactif, piriforme, cingulaire et rétrosplénial, noyau accumbens, hippocampe, septum, amygdale, ganglions de la base (noyau caudé-putamen, substance noire)
5-HT ₃	Canal Na ⁺ /K ⁺	<i>Présynaptique et Postsynaptique:</i> Tronc cérébral (<i>area postrema</i> , noyau du tractus solitaire, noyau moteur du nerf vague) Cortex piriforme et entorhinal, hippocampe, amygdale
5-HT ₄	Gs + adénylate cyclase ↑ AMPc	<i>Postsynaptique :</i> Noyau caudé-putamen, noyau accumbens, hippocampe, septum <i>Présynaptique :</i> globus pallidus, substance noire, hippocampe, noyau interpédonculaire
5-HT ₅		Voir le détail par sous-type ci-dessous.
5-HT _{5A}	Gi - adénylate cyclase ↓ AMPc	Néocortex, hippocampe, bulbes olfactifs, cervelet, substance noire, hypothalamus
5-HT _{5B}	?	Hippocampe, habénula, noyau raphé dorsal
5-HT ₆	Gs + adénylate cyclase ↑ AMPc	Noyau caudé-putamen, néocortex, noyau accumbens, hippocampe, amygdale, cervelet, septum latéral
5-HT ₇	Gs + adénylate cyclase ↑ AMPc	Thalamus, hypothalamus, hippocampe, septum

Résumé des caractéristiques des récepteurs sérotoninergiques d'après des données pharmacologiques et moléculaires (voir le texte pour les références bibliographiques) : leur voie de transduction (+ : couplé positivement, - : couplé négativement) et leur distribution cérébrale. Le couplage négatif à l'adénylate cyclase, via une protéine Gi, entraîne la diminution (↓) d'AMP cyclique intracellulaire et provoque l'inactivation des protéines AMPc-dépendantes. L'effet est inhibiteur. Le couplage positif à la phospholipase C, via une protéine Gq, stimule l'hydrolyse des phosphoinositols et entraîne la production de deux messagers intracellulaires (↑) : le diacylglycérol (DAG) qui active la protéine kinase C et l'inositol triphosphate (IP₃) qui provoque la libération de calcium et l'activation de la calcium-calmoduline kinase. L'effet est excitateur. Le couplage positif à l'adénylate cyclase, via une protéine Gs, stimule la production d'AMPc (↑) qui va activer les protéines AMPc-dépendantes. L'effet est excitateur.

La distribution des récepteurs 5-HT_{1A} dans le système nerveux central du Rat a été largement étudiée en utilisant la 8-OH-DPAT ou le WAY-100635 radiomarqués (Vergé et coll., 1986 ; Gozlan et coll., 1995), des anticorps marqués dirigés contre la protéine du récepteur 5-HT_{1A} (Kia et coll., 1996a, b et c); et des sondes antisens marquées qui se lient aux ARN messagers codant la protéine du récepteurs 5-HT_{1A} (Chalmers et Watson, 1991 ; Pompeiano et coll. 1992). Ces récepteurs sont exprimés abondamment dans le cerveau, plus particulièrement au niveau du système limbique, dans l'hippocampe, le cortex entorhinal, le cortex frontal et le septum (septum latéral, septum médian et bande diagonale de Broca), de même que dans l'hypothalamus et les noyaux du raphé (médian et dorsal) et interpedonculaire du tronc cérébral. Les récepteurs 5HT_{1A} sont également présents, mais en densité plus faible, au niveau du cortex cingulaire, frontal, pariétal, insulaire et piriforme, de l'amygdale, du thalamus et des bulbes olfactifs. En revanche, la densité des récepteurs 5HT_{1A} est très faible dans les ganglions de la base (striatum, noyau accumbens, globus pallidus et substance noire).

Les récepteurs 5-HT_{1A} occupent une position principalement post-synaptique dans les structures cibles du système sérotoninergique de même qu'au niveau des neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé (Pazos et Palacios, 1985 ; Vergé et coll., 1986 ; Chalmers et Watson, 1991 ; Pompeiano et coll. 1992). La stimulation des "autorécepteurs" 5HT_{1A} des noyaux du raphé, notamment par des collatérales émises par les axones sérotoninergiques, inhibe l'activité de ces neurones et la libération de 5-HT dans les structures cibles et permet au système sérotoninergique d'effectuer un rétrocontrôle tonique sur sa propre activité (Sprouse et Aghajanian, 1988 ; Sharp et Hjorth, 1990).

Au niveau du septum médian, les récepteurs 5-HT_{1A} sont exprimés de manière différentielle par les neurones septo-hippocampiques cholinergiques et GABAergiques de même que par les interneurones GABAergiques calbindine-positifs (Kia et coll., 1996a ; Aznar et coll., 2003 ; Lüttgen et coll. 2005b ; Madjid et coll. 2006). Les récepteurs 5-HT_{1A} sont exprimés plus majoritairement par les neurones GABAergiques septo-hippocampiques que par les neurones cholinergiques : 98% des neurones GABAergiques septo-hippocampiques expriment les neurones 5-HT_{1A} contre 25 % pour les neurones cholinergiques, mais ces données demandent à être affinées puisqu'elles

ne sont issues que de deux études. Enfin, la grande majorité des interneurons GABAergiques calbindine-positifs du septum médian (90%) expriment les récepteurs 5-HT_{1A}. De plus, Madjid et collaborateurs (2006) ont mis en évidence chez la souris que les neurones du septum médian qui exprimaient les ARN messagers codant pour le récepteur 5-HT_{1A} étaient co-distribués avec les neurones cholinergiques (exprimant les ARN messagers codant pour le transporteur vésiculaire de l'acétylcholine), GABAergiques (exprimant les ARN messagers codant pour la parvalbumine) septo-hippocampiques, ainsi qu'avec les neurones glutamatergiques (exprimant les ARN messagers codant le transporteur vésiculaire du glutamate).

ii) Autres types de récepteurs sérotoninergiques

Au sein du septum médian, les récepteurs 5-HT_{2A} sont exprimés par les neurones GABAergiques septo-hippocampiques (Leranth et Vertes, 1999 ; Lüttgen et coll., 2004). Leur présence a également été mise en évidence au niveau des neurones cholinergiques septo-hippocampiques, mais uniquement lorsqu'un immunomarquage des récepteurs 5-HT_{2A} est effectué sur des rats préalablement traités avec de la colchicine afin de bloquer le transport antérograde dans les dendrites et les axones : la localisation de ces récepteurs sur les neurones cholinergiques concernerait donc majoritairement les terminaisons ou les dendrites des neurones cholinergiques (Lüttgen et coll., 2004). De plus, une grande majorité des neurones septaux qui expriment les récepteurs 5-HT_{2A} exprime de manière concomitante les récepteurs 5-HT_{1A} (Lüttgen et coll., 2005b). Les neurones du septum médian expriment également des récepteurs 5-HT₇ (Bonaventure et coll., 2002 et 2004), 5-HT₄ (Vilaro et coll., 2005) et 5-HT_{2C} (Clemett et coll., 2000). En revanche, la densité des récepteurs 5-HT_{1B} (Boschert et coll., 1994 ; Sari et coll., 1999) est faible dans le septum médian, de même que celles des autres types de récepteurs sérotoninergiques (Barnes et Sharp, 1999), mais il est à noter que des récepteurs du sous-type 5-HT_{1B} ont été mis en évidence sur les terminaisons des neurones cholinergiques septo-hippocampiques (Cassel et coll., 1995).

E. Modulation sérotoninergique du septum médian

L'activité des neurones du septum médian est modulée par la sérotonine comme le suggère les travaux concernant l'enregistrement des réponses électrophysiologiques des neurones du septum médian à une stimulation du raphé, ou à une application locale de sérotonine, de même que les travaux sur la modulation sérotoninergique de l'activité rythmique thêta du système septo-hippocampique.

a) Effets de la sérotonine sur les réponses électrophysiologiques des neurones du septum médian

Une stimulation électrique du raphé (Assaf et Miller, 1978 ; Segal, 1976) ou une application par iontophorèse de sérotonine au niveau du septum médian (Segal, 1974 ; Rascol et coll., 1989) induit une diminution de l'activité des neurones enregistrée *in vivo* en extracellulaire. *In vitro*, la sérotonine induit des réponses extracellulaires (Zhadina et Vinogradova, 1983) ou intracellulaires (Segal, 1986 ; Alreja, 1996) inhibitrices ou excitatrices sur les neurones septaux. Les effets excitateurs et inhibiteurs de la sérotonine sur l'activité des neurones du septum médian pourraient être sous-tendus par les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} et 5-HT_{1A}, respectivement. En effet, Alreja (1996) montre que la sérotonine engendre des réponses excitatrices sur les neurones GABAergiques septo-hippocampiques du septum médian, identifiés au moyen de leurs caractéristiques électrophysiologiques, via une activation des récepteurs 5-HT_{2A}. En revanche, la sérotonine pourrait induire une inhibition neuronale via l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} des neurones du septum médian, comme cela a pu être démontré dans le septum latéral (Van den Hooff et Galvan 1992) ou au niveau des neurones cholinergiques du noyau basal magnocellulaire (Khateb et coll., 1993).

b) Régulation sérotoninergique de l'activité rythmique thêta du système septo-hippocampique

La sérotonine joue un important rôle dans la modulation du rythme thêta hippocampique via une action sur le septum médian. Le rythme thêta est une activité sinusoïdale, régulière, ample et lente (3-12 Hz) que l'on peut enregistrer dans le gyrus denté et l'aire CA1. Ce rythme se retrouve chez la plupart des mammifères et est corrélé à différents comportements : la vigilance, le déplacement volontaire, l'attention, l'orientation, l'apprentissage et la mémoire, les états émotionnels et motivationnels (voir Vinogradova, 1995 ; Hasselmo, 2005, pour revues). En revanche, les comportements alimentaires, ou fortement automatisés (par exemple les habitudes motrices) ne sont pas associés à une activité thêta au niveau de l'hippocampe.

Le septum médian joue un rôle fondamental dans la genèse et le maintien de ce rythme. En effet, des lésions irréversibles du septum médian ou de la fimbria-fornix (Rawlins et coll., 1979 ; Buzsaki et coll., 1983), de même qu'une inactivation réversible du septum médian avec de la tétracaïne (Mizumori et coll., 1990 ; McNaughton et coll., 2006) abolissent le rythme thêta. En revanche, des stimulations électriques du septum médian engendrent une activité thêta hippocampique (Wetzel et coll., 1977 ; Kramis et Vanderwolf, 1980). Le septum médian contient des neurones qui déchargent de manière rythmique à des fréquences thêta (Petsche et coll., 1965). Cette activité est conservée même en l'absence de toutes afférences : une activité très régulière de type pacemaker peut être enregistrée *in vitro* sur des tranches de septum médian (Vinogradova et coll., 1980 ; Bragin et coll., 1985 ; Griffith et coll., 1991). De plus, une section de la fimbria-fornix abolit le rythme thêta hippocampique, mais n'a pas d'effet sur les décharges rythmiques des neurones du septum médian (Stewart et Fox, 1990). Les neurones du septum médian présentant une activité rythmique endogène de type pacemaker sont des neurones cholinergiques et GABAergiques septo-hippocampiques, et tous deux semblent jouer un rôle important dans la genèse du rythme thêta (Stewart et Fox, 1990 ; Smythe et coll., 1992 ; Vinogradova, 1995 ; Jones et coll., 1999 ; Yoder et Pang, 2005). Par exemple, seule une lésion combinée de ces deux types de neurones abolit complètement le rythme thêta hippocampique, alors qu'une lésion seule des neurones cholinergiques septo-hippocampiques ou des neurones

GABAergiques septo-hippocampiques induit une diminution significative de l'activité thêta hippocampique sans l'abolir complètement (Yoder et Pang, 2005).

La genèse du rythme thêta hippocampique est modulée par certains noyaux du tronc cérébral, notamment le noyau médian du raphé qui jouerait un rôle inhibiteur, et cette modulation s'effectue via une action de la sérotonine sur le système septo-hippocampique. Une lésion du noyau médian du raphé, qui fournit l'innervation sérotoninergique au septum médian et à l'hippocampe, induit une activité thêta hippocampique constante, quel que soit le comportement dans lequel l'animal est engagé (Maru et coll., 1979 ; Yamamoto et coll., 1979). Par contre, une stimulation électrique de ce noyau entraîne une désynchronisation de l'activité thêta de l'hippocampe (Assaf et Miller, 1978 ; Yamamoto et coll., 1979 ; Vertes, 1981 ; Kitchigina et coll., 1999). Une telle stimulation du raphé perturbe également les décharges rythmiques des neurones du septum médian, suggérant que la désynchronisation du rythme thêta hippocampique pourrait être la conséquence d'une désorganisation des décharges rythmiques du septum médian (Assaf et Miller, 1978 ; Kitchigina et coll., 1999).

La désynchronisation du rythme thêta hippocampique provoquée par une stimulation du noyau raphé est un effet impliquant la sérotonine. En effet, un pré-traitement des animaux avec de la *p*-chlorophénylalanine (*p*CPA), un inhibiteur de la synthèse de sérotonine qui induit une diminution de 60-80% de la sérotonine dans l'hippocampe et le septum, bloque les effets inhibiteurs induits par une stimulation du noyau raphé médian sur l'activité septale et le rythme thêta hippocampique (Assaf et Miller, 1978). De plus, l'inhibition des neurones sérotoninergiques par une activation de leurs récepteurs 5-HT_{1A} par la 8-OH-DPAT induit une activité thêta hippocampique au niveau de l'hippocampe chez le rat anesthésié à l'uréthane (Vertes et coll., 1994 ; Kinney et coll., 1996) tout comme chez le rat vigile (Nitz et McNaughton, 1999). Une telle inhibition des neurones sérotoninergiques du noyau médian du raphé par la 8-OH-DPAT induit une activité rythmique régulière synchronisée avec le rythme thêta hippocampique au niveau du septum médian, ce qui suggère un rôle important de l'innervation sérotoninergique du septum médian dans la régulation du rythme thêta hippocampique (Kinney et coll., 1996).

Ainsi, les récepteurs 5-HT_{1A}, mais également les récepteurs 5-HT_{2C}, sont impliqués dans la modulation sérotoninergique de l'activité thêta du système septo-hippocampique (Marrosu et coll., 1996 ; Hajos et coll., 2003). Une activation des récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques abolit le rythme thêta hippocampique chez le chat anesthésié, mais l'implication des récepteurs 5-HT_{1A} de l'hippocampe et/ou du septum médian dans cet effet reste à déterminer (Marrosu et coll., 1996). Par ailleurs, une administration systémique de Ro 60-0175, un agoniste des récepteurs 5-HT_{2C}, inhibe de manière dose-dépendante l'activité rythmique des neurones du septum médian et abolit le rythme thêta hippocampique; ces effets sont bloqués par l'administration préalable de SB-242084, un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2C}. L'administration seule de SB-242084 suffit à augmenter l'activité thêta hippocampique et l'activité rythmique des neurones du septum médian, ce qui indiquerait une régulation tonique de l'activité thêta hippocampique via les récepteurs 5-HT_{2C} (Hajos et coll., 2003).

Ainsi, la sérotonine joue un important rôle de modulation de l'activité des neurones septaux via l'activation des récepteurs 5-HT_{2C} et 5-HT_{1A}. En raison de l'influence inhibitrice de la sérotonine sur le rythme thêta hippocampique, rythme par ailleurs corrélé aux tâches d'apprentissage et de mémoire (Mizumori et coll., 1990 ; Vertes et Kocsis, 1997 ; Vertes, 2005), la modulation sérotoninergique du septum médian pourrait influencer les performances dans ces types de tâches. Cette hypothèse sera discutée plus loin.

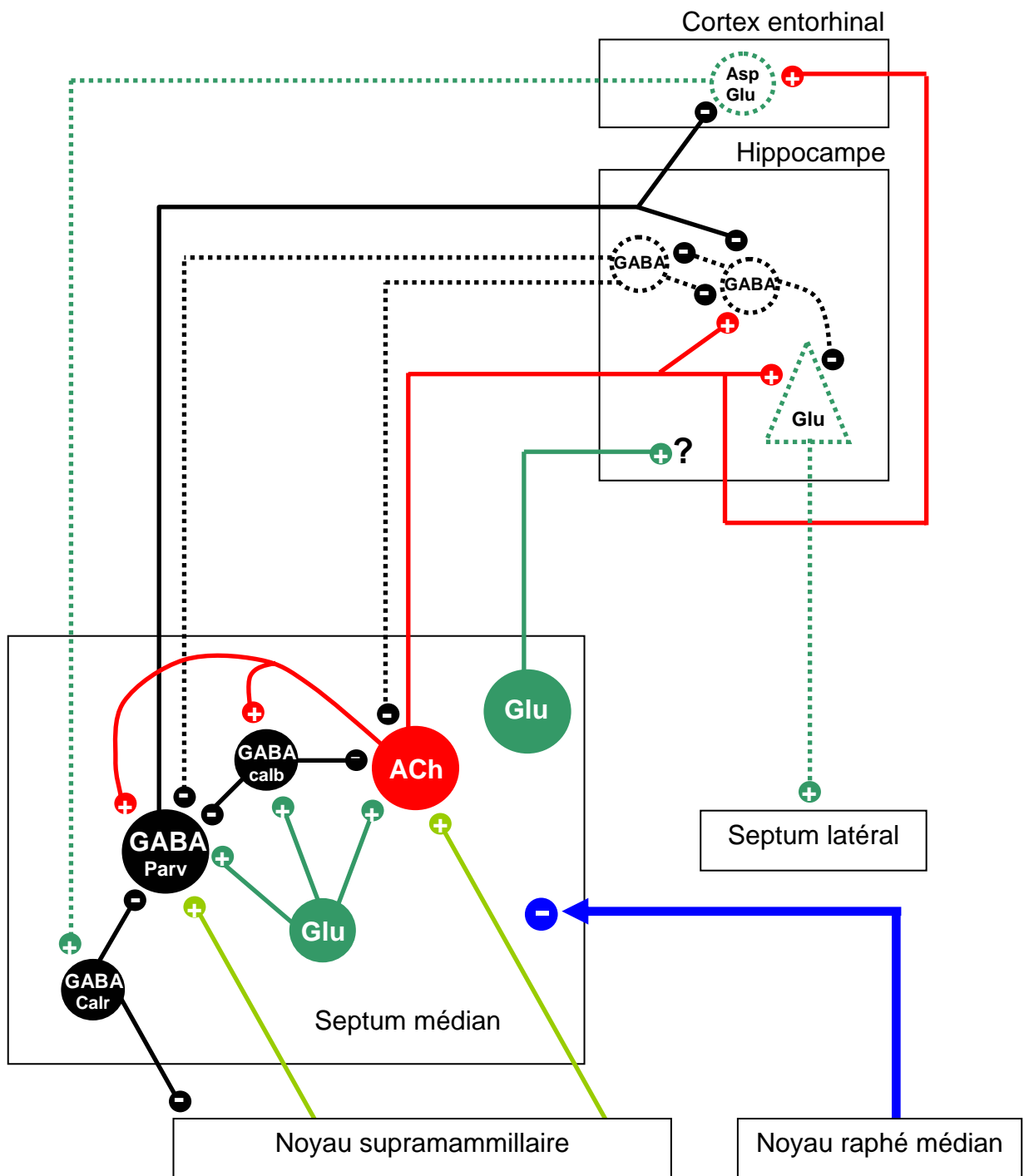


Figure 4. Le septum médian et ses connexions avec la formation hippocampique, le noyau supramammillaire et le noyau raphé médian.

Les neurones GABAergiques septo-hippocampiques (GABA Parv) projettent sur l'hippocampe où ils inhibent (-) uniquement les interneurons GABAergiques et sur les neurones de projection aspartergiques/glutamatergiques (Asp Glu) du cortex entorhinal. Les neurones GABAergiques calbindines (Calb) sont des interneurons à projection locale au SM.

Les neurones cholinergiques septo-hippocampiques projettent sur les interneurons GABAergiques et sur les cellules pyramidales de l'hippocampe de même que sur le cortex entorhinal. Les neurones cholinergiques envoient également de nombreuses collatérales localement, notamment sur les neurones GABAergiques du SM. L'action de l'acétylcholine est excitatrice au niveau du SM (Dutar et coll., 1983) et dans l'hippocampe (Cole et Nicoll, 1983) (+).

Les neurones glutamatergiques sont excitateurs (+) et ont des projections locales ou septo-hippocampiques. Leur cible hippocampique n'est pas connue (?).

Les neurones GABAergiques de l'hippocampe envoient des projections sur le SM. Les cellules pyramidales de l'hippocampe innervent uniquement le septum latéral. Le cortex entorhinal innerve les neurones GABAergiques calréтинines du SM qui projettent sur le noyau supramammillaire.

Enfin, le SM reçoit des projections excitatrices (aspartergiques/glutamatergiques) du noyau supramammillaire et inhibitrices du noyau raphé médian (voir partie 2. Système sérotoninergique et septum médian).

Chapitre 2

Le septum médian : rôle dans la mémoire spatiale

Le septum médian, comme nous l'avons vu, est en étroite connexion avec la formation hippocampique, dont le rôle dans la mémoire spatiale est maintenant largement démontré. Dans un premier temps, nous allons définir la mémoire spatiale et présenter les tests qui permettent de l'évaluer chez le Rat. Nous soulignerons ensuite le rôle de l'hippocampe dans la mémoire spatiale et nous donnerons quelques éléments relatifs aux processus mnésiques d'encodage, de consolidation et de rappel d'informations spatiales. L'influence modulatrice des systèmes cholinergiques et sérotoninergiques sur la mémoire spatiale sera également abordée, avant d'en arriver aux études tentant de comprendre le rôle du septum médian dans les fonctions mnésiques.

1. La mémoire spatiale chez le Rat : définitions et évaluations

A. La mémoire spatiale chez le Rat : définitions

La mémoire spatiale désigne les informations relatives à l'espace qui permettent la navigation et l'orientation d'un individu dans son environnement. La capacité à s'orienter dans l'espace est essentielle à la survie de la majorité des espèces animales puisqu'elle va permettre notamment la localisation d'un prédateur ou d'une source de nourriture. De plus, au regard des données expérimentales et cliniques provenant d'études menées chez l'Homme, le Primate et le Rat, la mémoire spatiale pourrait impliquer, chez la plupart des espèces de mammifères, des processus similaires de traitement des informations spatiales. Comme nous allons le voir, la mémoire spatiale traite des informations de différentes natures et elle implique différentes opérations de traitement.

a) Nature des informations spatiales

L'hypothèse stipulant que les rats sont capables de former une représentation spatiale de leur environnement a été proposée par Tolman en 1948, qui s'était alors placé en porte à faux des théories associationnistes, avant d'être largement étayée par O'Keefe et Nadel dans leur ouvrage fondamental 'Hippocampus as a Cognitive Map', dont la première édition parut en 1978. O'Keefe et Nadel ont proposé que la navigation du Rat dans son environnement est sous-tendue par deux systèmes de navigation spatiale qui ne vont pas traiter le même type d'informations: un système dit 'de routes' (*taxon system*), basé sur des informations relatives au propre corps de l'animal ou **égocentriques**, et un système de 'cartes' (*local system*), basé sur des informations **allocentriques** relatives aux relations entre les éléments visuels distaux, la position de l'animal et celle du but à atteindre. Ces deux types d'informations vont permettre à l'animal de générer un trajet optimal pour atteindre un but dans son environnement.

Les informations égocentriques

Les informations égocentriques sont constituées d'informations vestibulaires et kinesthésiques relatives à la position du corps de l'animal et à ses déplacements dans l'environnement. Elles vont lui permettre de générer un trajet vers le but par codage angulaire (vectoriel). Ainsi, sur la base des informations collectées 'en route' à partir de ses rotations et de ses prises de direction, l'animal actualise constamment un vecteur lui permettant d'estimer sa position, la distance et la direction relatives au point de départ. Ce type de stratégie de navigation a également été appelé navigation inertielle ou navigation 'au jugé' (*path integration* ou *dead reckoning*, Whishaw, 1998 ; Etienne et Jeffery, 2004). Par analogie avec l'Homme, le codage de l'information dans ce système de navigation inertielle serait mis en jeu, par exemple, lorsqu'il s'agit, partant de l'entrée de l'Insitut Le Bel, de se rendre pour la première fois au bureau des Etudes Doctorales de l'Université Louis Pasteur; les détours qui se ressemblent et se succèdent au gré des couloirs jusqu'à l'arrivée, de sorte qu'il est possible de générer une représentation de la localisation de ce bureau en termes de suites de procédures : monter un escalier sur la gauche, puis tourner à droite, marcher 10 mètres, puis tourner à gauche au premier couloir, marcher 40 mètres et tourner à droite. Ce premier type de représentation basée sur l'utilisation de repères égocentriques est

assez économique en termes de quantité d'informations à traiter et à mémoriser, mais les représentations qu'il génère et stocke demeurent toutefois peu flexibles. En effet, le simple changement de point de départ rend la stratégie caduque par rapport au but à atteindre.

Un deuxième type de navigation se basant sur des informations égocentriques concerne la navigation par guidage visuel : le rat peut ainsi utiliser un stimulus visuel afin de s'orienter vers un but. C'est un apprentissage de type stimulus-réponse : le rat doit associer à un stimulus visuel une réponse locomotrice d'approche. Par analogie, chez l'Homme, le guidage visuel peut permettre de se rendre à la cathédrale de Strasbourg, simplement en se dirigeant vers le clocher qui pointe dans le ciel en surplombant tous les immeubles de Strasbourg.

Les informations allocentriques

L'utilisation des informations égocentriques devient difficile lorsque les points de départ se multiplient ou lorsque le stimulus visuel qui indiquait la position du but n'est pas présent. En d'autres termes, une telle navigation, qui ne nécessite pas de stockage des caractéristiques spatiales de l'environnement, peut vite s'avérer inefficace. Un autre type de navigation utilise des informations allocentriques relatives à l'espace extra-personnel, au-delà du corps et du geste afin de mémoriser la configuration des repères perceptibles et de leurs liens spatiaux avec le but à atteindre. Poucet et Benhamou (1997) proposent que le rat utilise notamment les informations allocentriques afin de mémoriser des vues locales (*local view*) ou des instantanés photographiques (*snapshot*) concernant la configuration des repères visuels externes dans une direction donnée. Ainsi la prise en compte de ces différentes vues locales participe à la formation d'un panorama global en fonction d'une direction de référence générale. La prise en compte de ces différents panoramas, au cours de l'exploration, permettra à l'animal de déterminer, à chaque moment et selon sa direction actuelle de déplacement, sa position par rapport au but visé et de lui ajuster ses déplacements. Un dernier type de représentation basée sur l'utilisation des informations allocentriques correspond à la 'carte cognitive' de O'Keefe et Nadel, (1978) dont une partie des contributions théoriques s'appuie fortement sur l'apport initial de Tolman (1948). Il s'agit de construire une représentation basée sur l'intégration et le stockage des informations allocentriques relatives aux relations spatiales entre un ensemble de lieux.

Cette représentation est totalement indépendante de la direction de l'animal et lui permettra d'inférer la position du but à partir de n'importe quel endroit de son environnement, et ce, sur la base d'une représentation interne de la configuration des éléments visuels externes. Cette représentation est caractérisée par une très grande flexibilité : plusieurs routes peuvent être générées pour accéder au but final. Ce système est parfaitement compatible avec la déduction de raccourcis, mais il est moins économique du point de vue cognitif. L'utilisation d'une telle représentation spatiale chez le Rat a été mise en évidence en observant son comportement dans différents types de labyrinthe. Par ailleurs, il est le seul concept qui soit parfaitement en accord avec les propriétés fonctionnelles des cellules de lieu (O'Keefe et Dostrovsky, 1971; O'Keefe et Nadel, 1978). Les rats sont capables d'inférer la position du but et d'utiliser des raccourcis jamais empruntés auparavant, ou de faire des détours appropriés lorsqu'un obstacle barre subitement le passage habituel. De la même façon, un habitant de Strasbourg dont la mémoire spatiale fonctionne normalement est capable de rejoindre la cathédrale de la façon la plus directe possible de n'importe quel point de la ville, et ce même par temps de brouillard (ce qui ne permettra pas, par exemple, un guidage visuel à partir de la flèche de la cathédrale).

b) Traitements des informations spatiales

Parallèlement à l'existence de différents types d'informations spatiales, les travaux d'Olton et collaborateurs (1979) ont permis de mettre en évidence, chez le Rat, différents types d'opérations pouvant être effectuées sur ces informations. Ces auteurs font la distinction entre une mémoire à long terme, qu'ils appellent la mémoire de référence, et une mémoire à court terme, qu'ils assimilent, dans une certaine mesure, à la mémoire de travail. Cette distinction est valable pour la mémoire spatiale, mais également pour d'autres types de mémoires non spatiales.

La **mémoire de référence** concerne les règles et procédures générales propres à une situation, de même que les informations dépendantes d'un contexte particulier. Le point commun de ces différents types d'informations étant qu'elles restent pertinentes pour cette même situation toutes les fois que celle-ci est rencontrée. Pour illustrer cette notion en la transposant à l'Homme, cette mémoire permettra à un joueur de

Tarot de se souvenir de la règle du jeu et de la valeur des cartes et des combinaisons de cartes. Quel que soit le jeu qu'il aura en mains, cette règle est invariable et n'est en aucun cas influencée par la donne.

La **mémoire de travail** concerne le stockage d'informations spécifiques à une situation qui ne sont pertinentes que sur une durée limitée dès lors que le sujet les rencontre et qu'il doit s'en servir afin de réaliser une tâche. Elle nécessite également l'effacement d'autres informations devenues non pertinentes au fur et à mesure du cheminement du sujet dans la situation. Cette mémoire renvoie chez l'Homme au concept de mémoire de travail de Baddeley (1986, 1996). En effet, selon Baddeley, la mémoire de travail est un système qui maintient temporairement et manipule de l'information pendant que sont exécutées des tâches cognitives complexes. Pour reprendre l'exemple du joueur de Tarot, la mémoire de travail va lui permettre de se souvenir, dans la progression d'une partie, des cartes déjà jouées afin de pouvoir adapter son jeu (comptage des atouts, nombre de fois qu'un bois a été joué...). Une fois la partie terminée, le contenu de cette mémoire est devenu inutile et peut être effacé.

B. Les tests évaluant la mémoire spatiale chez le Rat

Chez le rongeur, il existe de nombreux types de tests évaluant les capacités de mémoire spatiale, parmi lesquels celui de la piscine de Morris et celui du labyrinthe radial sont les plus largement utilisés. Ces tests peuvent être paramétrés de différentes façons afin d'évaluer la mémoire de référence et/ou la mémoire de travail. De plus, une analyse détaillée des performances des animaux dans ces tests permet d'identifier les différents types d'informations spatiales et la(es) stratégie(s) utilisée(s) par les animaux.

a) Le test de la piscine de Morris

Le test de la piscine, développé par Morris en 1981, est sûrement l'un des tests de mémoire spatiale le plus couramment utilisé chez les Rongeurs. Une présentation

détaillée de ce test s'impose puisqu'il est utilisé dans la majorité de nos expériences. Ce test se base sur les excellentes capacités natatoires du rat et sur son penchant inné à échapper à l'eau, qui a un caractère aversif pour lui. Le dispositif consiste en un bassin rempli d'eau opacifiée par l'ajout de lait en poudre. Une plate-forme 'refuge' est placée dans un endroit de la piscine. Le but pour le rat sera de nager le plus directement possible vers la plate-forme. Le dispositif du test de la piscine de Morris est représenté sur la **figure 5**..

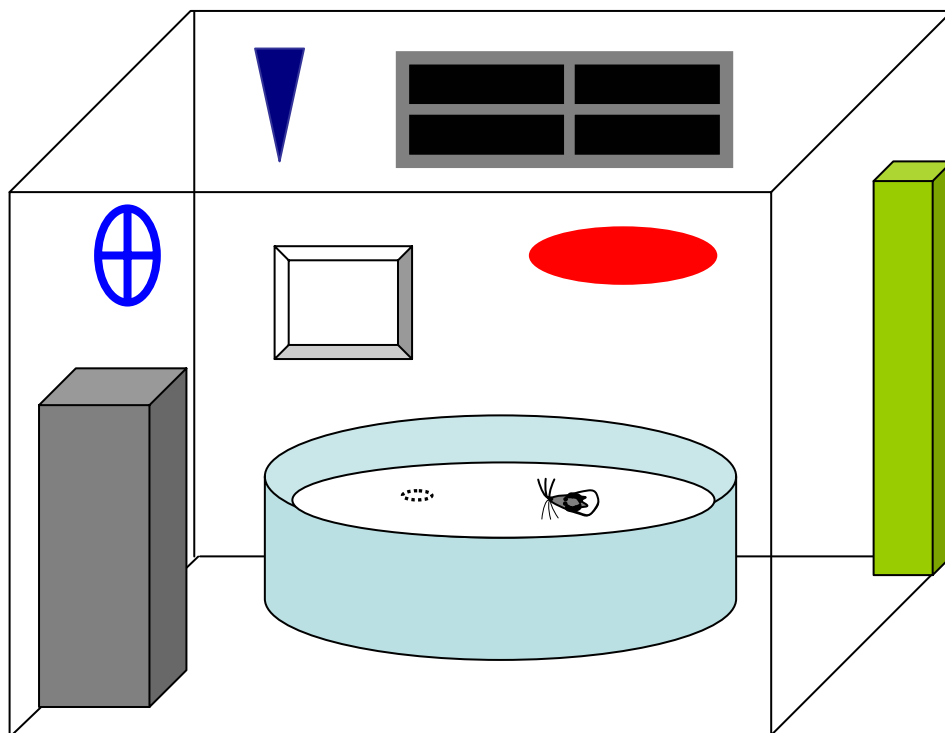


Figure 5. Représentation schématique du dispositif du test de la piscine de Morris. Le rat dispose d'indices visuels distaux pour repérer la position de la plate-forme invisible (représentée par les pointillés).

On distingue deux grands types de protocoles dans le test de la piscine de Morris qui ne mettent pas forcément en jeu les mêmes processus de traitement des informations spatiales: un type de protocole est utilisé pour évaluer la mémoire de référence, l'autre pour évaluer la mémoire de travail.

Le protocole de mémoire de référence

Dans le protocole de mémoire de référence (*place learning*), la plate-forme est immergée de telle sorte qu'elle soit invisible pour l'animal. La position de la plate-forme reste constante d'un essai à l'autre, mais les points de départ du rat changent d'essai en essai. Un essai consiste à placer le rat dans l'eau, face contre la paroi, avant de le lâcher. L'essai s'arrête lorsque le rat a rejoint la plate-forme ou au bout d'un certain temps (en général une minute) si il ne l'a pas trouvé. Dans ce dernier cas, l'animal est récupéré avant d'être déposé quelques secondes sur la plate-forme, puis on passe à l'essai suivant. Les essais peuvent être massés sur une journée, mais ils sont souvent distribués sur plusieurs jours avec une séance quotidienne de plusieurs essais : c'est la phase d'acquisition. Au départ, le rat nage au hasard et peut éventuellement atteindre la plate-forme par chance avant d'y grimper. Au fur et à mesure des essais, le temps mis pour rejoindre la plate-forme diminue et les trajets sont de plus en plus directs, donc plus courts en temps comme en distance. Un animal chez qui l'acquisition se passe normalement retrouvera la position de la plate-forme quel que soit l'endroit de la piscine duquel il sera lâché : on dit alors que le rat utilise une stratégie de type allocentrique nécessitant l'intégration des relations entre les éléments distaux situés à l'extérieur de la piscine et la position de la plate-forme. Les indices distaux incluent la géométrie de la salle de test, de même que les différents objets de la pièce comme les cages des rats, les fenêtres, les posters au mur. Les indices doivent être suffisamment éloignés afin d'être visibles de n'importe quel endroit dans la piscine, mais suffisamment proches afin que la configuration des indices distaux, qui varie selon les déplacements du rat, puisse permettre à l'animal d'en inférer son trajet. Une autre stratégie consiste à utiliser les repères égocentriques liés au déplacement du corps de l'animal dans la piscine (stratégie égocentrique), mais l'efficacité de ce type de stratégie reste limitée du fait du changement de points de départ d'un essai à l'autre.

L'efficacité de l'apprentissage sera évaluée dans un test de rétention (*probe trial*) effectué 24 h après la fin du dernier essai d'acquisition (mais ce délai est variable d'une étude à l'autre et peut atteindre plusieurs jours, voire semaines, selon le type de question posée). Lors de ce test de rétention, la plate-forme est retirée du bassin. Un rat ayant intégré les relations qui existent entre les indices distaux et la position de la plate-forme concentrera sa recherche sur la zone dans laquelle se trouvait la plate-forme au cours de l'acquisition. De ce fait, il y passera plus de temps que dans les

autres zones du bassin, de même qu'il passera plus souvent à l'endroit précis où se trouvait la plate-forme, soit comparativement à une autre zone de la piscine, soit comparativement à un rat qui n'aurait rien appris. Il arrive qu'un rat résolve cette tâche en utilisant une stratégie procédurale (par exemple faire le tour du bassin à 25 cm de la paroi, car la plate-forme est située à cette distance du bord) qui, en termes de performances, peut s'avérer aussi efficace qu'une approche allocentrique de la tâche. Toutefois, dans ce cas, les performances lors du *probe trial* apparaîtront effondrées, ce qui traduira l'inexistence d'un apprentissage spatial.

Ce protocole évaluant la mémoire de référence nécessite donc l'apprentissage d'informations spatiales qui restent pertinentes d'un essai à l'autre et d'un jour à l'autre. Ces informations sont de différents types : certaines sont relatives aux règles générales de la tâche, comme le fait de savoir que la piscine contient une plate-forme et qu'il faut la rechercher, et d'autres sont relatives à l'emplacement de la plate-forme (informations allocentriques). Ces deux types de "connaissances" sont souvent dits "*declarative-like*" dans la littérature anglo-saxonne, et, dans une certaine mesure, considérés comme des équivalents de la mémoire déclarative humaine.

Le protocole de mémoire de travail

Dans le protocole de mémoire de travail, la plate-forme est également immergée de telle sorte qu'elle soit invisible pour l'animal. La position de la plate-forme reste fixe sur une séance journalière "d'acquisition", mais elle change d'un jour à l'autre de telle sorte qu'une nouvelle position de plate-forme doit être retenue chaque jour, mais seulement entre un essai d'information (le rat recherche son emplacement) et un essai-test qui intervient à un délai relativement court (quelques secondes, le plus souvent) par rapport au premier. Lorsque le rat s'avère capable de garder en mémoire de travail l'information collectée pour s'en servir au second essai, on constate une diminution significative de la latence et de la distance parcourue pour trouver la plate-forme entre le premier et le second essai. Le premier essai est donc considéré comme un essai d'information permettant au rat d'établir les relations entre la configuration des indices distaux (sa carte cognitive, en quelque sorte) et la position de la plate-forme (l'information à mémoriser pour quelques temps). Lorsqu'on évalue la mémoire de travail dans ce type de tâche, il est important que le point de départ change d'un essai à l'autre afin de favoriser l'utilisation d'une stratégie allocentrique. Dans cette

tâche, les informations relatives à la position de la plate-forme ne sont pertinentes qu'au cours d'une séance d'acquisition. A la séance suivante, ces informations ne sont plus utiles (même si on dispose de quelques indications qui tendent à montrer que le rat peut s'en servir malgré tout au cours de l'exploration du bassin; Jeltsch et coll., 2004).

b) Le labyrinthe radial

Le labyrinthe radial, développé par Olton en 1976, est également largement utilisé pour évaluer les performances de mémoire spatiale chez les rongeurs. Le dispositif est constitué le plus souvent de 8 à 12 branches radiales, toutes reliées à une plate-forme centrale. La tâche du rat consiste à se déplacer dans le labyrinthe afin de consommer des renforcements alimentaires placés à l'extrémité de chacune des branches, en évitant de retourner, au cours d'un même essai, dans une branche déjà visitée (un tel comportement est inutile, puisque la branche n'est pas renforcée une nouvelle fois au cours d'un même essai). La motivation est donc appétitive et nécessite de placer le rat sous régime alimentaire restreint. Comme pour le test de la piscine de Morris, la réalisation de la tâche peut se faire grâce à la mise en place de différents types de stratégies, qui peuvent être identifiées à partir d'une analyse de la séquence de visites des branches du labyrinthe au cours d'un essai. L'animal peut utiliser une stratégie allocentrique nécessitant l'intégration de la configuration des indices distaux ou une stratégie égocentrique privilégiant la prise en compte d'informations vestibulaires et/ou kinesthésiques, et éventuellement d'indices internes au labyrinthe (indices visuels, olfactifs ou tactiles). De plus, comme pour le test de la piscine de Morris, il existe différents types de protocoles, certains mesurant exclusivement des performances de mémoire de travail, d'autres permettant l'évaluation de l'intégrité d'une mémoire de référence et de celle d'une mémoire de travail au cours d'un même essai (Jarrard et coll., 1984).

2. Rôle de l'hippocampe dans la mémoire spatiale

A. Traitement des informations spatiales par l'hippocampe

O'Keefe et Nadel (1979) ont été les premiers à proposer l'idée selon laquelle la construction et le stockage des représentations spatiales (les 'cartes cognitives') impliquaient prioritairement l'hippocampe. Leur hypothèse se base notamment sur les enregistrements unitaires de cellules pyramidales de CA1 et CA3, les 'cellules de lieu', dont la caractéristique principale est d'être sélectivement actives lorsque l'animal se trouve dans un endroit donné de son environnement, endroit qui, pour une même cellule de lieu, reste le même d'une séance d'enregistrement à l'autre, et ce aussi longtemps que les caractéristiques spatiales de l'environnement demeurent stables. On appelle cet endroit le champ d'activité de la cellule de lieu. Dès que la tête de l'animal est dans une région spécifique de ce 'champ d'activité' (*place field*), l'activité de la cellule de lieu augmente. Les champs d'activité des cellules de lieu apparaissent très rapidement lors de l'exploration d'un nouvel environnement, et demeurent stables lorsque l'animal est remis dans cet environnement après un délai, même lorsque ce dernier atteint plusieurs semaines (voir Muller et coll., 1999 pour revue). Selon O'Keefe et Nadel (1979), ces cellules de lieu seraient le corrélat électrophysiologique du stockage des informations spatiales au niveau hippocampique. Plus particulièrement, l'hippocampe serait responsable de l'intégration des indices allocentriques permettant la localisation d'un lieu en fonction de ses relations avec les éléments visuels externes (système de cartes), alors que les informations spatiales relatives aux indices égocentriques et permettant la localisation d'un lieu en fonction de la position du corps de l'animal et de ses déplacements dans l'environnement (systèmes de routes) seraient dépendantes d'autres structures extra-hippocampiques. Ainsi, des lésions de l'hippocampe ou de la fimbria-fornix perturbent les performances d'apprentissage et de rétention de l'information spatiale, par exemple lorsqu'un rat doit apprendre la localisation d'une plate-forme invisible dans la piscine de Morris (Morris et coll., 1982 ; Sutherland et coll., 1983 ; Moser et coll., 1993). En revanche, si on permet à l'animal d'utiliser des informations égocentriques afin de localiser cette plate-forme invisible, par exemple en lâchant l'animal toujours du même endroit dans la piscine (les

informations relatives à la position du corps de l'animal et à son déplacement devenant ainsi pertinentes par rapport à la localisation de la plate-forme), des rats avec des lésions de l'hippocampe pourront apprendre la localisation de la plate-forme invisible en recrutant des structures extra-hippocampiques, mais cette "procédure" ne présentera aucune souplesse (Eichenbaum et coll., 1990).

Parmi les structures extra-hippocampiques pouvant être impliquées dans l'intégration des informations spatiales de types égocentriques, le striatum dorso-latéral apparaît être un bon candidat. En effet, des lésions de cette structure perturbent la capacité des rats à rejoindre une plate-forme visible dans un test d'orientation guidée, alors qu'elles n'affectent pas leur capacité à apprendre la localisation d'une plate-forme invisible dans le test de la piscine de Morris (Packard et McGaugh, 1992 ; McDonald et Wite, 1994 ; Devan et coll., 1996 ; Packard et McGaugh, 1996 ; Devan et coll., 1999). Le test d'orientation guidée consiste à rejoindre une plate-forme visible, car indiquée par un stimulus visuel (par exemple, lorsqu'elle dépasse de l'eau, ses rebords peuvent être peints en noir pour accentuer le contraste avec la couleur blanche de l'eau). Le rat doit apprendre à rejoindre la plate-forme par guidage visuel. C'est un apprentissage de type stimulus-réponse : le rat doit associer à l'indice visuel de la plate-forme, une réponse locomotrice d'approche. La double dissociation entre l'hippocampe et le striatum dorso-latéral observée dans le test d'orientation guidée et le protocole de mémoire de référence est à la base de la théorie des systèmes multiples de mémoire (White et MacDonald, 2002). Ainsi, un premier système, localisée dans l'hippocampe, permet l'apprentissage de liens entre différents stimulus (un système *declarative-like*) et dans le striatum dorso-latéral, un système est responsable de l'intégration des apprentissages de type stimulus-réponse à la base de la navigation par guidage visuel (un système procédural qui gère la mise en place et le maintien d'un certain nombre d'automatismes).

Dans le système de routes, O'Keefe et Nadel (1979) font la distinction entre la navigation par guidage visuel, qui correspond à un apprentissage de type stimulus-réponse, et la navigation par orientation directionnelle relative aux informations vestibulaires et kinesthésiques liées à l'orientation et au déplacement du corps dans l'espace (*path integration* ou *dead reckoning*). Alors que l'hippocampe n'est pas impliqué dans la navigation par guidage visuel, certains auteurs ont émis l'hypothèse

d'une implication de cette structure dans l'intégration des informations égocentriques relatives à la position de l'animal et à son déplacement dans l'espace (Whishaw et coll., 1995 ; Whishaw et Jarrard, 1996 ; Whishaw, 1998). Whishaw et ses collaborateurs ont notamment montré, que des rats avec des lésions de l'hippocampe étaient capables d'apprendre la localisation d'une plate-forme invisible dans un protocole de mémoire de référence, mais uniquement dans certaines conditions, par exemple lorsque cet apprentissage est précédé par une série d'essais basés sur un indice visuel indiquant la position de la plate-forme. Dans ce cas, les rats avec des lésions de l'hippocampe manifestent une amélioration significative de leurs performances lorsque la plate-forme n'est plus indiquée, de même qu'ils se montrent capables de rechercher la plate-forme à l'endroit adéquat lors d'un test de rétention. Whishaw et ses collaborateurs (par ex. Whishaw et coll., 1995) interprètent ce comportement comme une manifestation de l'intégration des relations entre la position de la plate-forme et des indices visuels distaux. Néanmoins, la capacité résiduelle de ces rats porteurs d'une lésion hippocampique peut aussi découler d'un recrutement de structures extra-hippocampiques, de même qu'elle pourrait refléter l'utilisation d'une stratégie basée sur la prise en compte de vues locales. En effet, Mac Donald et collaborateurs indiquent que même si les rats porteurs d'une lésion hippocampique peuvent, dans certaines conditions, apprendre la localisation d'une plate-forme invisible, leur comportement est quantitativement et qualitativement différent de celui des rats témoins (MacDonald et coll., 2004). Par exemple, au cours d'un *probe trial*, même si les rats porteurs d'une lésion de l'hippocampe peuvent manifester une préférence pour le quadrant qui contenait précédemment la plate-forme, leur précision, mesurée par le nombre de fois qu'ils traversent l'endroit exact où se trouvait la plate-forme, est déficiente (MacDonald et coll., 2000).

Aujourd'hui, la grande majorité des travaux évaluant le rôle de l'hippocampe dans la mémoire spatiale s'accorde à lui attribuer un rôle crucial dans l'intégration et le stockage des informations allocentriques relatives aux relations spatiales entre les éléments caractéristiques d'un lieu. Néanmoins, son rôle dans d'autres aspects de la mémoire spatiale, notamment dans la prise en compte de certaines informations de type égocentriques, qui pourrait participer à la construction d'une représentation spatiale de la configuration des repères spatiaux de l'environnement, reste encore à déterminer.

Alors que le rôle de l'hippocampe dans la mémoire spatiale est maintenant largement démontré, il serait réducteur de lui attribuer un rôle limité au seul traitement des informations spatiales. En effet, l'hippocampe joue un rôle important dans la plupart des phénomènes mnésiques, la mémoire spatiale n'en serait donc qu'un aspect spécifique. L'hippocampe est ainsi impliqué dans la mémoire de travail (Olton, 1979) et, chez l'Homme, il l'est dans la mémoire déclarative – notamment épisodique – ou relationnelle, cette dernière pouvant se définir comme une mémoire basée sur l'apprentissage de relations entre plusieurs items et événements séparés (Eichenbaum, 1992).

B. L'encodage, la consolidation et le rappel des informations spatiales

Comme nous l'avons vu, la mémoire spatiale est un type de mémoire qui permet de stocker des informations spatiales propres à un environnement afin de produire une modification durable du comportement, à savoir connaître la localisation d'un but dans un contexte spatial. Il est maintenant largement accepté que l'établissement d'une mémoire spatiale, de même que celui de tout autre type de mémoire susceptible de durer dans le temps, nécessite l'intervention successive de trois processus mnésiques : les informations spatiales sont d'abord encodées (processus d'encodage) avant d'être consolidées (processus de consolidation) en vue d'être stockées de manière durable dans une mémoire à long terme, d'où elles pourront être récupérées (processus de rappel) à tout moment, si la situation l'exige. Encodage et consolidation forment les deux étapes-clés de ce qu'on nomme l'acquisition. La phase de consolidation des informations a été mise en évidence à partir de nombreuses données expérimentales démontrant que les informations acquises étaient maintenues, un certain temps après leur acquisition, sous une forme labile, c'est-à-dire qu'elles étaient susceptibles d'être modifiées par différents types de traitements (lésion, traitement pharmacologique, inhibition de la synthèse de protéines, électrochocs) ou d'interférence, dans une certaine fenêtre temporelle, après l'acquisition des informations (McGaugh, 1966 ; Ambrogi Lorenzini et coll., 1999). Les premiers travaux ayant démontré avec beaucoup d'élégance des phénomènes d'interférence en phase labile de la consolidation ont porté sur l'Homme et remontent à 1900 (Müller et Pilzecker, 1900). Chez le Rat, l'administration de chocs électroconvulsifs après l'apprentissage d'une tâche perturbe la

rétenion mesurée à un délai de 24 heures, par exemple, mais seulement si les chocs ont été administrés dans une certaine période après l'acquisition des informations. L'administration des mêmes chocs au-delà de cette fenêtre temporelle n'aura pas d'effet sur la rétenion (Duncan, 1949). La consolidation permet donc le passage d'une mémoire à court terme, susceptible d'être modifiée car encore fragile, à une mémoire à long terme, plus stable, moins sensibles aux interférences, au temps, voir aux effets de certaines lésions (McGaugh, 2000). Même si, aujourd'hui, cette théorie de la consolidation des informations mnésiques est nuancée, notamment par la mise en évidence du fait qu'une information stockée à long terme peut repasser par une phase labile, et donc fragile, lorsqu'elle vient d'être rappelée (théorie de la reconsolidation, voir Nader et coll., 2000 ; Dudai, 2006 pour revues), il ne fait aucun doute que la mémorisation à long terme des informations est un processus progressif qui s'inscrit dans le temps.

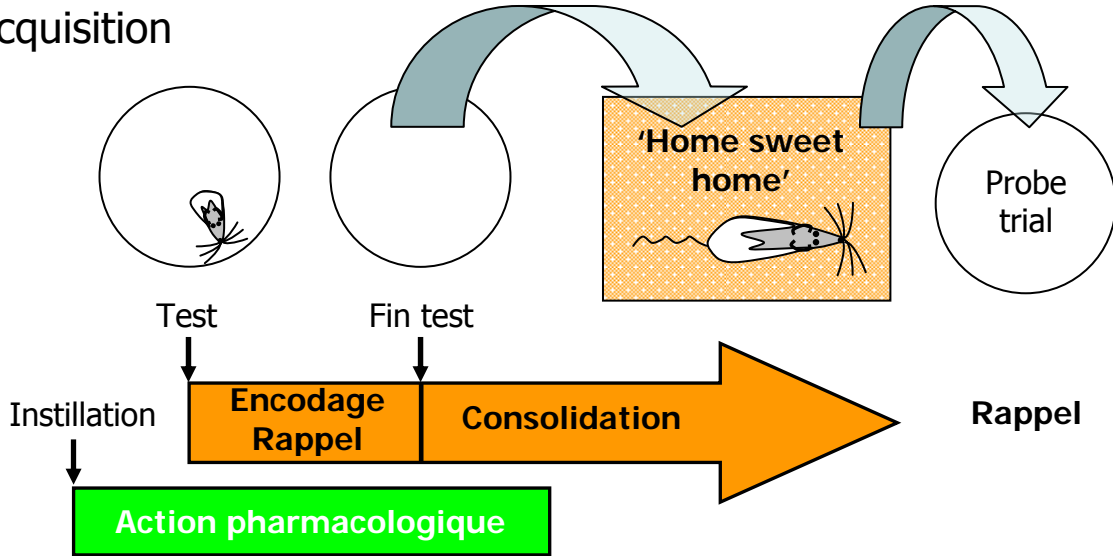
La prise en compte de la dimension temporelle des processus mnésiques a été déterminante dans l'étude des corrélats neurobiologiques de la mémoire spatiale. En effet, alors qu'un déficit de performances de mémoire spatiale est constaté suite à une lésion de l'hippocampe ou de la fimbria-fornix (par exemple Morris et coll., 1982, Nilsson et coll., 1987), ce déficit ne nous apprend rien quant à la nature du dysfonctionnement des mécanismes mnésiques qui en sont responsables: il peut s'agir d'un dysfonctionnement qui affecte spécifiquement l'encodage, ou encore d'une altération qui invalide les processus sous-jacents à la consolidation, voire d'une incapacité à activer les mécanismes permettant le rappel des informations mnésiques. Sur ce point, la psychopharmacologie a été d'une grande utilité pour analyser l'implication d'une structure dans tel ou tel processus mnésique. En effet, la possibilité d'instiller localement, au sein d'une structure cérébrale donnée, un composé pharmacologique qui en module l'activité, par exemple en réduisant transitoirement l'excitabilité des neurones, permet d'évaluer la contribution de la dite structure aux différentes étapes du processus qui sous-tend l'apprentissage ou le rappel. L'instillation d'un composé capable d'inactiver une structure avant l'acquisition interférera avec l'encodage et la consolidation, et aura une incidence ultérieure sur les performances de rappel des informations. Par contre, l'administration d'un composé après une séance d'acquisition n'aura pas d'impact sur l'encodage et n'interférera donc qu'avec la consolidation des informations. Enfin, on peut également tester l'effet d'une instillation

intra-cérébrale d'un composé pharmacologique sur la rétention en l'administrant juste avant un test de rappel d'informations acquises précédemment (Izquierdo et McGaugh, 2000 ; Martin et Clark, 2007). Un exemple de protocole de psychopharmacologie utilisé dans la mise en évidence des processus mnésiques susceptibles d'être affectés par un composé pharmacologique est représenté sur la **figure 6..**

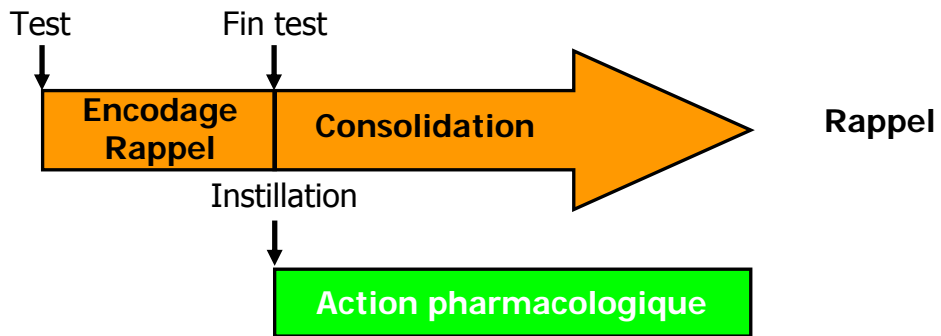
Cette approche psychopharmacologique a ainsi permis de mettre en évidence une implication différentielle de plusieurs structures cérébrales dans ces trois processus mnésiques, à savoir l'encodage, la consolidation et le rappel des informations. Une telle approche a également permis de comprendre un certain nombre de mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans ces processus (Izquierdo et McGaugh, 2000). Par exemple, en inhibant l'activité de certaines enzymes à des temps variables après l'acquisition, on a pu montrer que différentes cascades moléculaires étaient nécessaires à une consolidation normale des informations, et ce au sein d'une certaine fenêtre temporelle. Ainsi, on distingue au moins deux phases dans la consolidation des informations mnésiques : une première phase (1-3h), peu sensible aux inhibiteurs de la synthèse protéique, qui met notamment en jeu la protéine kinase G (PKG), la protéine kinase C (PKC) et la protéine kinase calcium-calmoduline dépendante II (CaMKII). La deuxième phase, elle, nécessite une synthèse de protéines puisqu'elle peut être sélectivement perturbée par l'administration d'inhibiteurs de la synthèse protéique, comme l'anisomycine (Davis et Squire, 1984). Cette phase repose, entre autres, sur la mise en jeu de la protéine kinase A dépendante de l'AMP cyclique (PKA-AMPC dépendante) et sur l'entrée en action de facteurs de transcription comme CREB (*cyclic AMP-response element binding protein*) (Davis et Squire, 1984 ; Bernarbeau et coll., 1996 ; Izquierdo et Medina, 1997 ; Izquierdo et McGaugh, 2000 ; McGaugh, 2000 ; Abel et Lattal, 2001 ; Lynch, 2003 ; Bekinschtein et coll., 2007).

On peut noter au passage, que ces deux phases peuvent être mises en parallèle avec les deux phases de l'installation d'une potentialisation à long terme (LTP), un mécanisme de plasticité synaptique découvert dans l'hippocampe du lapin par Bliss et Lomo et publié en 1973. Cette LTP pourrait être l'un des mécanismes fondamentaux sous-tendant les modifications durables du fonctionnement synaptique induites par les processus d'apprentissage et de mémorisation. La LTP consiste en une augmentation durable de l'excitabilité synaptique, par exemple au niveau des dendrites des cellules

Pré-acquisition



Post-acquisition



Pré-rappel

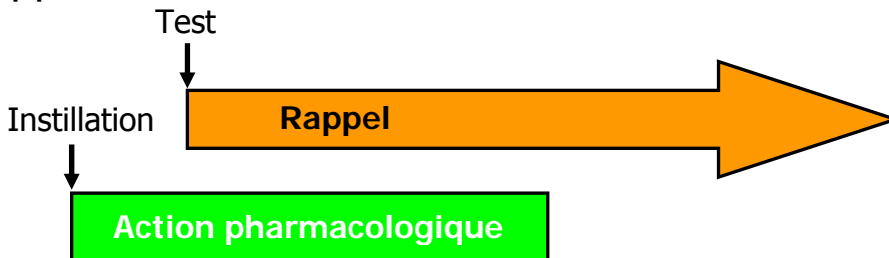


Figure 6. Etude psychopharmacologique des processus mnésiques d'encodage, de consolidation et de rappel : exemple du test de la piscine de Morris

Une administration intra-cérébrale **pré-acquisition** d'un composé va pouvoir agir sur l'encodage de nouvelles informations, sur le rappel d'informations acquises aux essais précédents et sur la consolidation des nouvelles informations encodées. Le composé est administré quelques minutes avant de placer l'animal dans la piscine afin qu'il ait atteint ces cibles pharmacologiques. A la fin de l'essai, l'animal est retiré de la piscine et remis dans sa cage. A la fin de l'acquisition, il sera testé dans un test de rétention (probe trial) sans administration préalable de composé.

Une administration **post-acquisition** d'un composé ne va pouvoir agir que sur la consolidation des nouvelles informations encodées.

Une administration **pré-rappel** d'un composé ne va pouvoir agir que sur le rappel d'informations acquises précédemment sans aucune intervention pharmacologique.

pyramidales après l'application de stimulations téaniques brèves au niveau de certaines afférences hippocampiques (Bliss et Gardner-Medwin, 1973 ; Bliss et Collingridge, 1993). La LTP s'installe en deux phases qui mettent en jeu des mécanismes moléculaires différents : une première phase (early-LTP) qui ne dépend pas de la synthèse de protéine (1-3h), suivie d'une seconde phase qui peut s'étendre sur plusieurs heures, et même plusieurs semaines, et nécessite de manière incontournable une synthèse de protéines (Lynch, 2003 ; Morris et coll., 2003). De plus, la formation et le maintien de la LTP dépendent de l'entrée en jeu de cascades moléculaires successives, dont la chronologie est similaire à celles impliquées dans les processus d'apprentissage et de mémoire. L'induction de la LTP entraîne une activation des récepteurs NMDA. Cette activation provoque une entrée massive de Ca^{2+} dans la cellule qui permettra d'activer des enzymes Ca^{2+} -dépendantes. L'activation de ces enzymes est indispensable à l'augmentation à long terme de l'efficacité synaptique (Fink et Meyer, 2002). Ainsi, l'activation de la CaMKII après autophosphorylation sur le résidu Thr286 est à l'origine de mécanismes moléculaires et cellulaires indispensables à la potentialisation de la réponse synaptique comme, par exemple, la phosphorylation de la sous-unité GluR1 des récepteurs glutamatergiques AMPA (Barria et coll., 1997) et le recrutement de récepteurs AMPA au niveau de la synapse (Shi et coll., 2001). L'augmentation intra-cellulaire de calcium peut également activer d'autres enzymes comme la PKA-cAMP dépendante qui est nécessaire à la stabilité à long terme de l'efficacité synaptique (Elgersma et Silva, 1999). De manière intéressante, certaines voies de signalisation mobilisées dans la LTP ont également été impliqués dans les processus d'apprentissage et de mémoire (par exemple, Izquierdo et Medina, 1997).

Au-delà des mécanismes moléculaires et cellulaires mis en jeu dans la consolidation des informations mnésiques au sein d'un réseau neuronal appelée consolidation synaptique, se produit également une réorganisation de différentes structures cérébrales appelée consolidation systémique. La consolidation systémique implique le recrutement progressif de différentes structures cérébrales dans le stockage des informations mnésiques. Cette théorie découle notamment des données indiquant que l'hippocampe aurait un rôle transitoire dans le stockage des informations mnésiques et que ces dernières seraient progressivement prises en charge par un réseau distribué dans différentes régions néocorticales (Bontempi et coll., 1999 ; Frankland et Bontempi, 2005; Maviel et coll., 2004). Ce point de vue est très discuté actuellement et

on lui oppose une autre position théorique, celle des traces multiples (Moscovitch et coll., 2005 et 2006 ; Rosenbaum et coll., 2001). Alors que la théorie de la consolidation systémique postule que l'hippocampe ne serait lié qu'au rappel de souvenirs récents (les souvenirs anciens seraient stockés au niveau corticale), la théorie des traces multiples lui accorde un rôle important dans le rappel de souvenirs récents ou anciens de type épisodique. En effet, des lésions de la formation hippocampique chez l'Homme peuvent induire une amnésie rétrograde qui peut être très sévère et s'étendre sur une longue période de la vie (plusieurs années voire toute une vie) (Warrington et McCarthy, 1988). Cette amnésie rétrograde concerne les souvenirs autobiographiques et plus particulièrement la remémoration détaillée de l'expérience (*vividly recalled events*) accompagnant le souvenir. En revanche, les souvenirs de type sémantique (connaissance générale sur le monde et sur nous-même) sont préservés de l'amnésie rétrograde (voir Moscovitch et coll., 2005 pour revue), car leur stockage dépend de structures corticales. Selon la théorie des traces multiples, l'hippocampe encode rapidement les informations qu'il va lier aux neurones corticaux afin d'aboutir à une représentation de la trace mnésique. De plus, chaque fois qu'elle est rappelée, la trace mnésique est à nouveau encodée ce qui aboutit à la formation de multiples traces distribuées dans un ensemble de neurones hippocampo-corticaux. La remémoration de souvenirs épisodiques détaillés qu'ils soient récents ou anciens nécessitera l'intervention de l'hippocampe. Toutefois, d'autres informations seront progressivement transformées avec le temps et deviendront des connaissances à dimension sémantique c'est-à-dire des connaissances génériques et globales sur le monde. Une fois transformées, ce type d'informations ne dépendra plus de l'hippocampe mais sera traité au niveau du néocortex (Frankland et Bontempi, 2005).

3. Systèmes de neurotransmission et mémoire spatiale

Comme nous l'avons vu, la mémoire spatiale est sous-tendue par différents réseaux de structures, comprenant, entre autres, les aires corticales et l'hippocampe, au sein desquelles l'activité des neurones glutamatergiques et GABAergiques joue un rôle non négligeable, voire crucial. Les systèmes de neurotransmission ascendants, notamment cholinergique et sérotoninergique, innervent largement ces structures et en modulent l'activité. Le terme de neuromodulation implique donc que d'un point de vue fonctionnel ces systèmes neurochimiques sont capables d'augmenter, de diminuer, de prolonger ou de réduire l'efficacité avec laquelle se fera l'entrée en jeu des systèmes impliqués dans le traitement à long terme d'informations appelées à être mémorisées (McGaugh et Cahill, 1997).

A. Système cholinergique septo-hippocampique et mémoire spatiale

Le système cholinergique a fait l'objet d'une attention particulière au cours des 30 dernières années, notamment en raison de la mise en évidence d'une corrélation positive entre la sévérité des troubles mnésiques observés dans la maladie d'Alzheimer et l'ampleur de sa dégradation aux niveaux basalo-cortical et septo-hippocampique (Bowen et coll., 1976 ; Davies et Maloney, 1976 ; Perry et coll., 1977). Cette observation a conduit à une multitude d'études visant à valider l'hypothèse cholinergique des dysfonctionnements mnésiques (Bartus et coll., 1982).

Différentes études ont montré qu'une lésion du septum médian, qui est la source de la majorité de l'innervation cholinergique de l'hippocampe, ou de la fimbria-fornix, où cheminent la majorité des axones des neurones cholinergiques septo-hippocampiques, altère les performances de mémoire de référence et/ou de travail dans le test de la piscine de Morris, ainsi que dans bon nombre d'autres tâches de mémoire spatiale (Hepler et coll., 1985 ; Nilsson et coll. 1987 ; Kelsey et Landry, 1988 ; Hagan et coll., 1988 ; Kelsey et Vargas, 1993 ; Cassel et coll., 1997 ; Marrighetto et Rawlins, 1998). Néanmoins, ces lésions sont très peu sélectives sur le plan neurochimique, puisqu'elles affectent le système cholinergique septo-hippocampique, certes, mais également le

système GABAergique septo-hippocampique, de même que les fibres en passage (sérotoninergiques, noradrénergiques, dopaminergiques). Si elles induisent un déficit mnésique marqué, elles ne permettent pas pour autant d'attribuer l'origine du déficit à la perturbation de tel ou tel système de neurotransmission, et certainement pas à celle du seul système cholinergique septo-hippocampique.

Le développement d'une immunotoxine sélective, la 192 IgG-saporine, qui lèse de manière sélective les neurones cholinergiques du cerveau antérieur de la base a joué un rôle déterminant dans la caractérisation de l'implication du système cholinergique septo-hippocampique dans la mémoire spatiale, et plus généralement dans la mémoire dite *declarative-like* chez le Rat (Wiley et coll., 1991 ; 1995). La 192 IgG-saporine est constituée d'un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur p75 à basse affinité du facteur de croissance des nerfs (*Nerve Growth Factor*, ou NGF en abrégé) et d'une protéine inactivant les ribosomes, la saporine, extraite de la plante *Saponaria officinalis*. Les récepteurs p75 à basse affinité du NGF (récepteur p75^{NTR}) étant exprimés de manière spécifique par les neurones cholinergiques septo-hippocampiques et basalo-corticaux (Woolf et coll., 1989), mais aussi par d'autres cellules qui se trouvent en dehors de cette région cérébrale¹, cette immunotoxine permet de les détruire de manière sélective. Lorsque la 192 IgG-saporine est fixée au récepteur p75^{NTR}, c'est le complexe immunotoxine-récepteur qui est internalisé par endocytose et transporté de façon rétrograde vers le corps cellulaire des neurones cholinergiques. La saporine est alors séparée de l'anticorps, le pont di-sulfure qui les unissait étant rompu dans le cytoplasme, et la saporine inactive les ribosomes. Cette inactivation provoque l'arrêt de la synthèse protéique et, à terme, la mort cellulaire selon deux processus qui semblent intervenir de concert: l'apoptose et la nécrose (Seeger et coll., 1997 ; Kolasa et Harrel, 2000 ; Bagga et coll. 2003). La perte de fonction du neurone n'est pas immédiate après l'inhibition de la synthèse protéique : des signes de dégénérescence apparaissent à partir de deux jours, pour une lésion atteignant son maximum huit à dix jours après l'injection intracérébroventriculaire (i.c.v.) ou intraparenchymateuse de 192

¹ Des études immunohistochimiques ont révélé la présence du récepteur p75^{NTR} dans l'hypothalamus, le globus pallidus, le pallidum ventral, le noyau réticulé thalamique, les noyaux sérotoninergiques du raphé, les noyaux suprachiasmatiques, quelques parties de l'éminence médiane, l'*area postrema*, les noyaux cérébelleux (notamment les cellules de Purkinje), les cellules épendymaires bordant les ventricules, le noyau mésencéphalique du nerf crânien trigémal, les plexus choroïdes, les ganglions cervicaux supérieurs et les ganglions sensoriels de la racine dorsale (Koh et coll., 1989 ; Pioro et Cuello, 1990a et b)

IgG-saporine (Book et coll., 1995). Le mode d'action de la 192 IgG-saporine est schématisé sur la **figure 7.**

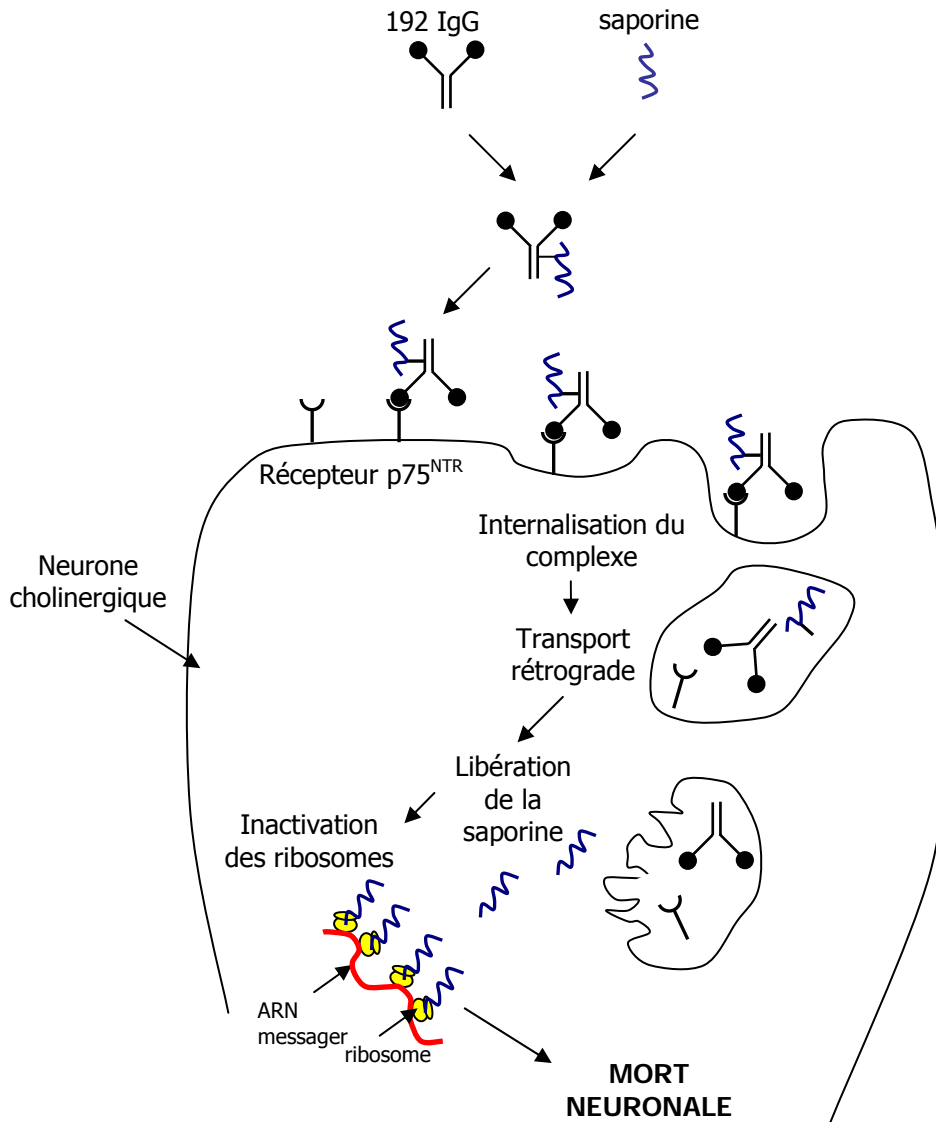


Figure 7. Représentation schématique du mode d'action de la 192 IgG-saporine.

Lorsque la 192 IgG-saporine est injectée dans le septum médian et le bras vertical de la bande diagonale de Broca elle induit, de façon dose-dépendante, une diminution du nombre de fibres AChE-positives dans l'hippocampe, de même que dans certaines régions corticales (cortex entorhinal, rétrosplénial, cingulaire, somatosensoriel médian et occipital). A partir d'une certaine dose, il y a une disparition de l'ensemble des fibres cholinergiques. On constate également une réduction de la concentration tissulaire hippocampique d'acétylcholine, de l'activité de la ChAT et du nombre de neurones ChAT-positifs dans ces noyaux (voir aussi BIRTHELMER et coll., 2003), ou dans leur cible en ce qui concerne les deux premiers marqueurs (HECKERS et coll., 1994 ; SHEN et coll., 1996 ; LEHMANN et coll., 2002b ; 2003).

Les études évaluant les effets d'une lésion sélective des neurones cholinergiques du septum médian et du bras vertical de la bande diagonale de Broca avec la 192 IgG-saporine révèlent qu'une telle lésion n'induit pas (TORRES et coll., 1994 ; BAXTER et GALLAGHER, 1996 ; DORNAN et coll., 1997) ou peu (BERGER-SWEENEY et coll. 1994, PERRY et coll., 2000 ; PANG et coll., 2001 ; LEHMANN et coll., 2002a) de déficits mnésiques dans le test de la piscine de Morris. Dans le protocole qui évalue la mémoire de référence, une lésion cholinergique sélective induit un léger déficit d'acquisition en début d'apprentissage, mais les rats lésés acquièrent ultérieurement un niveau de performances équivalent à celui des rats témoins, et leurs performances apparaissent normales lors d'un test de rétention (par exemple, LEHMANN et coll., 2002a).

En revanche, alors que la mémoire spatiale de référence semble peu affectée par une lésion sélective des neurones cholinergiques du septum médian, la mémoire spatiale de travail y est plus sensible. En effet, ce type de lésion affecte les performances de mémoire de travail dans le labyrinthe radial (WALSH et coll., 1996 ; SHEN et coll., 1996 ; JANIS et coll., 1998 ; LEHMANN et coll., 2003) et dans le test de la piscine de Morris, dans un protocole d'évaluation du fonctionnement de cette mémoire à court terme (CASSEL et coll., 2002). Néanmoins, il convient de souligner que d'autres études ne font état d'aucun déficit de mémoire de travail au test du labyrinthe radial (MCMAHAN et coll., 1997 ; CHAPPEL et coll., 1998) ou à celui de la piscine de Morris (LEHMANN et coll., 2002a).

Une lésion cholinergique sélective du septum médian entraîne en revanche des déficits dans une tâche de non appariement différé dans le labyrinthe radial² (*delayed non matched to sample*) (Walsh et coll., 1996 ; Baxter et coll., 1995 ; Shen et coll., 1996). Dans cette tâche, les rats porteurs d'une lésion sélective des neurones cholinergiques du septum médian et du bras vertical de la bande diagonale de Broca présentent des déficits dépendants du délai : ils font plus d'erreurs rétroactives et proactives que les rats contrôles, mais comme ces derniers, le nombre d'erreurs augmente avec le délai séparant la phase "essai" de la phase "test" (15 mn, 1, 4 ou 8h) (Walsh et coll., 1996). L'augmentation du nombre d'erreurs rétroactives pourrait refléter un déficit d'encodage des informations lors de la phase "essai" et/ou un déficit de maintien des informations durant le délai. L'augmentation du nombre d'erreurs proactives traduirait une difficulté à utiliser ou à maintenir en mémoire des informations nécessaires (les branches déjà visitées lors de la phase test) à la réussite de cette tâche. Le délai étant généralement considéré comme intimement lié au maintien de l'information en mémoire de travail (Goldman-Rakic, 1990 ; 1995), il serait tentant d'attribuer un rôle important du système cholinergique septo-hippocampique dans ce type de mémoire, en tout cas dans le maintien à court terme d'informations mnésiques. Ainsi, Cassel et collaborateurs (2002) observent un déficit de performance dans une tâche de mémoire à court terme dans le test de la piscine de Morris basé sur un protocole comportant 2 essais par jour séparés de 10 secondes (la position de la plate-forme change chaque jour). Néanmoins, dans d'autres études, les performances des animaux dans une tâche de non appariement différé dans le labyrinthe radial ne sont pas affectés par une lésion cholinergique sélective du septum médian quel que soit le délai existant entre la phase "essai" et la phase "test" (Chappell et coll., 1998 ; Pang et coll., 1999). De plus, d'autres études font état d'un déficit indépendant du délai dans une tâche de non appariement différé dans le labyrinthe radial (Shen et coll., 1996) ou dans le test de la piscine de Morris (Baxter et coll., 1995) suite à une destruction sélective des neurones

² Dans cette tâche, qui évalue la mémoire spatiale de travail, quatre branches sont appâtées, les quatre autres sont bloquées, et la configuration des branches appâtées change d'un essai à l'autre. Une fois les quatre renforcements consommés (phase essai), le rat est remis dans sa cage pour une durée variable, puis il est replacé dans le labyrinthe dont les huit branches sont accessibles, mais seulement les quatre branches non préalablement appâtées le sont désormais (phase test). Après le délai, une visite dans une branche qui était renforcée pendant la phase essai est considérée comme une erreur rétroactive, alors qu'une visite dans une branche déjà visitée après le délai est considérée comme une erreur proactive. Ces deux types d'erreurs correspondent à deux aspects de la mémoire de travail (Stackman et Walsh, 1995). Les erreurs rétroactives sont influencées par le délai (maintien de l'information pour une durée donnée) alors que les erreurs proactives reflètent une mesure *on-line* de la mémoire de travail.

cholinergiques du septum médian. Ces auteurs ont d'ailleurs suggéré que ce déficit indépendant du délai traduirait des perturbations non mnésiques, probablement attentionnelles. Néanmoins, une analyse détaillée de ces études s'impose afin de nuancer cette interprétation. Dans l'étude de Shen et collaborateurs, les rats témoins présentent une augmentation dépendante du délai (0, 1, 2 minutes) du nombre d'erreurs (pas de distinction entre les erreurs rétroactives et proactives) au cours de la phase "test". En revanche, les rats porteurs d'une lésion cholinergique du septum médian font globalement plus d'erreurs que les rats témoins et leur déficit est équivalent pour des délais de 1 et 2 minutes. Les délais étant très courts dans cette étude comparée à celle de Walsh et collaborateurs (1996) (15 mn, 1, 4 ou 8h), il est possible qu'un déficit délai-dépendant ne soit détectable chez des animaux porteurs d'une lésion cholinergique septo-hippocampique qu'avec des délais plus longs. Dans l'étude de Baxter et collaborateurs (1995), des rats sont testés dans un protocole de mémoire de travail du test de la piscine de Morris avec un délai variable (30s, 20, 5 ou 20 min, 3h) entre le premier et le deuxième essai. Dans cette tâche, les rats porteurs d'une lésion cholinergique sélective du septum médian sont significativement déficitaires : ils parcourent des distances plus longues pour rejoindre la plate-forme au deuxième essai comparativement aux rats témoins, leurs performances n'étant pas affectées au premier essai (suggérant que le déficit n'est pas liée à une perturbation des fonctions motivationnelles, sensorimotrices ou attentionnelles). De plus, leur déficit est équivalent quel que soit le délai, mais il est difficile d'interpréter ce résultat dans la mesure où les rats témoins ne présentent pas de dégradation des performances en fonction de la longueur du délai. De ce fait, comme pour l'étude de Shen et collaborateurs (1996), il se peut qu'un déficit dépendant du délai pourrait être détecté dans cette tâche, chez les animaux lésés, mais également chez les témoins, en augmentant davantage le délai entre les 2 essais.

Récemment, une étude a évalué directement les effets d'une lésion cholinergique du septum médian sur les fonctions attentionnelles à l'aide d'une tâche attentionnelle visuo-spatiale soutenue (le test du temps de réaction sérielle à cinq choix ou *five choice serial reaction time task*) (Lehmann et coll., 2003). Dans cette tâche, une lésion cholinergique du septum médian n'affecte que peu les performances des animaux, contrairement à une lésion cholinergique du noyau basal magnocellulaire qui induit un déficit attentionnel sévère, ce qui indiquerait que les fonctions attentionnelles

impliqueraient peu le système cholinergique septo-hippocampique (mais fortement le système cholinergique basalo-cortical). En revanche, dans cette même étude, une lésion cholinergique du septum médian affecte les performances de mémoire de travail des rats dans le labyrinthe radial, alors qu'une lésion cholinergique du noyau basal magnocellulaire n'a pas d'effet sur ces dernières (Lehmann et coll., 2003).

La variabilité des résultats obtenus dans le cadre de l'évaluation du rôle du système cholinergique septo-hippocampique dans la mémoire spatiale pourrait provenir de considérations méthodologiques (protocole, délai post-lésionnel, dose de 192 IgG-saporine...). Ainsi, même si l'ampleur des déplétions cholinergiques dans l'hippocampe est relativement similaire d'une étude à l'autre, certaines structures cérébrales, comme le cortex cingulaire, susceptibles d'être touchées par la déplétion cholinergique pourraient contribuer aux déficits mnésiques, voire compenser la perte de l'innervation cholinergique de l'hippocampe en assurant un maintien des capacités de mémoire de travail. En effet, Dougherty et collaborateurs (1998) observent qu'une lésion cholinergique sélective du système septo-hippocampique (en instillant la 192 IgG-saporine directement dans l'hippocampe) induit un déficit indépendant du délai (délai : 1, 4 et 8h) dans une tâche de non-appariement différé dans le labyrinthe radial, alors qu'une lésion cholinergique sélective du système septo-cingulaire entraîne un déficit qui dépend du délai.

Une étude récente suggère que le test de la piscine de Morris et celui du labyrinthe radial ne permettent pas de détecter les déficits cognitifs consécutifs à une lésion cholinergique du système septo-hippocampique, notamment parce que l'animal peut utiliser des stratégies non spatiales pour résoudre la tâche (Van der Stay et coll., 2006). Ces auteurs ont testé des rats avec une lésion cholinergique du septum médian et du bras vertical de la bande diagonal de Broca réalisée avec la 192 IgG-saporine dans une tâche spatiale complexe : le test du *Cone-field*, dans lequel le rat doit apprendre à retrouver les quatre cônes contenant une récompense alimentaire parmi 16 cônes distribués dans une enceinte dodécagonale. Dans la mesure où la configuration spatiale des quatre cônes renforcés ne varie pas au cours du test, ce test évalue la mémoire spatiale de référence reflétée par le nombre de visites des cônes jamais renforcés et la mémoire spatiale de travail mesurée par le nombre de visites des cônes habituellement renforcés, mais déjà visités au cours d'un essai. Dans cette

tâche, les rats lésés améliorent leurs performances au cours du test, mais ils font significativement plus d'erreurs de mémoire de travail et de mémoire de référence que les rats non lésés. Cette tâche diffère du test de la piscine de Morris dans la mesure où le rat doit utiliser les repères distaux afin d'acquérir une configuration géométrique d'un ensemble de lieux alors que dans le test de la piscine de Morris, le rat ne doit localiser qu'un seul lieu (la position de la plate-forme). Ce test diffère également du labyrinthe radial dans la mesure où les cônes sont réparties dans une enceinte ouverte, tandis que dans le labyrinthe radial, la configuration des branches apporte une information directionnelle supplémentaire dans la localisation des renforcements alimentaires qui n'est pas présente dans le test du *Cone-field*. De ce fait, cette étude met en évidence un rôle du système septo-hippocampique cholinergique dans la mémoire spatiale de référence et de travail et met en lumière l'importance d'utiliser une tâche complexe afin de détecter les déficits consécutifs à une lésion cholinergique.

Néanmoins, il apparaît que dans les tâches 'traditionnelles' d'évaluation de la mémoire spatiale comme le test de la piscine de Morris ou le labyrinthe radial, une lésion sélective des neurones cholinergiques induit des déficits beaucoup moins marqués qu'une lésion non sélective du septum médian. De ce fait, les déficits consécutifs à une lésion non sélective du septum médian pourraient provenir de la perte d'autres populations neuronales du septum médian, comme les neurones GABAergiques ou glutamatergiques. Néanmoins, une injection d'acide kaïnique dans le septum médian, qui induit une perte des neurones GABAergiques tout en préservant une grande partie des neurones cholinergiques septo-hippocampiques, n'a pas de conséquences délétères sur les performances de mémoire de référence évaluées dans le test de la piscine de Morris, ni sur les performances de mémoire de travail évaluées dans le labyrinthe radial (Pang et coll., 2001). En revanche, une telle lésion aggrave les effets induits par une injection de 192 IgG-saporine. Cette double lésion mimerait alors certaines des caractéristiques d'une lésion non sélective du septum médian, connue pour avoir de sérieuses conséquences sur les fonctions mnésiques. Néanmoins, des déficits de performance consécutifs à une lésion au kaïnate des neurones GABAergiques du septum médian dans des tâches de mémoire spatiale ont été détectés (Cahill et Baxter, 2001 ; Dwyer et coll., 2007). Dwyer et collaborateurs ont utilisé le labyrinthe radial avec un protocole consistant à apprendre à chaque nouvelle

session de cinq essais la localisation de l'unique branche appâtée. Cette localisation change d'une session à l'autre de sorte que la tâche reste sensible aux interférences proactives, c'est-à-dire à l'influence des informations liées à la localisation de la récompense aux essais précédents sur le maintien en mémoire de travail de la nouvelle localisation de la récompense. Dans cette tâche, une lésion cholinergique du septum médian avec la 192 IgG-saporine n'induit aucun déficit, alors qu'une lésion au kaïnate des neurones GABAergiques induit un déficit sévère de performances au sein d'une session mais également d'une session à l'autre. Ces résultats montrent que les neurones GABAergiques contribuent à la réduction des interférences proactives dans une tâche de mémoire spatiale. Une autre étude a mis en évidence un rôle des neurones GABAergiques dans la sélection de la stratégie allocentrique ou égocentrique dans un labyrinthe en T (Cahill et Baxter, 2001). Dans cette tâche de discrimination spatiale, il s'agit pour l'animal de repérer la branche (droite ou gauche) qui est toujours appâtée. On observe au cours de l'apprentissage un transfert progressif d'une stratégie allocentrique (utilisation des repères distaux pour repérer la branche appâtée) vers une stratégie égocentrique (utilisation des informations relatives au corps de l'animal, à savoir tourner à droite ou à gauche pour repérer la branche appâtée). Afin de détecter la stratégie utilisée par l'animal, il suffit de tourner le labyrinthe de 180° dans la pièce expérimentale et d'observer la branche choisie par le rat. Un animal qui utilise une stratégie égocentrique tournera dans le même sens que précédemment pour choisir la branche alors qu'un animal qui utilise une stratégie allocentrique tournera dans la direction opposée et atteindra ainsi la cible. Dans cette tâche, une lésion cholinergique du septum médian facilite l'apprentissage et on observe, comme chez les rats témoins, un transfert progressif d'une stratégie allocentrique vers une stratégie égocentrique. En revanche, des rats avec une lésion du septum médian à l'acide iboténique, qui détruit les neurones GABAergiques en préservant une partie significative des neurones cholinergiques, perturbe l'acquisition (les rats commettent plus d'erreurs de choix des branches), de même qu'elle perturbe le choix d'une stratégie : on n'observe aucune préférence pour l'une ou l'autre stratégie.

B. Système sérotoninergique et mémoire spatiale

De manière générale, une déplétion sérotoninergique centrale induite par la parachlorophenylalanine (pCPA), qui inhibe la synthèse de sérotonine pendant plusieurs jours à quelques semaines, ou la 5,7-dihydroxytryptamine (5,7-DHT), qui détruit de manière sélective et durable les neurones sérotoninergiques, n'induit pas de déficit de mémoire spatiale évaluée au test de la piscine de Morris (Nilsson et coll., 1988 ; Murtha et Pappas, 1994 ; Harder et coll., 1996) ni à celui du labyrinthe radial (Murtha et Pappas, 1994 ; Lehmann et coll., 2000, 2002a et b).

En revanche, plusieurs études psychopharmacologiques, ont apporté des arguments en faveur d'une implication de plusieurs types ou sous-types de récepteurs sérotoninergiques dans les fonctions mnésiques : parmi ceux-ci, les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₃ et 5-HT₄ (pour revue voir Buhot, 1997 ; Meneses, 1999 ; Buhot et coll., 2000 ; Meneses et Perez-Garcia, 2007) et, comme le montrent des études plus récentes, les récepteurs 5-HT₆ (Mitchell et Neumaier, 2005) et 5-HT₇ (Hedlund et Sutcliffe, 2004 ; Meneses, 2004).

Nous nous contenterons ici d'apporter des précisions sur l'implication des récepteurs 5-HT_{1A} (voir Meneses et Perez-Garcia, 2007 pour revue) puisque notre travail de thèse leur est largement consacré. Les résultats des travaux cités sont synthétisés dans le **tableau 4..**

Différentes études ont montré qu'une administration systémique d'un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, comme la buspirone ou la 8-OH-DPAT, effectuée avant l'acquisition dans un protocole évaluant la mémoire de référence dans la piscine de Morris, perturbe les performances d'apprentissage et de rétention dans ce test (Carli et Samanin, 1992 ; McNaughton et Morris, 1992 ; Riekkinen et coll., 1995 ; Kant et coll., 1996 ; Lüttgen et coll., 2005a). La 8-OH-DPAT injectée par voie systémique avant l'apprentissage perturbe également les performances de rats dans un test de discrimination spatiale dans la piscine de Morris (Carli et coll., 1995a), et dans un test de mémoire de travail dans le labyrinthe radial (Winter et Petti, 1987 ; Warburton et coll. 1997).

Chapitre 2 : Le septum médian : rôle dans la mémoire spatiale

Tableau 4. Synthèse des principales études évaluant les effets d'agonistes et d'antagonistes des récepteurs 5-HT_{1A} sur les performances de mémoire chez les rongeurs

Test	Protocole utilisé	Composés	Moment de l'injection	Résultats	Auteurs
Injection systémique					
Piscine de Morris	Discrimination spatiale	8-OH-DPAT 0,03 – 0,3 mg/kg, sc	Pré acq	Déficit dose-dépendant + déficit similaire avec 5,7-DHT de la fimbria-fornix	Carli et Samanin, 1992
		WAY-100635 0,3 – 1 mg/kg, sc	Pré acq	Pas d'effet + bloque le déficit induit par la scopolamine (en IH)	Carli et coll., 1997
	Discrimination visuelle	8-OH-DPAT 0,1 mg/kg, sc	Pré acq	Pas d'effet	Carli et coll., 1995
	Mémoire de référence	Buspirone 0,1 – 10 mg/kg, ip	Pré acq	Déficit dose-dépendant	NcNaughton et Morris, 1992
		8-OH-DPAT 0,03 – 0,3 mg/kg, ip	Pré acq Post acq, 0h	Déficit dose-dépendant ↑ vitesse Pas d'effet	Riekkinen et coll., 1995
		WAY 100635 0,1-0,5 mg/kg, ip	Pré acq	Pas d'effet (sauf léger déficit de rétention à 0,5) + bloque le déficit induit par la scopolamine	Dringenberg et coll., 1999
		S15535 0,16-2,5 mg/kg, sc	Pré acq	Antagonise le déficit induit par la scopolamine	Millan et coll., 2004
		8-OH-DPAT 0,03 – 0,1 mg/kg, ip	Pré acq	Déficit dose-dép + ↑ thigmotaxie et vitesse antagonisés par le WAY-100635 et le NAD-299	Lüttgen et coll., 2005
		NAD-299 0,05 – 1,5 mg/kg, ip	Pré acq	Pas d'effet + bloque le déficit induit par la scopolamine	
		WAY 100635 0,3-1 mg/kg, ip	Pré acq	Pas d'effet	
		Mémoire de référence modifié (Labyrinthe dans la piscine)	8-OH-DPAT 0,25 – 1 mg/kg, ip	Pré acq	Déficit dose-dépendant ↑ vitesse
	Test d'orientation guidée	8-OH-DPAT 0,03 – 0,3 mg/kg, ip	Pré acq	Déficit à 0,3	Riekkinen et coll., 1995
		8-OH-DPAT 0,2 mg/kg, ip	Pré acq	Déficit ↑ thigmotaxie et vitesse antagonisés par le WAY-100635 et le NAD-299	Lüttgen et coll., 2005
Labyrinthe radial	Mémoire de travail	8-OH-DPAT 0,03 – 0,1 mg/kg, ip	Pré test	Déficit dose-dép	Winter et Petti, 1987
	DNMTS	8-OH-DPAT 0,05 – 0,1 mg/kg, ip	Pré test (phase essai)	Déficit délai-indép	Warburton et coll., 1997
Evitement passif	Rétention à 24h	8-OH-DPAT 0,03 – 0,3 mg/kg, sc	Pré acq	Déficit de rétention à 24h + antagonisé par le WAY-100635	Misane et Ogren, 2003
		WAY-100635 0,03 – 1 mg/kg, sc	Post acq 0h Pré acq	Pas d'effet Pas d'effet	

La 8-OH-DPAT et la buspirone sont des agonistes des récepteurs 5-HT_{1A}. Le WAY-100635, le NAD-299, le NAN-190 et la spiroxatrine sont des antagonistes des récepteurs 5-HT_{1A}. La scopolamine est un antagoniste des récepteurs cholinergiques muscariniques. Le S15535 est un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques et un agoniste des autorécepteurs 5-HT_{1A}. La 5,7-DHT est une toxine qui lèse de manière sélective les neurones sérotoninergiques. Abréviations : acq (acquisition) ; IH (intra-hippocampique) ; sc (sous cutanée) ; ip (intra-péritonéale) ; DNMTS (*delayed non matched to sample*, tâche de non appariement différé) ; ↑ (augmentation), reconn (reconnaissance).

Chapitre 2 : Le septum médian : rôle dans la mémoire spatiale

Tableau 4. (suite) Synthèse des principales études évaluant les effets d'agonistes et d'antagonistes des récepteurs 5-HT_{1A} sur les performances de mémoire chez les rongeurs

Test	Protocole utilisé	Composé	Moment de l'injection	Résultats	Auteurs
Injection systémique					
Evitement passif	Rétention à 24h	NAN-190 0,5 – 1 mg/kg, ip	Post acq	Amélioration dose-dépendante	Schneider et coll., 2003
	Rétention à 24h	8-OH-DPAT 0,01 – 1 mg/kg, sc Souris	Pré acq	Amélioration aux faibles doses (0,01 et 0,03) Non antagonisé par le NAN-299 Déficit aux faibles doses Antagonisé par le NAD-299	Madjid et coll., 2006
		WAY-100635 0,03 – 3 mg/kg, sc 1 mg/kg, sc	Pré acq Post acq 0h	Amélioration dose-dépendante Pas d'effet	
Reconn d'objet		WAY-100635 0,1 – 0,3 mg/kg, ip	Pré acq	Amélioration dose-dépendante + antagonise le déficit induit par la scopolamine	Pitsikas et coll., 2003
Infusion intra cérébrale					
Hippocampe					
Test de la piscine de Morris	Discrimination spatiale	8-OH-DPAT 0,4 - 5 µg / 0,5 µl	Pré acq	Déficit dose dépendante Antagonisé par spiroxatrine en IH	Carli et coll., 1992
	Protocole de mémoire de référence	8-OH-DPAT 4 µg / 0,5 µl	Pré acq	Déficit Antagonisé par NAN-190 en ip	Egashira et coll., 2006
Evitement passif	Rétention à 24 h	8-OH-DPAT 2,4 µg / 0,5 µl	Post acq 0-1,5-3-6-9h	Déficit à 3h et 6h	Bevilaqua et coll., 1997
Septum médian					
Test de la piscine de Morris	Protocole de mémoire de référence	8-OH-DPAT 0,5 et 4 µg / 0,5 µl	Pré acq	Déficit dose dépendant	Bertrand et coll., 2000
	Protocole de mémoire de travail	8-OH-DPAT 4 µg / 0,5 µl	Pré test	Déficit	Jeltsch et coll., 2004
	Test d'orientation guidée	8-OH-DPAT 4 µg / 0,5 µl	Pré acq	Déficit	
Noyau raphé dorsal					
Test de la piscine de Morris	Discrimination spatiale	8-OH-DPAT 0,2 - 1 µg / 0,5 µl	Pré acq	Antagonise le déficit induit pas une infusion IH de scopolamine Antagonisé par le WAY-100635 dans le raphé dorsal	Carli et coll., 1998
Noyau raphé médian					
Labyrinthe radial	DNMTS	8-OH-DPAT 0,2 - 1 µg / 0,5 µl	Pré test (phase essai)	Amélioration délai-indépendant	Warburton et coll., 1997

La 8-OH-DPAT et la buspirone sont des agonistes des récepteurs 5-HT_{1A}. Le WAY-100635, le NAD-299, le NAN-190 et la spiroxatrine sont des antagonistes des récepteurs 5-HT_{1A}. La scopolamine est un antagoniste des récepteurs cholinergiques muscariniques. Le S15535 est un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques et un agoniste des autorécepteurs 5-HT_{1A}. La 5,7-DHT est une toxine qui lèse de manière sélective les neurones sérotoninergiques.
Abréviations : acq (acquisition) ; IH (intra-hippocampique) ; sc (sous cutanée) ; ip (intra-péritonéale) ; DNMTS (*delayed non match to sample*, tâche de non appariement différé) ; ↑ (augmentation), reconn (reconnaissance).

Ce déficit est attribué à une activation des récepteurs 5-HT_{1A}, et non à celle des récepteurs 5-HT₇, qui présentent également une certaine affinité pour cet agoniste, puisque ce déficit est contrebalancé par l'administration conjointe d'un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1A}, le WAY-100635 (Lüttgen et coll., 2005a). Plus particulièrement, le déficit de mémoire spatiale est consécutif à une activation des récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques dans la mesure où une lésion sérotoninergique induite par la 5,7-DHT n'a pas d'effet sur le déficit de mémoire spatiale induit par la 8-OH-DPAT (Carli et Samanin, 1992). De plus, l'administration intra-hippocampique (Carli et coll., 1992 ; Egashira, 2006) ou intra-septale (Bertrand et coll., 2000 ; Jeltsch et coll., 2004) de 8-OH-DPAT perturbe les performances de mémoire spatiale de rats dans le test de la piscine de Morris, ce qui suggère que les récepteurs post-synaptiques 5-HT_{1A} de l'hippocampe et du septum médian pourraient jouer un rôle dans les processus mnésiques mis en jeu dans la mémoire spatiale.

Alors que l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques induit un déficit de performances de mémoire spatiale, une activation des récepteurs 5-HT_{1A} somato-dendritiques du noyau raphé médian (souvent appelés autorécepteurs 5-HT_{1A}), par une instillation de 8-OH-DPAT directement dans cette structure, entraîne une amélioration significative des performances dans le labyrinthe radial (Warburton et coll., 1997). De plus, une instillation de 8-OH-DPAT dans le noyau dorsal du raphé bloque le déficit de mémoire spatiale induit par une administration intra-hippocampique de scopolamine, un antagoniste des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine, révélant ainsi une interaction fonctionnellement significative entre systèmes cholinergiques et sérotoninergiques dans la modulation des processus mnésiques (Carli et coll., 1998). Cette interaction sera discutée plus largement dans le prochain paragraphe. L'activation des autorécepteurs du raphé entraîne une inhibition des décharges des neurones du raphé (Sprouse et Aghajanian, 1988) et une diminution de la libération de sérotonine dans l'hippocampe et le cortex (Sharp et Hjorth, 1990), ce qui a pour conséquence d'atténuer l'action de la sérotonine sur tous les récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques, quel qu'en soit le type ou le sous-type. On pourrait ainsi postuler que si une activation des récepteurs post-synaptiques 5-HT_{1A} induit un déficit de performances d'apprentissage et de mémoire spatiale, une diminution de cette activation, par exemple par l'administration d'un antagoniste de ces récepteurs, pourraient contribuer à une amélioration des performances mnésiques.

Ainsi, dans le test de la piscine de Morris, l'administration en pré-acquisition d'un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A} comme le WAY-100635 ou le NAD-299 bloque les déficits induits par une administration systémique (Dringenberg et Zalan, 1999 ; Lüttgen et coll., 2005a) ou intra-hippocampique (Carli et coll., 1995b, 1997 ; Egashira, 2006) de scopolamine. De plus, dans d'autres tests comme le test de l'évitement passif ou le test de reconnaissance, une amélioration des performances de rétention a été observée suite à l'administration systémique d'un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A} (Pitsikas et coll., 2003 ; Madjid et coll., 2006 ; mais voir Misane et Ogren, 2003). Enfin, le S15535, un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques et un agoniste des autorécepteurs 5-HT_{1A}, améliore les performances dans un test de reconnaissance sociale et bloque les déficits de mémoire spatiale induits par la scopolamine (Millan et coll., 2004). Ce type de composés pourrait donc s'avérer intéressant dans le traitement des déficits mnésiques qui accompagnent certaines pathologies comme la maladie d'Alzheimer. De plus, différentes données révèlent un rôle des récepteurs 5-HT_{1A} dans les fonctions cognitives, notamment la mémoire, chez l'Homme. Ainsi, Yasuno et collaborateurs (2003) ont montré une corrélation négative entre les performances de mémoire explicite et la densité des récepteurs 5-HT_{1A} dans l'hippocampe (voir **Figure 8**). Enfin, des sujets traités avec de la tandospirone, un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, présentent un déficit dose-dépendant de mémoire explicite verbale (Yasuno et coll., 2003).

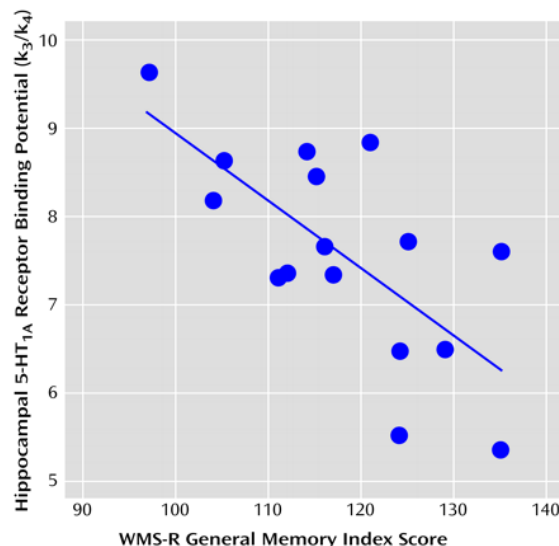


Figure 8. Chez l'Homme : corrélation négative entre les performances de mémoire explicite et la densité des récepteurs 5-HT_{1A} dans l'hippocampe. (D'après Yasuno et coll. 2003)

Toutes ces études ont porté sur l'évaluation des effets d'une administration pré acquisition d'un agoniste ou d'un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A}. Cependant, une partie des résultats obtenus pourrait s'expliquer par une perturbation de processus non cognitifs. Ainsi, Lüttgen et collaborateurs (2005a) observent qu'une dose de 8-OH-DPAT qui interfère avec les performances de mémoire de référence des rats dans le test de la piscine de Morris perturbe également les performances dans une tâche d'orientation guidée. Dans cette tâche, les rats doivent apprendre à rejoindre une plate-forme visible. De plus, les rats injectés avec la 8-OH-DPAT présentent, dans le protocole de mémoire de référence et dans le test d'orientation guidée, une thigmotaxie (tendance à nager dans la périphérie de la piscine) significativement augmentée, ce qui pourrait traduire un effet anxiogène de la 8-OH-DPAT ou une difficulté à mettre en place une stratégie de recherche (Devan et coll., 1999). Par ailleurs, Warburton et collaborateurs (1997) montrent que l'administration systémique de 8-OH-DPAT ne perturbe pas les capacités de mémoire de travail dans le labyrinthe radial, mais altère les performances non cognitives inhérentes à la tâche. En revanche, Carli et collaborateurs (1995a) indiquent qu'une administration systémique de 8-OH-DPAT n'altère pas les performances des rats dans une tâche de discrimination visuelle consistant à repérer parmi deux stimuli visuels, celui qui est associé à une plate-forme refuge. De ce fait, les perturbations non cognitives que pourraient entraîner l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} apparaissent encore importantes à caractériser, dans la mesure où elles pourraient être à l'origine des, ou au moins participer aux, déficits de performances observés dans des tâches de mémoire spatiale.

Il existe très peu de données explicitant le rôle des récepteurs 5-HT_{1A} dans les processus d'encodage, de consolidation et de rappel des informations mnésiques dans des tâches spatiales. A notre connaissance, la seule étude qui ait comparé les effets d'une activation des récepteurs 5-HT_{1A} avant ou après l'apprentissage est celle de Riekkinen et collaborateurs (1995). Ces auteurs ont montré qu'une injection systémique de 8-OH-DPAT perturbait l'apprentissage et la rétention dans le test de la piscine de Morris lorsqu'elle était effectuée avant l'apprentissage, mais non lorsqu'elle était effectuée immédiatement après, suggérant un rôle des récepteurs 5-HT_{1A} dans l'encodage, mais pas dans la consolidation des informations spatiales.

En revanche, une telle approche visant à caractériser l'implication des récepteurs 5-HT_{1A} dans les processus mnésiques a été entreprise en utilisant des tests de mémoire non spatiale comme le test d'évitement passif ou des tâches de conditionnement (peur conditionnée, réponse d'approche à un stimulus conditionné (*autoshaping*)) (voir Meneses et Perez-Garcia, 2007 pour revue). Le test d'évitement passif est un apprentissage en un seul essai dans lequel le rat doit apprendre à inhiber une réponse comportementale (par exemple entrer dans un compartiment sombre et rassurant pour l'animal) afin d'échapper à un stimulus désagréable (un choc électrique léger). Dans cette tâche, comme dans les tâches de mémoire spatiale, une administration d'un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} avant l'essai d'acquisition entraîne un déficit de rétention à 24 heures; cet effet provient de l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques (Misane et Ogren, 2003 ; Madjid et coll., 2006). Lorsqu'un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} est injecté par voie systémique après l'essai d'acquisition (en post-acquisition), il n'altère pas les performances de rétention (Misane et Ogren, 2003 ; Madjid et coll., 2006). En revanche, une étude a montré que l'administration systémique d'un antagoniste de récepteurs 5-HT_{1A} améliorait la rétention dans le test d'évitement passif lorsqu'il était administré après l'essai d'acquisition. Cette étude indique donc que les récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques seraient soumis à un contrôle de type tonique à partir des neurones sérotoninergiques (Schneider et coll., 2003). Néanmoins, ces études évaluant les effets d'injection systémique de composés agissant sur les récepteurs 5-HT_{1A} sur la consolidation des informations mnésiques ne nous apprennent rien quant à la localisation cérébrale des récepteurs impliqués. De façon intéressante, Bevilaqua et collaborateurs (1997) ont mis en évidence un déficit de rétention à 24h lorsque la 8-OH-DPAT était instillée dans l'hippocampe 3 h et 6 h après l'essai d'acquisition, mais non lorsque cette instillation avait lieu immédiatement, 90 min ou 9 h après l'acquisition, ce qui met en évidence un rôle des récepteurs 5-HT_{1A} de l'hippocampe dans la consolidation des informations spatiales dans une certaine fenêtre temporelle (Bevilaqua et coll., 1997).

Plusieurs études ont contribué à la découverte des mécanismes moléculaires sous-tendant le déficit de rétention dans le test d'évitement passif observé à la suite de l'administration pré-acquisition de 8-OH-DPAT (Camarota et coll., 1998 ; Moyano et coll., 2004 ; Schiapparelli et coll., 2005). Une heure après l'essai d'acquisition, on observe au niveau de l'hippocampe une augmentation de l'expression de la forme

active (autophosphorylée) de la CaMKII et de l'activité de la PKA-AMPC-dépendante qui est bloquée par l'administration pré-acquisition d'une dose amnésiante de 8-OH-DPAT. L'effet de la 8-OH-DPAT sur les modifications de l'activité de la CaMKII et de la PKA-AMPC-dépendante implique les récepteurs 5-HT_{1A} puisque cet effet est contrecarré par un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1A}, le WAY-100635. De plus, Schiapparelli et collaborateurs (2005) indiquent que le WAY-100635 a des effets inverses à ceux de la 8-OH-DPAT : il induit une augmentation de l'activité de la CaMKII et de la PKA, et celle-ci s'accompagne d'une augmentation de la phosphorylation des récepteurs AMPA au niveau hippocampique. De plus, ces effets sont suivis après quelques heures par une augmentation du nombre de récepteurs AMPA au niveau membranaire.

Il semblerait que l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} inhibe l'activité de la CaMKII de manière indirecte via l'inhibition de la PKA-AMPC-dépendante. En effet, les récepteurs 5-HT_{1A} sont couplés à une protéine G_i qui inhibe la production d'AMPC, empêchant ainsi l'activation de la PKA-AMPC dépendante (Barnes et Sharp, 1999). Cette enzyme régule l'activité de la CaMKII via une action sur la protéine phosphatase 1 (PP1), une enzyme qui peut déphosphoryler (et donc inactiver) la CaMKII (Genoux et coll., 2002). La PKA active en effet, par phosphorylation, des inhibiteurs endogènes de la PP1 (Inhibitor-1 ou DARP32) qui vont empêcher la PP1 de désactiver la CaMKII (Fink et Meyer, 2002). Ce mécanisme d'inhibition indirecte de la CaMKII par l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} est représentée sur la **figure 9.** Conformément à cette hypothèse, Moyano et collaborateurs (2004) observent que l'administration pré-acquisition d'une dose amnésiante de 8-OH-DPAT entraîne également une augmentation de l'activité de la protéine phosphate 1 (PP1).

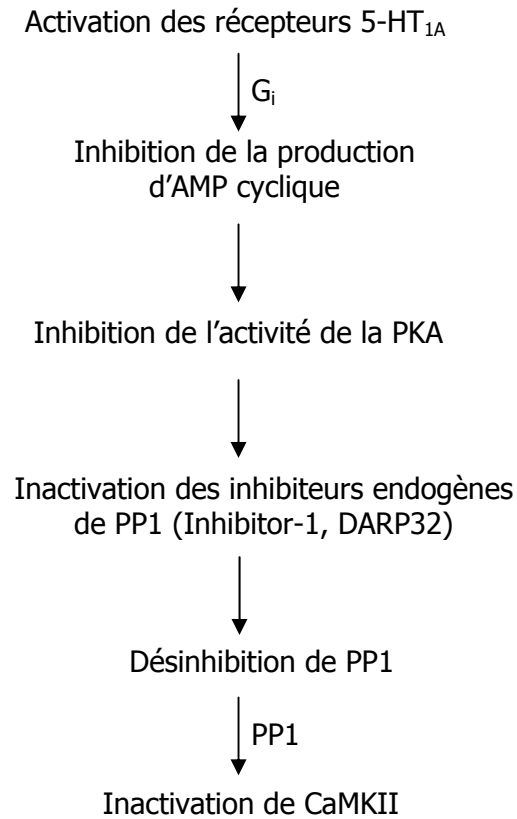


Figure 9. Mécanismes moléculaires mis en jeu dans l'inactivation de la CAMKII induite par l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} hippocampiques. Ce mécanisme pourrait être à l'origine des déficits mnésiques induits par l'activation des récepteurs 5-HT_{1A}.

Abréviations : G_i : protéine G ; PKA : protéine kinase A ; PP1 : protéine phosphatase 1 ; DARP32 : *dopamine and cyclic adenosine 3'5'-monophosphate-regulated phosphoprotein, 32 kDa* ; CaMKII : protéine calmoduline calcium-dépendante II.

C. Interactions entre les systèmes sérotoninergiques et cholinergiques septo-hippocampiques

Les études évaluant les effets d'une lésion sélective des neurones cholinergiques septo-hippocampiques et/ou basalo-corticaux ont abouti à des résultats décevants, incompatibles avec une attribution à la seule perte cholinergique des dysfonctionnements mnésiques observés dans la maladie d'Alzheimer (Wrenn et Wiley, 1998). Progressivement, il est apparu important d'envisager la modulation neurochimique des processus mnésiques en terme d'interactions entre plusieurs systèmes de neurotransmission (Cassel et coll., 1995, 1997). Cette proposition est d'autant plus pertinente que la maladie d'Alzheimer est accompagnée de perturbations de plusieurs systèmes de neurotransmission, en plus de la dégénérescence du système cholinergique (Francis et coll., 1999).

Dans cette perspective, de nombreuses données lésionnelles et pharmacologiques ont mis en évidence un rôle de l'interaction entre les systèmes cholinergiques et sérotoninergiques centraux dans les processus l'apprentissage et de mémoire spatiale (pour revue, voir Cassel et coll., 1995 ; Steckler et Sahgal, 1995).

En ce qui concerne le système septo-hippocampique, différentes données ont montré qu'une diminution du tonus sérotoninergique hippocampique peut contrebalancer les effets délétères sur la mémoire spatiale d'une baisse du tonus cholinergique hippocampique. En effet, une injection de 5,7-DHT dans la fimbria-fornix, intervention chirurgicale qui permet de détruire une bonne partie de l'innervation sérotoninergique de l'hippocampe, atténue les déficits induits par une destruction sélective et massive des neurones cholinergiques septo-hippocampiques. Ces déficits sont atténués aussi bien dans le labyrinthe radial que dans le test de la piscine de Morris (Lehmann et coll., 2002a). De manière similaire, une diminution du tonus sérotoninergique hippocampique induite, soit par un blocage pharmacologique de l'activité des neurones du noyau du raphé (Carli et coll. 1998 ; 2000), soit par l'administration systémique (Carli et coll., 1995b) ou par instillation intra-hippocampique (Carli et coll., 1997) d'un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1A}, à savoir le WAY 100635, est capable d'antagoniser les déficits de mémoire spatiale induits par une instillation intra-hippocampique de scopolamine. Par ailleurs, l'administration de composés qui ont des

propriétés antagonistes au niveau des récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques et des propriétés agonistes au niveau des autorécepteurs 5-HT_{1A} du raphé, comme le MDL 73005 (Bertrand et coll., 2001) ou le S15535 (Carli et coll., 1999b ; Millan et coll., 2004), contrebalance les effets délétères induits par une administration systémique ou intra-hippocampique de scopolamine dans le test de la piscine de Morris.

Par ailleurs, un blocage des récepteurs 5-HT_{1A} post synaptiques par l'injection systémique de WAY-100635 empêche les déficits induits par un blocage des récepteurs glutamatergiques de l'hippocampe (Carli et coll., 1997 ; 1999a), suggérant que les cellules pyramidales sont un substrat prépondérant de l'interaction entre les afférences cholinergiques et sérotoninergiques au niveau de l'hippocampe.

Le rôle des interactions acétylcholine-sérotinine dans les processus mnésiques a été essentiellement étudié au niveau de l'hippocampe. De telles interactions pourraient moduler ces processus au sein d'autres structures, plus particulièrement dans le septum médian, étant donné que cette dernière structure fait l'objet d'une importante innervation sérotoninergique à partir du noyau médian du raphé, qu'elle exprime des récepteurs sérotoninergiques, notamment des récepteurs du sous-type 5-HT_{1A}, et qu'elle fournit à l'hippocampe l'essentiel de son innervation cholinergique (voir le Chapitre 1).

4. Caractérisation du rôle du septum médian dans la mémoire spatiale

Nous avons déjà abordé certains aspects relatifs à l'implication du septum médian dans la mémoire spatiale, notamment via ses projections cholinergiques vers l'hippocampe. Il s'agit maintenant de caractériser son rôle dans les différents processus mnésiques d'encodage, de consolidation et de rappel, de même que dans la mémoire de travail, notamment grâce aux études psychopharmacologiques qui ont évalué les effets d'une infusion intra-septale de différents composés pharmacologiques, soit avant ou après l'apprentissage, soit avant le rappel d'informations apprises. Préalablement à la revue de ces données, nous préciserons le rôle du rythme thêta dans la mémoire dans la mesure où le septum médian est un acteur majeur de sa genèse.

A. Rythme thêta et mémoire spatiale

Comme nous l'avons vu, le septum médian joue un rôle fondamental dans la genèse du rythme thêta hippocampique via l'activité rythmique des neurones pacemaker. De nombreuses données sont compatibles avec l'idée d'un rôle du rythme thêta dans la mémoire (voir Vertes, 2005 pour revue). Ainsi, dès 1978, Winson observe que des lésions du septum médian, qui abolissent l'activité thêta dans l'hippocampe, induisent de sévères déficits de mémoire spatiale. Cette observation sera ensuite corroborée par d'autres études montrant que la perte du rythme thêta hippocampique consécutive à des lésions réversibles ou irréversibles du septum médian s'accompagne de déficits de performances dans des tâches de mémoire spatiale (Mizumori et coll., 1990 ; M'Harzi et Jarrard, 1992 ; Leutgeb et Mizumori, 1999) et non spatiale (Mizumori et coll., 1990 ; Asaka et coll., 2002) chez le rat et le lapin.

Le rythme thêta joue également un rôle important dans la LTP qui, comme nous l'avons vu, est un modèle potentiel des modifications synaptiques nécessaires à la formation d'associations entre populations de neurones, ces modifications étant susceptibles de sous-tendre un apprentissage selon des données récentes (Whitlock et coll., 2006). Plusieurs études ont montré que l'induction d'une LTP dans l'hippocampe était facilitée par l'application de trains de stimuli délivrés à une fréquence équivalente à celle du rythme thêta (Staubli et Lynch, 1987 ; Vertes et Kocsis, 1997). De plus, au

niveau de l'hippocampe (*in vitro* et *in vivo*), une stimulation peut générer une LTP uniquement lorsqu'elle est délivrée pendant une activité de type thêta, et plus particulièrement lors de la phase positive de ce rythme (Huerta et Lisman, 1995 ; Hyman et coll., 2003). Ce résultat suggère que l'accès et le traitement des informations au niveau de l'hippocampe (donc en vue d'une mémorisation) est favorisé lorsque les informations arrivent de manière simultanée avec le rythme thêta (Vertes, 2005). Ainsi, Seager et collaborateurs (2002) observent chez le lapin que l'apprentissage d'un conditionnement simple (*eye blink conditioning*: il s'agit d'associer un son à un souffle d'air sur l'œil qui provoque de manière inconditionnelle sa fermeture) est deux fois plus rapide lorsque les stimuli conditionnels (son) et inconditionnels (souffle d'air) sont présentés pendant une phase d'activité thêta hippocampique qu'en dehors. De façon similaire, chez le rat testé dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris, le déficit d'apprentissage consécutif à une inactivation réversible du septum médian est restauré grâce à l'induction artificielle d'un rythme thêta au niveau hippocampique (McNaughton et coll., 1999).

B. Inactivation réversible du septum médian et mémoire spatiale

Différentes études ont contribué à la compréhension du rôle du septum médian dans les processus mnésiques d'encodage, de consolidation et de rappel, de même que dans la mémoire de travail, en évaluant les effets d'une inactivation réversible de cette structure à différents moments au cours d'une tâche d'apprentissage. Les composés qui peuvent induire une inactivation d'une structure cérébrale sont la tétrotoxine (TTX) qui est un composé qui bloque les canaux sodiques voltage-dépendants ce qui empêche la génération et la conduction de potentiels d'action, et les anesthésiques locaux comme la lidocaïne ou la tétracaïne qui empêche la génération et la conduction des potentiels d'action en changeant la perméabilité membranaire des ions sodium. Les études évaluant les effets d'une inactivation réversible du septum médian sur les performances de mémoire spatiale de rats sont synthétisées dans le **tableau 5**. Elles montrent que le septum médian participe à l'encodage et au rappel des informations spatiales dans des tâches de mémoire de référence. Son rôle dans la consolidation reste en revanche controversé. De plus, dans des tâches évaluant la mémoire de

travail, un rôle du septum médian a également été mis en évidence à différents moments de l'exécution d'une tâche mnésique.

Tableau 5. Synthèse des études concernant les effets d'une inactivation du septum médian sur les performances de mémoire de référence et de mémoire de travail.

Test	Protocole utilisé	Composé	Moment de l'infusion	Résultats	Auteurs
Evitement passif	Mémoire de référence	TTX 10 ng/1 µl	Post acquisition à 5 mn, 1h30, 6h	Déficit de rétention (5 et 1h30)	Rashidy-Pour et coll., 1996b
			Pré rappel	Déficit de rétention	
		TTX 10 ng/0,5 µl	Pré acquisition	Déficit de rétention	Lorenzini et coll., 1996
			Post acquisition à 0 mn	Pas de déficit de rétention	
Piscine de Morris	Mémoire spatiale de référence	TTX 10 ng/1 µl	Pré acquisition	Déficit (acquisition et rétention)	Rashidy-Pour et coll., 1996a
			Post acquisition à 0 mn	Déficit (acquisition et rétention)	
			Pré rappel	Déficit (rétention)	
	Mémoire spatiale de travail (délai de 75 mn)	Lidocaïne 40 µg/1µl	Pré essai	Déficit	Rashidy-Pour et coll., 1996a
Post essai à 0 mn	Pas de déficit				
Hole board	Mémoire spatiale de référence (animaux entraînés)	Lidocaïne ? µg/1µl	Pré acquisition	Pas de déficit d'acquisition Déficit de rétention	Poucet et coll., 1991
	Mémoire spatiale de travail	Lidocaïne ? µg/1µl	Pré acquisition	Déficit	Poucet et coll., 1991
Labyrinthe radial	Mémoires spatiales de travail et de référence (4 même branches toujours renforcées)	Lidocaïne ? µg/0,5 µl	Pré acquisition	↑ erreurs proactives et rétroactives	Poucet et Buhot, 1994
	DNMTS (délai 30 mn)	Tétracaïne 10 µg/0,5 µl	Pré essai	↑ erreurs proactives, phase essai + ↑ erreurs rétroactives, phase test	Mizumori et coll., 1990
			Post essai à 0 min	Pas de déficit	
	DNMTS (délai 1h et 4h)	Lidocaïne 40 µg/0,5 µl	Post essai à 0 min	↑ erreurs proactives, phase essai	Walsh et coll. 1998
			Pré test	↑ erreurs proactives et rétroactives, phase test	

Abréviations : DNMTS (delayed non matching to sample = tâche de non appariement différé, ↑ augmentation significative)
Le point d'interrogation indique que la dose instillée n'a pas été précisée par les auteurs.

Abréviations : DNMTS (delayed non matching to sample = tâche de non appariement différé, ↑ augmentation significative)
Le point d'interrogation indique que la dose instillée n'a pas été précisée par les auteurs.

Dans le protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris, une inactivation du septum médian avec la TTX perturbe les performances d'acquisition et de rétention des rats lorsqu'elle est effectuée avant les essais d'acquisition, mais non lorsqu'elle est effectuée immédiatement après. De plus, une telle inactivation du septum médian perturbe également le rappel dans le test de rétention effectué sans inactivation préalable (Rashidy Pour et coll., 1996a). Ces résultats suggèrent donc un rôle du septum médian dans l'encodage et le rappel des informations spatiales, mais non dans leur consolidation. Néanmoins, un rôle du septum médian dans la consolidation d'informations mnésiques a été démontré dans une tâche de mémoire de référence non spatiale : le test d'évitement passif. Dans cette tâche, une inactivation du septum médian effectuée 5 mn ou 1h30 après l'essai d'acquisition perturbe la rétention à 48 h. Par contre, une inactivation effectuée 6 h après l'acquisition n'a pas d'effet sur la rétention, suggérant que le septum médian joue un rôle dans la consolidation des informations dans une fenêtre temporelle après l'apprentissage (Rashidy-Pour et coll., 1996b). En revanche, dans une autre étude, une inactivation du septum médian effectuée immédiatement après l'essai d'acquisition n'a pas d'effet sur la rétention à 48 heures (Lorenzini et coll., 1996). Dans les deux études, la dose de TTX était similaire, mais une différence au niveau des protocoles de test pourrait expliquer les résultats contradictoires : dans la première étude, les rats sont soumis à un choc unique et court (1 mA, 1,5 s), alors que dans la seconde, ils subissent 2 chocs, de surcroît plus longs et un peu plus intenses (1,2 mA, 3 s). Il est donc possible que la trace mnésique ait été plus forte dans la deuxième étude et donc plus difficile à perturber. Néanmoins, avec la TTX, il est délicat de déterminer avec précision le moment de la phase de consolidation auquel le septum médian pourrait participer. En effet, la TTX atteint son effet maximal 30 à 40 minutes après l'injection et cet effet persiste jusqu'à 2 heures, et selon certains auteurs même plus de 10 heures, après son administration (Malpeli et Schiller, 1979 ; Sandkuhler et coll., 1987). De ce fait, la TTX, dans ces études, pourrait agir vraisemblablement sur la consolidation des informations mnésiques au moins 30 minutes après l'acquisition, ce qui ne nous apprend rien quant à l'implication du septum médian dans la consolidation à court terme (immédiatement après l'acquisition). L'utilisation de la lidocaïne, dont les effets se manifestent dans les quelques minutes suivant l'injection et ne durent qu'une vingtaine de minutes, serait plus appropriée pour caractériser le rôle du septum médian dans la consolidation des informations spatiales (voir Pereira de Vasconcelos et al., 2006).

Une inactivation du septum médian perturbe les performances de rats dans des tâches de mémoire spatiale de travail (Mizumori et coll., 1990 ; Poucet et coll., 1991 ; Poucet et Buhot, 1994 ; Rashidy-Pour et coll., 1996a ; Walsh et coll., 1998). Par exemple, Poucet et collaborateurs ont montré qu'une instillation pré-test de lidocaïne perturbe les performances de mémoire de travail dans le labyrinthe radial ou le test dit "de la planche à trous" (*hole board*), dans lequel le rat doit apprendre à localiser, parmi une configuration de trous identiques sur une planche de bois, celui qui est relié à une cage sombre, lui servant de refuge (Poucet et coll., 1991 ; Poucet et Buhot, 1994).

D'autres études ont permis de préciser ces résultats en évaluant les effets d'une inactivation réversible du septum médian sur l'encodage, le maintien en mémoire durant le délai, et la restitution d'informations spatiales dans une tâche de non appariement différé (*delayed non matching to sample*) dans le labyrinthe radial (Mizumori et coll., 1990 ; Walsh et coll., 1998). Le protocole comporte un délai de 30 minutes entre les phases d'acquisition et de test. Pendant ce délai, une instillation de tétracaïne permet d'inactiver le septum médian. Une telle instillation perturbe les performances des rats lorsqu'elle est administrée avant la phase d'essai : les rats font plus d'erreurs proactives (Mizumori et coll., 1990). En revanche, la même instillation de tétracaïne immédiatement après la phase d'essai, n'affecte pas le choix des branches dans la phase test, suggérant qu'une inactivation du septum médian n'a pas d'effet sur le maintien à court terme des informations spatiales. Enfin, une inactivation du septum médian effectuée avant la phase de test induit une augmentation des erreurs rétroactives, suggérant un déficit de rappel, et également une augmentation des erreurs proactives qui pourrait être expliquée par un déficit d'utilisation et/ou de maintien des informations nécessaires à la résolution de la tâche en cours. Ces résultats indiquent que l'inactivation du septum médian perturbe l'encodage et/ou l'utilisation d'informations spatiales, de même que le rappel des informations spatiales, mais n'a pas d'effet sur leur maintien à court terme. Dans un protocole strictement similaire, Walsh et collaborateurs (1998) montrent en revanche qu'une instillation intra-septale de lidocaïne perturbe les performances des rats à condition qu'elle soit réalisée immédiatement après la phase préliminaire d'essai. Dans ce cas, au cours de la phase de test effectuée 1h ou 4 h après la phase d'essai, les rats font plus d'erreurs rétroactives. De ce fait, les résultats de Walsh et collaborateurs plaident en faveur d'un rôle du septum médian dans le maintien à court terme d'informations spatiales, en tout cas lorsque la tâche évalue la mémoire spatiale de travail. Une des différences entre

l'étude de Mizumori et collaborateurs et celle de Walsh et collaborateurs réside dans la longueur du délai entre les phases d'essai et de test : alors qu'elle est de 30 minutes dans la première, elle atteint 1h et 4h dans la seconde. Il se peut qu'un délai de 30 minutes ne soit pas suffisant pour détecter les déficits consécutifs à une inactivation du septum médian, notamment si l'inactivation du septum médian perturbe des mécanismes liés à la consolidation des informations mnésiques (qui pourrait avoir lieu en cas de délais longs).

Les effets d'une inactivation du septum médian ont également été évalués dans un protocole de mémoire de travail dans la piscine de Morris avec un délai de 75 minutes entre 2 essais. Dans cette tâche, une instillation intra-septale de lidocaïne perturbe les performances uniquement lorsqu'elle est réalisée avant le premier essai. Dans ce cas, les rats ne présentent pas de diminution de la latence pour atteindre la plate-forme entre le premier et le deuxième essai. En revanche, l'instillation intra-septale de lidocaïne immédiatement après le premier essai n'affecte aucunement les performances des rats dans cette tâche. Il est difficile d'interpréter ces résultats dans la mesure où le déficit de performance consécutifs à l'administration pré-acquisition de lidocaïne pourrait provenir d'un déficit de mémoire de travail (perturbation de l'utilisation et/ou du maintien d'informations à court terme en vue de leur utilisation) ou d'un déficit de mémoire de référence. En effet, utilisant une tâche similaire, Jeltsch et collaborateurs (2004) ont montré que des rats normaux présentaient au premier essai une tendance à chercher la plate-forme à l'emplacement où elle se trouvait la veille, suggérant que ces rats ont donc consolidé des informations spatiales au sujet de la localisation de la position de la plate-forme de la veille.

De ce fait, au vu de l'ensemble de ces données, il apparaît que le septum médian joue un rôle dans les processus d'encodage et de rappel d'informations spatiales, mais que son rôle dans la consolidation de ces informations reste plus limité. Néanmoins, afin de préciser le rôle du septum médian dans les processus de consolidation, il serait intéressant d'effectuer des inactivations à différents délais après l'acquisition. De plus, le septum médian semble également jouer un rôle important dans les tâches de mémoire de travail, même si l'interprétation de certains déficits observés reste ambiguë. Des études supplémentaires sont donc indispensables afin de préciser les mécanismes mnésiques sensibles à une inactivation du septum médian.

C. Récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian et fonctions cognitives

Peu d'études se sont intéressées au rôle des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian dans les fonctions cognitives et comportementales. Les récepteurs 5-HT_{1A} jouant un rôle dans l'anxiété (De Vry, 1995 ; Griebel, 1995 ; Ramboz et coll., 1998 ; Zhuang et coll., 1999), certaines études ont évalué les effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT dans des tests évaluant l'anxiété de rongeurs. Selon ces études, l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian n'a pas d'effet sur l'anxiété (Menard et Treit, 1998), ou induit un effet anxiogène (De Almeida et coll., 1998 ; Micheau et Van Marrewijk, 1999 ; Cheeta et coll., 2000). Une infusion intra-septale de 8-OH-DPAT peut aussi augmenter les comportements maternels agressifs (De Almeida et Lucion, 1997) et induire des effets antidépresseurs (Martin et coll., 1990, 1991 ; Schreiber et De Vry, 1993).

Concernant la mémoire spatiale, une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT perturbe les performances de rats dans un protocole de mémoire de référence et dans un protocole de mémoire de travail dans le test de la piscine de Morris (Bertrand et coll., 2000 ; Jeltsch et coll., 2004). Dans le protocole de mémoire de référence une instillation intra-septale avant l'acquisition de 4 µg de 8-OH-DPAT induit un déficit d'acquisition, mais aussi de rappel des informations lors d'un test de rétention effectué quelques secondes après la fin du dernier essai d'acquisition. Une dose de 0,5 µg n'affecte pas les performances d'acquisition, mais induit un déficit de rétention (Bertrand et coll., 2000). Dans le protocole de mémoire de travail, les rats instillés avant l'acquisition avec 4 µg de 8-OH-DPAT présentent un déficit de performances ; ils parcourent globalement plus de distance que les rats témoins pour trouver la plate-forme, mais leurs performances s'améliorent significativement entre le premier et le deuxième essai, indiquant qu'ils sont capables d'utiliser et/ou de maintenir en mémoire pendant quelques secondes les informations relatives à la position de la plate-forme (Jeltsch et coll., 2004). Néanmoins, au premier essai, alors que les rats témoins ont tendance à chercher l'emplacement de la plate-forme en utilisant le souvenir de son emplacement de la veille, les rats instillés avec de la 8-OH-DPAT ne présentent pas une telle préférence. Ce déficit pourrait provenir d'un déficit de consolidation des informations relatives à l'emplacement de la position de la plate-forme de la veille ou d'un déficit de rappel de celles-ci.

C'est en nous appuyant sur le cadre théorique et sur l'ensemble des résultats disponibles dans la littérature que nous avons cherché à caractériser les effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT sur la dynamique des processus mnésiques dans une tâche d'acquisition et de rappel d'un souvenir spatial. Nous avons également cherché à identifier le type de récepteurs (5-HT_{1A} ou 5-HT₇) mis en jeu dans les effets d'une telle instillation, de même que nous avons tenté de savoir quelle pouvait être leur localisation neuronale au sein du septum médian (sur les neurones cholinergiques ou d'autres). Pour éviter tout biais d'interprétation de nos résultats, par exemple au sens où les performances des rats auraient pu être influencées par des effets non-mnésiques de la 8-OH-DPAT, nous avons aussi caractérisé les effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT sur la motivation, l'anxiété, la coordination sensori-motrice et le niveau d'activité locomotrice.

Contribution expérimentale

Dans une première partie de méthodologie générale, je présenterai l'ensemble des caractéristiques méthodologiques communes à toutes les expériences de cette thèse, à savoir les sujets de mes expériences, la technique chirurgicale d'implantation d'une canule-guide permettant l'instillation de composés pharmacologiques dans le septum médian, les composés pharmacologiques instillés au niveau du septum médian et le protocole suivi, ainsi que les techniques histologiques permettant de visualiser l'implantation de la canule-guide et le site d'instillation, et immunocytochimiques, pour la mise en évidence des neurones cholinergiques et GABAergiques septo-hippocampiques. Dans un souci de clarté, les tests comportementaux utilisés pour l'évaluation des effets d'une modulation pharmacologique du septum médian, ainsi que les méthodes statistiques auxquelles j'ai eu recours pour l'analyse des performances dans ces tests seront précisés le moment voulu, lorsque j'aborderai une à une les différentes expériences de cette thèse.

Le travail expérimental de cette thèse a été divisé en deux grandes parties.

Dans une première partie, j'ai cherché à caractériser les effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT sur les processus d'encodage, de consolidation à court et à plus long-terme et de rappel d'informations spatiales dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris. Au préalable, j'ai vérifié les effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT sur des fonctions non mnésiques (expérience 1): l'anxiété, l'activité locomotrice et les capacités motivationnelles, sensorimotrices et attentionnelles requises lors du test de la piscine de Morris. J'ai ensuite validé la sensibilité du protocole retenu à une action pharmacologique sur le septum médian en effectuant des inactivations réversibles de cette structure avec la lidocaïne. Ensuite, utilisant le même protocole de test, j'ai évalué les effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT à différents moments au cours de l'apprentissage afin de détecter le ou les processus mnésiques (encodage, consolidation à court et long terme ou rappel) susceptibles d'être affectés par une activation des récepteurs 5-HT_{1A}/5-HT₇ du septum médian. Enfin, la 8-OH-DPAT présentant une affinité modérée pour les récepteurs 5-HT₇, en plus de sa forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}, j'ai cherché à caractériser le type de récepteurs (5-HT_{1A} et/ou 5-HT₇) mis en jeu dans les effets observés de la 8-OH-DPAT. A cette fin, les effets d'un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1A}, le WAY-100635, ou d'un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT₇, le SB-269970, (Fletscher et coll., 1996 ; Hagan et coll., 2000) ont été évalués. L'ensemble des

résultats de cette première partie de mon travail, synthétisé dans le **tableau 6**, sera discuté avant que je n'aborde la seconde partie de ma démarche expérimentale.

Dans celle-ci, je me suis intéressée à l'implication des neurones cholinergiques septo-hippocampiques dans les effets induits par une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT. Les récepteurs 5-HT_{1A} sont exprimés par les principales catégories neuronales du septum médian, à savoir les neurones septo-hippocampiques cholinergiques et GABAergiques, les neurones glutamatergiques et les interneurones GABAergiques calbindine-positifs (Kia et coll., 1996a ; Aznar et coll., 2003 ; Lüttgen et coll. 2005b ; Madjid et coll., 2006). La disponibilité d'une immunotoxine, la 192 IgG saporin, qui est capable de détruire de manière sélective cette population neuronale, m'a permis d'évaluer les effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT chez des rats porteurs (ou non) d'une lésion cholinergique sélective du septum médian. Cette approche m'a semblé d'autant plus pertinente que le système cholinergique septo-hippocampique est connu pour jouer un rôle de modulation dans les processus mis en jeu dans la mémoire spatiale (par exemple, Lehmann et coll., 2002a et b). Les résultats de cette seconde série d'expériences sont synthétisés dans le **tableau 7**. Ils feront l'objet d'une discussion avant la conclusion générale et la présentation de quelques perspectives.

Méthodologie Générale

1. Sujets d'expérience

A. Souche utilisée

Les expériences présentées dans ce travail ont été menées sur des rats mâles de la souche Long-Evans (centre d'élevage R. Janvier). Cette souche, non consanguine, appartient à l'espèce *Rattus Norvegicus*. Les rats Long-Evans ont une bonne acuité visuelle et sont très utilisés dans le cadre des études sur l'apprentissage et la mémoire, notamment spatiale. Harker et Wishaw (2002) ont par ailleurs montré que les capacités d'apprentissage et de mémoire spatiale des rats Long-Evans étaient non seulement excellentes, mais aussi similaires à celles de la souche sauvage.

B. Sexe

Nous avons utilisé des rats mâles. Ce choix nous a d'abord paru légitime puisque ce travail de thèse s'inspire directement d'expériences réalisées au sein de notre laboratoire d'accueil sur des rats mâles (Bertrand et coll., 2000, Jeltsch et coll., 2004). Par ailleurs, les rats mâles présentent des performances d'acquisition et de rétention des informations spatiales dans le test de la piscine de Morris en général meilleures que celles des rats femelles (Jonasson, 2005 mais voir aussi Bucci et coll., 1995). Les performances d'acquisition et de rétention des rates peuvent également varier en fonction de leur cycle ovarien et l'utilisation des rats mâles permet d'éviter la prise en compte de cette variable (Warren et Juraska, 1997). Enfin, il semblerait que, comme chez les humains, les rates utiliseraient de manière préférentielle une stratégie de type égocentrique dans certaines tâches de navigation spatiale plutôt qu'une stratégie de type allocentrique, que les mâles ont tendance à privilégier (Sandstrom et coll, 1998 ; Roof et Stein 1999 ; Saucier et coll., 2002, Kanit et coll., 2000). Ces différents types de

stratégies ne mettent pas en jeu les mêmes structures cérébrales. Les stratégies égocentriques dépendent majoritairement du striatum, alors que les stratégies allocentriques mettent en jeu le système septo-hippocampique, ce qui plaide en faveur de l'utilisation de rats mâles.

C. Âge des animaux

Les rats sont âgés d'environ deux mois et demi à leur arrivée au laboratoire et pèsent entre 250 et 270 grammes. Ils sont testés environ 1 mois après leur arrivée, une semaine après l'intervention chirurgicale, soit vers l'âge de trois mois.

D. Conditions d'élevage

Dès leur arrivée au laboratoire, chaque rat est placé dans une cage individuelle en plexiglas transparent de 49 × 29 × 15 cm. Il y dispose de nourriture et d'eau *ad libitum*. Quelques jours avant l'intervention chirurgicale, tous les rats sont manipulés quotidiennement pendant 1 à 2 minutes afin de les familiariser avec l'expérimentateur. La température des salles d'élevage et de test est maintenue à 23°C (\pm 1°C) et les animaux sont soumis à un rythme nyctéméral constant, comprenant une période d'obscurité et de lumière de 12 h chacune (la phase diurne allant de 7 h à 19 h).

2. Intervention chirurgicale

Tous les rats utilisés dans les différentes expériences de cette thèse ont subi une intervention chirurgicale consistant en l'implantation, sous anesthésie générale, d'une canule-guide au niveau du septum médian (la canule-guide a une longueur de 12 mm et un diamètre externe de 0.40 mm). Cette canule permettra d'y insérer une canule plus fine permettant l'instillation de différents composés pharmacologiques (la canule d'instillation a une longueur de 13 mm et un diamètre externe de 0,28 mm). Le

dispositif d'implantation d'une canule-guide dans le septum médian est illustré sur la figure 10A..

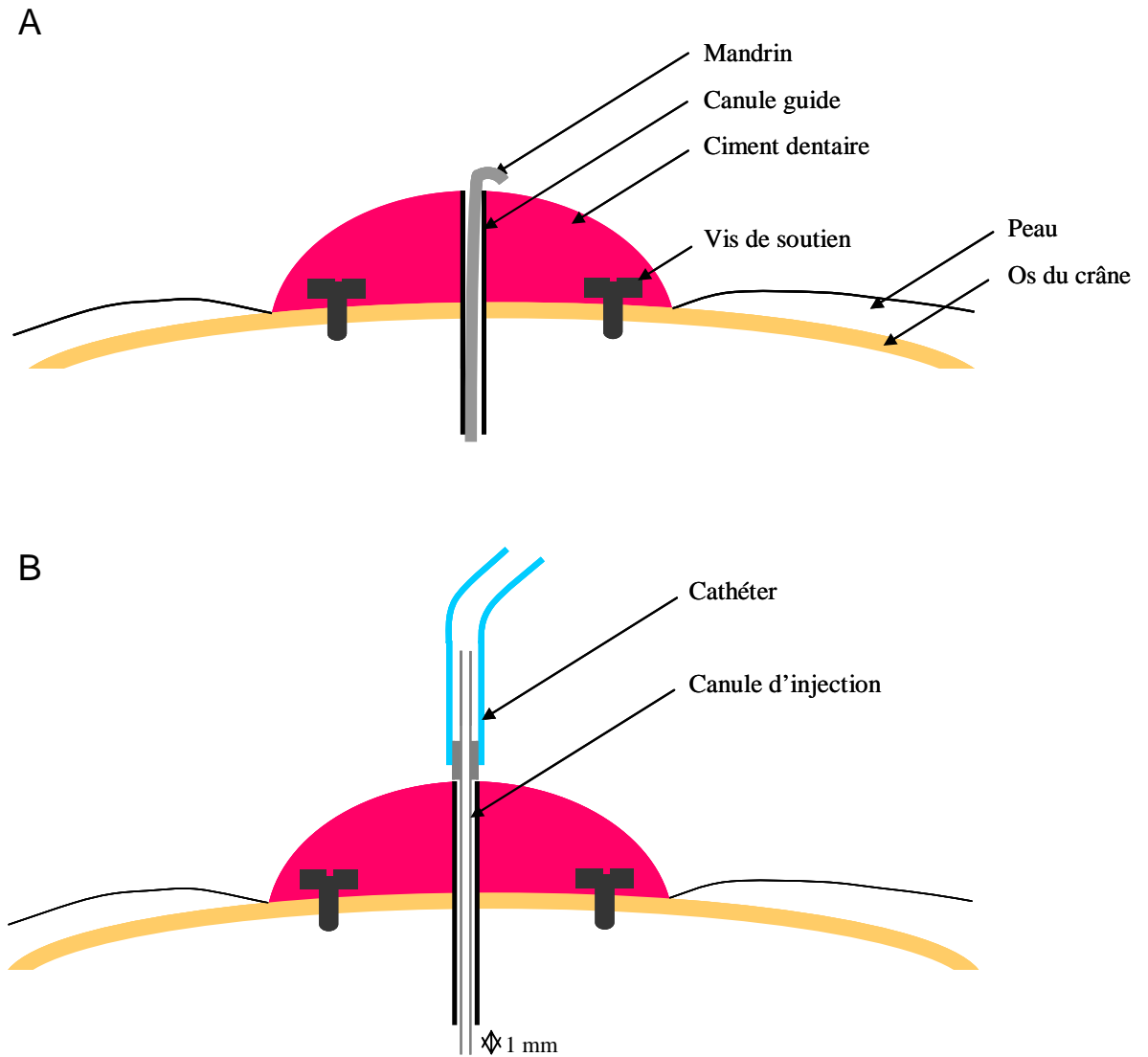


Figure 10. Représentations schématiques du dispositif d'instillation intra-septale.

- A. Le dispositif expérimental est constitué d'une canule-guide implantée dans le septum médian et d'un mandrin glissé dans la canule-guide afin d'éviter son obstruction
- B. Au moment des traitements, le mandrin est retiré et une canule d'injection (reliée par un cathéter à une seringue de 10 μ l) est insérée dans la canule-guide. Après l'instillation, la canule d'injection est retirée et le mandrin replacé dans la canule-guide.

Les rats sont d'abord anesthésiés avec un mélange de kétamine et de xylazine (2,2 ml / kg d'une solution contenant 375mg / 10ml de kétamine et 50mg / 10ml de xylazine). Cette solution est administrée par voie intra-péritonéale. Après rasage du crâne, le rat est placé sur un cadre stéréotaxique. Le scalp est incisé et dégagé localement pour laisser apparaître la boîte crânienne et les structures osseuses. Quatre trous sont fraisés dans le crâne. Dans trois de ces quatre trous sont insérées des vis de soutien au montage de la canule. A travers le dernier trou de la boîte crânienne, on implantera la canule-guide aux coordonnées suivantes par rapport au point de référence Bregma : AP : + 0,8 mm (antéropostérieur), ML : \pm 1,1 mm (médiolatéral), DV : (5,5 mm (dorsoventral) selon Paxinos et Watson, 1998. Cette canule-guide est implantée selon un angle de 10° par rapport au plan sagittal et du côté droit du rat afin d'éviter tout dommage au sinus veineux. La canule d'injection dépassant d'un millimètre de l'extrémité de la canule-guide, celle-ci est implantée à un millimètre au dessus du septum médian. L'ensemble vis + canule-guide est fixé au crâne à l'aide de ciment dentaire. Chaque canule est protégée des chocs par un cylindre en plastique et munie d'un mandrin qui prévient son éventuelle obturation. Le rat subit enfin une injection intramusculaire d'un antibiotique (Benzylpenicillin 90000 IU/rat) avant d'être placé sous une lampe chauffante, et ce jusqu'à son réveil. Dès son réveil, il est replacé dans sa cage d'élevage.

Les rats implantés bénéficient d'une semaine de récupération durant laquelle ils sont surveillés quotidiennement. Il s'agit de s'assurer de la bonne santé de l'animal et de la présence du mandrin. Il faut remplacer immédiatement tout mandrin manquant afin d'éviter l'obstruction de la canule-guide.

3. Composés pharmacologiques

Les composés pharmacologiques, instillés au niveau du septum médian au cours des expériences de cette thèse, sont les suivants :

La **lidocaïne** (Sigma Aldrich, Saint-Quentin-Fallavier, France) à une concentration de 80 µg/µl. C'est un anesthésique qui bloque les canaux sodiques et compromet l'activation des neurones.

La **8-OH-DPAT** (8-hydroxy-2-(di-n-propyl-amino)-tétraline ; Sigma Aldrich, Saint-Quentin-Fallavier, France) à une concentration de 8 µg/µl. C'est un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} et, dans une moindre mesure, 5-HT₇.

La **192 IgG-saporine** (Advanced Targeting Systems, San Diego, USA) à une concentration de 0,4 µg/µl. C'est une immunotoxine qui détruit de manière sélective les neurones cholinergiques septo-hippocampiques.

Le **WAY-100635** (N-[2-[4-(2-Methoxyphényl)-1-piperazinyl]éthyl]-N-2-pyridinyl-cyclohexanecarboxamide ; Sigma Aldrich, Saint-Quentin-Fallavier, France) à une concentration de 2 µg/µl. C'est un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1A}.

Le **SB-269970** ((R)-3-[2-[2-(4-Méthylpiperidin-1-yl)éthyl]pyrrolidine-1-sulfonyl]phénol hydrochloride) à une concentration de 2 µg/µl. C'est un antagoniste des récepteurs 5-HT₇. Il nous a été gracieusement fourni par le Professeur François Dauphin (Université de Caen).

Tous ces composés pharmacologiques sont dissous dans du PBS stérile (*phosphate-buffered saline*). Les solutions sont préparées quelques jours avant l'administration et conservées dans des tubes de type Eppendorf à -30°C. Chaque tube contient la quantité de solution nécessaire pour un jour d'injection. Les solutions préparées sont décongelées à température ambiante et agitées avant leur administration à l'aide d'un Vortex.

Procédure d'injection intra-septale :

Après la période de récupération post-chirurgicale, et préalablement aux injections intra-septales, les rats ont d'abord été habitués à la contention nécessaire aux micro-injections. En effet, l'animal doit être maintenu calmement mais fermement pendant toute la durée de l'instillation et de la diffusion de la substance instillée, soit plusieurs

minutes. Si l'animal bouge de façon trop importante, il est susceptible de tordre la canule d'injection. Le premier jour d'habituación, le rat est posé sur une serviette (on utilisera la même serviette pour toute la durée de l'habituación et des micro-injections), l'arrière train du rat étant maintenu dans la paume de la main de l'expérimentateur et le pouce et l'index de ce dernier étant situés sur ses omoplates. Il faut éviter de trop serrer l'animal, surtout s'il manifeste des signes de stress (cris, tension des muscles...). Le rat est maintenu ainsi pendant au moins 30 secondes. Le deuxième et le troisième jour d'habituación, on procède de la même manière et on retire en plus le mandrin avant de le remettre en place. Si le rat tente de s'échapper, il faut le serrer un peu plus fort, et relâcher son emprise dès qu'il se calme. Il est important d'attendre que le rat soit calme avant de le remettre dans sa cage.

Une pompe de micro-injection est utilisée pour effectuer les instillations intra-septales de lidocaïne, 8-OH-DPAT, WAY-100635 et SB 269970, à une vitesse de 0,5 μl / minute. Cette pompe est munie d'une seringue de 10 μl reliée à une canule d'injection par un cathéter en polyéthylène. L'ensemble seringue-cathéter-canule d'injection est préalablement rempli d'eau ultra pure et son étanchéité est vérifiée. La substance à injecter est aspirée à partir de la canule d'injection en prenant soin d'intercaler une petite bulle d'air (0,2 μl) entre l'eau ultra pure et la solution. L'emplacement de la bulle d'air sur le cathéter est marqué afin de vérifier que l'injection se fait correctement (la bulle doit se déplacer sans se comprimer). Le rat, sorti de sa cage d'élevage, est maintenu dans la main, comme cela se faisait lors de l'habituación. Le mandrin est retiré et une canule d'injection est introduite dans la canule-guide. A la fin de l'injection, la canule d'injection est maintenue en place durant une minute pour assurer la diffusion de la substance. La canule d'injection est ensuite retirée et remplacée par le mandrin d'obturation avant de remettre le rat dans sa cage d'élevage. Le dispositif d'instillation de composés pharmacologiques dans le septum médian est représenté sur la figure **10.B**.

Si toutes les substances ont fait l'objet d'une instillation intra-septale, dans l'une des expériences, le WAY-100635 a fait l'objet d'une injection intra-péritonéale à la dose de 0,1 mg / kg.

4. Techniques histologiques et immunocytochimiques

A. Sacrifice et prélèvement des cerveaux

A l'issue des tests comportementaux, les rats subissent une injection intra-péritonéale d'une dose létale de pentobarbital sodique (150 mg/kg). Les rats subissent ensuite une perfusion intracardiaque de 60 ml de paraformaldéhyde (4%) dissous dans un tampon phosphate (0,1 M) à 4°C afin de fixer les tissus cérébraux. Les cerveaux sont extraits, 'post fixés' pendant 3 h dans le même fixateur, toujours à 4°C, puis placés dans une solution de saccharose (20% ou 30% pour l'immunohistochimie) tamponnée et maintenue à 4°C. Ils y séjournent de 36 à 48 h puis sont rapidement congelés dans de l'isopentane à -35°C avant d'être conservés à -80° C. Ils sont ensuite coupés au moyen d'un microtome à congélation, dans le plan frontal, en sections de 30 ou de 60 µm selon le type de traitement histologique auquel elles sont destinées. Les coupes de 30 µm sont récoltées sur des lames gélatinées, puis séchées à température ambiante en vue d'une coloration au violet de Crésyl ou d'une révélation histochimique de l'acétylcholinestérase (AChE), l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine. Les coupes de cerveaux de 60 µm sont récoltées dans une solution de cryoprotection afin d'être conservées en vue d'un immuno-marquage ultérieur. Les coupes sont récupérées dans la région septale et dans l'hippocampe pour la coloration au violet de crésyl et la révélation de l'AChE, mais uniquement dans la région septale pour l'immunocytochimie.

B. Coloration au violet de Crésyl

La coloration au violet de Crésyl est réalisée dans un bain de colorant qui marque les composés acides des cellules (particulièrement les noyaux) (Sirkin, 1983). Après rinçage, elles sont placées dans une solution de violet de Crésyl (Sigma) chauffée à 60° C, suivie d'une différenciation dans un bain d'éthanol (100%) et d'acide acétique, puis d'une déshydratation par des bains d'alcool de concentration croissante (50°, 70°, 95° et 100°). La solution est composée de violet de Crésyl, d'acétate de sodium et d'acide acétique. Les coupes sont ensuite placées dans un bain de solvant (LMR) avant

d'être montées sous lamelle dans un milieu d'inclusion (Eukitt). Enfin, les lames, une fois sèches, sont observées au microscope optique afin de vérifier et de noter la localisation exacte de l'implantation de la canule-guide et du site d'injection dans la région septale.

C. Révélation de l'acétylcholinestérase (AChE)

Cette technique de coloration permet de révéler histochimiquement l'activité de l'AChE. Mise au point par Koelle (1954), cette méthode est décrite et commentée par Butcher (1984). Bien que la spécificité cholinergique de l'AChE ait été discutée et qu'elle ne soit pas avérée dans toutes les régions cérébrales, elle est considérée comme acceptable dans une structure comme l'hippocampe (voir Traissard et coll., 2007). Pour la révélation de l'AChE, les coupes sont, dans un premier temps, mises à incuber pendant 17 h à 37°C avec de l'éthopropazine ou de l'iso ompa qui sont tous 2 des inhibiteurs des cholinestérases non spécifiques et avec de l'acétylthiocholine iodique qui sert de substrat. Cette solution d'incubation comprend également du sulfate de cuivre (CuSO₄, 5H₂O), de la glycine et de l'acétate de sodium. A l'issue de l'incubation, après rinçage des coupes, l'activité de l'enzyme est révélée par un bain de sulfure de sodium (8 mM). Les coupes sont ensuite déshydratées dans des bains d'alcool de concentration croissante avant d'être placées dans un bain de solvant (LMR). Elles sont enfin montées sous lamelle dans un milieu d'inclusion (Eukitt).

D. Marquage immunocytochimique de la ChAT et Parv sur coupes flottantes

Un marquage immunocytochimique de la choline acétyltransférase (ChAT) et de la parvalbumine (Parv) a été effectué sur les coupes provenant des rats de l'expérience 4. Cette expérience visait à caractériser l'implication des neurones cholinergiques dans les effets de la 8-OH-DPAT. Comme ces neurones ont été lésés avec de la 192 IgG-saporine, il nous a fallu vérifier leur disparition, ainsi que la sélectivité des lésions. Le marquage de la ChAT permet de révéler les neurones cholinergiques septo-hippocampiques et le marquage de la parvalbumine permet de révéler les neurones

GABAergiques septo-hippocampiques. Une lésion sélective se traduit par la disparition des premiers et la conservation des seconds.

Les sections frontales de 60 μm sont incubées pendant 1 h dans du sérum d'âne (pour saturer les sites non-spécifiques ; Dutscher, Brumath, France), dilué à 5 % dans un tampon phosphate 0,1M additionné de triton X100. Après 3 rinçages dans du PBS (0,1 M, pH 7,4), les sections sont incubées à température ambiante pendant 18 h en présence de l'anticorps primaire dirigé contre la ChAT (dilution au 1/500^{ème}, anticorps polyclonal de chèvre, Chemicon International, Temecula, CA) ou la Parv (dilution au 1/1000^{ème}, anticorps monoclonal de souris, Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO). Après trois rinçages, les sections sont incubées pendant 1 heure en présence de l'anticorps secondaire biotinylé anti-chèvre (dilué au 1/500^{ème}, Chemicon International, Temecula, CA) pour le marquage de la ChAT ou anti-souris (dilué au 1/500^{ème}, Vector laboratories, Burlingame, CA). Les coupes sont ensuite rincées puis incubées pendant 45 minutes avec le complexe avidine-biotine-peroxidase (dilué au 1/500^{ème}; Vectastain Elite ABC, Vector Labs, Burlingame, CA). Elles sont ensuite rincées avec du PBS puis dans un tampon tris (TBS, pH 7,6), exposées pendant environ 15 minutes à une solution de 3,3'diaminobenzidine tetrahydrochloride (Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO), rincées une nouvelle fois et étalées sur des lames gélatinées avant d'être séchées et déshydratées, puis montées sous lamelle avec de l'Eukitt. L'omission de l'anticorps primaire sert de contrôle négatif et résulte en l'absence de marquage sur toutes les préparations que nous avons testées.

1ère partie expérimentale

Implication des récepteurs 5-HT_{1A} dans les processus de mémoire spatiale

Expérience 1

Effets de la 8-OH-DPAT sur l'anxiété, l'activité locomotrice et les capacités sensorimotrices

L'objectif de notre travail de thèse étant de caractériser l'implication des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian dans la mémoire spatiale en évaluant les effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT sur les performances de mémoire spatiale dans le test de la piscine de Morris, il nous a paru essentiel de tester, dans un premier temps, les effets potentiels d'une telle instillation sur des processus non mnésiques : les effets éventuels sur l'anxiété ont été testés dans un labyrinthe en croix surélevé (expérience 1a), ceux sur l'activité locomotrice en cage d'élevage (expérience 1b), et, enfin, une éventuelle interférence du traitement pharmacologique avec les capacités motivationnelles, sensorimotrices et attentionnelles a fait l'objet d'une évaluation à partir d'un test d'orientation guidée dans la piscine de Morris (expérience 1c).

Expérience 1a

Effets de la 8-OH-DPAT sur l'anxiété

Le but de cette expérience est d'évaluer les effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT sur l'anxiété.

Parmi les différents tests comportementaux permettant d'évaluer l'anxiété chez le Rat (pour revue, voir Menard et Treit 1999), nous avons choisi d'utiliser le test du labyrinthe en croix surélevé (pour revue, voir Hogg, 1996 ; Wall et Messier, 2001). Ce test est basé sur l'aversion naturelle que présentent les rongeurs pour les espaces ouverts (Treit et coll., 1993). Le labyrinthe est constitué de quatre branches perpendiculaires entre elles : deux branches opposées sont cernées par de parois (branches 'fermées'), les deux autres branches en sont dépourvues et dites 'ouvertes'. Lorsqu'il est placé dans ce dispositif, le rat est confronté à deux motivations opposées : l'une le pousse à explorer la nouveauté, l'autre le retient dans les branches fermées en raison de la peur suscitée par les branches ouvertes. Dans ce test, un effet anxiolytique d'un composé pharmacologique ou d'une lésion est caractérisé par une augmentation significative du pourcentage de temps passé et du nombre d'entrées dans les branches ouvertes. A contrario, une diminution de ces deux pourcentages traduira un effet anxiogène d'un composé pharmacologique ou d'une lésion (par exemple Pellow et File, 1986).

Parmi les différentes composantes de ce test, c'est le caractère 'ouvert' des branches qui représente la composante anxiogène du test, la nouveauté de la situation et la hauteur des branches n'ayant qu'une influence mineure sur le comportement des rongeurs (Griebel et coll., 1993 ; Treit et coll., 1993). La luminosité, selon les études, apparaît également jouer un rôle dans l'anxiété : une luminosité importante ayant tendance à augmenter le caractère anxiogène des branches ouvertes (Griebel et coll., 1993 ; mais voir aussi Becker et Grecksch, 1996). D'autres variables peuvent également altérer la réponse comportementale des rats dans ce test, notamment la souche utilisée et le niveau d'habituation avant la réalisation du test à proprement parler. Ainsi, les rats pigmentés sont naturellement plus anxieux dans ce test que les rats albinos, et des rats habitués à être manipulés sont moins anxieux dans ce test que des rats non habitués à la manipulation (Hogg, 1996).

De nombreuses études évaluant les effets d'agonistes des récepteurs 5-HT_{1A} comme la 8-OH-DPAT ou la buspirone, et plus récemment les études évaluant le comportement de souris KO pour les récepteurs 5-HT_{1A}, ont mis en évidence une implication de ces récepteurs dans la modulation de l'anxiété (De Vry, 1995 ; Griebel, 1995 ; Ramboz et coll., 1998 ; Zhuang et coll., 1999). Ces données expérimentales attribuent un effet anxiolytique à l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} somatodendritiques des noyaux sérotoninergiques du raphé (Jolas et coll., 1995), alors qu'un effet anxiogène serait lié à l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques, notamment ceux de l'hippocampe (Andrews et coll., 1994 ; Clement et Chapouthier, 1998 ; File et coll., 2000). Plusieurs études ont déjà évalué les effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT dans le labyrinthe en croix surélevé, ainsi que dans d'autres tests d'anxiété. Menard et Treit (1998) ont montré qu'une telle instillation reste sans effet dans le labyrinthe en croix surélevé, mais induit un effet anxiolytique dans un test d'enfouissement d'une sonde électrifié. Chez la Souris, une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT entraîne une diminution du pourcentage d'entrées dans les branches ouvertes, mais cette diminution n'est pas significative (Micheau et Van Marrewijk, 1999). Une telle tendance anxiogène est également observée chez le Rat par Cheeta et collaborateurs (2000). Enfin, De Almeida et collaborateurs (1998), ont mis en évidence un effet anxiogène d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT dans le labyrinthe en croix surélevé chez des rats femelles. Ces résultats contradictoires nous ont incité à tester les effets d'une instillation de 8-OH-DPAT dans le septum médian dans un protocole expérimental permettant de détecter des effets anxiolytiques ou anxiogènes que ce composé pourrait susciter. Nous avons donc d'abord procédé à une validation de notre protocole en testant des rats à différents niveaux d'intensité lumineuse, ceci afin de déterminer l'intensité avec laquelle l'anxiété basale des animaux n'est ni trop élevée (afin d'éviter un effet plafond qui ne permettrait pas de détecter un effet anxiogène) ni trop basse (afin d'éviter un effet plancher qui ne permettrait pas de détecter un effet anxiolytique). L'habituation étant un facteur influençant le niveau de base de la réponse d'anxiété dans le labyrinthe en croix surélevé, la validation du protocole a été effectuée chez des rats ayant été soumis à des manipulations d'habituation similaires à celles effectuées avant de commencer le test de la piscine de Morris.

1. Validation du protocole dans le labyrinthe en croix surélevé

A. Animaux

30 rats mâles de la souche Long-Evans sont utilisés pour cette validation. Les rats n'ont subi aucune intervention chirurgicale préalablement à la réalisation du test.

B. Test du labyrinthe en croix surélevé

Description du dispositif :

Le labyrinthe en croix surélevé est représenté sur la **figure 11.**



Figure 11. Photo du labyrinthe en croix surélevé
Le dispositif est constitué de quatre branches reliées à une plate-forme centrale. Deux branches opposées sont ouvertes, les deux autres sont fermées. Le labyrinthe est placé en hauteur, à 73 cm du sol.

Le labyrinthe en croix surélevé, en plexiglas noir, est constitué de quatre branches perpendiculaires (50 cm de long × 10 cm de large) fixées à une plate-forme centrale (10 × 10 cm) : deux branches opposées sont bordées de parois de 40 cm de haut (branches fermées), les deux autres étant cernées de bordures de 1,5 cm de haut (branches ouvertes). Le labyrinthe, surélevé à 73 cm du sol, est placé dans une moitié de pièce de 2 × 3 m. L'autre moitié de la pièce, séparée du labyrinthe par une paroi en contre-plaqué, est équipée d'un écran connecté à un système informatique d'enregistrement des données, tous deux reliés à une caméra positionnée verticalement au dessus du labyrinthe. L'intensité lumineuse, enregistrée par un luxmètre à l'extrémité des deux branches ouvertes, peut être modulée au moyen de 4 lampes halogènes placées autour du labyrinthe de telle sorte qu'elles forment un angle de 45° avec les branches et qu'elles soient localisées à la même distance de la plate-forme centrale. L'intensité lumineuse est ajustée de telle façon qu'elle soit identique au bout des deux branches ouvertes et égale à 2,5 (n = 10 rats), 10 (n = 10 rats) ou 30 lux (n = 10 rats).

Protocole expérimental

Quelques jours avant le test dans le labyrinthe en croix surélevé, les rats sont soumis à 3 jours d'habituation à la contention nécessaire aux micro-injections. Une heure avant le test, le rat est placé dans une cage similaire à sa cage d'élevage, mais entièrement vide (sans sciure, ni nourriture, ni eau). Puis il est transporté dans la salle d'expérimentation. Dix minutes avant le test, l'animal est retiré de sa cage et maintenu dans la main de l'expérimentateur pendant 3 minutes, puis il est remis dans sa cage. L'essai débute lorsque le rat est placé sur la plate-forme centrale, la tête dirigé vers une branche fermée, la même pour tous les rats. L'essai dure 5 minutes. Le labyrinthe est nettoyé avec une solution à 2% de vinaigre de cidre après le passage de chaque animal. Un expérimentateur, placé devant l'écran de contrôle, enregistre chaque passage de l'animal dans les quatre branches et dans la plate-forme centrale (une entrée est comptabilisée lorsque le rat a les quatre pattes dans la section correspondante). Un logiciel informatique permet de transformer ces informations en temps passés et nombres d'entrées dans chacune des parties du dispositif. Les variables dépendantes recueillies sont le nombre d'entrées dans les branches fermées (Ef), dans les branches ouvertes (Eo), le nombre de passages sur la plate-forme centrale (Ec), ainsi que le temps passé dans les branches fermées (Tf), dans les

branches ouvertes (T_o), ou au centre (T_c). Ces variables permettent le calcul du pourcentage d'entrées dans les branches ouvertes ($\% \text{ entrées} = E_o \times 100 / (E_o + E_f)$) et du pourcentage de temps passé dans les branches ouvertes ($\% \text{ temps} = T_o \times 100 / (T_o + T_f)$). Ces pourcentages permettent d'obtenir un indice d'anxiété de l'animal. Le nombre d'entrées dans, et le temps passé sur la plate-forme centrale est également considéré comme un reflet de certaines caractéristiques de l'anxiété du Rat. Le nombre total d'entrées dans toutes les branches et le nombre d'entrées dans les branches fermées sont considérés comme des indices de l'activité locomotrice. On peut par ailleurs noter que des études basées sur des analyses factorielles indiquent que le nombre d'entrées dans les branches fermées est un indice plus pertinent de l'activité locomotrice que le nombre total d'entrées dans toutes les branches (Pellow et coll., 1985 ; Pellow et File, 1986 ; Hogg, 1996 ; Wall et Messier, 2001).

C. Analyses statistiques

Les variables considérées (pourcentage d'entrées et de temps passé dans les branches ouvertes, nombre total d'entrées dans toutes les branches, nombre d'entrées dans les branches fermées, nombre d'entrées et temps passé dans le centre) font l'objet d'une analyse de variance (ANOVA) visant à déterminer l'impact du facteur Luminosité (3 modalités, 2,5 lux, 10 lux et 30 lux). Les différences entre les groupes sont testées à l'aide de comparaisons *post-hoc* à partir du test de comparaisons multiples de Newman-Keuls (Winer, 1971). Les performances d'un rat du groupe 10 lux ont été écartées des analyses statistiques, car ce rat est tombé du labyrinthe au cours du test. Les analyses statistiques ont donc été effectuées sur les performances de 10 rats dans le groupe 2,5 lux, 9 rats dans le groupe 10 lux et 10 rats dans le groupe 30 lux.

D. Résultats

Les résultats de la validation sont illustrés sur la **figure 12.**

Labyrinthe en croix surélevé : validation

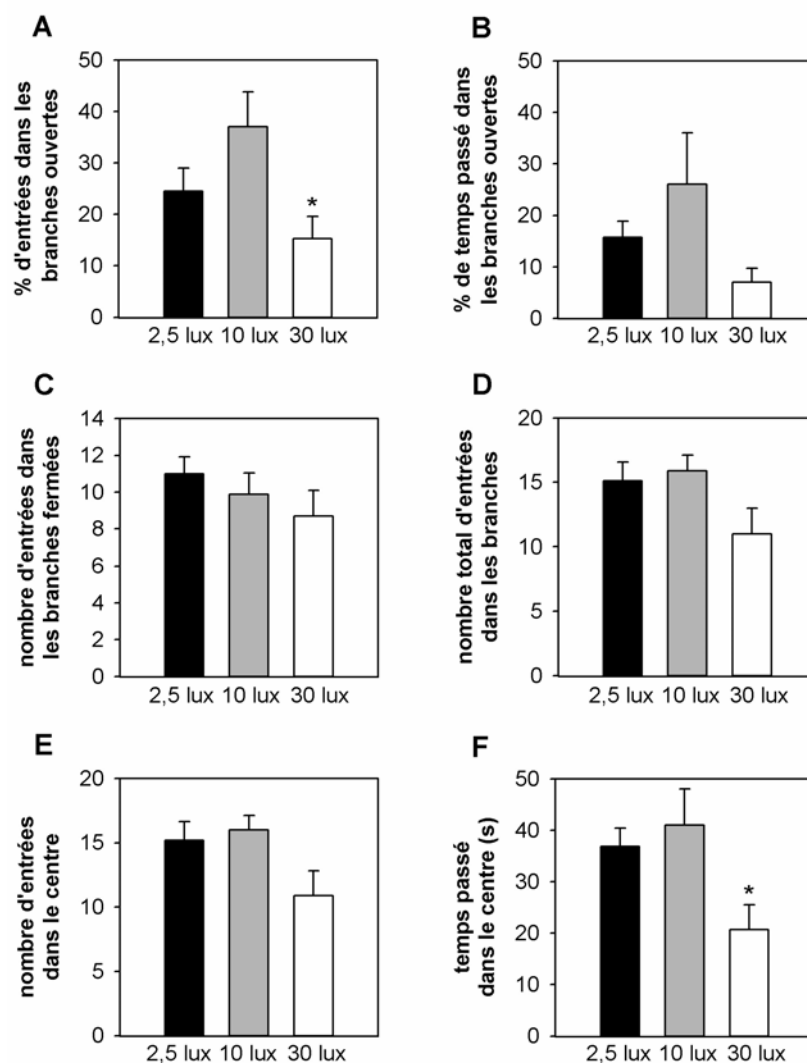


Figure 12. Performances dans le labyrinthe en croix surélevé lors de la validation du protocole.

Les graphiques représentent les moyennes (\pm erreurs types) de différentes variables dépendantes recueillies dans le labyrinthe en croix surélevé pour les trois groupes testés à différents niveaux d'intensité lumineuse (2,5 ou 10 ou 30 lux).

- A. Pourcentage d'entrées dans les branches ouvertes
p < 0,05 (par rapport au groupe 10 lux)
- B. Pourcentage de temps passé dans les branches ouvertes
- C. Nombre d'entrées dans les branches fermées
- D. Nombre total d'entrées dans les toutes les branches
- E. Nombre d'entrées dans le centre
- F. Pourcentage de temps passé dans les branches ouvertes
* p < 0,05 (par rapport aux groupes 10 lux et 2,5 lux)

L'analyse des résultats révèle que la luminosité a une influence sur l'anxiété basale des rats dans le labyrinthe en croix surélevé. En effet, l'ANOVA effectuée sur les pourcentages d'entrées dans les branches ouvertes révèle un effet significatif du facteur Luminosité ($F_{2,26} = 4,318$, $p < 0,05$). Une analyse *post hoc* indique que les rats du groupe 30 lux ont des pourcentages d'entrées dans les branches ouvertes significativement inférieurs à ceux des rats du groupe 10 lux ($p < 0,05$), ce qui indique que les rats sont plus anxieux à 30 lux qu'à 10 lux. L'analyse du deuxième indice d'anxiété dans ce test, à savoir le pourcentage de temps passé dans les branches ouvertes, ne révèle pas d'effet significatif du facteur Luminosité ($F_{2,26} = 2,588$, $p > 0,09$). Cette différence n'étant pas très éloignée du seuil de significativité, une analyse *post hoc* a été effectuée. Celle-ci montre que les rats testés à 30 lux tendent à moins explorer les branches ouvertes que les rats testés à 2.5 Lux ($p = 0,077$). Le nombre d'entrées dans la plate-forme centrale (centre) du labyrinthe, et le temps passé sur cette plate-forme ont également été analysés. L'ANOVA sur le nombre d'entrée dans la plate-forme centrale montre un effet à la limite de la significativité du facteur Luminosité ($F_{2, 26} = 3,109$, $p = 0,062$). L'analyse *post hoc* indique que les rats du groupe 30 lux ont tendance à moins entrer dans la plate-forme centrale que les rats du groupe 10 lux ($p = 0,073$). L'ANOVA sur le temps passé dans la plate-forme centrale révèle un effet significatif du facteur Luminosité ($F_{2, 26} = 4,293$, $p < 0,05$). Ainsi, les rats du groupe 30 lux passent significativement moins de temps dans la plate-forme centrale que les rats des groupes 2,5 et 10 lux ($p < 0,05$ pour les deux comparaisons).

La luminosité n'a en revanche pas d'effet sur les indices de locomotion dans le labyrinthe en croix surélevé : le nombre d'entrées dans les branches fermées et le nombre total d'entrées dans toutes les branches. En effet, les ANOVAs effectuées sur ces deux variables ne montrent pas d'effet significatif du facteur Luminosité ($F_{2,26} = 1,003$, $p > 0,3$ pour le nombre d'entrées dans les branches fermées et $F_{2,26} = 2,066$, $p > 0,08$ pour le nombre total d'entrées dans toutes les branches). Enfin, une analyse *post-hoc* effectuée sur l'ANOVA considérant les nombres totaux d'entrées ne révèle pas de différence significative.

Résumé des résultats :

Nos résultats montrent que l'anxiété des rats, mesurée dans le labyrinthe en croix surélevé, est sensible à l'intensité lumineuse. Les rats testés à 30 lux ont des pourcentages d'entrées dans les branches ouvertes significativement inférieurs à ceux des rats testés à 10 lux. De plus, les rats testés à 30 lux passent significativement moins de temps sur la plate-forme centrale que les rats testés à 2,5 lux ou à 10 lux. En ce qui concerne le pourcentage de temps passé dans les branches ouvertes, en revanche, la luminosité n'affecte pas cette variable de façon significative. Nos résultats montrent également que la luminosité n'a pas d'effets sur les variables reflétant l'activité locomotrice dans le labyrinthe en croix surélevé soient le nombre total d'entrées dans toutes les branches et le nombre d'entrées dans les branches fermées.

2. Effets de la 8-OH-DPAT sur l'anxiété mesurée dans le labyrinthe en croix surélevé

Cette expérience a pour objectif d'évaluer les effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT sur l'anxiété mesurée dans le test du labyrinthe en croix surélevé. Les résultats de l'expérience précédente nous ont permis de déterminer la luminosité (10 lux) permettant d'obtenir le pourcentage le plus élevé d'entrées et de temps passé dans les branches ouvertes du labyrinthe en croix surélevé. Cette ligne de base permettra d'optimiser les chances de détecter un effet anxiolytique ou anxiogène d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT. En effet, selon les études, une telle instillation reste sans effet (Menard et Treit, 1998) ou tend à être anxiogène (Almeida et coll., 1998 ; Micheau et Van Marrewijk, 1999 ; Cheeta et coll., 2000).

A. Animaux

16 rats mâles de la souche Long-Evans, implantés avec une canule-guide au niveau du septum médian, sont utilisés.

B. Test du labyrinthe en croix surélevé

Le dispositif du labyrinthe en croix surélevé et le protocole expérimental sont similaires à ceux utilisés dans l'expérience précédente de validation (voir le paragraphe **B. test du labyrinthe en croix surélevé de l'expérience 1a**).

Aux vues des résultats de la validation, l'intensité lumineuse mesurée aux extrémités des deux branches ouvertes est maintenue à 10 lux. Dix minutes avant le test, l'animal est retiré de sa cage et soumis à une instillation intra-septale de PBS ou de 8-OH-DPAT (groupe PBS, n = 8 rats et groupe DPAT, n = 8 rats).

C. Analyses statistiques

Les variables analysées sont similaires à celles de l'expérience précédente de validation du protocole. Un test t de Student sera utilisé afin de comparer les performances des rats PBS et DPAT.

D. Résultats

A l'issue des vérifications histologiques, les performances d'un rat du groupe DPAT ont été écartées des résultats (implantation inadéquate). Il reste donc 8 rats dans le groupe PBS et 7 rats dans le groupe DPAT.

Les résultats de cette expérience sont illustrés sur la **figure 13..**

Les analyses statistiques des scores des rats dans le labyrinthe en croix surélevé indiquent qu'une dose de 0.5 µg de 8-OH-DPAT, lorsqu'elle est instillée dans le septum médian, n'a pas d'effet sur l'anxiété. En effet, les pourcentages d'entrées ou de temps passé dans les branches ouvertes ne diffèrent pas significativement entre les groupes PBS et DPAT ($t_{1,13} = 1,403$, $p > 0,1$ et $t_{1,13} = 0,541$, $p > 0,5$, respectivement). De même, l'analyse des temps passés ou des nombres d'entrées dans le centre du labyrinthe ne révèle aucune différence significative entre les groupes PBS et DPAT ($t_{1,13} = 1,249$, $p > 0,2$ et $t_{1,13} = 0,621$, $p > 0,5$, respectivement). De plus, l'activité locomotrice dans ce test, estimée à partir du nombre total d'entrées dans toutes les branches et le nombre total d'entrées dans les branches fermées n'est pas significativement affectée ($t_{1,13} = 0,865$, $p > 0,4$ et $t_{1,13} = 0,228$, $p > 0,8$, respectivement).

Labyrinthe en croix surélevé : effets de la 8-OH-DPAT

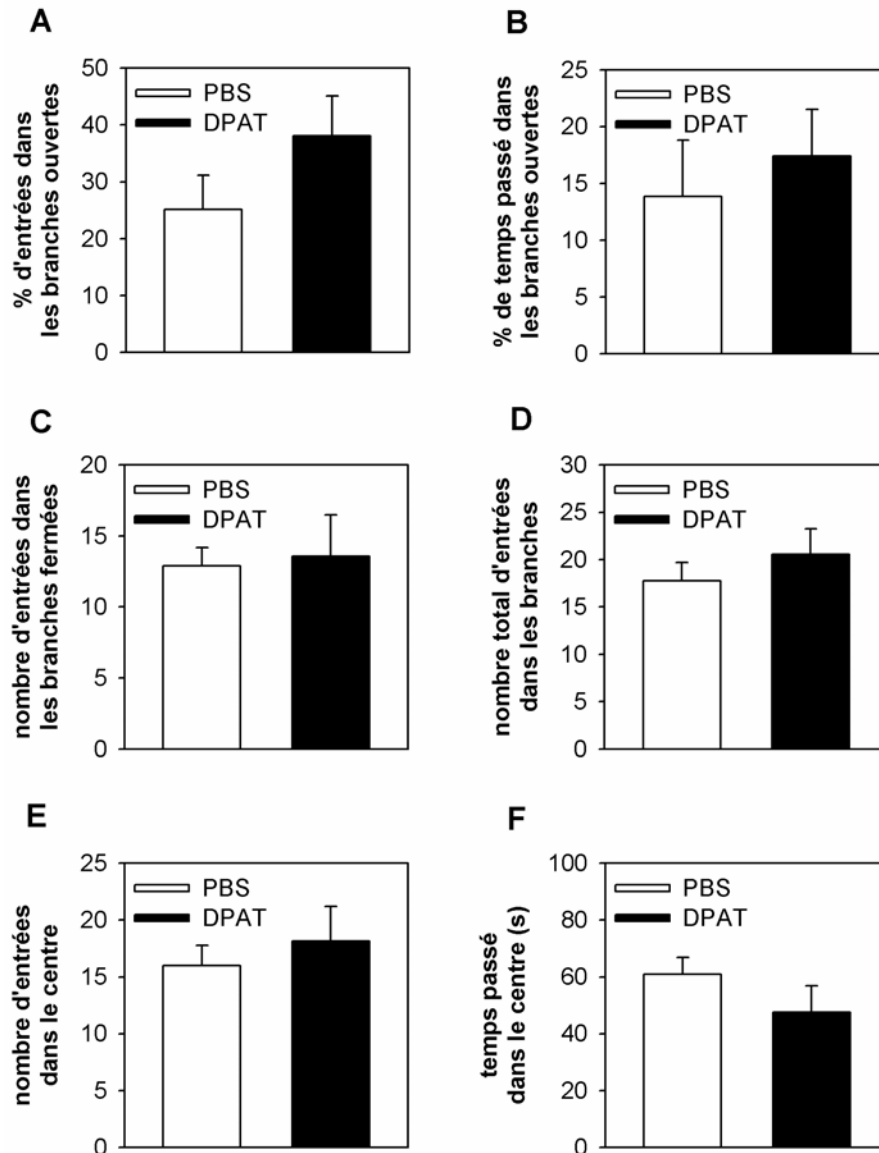


Figure 13. Effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT sur les performances dans le labyrinthe en croix surélevé.

Les graphiques représentent les moyennes (\pm erreurs types) de différentes variables dépendantes mesurées dans le labyrinthe en croix surélevé. Sur chaque graphique est représenté les résultats des rats après une instillation intra-septale de PBS (0,5 μ l, groupe PBS) ou de 8-OH-DPAT (4 μ g dans 0,5 μ l, groupe DPAT).

- A. Pourcentage d'entrées dans les branches ouvertes
- B. Pourcentage de temps passé dans les branches ouvertes
- C. Nombre d'entrées dans les branches fermées
- D. Nombre total d'entrées dans les toutes les branches
- E. Nombre d'entrées dans le centre
- F. Pourcentage de temps passé dans les branches ouvertes

Résumé des résultats :

Nos résultats montrent qu'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT n'a aucun effet dans le labyrinthe en croix surélevé. Elle n'affecte ni les variables reflétant l'anxiété de l'animal dans ce test (pourcentages d'entrées et de temps passé dans les branches ouvertes et temps passé et nombre d'entrée dans la plate-forme centrale), ni les variables reflétant son activité locomotrice (nombre total d'entrées dans toutes les branches et nombre d'entrées dans les branches fermées).

Expérience 1b

Effets de la 8-OH-DPAT sur l'activité locomotrice

Cette expérience a pour objectif d'évaluer les effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT sur l'activité locomotrice spontanée des rats en cage d'élevage.

De nombreuses données plaident en faveur d'un rôle des récepteurs 5-HT_{1A} dans l'activité locomotrice chez le rat. Ainsi, une injection systémique de 8-OH-DPAT induit, de manière dose-dépendante, un syndrome sérotoninergique caractérisé par différents comportements comme une rétraction de la lèvre inférieure, une abduction et une rigidité des membres inférieurs, un tremblement de repos, une salivation intense, une dorsiflexion de la queue (*straub tail*), et une hyperactivité (voir Lucki, 1992 pour revue). Néanmoins, les études évaluant les effets d'une injection systémique de 8-OH-DPAT sur l'activité locomotrice aboutissent à des résultats contradictoires, puisque ce composé pharmacologique peut, selon les études, induire une augmentation de l'activité locomotrice (Tricklebank, 1984 ; Jackson et coll., 1998 ; Carey et coll., 2004) ou une diminution de celle-ci (Carli et coll., 1989 ; Evenden et coll., 1990 ; Ahlenius et coll., 1991). Au vu de ces données, il nous a paru important de caractériser les effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT sur l'activité locomotrice. Nous avons choisi de tester ces effets chez des rats habitués à la salle et au dispositif de test de l'activité locomotrice dans le but de nous rapprocher des conditions de manipulation des rats pour le test de la piscine de Morris (habituation à la salle et au dispositif de test).

A. Animaux

20 rats mâles de la souche Long-Evans ayant subi l'implantation d'une canule-guide au niveau du septum médian sont utilisés.

B. Test d'activité en cage familière

Il s'agit d'un test permettant d'enregistrer l'activité locomotrice spontanée de l'animal dans sa cage d'élevage.

Dispositif expérimental

Le dispositif expérimental est représenté sur la **figure 14.** .

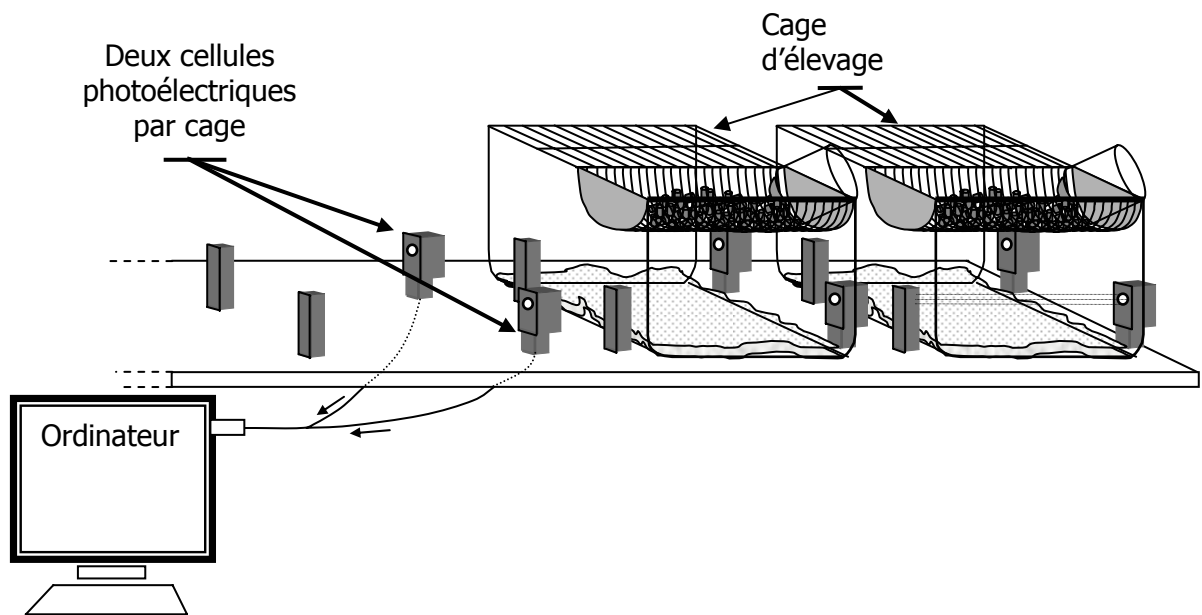


Figure 14. Représentation schématique du test d'actographie

Quarante cages identiques aux cages d'élevage sont placées sur des étagères. Chaque cage est traversée par deux faisceaux infrarouges ciblés sur deux réflecteurs qui les renvoient au capteur des cellules photo-électriques. Ces faisceaux sont situés à 4,5 cm du sol et à 4 cm de chaque extrémité de la cage (elles sont donc séparées de 28 cm). Ces cellules sont reliées à un ordinateur qui enregistre le nombre de passages d'un bout à l'autre de la cage, un passage correspondant à l'interruption successive de deux faisceaux infrarouges.

Protocole expérimental

Les rats sont transférés dans la salle d'expérience et placés individuellement dans une nouvelle cage (avec de l'eau et de la nourriture) qui sera déposée sur une des étagères. Ils disposeront ensuite de 24 heures afin de s'acclimater à ces nouvelles conditions. Le lendemain, les rats reçoivent une injection intra-septale de PBS ou de DPAT et sont placés immédiatement après sur les étagères, l'enregistrement de leur activité locomotrice commençant sans délai et durant trois heures.

C. Analyses statistiques

Le nombre moyen de passages par heure est analysé à l'aide d'une ANOVA à mesures répétées (facteur Heure à 3 modalités : 1, 2, 3) qui sont croisées avec le facteur Traitement (à 2 modalités : PBS et DPAT).

Une analyse plus fine de l'activité locomotrice est réalisée sur la première heure. Dans ce cas, le nombre moyen de passages est analysé par périodes de 5 minutes selon une ANOVA à deux facteurs : un facteur à mesures répétées (facteur Minute à 12 modalités : les 12 blocs de 5 minutes) et un facteur Traitement. Les analyses *post hoc* sont effectuées à l'aide du test de comparaisons multiples de Newman-Keuls.

D. Résultats

A l'issue de l'observation des coupes histologiques, 2 rats du groupe DPAT ont été retirées des analyses statistiques car leur canule-guide n'était pas implantée au niveau du septum médian. Il restait donc 10 rats dans le groupe PBS et 8 rats dans le groupe DPAT.

Les résultats du test d'activité locomotrice spontanée en cage d'élevage sont illustrés sur la **figure 15**.

Activité locomotrice en cage d'élevage : effets de la 8-OH-DPAT

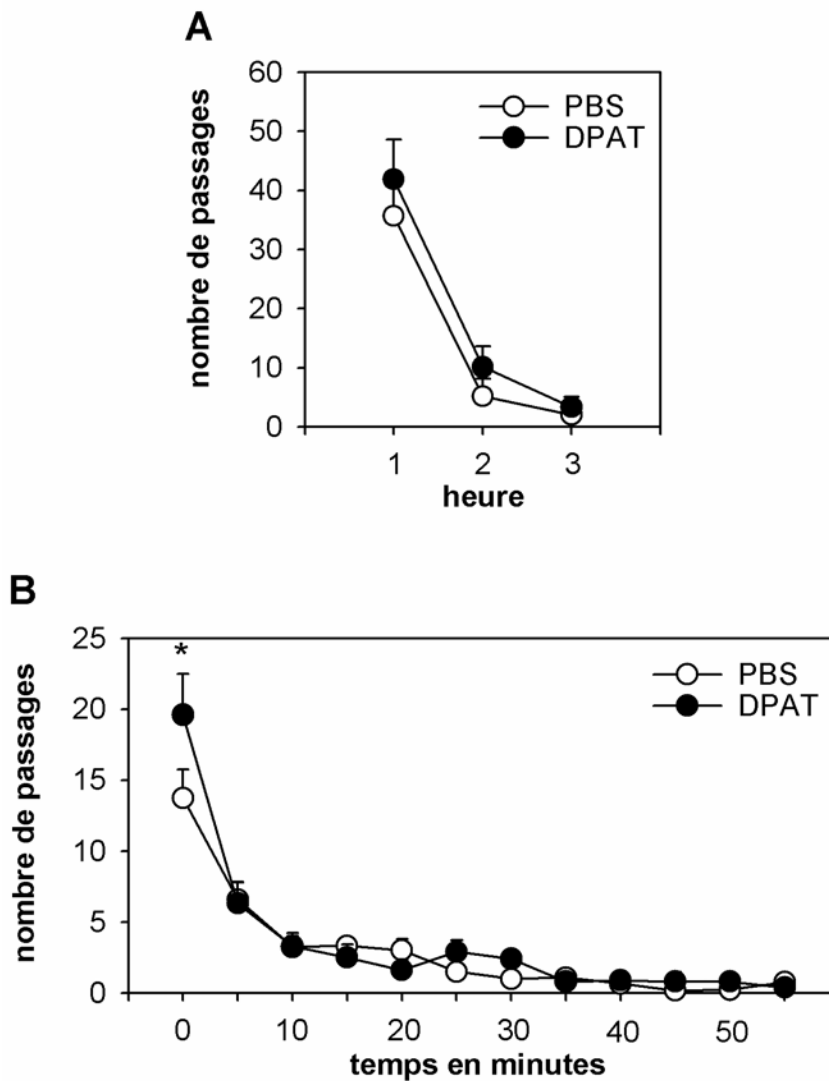


Figure 15. Effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT sur l'activité locomotrice spontanée mesurée dans le test d'activité en cage familière.

A. Nombres moyens de passages (\pm erreurs types) en une heure au cours d'une période de 3 heures débutant immédiatement après une instillation intra-septale de PBS (0,5 μ l, groupe PBS) ou de 8-OH-DPAT (4 μ g dans 0,5 μ l, groupe DPAT).

B. Nombres moyens de passages (\pm erreurs types) en cinq minutes au cours de la première heure suivant l'injection de PBS ou de 8-OH-DPAT.

* $p < 0,05$ (par rapport au groupe PBS)

L'analyse du nombre moyen de passages sur les trois premières heures suivant l'injection intra-septale de PBS ou de 8-OH-DPAT ne montre pas d'effet du facteur Traitement ($F_{1,16} = 1,53$, $p > 0,2$). Il y a un effet significatif du facteur Heure ($F_{1,32} = 52,69$, $p < 0,0001$) qui reflète une diminution significative des nombres de passages entre la première et la deuxième heure ($p < 0,0001$). L'interaction Traitement \times Heure n'est pas significative ($F_{1,32} = 0,22$, $p > 0,8$). Afin d'affiner l'analyse des effets de la 8-OH-DPAT sur l'activité locomotrice en cage d'élevage, le nombre de passages a été analysé par tranches de 5 minutes au cours de la première heure suivant l'injection. Cette analyse ne révèle aucun effet du facteur Traitement ($F_{1,16} = 0,57$, $p > 0,4$). L'effet du facteur Minute est en revanche significatif ($F_{11,176} = 349,7$, $p < 0,0001$) et l'analyse *post hoc* montre que le nombre moyen de passages au cours des 5 premières minutes est significativement différent de toutes les autres périodes de 5 minutes ($p < 0,001$). Il n'y a pas d'interaction entre les facteurs Traitement et Minute ($F_{11,176} = 1,41$, $p > 0,1$). De manière intéressante, l'analyse *post hoc* effectuée sur l'interaction montre que la 8-OH-DPAT induit une augmentation significative de l'activité locomotrice des rats, mais uniquement au cours des 5 premières minutes qui suivent l'instillation ($p < 0,05$).

Résumé des résultats

Une instillation de 8-OH-DPAT dans le septum médian n'a qu'un effet transitoire et bref sur l'activité locomotrice des rats. Elle induit une augmentation significative de cette activité uniquement au cours des cinq premières minutes suivant l'instillation.

Expérience 1c

**Effets de la 8-OH-DPAT
sur les capacités motivationnelles, attentionnelles et
sensorimotrices dans le test de la piscine de Morris**

Cette expérience vise à évaluer les effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT sur les capacités motivationnelles, sensorimotrices et attentionnelles nécessaires à une bonne acquisition dans le test de la piscine de Morris. Nous avons choisi le test d'orientation guidée pour évaluer ces capacités. Ce test consiste à apprendre à rejoindre une plate-forme visible. C'est un apprentissage de type stimulus-réponse dans lequel il s'agit d'associer une réponse locomotrice d'approche à un stimulus visuel (la plate-forme). Cet apprentissage met en jeu des structures non hippocampiques, plus particulièrement le striatum. Dans la piscine de Morris, le test d'orientation guidée est classiquement utilisé pour évaluer les effets d'un composé pharmacologique sur les capacités non cognitives des animaux (Hodges, 1996 ; D'Hooge et De Deyn, 2001).

A. Animaux

20 rats mâles de la souche Long-Evans ayant subi l'implantation d'une canule-guide au niveau du septum médian sont utilisés.

B. Test d'orientation guidée dans le test de la piscine de Morris

Description du dispositif :

Le dispositif de la piscine de Morris est représentée sur la **figure 16..**

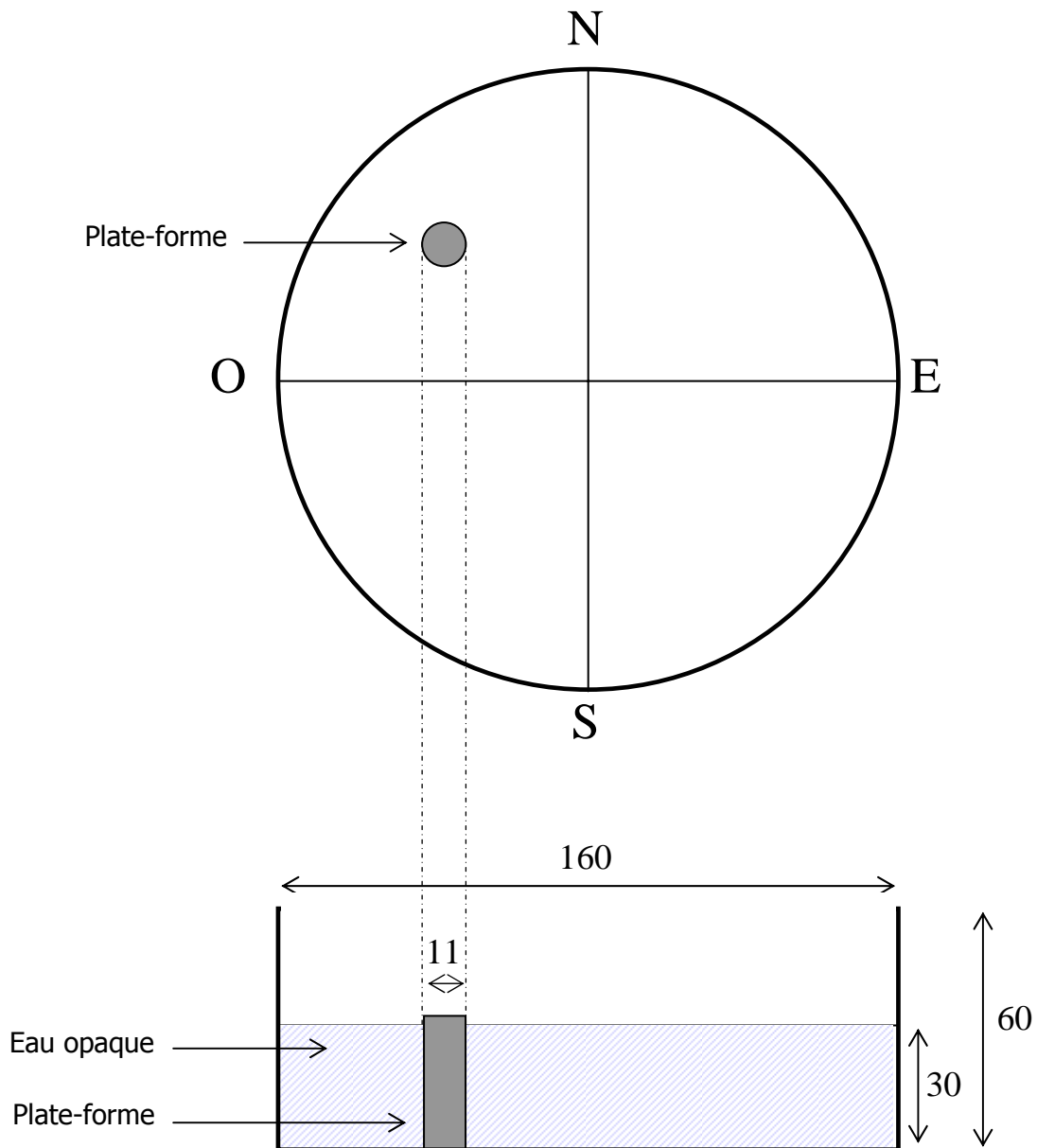


Figure 16. Organisation de la piscine de Morris.

Les dimensions sont données en centimètres. La plate-forme visible dépasse de 1 centimètre de la surface de l'eau.

Le dispositif utilisé pour ce test est une piscine circulaire en plastique blanc de 160 cm de diamètre et de 60 cm de hauteur, remplie à mi-hauteur d'un eau à 22°C, opacifiée par un ajout de lait en poudre. Cette piscine est virtuellement divisée en quatre quadrants égaux définis par les quatre points cardinaux (Nord, Ouest, Sud, Est). La

piscine est placée dans une salle de test contenant divers repères visuels distaux fixes (canalisations peintes en rouge, cages, ordinateur, bureau, lumières). Une plate-forme cylindrique en bois, de 11 cm de diamètre, est placée dans la piscine. Cette plate-forme est visible pour le rat : elle est cernée de noir et émerge d'un centimètre et demi au dessus de la surface de l'eau. Le sommet de cette plate-forme visible est recouvert de moquette permettant à l'animal de s'y agripper pour faciliter sa montée. La tâche consiste pour l'animal à rejoindre la plate-forme le plus directement possible afin d'échapper à la contrainte de la nage forcée. Ce test évalue la capacité de l'animal à apprendre à approcher la plate-forme visible et à monter dessus. Lorsque celle-ci est normale, on peut considérer que sa motivation, ses aptitudes motrices et la mobilisation de ses ressources attentionnelles sont inaltérées par un traitement pharmacologique ou une lésion.

Protocole expérimental du test d'orientation guidée :

Le protocole expérimental du test d'orientation guidée est représenté sur la **figure 17**. Ce test se déroule sur deux jours consécutifs, à raison de quatre essais successifs par jour. Le début de l'essai correspond au lâcher du rat, qui est placé dans le bassin tête contre la paroi. L'essai se termine lorsque l'animal a atteint la plate-forme sur laquelle il est laissé pendant 10 secondes avant d'être récupéré pour l'essai suivant. Si l'animal n'a pas trouvé la plate-forme au bout de 60 secondes, l'essai est terminé et l'expérimentateur l'y dépose pour 10 secondes. Les points de lâcher diffèrent d'un essai à l'autre et la combinaison des points de lâchers varie d'un jour à l'autre. A noter que la position de la plate-forme visible diffère, elle aussi, d'un jour à l'autre. Le premier jour de test, les rats ne subissent aucune instillation intra-septale. En revanche, le deuxième jour, les rats subissent, 10 minutes avant le premier essai, une instillation intra-septale de PBS (comme nous l'avons fait systématiquement dans toutes les expériences; voir ci-dessous) ou de 8-OH-DPAT (groupe PBS, n = 10 rats et groupe DPAT, n = 10 rats). Ce test d'orientation guidée permet tout d'abord de s'assurer que tous les rats sont capables de naviguer jusqu'à la plate-forme en dépit du dispositif d'injection implanté sur leur crâne. Il permet aussi de tester les effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT sur les capacités sensorimotrices, motivationnelles et attentionnelles.

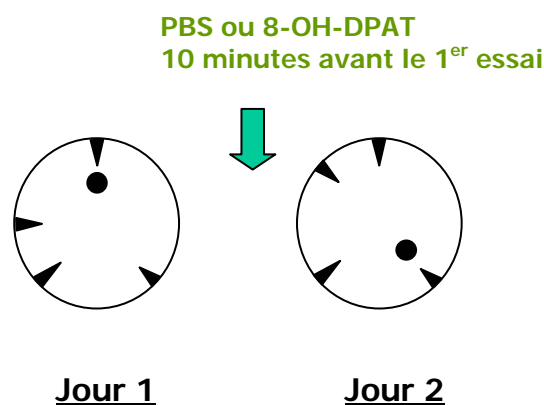
Test d'orientation guidée

Figure 17. Protocole expérimental dans le test d'orientation guidée.

Les rats reçoivent une instillation intra-septale de 0,5 μ l de PBS ou de 8-OH-DPAT à 8 μ g / μ l, 10 minutes avant le premier essai du deuxième jour. Les positions de la plate-forme visible (●) et les points de lâchers (►) des rats sont également représentés.

Lors de chaque essai, le comportement du rat est filmé à l'aide d'une camera vidéo. Les images, visualisées en temps réel sur un moniteur, sont ensuite digitalisées par un ordinateur. Un logiciel informatique (Ethovision, Noldus) les analyse pour déterminer plusieurs variables pertinentes dont le temps mis par le rat pour trouver la plate-forme, la distance parcourue au cours d'un essai et la vitesse de nage. Le temps passé et la distance parcourue dans une zone définie par un anneau de 10 cm de large à partir de la paroi du bassin sont également enregistrés. Cette mesure permet d'évaluer la thigmotaxie, qui n'est autre que la tendance que présente le rat à nager en périphérie du bassin. La thigmotaxie est considérée par certains auteurs comme un indice d'anxiété ou comme une indication de l'incapacité du rat à mettre en place une stratégie de recherche de la plate-forme (Devan et coll., 1999).

C. Analyses statistiques

Les performances des rats dans le test d'orientation guidée sont analysées à l'aide d'une ANOVA pour mesures répétées (facteur Jour, 2 modalités : jour 1 et 2). L'autre

facteur est le Traitement (2 modalités : PBS et 8-OH-DPAT). Les variables choisies pour caractériser les performances des rats dans ce test sont : la distance parcourue et la latence pour rejoindre la plate-forme visible, de même que la vitesse de nage.

En outre, les performances enregistrées au cours du second jour, jour de l'injection intra-septale de PBS ou de 8-OH-DPAT, sont également analysées à l'aide d'une ANOVA pour mesures répétées (facteur Essai, 4 modalités : essai 1 à 4). Sont analysés: la distance parcourue et la latence pour trouver la plate-forme, la vitesse de nage et, enfin, le pourcentage de distance parcourue et de temps passé dans la zone de thigmotaxie.

D. Résultats

Histologie

A l'issue de l'observation des coupes histologiques, aucun des rats n'a été écarté des analyses statistiques, car chez tous, la canule-guide était bien implanté au niveau du septum médian.

Test d'orientation guidée

Les performances des rats dans le test d'orientation guidée sont représentées sur la **figure 18**.

L'ANOVA des distances parcourues pour rejoindre la plate-forme visible montre un effet significatif du facteur Jour ($F_{1,18} = 28,890$, $p < 0,0001$): tous les rats améliorent significativement leurs performances entre le premier et le deuxième jour de test. L'effet du facteur Traitement n'est pas significatif ($F_{1,18} = 1,365$, $p > 0,2$), ce qui indique qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes quant aux distances moyennes parcourues pour rejoindre la plate-forme. De plus, l'interaction entre les deux facteurs n'est pas significative ($F_{1,18} = 1,221$, $p > 0,2$).

Test d'orientation guidée : effets de la 8-OH-DPAT

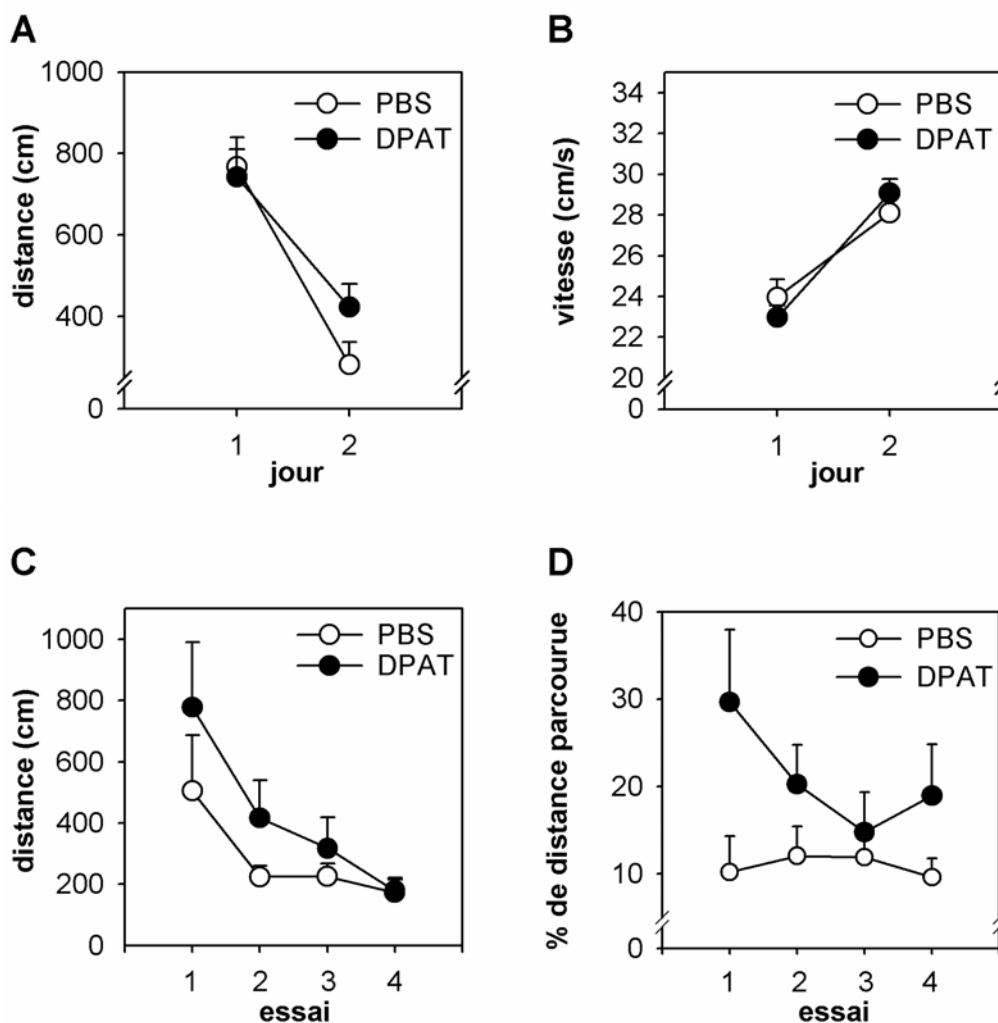


Figure 18. Effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT sur les performances dans le test d'orientation guidée.

- Distances moyennes (\pm erreurs types) sur les quatre essais quotidiens au cours des deux jours du test d'orientation guidée. Le premier jour, les rats ne sont pas instillés, et le deuxième jour, ils reçoivent 10 minutes avant le premier essai une instillation intra-septale de PBS (0,5 μ l, groupe PBS) ou de 8-OH-DPAT (4 μ g dans 0,5 μ l, groupe DPAT).
- Vitesses moyennes (\pm erreurs types) sur les quatre essais quotidiens au cours des deux jours du test d'orientation guidée pour les groupes PBS et DPAT.
- Distances moyennes (\pm erreurs types) des rats des groupes PBS et DPAT au cours des 4 essais du deuxième jour.
- Moyennes (\pm erreurs types) des pourcentages de distance parcourue dans la zone de thigmotaxie des rats des groupes PBS et DPAT au cours des 4 essais du deuxième jour.

De même, l'ANOVA des latences d'accès à la plate-forme ne révèle aucune différence significative : seul l'effet du facteur Jour est significatif ($F_{1,18} = 44,18$, $p < 0.001$). Il n'y a pas d'effet du facteur Traitement ($F_{1,18} = 0.33$, $p > 0.5$), ni d'interaction entre les deux facteurs ($F_{1,18} = 1,14$, $p > 0,3$). L'ANOVA sur les vitesses de nage ne révèle qu'un effet significatif du facteur jour ($F_{1,18} = 47,97$, $p < 0,0001$). Celui-ci est dû à une augmentation significative de la vitesse de nage entre le premier et le deuxième jour. Il n'y a pas d'effet du Traitement ($F_{1,18} = 0,00$, $p > 0,9$), ni d'interaction significative entre les facteurs Jour et Traitement ($F_{1,18} = 1,75$, $p > 0,2$).

En raison de la différence, observée sur le graphique A de la **figure 18**, entre les distances moyennes parcourues au deuxième jour dans les groupes PBS et DPAT, une analyse des performances du second jour a également été effectuée (Howell, 1992). L'ANOVA à mesures répétées (facteur Essai) sur le deuxième jour ne révèle pas d'effet significatif du facteur Traitement sur les distances ($F_{1,18} = 3,110$, $p > 0,09$). L'effet du facteur Essai est significatif ($F_{3,54} = 6,942$, $p < 0,0001$) suggérant une diminution significative des distances parcourues pour rejoindre la plate-forme entre le premier et le dernier essai ($p < 0,01$). L'interaction entre les facteurs Traitement et Essai n'est pas significative ($F_{3,54} = 0,478$, $p > 0,6$). L'ANOVA sur les latences pour trouver la plate-forme débouche sur un tableau strictement similaire : seul l'effet du facteur Essai est significatif ($F_{3,54} = 6,812$, $p < 0,0001$). Il n'y a pas d'effet du facteur Traitement ($F_{1,18} = 2,080$, $p > 0,1$) ni d'interaction entre les deux facteurs ($F_{3,54} = 0,327$, $p > 0,8$). L'analyse des vitesses de nage montre seulement un effet du facteur Essai ($F_{3,54} = 3,422$, $p < 0,05$) caractérisé par une diminution significative des vitesses de nage des rats entre le deuxième et le quatrième essai ($p < 0,05$). Il n'y a pas d'effet du facteur Traitement ($F_{3,54} = 0,079$, $p > 0,7$) ni d'interaction significative entre les facteurs Traitement et Essai ($F_{3,54} = 0,889$, $p > 0,4$).

Thigmotaxie

L'analyse de la distance parcourue et du temps passé dans la zone dite de thigmotaxie révèle un effet significatif du facteur Traitement ($F_{1,18} = 4,886$, $p < 0,05$ et $F_{1,18} = 6,487$, $p < 0,05$, respectivement) : les rats DPAT passent un temps significativement plus long dans cette zone que les rats PBS ($p < 0,05$). Il n'y a pas d'effet du facteur Essai ($F_{3,54} = 0,924$, $p > 0,4$ et $F_{3,54} = 0,648$, $p > 0,5$) ni d'interaction significative entre les deux facteurs ($F_{3,54} = 1,297$, $p > 0,2$ et $F_{3,54} = 1,324$, $p > 0,2$).

Résumé des résultats :

L'activation des récepteurs 5-HT_{1A} et/ou 5-HT₇ du septum médian par une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT n'affecte pas la capacité des rats à rejoindre une plateforme visible dans le test d'orientation guidée. Une telle activation n'affecte donc pas les capacités motivationnelles, sensorimotrices et attentionnelles nécessaires à la réussite de la tâche.

Expérience 2

Validation du protocole de mémoire de référence

Cette deuxième expérience a été effectuée afin de valider notre protocole dans de test de la piscine de Morris. Ce protocole sera retenu pour l'ensemble des démarches expérimentales sur lesquelles reposent les résultats présentés dans cette thèse.

Pour cette validation, nous avons évalué les effets d'une inactivation réversible du septum médian avec de la lidocaïne en nous intéressant à l'encodage, à la consolidation à court terme et au rappel d'informations spatiales dans un protocole de mémoire de référence. La lidocaïne induit une inactivation fonctionnelle d'une structure cérébrale en empêchant la génération et la conduction des potentiels d'actions via un blocage des canaux sodiques voltage-dépendants (Hille, 1966). Elle produit une inactivation de courte durée caractérisée par un effet qui débute presque immédiatement suivant l'injection et qui dure de 10 à 20 minutes. L'effet de la lidocaïne est complètement estompé au bout de 30 à 120 minutes (Malpeli et Schiller, 1979 ; Sandkuhler et coll., 1987).

Dans une première expérience, nous avons évalué les effets d'une instillation intra-septale de lidocaïne effectué dix minutes avant ou immédiatement après les 4 essais d'acquisition dans le protocole de mémoire de référence. L'instillation de lidocaïne avant les essais d'acquisition peut influencer sur l'encodage, la consolidation ou le rappel d'informations spatiales acquises la veille. En revanche, une instillation de lidocaïne effectuée immédiatement après le dernier essai d'acquisition n'influera que sur les processus de consolidation à court-terme des informations spatiales. Dans une deuxième expérience, nous avons testé les effets d'une inactivation réversible du septum médian sur le rappel d'informations spatiales. Pour cela, la lidocaïne a été administrée dans le septum médian dix minutes avant le rappel d'informations spatiales apprises précédemment (l'acquisition est effectuée sans aucune administration de composé pharmacologique).

1. Effets de la lidocaïne avant ou immédiatement après l'acquisition

A. Animaux

42 rats mâles de la souche Long-Evans, implantés avec une canule-guide au niveau du septum médian, sont utilisés.

B. Test de la piscine de Morris

Le dispositif est similaire à celui utilisé lors du test d'orientation guidée dans la piscine de Morris. Le protocole utilisé se déroule en 2 phases de 2 et 4 jours successifs. Les deux premiers jours correspondent à une phase dite de pré-entraînement. Elle est strictement similaire au test d'orientation guidée, à une exception près: au second jour, tous les rats subissent une instillation intra-septale de 0,5 μ l de PBS 10 minutes avant le premier essai. Ce pré-entraînement permet à l'animal d'acquérir les règles et procédures générales nécessaires à la réussite du test de la piscine de Morris : savoir qu'il y a une plate-forme dans la piscine et chercher sa localisation. Le lendemain du pré-entraînement, les rats sont testés selon un protocole qui évalue leur mémoire de référence. La plate-forme est invisible : elle est en plastique transparent et immergée à un centimètre sous la surface de l'eau. Elle reste au même endroit au cours des trois jours d'acquisition du protocole de mémoire de référence. Chaque jour, les rats effectuent quatre essais successifs. Le début de l'essai correspond au lâcher du Rat, placé dans le bassin tête contre la paroi. L'essai se termine lorsque l'animal a atteint la plate-forme sur laquelle il est laissé 10 secondes avant d'être récupéré pour l'essai suivant. Si l'animal n'a pas trouvé la plate-forme au bout de 60 secondes, l'essai est terminé et l'expérimentateur le dépose sur la plate-forme pour 10 secondes. Les points de lâcher diffèrent d'un essai à l'autre et la combinaison des points de lâchers varie d'un jour à l'autre. La localisation de la plate-forme lors de cette acquisition diffère de celles utilisées lors du pré-entraînement. La position de la plate-forme invisible et les points de lâcher du rat au cours du protocole de mémoire de référence sont illustrés sur la **figure 19**..

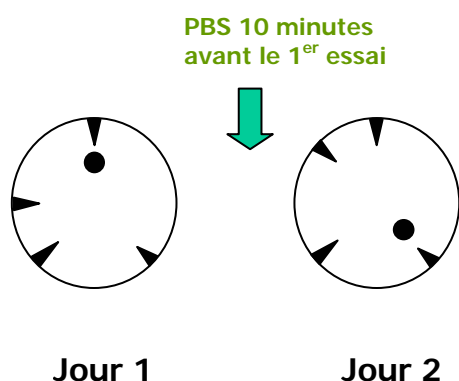
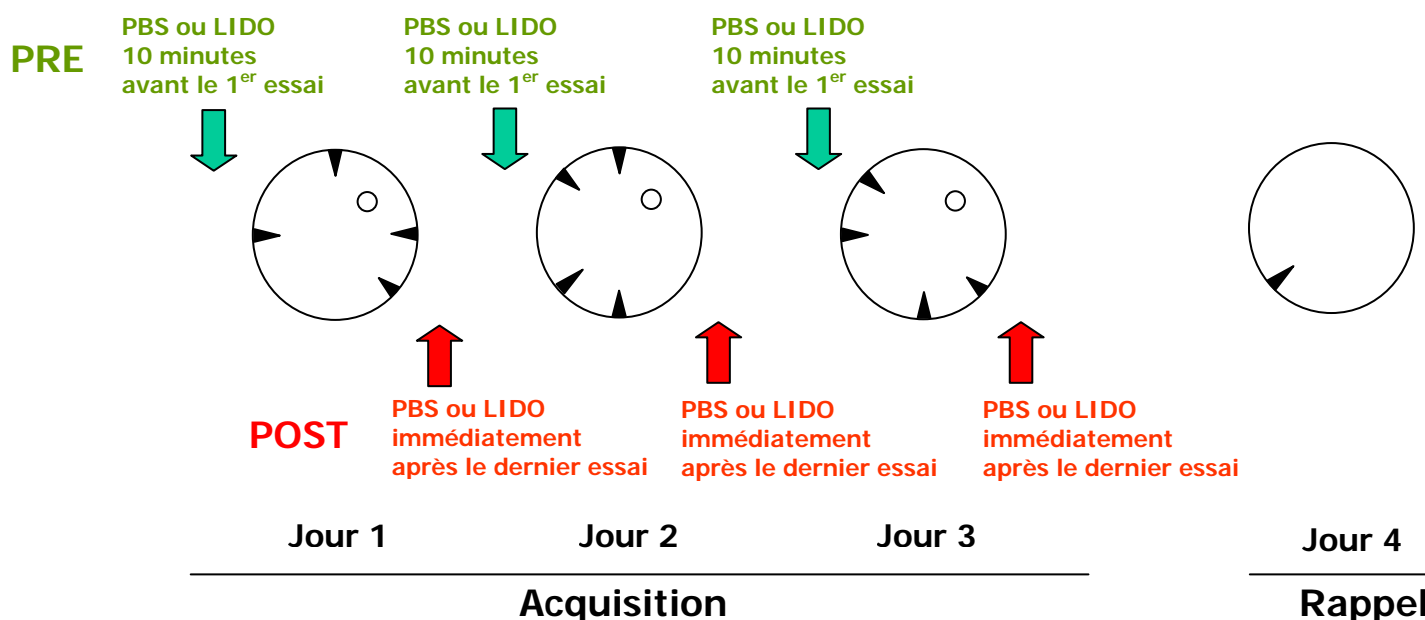
Pré-entraînement**Protocole de mémoire de référence**

Figure 19. Protocole expérimental utilisé afin d'évaluer les effets de la lidocaïne avant et après l'acquisition.

Lors du pré-entraînement, tous les rats reçoivent une instillation intra-septale de 0,5 μ l de PBS 10 minutes avant le premier essai. Lors du protocole de mémoire de référence, les rats reçoivent une instillation intra-septale de 0,5 μ l de PBS ou de 8-OH-DPAT à 8 μ g / μ l, 10 minutes avant le premier essai d'acquisition (PRE) OU immédiatement après le dernier essai d'acquisition (POST). Les positions de plate-forme et les points de lâchers des rats lors du pré-entraînement et du protocole de mémoire de référence dans le test de la piscine de Morris sont également représentés.

A chaque essai d'acquisition, la distance et la latence pour trouver la plate-forme invisible, de même que la vitesse de nage sont enregistrées. L'apprentissage de cette tâche est caractérisé par une diminution significative des distances parcourues et des latences pour trouver la plate-forme entre le premier et le troisième jour d'apprentissage. Le temps passé et la distance parcourue dans la zone de thigmotaxie sont également enregistrés.

Le quatrième jour, la plate-forme est retirée de la piscine et le rat est soumis à un test de rétention de l'apprentissage. Ce test dure 60 secondes (*probe trial*). On enregistre le temps passé et la distance parcourue par le Rat dans les quatre quadrants de la piscine, ainsi que dans une zone couvrant la surface de la plate-forme élargie de 10 cm à l'endroit précis où celle-ci se trouvait lors de l'acquisition (*annulus cible*). Le temps passé et la distance parcourue dans cet *annulus cible* sont comparés au temps et à la distance parcourue dans un *annulus* de surface identique placé au hasard dans la piscine (*annulus hasard*).

C. Traitement pharmacologique

Une première moitié des rats reçoivent une instillation intra-septale de 0,5 μ l de PBS ou de lidocaïne à 80 μ g/ μ l (LIDO), 10 minutes avant chaque séance quotidienne de 4 essais (groupe PRE-PBS, n = 11 rats, et groupe PRE-LIDO, n= 10 rats, respectivement). Une deuxième moitié des rats reçoivent une instillation intra-septale de PBS ou de lidocaïne immédiatement après le dernier essai de chaque séance quotidienne de 4 essais au cours de l'acquisition (groupe POST-PBS, n = 11 rats, et groupe POST-LIDO, n= 10 rats, respectivement). Le quatrième jour, tous les rats sont testés en vue d'évaluer leur capacité à se souvenir de l'emplacement de la plate-forme invisible au cours d'un test de rétention de 60 secondes. Aucune instillation n'est effectuée préalablement à ce test de rétention.

D. Analyses statistiques

Au cours du pré-entraînement, les moyennes des distances parcourues, des latences pour trouver la plate-forme et des vitesses de nage aux quatre essais, sont retenues pour une analyse de variance (ANOVA) portant sur deux facteurs: le Jour, à 2 modalités (jour 1 et 2), et le groupe, à 4 modalités (PRE-PBS, PRE-LIDO, POST-PBS et POST-LIDO). Les différences significatives entre les groupes sont recherchées à l'aide du test de comparaisons multiples de Newman-Keuls (Winer, 1971).

Les performances des rats PRE (recevant l'instillation 10 minutes avant les 4 essais d'acquisition) et des rats POST (recevant l'instillation immédiatement après les 4 essais d'acquisition) au cours de l'acquisition (plate-forme invisible) sont analysées séparément pour ne pas intégrer l'effet éventuel de la contention nécessaire aux micro-injections, celle-ci n'étant pas effectuée au même moment chez les rats PRE et POST. Au cours de l'acquisition, les moyennes des distances parcourues, des latences pour trouver la plate-forme et des vitesses de nage sont retenues pour une analyse de variance (ANOVA) à mesures répétées (facteur Jour à 3 modalités : jour 1, 2 et 3). Le second facteur est le Traitement (2 modalités : PBS ou LIDO). Les pourcentages (%) de distance parcourue et de temps passé dans la zone de thigmotaxie sont également analysés à l'aide d'une ANOVA. Les différences significatives entre les groupes sont ensuite recherchées à l'aide du test de comparaisons multiples de Newman-Keuls (Winer, 1971).

Afin d'analyser les performances des rats dans le test de rétention, nous avons calculé, à partir des temps passés ou des distances parcourues dans les quatre quadrants, un indice de rétention (IR). Le calcul de cet indice à partir des temps passés dans les quatre quadrants (IRT) est effectué en multipliant 3 fois le temps passé dans le quadrant qui contenait précédemment la plate-forme pour le diviser par la somme des temps passés dans les trois autres quadrants.

$$\text{IRT} = \frac{3 \times \text{temps passé dans le quadrant qui contenait précédemment la plate-forme}}{\text{Somme des temps passés dans les trois autres quadrants}}$$

L'indice de rétention basé sur les distances parcourues dans les quatre quadrants (IRD) est calculé de la même façon :

$$\text{IRD} = \frac{3 \times \text{distance parcourue dans le quadrant qui contenait précédemment la plate-forme}}{\text{Somme des distances parcourues dans les trois autres quadrants}}$$

Un indice égal à 1 correspond à une recherche au hasard, sans préférence pour un quadrant particulier. Lorsque que le rapport est égal à 2, le temps passé dans le quadrant où se trouvait la plate-forme au cours des essais d'acquisition est de 24 secondes. Pour un rapport égal à 3, le temps passé dans le quadrant *cible* s'élève à 30 secondes.

Un test t de Student permettra de comparer les moyennes des indices de rétention entre les rats PBS et LIDO. Un test de t de Student sera également utilisé afin de comparer les moyennes des IRD et des IRT de chaque groupe à 1, valeur correspondant à une recherche au hasard dans la piscine.

De plus, les temps passés et les distances parcourues dans les annuli *cible* et *hasard* sont également analysés à l'aide d'une ANOVA à deux facteurs : un facteur Annulus à mesures répétées (2 modalités, annulus *cible* ou *hasard*) et un facteur Traitement (PBS ou LIDO).

Enfin, un test t de Student est utilisé pour comparer les vitesses de nage de même que les pourcentages (%) de temps passé et de distances parcourues dans la zone de thigmotaxie pour les rats PBS et LIDO lors de ce test de rétention.

E. Résultats

Histologie

Les localisations des instillations intra-septales de tous les rats sont représentées sur la figure 20..

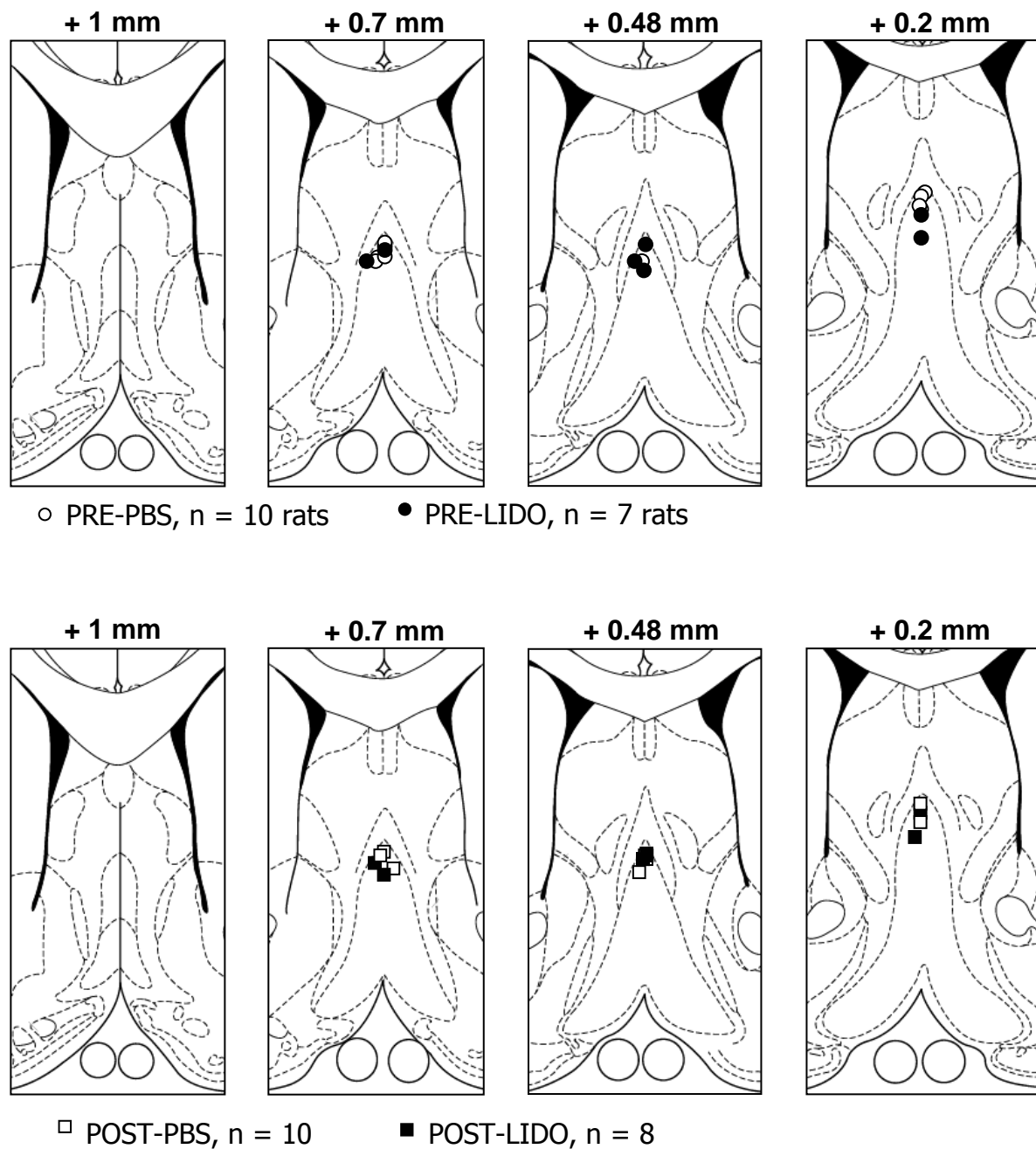


Figure 20. Représentation schématique des localisations des instillations intra-septales chez les rats PBS et LIDO.

Les points d'instillations sont représentées sur des schémas de coupes frontales de cerveau de rat au niveau du septum médian (le niveau d'antéro-postériorité par rapport à Bregma est donné en millimètres).

Les rats ont reçus une instillation intra-septale de $0,5 \mu\text{l}$ de PBS ou de lidocaïne (LIDO) à $80 \mu\text{g} / \mu\text{l}$, 10 minutes avant le premier essai d'acquisition (en haut, rats PRE-PBS et PRE-LIDO) ou immédiatement après le dernier essai d'acquisition (en bas, rats POST-PBS et POST-LIDO).

Les sites d'instillation septale sont localisés dans le septum médian dans une région s'étendant de 0,2 mm à 1 mm en avant du point de référence Bregma (Paxinos et Watson, 1998). On ne détecte aucune variabilité quant aux sites d'instillation, quel que soit le moment de l'injection (PRE/POST) ou le composé instillé (PBS ou 8-OH-DPAT). De plus, aucune désorganisation histologique importante du septum médian (non illustré) n'est à noter, et ce, quel que soit le moment de l'injection ou le composé instillé. Le marquage histochimique de l'ACHé au niveau de l'hippocampe (non illustré) n'est pas non plus affecté, quel que soit le groupe, ce qui suggère que la canule-guide et/ou les infusions répétées n'ont pas endommagé les neurones cholinergiques septo-hippocampiques (voir l'annexe 1, pour une illustration de ces données).

A l'issue de l'analyse des coupes histologiques, les performances de 4 rats ont été écartées de l'analyse statistique des résultats en raison d'une mauvaise implantation de leur canule-guide. Il reste 10 rats dans le groupe PRE-PBS, 7 rats dans le groupe PRE-LIDO, 10 rats dans le groupe POST-PBS et 8 rats dans le groupe POST-LIDO.

Pré-entraînement

Les rats sont d'abord testés dans un test d'orientation guidée avec une plate-forme visible (4 essais par jour sur 2 jours consécutifs). Le deuxième jour, les rats subissent une injection de PBS, 10 minutes avant les 4 essais d'acquisition. L'analyse des performances des rats au cours du pré-entraînement ne révèle aucune différence significative entre les groupes. Sur les distances parcourues pour rejoindre la plate-forme, l'ANOVA révèle uniquement un effet significatif du facteur Jour ($F_{3,32} = 218,9$, $p < 0,0001$) qui est dû à une diminution significative des distances pour rejoindre la plate-forme visible entre le premier et le deuxième jour de test ($p < 0,001$). Il n'y a pas d'effet du facteur Groupe ($F_{3,32} = 1,1$, $p > 0,3$) ni d'interaction entre les deux facteurs ($F_{3,32} = 0,0$, $p > 0,9$). L'analyse des latences pour trouver la plate-forme aboutit à des conclusions similaires. Concernant les vitesses de nage, il n'y a pas d'effet du facteur Groupe ($F_{3,32} = 0,6$, $p > 0,6$). En revanche, l'effet du facteur Jour est significatif de même que l'interaction Groupe \times Jour ($F_{3,32} = 15,7$, $p < 0,05$). L'analyse *post hoc* ne révèle cependant aucune différence significative susceptible d'expliquer cette interaction significative. Les rats des quatre groupes PRE-PBS, PRE-LIDO, POST-PBS et POST-LIDO nagent significativement plus vite le deuxième jour par rapport au premier ($p < 0,001$).

Protocole de mémoire de référence : lidocaïne administrée avant l'acquisition

L'analyse des performances des rats dans le protocole de mémoire de référence montre que la lidocaïne, instillée 10 minutes avant les 4 essais d'acquisition dans le septum médian, altère l'acquisition et la rétention.

Acquisition

Les performances d'acquisition des rats sont illustrées sur la **figure 21**. (PRE).

L'ANOVA effectuée sur les distances d'accès à plate-forme (figure 21.A, PRE) ne montre pas d'effet significatif du facteur Traitement ($F_{1,16} = 3,37$, $p = 0,08$). L'effet du facteur Jour est significatif ($F_{2,32} = 10,10$, $p < 0,001$) : il y a une diminution significative des distances parcourues entre le premier et le troisième et dernier jour d'acquisition ($p < 0,001$). L'interaction entre les facteurs Traitement et Jour est significative ($F_{2,32} = 3,63$, $p < 0,05$). Une analyse *post hoc* effectuée sur cette interaction indique que les rats PRE-PBS améliorent leurs performances au cours des trois jours d'acquisition ($p < 0,01$), contrairement aux rats PRE-LIDO qui ne manifestent pas d'amélioration de leurs performances entre le premier et le troisième jour de test. L'analyse des latences d'accès à la plate-forme confirme le déficit d'acquisition des rats PRE-LIDO. L'effet du facteur Traitement est proche de la significativité ($F_{1,16} = 3,93$, $p = 0,065$). Comme pour les distances, on constate une diminution significative des latences au cours des trois jours d'acquisition ($F_{2,32} = 16,42$, $p < 0,0001$). Toutefois, l'interaction entre les facteurs Traitement et Jour n'est pas significative ($F_{2,32} = 2,77$, $p > 0,07$). Le seuil de significativité étant presque atteint dans l'interaction, une analyse *post-hoc* a été effectuée. Elle montre que les rats PRE-PBS améliorent leurs performances de façon significative entre le premier et le dernier jour d'acquisition ($p < 0,001$), ce qui n'est pas le cas des rats PRE-LIDO. L'analyse des vitesses de nage (**figure 21.B**, PRE) ne montre pas d'effet significatif du facteur Traitement ($F_{1,16} = 1,25$, $p > 0,2$). L'effet du facteur Jour est significatif ($F_{2,32} = 15,52$, $p < 0,001$), révélant une augmentation significative des vitesses de nage entre le premier et le dernier jour ($p < 0,01$). L'interaction Traitement \times Jour n'est pas significative ($F_{2,32} = 0,23$, $p > 0,8$).

**Protocole de mémoire de référence :
effets de la lidocaïne avant ou après l'acquisition**

Acquisition

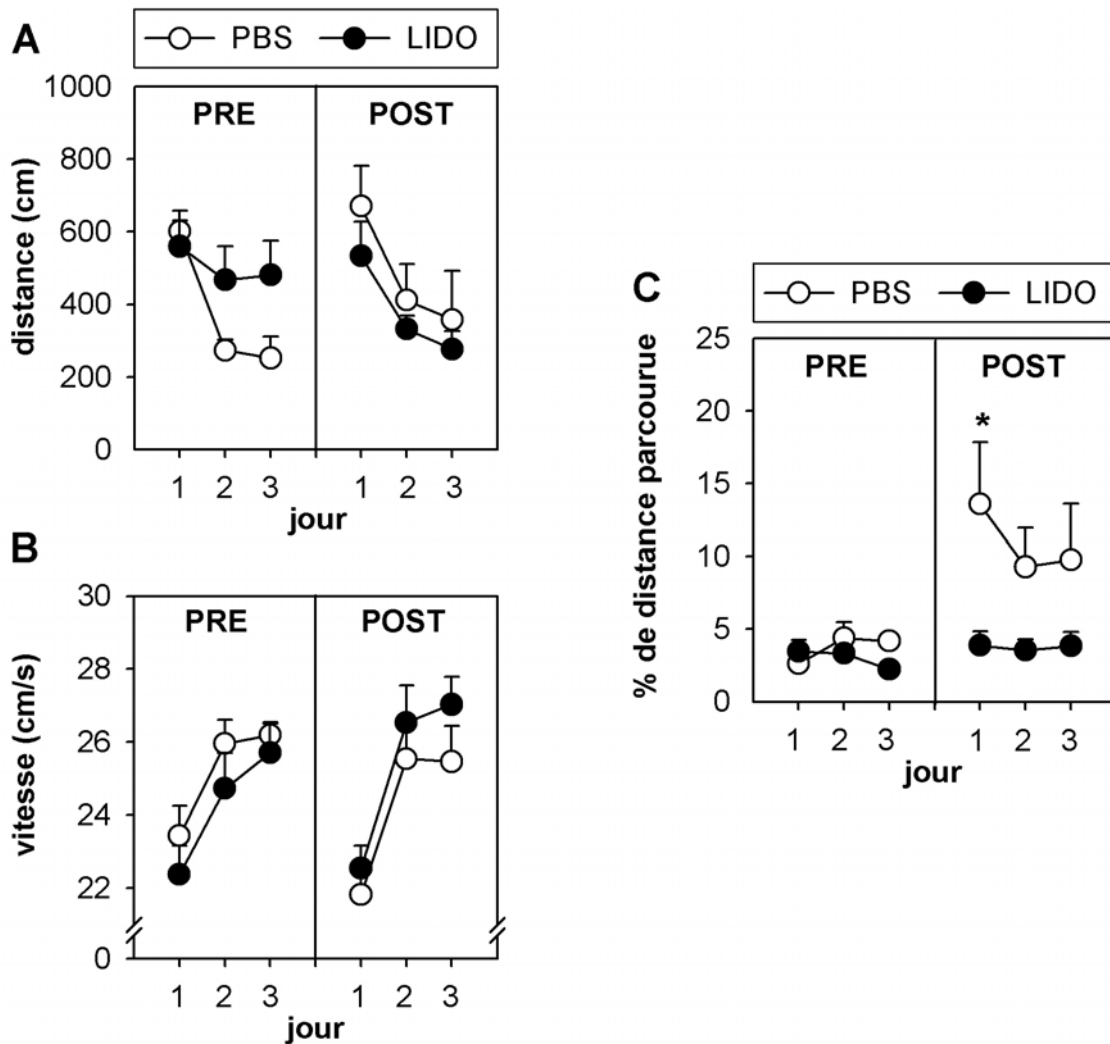


Figure 21. Effets d'une instillation intra-septale de lidocaïne avant ou après l'acquisition dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

Chaque graphique correspond aux performances moyennes des rats sur les 4 essais quotidiens au cours des 3 jours d'acquisition pour des rats instillés avec du PBS (0,5 μ l, groupe PBS) ou de la lidocaïne (40 μ g dans 0,5 μ l, groupe LIDO) 10 minutes avant l'acquisition ("PRE") ou immédiatement après le dernier essai d'acquisition ("POST").

- Distances moyennes (\pm erreurs types) sur les 4 essais quotidiens au cours des 3 jours d'acquisition.
- Moyennes (\pm erreurs types) des pourcentages de distance parcourue dans la zone de thigmotaxie au cours des 3 jours d'acquisition.
- Vitesses moyennes (\pm erreurs types) sur les 4 essais quotidiens au cours des 3 jours d'acquisition.

Thigmotaxie

L'analyse des % de distance parcourue dans la zone de thigmotaxie (**figure 21.C**, PRE) ne montre ni effet du facteur Traitement ($F_{1,16} = 1,165$, $p > 0,2$) ni effet du facteur Jour ($F_{2,32} = 0,872$, $p > 0,4$). L'interaction entre ces deux facteurs n'est pas non plus significative ($F_{2,32} = 2,227$, $p > 0,1$). En revanche, l'analyse des % de temps passé dans la zone de thigmotaxie révèle un effet significatif du facteur Jour ($F_{2,32} = 5,973$, $p < 0,01$), qui est dû à une augmentation significative du % de temps passé dans la zone de thigmotaxie entre le premier et le dernier jour d'acquisition ($p < 0,01$). L'effet du facteur Traitement n'est pas significatif ($F_{1,16} = 1,441$, $p > 0,2$), mais l'interaction Traitement \times Jour s'avère significative ($F_{2,32} = 5,244$, $p < 0,01$). Une analyse *post hoc* indique que le % de temps passé dans la zone de thigmotaxie ne varie pas d'un jour à l'autre chez les rats PRE-LIDO, alors qu'il augmente de manière significative entre le premier et le dernier jour d'acquisition chez les rats PRE-PBS ($p < 0,01$).

Rétention

Les performances de rétention des rats sont illustrées sur la **figure 22.** Aucune instillation n'est effectuée préalablement au test de rétention.

L'analyse de ces performances révèle un déficit de rappel des informations spatiales chez les rats PRE-LIDO. En effet, ces rats présentent des indices de rétention (calculés à partir des temps passés dans les différents quadrants, IRT, voir **figure 22.A**, PRE, ou des distances parcourues dans les 4 quadrants, IRD) significativement inférieurs à ceux des rats PRE-PBS ($t_{1,16} = 2,848$, $p < 0,05$ pour les IRT et $t_{1,16} = 2,30$, $p < 0,05$ pour les IRD). Les comparaisons des moyennes des IRT et des IRD à 1 montrent que les rats PRE-PBS ont une préférence significative pour le quadrant *cible* ($t_{1,10} = 5,117$, $p < 0,001$ pour les IRT et $t_{1,10} = 4,223$, $p < 0,01$ pour les IRD). En revanche, les moyennes des IRT et IRD des rats PRE-LIDO ne sont pas significativement différentes de 1, ce qui indique que ces rats n'ont pas de préférence pour le quadrant *cible* ($t_{1,6} = 1,637$, $p > 0,1$ pour les IRT et $t_{1,6} = 1,802$, $p > 0,1$ pour les IRD).

**Protocole de mémoire de référence :
effets de la lidocaïne avant ou après l'acquisition**

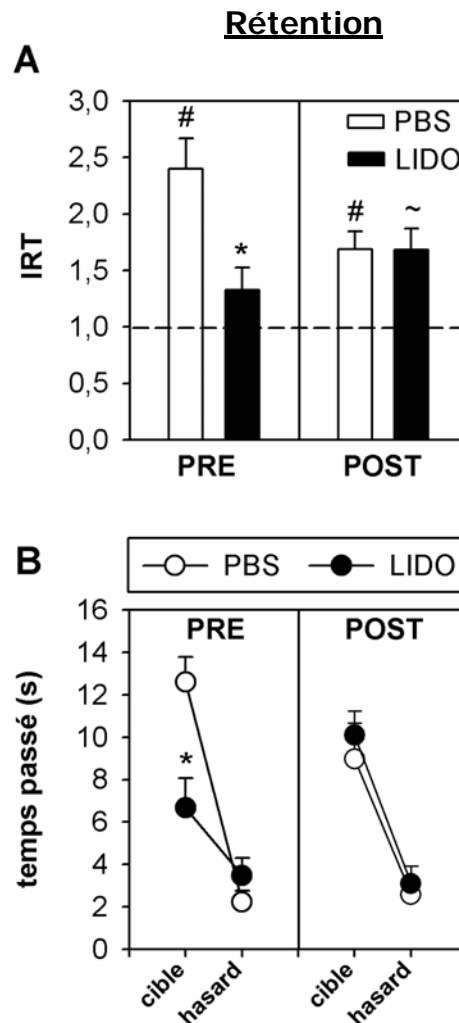


Figure 22. Effets d'une instillation intra-septale de lidocaïne avant ou après l'acquisition lors d'un test de rétention dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

Les rats ont reçus au cours de l'acquisition, une instillation intra-septale de PBS (0,5 μ l, groupe PBS) ou de la lidocaïne (40 μ g dans 0,5 μ l, groupe LIDO) 10 minutes avant l'acquisition ("PRE") ou immédiatement après le dernier essai d'acquisition ("POST"). Les rats ne reçoivent aucune instillation préalablement au test de rétention.

- A. Moyennes (\pm erreurs types) des indices de rétention basés sur le temps (IRT) lors du test de rétention.
 * $p < 0,05$ (par rapport au groupe PRE-PBS)
 # $p < 0,01$ (par rapport à 1)
 ~ $p = 0,056$ (par rapport à 1)
- B. Moyennes (\pm erreurs types) des temps passés dans les annuli *cible* et *hasard*. L'annulus *cible* correspond à la zone de la piscine qui contenait précédemment la plate-forme et l'annulus *hasard* correspond à une zone de taille équivalente placé au hasard dans la piscine.
 * $p < 0,001$ (par rapport au groupe PRE-PBS)

L'analyse des temps passés et des distances parcourues (figure 22.B, PRE) dans les annuli *cible* (annulus qui contenait précédemment la plate-forme) et *hasard* (annulus de même taille placée au hasard dans la piscine) montre un effet significatif du facteur Annulus et du facteur Traitement, ainsi qu'une interaction significative entre ces deux facteurs ($F_{1,16} = 32,81, p < 0,0001$; $F_{1,16} = 7,18, p < 0,05$; $F_{1,16} = 9,29, p < 0,01$, respectivement pour les temps, et $F_{1,16} = 36,11, p < 0,0001$; $F_{1,16} = 5,08, p < 0,05$; $F_{1,16} = 9,18, p < 0,01$, respectivement pour les distances). L'analyse *post hoc* sur l'interaction indique que les rats PBS ont une préférence significative pour l'annulus *cible* par rapport à l'annulus *hasard* ($p < 0,001$ pour les temps et les distances). Chez les rats LIDO, cette préférence est proche de la significativité ($p = 0,076$ pour les temps et $p = 0,051$ pour les distances). Enfin, les rats PBS passent plus de temps, et parcourent plus de distance dans l'annulus *cible* par rapport aux rats LIDO ($p < 0,001$ pour les temps et les distances).

L'analyse des vitesses de nage dans le test de rétention montre qu'il n'y a pas de différence entre les rats PRE-PBS et les rats PRE-LIDO ($t_{1,16} = 0,686, p > 0,5$).

L'analyse des % de distance parcourue et de temps passé dans la zone de thigmotaxie ne révèle aucune différence entre les rats PRE-PBS et les rats PRE-LIDO ($t_{1,16} = 0,947, p > 0,3$ et $t_{1,16} = 0,382, p > 0,7$, respectivement).

Protocole de mémoire de référence : lidocaïne administrée après l'acquisition.

L'analyse des performances des rats dans le protocole de mémoire de référence montre que la lidocaïne, administrée immédiatement après les 4 essais d'acquisition, n'altère ni l'acquisition ni la rétention de la tâche.

Acquisition

Les performances d'acquisition sont illustrées sur la **figure 21**..

L'ANOVA effectuée sur les distances parcourues pour trouver la plate-forme (figure 21.A, POST) montre un effet significatif du facteur Jour ($F_{2,32} = 16,93, p < 0,0001$), caractérisé par une diminution significative des distances parcourues entre le premier et le dernier jour de test ($p < 0,001$). Il n'y a pas d'effet du facteur Traitement ($F_{1,16} = 0,58, p > 0,4$) et l'interaction Traitement \times Jour ($F_{2,32} = 0,20, p > 0,8$) n'est pas significative. De même, l'ANOVA effectuée sur les latences met en évidence des effets

similaires à ceux des distances. Elle montre uniquement un effet significatif du facteur Jour ($F_{2,32} = 26,74$, $p < 0,0001$); l'effet du facteur Traitement ($F_{1,12} = 0,83$, $p > 0,4$) de même que l'interaction Traitement \times Jour ne sont pas significatifs ($F_{2,32} = 0,13$, $p > 0,8$). L'ANOVA des vitesses de nage (figure 20.B, POST) ne montre pas d'effet significatif du facteur Traitement ($F_{1,16} = 1,17$, $p > 0,2$). L'effet du facteur Jour est significatif ($F_{2,32} = 29,42$, $p < 0,001$) et l'analyse *post hoc* indique que les rats nagent significativement plus vite le dernier jour par rapport au premier jour d'acquisition ($p < 0,01$). L'interaction Traitement \times Jour n'est pas significative ($F_{2,32} = 0,26$, $p > 0,7$).

Thigmotaxie

L'analyse des % de distance parcourue dans la zone de thigmotaxie (figure 21.C, POST) ne montre ni effet du facteur Traitement ($F_{1,16} = 3,434$, $p > 0,08$), ni effet du facteur Jour ($F_{2,32} = 1,5$, $p > 0,2$), ni interaction entre ces deux facteurs ($F_{2,32} = 1,211$, $p > 0,3$). En revanche, l'analyse des % de temps passé dans la zone de thigmotaxie révèle un effet presque significatif du facteur Traitement ($F_{1,16} = 4,440$, $p = 0,051$) indiquant que rats POST-PBS ont tendance à se trouver plus souvent dans la zone de thigmotaxie que les rats POST-LIDO. L'effet du facteur Jour n'est pas significatif ($F_{2,32} = 2,547$, $p > 0,094$) et l'interaction Traitement \times Jour ne l'est pas non plus ($F_{2,32} = 0,825$, $p > 0,4$).

L'observation des graphiques indique que les rats POST-PBS semblent se retrouver plus souvent dans la zone de thigmotaxie que les rats des trois autres groupes. Afin de préciser ces différences, nous avons introduit un troisième facteur dans les analyses de variance sur le % de temps passé ou de distance parcourue dans la zone de thigmotaxie : il s'agit du facteur Injection à 2 modalités, PRE ou POST. Concernant les % de distance parcourue, l'ANOVA montre que l'effet du facteur Injection est proche de la significativité ($F_{1,32} = 4,02$, $p = 0,053$). L'analyse *post hoc* révèle que les rats POST sont significativement plus souvent dans la zone de thigmotaxie que les rats PRE ($p < 0,05$). De même l'effet du facteur Traitement est proche de la significativité ($F_{3,32} = 3,971$, $p = 0,055$) et l'analyse *post hoc* indique que les rats PBS ont tendance à être plus souvent dans la zone de thigmotaxie que les rats LIDO, ($p = 0,067$). Il n'y a pas d'effet du facteur Jour ($F_{2,64} = 0,709$, $p > 0,4$) et les interactions Injection \times Traitement, Jour \times Injection et Jour \times Traitement ne sont pas significatives ($F_{2,64} = 2,641$, $p > 0,1$; $F_{2,64} = 2,029$, $p > 0,1$ et $F_{2,64} = 0,209$, $p > 0,8$, respectivement). Enfin,

l'interaction entre les facteurs Jour, Injection et Traitement n'est pas significative ($F_{2,64} = 2,544$, $p = 0,086$). En raison de la différence observée sur le graphique entre les rats POST-PBS et les trois autres groupes, une analyse *post hoc* a été effectuée sur cette triple interaction. Elle révèle que le % de distance parcourue augmente de manière significative entre le premier et le troisième jour, mais uniquement chez les rats PRE-PBS ($p < 0,05$). De plus, lors du premier jour, les rats POST-PBS se retrouvent significativement plus souvent dans la zone de thigmotaxie que les rats des trois autres groupes ($p < 0,05$). L'analyse des % de temps passé dans la zone de thigmotaxie montre des effets similaires et confirme donc que les rats POST-PBS sont plus "thigmotaxiques" que les rats des trois autres groupes.

Rétention

Les performances de rétention des rats sont illustrées sur la **figure 22**. (POST). Lors du test de rétention, les analyses statistiques montrent que les rats POST-PBS et POST-LIDO ont des performances comparables : les moyennes des indices de rétention basés sur le temps (IRT) (figure 22.A, POST) ou la distance (IRD) des deux groupes ne diffèrent pas significativement entre elles ($t_{1,16} = 0,838$, $p > 0,4$ pour les IRT et $t_{1,16} = 0,919$, $p > 0,3$ pour les IRD). De plus, les comparaisons des moyennes des IRT et IRD à 1 indiquent que les rats des deux groupes présentent une préférence significative pour le quadrant *cible*. Les moyennes des IRD des rats POST-PBS et POST-LIDO sont significativement différentes de 1 (POST-PBS : $t_{1,9} = 2,417$, $p < 0,01$, et POST-LIDO : $t_{1,6} = 4,167$, $p < 0,01$). Concernant les moyennes des IRT, celle des rats POST-LIDO est significativement différente de 1 ($t_{1,6} = 3,650$, $p < 0,01$). La moyenne des IRT des rats POST-PBS est presque significativement différente de 1 ($t_{1,9} = 2,416$, $p = 0,056$).

L'analyse des temps passés et des distances parcourues (figure 22.B, POST) dans les annuli *cible* et *hasard* montre uniquement un effet significatif du facteur Annulus ($F_{1,16} = 30,48$, $p < 0,0001$ pour les temps et $F_{1,16} = 35,18$, $p < 0,0001$ pour les distances), dû à une préférence significative pour l'annulus *cible* par rapport à l'annulus *hasard* chez tous les rats ($p < 0,001$). Il n'y a pas d'effet significatif du facteur Traitement ($F_{1,16} = 0,54$, $p > 0,4$ pour les temps et $F_{1,16} = 1,20$, $p > 0,2$ pour les distances) ni d'interaction Annulus \times Traitement ($F_{1,16} = 0,06$, $p > 0,8$ pour les temps et $F_{1,16} = 0,89$, $p > 0,3$ pour les distances).

L'analyse des vitesses de nage au cours du *probe trial* montre qu'il n'y a pas de différence entre les rats POST-PBS et les rats POST-LIDO ($t_{1,16} = 0,368$, $p > 0,5$).

L'analyse des pourcentages de distance parcourue et de temps passé dans la zone de thigmotaxie ne révèle aucune différence entre les rats POST-PBS et les rats POST-LIDO ($t_{1,16} = 1,254$, $p > 0,2$ et $t_{1,16} = 1,245$, $p > 0,2$).

Résumé des résultats :

Nos résultats montrent qu'une instillation de lidocaïne avant les essais d'acquisition altère l'acquisition et la rétention de la tâche. En revanche, une instillation intra-septale de lidocaïne effectuée immédiatement après les 4 essais d'acquisition n'a aucun effet sur l'acquisition et la rétention.

2. Effets de la lidocaïne sur le rappel

A. Animaux

20 rats mâles de la souche Long-Evans, implantés avec une canule-guide au niveau du septum médian, sont utilisés.

B. Test de la piscine de Morris

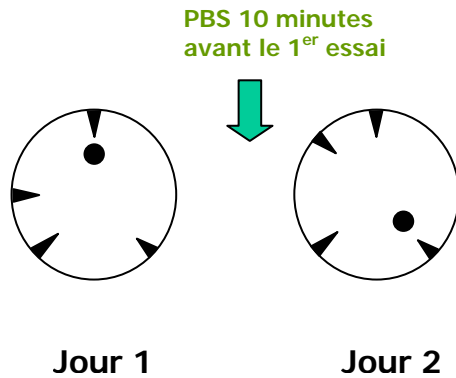
Le protocole expérimental est représenté sur la **figure 23**. Les rats sont testés selon un protocole similaire à celui de l'expérience précédente (se reporter au paragraphe **B. Test de la piscine de Morris**). Ils sont d'abord soumis à deux jours consécutifs de pré-entraînement et subissent une injection de 0,5 μ l de PBS 10 minutes avant le premier essai du deuxième jour. Le lendemain, ils sont soumis durant trois jours à un test d'acquisition (plate-forme immergée). Les rats ne reçoivent aucune micro-injection au cours de cette acquisition. Le lendemain du dernier jour d'acquisition, les rats reçoivent une instillation intra-septale de 0,5 μ l de PBS (groupe PBS, n = 10) ou de lidocaïne à 80 μ g/ μ l (groupe LIDO, n = 10), 10 minutes avant de subir un test de rétention.

C. Analyses statistiques

Au cours du pré-entraînement, les moyennes, sur les quatre essais, des distances parcourues, des latences pour trouver la plate-forme et des vitesses de nage sont soumises à une analyse de variance (ANOVA) pour mesures répétées (facteur Jour à 2 modalités : jour 1 et 2). Le second facteur est le facteur Groupe (2 modalités : PBS et LIDO). Les moyennes, sur les 4 essais, des pourcentages (%) de distance parcourue et de temps passé dans la zone de thigmotaxie sont également analysées à l'aide d'une ANOVA pour mesures répétées (facteur Jour). Les différences significatives entre les groupes seront recherchées à l'aide du test de comparaisons multiples de Newman-

Keuls (Winer, 1971). Les variables analysées lors du test de rétention sont les indices de rétention basés sur le temps (IRT) ou la distance (IRD). Les autres données sont analysées de la même manière que précédemment.

Pré-entraînement



Protocole de mémoire de référence

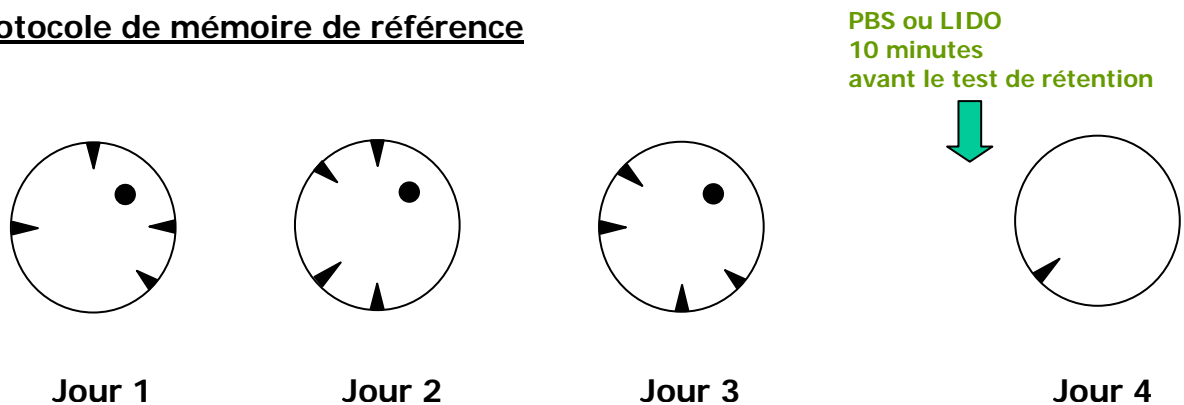


Figure 23. Protocole expérimental permettant d'évaluer les effets de la lidocaïne sur le rappel d'informations spatiales.

Lors du pré-entraînement, tous les rats reçoivent une instillation intra-septale de 0,5 μ l de PBS 10 minutes avant le premier essai. Lors du protocole de mémoire de référence, les rats ne reçoivent aucune instillation de lidocaïne. Ils reçoivent une instillation intra-septale de 0,5 μ l de PBS ou de lidocaïne (80 μ g / μ l) 10 minutes avant le test de rétention. Les positions de la plate-forme et les points de lâchers des rats lors du pré-entraînement et du protocole de mémoire de référence dans le test de la piscine de Morris sont également représentés.

D. Résultats

Histologie

A l'issue de l'analyse histologique, 2 rats ont été écartés de l'analyse statistique des résultats en raison d'une mauvaise implantation de leur canule-guide. Il reste 9 rats dans le groupe PBS et 9 rats dans le groupe LIDO.

Pré-entraînement

L'analyse des données du pré-entraînement ne montre pas de différence de performances entre les groupes PBS et LIDO. Concernant les distances, il n'y a pas d'effet du facteur Groupe ($F_{1,16} = 0,20$, $p > 0,7$). L'effet du facteur Jour est significatif ($F_{1,16} = 110,4$, $p < 0,0001$) et une analyse *post hoc* montre que les rats améliorent leurs performances d'un jour à l'autre ($p < 0,01$). L'interaction Groupe \times Jour n'est pas significative ($F_{1,16} = 0,6$, $p > 0,4$). L'analyse des latences amène à des conclusions similaires. L'analyse des vitesses de nage montre un effet significatif du facteur Jour ($F_{1,16} = 114,6$, $p < 0,0001$) révélant que les rats nagent plus vite lors du second jour par rapport au premier. Il n'y a pas d'effet du facteur Groupe ($F_{1,16} = 3,0$, $p > 0,1$), ni d'interaction Groupe \times Jour ($F_{1,16} = 1,6$, $p > 0,2$).

Protocole de mémoire de référence : lidocaïne avant le rappel

Acquisition

Les performances d'acquisition des rats sont illustrées sur la **figure 24.A**. Aucune instillation n'est effectuée au cours de l'acquisition.

L'analyse des performances des rats lors de l'acquisition ne révèle pas de différences entre les groupes PBS et LIDO. Les ANOVAs sur les distances et les latences ne révèlent qu'un effet significatif du facteur Jour ($F_{1,32} = 7,99$, $p < 0,01$ et $F_{1,32} = 9,86$, $p < 0,001$ respectivement) indiquant que les rats améliorent leurs performances de façon significative entre le premier et le troisième jour d'acquisition ($p < 0,05$ pour les distances et les latences). Il n'y a pas d'effet du facteur Groupe ($F_{1,16} = 0,39$ et $0,26$, $p > 0,5$ pour les distances et les latences) ni d'interaction entre les deux facteurs ($F_{2,32} = 0,48$ and $0,23$, $p > 0,6$ pour les distances et les latences). Concernant les vitesses de nage, il n'y a pas d'effet du facteur Groupe ($F_{1,16} = 0,023$, $p > 0,8$), ni d'effet du

facteur Jour ($F_{2,32} = 0,37$, $p > 0,7$). L'interaction Groupe \times Jour n'est pas significative ($F_{2,32} = 1,20$, $p > 0,3$).

Thigmotaxie

L'analyse des % de temps passé et des distance parcourues dans la zone de thigmotaxie ne montre ni effet du facteur Groupe ($F_{1,16} = 0,796$, $p > 0,9$ pour les % de temps et $F_{1,16} = 0,059$, $p > 0,8$ pour les % de distances), ni effet du facteur Jour ($F_{2,32} = 0,796$, $p > 0,4$ pour les % de temps et $F_{2,32} = 2,303$, $p > 0,1$ pour les % de distances). Elle ne révèle pas non plus d'interaction significative entre ces deux facteurs ($F_{2,32} = 1,077$, $p > 0,3$ pour les % de temps et $F_{2,32} = 1,863$, $p > 0,1$ pour les % de distances).

Rétention

Les performances de rétention des rats recevant une instillation de PBS ou de lidocaïne 10 minutes avant le test de rétention sont illustrées sur la **figure 24**. (B et C).

Les rats subissent une instillation intra-septale de PBS ou de lidocaïne 10 minutes avant l'essai de rétention. Les comparaisons des moyennes des indices de rétention basés sur le temps (IRT) ou sur la distance (IRD) ne révèlent aucune différence significative ($t_{1,16} = 1,239$, $p > 0,2$ pour les IRT et $t_{1,16} = 0,693$, $p > 0,4$ pour les IRD). Les rats PBS présentent cependant une préférence significative pour le quadrant dans lequel était localisée la plate-forme, leur IRT et IRD moyen étant significativement différents de 1 ($t_{1,8} = 2,835$, $p < 0,05$ pour les IRT et $t_{1,8} = 2,481$, $p < 0,05$ pour les IRD). En revanche, les rats LIDO ne manifestent pas une telle préférence pour ce quadrant ($t_{1,8} = 1,429$, $p > 0,1$ pour les IRT $t_{1,8} = 1,754$, $p > 0,1$ pour les IRD).

Protocole de mémoire de référence : effets de la lidocaïne avant le rappel

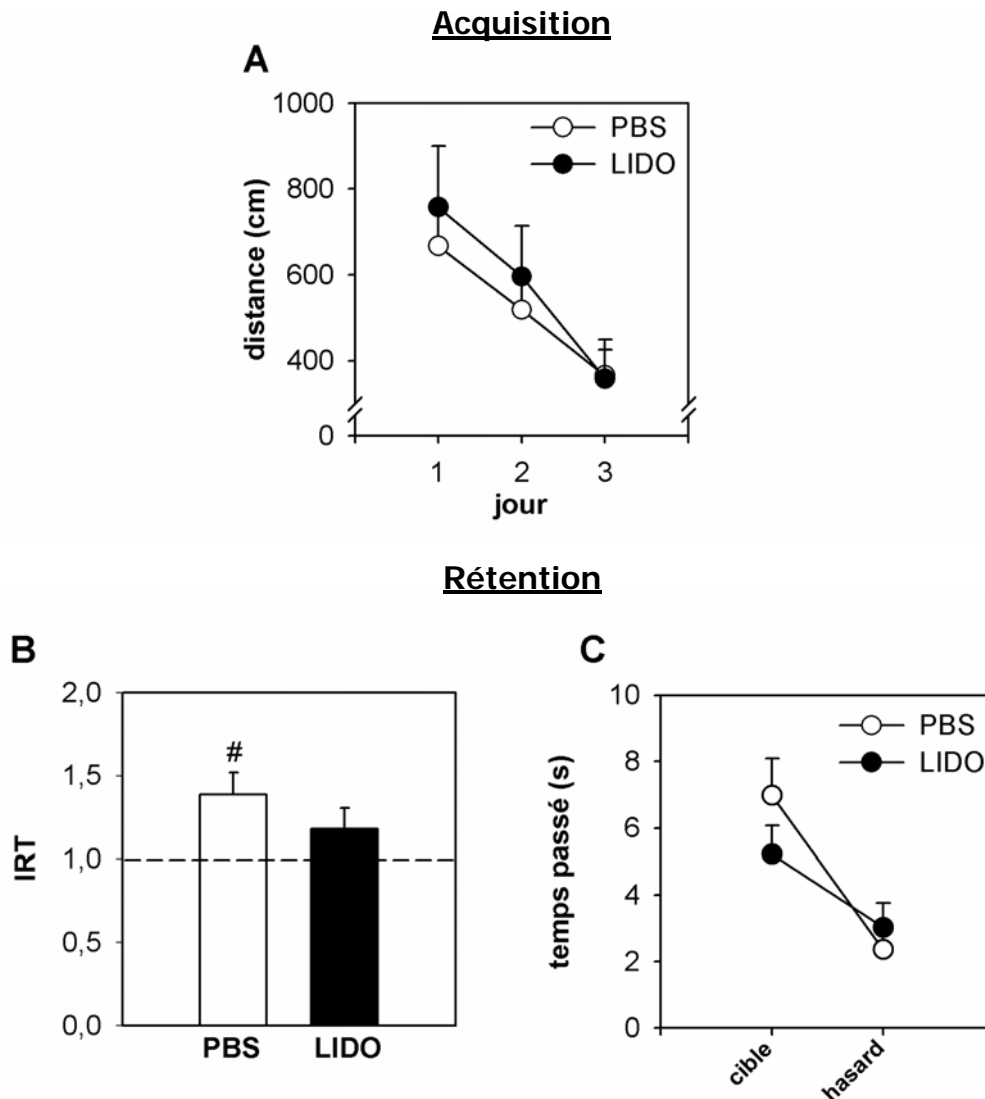


Figure 24. Effets d'une instillation intra-septale de lidocaïne avant le test de rétention dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

Les rats ne sont pas instillés au cours de l'acquisition. Ils reçoivent une instillation intra-septale de PBS (0,5 μ l, groupe PBS) ou de lidocaïne (40 μ g dans 0,5 μ l, groupe LIDO) 10 minutes avant le test de rétention.

- Distances moyennes (\pm erreurs types) sur les 4 essais quotidiens au cours des trois jours d'acquisition pour les groupes PBS et LIDO.
- Moyennes (\pm erreurs types) des indices de rétention basés sur le temps (IRT) lors du test de rétention pour les groupes PBS et LIDO.
$p < 0,05$ (par rapport à 1)
- Moyennes (\pm erreurs types) des temps passés dans les annulus *cible* et *hasard* pour les groupes PBS et LIDO. L'annulus *cible* correspond à la zone de la piscine qui contenait précédemment la plate forme et l'annulus *hasard* correspond à une zone de taille équivalente placé au hasard dans la piscine.

L'analyse des temps passés et des distances parcourues dans les annuli *cible* et *hasard* ne montre qu'un effet du facteur Annulus ($F_{1,16} = 13,70$, $p < 0,01$ et $F_{1,16} = 12,40$, $p < 0,01$, respectivement) : tous les rats ont une préférence significative pour l'annulus correspondant à la localisation de la plate-forme par rapport à un annulus de même dimension placé au hasard dans la piscine ($p < 0,01$ pour les temps passé et les distance parcourues). Il n'y a pas d'effet du Traitement ($F_{1,16} = 0,55$, $p > 0,4$ pour le temps passés et $F_{1,16} = 0,11$, $p > 0,7$ pour les distance parcourues) ni d'interaction significative entre les facteurs Annulus et Traitement ($F_{1,16} = 1,73$, $p > 0,2$ pour le temps passés et $F_{1,16} = 1,10$, $p > 0,3$ pour les distance parcourues).

Enfin, la comparaison des vitesses moyennes de nage des deux groupes ne révèle pas d'effet du Traitement ($t_{1,9} = 0,265$, $p > 0,7$).

L'analyse du pourcentage de temps passé et de la distance parcourue dans la zone de thigmotaxie ne montre aucun effet du facteur Traitement ($t_{1,8} = 0,068$, $p > 0,7$ pour les % de temps $t_{1,8} = 0,069$, $p > 0,7$ pour les % de distances).

Résumé des résultats :

L'instillation intra-septale de lidocaïne altère les performances dans un test de rétention effectué 24 heures après la fin de l'acquisition. Les rats instillés avec de la lidocaïne ne manifestent pas de préférence pour le quadrant *cible*. Néanmoins, ce rats visitent plus souvent l'annulus de la plate-forme par rapport à un annulus de même taille placé au hasard dans la piscine, ce qui suggère que, malgré l'instillation de lidocaïne, ils ont accès à quelques informations spatiales concernant la localisation de la plate-forme.

Expérience 3

Effets de la 8-OH-DPAT sur l'encodage, la consolidation et le rappel d'informations spatiales.

Cette expérience a pour objectif d'évaluer les effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT sur l'encodage, la consolidation à court-terme et long-terme et le rappel d'informations spatiales.

Dans une première expérience, les effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT effectuée 10 minutes avant ou immédiatement après les 4 essais d'acquisition ont été évalués en utilisant le même protocole que celui utilisé avec la lidocaïne. Dans une deuxième expérience, les rats sont soumis à 3 jours d'acquisition sans traitement préalable, puis ils sont soumis à une instillation de 8-OH-DPAT dans le septum médian 10 minutes avant un test de rétention, ce dernier étant effectué 24 heures après le dernier jour d'acquisition. Dans une troisième expérience, nous mesurons les effets d'une instillation de 8-OH-DPAT effectuée à différents moments après le dernier essai d'acquisition (1h, 2h, 4h et 6h) afin d'évaluer l'implication des récepteurs 5-HT_{1A}/5-HT₇ du septum médian dans les processus de consolidation à long-terme des informations spatiales.

1. Effets de la 8-OH-DPAT avant ou immédiatement après l'acquisition

A. Animaux

84 rats mâles de la souche Long-Evans ayant préalablement subi l'implantation d'une canule-guide au niveau du septum médian sont utilisés.

B. Test de la piscine de Morris

Tout comme dans l'expérience précédente, les rats sont d'abord soumis à deux jours de pré-entraînement avec une plate-forme visible. Ils subissent une injection de 0,5 μ l de PBS 10 minutes avant le premier essai du deuxième jour. Le lendemain de la fin du pré-entraînement, les rats sont soumis au protocole de mémoire de référence. Une première moitié des rats subit l'instillation intra-septale de 0,5 μ l de PBS ou de 8-OH-DPAT (DPAT) à 8 μ g / μ l, 10 minutes avant chaque séance quotidienne de 4 essais (groupe PRE-PBS, n = 20 rats, et groupe PRE-DPAT, n = 20 rats, respectivement). Une deuxième moitié des rats subit une instillation intra-septale de PBS ou de 8-OH-DPAT (DPAT) immédiatement après le dernier essai de chaque séance quotidienne de 4 essais (groupe POST-PBS, n = 20 rats, et groupe POST-DPAT, n = 20 rats, respectivement). Le quatrième jour, tous les rats sont testés dans un test de rétention de 60 secondes (*probe trial*). Aucune injection n'est effectuée au cours de ce test de rétention.

C. Analyses statistiques

Les analyses statistiques sont strictement similaires à celles effectuées dans le cadre de l'expérience précédente (se reporter au paragraphe 1.C. **Analyses statistiques de l'expérience 2**)

D. Résultats

Histologie

Une illustration photographique d'une implantation de canule-guide dans le septum médian est présentée sur la **figure 25**.. On observe que l'implantation de la canule-guide induit une perte de tissu au niveau du septum dorso-latéral et au niveau du cortex surplombant le septum. On note une légère gliose dans le septum médian, à l'endroit correspondant à l'extrémité de la canule d'injection. Aucune désorganisation histologique importante du septum médian n'est à noter, et ce, quel que soit le moment de l'injection (PRE/POST) ou le composé instillé (PBS ou 8-OH-DPAT).

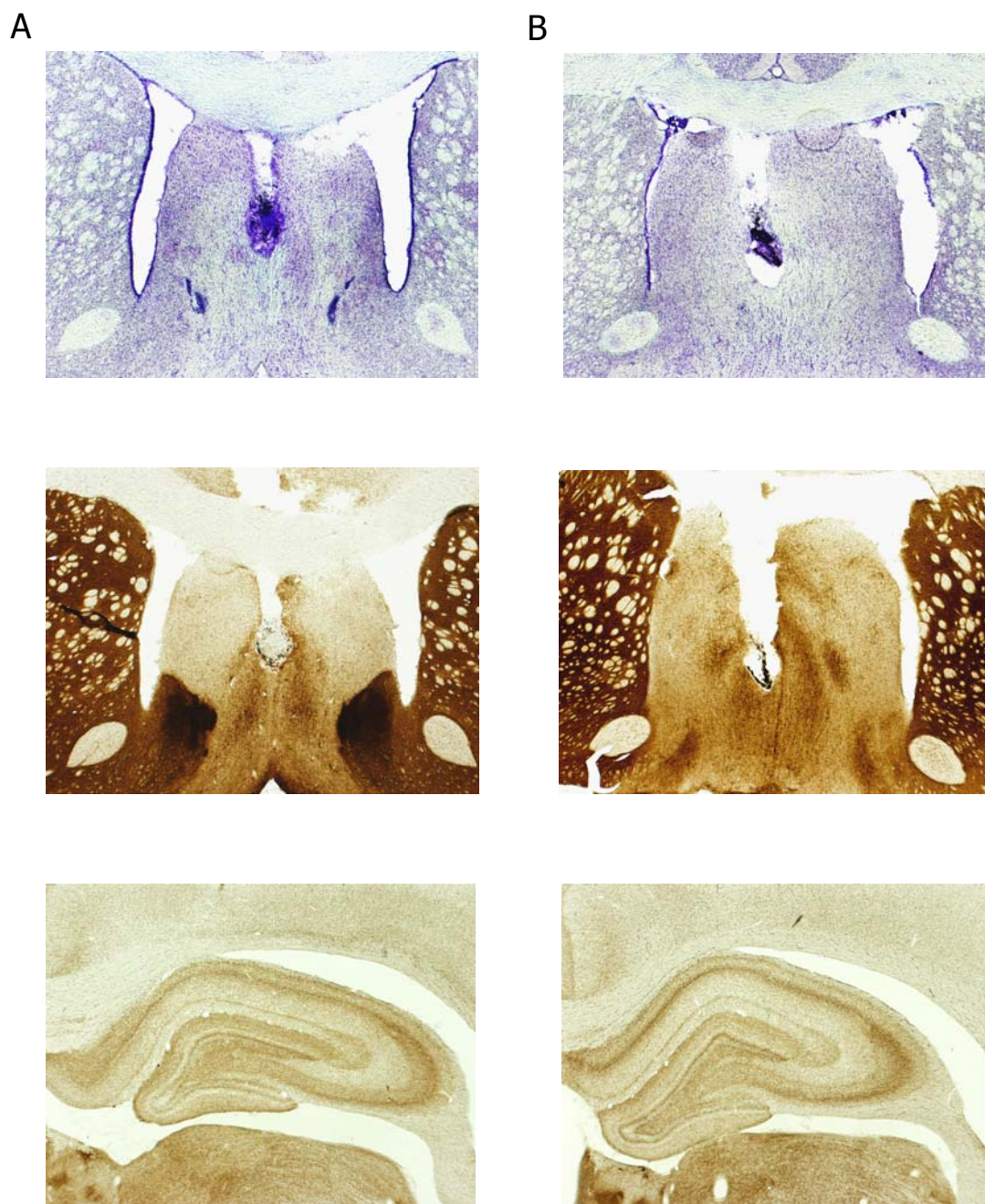


Figure 25. Illustration photographique d'une implantation d'une canule-guide dans le septum médian.

- A. Photographies de coupes frontales d'un cerveau de rat qui a reçu des instillations de PBS au cours de l'acquisition (de haut en bas : coloration histologique au violet de Crésyl au niveau du SM, révélation histochimique de l'AChE au niveau du SM et de l'hippocampe).
- B. Photographies de coupes frontales d'un cerveau de rat qui a reçu des instillations de 8-OH-DPAT au cours de l'acquisition (de haut en bas : coloration histologique au violet de Crésyl au niveau du SM, révélation histochimique de l'AChE au niveau du SM et de l'hippocampe).

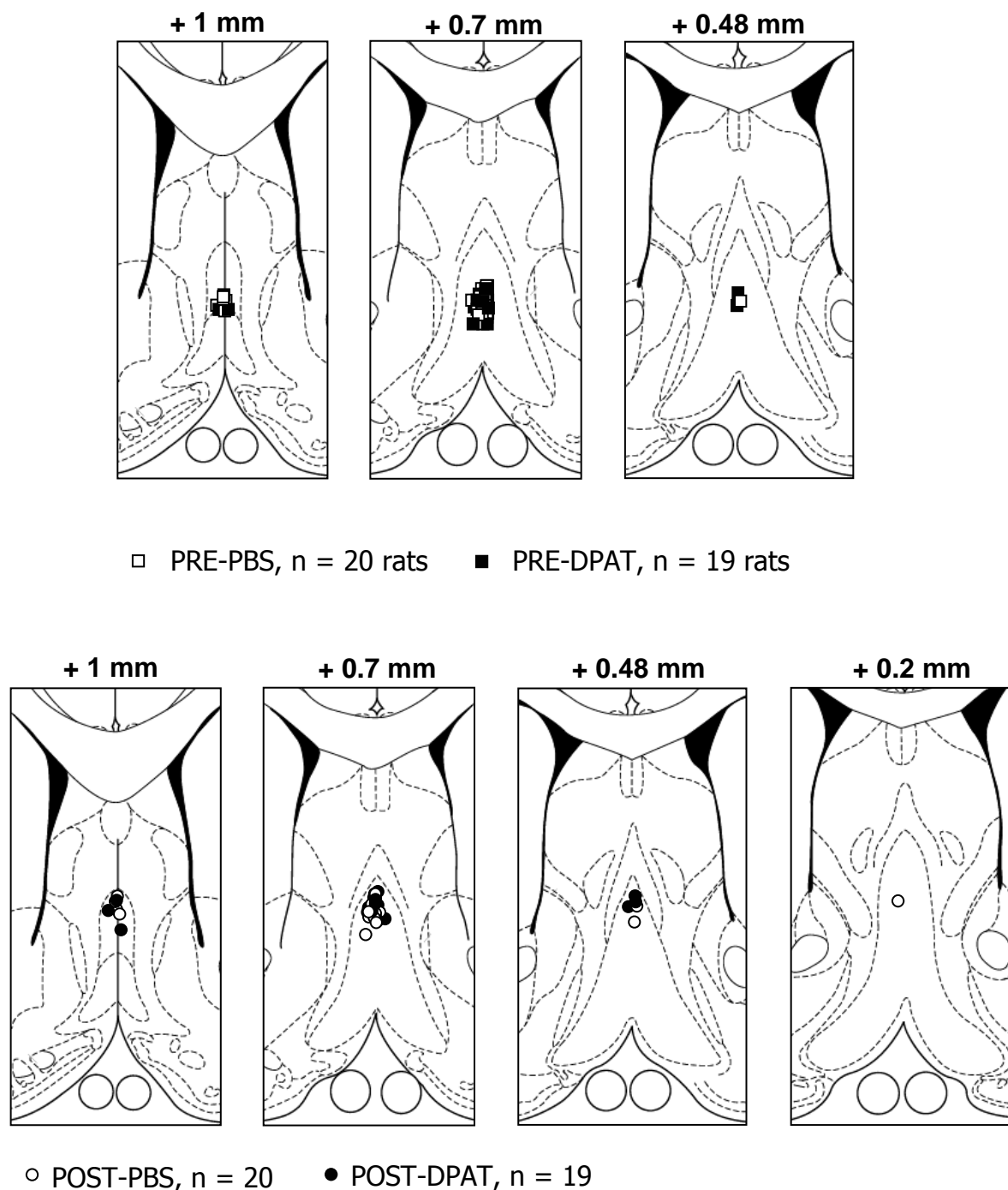


Figure 26. Représentation schématique des localisations des instillations intra-septales chez les rats PBS et DPAT.

Les rats ont reçus une instillation intra-septale de 0,5 μ l de PBS ou de 8-OH-DPAT à 8 μ g / μ l, 10 minutes avant le premier essai d'acquisition (en haut, rats PRE-PBS et PRE-DPAT) ou immédiatement après le dernier essai d'acquisition (en bas, rats POST-PBS et POST-DPAT)

Les localisations de l'instillation intra-septale de tous les rats sont représentées sur la figure 26. Les sites d'instillation intra-septale sont localisés dans le septum médian, dans une région s'étendant entre 0,2 mm et 1 mm en avant de Bregma (Paxinos et Watson, 1998). On ne détecte aucune variabilité dans les sites d'injection selon le moment de l'injection ou le composé instillé. De plus, comme le montre la figure 25., on n'observe aucune modification du marquage histochimique de l'AChE au niveau de l'hippocampe, quel que soit le groupe, ce qui suggère que la canule-guide et/ou les infusions répétées n'ont pas endommagé les neurones cholinergiques septo-hippocampiques d'une façon significative.

A l'issue de l'analyse des coupes histologiques, les performances de 6 rats ont été écartées de l'analyse statistique des résultats en raison d'une mauvaise implantation de leur canule-guide. Il reste 20 rats dans le groupe PRE-PBS, 19 rats dans le groupe PRE-DPAT, 20 rats dans le groupe POST-PBS et 19 rats dans le groupe POST-DPAT.

Pré-entraînement

L'analyse des performances au cours du pré-entraînement ne montre aucune différence entre les quatre groupes expérimentaux (PRE-PBS, PRE-DPAT, POST-PBS et POST-DPAT). L'ANOVA sur les distances ne révèle qu'un effet significatif du facteur Jour ($F_{1,73} = 385,4$, $p < 0,0001$). Une analyse *post hoc* sur l'interaction montre que les rats améliorent leurs performances de façon significative entre le premier et le second jour de test ($p < 0,001$). Il n'y a pas d'effet du facteur Groupe ($F_{3,73} = 0,49$, $p > 0,5$). L'interaction Groupe \times Jour n'est pas significative ($F_{3,73} = 0,5$, $p > 0,5$). L'analyse des latences aboutit à des conclusions strictement similaires. Concernant les vitesses de nage, seul l'effet du facteur Jour est significatif ($F_{1,73} = 442,94$, $p < 0,0001$), ce qui révèle que les rats nagent significativement plus vite lors du second jour par rapport au premier ($p < 0,001$). Il n'y a pas d'effet du facteur Groupe ($F_{3,73} = 0,5$, $p > 0,5$) ni d'interaction significative entre les deux facteurs ($F_{3,73} = 1,3$, $p > 0,2$).

Protocole de mémoire de référence : 8-OH-DPAT administrée avant l'acquisition.

L'analyse des performances montre que la 8-OH-DPAT, instillée 10 minutes avant les 4 essais d'acquisition dans le septum médian, perturbe les performances d'acquisition et, après un délai de 24 heures, de rétention.

Acquisition

Les performances d'acquisition des rats sont illustrées sur la **figure 27**. (PRE). .

Les ANOVAs effectuées sur les distances parcourues (**figure 27.A**, PRE) ou les latences pour trouver la plate-forme montrent un effet significatif du facteur Traitement ($F_{1,37} = 12,94$, $p < 0,01$ et $F_{1,37} = 5,504$, $p < 0,05$, respectivement), qui révèle que les rats PRE-DPAT ont des performances significativement déficitaires par rapport aux rats PRE-PBS ($p < 0,05$). L'effet du facteur Jour est significatif ($F_{2,74} = 3,19$, $p < 0,05$ pour les distances et $F_{2,74} = 3,997$, $p < 0,05$ pour les latences) indiquant une amélioration significative des performances globales entre le premier et le dernier jour d'acquisition ($p < 0,05$). L'interaction entre les facteurs Traitement et Jour n'est pas significative ($F_{2,74} = 1,53$, $p > 0,2$ pour les distances et $F_{2,74} = 1,099$, $p > 0,3$ pour les latences). En raison de l'aspect du graphique représentant les distances moyennes des rats PRE-PBS et PRE-DPAT lors de l'acquisition, une analyse *post hoc* sur l'interaction a été effectuée. Elle montre que seuls les rats PRÉ-PBS améliorent leurs performances de façon significative entre le premier et le dernier jour d'acquisition ($p < 0,01$), ce qui n'est pas le cas des rats PRE-DPAT. De plus, le troisième jour, les rats PRE-DPAT parcourent une distance significativement plus longue avant de rejoindre la plate-forme que les rats PRE-PBS ($p < 0,05$). L'analyse des vitesses de nage (**figure 27.B**, PRE) montre que l'effet du facteur Traitement est significatif ($F_{1,37} = 17,37$, $p < 0,001$), ce qui indique que les rats PRE-DPAT nagent significativement plus vite que les rats PRE-PBS ($p < 0,001$). L'effet du facteur Jour n'est pas significatif ($F_{2,74} = 0,56$, $p > 0,5$) de même que l'interaction Traitement \times Jour ($F_{2,74} = 1,15$, $p > 0,15$).

Thigmotaxie

L'analyse de la distance parcourue (%) (**figure 27.C**, PRE) dans la zone de thigmotaxie indique que l'effet du facteur Traitement est proche du seuil de significativité ($F_{1,37} = 3,303$, $p = 0,077$) : les rats PRE-DPAT ont tendance à se trouver plus souvent dans cette zone que les rats PRE-PBS. L'effet du facteur Jour est significatif ($F_{2,74} = 8,160$, $p < 0,001$) : on constate une diminution significative de la distance parcourue dans la zone de thigmotaxie entre le premier et le dernier jour d'acquisition ($p < 0,001$). L'interaction Traitement \times Jour n'est pas significative ($F_{2,74} = 0,963$, $p > 0,3$). L'analyse du temps passé (%) dans la zone de thigmotaxie montre des effets similaires.

**Protocole de mémoire de référence :
effets de la 8-OH-DPAT avant ou après l'acquisition**

Acquisition

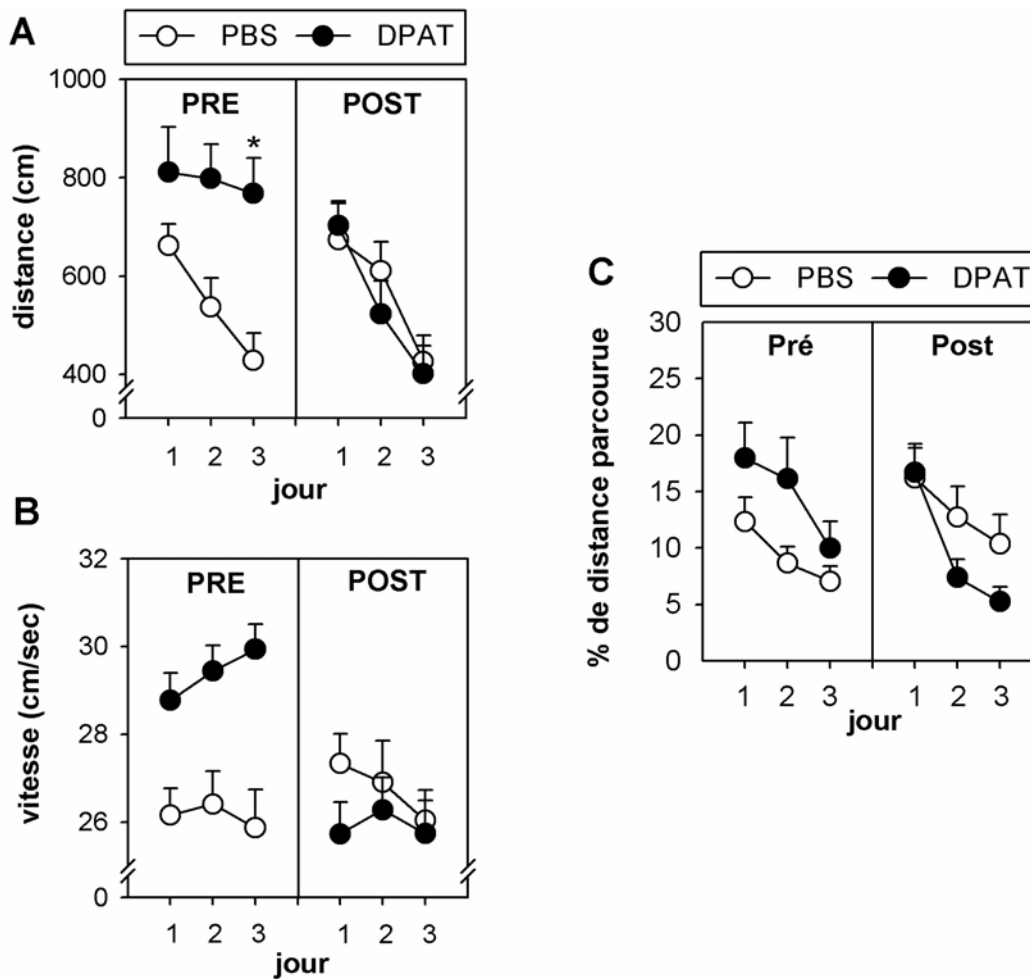


Figure 27. Effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT avant ou après l'acquisition dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

Chaque graphique correspond aux performances moyennes des rats sur les 4 essais quotidiens au cours des 3 jours d'acquisition pour des rats instillés avec du PBS (0,5 μ l, groupe PBS) ou de la 8-OH-DPAT (4 μ g dans 0,5 μ l, groupe DPAT) 10 minutes avant l'acquisition ("PRE") ou immédiatement après le dernier essai d'acquisition ("POST").

- Distances moyennes (\pm erreurs types) sur les 4 essais quotidiens au cours de l'acquisition.
* $p < 0,05$ (par rapport au groupe PRE-PBS)
- Vitesses moyennes (\pm erreurs types) sur les 4 essais quotidiens au cours de l'acquisition.
- Moyennes (\pm erreurs types) des pourcentages de distance parcourue dans la zone de thigmotaxie au cours des 3 jours d'acquisition.

**Protocole de mémoire de référence :
effets de la 8-OH-DPAT avant ou après l'acquisition**

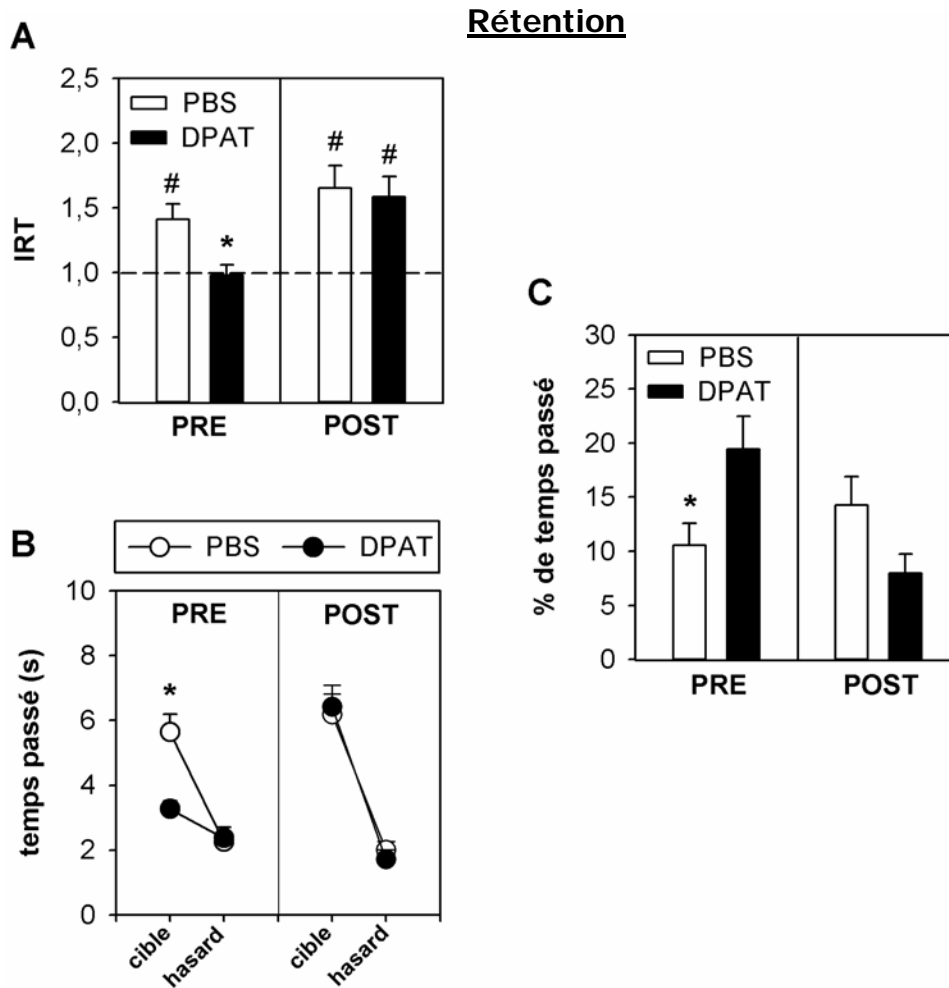


Figure 28. Effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT avant ou après l'acquisition lors d'un test de rétention dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

Les rats ont reçus au cours de l'acquisition, une instillation intra-septale de PBS (0,5 μ l, groupe PBS) ou de 8-OH-DPAT (4 μ g dans 0,5 μ l, groupe DPAT) 10 minutes avant l'acquisition ("PRE") ou immédiatement après le dernier essai d'acquisition ("POST"). Les rats ne reçoivent aucune instillation intra-septale préalablement au test de rétention.

- A. Moyennes (\pm erreurs types) des indices de rétention basés sur le temps (IRT).
* $p < 0,05$ (par rapport au groupe PRE-PBS)
$p < 0,01$ (par rapport à 1)
- B. Moyennes (\pm erreurs types) des temps passés dans les annuli *cible* et *hasard*. L'annulus *cible* correspond à la zone de la piscine qui contenait précédemment la plate forme et l'annulus *hasard* correspond à une zone de taille équivalente placé au hasard dans la piscine.
* $p < 0,001$ (par rapport au groupe PRE-DPAT)
- C. Moyennes (\pm erreurs types) des pourcentages de temps passé dans la zone de thigmotaxie.
* $p < 0,05$ (par rapport au groupe PRE-DPAT)

Rétention

Les performances de rétention des rats sont illustrées sur la **figure 28**. (A et B, PRE). Aucune instillation n'est effectuée avant le test de rétention.

L'analyse des performances des rats lors du test de rétention révèle un déficit de rappel des informations spatiales chez les rats PRE-DPAT. En effet, ces rats ont des indices de rétention (calculés à partir des temps passés, IRT, ou des distances parcourues dans les 4 quadrants, IRD) significativement inférieurs à ceux des rats PRE-PBS ($t_{1,37} = 2,999$, $p < 0,01$ pour les IRT et $t_{1,37} = 2,249$, $p < 0,05$ pour les IRD). Les comparaisons des moyennes des IRT et des IRD à 1 montrent que les rats PRE-PBS ont une préférence pour le quadrant *cible* ($t_{1,19} = 3,49$, $p < 0,01$ pour les IRT et $t_{1,19} = 3,47$, $p < 0,01$ pour les IRD). En revanche, les moyennes des IRT et IRD des rats PRE-DPAT ne sont pas significativement différentes de 1, ce qui indique que ces rats n'ont pas de préférence pour le quadrant *cible* ($t_{1,18} = 0,25$, $p > 0,6$ pour les IRT et $t_{1,18} = 0,58$, $p > 0,5$ pour les IRD).

L'analyse des temps passés et des distances parcourues dans les annuli *cible* et *hasard* montre un effet significatif du facteur Annulus ($F_{1,37} = 31,0$, $p < 0,0001$ et $F_{1,37} = 37,67$, $p < 0,0001$, respectivement), du facteur Traitement ($F_{1,37} = 8,25$, $p < 0,01$ et $F_{1,37} = 4,67$, $p < 0,05$, respectivement), ainsi qu'une interaction significative entre ces deux facteurs ($F_{1,37} = 10,51$, $p < 0,01$ et $F_{1,37} = 6,90$, $p < 0,05$, respectivement). L'analyse *post hoc* sur l'interaction indique que les rats PBS ont une préférence significative pour l'annulus *cible* par rapport à l'annulus *hasard* ($p < 0,001$), ce qui n'est pas le cas des rats DPAT. De plus, les rats PBS passent plus de temps et parcourent une distance plus longue dans l'annulus *cible* par rapport aux rats DPAT ($p < 0,001$).

L'analyse des vitesses de nage ne révèle aucune différence entre les rats PBS et les rats DPAT ($t_{1,18} = 0,00$, $p > 0,9$).

L'analyse de la thigmotaxie dans le test de rétention montre que les rats PRE-DPAT plus souvent dans la zone de thigmotaxie que les rats PRE-PBS. En effet, le temps passé et la distance parcourue (%) dans la zone de thigmotaxie sont significativement plus élevés chez les rats PRE-DPAT que chez les rats PRE-PBS ($t_{1,18} = 2,45$, $p < 0,05$ et $t_{1,18} = 2,026$, $p < 0,05$, respectivement).

Protocole de mémoire de référence : 8-OH-DPAT administrée après l'acquisition.

L'analyse des performances des rats dans le protocole de mémoire de référence montre que la 8-OH-DPAT, administrée immédiatement après les 4 essais d'acquisition, ne perturbent ni l'acquisition ni la rétention.

Acquisition

Les performances d'acquisition des rats sont illustrées sur la **figure 27**. (POST). L'ANOVA effectuée sur les distances d'accès à la plate-forme (figure 27.A) montre un effet significatif du facteur Jour ($F_{1,72} = 5,418$, $p < 0,01$). Celui-ci traduit une diminution significative des distances parcourues entre le premier et le dernier jour de test ($p < 0,01$). On ne constate pas d'effet significatif du facteur Traitement ($F_{1,36} = 0,20$, $p > 0,6$) ou de l'interaction Traitement \times Jour ($F_{2,72} = 0,65$, $p > 0,5$). L'ANOVA effectuée sur les latences débouche sur un tableau strictement comparable. L'ANOVA des vitesses de nage (figure 27.B) ne montre pas d'effet significatif du facteur Traitement ($F_{1,36} = 0,898$, $p > 0,3$), du facteur Jour ($F_{2,72} = 1,035$, $p > 0,3$), pas plus que de l'interaction entre ces deux facteurs ($F_{2,72} = 0,784$, $p > 0,4$).

Thigmotaxie

L'analyse de la distance parcourue (%) dans la zone de thigmotaxie montre uniquement un effet du facteur Jour ($F_{2,72} = 17,07$, $p < 0,001$). Celui-ci est dû à une diminution significative de la distance parcourue dans la zone de thigmotaxie entre le premier et le dernier jour d'acquisition ($p < 0,01$). L'effet du facteur Traitement n'est pas significatif ($F_{1,36} = 1,38$, $p > 0,2$ pour les distances et $F_{1,36} = 2,11$, $p > 0,1$ pour les temps), pas plus que celui de l'interaction entre les deux facteurs ($F_{2,72} = 2,32$, $p > 0,1$ pour les distances et $F_{2,72} = 1,51$, $p > 0,2$ pour les temps). L'analyse du temps passé dans la zone de thigmotaxie amène aux mêmes conclusions.

Rétention

Les performances de rétention des rats ayant subi une instillation de PBS ou de 8-OH-DPAT immédiatement après l'acquisition sont illustrées sur la **figure 28**. (A et B, POST).

Lors du test de rétention, les analyses statistiques montrent que les rats POST-PBS et POST-DPAT ont des performances comparables : les moyennes des indices de

réention basés sur le temps (IRT) ou la distance (IRD) des deux groupes ne diffèrent pas significativement les unes des autres ($t_{1,18} = 0,28$, $p > 0,7$ pour les IRT et $t_{1,18} = 0,72$, $p > 0,4$ pour les IRD). De plus, les comparaisons des moyennes des IRT et IRD à 1 indiquent que les deux groupes présentent une préférence significative pour le quadrant *cible* (POST-PBS : $t_{1,19} = 3,72$, $p < 0,01$, et POST-DPAT : $t_{1,17} = 3,73$, $p < 0,01$ pour les IRT et POST-PBS : $t_{1,19} = 4,30$, $p < 0,001$ et POST-DPAT : $t_{1,17} = 4,20$, $p < 0,001$ pour les IRD).

L'analyse des temps passés et des distances parcourues dans les annuli *cible* et *hasard* ne montre qu'un effet significatif du facteur Annulus ($F_{1,36} = 64,22$, $p < 0,0001$ pour les temps et $F_{1,36} = 78,93$, $p < 0,0001$ pour les distances), du fait de la préférence pour l'annulus *cible* chez tous les rats ($p < 0,001$). Il n'y a pas d'effet du facteur Traitement ($F_{1,36} = 0,01$, $p > 0,9$ pour les temps et $F_{1,36} = 1,67$, $p > 0,2$ pour les distances) ni d'interaction Annulus \times Traitement ($F_{1,36} = 0,21$, $p > 0,6$ pour les temps et $F_{1,36} = 0,07$, $p > 0,7$, pour les distances).

L'analyse des vitesses de nage ne révèle aucune différence entre les rats PBS et DPAT ($t_{1,19} = 2,926$, $p > 0,09$).

L'analyse du temps passé (%) dans la zone de thigmotaxie montre que les rats POST-PBS ont tendance à s'y trouver plus souvent que les rats POST-DPAT ($t_{1,19} = 1,903$, $p = 0,064$). En revanche il n'y a aucune différence significative entre les POST-PBS et les POST-DPAT en ce qui concerne les % de distance parcourue dans la zone de thigmotaxie ($t_{1,19} = 0,68$, $p > 0,4$).

Résumé des résultats :

Nos résultats montrent qu'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT affecte l'acquisition et la réention ultérieure, mais à condition d'être effectuée 10 minutes avant l'acquisition. Lorsqu'elle est administrée immédiatement après l'acquisition, acquisition et réention de la tâche spatiale ont lieu normalement. On constate aussi que la 8-OH-DPAT induit une augmentation de la vitesse de nage au cours de l'acquisition.

2. Effets de la 8-OH-DPAT avant le rappel

A. Animaux

20 rats mâles de la souche Long-Evans ayant subi l'implantation d'une canule-guide au niveau du septum médian sont utilisés.

B. Test de la piscine de Morris

Le dispositif de test et le protocole expérimental sont similaires à ceux utilisés à l'**expérience 2** (se reporter au paragraphe **2.B. Test de la piscine de Morris**).

Les rats sont d'abord soumis à un pré-entraînement dans le test d'orientation guidée avec une plate-forme visible. Ils sont soumis à une instillation intra-septale de PBS ou de 8-OH-DPAT 10 minutes avant le premier essai du deuxième jour afin d'évaluer les effets d'une activation des récepteurs 5-HT_{1A}/5-HT₇ sur les capacités motivationnelles, sensorimotrices et attentionnelles requises pour la réussite dans le test de la piscine de Morris. Les résultats de cette évaluation ont été donnés dans l'expérience 1c.

Le lendemain du test d'orientation guidée, ils sont soumis à un protocole de mémoire de référence similaire à celui utilisé dans l'**expérience 2** (se reporter au paragraphe **2.B. Test de la piscine de Morris de l'expérience 2**). L'acquisition se déroule sur 3 jours à raison de 4 essais par jour. Aucune injection n'est effectuée pendant cette phase d'acquisition. Le lendemain du dernier jour d'acquisition, les rats sont soumis à une instillation intra-septale de 0,5 µl de PBS (groupe PBS, n = 10) ou de 8-OH-DPAT (groupe DPAT, n = 10) à 8 µg / µl, 10 minutes avant le test de rétention.

C. Analyses statistiques

L'analyse des performances dans le protocole de mémoire de référence est similaire à celle effectuée dans l'**expérience 2** (se reporter au paragraphe **2.C. Analyses statistiques**).

D. Résultats

Protocole de mémoire de référence : 8-OH-DPAT avant le rappel

L'analyse des résultats montre qu'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT avant le rappel ne perturbe pas les performances de rappel d'informations spatiales lors d'un test de rétention.

Acquisition

Les performances d'acquisition des rats dans un protocole de mémoire de référence sont illustrées sur la **figure 29.A**. Aucune instillation n'est effectuée au cours de l'acquisition.

L'analyse des performances des rats lors de l'acquisition ne révèle aucune différence entre les deux groupes PBS et DPAT. Les ANOVAs sur les distances et les latences ne révèlent qu'un effet significatif du facteur Jour ($F_{2,36} = 10,56$ et $15,83$ respectivement, $p < 0.001$) indiquant que les rats améliorent leurs performances de façon significative entre le premier et le troisième jour d'acquisition ($p < 0,001$ pour les distances et les latences). Il n'y a pas d'effet du facteur Traitement ($F_{1,18} = 0,44$ et $0,18$ respectivement, $p > 0,5$ pour les distances et les latences) ni d'interaction entre les deux facteurs ($F_{2,36} = 0,85$ et $1,15$ respectivement, $p > 0,3$ pour les distances et les latences). Concernant les vitesses de nage, il n'y a pas d'effet du facteur Traitement ($F_{1,18} = 0,315$, $p > 0,5$). L'effet du facteur Jour est significatif et une analyse *post hoc* montre que les rats nagent significativement plus vite lors du dernier jour par rapport au premier jour d'acquisition ($p < 0,01$). L'interaction Traitement \times Jour n'est pas significative ($F_{2,36} = 0,613$, $p > 0,5$).

Thigmotaxie

L'analyse de la distance parcourue et du temps passé (%) dans la zone de thigmotaxie ne révèle pas d'effet significatif du facteur Traitement ($F_{1,18} = 0,353$, $p > 0,5$ et $F_{1,18} = 0,251$, $p > 0,6$, respectivement), ni d'ailleurs du facteur Jour ($F_{2,36} = 2,415$ et $1,889$ respectivement, $p > 0,1$) ou de l'interaction entre les deux facteurs ($F_{2,36} = 0,309$ et $0,285$ respectivement, $p > 0,7$).

**Protocole de mémoire de référence :
effets de la 8-OH-DPAT avant le rappel**

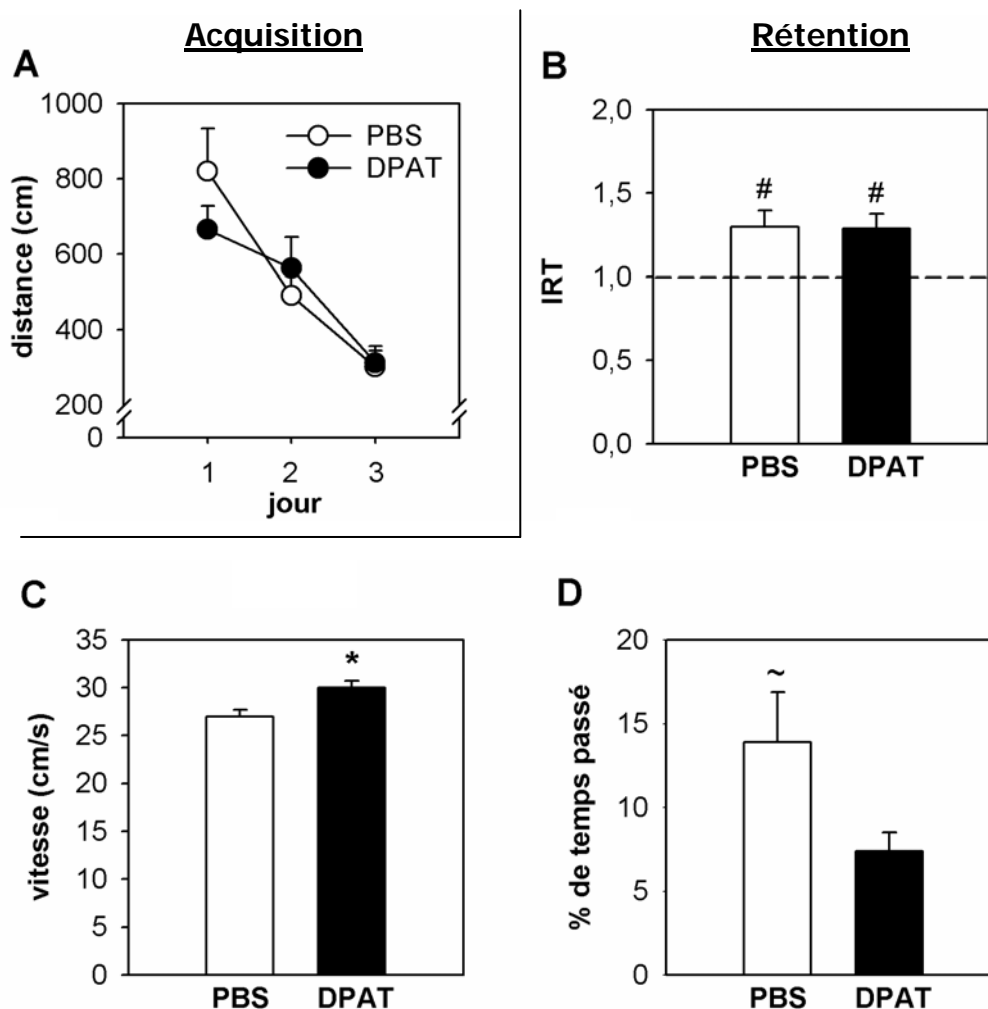


Figure 29. Effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT avant le test de rétention dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

Les rats ne sont pas instillés au cours de l'acquisition. Ils reçoivent une instillation intra-septale de PBS (0,5 μ l, groupe PBS) ou de 8-OH-DPAT (4 μ g dans 0,5 μ l, groupe DPAT) 10 minutes avant le test de rétention.

- Distances moyennes (\pm erreurs types) sur les 4 essais quotidiens au cours de l'acquisition pour les groupes PBS et DPAT.
- Moyennes (\pm erreurs types) des indices de rétention basés sur le temps (IRT) lors du test de rétention pour les groupes PBS et DPAT.
$p < 0,05$ (par rapport à 1)
- Vitesses moyennes (\pm erreurs types) lors du test de rétention pour les groupes PBS et DPAT.
* $p < 0,05$ (par rapport au groupe PBS)
- Moyennes (\pm erreurs types) des pourcentages de temps passé dans la zone de thigmotaxie pour les groupes PBS et DPAT.
~ $p = 0,059$ (par rapport au groupe DPAT)

Rétention

Les performances de rétention des rats sont illustrées sur la **figure 29**. (B, C et D).

Les comparaisons des moyennes des indices de rétention basés sur le temps (IRT) ou la distance (IRD) ne révèlent aucune différence significative entre les rats PBS et DPAT ($t_{1,18} = 0,336$, $p > 0,5$ pour les IRT et $t_{1,18} = 0,116$, $p > 0,9$). De plus, les deux groupes PBS et DPAT manifestent une préférence significative pour le quadrant *cible*, leur IRT et IRD moyen étant significativement supérieur à 1 (groupe PBS : $t_{1,9} = 2,835$, $p < 0,05$ pour les IRT et $t_{1,9} = 2,481$, $p < 0,05$ pour les IRD ; groupe DPAT : $t_{1,9} = 3,316$, $p < 0,01$ pour les IRT et $t_{1,9} = 6,678$, $p < 0,001$ pour les IRD).

L'analyse des temps passés et des distances parcourues dans les annuli *cible* et *hasard* ne révèle pas d'effet significatif du facteur Traitement ($F_{1,18} = 0,42$, $p > 0,5$ pour les temps et $F_{1,18} = 2,82$, $p > 0,1$ pour les distances). L'effet du facteur Annulus est significatif ($F_{1,18} = 24,23$, $p < 0,0001$ pour les temps et $F_{1,18} = 20,70$, $p < 0,0001$ pour les distances) et l'analyse *post hoc* révèle que tous les rats manifestent une préférence significative pour l'annulus *cible* par rapport à un annulus de taille équivalente placé au hasard dans la piscine (annulus *hasard*) ($p < 0,001$). L'interaction entre les deux facteurs n'est pas significative ($F_{1,18} = 0,27$, $p > 0,6$ pour les temps et $F_{1,18} = 0,16$, $p > 0,69$ pour les distances).

L'analyse du temps passé et de la distance parcourue dans la zone de thigmotaxie montrent un effet presque significatif du facteur Traitement ($t_{1,18} = 2,039$, $p = 0,056$ pour les % de temps passé et $t_{1,18} = 2,010$, $p = 0,059$ pour les % de distance parcourue). Cette analyse montre que les rats PBS ont tendance à s'y trouver plus souvent que les rats DPAT.

L'analyse des vitesses de nage (**figure 29.D**) montre que l'instillation intra-septale de 8-OH-DPAT avant le test de rétention induit une augmentation significative des vitesses de nage ($t_{1,18} = 2,655$, $p < 0,05$).

Résumé des résultats :

Une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT n'affecte pas le rappel d'informations spatiales acquises précédemment. En revanche une telle instillation induit une augmentation significative des vitesses de nage des rats lors du test de rétention.

3. Effets de la 8-OH-DPAT sur la consolidation à long-terme

Comme nous l'avons vu, l'instillation intra-septale de 8-OH-DPAT effectuée immédiatement après les essais d'acquisition n'affecte pas les performances d'acquisition et de rétention dans un protocole de mémoire de référence. La 8-OH-DPAT n'interfère donc pas avec les processus de consolidation à court-terme. L'objectif de cette expérience est d'examiner les effets de la 8-OH-DPAT sur les processus de consolidation à long-terme. La 8-OH-DPAT sera donc administrée dans le septum médian à différents délais après les essais d'acquisition (1h, 2h, 4h et 6h).

A. Animaux

80 rats mâles de la souche Long-Evans ayant subi l'implantation d'une canule-guide au niveau du septum médian sont utilisés.

B. Test de la piscine de Morris

Les rats sont testés dans le test de la piscine de Morris selon un protocole identique à celui utilisé pour les expériences précédentes. Ils sont d'abord soumis à deux jours de pré-entraînement avec une plate-forme visible. Ils subissent une instillation intra-septale de 0,5 μ l de PBS 10 minutes avant le premier essai du deuxième jour. Le lendemain de la fin du pré-entraînement, ces rats sont soumis à une série d'essais d'acquisition. L'acquisition se déroule sur 3 jours à raison de 4 essais consécutifs par jour. Chaque jour, les rats subissent une instillation intra-septale de 0,5 μ l de PBS ou de 8-OH-DPAT (DPAT) à 8 μ g / μ l, 1h, 2h, 4h, ou 6h après le dernier essai d'acquisition (groupe 1h-PBS, n = 11 rats ; groupe 1h-DPAT, n = 10 rats ; groupe 2h-PBS, n = 10 rats, groupe 2h-DPAT, n = 10 rats ; groupe 4h-PBS, n = 11 rats ; groupe 4h-DPAT, n = 10 rats ; groupe 6h-PBS, n = 9 rats ; groupe 6h-DPAT, n = 9 rats). Le lendemain de la fin de l'acquisition, tous les rats sont testés pour à leur capacité à se souvenir de l'emplacement de la plate-forme invisible au cours d'un test de rétention durant 60 secondes. Aucune injection n'est effectuée avant ce test de rétention.

C. Analyses statistiques

Au cours du pré-entraînement, les distances parcourues et les latences pour trouver la plate-forme, ainsi que les vitesses de nage sont soumises à une analyse de variance (ANOVA) pour mesures répétées (facteur Jour à 2 modalités : jour 1 et 2). Le second facteur considéré est le facteur Groupe (6 modalités : 1h-PBS, 1h-DPAT, 2h-PBS, 2h-DPAT, 4h-PBS, 4h-DPAT, 6h-PBS, 6h-DPAT).

En ce qui concerne l'acquisition, l'ANOVA porte sur 3 facteurs : le facteur Jour pour mesures répétées (facteur Jour à 3 modalités : jour 1, 2 et 3), le facteur Traitement (2 modalités : PBS ou DPAT) et le facteur Délai (4 modalités, 1h, 2h, 4h et 6h). Les pourcentages (%) de distance parcourue et de temps passé dans la zone de thigmotaxie sont également analysées à l'aide d'une ANOVA à 3 facteurs : le facteur Jour, le facteur Traitement et le facteur Délai. Les différences significatives entre les groupes sont recherchées à l'aide du test de comparaisons multiples de Newman-Keuls (Winer 1971).

Les variables analysées dans le test de rétention sont les indices de rétention basés sur le temps (IRT) ou la distance (IRD).

Les moyennes des indices de rétention des rats des six groupes sont comparées entre elles à l'aide d'une ANOVA à deux facteurs : le facteur Traitement et le facteur Délai. De plus, pour chacun des 6 groupes expérimentaux, les moyennes des IRD et des IRT sont comparées à 1 à l'aide d'un test t de Student.

De plus, les temps passés et les distances parcourues dans les annuli *cible* et *hasard* sont analysés à l'aide d'une ANOVA à trois facteurs : le facteur Délai, le facteur Traitement et un facteur Annulus à mesures répétées (2 modalités, annulus *cible* ou *hasard*).

Enfin, un test t de Student est utilisé pour comparer les vitesses de nage de même que les pourcentages (%) de temps passé et de distance parcourue dans la zone de thigmotaxie des rats des 6 groupes expérimentaux.

D. Résultats

Histologie

A l'issue de l'observation des coupes histologiques de cerveau effectuées au niveau du septum médian et colorées au violet de Crésyl (non illustré), 5 rats ont été écartés de l'analyse statistique des résultats. Il reste 10 rats dans le groupe 1h-PBS, 10 dans le groupe 1h-DPAT, 10 dans le groupe 2h-PBS, 8 dans le groupe 2h-DPAT, 11 dans le groupe 4h-PBS, 10 dans le groupe 4h-DPAT, 7 dans le groupe 6h-PBS, et 9 dans le groupe 6h-DPAT.

Pré-entraînement

L'analyse des distances d'accès à la plate-forme visible lors du pré-entraînement ne révèle aucune différence de performances entre les rats des 8 groupes expérimentaux (1h-PBS, 1h-DPAT, 2h-PBS, 2h-DPAT, 4h-PBS, 4h-DPAT, 6h-PBS, 6h-DPAT). Il n'y a pas d'effet du facteur Groupe ($F_{7,68} = 0,4$, $p > 0,8$). L'effet du facteur Jour est significatif ($F_{1,68} = 381,5$, $p < 0,0001$) et une analyse *post hoc* montre que les rats améliorent leur performances entre le premier et le deuxième jour de pré-entraînement ($p < 0,001$). L'analyse des latences aboutit à des conclusions similaires. L'interaction Groupe \times Jour n'est pas significative ($F_{7,68} = 1,80$, $p > 0,1$ pour les distances et $F_{7,68} = 1,4$, $p > 0,2$ pour les latences). L'analyse des vitesses de nage montre un effet significatif du facteur Jour ($F_{1,68} = 414,8$, $p < 0,0001$) révélant que les rats nagent plus vite le deuxième jour par rapport au premier. Il n'y a pas d'effet du facteur Groupe ($F_{7,68} = 0,8$, $p > 0,6$) ni d'interaction Groupe \times Jour ($F_{7,68} = 1,4$, $p > 0,2$).

Protocole de mémoire de référence : 8-OH-DPAT administrée 1h, 2h, 4h ou 6h après l'acquisition

Acquisition

Les performances d'acquisition des rats sont illustrées sur la **figure 30**..

**Protocole de mémoire de référence :
effets de la 8-OH-DPAT sur la consolidation à long-terme**

Acquisition

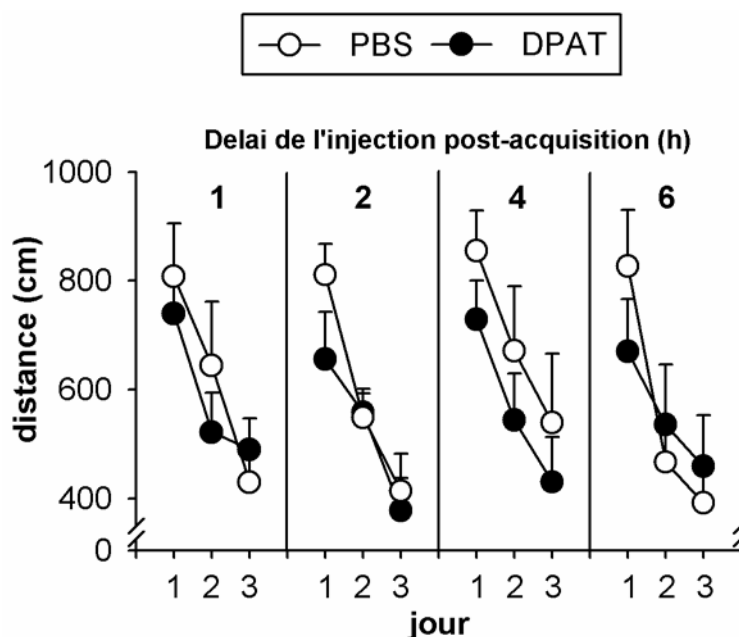


Figure 30. Effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT à 1h, 2h, 4h ou 6h après l'acquisition dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

Distance moyennes (\pm erreurs types) sur les 4 essais quotidiens au cours des jours d'acquisition pour des rats ayant reçus une instillation intra-septale de PBS (0,5 μ l, groupe PBS) ou de 8-OH-DPAT (4 μ g dans 0,5 μ l, groupe DPAT) 1h, 2h, 4h ou 6h après le dernier essai d'acquisition.

Leur analyse ne révèle aucune différence entre les rats des 8 groupes expérimentaux. Les ANOVAs sur les distances et les latences ne révèlent ni aucun effet du facteur Délai ($F_{3,68} = 0,47$, $p > 0,7$ et $F_{3,68} = 0,952$, $p > 0,9$, respectivement) ni du facteur Traitement ($F_{1,68} = 1,33$, $p > 0,2$ et $F_{1,68} = 0,904$, $p > 0,9$, respectivement). L'effet du facteur Jour est significatif lorsque les distances sont considérées ($F_{2,136} = 52,63$, $p < 0,0001$) et proche de la significativité pour les latences ($F_{2,136} = 2,94$, $p = 0,056$). L'analyse *post hoc* montre que les rats améliorent leurs performances de façon significative entre le premier et le troisième jour d'acquisition ($p < 0,001$ pour les distances et $p < 0,05$ pour les latences). Les interactions Délai \times Traitement ($F_{3,68} = 0,23$, $p > 0,1$ $F_{3,68} = 0,72$, $p > 0,5$, respectivement), Jour \times Délai ($F_{6,136} = 0,17$, $p > 0,1$ et $F_{6,136} = 0,61$, $p > 0,5$, respectivement) et Jour \times Traitement ($F_{2,136} = 1,95$, $p > 0,1$ $F_{2,136} = 0,27$, $p > 0,5$) ne sont pas significatives. Enfin, l'interaction entre les trois

facteurs n'est pas significative ($F_{6,136} = 0,72$, $p > 0,6$ pour les distances et $F_{6,136} = 0,77$, $p > 0,5$ pour les latences).

L'analyse des vitesses de nage ne montre aucun effet du facteur Délai ($F_{3,68} = 0,059$, $p > 0,9$), ni du facteur Traitement ($F_{1,68} = 0,054$, $p > 0,8$) et l'interaction entre ces deux facteurs n'est pas significative ($F_{3,68} = 0,557$, $p > 0,6$). L'effet du facteur Jour est proche de la significativité ($F_{2,136} = 2,861$, $p = 0,061$) et l'analyse *post hoc* montre que les rats ont tendance à nager significativement moins vite le deuxième jour par rapport au premier et au dernier jour de test ($p = 0,064$ et $p = 0,067$, respectivement). Les interactions Jour \times Délai, Jour \times Traitement et Jour \times Délai \times Traitement ne sont pas significatives ($F_{6,136} = 0,616$, $p > 0,7$; $F_{2,136} = 0,175$, $p > 0,8$; $F_{6,136} = 0,175$, $p > 0,8$).

Thigmotaxie

L'analyse de la distance parcourue dans la zone de thigmotaxie (%) ne révèlent aucun effet du facteur Délai ($F_{3,68} = 0,40$, $p > 0,7$) ni du facteur Traitement $F_{1,68} = 0,17$, $p > 0,6$, et l'interaction entre ces deux facteurs n'est pas non plus significative ($F_{3,68} = 0,74$, $p > 0,5$). Par contre, l'effet du facteur Jour est significatif ($F_{1,36} = 15,53$, $p < 0,0001$) : le % de distance parcourue dans la zone de thigmotaxie diminue significativement entre le premier et le dernier jour d'acquisition ($p < 0,0001$). Les interactions Jour \times Délai et Jour \times Traitement, de même que la triple interaction, ne sont pas significatives ($F_{6,136} = 0,45$, $p > 0,8$; $F_{2,136} = 0,49$, $p > 0,6$; $F_{6,136} = 1,94$, $p > 0,08$ respectivement). L'analyse des % de temps passé dans la zone de thigmotaxie montre des effets identiques.

Rétention

Les performances de rétention des rats subissant une instillation de PBS ou de 8-OH-DPAT e1h, 2h, 4h ou 6h après l'acquisition sont illustrées sur la **figure 31**. (A et B). Aucune instillation n'est effectuée avant le test de rétention.

**Protocole de mémoire de référence :
effets de la 8-OH-DPAT sur la consolidation à long-terme**

Rétention

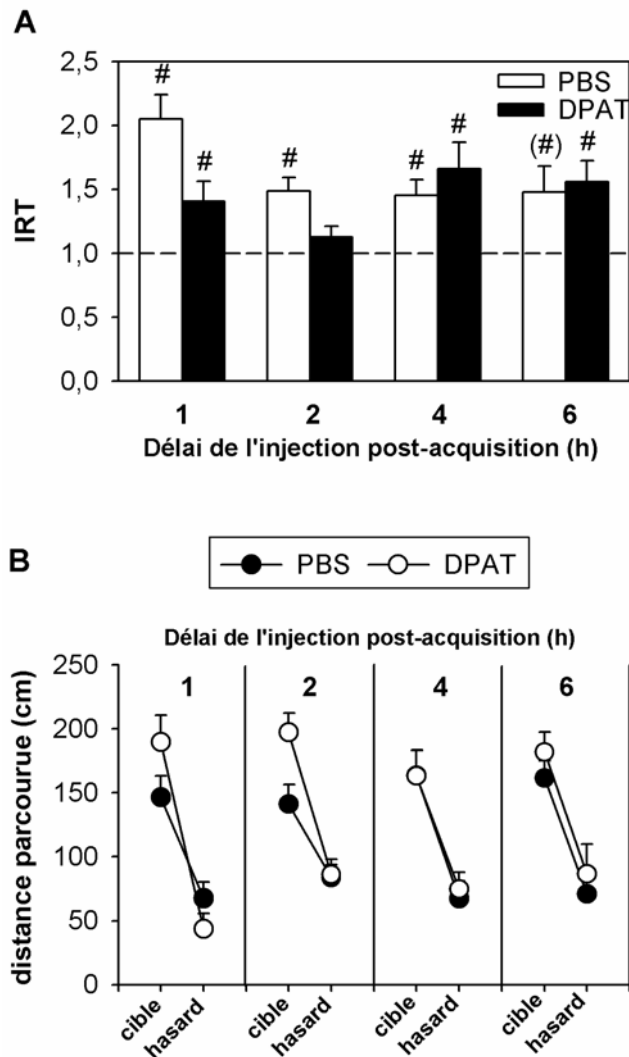


Figure 31. Effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT à 1h, 2h, 4h ou 6h après l'acquisition lors du test de rétention dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

Les rats ont reçus au cours de l'acquisition, une instillation intra-septale de PBS (0,5 μ l, groupe PBS) ou de 8-OH-DPAT (4 μ g dans 0,5 μ l, groupe DPAT) 1h, 2h, 4h ou 6h après le dernier essai d'acquisition. Les rats ne reçoivent aucune instillation intra-septale préalablement au test de rétention.

- A. Moyennes (\pm erreurs types) des indices de rétention basés sur le temps (IRT) lors du test de rétention.
$p < 0,05$ (par rapport à 1)
(#) $p = 0,055$ (par rapport à 1)
- B. Moyennes (\pm erreurs types) des temps passés dans les annulus *cible* et *hasard*. L'annulus *cible* correspond à la zone de la piscine qui contenait précédemment la plate forme et l'annulus *hasard* correspond à une zone de taille équivalente placé au hasard dans la piscine.

Lors de ce test, les ANOVAs des indices de rétention basés sur le temps (IRT) ou la distance (IRD) montrent un effet proche de la significativité du facteur Délai ($F_{3,68} = 2,296$, $p = 0,08$ pour les IRT et $F_{3,36} = 2,54$, $p = 0,064$ pour les IRD). Une analyse *post hoc* montre que les IRD des rats injectés 1h après l'acquisition sont significativement supérieurs aux IRD des rats injectés 2 heures après l'acquisition ($p < 0,05$). Concernant les IRT, la différence entre les rats injectés 1h après et ceux injectés 2h après l'acquisition est proche de la significativité ($p = 0,06$). L'effet du facteur Traitement n'est pas significatif ($F_{1,68} = 2,367$, $p > 0,1$ pour les IRT et $F_{1,68} = 1,58$, $p > 0,2$ pour les IRD), mais l'interaction Délai \times Traitement l'est ($F_{1,68} = 3,12$, $p < 0,05$ pour les IRT et $F_{1,68} = 3,36$, $p < 0,05$ pour les IRD). Que ce soit pour les IRT ou les IRD, l'analyse *post hoc* ne permet pas de détecter de différences significatives permettant d'expliquer cette double interaction. Les comparaisons des moyennes des indices de rétention à 1 montrent que dans tous les groupes PBS, qu'ils soient injectés 1h, 2h ou 4h après l'acquisition, on trouve une préférence significative pour le quadrant *cible* (1h-PBS : $t_{1,10} = 5,43$, $p < 0,001$ pour les IRT et : $t_{1,10} = 6,07$, $p < 0,001$ pour les IRD ; 2h-PBS : $t_{1,9} = 4,60$, $p < 0,01$ pour les IRT et $t_{1,9} = 4,73$, $p < 0,01$ pour les IRD ; 4h-PBS : $t_{1,10} = 3,61$, $p < 0,01$ pour les IRT et $t_{1,10} = 3,41$, $p < 0,01$ pour les IRD). Pour le groupe 6h-PBS, les indices de rétention moyens tendent à différer significativement de 1 ($t_{1,10} = 2,38$, $p = 0,055$ pour les IRT et 6h-PBS : $t_{1,10} = 2,35$, $p = 0,057$ pour les IRD). Pour les groupes injectés avec de la 8-OH-DPAT, les indices de rétention moyens sont significativement différents de 1 lorsque l'injection a lieu 1h, 4h ou 6h après l'acquisition, mais non lorsqu'elle a lieu 2h après la fin de l'acquisition (1h-DPAT : $t_{1,9} = 2,56$, $p < 0,05$ pour les IRT et $t_{1,9} = 2,45$, $p < 0,05$ pour les IRD ; 2h-DPAT : $t_{1,7} = 1,51$, $p > 0,1$ pour les IRT et $t_{1,7} = 1,12$, $p > 0,1$ pour les IRD ; 4-DPAT : $t_{1,9} = 3,24$, $p < 0,05$ pour les IRT et $t_{1,9} = 3,21$, $p < 0,05$ pour les IRD ; 6h-DPAT : $t_{1,8} = 3,32$, $p < 0,05$ pour les IRT et $t_{1,8} = 3,45$, $p < 0,01$ pour les IRD).

L'analyse des temps passés dans les annuli *cible* et *hasard* ne révèle qu'un effet du facteur Annulus ($F_{1,67} = 112,0$, $p < 0,0001$) : les rats passent plus de temps dans l'annulus *cible* par rapport à l'annulus *hasard* ($p < 0,001$). L'effet du facteur Délai n'est pas significatif ($F_{3,67} = 0,3$, $p > 0,8$) de même que l'effet du facteur Traitement ($F_{1,67} = 2,8$, $p > 0,09$). Il n'y a pas d'interaction Délai \times Traitement ($F_{3,67} = 0,7$, $p > 0,5$). Les interactions Annulus \times Délai, Annulus \times Traitement et Annulus \times Délai \times Traitement ne sont pas significatives ($F_{3,67} = 0,3$, $p > 0,7$; $F_{1,67} = 3,1$, $p > 0,08$; $F_{3,67} = 1,6$, $p >$

0,2). Un test *post hoc* effectué sur la triple interaction révèle cependant que tous les groupes ont une préférence significative pour l'annulus *cible* par rapport à l'annulus *hasard* ($p < 0,01$), sauf les groupes 1h-DPAT et 2h-DPAT. Néanmoins, en ce qui concerne le temps passé dans l'annulus *cible*, il n'y a pas de différence entre les rats 1h-PBS et les rats 1h-DPAT, ni entre les rats 2h-PBS et les rats 2h-DPAT.

L'analyse des distances parcourues dans les annuli *cible* et *hasard* révèle un effet significatif du facteur Traitement ($F_{1,67} = 4,6$, $p < 0,05$) et du facteur Annulus ($F_{1,67} = 111,2$, $p < 0,0001$). L'analyse *post hoc* montre que les rats PBS parcourent des distances significativement plus longues dans les annuli que les rats DPAT ($p < 0,05$) et que tous les rats ont une préférence significative pour l'annulus *cible* ($p < 0,001$). L'effet du facteur Délai n'est pas significatif ($F_{3,67} = 1,0$, $p > 0,3$), et il en va de même pour l'interaction entre les facteurs Délai et Traitement ($F_{1,67} = 0,7$, $p > 0,5$). Les interactions Annulus \times Délai, Annulus \times Traitement et Annulus \times Délai \times Traitement ne sont pas significatives ($F_{3,67} = 0,5$, $p > 0,7$; $F_{1,67} = 2,7$, $p > 0,1$; $F_{3,67} = 1,1$, $p > 0,3$). Un test *post hoc* effectué sur la triple interaction révèle que tous les groupes ont une préférence significative pour l'annulus *cible* par rapport à l'annulus *hasard* ($p < 0,01$), à l'exception toutefois du groupe 2h-DPAT. Néanmoins, en ce qui concerne le temps passé dans l'annulus *cible*, il n'y a pas de différence entre les rats 2h-PBS et les rats 2h-DPAT.

L'analyse des % de temps passé et de distance parcourue dans la zone de thigmotaxie ne montre aucun effet du Délai ($F_{3,67} = 0,87$ et $0,9$ respectivement, $p > 0,4$), ni effet du Traitement ($F_{1,67} = 0,8$ et $0,7$, respectivement, $p > 0,3$) ni de l'interaction entre ces 2 facteurs ($F_{3,67} = 0,14$ et $0,13$, respectivement, $p > 0,9$).

L'analyse des vitesses de nage au cours du test de rétention ne montre aucun effet significatif, que ce soit du facteur Délai ($F_{3,67} = 0,74$, $p > 0,5$), du facteur Traitement ($F_{1,67} = 0,46$, $p > 0,5$) ou de l'interaction entre ces deux facteurs ($F_{3,67} = 2,118$, $p > 0,1$).

Résumé des résultats :

Une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT effectuée 1h, 4h ou 6h après le dernier essai d'acquisition ne perturbe pas les performances d'acquisition des rats dans la piscine de Morris. En revanche, l'instillation intra-septale de 8-OH-DPAT effectuée 2h après l'acquisition induit un déficit lors du test de rétention : ces rats ne présentent pas de préférence significative pour le quadrant *cible* ou pour la zone où se trouvait la plate-forme lors de l'acquisition (annulus *cible*). Une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT effectuée 1h après l'acquisition induit également un léger déficit dans le test de rétention : ces rats ne présentent pas de préférence significative pour l'annulus *cible*. Les instillations pos-acquisition de 8-OH-DPAT, quel que soit le délai, n'ont d'effet ni sur les vitesses de nage, ni sur la thigmotaxie des rats, aussi bien lors de l'acquisition que lors du test de rétention.

Conclusion générale de l'expérience 3 :

Les résultats des deux expériences précédentes ont montré qu'une instillation de 8-OH-DPAT dans le septum médian altérait les performances d'acquisition et de rétention des rats lorsqu'elle était effectuée 10 minutes avant l'acquisition. Lorsque l'instillation est effectuée après le dernier essai d'acquisition, la 8-OH-DPAT perturbe la rétention de la position de la plate-forme à condition d'être administrée 1h ou 2h après le dernier essai d'acquisition. En revanche, la 8-OH-DPAT n'a aucun effet sur le rappel d'informations spatiales apprises précédemment. Ces résultats suggèrent que l'activation des récepteurs 5-HT_{1A}/5-HT₇ perturbe l'encodage, mais aussi la consolidation des informations spatiales à condition qu'elle intervienne dans une fenêtre temporelle de 1 à 4 h après l'acquisition.

Expérience 4

Implication des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT₇ dans les effets de la 8-OH-DPAT

La 8-OH-DPAT présente une affinité importante pour les récepteurs 5-HT_{1A} et une affinité moindre pour les récepteurs 5-HT₇. De ce fait, il nous a paru fondamental de déterminer lequel de ces deux types de récepteurs était impliqué dans les effets rapportés précédemment. Pour ce faire, nous avons choisi d'évaluer les effets d'un pré-traitement au WAY-100635, un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1A}, ou au SB-269970, un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT₇, sur les effets de l'instillation intra-septale de 8-OH-DPAT. Dans une première expérience, le WAY-100635 est administré par voie intra-péritonéale 20 minutes avant une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT. Ces deux traitements interviennent avant chaque séance d'acquisition. Dans une deuxième expérience, le WAY 100635 est administré directement dans le septum médian, 10 minutes avant l'instillation de 8-OH-DPAT. Dans une troisième expérience, c'est une instillation intra-septale de SB-269970 qui est effectuée 10 minutes avant l'instillation de 8-OH-DPAT.

1. Administration systémique de WAY-100635

A. Animaux

54 rats mâles de la souche Long-Evans sont utilisés.

B. Test de la piscine de Morris

Les rats sont testés dans le test de la piscine de Morris selon le même protocole que celui décrit au paragraphe **1.B.**

Après le pré-entraînement avec la plate-forme visible, les rats subissent une première injection intra-péritonéale (i.p.) de NaCl ou de WAY 100635 à 0,1 mg/kg 30 minutes avant le premier essai de chaque séance quotidienne d'acquisition. Cette première injection est suivie, 20 minutes plus tard (soit 10 minutes avant le premier essai d'acquisition), d'une injection intra-septale de PBS ou de 8-OH-DPAT à 8 μ g / μ l (groupe NaCl-PBS, n = 14 rats ; groupe NaCl-DPAT, n = 13 rats ; groupe WAY-PBS, n = 14 rats ; groupe WAY-DPAT, n = 13 rats). Le quatrième jour, tous les rats sont testés quant à leur capacité à se souvenir de l'emplacement de la plate-forme invisible au cours d'un test de rétention de 60 secondes. Aucune injection n'est effectuée avant ce test de rétention.

C. Analyses statistiques

Les analyses sont réalisées selon la même approche que dans les expériences précédentes.

Les variables analysées dans le test de rétention sont les indices de rétention basés sur le temps (IRT) ou la distance (IRD). Pour le calcul de ces deux indices, se reporter au paragraphe **1.C. Analyses statistiques de l'expérience 2.**

D. Résultats

Histologie

A l'issue de l'analyse histologique, les performances de 6 rats ont été écartées des résultats en raison d'une mauvaise implantation de leurs canules-guides. Aucune différence au niveau de l'organisation tissulaire du septum médian ou au niveau de l'activité de l'AChE hippocampique ou septale n'est détectée entre les 4 groupes expérimentaux (non illustré). A l'issue de l'analyse histologique il reste donc 13 rats

dans le groupe NaCl-PBS, 12 rats dans le groupe NaCl-DPAT, 12 rats dans le groupe WAY-PBS et 11 rats dans le groupe WAY-DPAT.

Pré-entraînement

Les ANOVAs sur les distances parcourues et les latences pour trouver la plate-forme visible lors du pré-entraînement ne montrent qu'un effet du facteur Jour ($F_{1,30} = 88,68$, $p < 0,0001$ et $F_{1,30} = 151,4$, $p < 0,0001$), qui est dû à une amélioration significative des performances entre le premier et le deuxième jour chez tous les rats ($p < 0,001$ pour les distances et les temps). Il n'y a pas d'effet du facteur Groupe ($F_{3,30} = 1,22$, $p > 0,3$ pour les distances et $F_{3,30} = 1,5$, $p > 0,2$ pour les temps). De même, l'interaction Groupe \times Jour n'est pas significative ($F_{3,30} = 1,20$, $p > 0,3$ pour les distances et $F_{3,30} = 1,3$, $p > 0,3$ pour les temps). L'analyse des vitesses de nage révèle uniquement un effet du facteur Jour ($F_{1,30} = 168,9$, $p < 0,0001$) : les rats nagent significativement plus vite le deuxième jour par rapport au premier jour de test ($p < 0,0001$). Il n'y a pas d'effet du facteur Groupe ($F_{3,30} = 1,8$, $p > 0,3$), ni d'interaction significative entre les deux facteurs ($F_{3,30} = 1,9$, $p > 0,1$).

Protocole de mémoire de référence :

L'analyse des performances d'acquisition montre que le WAY-100635, administré en intra-péritonéale, antagonise les déficits d'acquisition et de rétention induits par une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT.

Acquisition

Les performances d'acquisition des rats sont illustrées sur la **figure 32**. L'ANOVA des distances d'accès à la plate-forme montre un effet significatif du facteur DPAT ($F_{1,44} = 15,40$, $p < 0,0001$), qui s'explique par des distances parcourues significativement supérieures chez les rats DPAT par rapport aux rats PBS ($p < 0,001$). L'effet du facteur Jour est significatif ($F_{2,88} = 20,78$, $p < 0,0001$) : les rats améliorent leurs performances de façon significative entre le premier et le dernier jour d'acquisition ($p < 0,001$). L'ANOVA ne révèle pas d'effet du facteur WAY ($F_{1,44} = 0,56$, $p > 0,4$), et l'interaction WAY \times DPAT n'est pas significative ($F_{1,44} = 0,69$, $p > 0,4$). De même, les interactions Jour \times WAY et Jour \times DPAT ne sont pas significatives ($F_{2,88} = 0,76$, $p > 0,4$; $F_{2,88} = 0,99$, $p > 0,3$, respectivement). En revanche, la triple interaction Jour \times WAY \times DPAT

est significative ($F_{2,88} = 3,88$, $p < 0,05$). Une analyse *post hoc* sur cette interaction montre que, parmi les rats ayant été injectés 30 minutes avant l'acquisition avec du NaCl, seuls les rats PBS présentent une amélioration significative de leurs performances au cours des trois jours d'acquisition ($p < 0,001$). Les rats NaCl-DPAT ne présentent aucune amélioration de leurs performances au cours de l'acquisition. Cependant, chez les rats ayant été traités avec du WAY-100635 (0,1 mg/kg), les deux groupes PBS et DPAT présentent une amélioration significative de leurs performances entre le premier et le troisième jour d'acquisition ($p < 0,05$ et $p < 0,001$ respectivement).

L'analyse des latences conduit à des conclusions strictement similaires.

L'analyse des vitesses ne montre qu'un effet du facteur DPAT ($F_{1,44} = 17,63$, $p < 0,0001$) caractérisé par des vitesses de nage significativement plus élevées pour les rats DPAT par rapport aux rats PBS ($p < 0,001$). L'effet du facteur WAY n'est pas significatif ($F_{1,44} = 3,37$, $p > 0,08$) ni celui du facteur Jour ($F_{2,88} = 1,47$, $p > 0,2$). Les interactions WAY \times DPAT, Jour \times WAY et Jour \times DPAT ne sont pas significatives ($F_{1,44} = 2,45$, $p > 0,1$; $F_{2,88} = 0,60$, $p > 0,5$; $F_{2,88} = 2,31$, $p > 0,1$, respectivement). Enfin, la triple interaction n'est pas significative ($F_{2,88} = 0,60$, $p > 0,5$). En raison de la différence observée sur le graphique entre les rats NaCl-PBS et NaCl-DPAT d'une part, et entre les rats WAY-PBS et WAY-DPAT d'autre part, une analyse *post hoc* a été effectuée sur la triple interaction. Celle-ci révèle que les rats WAY-DPAT nagent significativement plus vite que les rats WAY-PBS lors du deuxième et du troisième jour d'acquisition ($p < 0,05$ et $p < 0,01$ respectivement), alors qu'il n'y a pas de différence significative entre les vitesses de nage des rats NaCl-PBS et des rats NaCl-DPAT.

Thigmotaxie

L'analyse de la distance parcourue dans la zone de thigmotaxie (%) ne montre pas d'effet du facteur WAY ($F_{1,44} = 0,657$, $p > 0,4$), ni d'effet du facteur traitement ($F_{1,44} = 2,677$, $p > 0,1$), ni même d'interaction significative entre ces deux facteurs ($F_{1,44} = 0,075$, $p > 0,7$). Il n'y a pas non plus d'effet significatif du facteur Jour ($F_{2,88} = 0,185$, $p > 0,8$). Par contre, l'interaction Jour \times WAY est significative ($F_{2,88} = 4,007$, $p < 0,05$), mais l'analyse *post hoc* sur cette interaction ne révèle aucun contraste significatif entre les différentes modalités. Enfin, les interactions Jour \times Traitement et Jour \times WAY \times Traitement ne sont pas significatives ($F_{2,88} = 2,359$, $p > 0,1$ et $F_{2,88} = 2,620$, $p > 0,08$).

respectivement). L'analyse du temps passé dans la zone de thigmotaxie aboutit à des conclusions similaires.

**Protocole de mémoire de référence :
effets du WAY-100635 sur les déficits induits par la 8-OH-DPAT**

Acquisition

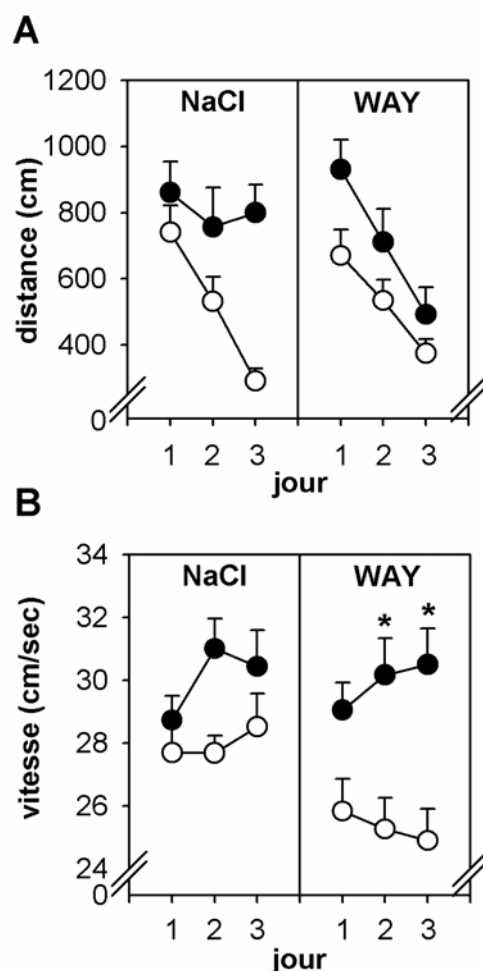


Figure 32. Effets d'une injection intra-péritonéale de WAY-100635 sur les effets induits par la 8-OH-DPAT durant l'acquisition dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

Les rats ont été soumis 30 minutes avant le premier essai d'acquisition à une injection i.p. de NaCl ou de WAY-100635 (WAY) à 0,1 mg / kg suivie 20 minutes plus tard par une instillation intra-septale de PBS (0,5 µl, groupe PBS) ou de 8-OH-DPAT (4 µg dans 0,5µl, groupe DPAT).

- A. Distances moyennes (\pm erreurs types) sur les 4 essais quotidiens au cours des 3 jours d'acquisition.
- B. Vitesses moyennes (\pm erreurs types) sur les 4 essais quotidiens au cours des 3 jours d'acquisition.

* $p < 0,05$ (par rapport au groupe WAY-PBS)

**Protocole de mémoire de référence :
effets du WAY-100635 sur les déficits induits par la 8-OH-DPAT**

Rétention

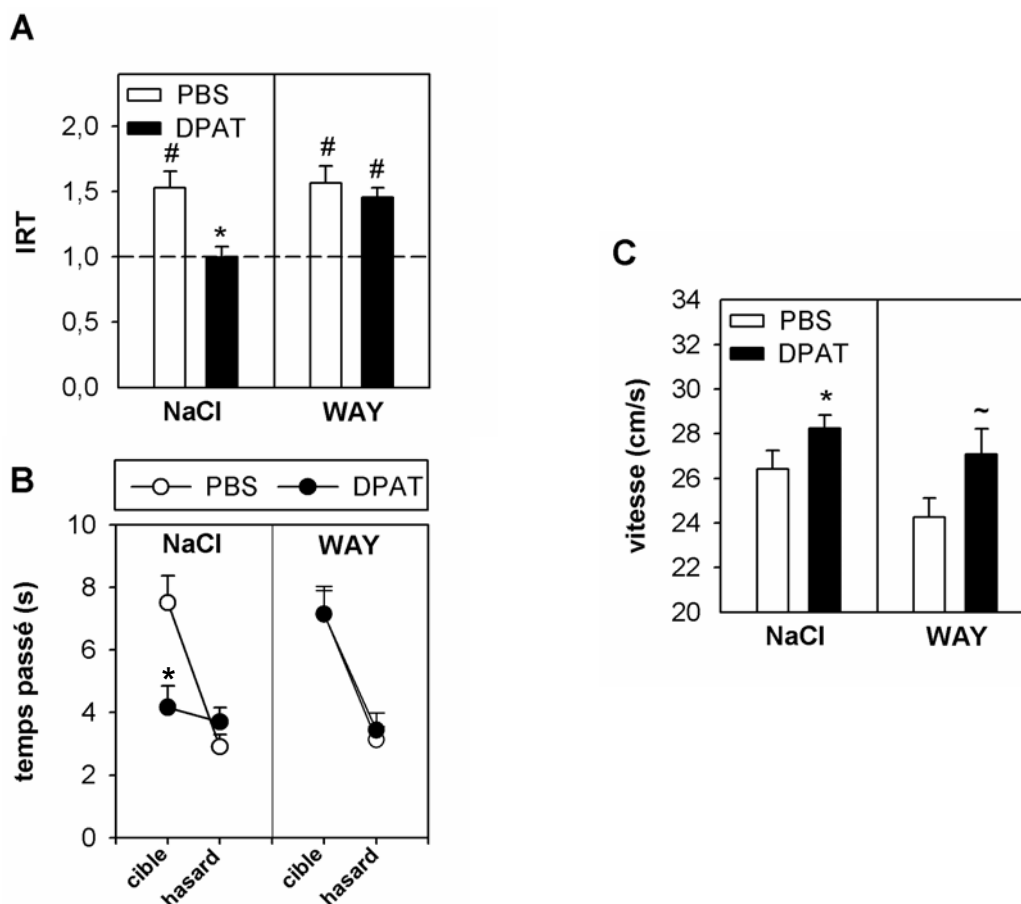


Figure 33. Effets d'une injection intra-péritonéale de WAY-100635 sur les effets induits par la 8-OH-DPAT lors du test de rétention dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

Les rats ont été soumis 30 minutes avant le premier essai d'acquisition à une injection i.p. de NaCl de WAY-100635 (WAY) à 0,1 mg / kg suivie 20 minutes plus tard par une instillation intra-septale de PBS (0,5 μ l, groupe PBS) ou de 8-OH-DPAT (4 μ g dans 0,5 μ l, groupe DPAT). Aucun composé n'est administré lors du test de rétention

- A. Moyennes (\pm erreurs types) des indices de rétention basés sur le temps (IRT) lors du test de rétention.
$p < 0,05$ (par rapport à 1)
* $p < 0,05$ (par rapport aux groupex NaCl-PBS, WAY-PBS et WAY-DPAT)
- B. Moyennes (\pm erreurs types) des temps passés dans les annuli *cible* et *hasard*. L'annulus *cible* correspond à la zone de la piscine qui contenait précédemment la plate forme et l'annulus *hasard* correspond à une zone de taille équivalente placé au hasard dans la piscine.
* $p < 0,05$ (par rapport aux groupes NaCl-PBS, WAY-PBS et WAY-DPAT)
- C. Vitesses moyennes (\pm erreurs types) lors du test de rétention.
* $p < 0,05$ (par rapport au groupe WAY-PBS)
~ $p = 0,063$ (par rapport au groupe WAY-PBS)

Rétention

Les performances des rats lors du test de rétention sont illustrées sur la **figure 33**. Lors de ce test, les ANOVAs sur les indices de rétention basés sur le temps (IRT) ou la distance (IRD) montrent un effet significatif du facteur WAY ($F_{1,44} = 5,165$, $p < 0,05$ pour les IRT et $F_{1,44} = 4,279$, $p < 0,05$ pour les IRD) et du facteur DPAT ($F_{1,44} = 8,564$, $p < 0,01$ pour les IRT et $F_{1,44} = 6,613$, $p < 0,05$ pour les IRD). Les interactions entre ces deux facteurs sont proches du seuil de significativité ($F_{1,44} = 3,710$, $p = 0,061$ pour les IRT et $F_{1,44} = 3,112$, $p = 0,085$ pour les IRD). Les comparaisons *post hoc* montrent que les rats NaCl-DPAT ont des performances significativement déficitaires dans le test de rétention: leurs indices de rétention sont moins élevés que ceux des rats NaCl-PBS ($p < 0,05$ pour les IRT et les IRD). En revanche, les rats WAY-DPAT ont des performances similaires aux rats WAY-PBS. De plus, les rats NaCl-DPAT ont également des performances significativement déficitaires par rapport aux rats WAY-PBS et WAY-DPAT ($p < 0,01$ pour les IRT et les IRD). Enfin, les indices de rétention sont significativement différent de 1 chez les rats NaCl-PBS ($t_{1,12} = 4.072$, $p < 0.01$ pour les IRT et $t_{1,12} = 4.227$, $p < 0.01$ pour les IRD), chez les rats WAY-PBS ($t_{1,11} = 4.315$, $p < 0.01$ pour les IRT et $t_{1,11} = 3.791$, $p < 0.01$ pour les IRD) et chez les rats WAY-DPAT ($t_{1,10} = 6,362$, $p < 0.001$ pour les IRT et $t_{1,10} = 4.728$, $p < 0.001$ pour les IRD). Seuls les rats NaCl-DPAT ne manifestent pas de préférence significative pour le quadrant *cible*: leurs indices de rétention ne sont pas significativement différents de 1 ($t_{1,12} = 0.030$, $p > 0.9$ pour les IRT et $t_{1,12} = 0.275$, $p > 0.7$ pour les IRD).

L'analyse des distances parcourues et des temps passés dans les annuli *cible* et *hasard* montre un effet significatif du facteur Annulus ($F_{1,44} = 53,46$, $p < 0,0001$ pour les distances et $F_{1,44} = 64,22$, $p < 0,0001$ pour les temps), qu'on peut expliquer par une préférence significative pour l'annulus *cible* par rapport à l'annulus *hasard* chez l'ensemble des rats ($p < 0,001$ pour les distances et les temps). Il n'y a pas d'effet du facteur WAY ($F_{1,44} = 0,49$, $p > 0,4$ pour les distances et $F_{1,44} = 0,01$, $p > 0,9$ pour les temps) et du facteur DPAT ($F_{1,44} = 0,00$, $p > 0,9$ pour les distances et $F_{1,44} = 1,57$, $p > 0,2$ pour les temps), ni d'interaction entre ces deux facteurs ($F_{1,44} = 2,75$, $p > 0,1$ pour les distances et $F_{1,44} = 2,51$, $p > 0,1$ pour les temps). L'interaction Annulus \times WAY n'est pas significative ($F_{1,44} = 1,87$, $p > 0,1$ pour les distances et $F_{1,44} = 1,94$, $p > 0,1$ pour les temps), mais on relève une interaction significative entre le facteur Annulus et le facteur DPAT ($F_{1,44} = 4,35$, $p < 0,05$ pour les distances et $F_{1,44} = 5,41$, p

< 0,05 pour les temps). La triple interaction est significative ($F_{1,44} = 5,38$, $p < 0,05$) lorsque les distances sont analysées et à la limite de la significativité ($F_{1,44} = 4,02$, $p = 0,051$) lorsque les temps sont analysés. L'analyse *post hoc* montre que les rats des groupes NaCl-PBS, WAY-PBS et WAY-DPAT manifestent une préférence significative pour l'annulus *cible* par rapport à l'annulus *hasard* ($p < 0,01$ pour les distances et les temps), ce qui n'est pas le cas des rats du groupe NaCl-DPAT. De plus, les rats NaCl-DPAT passent significativement moins de temps dans l'annulus *cible* que les rats NaCl-PBS, WAY-PBS et WAY-DPAT ($p < 0,05$ pour les distances et $p < 0,01$ pour les temps). L'analyse du temps passé et de la distance parcourue dans la zone de thigmotaxie (%) ne révèle aucun effet, ni du facteur WAY ($F_{1,44} = 0,016$, $p > 0,8$ et $F_{1,44} = 0,11$, $p > 0,7$, respectivement), ni du facteur Traitement ($F_{1,44} = 1,540$, $p > 0,2$ et $F_{1,44} = 1,138$, $p > 0,2$, respectivement), ni de l'interaction entre ces deux facteurs ($F_{1,44} = 1,380$, $p > 0,2$ et $F_{1,44} = 1,063$, $p > 0,3$, respectivement).

L'analyse des vitesses de nage révèle uniquement un effet du facteur Traitement ($F_{1,44} = 7,31$, $p < 0,05$) caractérisé par des vitesses de nage significativement plus élevées chez les rats DPAT par rapport aux rats PBS ($p < 0,05$). L'effet du facteur WAY atteint presque le seuil de significativité ($F_{1,44} = 3,792$, $p = 0,058$) : les rats NaCl ont tendance à nager significativement plus vite lors du test de rétention que les rats WAY ($p = 0,054$). L'interaction entre les facteurs WAY et Traitement n'est en revanche pas significative ($F_{1,44} = 0,34$, $p > 0,5$). Une analyse *post hoc* indique que la différence entre les rats WAY-PBS et les rats WAY-DPAT est proche du seuil de significativité ($p = 0,063$) : les rats WAY-DPAT ont tendance à nager plus vite que les rats WAY-PBS. En revanche, il n'y a pas de différence entre les vitesses de nage des rats NaCl-PBS et celles des rats NaCl-DPAT. La seule différence significative détectée se situe entre les rats NaCl-DPAT et les rats WAY-PBS, les premiers nageant significativement plus vite que les derniers ($p < 0,05$).

Résumé des résultats :

Nos résultats montrent qu'une administration intra-péritonéale de WAY-100635 antagonise les effets de la 8-OH-DPAT sur l'acquisition et la rétention ultérieure de la tâche. En revanche, le WAY-100635 n'a pas d'effet sur l'augmentation de la vitesse de nage induite pas la 8-OH-DPAT.

2. Administration intra-septale de WAY-100635

Dans l'expérience précédente, nous avons administré le WAY-100635 par voie intrapéritonéale. De ce fait, le WAY-100635 peut agir sur tous les récepteurs 5-HT_{1A} de l'organisme, ce qui ne nous permet pas de conclure quant à l'éventuelle spécificité septale de l'antagoniste. Par conséquent, il nous a semblé nécessaire de refaire cette expérience, mais en instillant le WAY-100635 directement dans le septum médian.

A. Animaux

42 rats mâles de la souche Long-Evans munis d'une canule-guide sont utilisés.

B. Test de la piscine de Morris

Le protocole de test est identique à celui utilisé dans les expériences précédentes.

C. Analyses statistiques

Les analyses statistiques sont strictement similaires à celles de l'expérience précédente (voir le paragraphe 1.C. **Analyses statistiques de l'expérience 4**).

D. Résultats

Histologie

A l'issue de l'analyse histologique 4 rats ont été écartés des analyses statistiques en raison d'une mauvaise implantation de leur canule-guide. Aucune différence au niveau de l'organisation tissulaire du septum médian ni niveau de l'activité de l'ACHé hippocampique ou septale n'est détectée entre les 4 groupes expérimentaux (non illustré). A l'issue de l'analyse histologique, il reste 9 rats dans le groupe PBS-PBS, 9

rats dans le groupe PBS-DPAT, 11 rats dans le groupe WAY-PBS et 9 rats dans le groupe WAY-DPAT.

Pré-entraînement

Les ANOVAs ne montrent qu'un effet significatif du facteur Jour ($F_{1,34} = 349,9$, $p < 0,0001$ et $F_{1,34} = 417,2$, $p < 0,0001$, respectivement). Cet effet est dû à une diminution significative des latences et distances le deuxième jour par rapport au premier ($p < 0,0001$). Il n'y a pas d'effet du facteur Groupe ($F_{1,44} = 0,3$, $p > 0,8$) et l'interaction Jour \times Groupe n'est pas significative ($F_{1,44} = 0,5$, $p > 0,6$).

Protocole de mémoire de référence

L'analyse des performances d'acquisition et de rétention montre que le WAY-100635 prévient les déficits d'acquisition et de rétention induits par une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT.

Acquisition

Les performances d'acquisition sont illustrées sur la **figure 34**. L'ANOVA des distances parcourues pour rejoindre la plate-forme montre un effet significatif du facteur WAY ($F_{1,34} = 7,27$, $p < 0,05$) et du facteur DPAT ($F_{1,34} = 5,89$, $p < 0,5$) et l'interaction entre ces deux facteurs est significative ($F_{1,34} = 4,99$, $p < 0,5$). L'analyse *post hoc* sur cette interaction montre que les rats PBS-DPAT parcourent des distances significativement plus longues que les rats PBS-PBS, WAY-PBS et WAY-DPAT ($p < 0,05$). L'effet du facteur Jour est significatif ($F_{2,68} = 28,34$, $p < 0,0001$) : les rats améliorent leurs performances de façon significative entre le premier et le dernier jour d'acquisition ($p < 0,001$). En revanche, les interactions Jour \times WAY, Jour \times DPAT et Jour \times WAY \times DPAT ne sont pas significatives ($F_{2,68} = 0,69$, $p > 0,5$; $F_{2,88} = 0,08$, $p > 0,9$ et $F_{2,88} = 1,20$, $p > 0,3$, respectivement). En raison de l'aspect du graphique représentant les distances moyennes parcourues au cours des 3 jours d'acquisition (**figure 34.A**), une analyse *post hoc* sur cette interaction a été effectuée. Celle-ci montre que les rats PBS-PBS présentent une amélioration significative de leurs performances sur les trois jours d'acquisition ($p < 0,001$), ce qui n'est pas le cas des rats PBS-DPAT. En revanche, chez les rats ayant subi une instillation intra-septale de WAY 100635, les groupes PBS et DPAT améliorent leurs performances de façon significative entre le premier et le

troisième jour d'acquisition ($p < 0,05$ et $p < 0,001$ respectivement). L'analyse des latences débouche sur des conclusions similaires.

**Protocole de mémoire de référence :
effets du WAY-100635 sur les déficits induits par la 8-OH-DPAT**

Acquisition

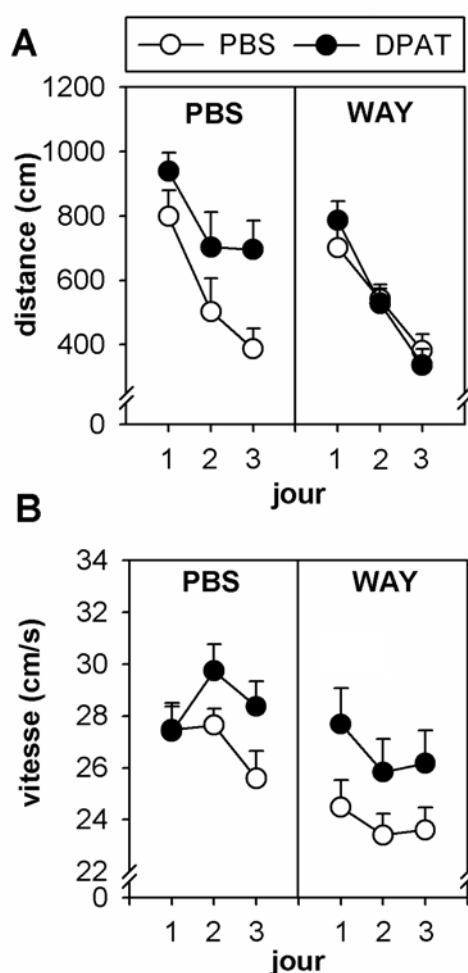


Figure 34. Effets d'une instillation intra-septale de WAY-100635 sur les effets induits par la 8-OH-DPAT durant l'acquisition dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

Les rats ont été soumis 20 minutes avant le premier essai d'acquisition à une instillation intra-septale de 0,5 μ l de PBS ou de WAY-100635 (WAY) à 2 μ g / μ l suivie 10 minutes plus tard d'une instillation intra-septale de PBS (0,5 μ l, groupe PBS) ou de 8-OH-DPAT (4 μ g dans 0,5 μ l, groupe DPAT).

- Distances moyennes (\pm erreurs types) sur les 4 essais quotidiens au cours des 3 jours d'acquisition.
- Vitesses moyennes (\pm erreurs types) sur les 4 essais quotidiens au cours des 3 jours d'acquisition.

L'analyse des vitesses de nage ne révèle qu'un effet du facteur DPAT ($F_{1,34} = 24,65$, $p < 0,001$), qui est dû à des vitesses de nage significativement plus élevées chez les rats instillés 10 minutes avant le premier essai d'acquisition avec de la 8-OH-DPAT par rapport aux rats contrôles (PBS) ($p < 0,001$). On ne note pas d'effet des facteurs WAY ($F_{1,34} = 0,59$, $p > 0,4$) ou Jour ($F_{2,68} = 2,42$, $p > 0,9$). Les interactions WAY \times DPAT ($F_{1,34} = 1,12$, $p > 0,2$), Jour \times WAY ($F_{2,68} = 0,06$, $p > 0,9$), Jour \times DPAT ($F_{2,68} = 1,61$, $p > 0,2$), Jour \times WAY \times DPAT ($F_{2,68} = 0,18$, $p > 0,8$) ne sont pas significatives.

Thigmotaxie

L'analyse du temps passé dans la zone de thigmotaxie (%) ne révèle qu'un effet du facteur Jour ($F_{1,34} = 6,307$, $p < 0,01$), qui est dû à une diminution significative de la thigmotaxie entre le premier et le dernier jour ($p < 0,01$). Il n'y a pas d'effet significatif du facteur WAY ($F_{1,34} = 0,01$, $p > 0,9$) ou DPAT ($F_{1,34} = 0,38$, $p > 0,5$), ni de l'interaction entre ces deux facteurs ($F_{1,34} = 0,71$, $p > 0,4$). Enfin, les interactions Jour \times WAY ($F_{2,68} = 0,56$, $p > 0,5$), Jour \times DPAT ($F_{2,68} = 0,23$, $p > 0,7$), Jour \times WAY \times DPAT ($F_{2,68} = 1,35$, $p > 0,2$) ne sont pas significatives.

Rétention

Les performances lors du test de rétention sont illustrées sur la **figure 35**. L'ANOVA sur les indices de rétention basés sur le temps (IRT) ne montre pas d'effet significatif du facteur WAY ($F_{1,34} = 2,125$, $p > 0,1$). En revanche, l'effet du facteur DPAT est significatif ($F_{1,34} = 5,186$, $p < 0,05$) et l'interaction entre les deux facteurs est presque significative ($F_{1,34} = 3,957$, $p = 0,055$). Les comparaisons *post hoc* montrent que les rats PBS-DPAT ont des performances significativement déficitaires dans le test de rétention : leurs indices de rétention sont significativement inférieurs à ceux des PBS-PBS ($p < 0,05$). En revanche, les rats WAY-DPAT ont des performances similaires aux rats WAY-PBS. De plus, les rats PBS-DPAT ont également des performances significativement déficitaires par rapport aux rats WAY-PBS et WAY-DPAT ($p < 0,05$ pour les deux comparaisons). L'analyse des indices de rétention basés sur la distance ne montre aucun effet du facteur WAY, ni du facteur DPAT ($F_{1,34} = 2,978$, $p > 0,09$ et $F_{1,34} = 2,235$, $p > 0,1$, respectivement). L'interaction entre ces deux facteurs est en revanche significative ($F_{1,34} = 4,682$, $p < 0,05$). L'analyse *post hoc* révèle que les rats

PBS-DPAT ont des indices de rétention significativement inférieurs aux rats PBS-PBS, WAY-PBS et WAY-DPAT ($p < 0,05$).

**Protocole de mémoire de référence :
effets du WAY-100635 sur les déficits induits par la 8-OH-DPAT**

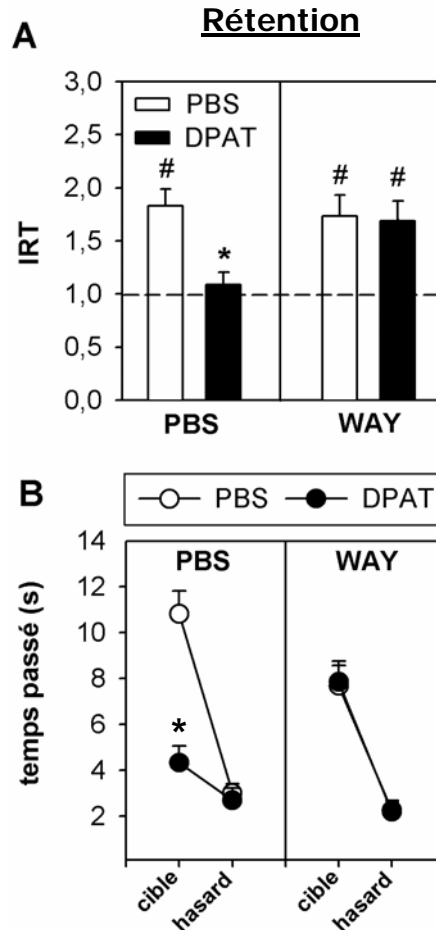


Figure 35. Effets d'une instillation intra-septale de WAY-100635 sur les effets induits par la 8-OH-DPAT lors du test de rétention dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

Les rats ont été soumis 20 minutes avant le premier essai d'acquisition à une instillation intra-septale de 0,5 μ l de PBS ou de WAY-100635 (WAY) à 2 μ g / μ l suivie 10 minutes plus tard d'une instillation intra-septale de PBS (0,5 μ l, groupe PBS) ou de 8-OH-DPAT (4 μ g dans 0,5 μ l, groupe DPAT). Aucun composé n'est administré lors du test de rétention

- A. Moyennes (\pm erreurs types) des indices de rétention basés sur le temps (IRT) lors du test de rétention.
$p < 0,01$ (par rapport à 1)
* $p < 0,05$ (par rapport aux groupes PBS-PBS, WAY-PBS et WAY-DPAT)
- B. Moyennes (\pm erreurs types) des temps passés dans les annuli *cible* et *hasard*. L'annulus *cible* correspond à la zone de la piscine qui contenait précédemment la plate forme et l'annulus *hasard* correspond à une zone de taille équivalente placée au hasard dans la piscine.
* $p < 0,01$ (par rapport aux groupes PBS-PBS, WAY-PBS et WAY-DPAT)

De plus, les indices de rétention sont significativement différents de 1 chez les rats PBS-PBS ($t_{1,8} = 5,535$, $p < 0,001$ pour les IRT et $t_{1,8} = 5,123$, $p < 0,001$ pour les IRD), chez les rats WAY-PBS ($t_{1,10} = 3,737$, $p < 0,01$ pour les IRT et $t_{1,10} = 3,758$, $p < 0,01$ pour les IRD) et chez les rats WAY-DPAT ($t_{1,8} = 3,598$, $p < 0,01$ pour les IRT et $t_{1,8} = 4,701$, $p < 0,01$ pour les IRD). Seuls les rats PBS-DPAT ne présentent pas de préférence significative pour le quadrant *cible*: leurs indices de rétention ne sont pas significativement différents de 1 ($t_{1,8} = 0,722$, $p > 0,4$ pour les IRT et $t_{1,8} = 1,012$, $p > 0,3$ pour les IRD).

L'analyse des distances parcourues et des temps passés dans les annuli *cible* et *hasard* montre un effet significatif du facteur Annulus ($F_{1,44} = 100,1$, $p < 0,0001$ pour les distances et $F_{1,34} = 99,14$, $p < 0,0001$ pour les temps). Celui-ci est dû à une préférence significative pour l'annulus *cible* par rapport à l'annulus *hasard* dans l'ensemble de la population ($p < 0,001$ pour les distances et les temps). Il n'y a pas d'effet du facteur WAY ($F_{1,34} = 0,2$, $p > 0,6$ pour les distances et $F_{1,34} = 0,2$, $p > 0,6$ pour les temps). L'effet du facteur DPAT est significatif ($F_{1,34} = 9,3$, $p < 0,01$ pour les distances et $F_{1,34} = 11,87$, $p < 0,01$ pour les temps) et l'interaction WAY \times DPAT est significative ($F_{1,34} = 8,8$, $p < 0,01$ pour les distances et $F_{1,34} = 12,72$, $p > 0,01$ pour les temps). L'interaction Annulus \times WAY n'est pas significative ($F_{1,34} = 0,6$, $p > 0,4$ pour les distances et $F_{1,34} = 0,6$, $p > 0,4$ pour les temps), mais on relève une interaction significative entre les facteurs Annulus et DPAT ($F_{1,34} = 5,5$, $p < 0,05$ pour les distances et $F_{1,34} = 8,33$, $p < 0,01$ pour les temps). La triple interaction est significative ($F_{1,44} = 6,0$, $p < 0,05$ pour les distances et $F_{1,44} = 9,65$, $p < 0,01$). L'analyse *post hoc* montre que les rats des groupes PBS-PBS, WAY-PBS et WAY-DPAT manifestent une préférence significative pour l'annulus *cible* par rapport à l'annulus *hasard* ($p < 0,01$ pour les distances et les temps), ce qui n'est pas le cas des rats du groupe PBS-DPAT. De plus, les rats PBS-DPAT passent significativement moins de temps dans l'annulus *cible* que les rats PBS-PBS, WAY-PBS et WAY-DPAT ($p < 0,05$ pour les distances et $p < 0,01$ pour les temps).

L'analyse du temps passé et de la distance parcourue dans la zone de thigmotaxie ne révèle aucun effet significatif, ni du facteur WAY ($F_{1,34} = 2,00$, $p > 0,1$ et $F_{1,34} = 1,73$, $p > 0,1$, respectivement), ni du facteur Traitement ($F_{1,34} = 1,34$, $p > 0,2$ et $F_{1,34} = 0,2$, $p > 0,6$, respectivement), ni de l'interaction entre ces deux facteurs ($F_{1,34} = 0,79$, $p > 0,3$ et $F_{1,34} = 1,37$, $p > 0,2$, respectivement).

Enfin, l'analyse des vitesses ne révèle aucune différence significative entre les groupes. On ne note pas d'effet du facteur WAY ($F_{1,34} = 0,28$, $p > 0,6$) ou DPAT ($F_{1,34} = 1,54$, $p > 0,2$). L'interaction entre ces 2 facteurs n'est pas significative ($F_{1,34} = 0,00$, $p > 0,9$).

Résumé des résultats :

Nos résultats montrent qu'une instillation intra-septale de WAY-100635 empêche le déficit d'acquisition et de rétention ultérieure induit par une instillation de 8-OH-DPAT avant chaque séance d'acquisition. En revanche, le WAY-100635 n'a pas d'effet sur l'augmentation de la vitesse de nage induite par la 8-OH-DPAT.

3. Administration intra-septale de SB-269970

Suite aux résultats indiquant que le WAY-100635 antagonise les effets de la 8-OH-DPAT, l'activation seule des récepteurs 5-HT₇ du septum médian ne permet pas d'induire un déficit d'acquisition et de rétention. Néanmoins, comme le WAY-100635 n'a aucun effet sur l'augmentation de la vitesse induite par l'instillation intra-septale de 8-OH-DPAT, il se peut que cet effet soit consécutif à l'activation des récepteurs 5-HT₇ du septum médian. Afin de confirmer l'implication des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian dans les déficits induits par la 8-OH-DPAT, nous avons effectué une troisième expérience visant à évaluer les effets d'un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT₇, le SB-269970 (Hagan et coll., 2000), sur les déficits induits par une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT avant l'acquisition.

A. Animaux

42 rats mâles de la souche Long-Evans équipés d'une canule-guide ciblée sur le septum médian sont utilisés.

B. Test de la piscine de Morris

Les rats sont testés dans le test de la piscine de Morris, dans le dispositif et selon le protocole habituel (voir paragraphe **1.B. Test de la piscine de Morris de l'expérience 2**). Ils sont d'abord soumis à deux jours consécutifs de pré-entraînement avec une plate-forme visible. Le deuxième jour de pré-entraînement, tous les rats subissent une instillation intra-septale de 0,5 μ l de PBS, 10 minutes avant le premier essai.

Les rats sont ensuite soumis à un test de mémoire de référence selon le protocole désormais classique. Au cours des trois jours d'acquisition, les rats subissent une première instillation intra-septale de 0,5 μ l PBS ou de SB-269970 (1 μ g/ μ l), 20 minutes avant le premier essai de chaque séance quotidienne de 4 essais d'acquisition. Cette première instillation est suivie, 10 minutes plus tard (soit 10 minutes avant le premier essai d'acquisition), d'une instillation intra-septale de PBS ou de 8-OH-DPAT (groupe PBS-PBS, n = 11 rats ; groupe PBS-DPAT, n = 10 rats ; groupe SB-PBS, n = 11 rats ; groupe SB-DPAT, n = 10 rats). Le quatrième jour, tous les rats sont testés quant à leur capacité à se souvenir de l'emplacement de la plate-forme invisible au cours d'un test de rétention de 60 secondes. Aucune instillation n'est effectuée au cours de ce test de rétention.

C. Analyses statistiques

Toutes les analyses sont réalisées de la même façon que dans l'expérience visant à déterminer les effets du WAY 100635.

D. Résultats

Histologie

A l'issue de l'observation des coupes histologiques, les performances de 6 rats ont été écartées des analyses statistiques en raison d'une mauvaise implantation de leur canule-guide. Aucune différence au niveau de l'organisation tissulaire du septum médian ou au niveau de l'activité de l'AChE hippocampique ou septale n'est détectée

entre les 4 groupes expérimentaux (non illustré). A l'issue de l'analyse histologique, il reste donc 8 rats dans le groupe PBS-PBS, 9 rats dans le groupe PBS-DPAT, 10 rats dans le groupe SB-PBS et 9 rats dans le groupe SB-DPAT.

Pré-entraînement

Les ANOVAs sur les distances parcourues et les latences d'accès à la plate-forme visible ne montrent pas d'effet significatif du facteur Groupe ($F_{3,33} = 0,2$, $p > 0,5$ et $F_{3,33} = 0,4$, $p > 0,7$, respectivement). L'effet du facteur Jour est significatif ($F_{1,33} = 255,2$, $p < 0,0001$ et $F_{1,33} = 401,5$, $p < 0,0001$, respectivement) et se caractérise par une diminution significative des distances et latences entre le premier et le deuxième jour de pré-entraînement ($p < 0,001$ pour les distances et les latences). L'interaction Groupe \times Jour n'est pas significative ($F_{3,33} = 0,6$, $p > 0,5$ et $F_{3,33} = 0,9$, $p > 0,4$, respectivement). L'analyse des vitesses montre uniquement un effet du facteur Jour ($F_{1,33} = 173,1$, $p < 0,0001$), qui est dû à une augmentation significative de la vitesse de nage entre le premier et le deuxième jour de pré-entraînement ($p < 0,001$). Il n'y a pas d'effet du facteur Groupe ($F_{3,33} = 1,6$, $p > 0,2$) ni d'interaction Groupe \times Jour ($F_{3,73} = 1,8$, $p > 0,1$).

Protocole de mémoire de référence

L'analyse des performances montre que le SB-269970, administré directement dans le septum, n'a pas d'effet sur les déficits d'acquisition et de rétention induits par une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT.

Acquisition

Les performances des rats au cours de l'acquisition sont représentées sur la **figure 36**. L'analyse des distances d'accès à la plate-forme invisible révèle un effet significatif du facteur DPAT ($F_{1,33} = 11,67$, $p < 0,01$) : les rats DPAT présentent des distances significativement plus longues avant d'atteindre la plate-forme que les rats PBS ($p < 0,01$). L'effet du facteur Jour ($F_{2,66} = 12,96$, $p < 0,0001$) est significatif et l'analyse *post hoc* montre que les rats améliorent leurs performances entre le premier et le dernier jour d'acquisition ($p < 0,001$). Il n'y a pas d'effet significatif du facteur SB ($F_{1,44} = 0,24$, $p > 0,5$) et l'interaction SB \times DPAT n'est pas significative ($F_{1,33} = 0,42$, $p > 0,5$). De plus, les interactions Jour \times SB, Jour \times DPAT et Jour \times SB \times DPAT ne sont pas significatives ($F_{2,66} = 0,03$, $p > 0,5$; $F_{2,66} = 1,61$, $p > 0,2$ et $F_{2,66} = 2,10$, $p > 0,1$).

En raison de l'aspect du graphique représentant les distances moyennes parcourues au cours des trois jours d'acquisition (**figure 36.A**), une analyse *post hoc* a été effectuée sur l'interaction entre le facteur SB et le facteur DPAT et sur la triple interaction Jour \times SB \times DPAT. Globalement, les rats PBS-DPAT parcourent des distances significativement plus longues que celles des rats PBS-PBS. Chez les rats injectés avec du SB-269970, les rats DPAT ont tendance à parcourir des distances significativement plus longues que les rats PBS ($p = 0.059$). De plus, l'analyse *post hoc* montre que seuls les rats du groupe PBS-PBS améliorent leurs performances de façon significative au cours des 3 jours d'acquisition.

L'analyse des latences pour trouver la plate-forme débouche montre des effets similaires. On constate un effet significatif du facteur DPAT ($F_{1,33} = 4,50$, $p < 0,05$) : les rats DPAT parcourent des distances plus longues avant d'atteindre la plate-forme que les rats PBS ($p < 0,05$). L'effet du facteur Jour ($F_{2,66} = 13,89$, $p < 0,0001$) est significatif et l'analyse *post hoc* montre que les rats améliorent leurs performances entre le premier et le dernier jour d'acquisition ($p < 0,001$). Il n'y a pas d'effet du facteur SB ($F_{1,33} = 0,05$, $p > 0,8$) et l'interaction SB \times DPAT n'est pas significative ($F_{1,33} = 0,79$, $p > 0,3$). De plus, les interactions Jour \times SB, Jour \times DPAT et Jour \times SB \times DPAT ne sont pas significatives ($F_{2,66} = 0,05$, $p > 0,9$; $F_{2,66} = 1,80$, $p > 0,1$ et $F_{2,66} = 1,81$, $p > 0,1$).

L'analyse des vitesses ne révèle qu'un effet significatif du facteur DPAT ($F_{1,33} = 24,65$, $p < 0,0001$) : les rats DPAT nagent significativement plus vite que les rats PBS ($p < 0,001$). Il n'y a pas d'effet du facteur SB ($F_{1,33} = 0,59$, $p > 0,4$), ni d'interaction significative entre les facteurs DPAT et SB ($F_{1,33} = 1,12$, $p > 0,2$). L'effet du facteur Jour n'est pas significatif ($F_{2,66} = 2,42$, $p > 0,09$). Enfin, les interactions Jour \times SB, Jour \times DPAT et Jour \times SB \times DPAT ne sont pas significatives ($F_{2,66} = 0,06$, $p > 0,9$; $F_{2,66} = 1,61$, $p > 0,2$ et $F_{2,66} = 0,18$, $p > 0,8$).

**Protocole de mémoire de référence :
effets du SB-269970 sur les déficits induits par la 8-OH-DPAT**

Acquisition

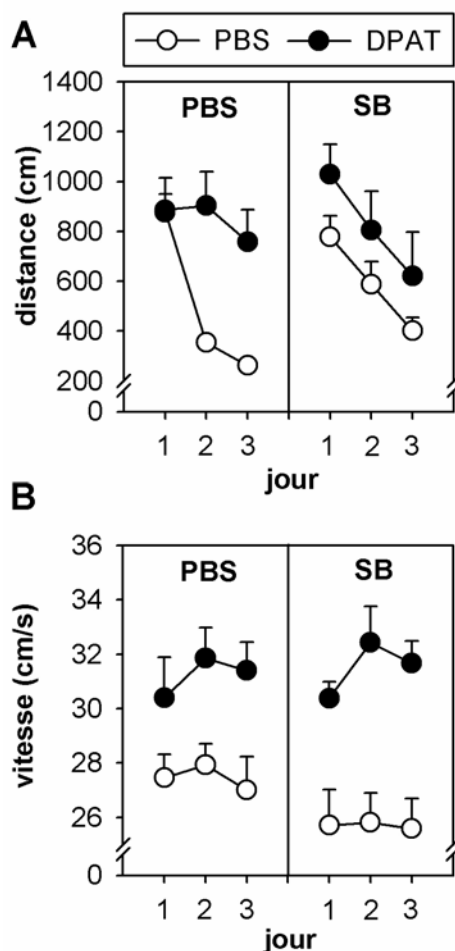


Figure 36. Effets d'une instillation intra-septale de SB-269970 sur les effets induits par la 8-OH-DPAT durant l'acquisition dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

Les rats ont été soumis 20 minutes avant le premier essai d'acquisition à une instillation intra-septale de 0,5 μ l de PBS ou de SB-269970 (SB) à 2 μ g / μ l suivie 10 minutes plus tard par une instillation intra-septale de PBS (0,5 μ l, groupe PBS) ou de 8-OH-DPAT (4 μ g dans 0,5 μ l, groupe DPAT).

- A. Distances moyennes (\pm erreurs types) sur les 4 essais quotidiens au cours des 3 jours d'acquisition.
- B. Vitesses moyennes (\pm erreurs types) sur les 4 essais quotidiens au cours des 3 jours d'acquisition.

Thigmotaxie

L'analyse de la distance parcourue et du temps passé dans la zone de thigmotaxie (%) ne montre qu'un effet significatif du facteur Jour ($F_{2,66} = 17,93$, $p < 0,001$ et $F_{2,66} = 16,59$, $p < 0,001$, respectivement), caractérisé par une diminution significative de la thigmotaxie entre le premier et le dernier jour d'acquisition ($p < 0,001$). Il n'y a pas d'effet du facteur SB ($F_{1,33} = 0,13$, $p > 0,7$ pour les distances et $F_{1,33} = 0,05$, $p > 0,8$ pour les temps), ni d'effet du facteur DPAT ($F_{1,33} = 1,74$, $p > 0,1$ pour les distances et $F_{1,33} = 1,15$, $p > 0,2$ pour les temps), ni d'interaction entre ces deux facteurs ($F_{1,33} = 0,39$, $p > 0,5$ pour les distances et $F_{1,33} = 0,12$, $p > 0,7$ pour les temps). Enfin, les interactions Jour \times SB, Jour \times DPAT et Jour \times SB \times DPAT ne sont pas significatives ($F_{2,66} = 0,07$, $p > 0,9$; $F_{2,66} = 0,76$, $p > 0,4$ et $F_{2,66} = 2,02$, $p > 0,1$ respectivement pour les distances et $F_{2,66} = 0,09$, $p > 0,9$; $F_{2,66} = 0,34$, $p > 0,7$ et $F_{2,66} = 1,25$, $p > 0,2$ respectivement pour les temps).

Rétention

Les performances des rats au cours du test de rétention sont illustrées sur la **figure 37**. Lors du test de rétention, les ANOVAs sur les indices de rétention basés sur le temps (IRT) et la distance (IRD) ne montrent pas d'effet significatif du facteur SB ($F_{1,33} = 1,74$, $p > 0,2$ pour les IRT et $F_{1,33} = 2,36$, $p > 0,1$ pour les IRD). En revanche, l'effet du facteur Traitement est significatif ($F_{1,33} = 15,49$, $p < 0,001$ pour les IRT et $F_{1,33} = 21,77$, $p < 0,001$ pour les IRD) : les indices de rétention des rats DPAT sont significativement moins élevés que ceux des rats PBS ($p < 0,001$). L'interaction entre les deux facteurs SB et Traitement n'est pas significative ($F_{1,33} = 0,35$, $p > 0,5$ pour les IRT et $F_{1,33} = 0,37$, $p > 0,5$ pour les IRD). Afin de préciser les effets de la 8-OH-DPAT selon l'administration préalable de SB-269970 ou de PBS, une analyse *post hoc* a été effectuée sur l'interaction. En ce qui concerne les IRT, les rats SB-PBS ont des indices de rétention significativement plus élevés que ceux des rats SB-DPAT ($p < 0,01$) et des rats PBS-DPAT ($p < 0,001$). De même, les rats PBS-PBS ont des indices de rétention significativement plus élevés que ceux des rats PBS-DPAT ($p < 0,05$) et des rats SB-DPAT ($p < 0,05$). Lorsque les IRD sont considérés, les rats PBS-PBS ont des indices de rétention presque significativement plus élevés que ceux des rats PBS-DPAT ($p = 0,061$) et que ceux des rats SB-DPAT ($p = 0,073$). Les IRD des rats SB-PBS sont significativement différents de ceux des SB-DPAT ($p < 0,01$) et des rats PBS-DPAT ($p < 0,001$).

**Protocole de mémoire de référence :
effets du SB-269970 sur les déficits induits par la 8-OH-DPAT**

Rétention

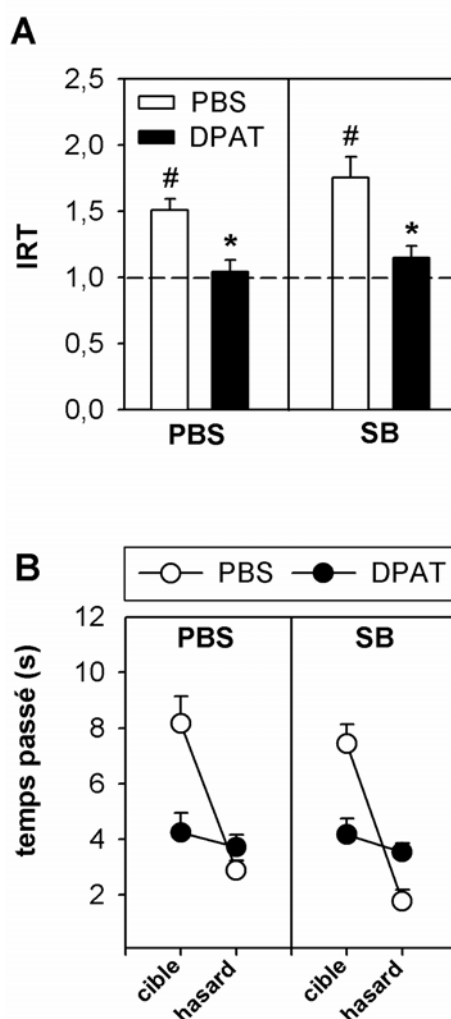


Figure 37. Effets d'une instillation intra-septale de SB-269970 sur les effets induits par la 8-OH-DPAT lors du test de rétention dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

Les rats ont été soumis 20 minutes avant le premier essai d'acquisition à une instillation intra-septale de 0,5 µl de PBS ou de SB-269970 (SB) à 2 µg / µl suivie 10 minutes plus tard d'une instillation intra-septale de PBS (0,5 µl, groupe PBS) ou de 8-OH-DPAT (4 µg dans 0,5 µl, groupe DPAT). Aucun composé n'est administré lors du test de rétention

- A. Moyennes (\pm erreurs types) des indices de rétention basés sur le temps lors du test de rétention.
$p < 0,01$ (par rapport à 1)
* $p < 0,01$ par rapport aux groupes PBS-PBS et SB-PBS)
- B. Moyennes (\pm erreurs types) des temps passés dans les anneaux *cible* et *hasard*. L'annulus *cible* correspond à la zone de la piscine qui contenait précédemment la plate forme et l'annulus *hasard* correspond à une zone de taille équivalente placée au hasard dans la piscine.

Les comparaisons des moyennes des indices de rétention à 1, valeur correspondant à une recherche au hasard dans la piscine, confirment le déficit de rétention des rats instillés avec de la 8-OH-DPAT. Ainsi, les moyennes des indices de rétention des rats PBS-DPAT ($t_{1,8} = 0,46$, $p > 0,6$ pour les IRT et $t_{1,8} = 1,1$, $p > 0,6$ pour les IRD) et des rats SB-DPAT ($t_{1,8} = 1,66$, $p > 0,1$ pour les IRT et $t_{1,8} = 1,71$, $p > 0,1$ pour les IRD) ne sont pas significativement différentes de 1, ce qui indique que ces rats ne présentent pas de préférence significative pour le quadrant *cible*. En revanche, les moyennes des indices de rétention des rats PBS-PBS ($t_{1,7} = 5,87$, $p < 0,001$ pour les IRT et $t_{1,7} = 3,55$, $p < 0,001$ pour les IRD) et des rats SB-PBS ($t_{1,9} = 4,83$, $p < 0,001$ pour les IRT et $t_{1,9} = 5,10$, $p < 0,001$ pour les IRD) sont significativement supérieures à 1.

L'analyse des temps passés et des distances parcourues dans les annuli *cible* et *hasard* révèle un effet significatif du facteur Annulus ($F_{1,33} = 42,03$, $p < 0,001$ pour les temps et $F_{1,33} = 33,31$, $p < 0,001$ pour les distances) indiquant que les rats manifestent une préférence significative pour l'annulus *cible* par rapport à l'annulus *hasard* ($p < 0,001$). Il n'y a pas d'effet du facteur SB ($F_{1,33} = 1,35$, $p > 0,2$ pour les temps et $F_{1,33} = 1,35$, $p > 0,2$ pour les distances). L'effet du facteur Traitement est significatif ($F_{1,33} = 6,49$, $p < 0,05$ pour les temps et $F_{1,33} = 5,40$, $p < 0,05$ pour les distances) : les rats DPAT passent plus de temps et parcourent plus de distance dans les deux annuli que les rats PBS ($p < 0,05$). Il n'y a pas d'interaction entre les facteurs SB et Traitement ($F_{1,33} = 0,39$, $p > 0,5$ pour les temps et $F_{1,33} = 0,39$, $p > 0,5$ pour les distances) ni entre les facteurs Annulus et SB ($F_{1,33} = 0,39$, $p > 0,5$ pour les temps et $F_{1,33} = 2,81$, $p > 0,1$ pour les distances). En revanche, l'interaction Annulus \times DPAT est significative ($F_{1,33} = 24,92$, $p < 0,001$ pour les temps et $F_{1,33} = 17,94$, $p < 0,001$ pour les distances). L'analyse *post hoc* sur cette interaction révèle que les rats PBS ont une préférence significative pour l'annulus *cible* par rapport à l'annulus *hasard* ($p < 0,001$). Les rats DPAT, en revanche, ne présentent pas une telle préférence pour l'un ou l'autre des annuli. Enfin, la triple interaction SB \times Traitement \times Annulus n'est pas significative ($F_{1,33} = 0,12$, $p > 0,7$ pour les temps et $F_{1,33} = 0,56$, $p > 0,4$).

L'analyse des % de temps passé et de distance parcourue dans la zone de thigmotaxie ne révèle aucun effet, ni du facteur SB ($F_{1,33} = 2,00$, $p > 0,1$ et $F_{1,33} = 1,73$, $p > 0,1$, respectivement), ni du facteur Traitement ($F_{1,33} = 1,34$, $p > 0,2$ et $F_{1,33} = 0,2$, $p > 0,6$, respectivement), ni de l'interaction entre ces deux facteurs ($F_{1,33} = 0,79$, $p > 0,3$ et $F_{1,33} = 1,37$, $p > 0,2$, respectivement).

Enfin, l'analyse des vitesses ne révèle aucune différence significative. Il n'y a pas d'effet du facteur SB ($F_{1,33} = 0,28$, $p > 0,6$) et du facteur DPAT ($F_{1,33} = 1,54$, $p > 0,2$). L'interaction entre ces 2 facteurs n'est pas significative ($F_{1,33} = 0,00$, $p > 0,9$).

Résumé des résultats :

Nos résultats montrent qu'une instillation intra-septale de SB-269970 n'a pas d'effet sur le déficit d'acquisition et de rétention ultérieure induit par une instillation pré-acquisition de 8-OH-DPAT dans le septum médian. De plus, le SB-269970 n'a pas d'effet sur l'augmentation de la vitesse de nage induite par la 8-OH-DPAT.

Tableau 6. Synthèse des résultats de la 1^{ère} partie expérimentale :
Implication des récepteurs 5-HT_{1A} dans les processus de mémoire spatiale

Expérience	Nombre de rats (après histo)	Résultats
<p>Expérience 1a 1. Validation du protocole dans le labyrinthe en croix surélevé</p> <p>2. Effets de la 8-OH-DPAT sur l'anxiété mesurée dans le labyrinthe en croix surélevé</p> <p>Expérience 1b Effets de la 8-OH-DPAT dans le test d'orientation guidée</p> <p>Expérience 1c Effets de la 8-OH-DPAT sur l'activité locomotrice spontanée</p>	<p>2,5 lux = 10 10 lux = 9 30 lux = 10</p> <p>PBS = 8 DPAT = 7</p> <p>PBS = 10 DPAT = 10</p> <p>PBS = 10 DPAT = 8</p>	<p>Les rats 30 lux présentent une anxiété accrue par rapport aux rats 2,5 et 10 lux</p> <p>DPAT: 👍</p> <p>DPAT: 👍 acquisition ↑ thigmotaxie</p> <p>↑ les 5 premières minutes immédiatement après l'instillation</p>
<p>Expérience 2 1. Effets de la lidocaïne avant ou après l'acquisition</p> <p>Instillation intra-septale de LIDO 10 mn avant (PRE) ou immédiatement après (POST) l'acquisition et test de rétention sans drogue (délai = 24h)</p> <p>2. Effets de la lidocaïne sur la rétention</p> <p>Acquisition sans drogue et LIDO 10 mn avant le test de rétention (délai = 24h)</p>	<p>PRE-PBS = 7 PRE-LIDO = 10 POST-PBS = 11 POST-LIDO = 8</p> <p>PBS = 9 LIDO = 9</p>	<p>PRE-LIDO : ⊕ acquisition et rétention</p> <p>POST-LIDO : 👍</p> <p>LIDO : ⊕ rappel (IR)</p>
<p>Expérience 3 1. Effets de la 8-OH-DPAT avant ou après l'acquisition</p> <p>Instillation intra-septale de 8-OH-DPAT 10 mn avant (PRE) ou immédiatement après (POST) l'acquisition et test de rétention sans drogue (délai = 24h)</p> <p>2. Effets de la 8-OH-DPAT sur la rétention</p> <p>Acquisition sans drogue et 8-OH-DPAT 10 mn avant le test de rétention (délai = 24h)</p> <p>3. Effets de la 8-OH-DPAT sur la consolidation à long-terme</p> <p>Instillation intra-septale de 8-OH-DPAT à différents délais (1-6h) après l'acquisition et test de rétention sans drogue (délai = 24h)</p>	<p>PRE-PBS = 20 PRE-DPAT = 19 POST-PBS = 20 POST-DPAT = 18</p> <p>PBS = 10 DPAT = 10</p> <p>1h-PBS = 11 1h-DPAT = 10 2h-PBS = 10 2h-DPAT = 8 4h-PBS = 11 4h-DPAT = 10 6h-PBS = 7 6h-DPAT = 9</p>	<p>PRE-DPAT : ⊕ acquisition + ↑ns thigmotaxie et ↑ vitesse ⊕ rétention + ↑ thigmotaxie</p> <p>POST-DPAT : 👍</p> <p>DPAT: 👍 rappel ↑ns thigmotaxie et ↑ vitesse</p> <p>1h-DPAT : ⊕ rétention (annulus)</p> <p>2h-DPAT : ⊕ rétention (IR et annulus)</p>
<p>Expérience 4 1. Administration systémique de WAY-100635</p> <p>Instillation intra-septale de 8-OH-DPAT 10 mn avant l'acquisition et test de rétention sans drogue (délai = 24h). WAY-100635 administré en i.p. 20 mn avant la 8-OH-DPAT</p> <p>2. Administration intra-septale de WAY-100635</p> <p>WAY-100635 administré en intra-septale 10 mn avant la 8-OH-DPAT (soit 20 mn avant l'acquisition)</p> <p>3. Administration intra-septale de SB-269970</p> <p>SB-269970 administré en intra-septale 10 mn avant la 8-OH-DPAT (soit 20 mn avant l'acquisition)</p>	<p>NaCl-PBS = 13 NaCl-DPAT = 12 WAY-PBS = 12 WAY-DPAT = 11</p> <p>PBS-PBS = 9 PBS-DPAT = 9 WAY-PBS = 11 WAY-DPAT = 9</p> <p>PBS-PBS = 8 PBS-DPAT = 9 SB-PBS = 10 SB-DPAT = 9</p>	<p>NaCl-DPAT : ⊕ acquisition et rétention</p> <p>WAY-DPAT : 👍 acquisition et rétention + ↑ vitesse</p> <p>PBS-DPAT : ⊕ acquisition et rétention</p> <p>WAY-DPAT : 👍 acquisition et rétention + ↑ vitesse</p> <p>PBS-DPAT : ⊕ acquisition et rétention</p> <p>SB-DPAT : 👍 acquisition et ⊕ rétention + ↑ vitesse</p>

Abréviations : ↑ : augmentation significative ; 👍 : pas de déficit ; ↑ns : augmentation non significative (tendance) ; ⊕ déficit ; i.p. : intra-péritonéale ; IR : indice de rétention.

Discussion générale
de la 1^{ère} partie expérimentale

Dans cette première partie expérimentale du travail, notre objectif était de caractériser l'implication des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian dans les processus d'encodage, de consolidation à court et plus long terme et de rappel d'informations spatiales dans une tâche de mémoire de référence dans le test de la piscine de Morris. Dans un premier temps, nous avons d'abord cherché à savoir si ces récepteurs étaient impliqués dans des fonctions non mnésiques telle que l'anxiété, l'activité locomotrice et les capacités sensorimotrices, motivationnelles et attentionnelles requises dans le test de la piscine de Morris. Nos résultats montrent qu'à la dose que nous avons utilisée (4 µg), la 8-OH-DPAT, lorsqu'elle est administrée dans le septum médian, n'induit pas de modification de l'anxiété mesurée dans le labyrinthe en croix surélevé. Une telle instillation provoque en revanche une augmentation de l'activité locomotrice spontanée des rats en cage d'élevage, mais uniquement au cours des 5 premières minutes suivant l'instillation. Enfin, la 8-OH-DPAT n'a pas d'effet sur l'orientation guidée, suggérant qu'elle n'interfère pas avec les capacités motivationnelles, sensorimotrices et attentionnelles requises pour la réussite dans cette tâche. Dans un deuxième temps, nous avons validé la sensibilité de notre protocole de mémoire de référence à une inactivation réversible du septum médian à différents moments de la mise en jeu d'un processus mnésique. Nos résultats montrent que i) des rats sont capables d'apprendre la localisation de la plate-forme invisible sur 3 jours d'acquisition, à raison de 4 essais par jour, puis de récupérer cette information 24 heures après dans un test de rétention; ii) qu'une inactivation réversible du septum médian perturbe l'acquisition lorsque la lidocaïne est instillée avant chaque séance d'acquisition (4 essais / jour), mais n'avait pas d'effet lorsqu'elle est instillée immédiatement après chaque séance d'acquisition et, (iii) dans un test de rétention effectuée 24 heures après la fin de l'acquisition, la lidocaïne altère le rappel d'informations apprises sans aucune instillation préalable de composés pharmacologiques. Ce protocole de test et d'instillations a ensuite été utilisé pour évaluer les effets d'instillations intra-septales de 8-OH-DPAT (4µg / 0,5 µl). La 8-OH-DPAT administrée avant les séances d'acquisition perturbe l'apprentissage de la position de la plate-forme invisible et cet effet est contrebalancé par l'administration préalable, par voie systémique ou en intra-septale de WAY-100635, un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1A}. En revanche, le déficit d'acquisition et de rétention induit par l'administration pré-acquisition de 8-OH-DPAT n'est pas affecté par une administration préalable de SB-269970, un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT₇. Lorsque la 8-OH-DPAT est instillée immédiatement, 4 h ou 6h après chaque

séance d'acquisition, les performances d'acquisition ne sont pas altérées, de même que les performances de rétention évaluée 24 heures après la fin de l'acquisition. En revanche, lorsque les instillations de 8-OH-DPAT ont lieu 2 h après chaque séance d'acquisition, les rats ne manifestent pas de préférence pour la localisation de la plate-forme invisible. Lorsque les instillations de 8-OH-DPAT ont lieu 1h après chaque séance d'acquisition, le rappel est légèrement affecté dans le sens où les rats ne manifestent pas de préférence pour l'annulus-*cible*, mais leur recherche se focalise préférentiellement sur le quadrant *cible*. Lorsque la 8-OH-DPAT est administrés avant un test de rétention qui fait suite à une acquisition sans traitement pharmacologique, les performances de rappel sont normales. L'ensemble de nos résultats suggère donc que les récepteurs 5-HT_{1A} jouent un rôle important dans la régulation des processus d'encodage des informations spatiales, mais également, dans une certaine mesure, dans leur consolidation au cours d'une fenêtre temporelle de 1h à moins de 4 h après la fin de l'acquisition.

1. Rôle des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian dans les fonctions non mnésiques.

a) Rôle des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian dans l'anxiété

Nous avons montré qu'une instillation intra-septale de 4 µg de 8-OH-DPAT dans le septum médian n'a pas d'effet sur le comportement de rats dans le labyrinthe en croix surélevé. D'une part, les indices mesurant l'anxiété (le % d'entrées et de temps passé dans les branches ouvertes, le nombre d'entrées et le temps passé dans la plate-forme centrale) ne sont pas affectés par la 8-OH-DPAT. D'autre part, les indices de locomotion (nombre total d'entrées dans toutes les branches et nombre total d'entrées dans les branches fermées) ne sont pas non plus affectés par la 8-OH-DPAT.

Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par Menard et Treit (1998) dans le labyrinthe en croix surélevé avec une dose proche de celle que nous avons utilisée (5 µg), ce qui indiquerait qu'une activation des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian n'a pas d'effet sur l'anxiété provoquée par le conflit d'approche/évitement des branches

ouvertes dans le labyrinthe en croix surélevé. Pourtant, nos résultats et ceux de Menard et Treit (1998) ne s'accordent pas avec les études mettant en évidence un effet anxiolytique dans le labyrinthe en croix surélevé suite à une lésion du septum (Treit et coll., 1993 ; Menard et Treit, 1996 ; Treit et Menard, 1997). De même, une inactivation réversible du septum médian avec de la tétrodotoxine induit un effet anxiolytique dans ce même test (Degroot et Treit, 2004). Cependant, alors que les lésions réversibles ou irréversibles invalident l'activité de l'ensemble du septum, l'inhibition induite par la 8-OH-DPAT est limitée aux neurones du septum médian qui expriment les récepteurs 5-HT_{1A}. Et, bien que *in vitro* l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques, inhibe l'activité neuronale au niveau du septum (Van den Hooff et Galvan, 1992 ; Leischman et coll., 1994), nos résultats *in vivo* montrent que ces récepteurs n'apparaissent pas jouer un rôle dans la modulation septale de l'anxiété mesurée dans le labyrinthe en croix surélevé.

Nos conclusions se basent sur la prise en compte du pourcentage de temps passé et d'entrées dans les branches ouvertes, de même que sur le nombre d'entrées et de temps passé dans la plate-forme centrale comme indices d'anxiété, mais plusieurs travaux ont suggéré que d'autres indices, plus éthologiques et dits 'd'évaluation du risque', pourraient également refléter le niveau d'anxiété de l'animal (Griebel et coll., 1997 ; Rodgers et Dalvi, 1997). Ces indices caractérisent les comportements d'évaluation du risque face à une situation potentiellement dangereuse pour l'animal, par exemple la présence d'un prédateur, ou un environnement nouveau et ouvert comme dans le labyrinthe en croix surélevé. Plusieurs auteurs ont ainsi montré, que dans le labyrinthe en croix surélevé, les rats manifestent différents types de comportements envers les branches ouvertes, par exemple des mouvements de tête (*head dipping*) ou un étirement du corps (tentatives d'entrées) suivi d'un retrait dans les branches fermées (*stretched attend posture*; voir Rodgers et Dalvi, 1997, pour revue) et ces comportements sont d'autant plus fréquents que l'animal est anxieux. Griebel et collaborateurs (1997) ont montré que les agonistes des récepteurs 5-HT_{1A} comme la 8-OH-DPAT ou la buspirone (en injection systémique) diminuent les comportements d'évaluation du risque alors qu'ils n'ont pas d'effet sur les indices traditionnels d'anxiété : le pourcentage d'entrées et de temps passé dans les branches ouvertes. De ce fait, il serait intéressant d'intégrer dans nos futures études une quantification de ce type d'indices dans l'optique d'une analyse plus fine des effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT. Ainsi, une instillation de 2 µg de 8-OH-

DPAT dans le septum médian (la plus forte dose testée) n'affecte pas les pourcentages d'entrées et de temps passé dans les branches ouvertes, alors qu'elle provoque une augmentation significative du nombre de mouvements de tête vers les branches ouvertes, suggérant un effet anxiogène de cette dose (De Almeida et collaborateurs (1998).

Nos résultats sont différents de ceux obtenus par Micheau et Van Marrewijk (1999), Cheeta et collaborateurs (2000) et De Almeida et collaborateurs (1998). Tous ces auteurs ont évalué les effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT sur les performances de souris ou de rats femelles dans le labyrinthe en croix surélevé. Dans ces études, l'activation septale des récepteurs 5-HT_{1A}/5-HT₇ entraîne une augmentation significative (De Almeida et coll., 1998) ou proche de la significativité (Micheau et Van Marrewijk, 1999 ; Cheeta et coll., 2000) de l'anxiété évaluée à partir des pourcentages d'entrées et de temps passé dans les branches ouvertes. Cependant, Cheeta et collaborateurs (2000) injectent la 8-OH-DPAT dans le septum latéral, région du septum dont les caractéristiques neurochimiques, les connexions afférentes et efférentes de même que l'implication fonctionnelle, diffèrent de celles du septum médian. Micheau et Van Marrewijk (1999) injectent la 8-OH-DPAT dans le septum médian, mais il est intéressant de noter que le niveau des variables traduisant l'anxiété chez les souris témoins était considérablement plus bas que celui de nos rats ou des rats de Menard et Treit. Or, de nombreux travaux indiquent que les effets anxiolytiques ou anxiogènes d'un composé pharmacologique peuvent dépendre de ce niveau basal d'anxiété (pour revue, Hogg, 1996). Ainsi, un effet anxiogène de la 8-OH-DPAT est mis en évidence chez des rates présentant un niveau d'anxiété de base similaire à celui relevé dans notre étude, mais uniquement à une dose de 0,5µg, la dose de 0,1 µg n'ayant pas d'effet, et celle de 2 µg seulement sur le nombre de mouvements de têtes vers les branches ouvertes (augmentation significative), que nous n'avons pas évalué dans notre expérience (De Almeida et coll., 1998).

Dans notre étude, nous avons choisi de tester des rats ayant été soumis à une habitude similaire à celle des rats testés dans la piscine de Morris, et nos résultats indiquent que, chez ces rats habitués, la 8-OH-DPAT n'affecte pas l'anxiété. Le choix de ce test nous a paru approprié, parce que, comme dans le test de la piscine de Morris, il confronte l'animal à un environnement aversif (l'eau pour le test de la piscine de Morris, le caractère ouvert et nouveau des branches ouvertes pour le labyrinthe en

croix surélevé). Néanmoins, l'étude de l'implication des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian dans l'anxiété nécessiterait l'utilisation d'autres tests mesurant d'autres aspects de l'anxiété. Ainsi, l'effet anxiolytique d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT dans le test d'enfouissement d'une sonde électrifiée (Menard et Treit, 1998) plaide en faveur d'une telle nécessité.

De plus, Handley et Mac Blame (1993) ont montré que les effets d'une injection systémique de 8-OH-DPAT peuvent dépendre du niveau de luminosité ambiante autour de labyrinthe en croix surélevé. La 8-OH-DPAT apparaît anxiolytique à 170 lux et anxiogène à 785 lux. Il serait donc intéressant d'évaluer les effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT à différents niveaux de luminosité. En effet, dans le test de la piscine de Morris la luminosité est nettement supérieure à 10 lux (environ 100 lux).

b) Rôle des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian dans l'activité locomotrice

Nous avons montré qu'une instillation de 8-OH-DPAT dans le septum médian n'affecte l'activité locomotrice spontanée que très brièvement, au cours des cinq premières minutes suivant l'instillation. Après 5 minutes, les rats traités avec de la 8-OH-DPAT présentent une activité locomotrice similaire à celle des rats témoins. Il est intéressant de noter que l'instillation elle-même, quel que soit le composé, entraîne une augmentation significative de l'activité locomotrice pendant la première heure suivant l'injection, augmentation qui s'estompe dès la deuxième. C'est une observation caractéristique d'une injection ou instillation chez le Rat, et elle semble plutôt liée au stress de la manipulation du rat lors de l'injection du composé plutôt que à la modulation du septum médian par le composé pharmacologique actif ou inactif. L'ajout d'un groupe témoin, dont les rats seraient manipulés comme s'ils subissaient l'instillation, mais sans qu'aucune solution ne soit injectée dans le septum médian, permettrait d'élucider définitivement sur cette question.

A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée au rôle des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian sur l'activité locomotrice spontanée des rats. Des injections systémiques de 8-OH-DPAT induisent, selon les études, une augmentation ou une

diminution de l'activité locomotrice (Tricklebank, 1984 ; Carli et coll., 1989 ; Evenden et coll., 1990 ; Ahlenius et coll., 1991 ; Jackson et coll., 1998 ; Carey et coll., 2004). Ces effets contradictoires semblent s'expliquer par les différentes doses utilisées : des doses faibles, qui stimulent de manière préférentielle les autorécepteurs des neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé, induisent une diminution de l'activité locomotrice, alors que des doses plus importantes, agissant également sur les récepteurs post-synaptiques des zones de projection du système sérotoninergique, induisent une augmentation de l'activité locomotrice. Néanmoins, d'autres données évaluant l'activation locale des récepteurs 5-HT_{1A} dans une région cérébrale ne valident pas forcément cette hypothèse. En effet, alors qu'une surexpression des récepteurs 5-HT_{1A} dans le cortex et l'hippocampe de souris diminue l'activité locomotrice, cette diminution étant même potentialisée par une instillation intra-hippocampique de 8-OH-DPAT (Bert et coll., 2006), une telle instillation induit une augmentation significative de l'activité locomotrice chez le cobaye (Wilkinson et coll. 1994). L'éventuelle implication des récepteurs 5-HT_{1A} dans la régulation de l'activité locomotrice reste donc à préciser. Nos résultats montrent cependant que ceux du septum médian ne participent pas à une telle modulation.

Toutefois, en plus des évaluations faites lors du test en cage d'élevage, il est à noter que dans le test de la piscine de Morris, une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT induit de manière constante une augmentation de la vitesse de nage des rats. Cette observation a également été effectuée par Jeltsch et collaborateurs (2004), ainsi que par plusieurs auteurs évaluant les effets d'une administration systémique de 8-OH-DPAT dans la piscine de Morris (Riekkinen et coll., 1995 ; Kant et coll., 1996 ; Lüttgen et coll., 2005a). De ce fait, il se peut que dans une tâche stressante comme le test de la piscine, une activation des récepteurs 5-HT_{1A}/5-HT₇ du septum médian induise une hyperlocomotion. Il est en revanche peu probable que cette hyperlocomotion ait contribué aux déficits d'acquisition et de rétention consécutifs à une instillation pré-acquisition de 8-OH-DPAT dans notre étude. En effet, un pré-traitement au WAY-100635 (en injection systémique ou intra-septale) n'a aucun effet sur l'augmentation des vitesses de nage, alors qu'il contrebalance totalement les déficits d'acquisition et de rétention induits par la 8-OH-DPAT.

c) Rôle des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian dans les capacités sensorimotrices, motivationnelles et attentionnelles dans le test de la piscine de Morris

Nos résultats montrent qu'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT ne perturbe pas la capacité des rats à apprendre à rejoindre une plate-forme visible au test de la piscine de Morris. En effet, cette instillation, effectuée dix minutes avant les 4 essais d'acquisition lors du second jour de test d'orientation guidée, n'affecte pas les distances et les latences pour rejoindre la plate-forme visible. Ainsi, une activation des récepteurs 5-HT_{1A} et/ou 5-HT₇ du septum médian ne perturbe ni la motivation des rats à échapper au caractère aversif d'une nage forcée, ni les capacités attentionnelles nécessaires à la détection de la plate-forme visible, ni les capacités sensorimotrices permettant de se déplacer vers la plate-forme. En revanche, l'instillation de la 8-OH-DPAT dans le septum médian induit une augmentation significative de la thigmotaxie, sans que celle-ci n'altère la capacité des rats à rejoindre la plate-forme visible selon des distances et des latences similaires à celles des témoins.

De plus, les rats ayant subi une administration intra-septale de 8-OH-DPAT améliorent, au même titre que les témoins, leurs performances entre le premier et le deuxième jour de test. Cette amélioration des performances indique que l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} et/ou 5-HT₇ du septum médian ne perturbe pas l'apprentissage et/ou le rappel des règles et procédures nécessaires à la réussite dans ce test, à savoir le fait de nager dans la piscine en direction de la plate-forme visible puis de s'y réfugier.

Il existe peu de données dans la littérature concernant les effets d'une activation des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian sur les capacités sensorimotrices, motivationnelles et attentionnelles du rat dans le test de la piscine de Morris. Une injection systémique de 8-OH-DPAT perturbe les performances des rats dans un test d'orientation guidée dans le test de la piscine de Morris, mais la contribution des récepteurs post-synaptiques et/ou des autorécepteurs des noyaux du raphé dans ces déficits n'a pas été caractérisée (Lüttgen et coll., 2005a). Cependant, une injection systémique de 8-OH-DPAT ne perturbe pas les performances des rats dans une tâche de discrimination visuelle consistant à sélectionner, parmi deux stimuli visuels dans la piscine, celui associé à une plate-forme (Carli et coll., 1995a).

Nos résultats sont similaires à ceux obtenus par Jeltsch et collaborateurs (2004) montrant qu'une instillation intra-septale d'une dose de 8-OH-DPAT similaire à la nôtre n'affecte pas la capacité des rats à apprendre à rejoindre une plate-forme visible dans un test d'orientation guidée. En revanche, dans notre étude, l'instillation intra-septale de 8-OH-DPAT induit une augmentation significative de la thigmotaxie, un effet non observé dans l'étude de Jeltsch et collaborateurs. Cette différence pourrait être liée au protocole de test d'orientation guidée qui se déroule sur six jours durant lesquels les rats subissent une instillation quotidienne de 8-OH-DPAT, 10 minutes avant deux essais quotidiens (Jeltsch et coll., 2004), masquant ainsi un effet possible de la 8-OH-DPAT sur la thigmotaxie les premiers jours de test. Nous avons également constaté qu'une instillation de 8-OH-DPAT préalablement aux essais d'acquisition dans le protocole de mémoire de référence, de même qu'avant le test de rétention, pouvait induire une augmentation significative de la thigmotaxie. La thigmotaxie a parfois été interprétée comme signe d'une certaine anxiété (Hodges, 1996), mais elle pourrait aussi refléter une difficulté à mettre en place une stratégie de recherche (Devan et coll., 1999). Néanmoins, cette augmentation de la thigmotaxie n'a pas été observée systématiquement dans l'ensemble de nos expériences (voir le **tableau 6** : synthèse des résultats), alors que l'instillation de 8-OH-DPAT a toujours perturbé les performances d'acquisition et de rétention des rats. De plus, dans le test d'orientation guidée, l'instillation intra-septale de 8-OH-DPAT induit une augmentation significative de la thigmotaxie, alors que la capacité à apprendre à rejoindre la plate-forme visible n'est pas affectée, suggérant que la thigmotaxie ne perturbe pas les capacités des rats à rechercher la localisation de la plate-forme dans la piscine. De même, l'instillation pré-rappel de 8-OH-DPAT induit une augmentation de la thigmotaxie, mais elle ne perturbe pas la recherche de la plate-forme dans le quadrant *cible*.

L'effet de la 8-OH-DPAT sur la thigmotaxie pourrait refléter une anxiété accrue, bien que nous n'ayons pas pu la mettre en évidence dans le labyrinthe en croix surélevé. Cependant, les effets de la 8-OH-DPAT sur l'anxiété pouvant être sensibles aux paramètres de la tâche, il n'est pas possible d'exclure le fait que la thigmotaxie observée chez les rats ayant subi l'instillation de 8-OH-DPAT reflète bien une augmentation de l'anxiété.

2. Inactivation du septum médian et processus mnésiques

Dans une tâche de non-appariement différé dans le labyrinthe radial, une instillation de lidocaïne avant le test induit une augmentation du nombre d'erreurs proactives, ce qui suggère un déficit de mémoire de travail (Mizumori et coll., 1990). Une telle perturbation de la mémoire de travail a également été décrite dans une autre version du labyrinthe radial (Poucet et Buhot, 1994) ou dans le test du *hole board* (planche à trous : Poucet et coll., 1991). Parallèlement à son rôle dans la mémoire spatiale de travail, le septum médian joue également un rôle dans la mémoire de référence, plus particulièrement dans l'encodage et le rappel des informations spatiales et/ou leur consolidation. Ainsi, Lorenzini et coll. (1996) montrent qu'une inactivation réversible du septum médian induite par instillation de tétrodotoxine (TTX) altère la rétention d'un évitement passif lorsque la TTX est administrée avant l'acquisition ou avant un test de rétention (dans ce cas, l'acquisition a lieu sans traitement pharmacologique). En revanche, lorsque la TTX est administrée immédiatement après l'essai d'acquisition, les performances mesurées au test de rétention sont normales, ce qui suggère que le septum médian ne joue pas un rôle crucial dans les processus de consolidation à court-terme des informations spatiales. De même, dans une tâche de non appariement différé comprenant un délai de 30 minutes entre les quatre premiers choix forcés (phase essai) et une phase de test lors de laquelle toutes les branches sont ouvertes, Mizumori et collaborateurs (1990) observent des déficits lorsque la lidocaïne est administrée avant la phase dite d'essai ou avant la phase dite de test, mais non lorsque l'inactivation est réalisée immédiatement après la visite des 4 branches ouvertes et appâtées lors de la phase essai. Cette observation suggère que le septum médian participe à l'encodage et au rappel des informations mnésiques, mais qu'il joue un rôle négligeable dans leur consolidation. Utilisant une approche similaire à celle de Mizumori et collaborateurs (1990), les résultats de Rashidy-Pour et collaborateurs (1996a), de même que nos propres résultats, confortent cette hypothèse. Néanmoins, le rôle du septum médian dans la consolidation reste toutefois à envisager puisque certains auteurs ont montré qu'une inactivation du septum médian pouvait altérer la consolidation d'informations dans le labyrinthe radial (Walsh et coll., 1998) ou dans le test d'évitement passif (Rashidy-Pour et coll., 1996b).

3. Activation des récepteurs 5-HT_{1A} et encodage des informations spatiales

Les anesthésiques locaux comme la lidocaïne, ou la TTX, nous renseignent sur l'implication fonctionnelle d'une structure neuroanatomique déterminée, mais elles ne nous donnent pas d'informations quant aux processus neuropharmacologiques (le type de système de neurotransmission et le type de récepteurs) qui sous-tendent cette fonctionnalité. Les infusions locales de ligands de récepteurs sont plus appropriées pour ce dernier type d'approche. A partir de l'expérience 3, nous avons utilisé de telles instillations pour étudier l'implication des récepteurs 5-HT_{1A}/5-HT₇ du septum médian dans l'encodage, la consolidation et le rappel d'informations spatiales.

Une étude a précédemment montré qu'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT altère l'acquisition et le rappel d'informations spatiales dans une tâche de mémoire de référence au test de la piscine de Morris. Pour cela, il fallait toutefois que la 8-OH-DPAT soit administrée avant chaque séance quotidienne d'acquisition (Bertrand et coll., 2000). Dans un protocole de mémoire de travail (la plate-forme invisible change de position chaque jour), la 8-OH-DPAT perturbe globalement les performances, les rats parcourant des distances plus longues pour trouver la plate-forme. Cependant, cette instillation n'abolit pas les capacités de mémoire de travail, dans la mesure où les animaux améliorent leurs performances entre le premier et le deuxième essai d'acquisition. De plus, les auteurs observent que les rats témoins sont capables de se souvenir de l'emplacement où se trouvait la plate-forme lors du jour précédent, alors que leurs semblables ayant subi l'instillation de 8-OH-DPAT ne manifestent aucun signe qui puisse traduire l'occurrence d'un tel rappel (Jeltsch et coll., 2004). C'est d'ailleurs cette observation qui nous a conduit à effectuer une série d'expériences visant à caractériser le type de processus mnésiques (encodage, consolidation, rappel) altéré par la 8-OH-DPAT.

Nos résultats montrent clairement que le rappel d'informations spatiales après une acquisition normale, effectuée en l'absence de tout traitement pharmacologique, n'est pas altéré par l'activation des récepteurs 5-HT_{1A}/5-HT₇ du septum médian. En revanche, une inactivation réversible du septum médian avec la lidocaïne altère le

rappel d'informations spatiales dans une situation similaire. Les effets différents de la lidocaïne et de la 8-OH-DPAT sur le rappel d'informations spatiales, suggèrent que les mécanismes neuropharmacologiques du septum médian qui sont impliqués dans le rappel des informations spatiales récentes ne dépendent pas des récepteurs 5-HT_{1A}/5-HT₇ de cette structure.

Lorsqu'elle est instillée avant les essais d'acquisition, de la même manière qu'avec la lidocaïne, la 8-OH-DPAT perturbe les performances d'acquisition. Dans la mesure où la 8-OH-DPAT n'altère pas les performances dans le test d'orientation guidée, il est difficile d'attribuer l'origine des déficits à une altération des capacités sensorimotrices, motivationnelles ou attentionnelles mises en œuvre dans la recherche d'une plate-forme dans le test de la piscine de Morris. De plus, les rats manifestent également une incapacité à rechercher la plate-forme dans le quadrant *cible*, ce qui révèle l'absence ou l'inaccessibilité de la trace mnésique.

Comme la 8-OH-DPAT active les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT₇, il nous a paru indispensable de tester ses effets en présence d'antagonistes sélectifs de chaque type de récepteurs, le WAY-100635 et le SB-269970, respectivement. Le WAY-100635 administré seul n'a pas d'effet propre sur les performances d'acquisition et de rétention à 24 heures, mais il contrebalance les déficits d'acquisition et de rétention induits par l'instillation intra-septale de 8-OH-DPAT. L'absence d'effet propre du WAY-100635 est en accord avec des travaux antérieurs ayant porté sur des tâches de mémoire spatiale (Carli et coll., 1997 ; Dringenberg et coll., 1999 ; Lüttgen et coll. 2005a), et les effets bénéfiques, c'est-à-dire promnésiants, du WAY-100635 sur les fonctions cognitives sont habituellement détectés dans des modèles animaux d'amnésie induite, soit par des lésions, soit par un blocage de récepteurs, notamment muscariniques (par exemple, Fletscher et coll., 1996 ; Carli et coll., 1997 et 1999a ; Dringenberg et coll., 1999 ; Lüttgen et coll., 2005a). Le fait que le WAY-100635 soit capable de contrebalancer les déficits d'acquisition et de rétention induits par la 8-OH-DPAT alors que le SB-269970 n'a pas d'effet sur ces déficits, plaide en faveur d'un rôle majoritaire des récepteurs 5-HT_{1A} dans les déficits observés. Néanmoins l'étude de l'implication des récepteurs 5-HT₇ nécessiterait des expériences complémentaires. En effet, quelques études apportent des arguments en faveur d'un rôle de ces récepteurs dans les fonctions mnésiques (Meneses et Perez-Garcia, 1999). De plus, la courbe d'acquisition des rats ayant subi des instillations SB-269970 avant chaque séance d'acquisition, puis de 8-OH-DPAT montre une augmentation non significative des

performances. Il serait par conséquent intéressant de tester les effets de doses supérieures de SB-269970. En effet, on ne peut éliminer la possibilité qu'à la dose testée, l'inhibition des récepteurs 5-HT₇ n'ait pas été suffisante pour contrebalancer le déficit induit par la 8-OH-DPAT.

4. Activation des récepteurs 5-HT_{1A} et consolidation des informations mnésiques

Nos résultats ne nous permettent pas d'imputer les déficits induits par la 8-OH-DPAT à la seule perturbation des processus d'encodage. Nous ne disposons d'aucune donnée concernant la demi-vie de la 8-OH-DPAT lorsqu'elle est administrée dans le septum médian, alors qu'après une administration sous-cutanée, sa demi-vie intra-cérébrale est de 26 minutes (Perry et Fuller, 1989). Si la demi-vie de la 8-OH-DPAT est comparable après une instillation intra-septale, le composé est encore actif après la fin de la séance d'acquisition, dont la durée maximale est de 5 minutes. De ce fait, la 8-OH-DPAT pourrait également interférer avec les processus de consolidation. Afin d'explorer cette possibilité, nous avons testé les effets d'une instillation de 8-OH-DPAT à différents délais après la fin des séances d'acquisition, soit 0, 1, 2, 4 et 6 heures. Les résultats de cette approche montrent que les performances d'acquisition et de rétention ne sont pas affectées lorsque la 8-OH-DPAT est administrée immédiatement, 4h ou 6h après la fin de la séance d'acquisition. En revanche, 2h après la fin de l'acquisition, les rats ne manifestent pas de préférence pour le quadrant et l'annulus *cible* au cours d'un essai de rétention différé de 24 heures, ce qui suggère une incapacité à récupérer une trace mnésique, voire l'absence d'une telle trace. Lorsque la 8-OH-DPAT est administrée 1h après la fin de l'acquisition, les performances dans le test de rétention sont légèrement altérées : les rats manifestent une préférence significative pour le quadrant *cible*, mais ils semblent localiser la zone-cible avec une précision moindre par rapport à leurs témoins. Ces observations montrent, qu'en plus de perturber les processus d'encodage, la 8-OH-DPAT, via l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian, interfère avec les processus de consolidation à long-terme au cours d'une fenêtre allant d'1 h à moins de 4 h après l'acquisition. Dans la mesure où

l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} entraîne une inhibition neuronale, nos résultats montrent que, dans cette fenêtre, l'activation de neurones du septum médian qui expriment les récepteurs 5-HT_{1A} est nécessaire à la consolidation d'une trace mnésique de type spatial. Comme l'hippocampe est la cible principale des projections du septum médian, et du fait du rôle crucial de cette structure dans la mémoire spatiale, il est possible que les neurones septaux affectés par la 8-OH-DPAT (nous verrons plus loin quels sont les neurones "candidats") puissent contribuer aux activités neuronales et/ou aux mécanismes liés à la synthèse des protéines au sein de l'hippocampe. Une telle synthèse est indispensable à la stabilisation des traces mnésiques au sein des circuits hippocampiques. En effet, la consolidation des informations mnésiques est un processus qui s'inscrit dans le temps et qui dépend d'au moins deux phases : la première (1-3h) est considérée comme peu sensible à des inhibiteurs de la synthèse protéique, alors que la suivante y est très sensible (quelques heures, plusieurs jours voire plusieurs semaines), même si l'intervalle entre l'encodage des informations et le début de la consolidation, de même que la durée de ces processus peut dépendre de facteurs liés à la tâche, aux types de mémoire évalués et à l'espèce étudié (Emptage et Carew, 1993 ; Izquierdo et Medina, 1997 ; McGaugh, 2000 ; Fulton et coll., 2005 ; Beckinschtein et coll., 2007). Dans notre étude, comme l'effet de la 8-OH-DPAT sur la consolidation des informations mnésiques a été détecté entre 1 et 2 h après la fin de l'acquisition, il est possible que l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} interfère avec la première phase de consolidation, à savoir celle qui est moins sensible aux inhibiteurs de la synthèse de protéines. Si cette première hypothèse était correcte, l'activation des récepteurs 5-HT_{1A}, une fois que la synthèse a débuté, ne pourrait plus interférer avec les processus de consolidation qui dépendent de la synthèse des protéines.

Dans notre travail, nous n'avons pas abordé les mécanismes moléculaires susceptibles de sous-tendre le déficit de consolidation, mais, la voie AMPc-PKA-CREB est un candidat potentiel du fait de son rôle bien connu dans les processus de consolidation (Bernarbeau et coll., 1996 ; Ahi et coll., 2004 ; Lee et coll., 2006 ; Wang et coll., 2006). En effet, l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} inhibe la production d'AMPc, ce qui inactive l'activation de la PKA (Albert et coll., 1996). De ce fait, la PKA ne pourra plus inhiber les inhibiteurs de la PP1 qui pourra de ce fait déphosphoryler la CAMKII (Genoux et coll., 2002). Même si cette voie n'a pas été étudiée au sein du septum médian, dans l'hippocampe, la perturbation de ce mécanisme pourrait être lié aux déficits mnésiques

induits par la 8-OH-DPAT (Moyano et coll., 2004). Toutes ces observations ouvrent de multiples perspectives quant à l'investigation du rôle des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian, et plus largement quant au rôle de la sérotonine au niveau de la région septale dans les mécanismes de signalisation cellulaire et moléculaire qui sous-tendent l'encodage et la consolidation de l'information spatiale.

De plus, comme la 8-OH-DPAT n'a pas d'effet lorsqu'elle est administrée immédiatement après l'acquisition, alors qu'elle perturbe la capacité à former une trace mnésique lorsqu'elle est administrée au délai post-acquisition de 2 h, il est possible que les neurones septaux qui expriment les récepteurs 5-HT_{1A} puissent être impliqués dans le déclenchement de la phase de consolidation liée à la synthèse des protéines. Dans ce cas, les processus liés aux récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian pourraient faire partie d'un mécanisme par lequel cette structure, en connexion étroite avec l'hippocampe, contribue à sélectionner, parmi toutes les informations qui arrivent à l'hippocampe, celles qui feront l'objet d'une consolidation. En d'autres termes, le niveau d'activation des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian par la sérotonine pourrait contribuer à réguler un mécanisme de filtrage (*encoding-consolidation gating*) : plus le tonus sérotoninergique est élevé au moment de l'encodage, plus faible sera la probabilité que les informations parvenant à l'hippocampe soient consolidées. De manière intéressante, un tel mécanisme de filtrage a été évoqué en rapport avec le rythme *thêta*, dont la genèse dépend du septum médian (Vertes et Kocsis, 1997 ; Vertes, 2005). Vertes (2005) propose que le rythme *thêta* influence les processus mnésiques sous-tendus par l'hippocampe en augmentant l'action des afférences hippocampiques. Ainsi, les informations arrivant à l'hippocampe au moment où cette structure présente une activité correspondant au rythme *thêta* feront l'objet d'un stockage (au moins temporaire), alors que les informations dont l'arrivée n'est pas synchronisée d'une telle activité ne seront pas encodées. De plus, de nombreuses études ont montré que le tonus sérotoninergique au niveau du septum médian avait un effet inhibiteur sur le rythme *thêta* hippocampique (Vertes et Kocsis, 1997). Les récepteurs mis en jeu dans cet effet sont encore mal connus. Toutefois, nos résultats permettent d'avancer l'hypothèse que ce rôle inhibiteur pourrait impliquer une action de la sérotonine sur les récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian. De futures études évaluant l'impact d'une instillation de 8-OH-DPAT sur le rythme *thêta* hippocampique permettraient d'explorer une telle hypothèse.

5. Bases neuronales des effets induits par la 8-OH-DPAT

Nous avons instillé la 8-OH-DPAT dans le septum médian, mais on ne peut totalement exclure la possibilité que les effets observés soient dus à une diffusion de la 8-OH-DPAT vers des régions septales plus latérales, contenant également des récepteurs 5-HT_{1A} (Pazos et Palacios, 1985). En effet, en raison du volume de l'instillation (0,5 µl), le composé a pu diffuser sur 300 à 500 µm. Néanmoins, du fait (i) des projections restreintes, voire rares du septum latéral vers l'hippocampe (Meibach et Siegel, 1977 ; Staiger et Nürnberger, 1991), (ii) du type de tâche que nous avons utilisée, à savoir une tâche essentiellement hippocampo-dépendante et (iii) de la concentration maximale du composé à proximité immédiate du site d'instillation, il semble plus probable que l'action de la 8-OH-DPAT a concerné en priorité les connexions entre les neurones du septum médian localisés à proximité immédiate du site d'instillation et l'hippocampe.

Le septum médian envoie des projections cholinergiques et GABAergiques vers l'hippocampe (Köhler et coll., 1984 ; Amaral et Kurz, 1985), et ces deux types de neurones font l'objet d'une innervation sérotoninergique à partir du raphé médian (Milner et Veznedaroglu, 1993, Alreja et coll., 1996). Ils expriment, l'un et l'autre, des récepteurs du sous-type 5-HT_{1A} (Kia et coll., 1996a ; Lüttgen et coll., 2005b). Comme ces récepteurs sont couplés négativement à l'adénylate cyclase et qu'ils inhibent l'activation neuronale (Hoyer et coll., 2002), la 8-OH-DPAT pourrait réduire l'activité des terminaisons cholinergiques et GABAergiques au niveau hippocampique. En raison du rôle des neurones cholinergiques septo-hippocampiques dans certaines formes de mémoire (Wrenn et Wiley, 1998 ; Lehmann et coll., 2003 ; Mesulam, 2004), une réduction du tonus cholinergique pourrait contribuer à la perturbation des processus d'encodage et de consolidation que nous avons relevée dans la première partie de notre travail expérimental. Cette possibilité est compatible avec le rôle des neurones cholinergiques septo-hippocampiques dans l'expression de la LTP (Motooka et coll., 2001). De ce fait, nous avons choisi d'évaluer la contribution des récepteurs 5-HT_{1A} des neurones cholinergiques septo-hippocampiques dans les déficits induits par la 8-OH-DPAT. Ce travail constituera le coeur de la seconde partie expérimentale de cette thèse.

2^{ème} partie expérimentale :

**Implication des récepteurs 5-HT_{1A} des neurones
cholinergiques septo-hippocampiques dans les
processus de mémoire spatiale**

Expérience 5 :

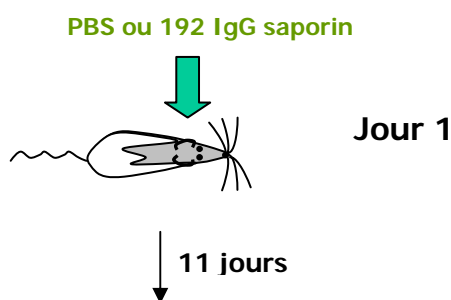
Effets d'une lésion sélective des neurones cholinergiques du septum médian dans les déficits induits par la 8-OH-DPAT chez des rats entraînés

A. Animaux

40 rats issus de l'**expérience 3** de la première partie expérimentale ont été utilisés dans cette expérience. Au cours de cette expérience, ces rats ont été testés dans le test de la piscine de Morris selon le protocole habituel. Après deux jours de pré-entraînement avec une plate-forme visible, l'acquisition s'est déroulée sur 3 jours, à raison de 4 essais quotidiens, les rats étant préalablement soumis à une instillation intra-septale de 0,5 μ l de PBS ou de 8-OH-DPAT, soit 10 minutes avant le premier essai d'acquisition, soit immédiatement après le dernier essai d'acquisition. Un test de rétention différée est effectué le lendemain du dernier jour d'acquisition sans instillation préalable.

B. Lésion sélective des neurones cholinergiques

Afin d'induire une lésion sélective des neurones cholinergiques du septum médian, la moitié des rats subit, le lendemain du test de rétention, une instillation intra-septale de 1 μ l de 192 IgG saporin (SAPO) à 0,4 μ g / μ l (groupe SAPO, n = 20 rats). L'autre moitié des rats reçoit une instillation intra-septale de 1 μ l de PBS (groupe SHAM, n = 20 rats). Tous les rats ayant subi, au cours de l'expérience précédente, des instillations à l'issue de l'acquisition (rats POST), subissent l'instillation de 192 IgG saporin, tandis que les autres (rats PRE) subissent une instillation de PBS (voir **figure 38**. pour la répartition des rats dans les 4 groupes entre l'**expérience 3** et l'**expérience 5**).

Lésion cholinergique du septum médian

Expérience 3	Expérience 5
PRE-PBS	SHAM-DPAT
PRE-DPAT	SHAM-PBS
POST-PBS	SAPO-DPAT
POST-DPAT	SAPO-PBS

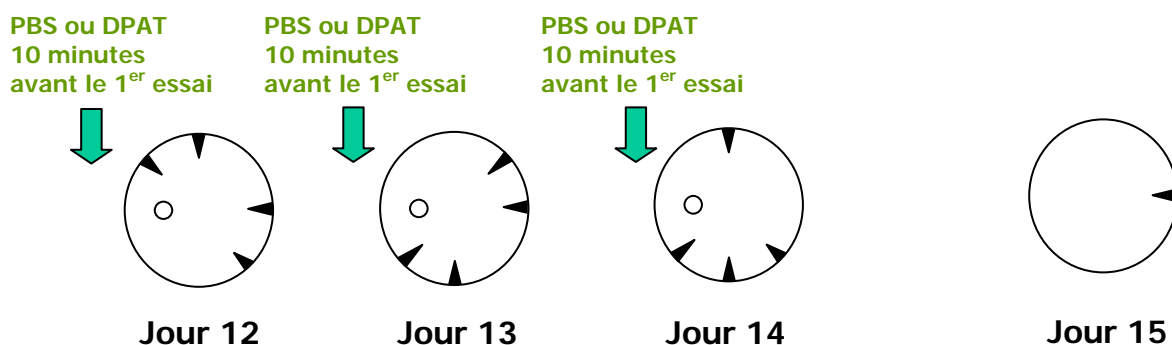
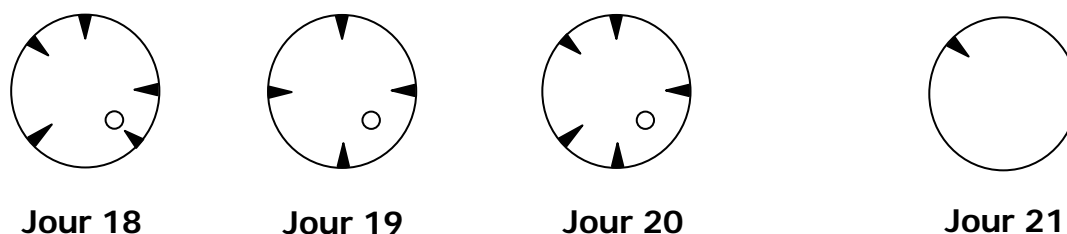
2^{ème} protocole de mémoire de référence**3^{ème} protocole de mémoire de référence**

Figure 38. Protocole expérimental permettant d'évaluer l'implication des neurones cholinergiques septo-hippocampiques dans les effets de la 8-OH-DPAT.

Les rats utilisés sont issus de l'expérience 3. Ils ont déjà été testés dans un premier protocole de mémoire de référence et ont reçu des instillations intra-septales de 8-OH-DPAT ou de PBS au cours de l'acquisition. Le lendemain du test de rétention, les rats sont soumis à une instillation intra-septale de 192 IgG saporin (0,4 μ g dans 1 μ l, groupe SAPO) ou de PBS (1 μ l, groupe SHAM). 11 jours après, ils sont testés dans un deuxième protocole de mémoire de référence au cours duquel ils reçoivent une instillation intra-septale de PBS (0,5 μ l) ou de 8-OH-DPAT (4 μ g dans 0,5 μ l) 10 minutes avant le premier essai dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris. 2 jours après le test de rétention, ils sont testés dans un troisième protocole de mémoire de référence sans aucune instillation.

Les positions de plate-forme utilisés et les points de lâcher des rats sont également représentés.

C. Test de la piscine de Morris

11 jours après la lésion sélective des neurones cholinergiques induite par la 192 IgG saporin, un délai suffisant à une atteinte cholinergique maximale (Wiley et Lappi, 1994), les rats sont une nouvelle fois testés dans la piscine de Morris, la plate-forme invisible étant préalablement positionnée à un endroit différent de celui de l'acquisition pré-lésionnelle.

A l'exception de la nouvelle localisation de la plate-forme, le protocole d'évaluation de la mémoire de référence est similaire à celui utilisé précédemment (**expérience 3** de la première partie expérimentale). Ce protocole est illustré sur la **figure 38.**

Au cours des 3 jours consécutifs d'acquisition du protocole de mémoire de référence, les rats des groupes SHAM et SAPO subissent une instillation intra-septale de 0,5 µl de PBS ou de 8-OH-DPAT (DPAT) à 8 µg / µl, 10 minutes avant chaque séance quotidienne de 4 essais (groupe SHAM-PBS n = 10 rats ; groupe SHAM-DPAT, n = 10 rats ; groupe SAPO-PBS, n = 10 rats ; et groupe SAPO-DPAT, n = 10 rats, respectivement).

Les rats ayant subi des instillations de 8-OH-DPAT au cours de l'expérience précédente sont soumis, cette fois, à des instillations de PBS, tandis que les autres subissent des instillations de 8-OH-DPAT (voir **figure 38.**). Il nous a paru important de procéder de la sorte, afin de limiter le nombre d'instillations de 8-OH-DPAT et d'éviter d'éventuels modifications à long terme des récepteurs 5-HT_{1A} du septum que pourraient éventuellement provoquer leur activation répétée. Cette expérience supplémentaire nous a donc permis de vérifier si la lésion cholinergique permettait de mimer les effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT, voire si cette dernière avaient des effets différents selon que les neurones cholinergiques du septum médian étaient lésés ou non.

Le quatrième jour, tous les rats sont testés pour leur capacité à se souvenir de l'emplacement de la plate-forme invisible dans un test de rétention de 60 secondes. Aucune injection n'est effectuée avant ce test de rétention.

Trois jours après la fin de cette deuxième acquisition, tous les rats sont soumis à l'acquisition d'une troisième localisation de la plate-forme, mais sans qu'aucune instillation ne soit faite, ceci pour évaluer si le nombre substantiel d'instillations intra-

septales (en tout 8) et/ou la lésion cholinergique peuvent avoir des effets sur l'apprentissage et la rétention dans un tel protocole. La position de la plate-forme invisible est proche de la position utilisée lors du pré-entraînement, mais elle diffère nettement des positions utilisées pour les deux premiers protocoles d'évaluation de la mémoire de référence.

D. Analyses statistiques

Pour les données du pré-entraînement, l'ANOVA considère un facteur Jour à 2 modalités (jour 1 et 2) et un facteur Groupe (4 modalités : SHAM-PBS, SHAM-DPAT, SAPO-PBS et SAPO-DPAT).

Pour les données des deux tests d'acquisition, les analyses statistiques sont identiques. L'ANOVA retient 3 facteurs : le facteur Jour pour mesures répétées (facteur Jour à 3 modalités : jour 1, 2 et 3), le facteur Traitement (2 modalités : PBS ou DPAT) et le facteur Lésion (2 modalités, SHAM et SAPO). Les différences significatives entre les groupes sont recherchées à l'aide du test de comparaisons multiples de Newman-Keuls (Winer, 1971). Les variables analysées sont les mêmes que celles retenues dans les expériences précédentes.

E. Résultats

Histologie et immunocytochimie

Le marquage immunocytochimique de la choline acétyltransférase (ChAT) et de la parvalbumine (Parv) dans le septum médian est représenté sur la **figure 39**.

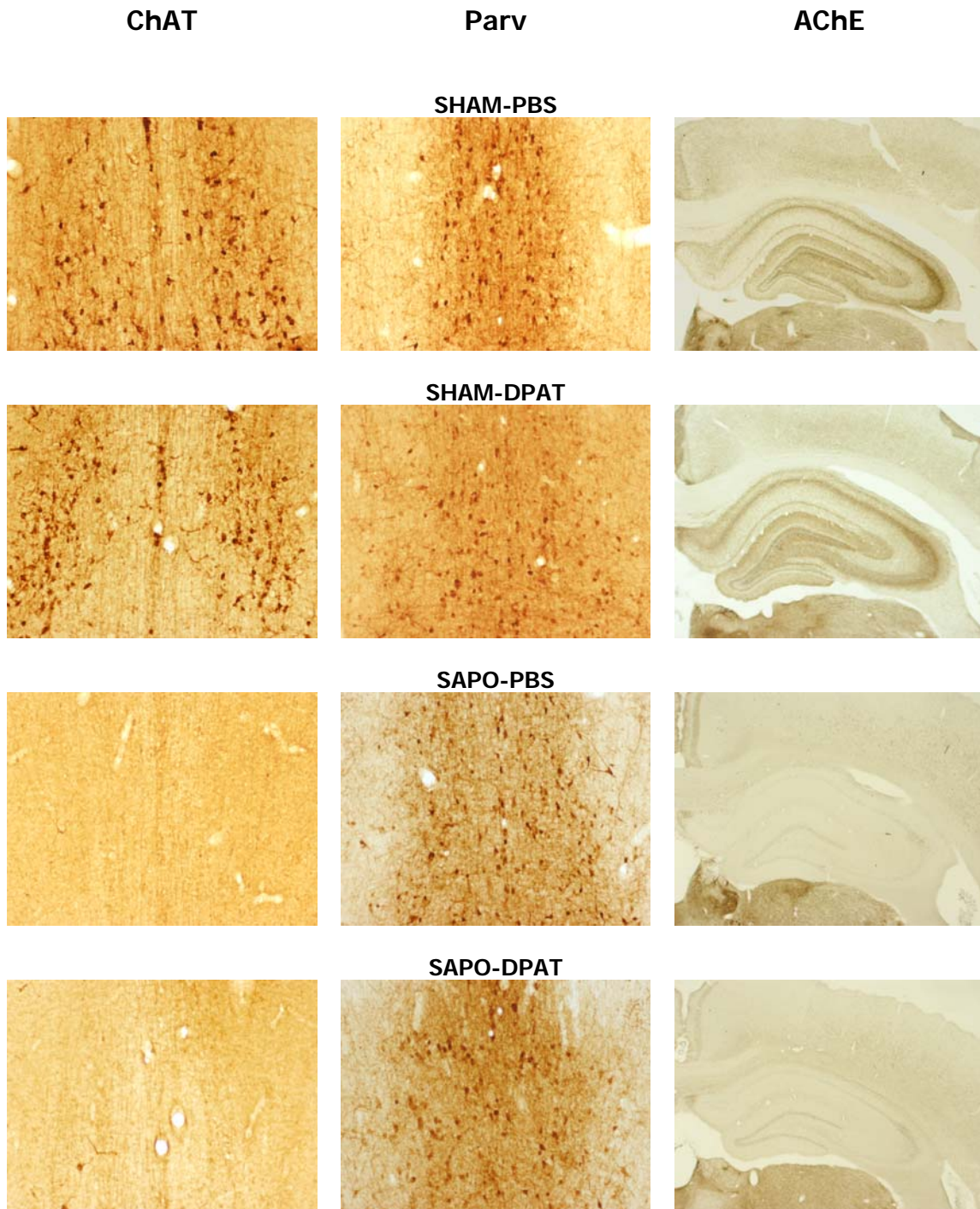


Figure 39. Marquage immunocytochimique de la ChAT et de la Parv dans le septum médian et révélation histochimique de l'AChE dans l'hippocampe pour l'expérience 5.

Abréviations : ChAT : choline acétyltransférase, Parv : parvalbumine, AChE : acétylcholinestérase

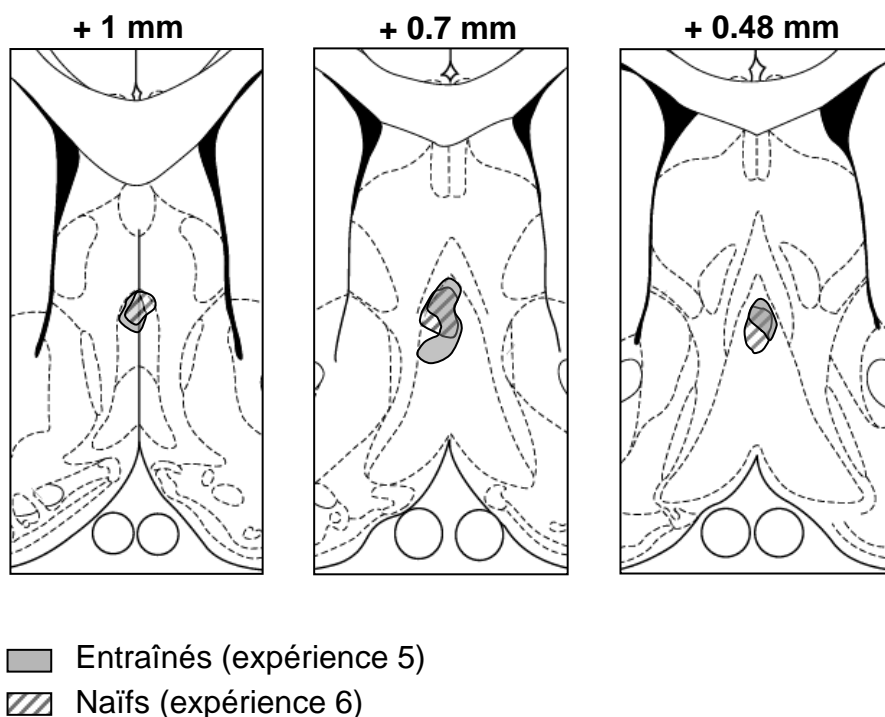


Figure 40. Localisation des sites d'instillations au niveau du septum médian pour les expériences 5 et 6.

Les instillations sont localisées dans les zones colorée ou hachurée.

L'administration de 192 IgG-saporine entraîne une diminution du nombre de neurones ChAT-positifs dans le septum médian (SM) et le bras horizontal de la bande diagonale de Broca (hBDB), alors que ces neurones apparaissent relativement préservés au sein du bras vertical de la bande diagonale de Broca (vBDB). Afin de vérifier la sélectivité cholinergique de la 192 IgG-saporine, nous avons également effectué un immunomarquage des neurones GABAergiques septo-hippocampiques exprimant la parvalbumine (Freund, 1989). Un examen qualitatif de notre matériel histologique montre que l'injection de 192 IgG-saporine n'a pas altéré le marquage parvalbumine-positif du SM et de la vBDB. De plus, il n'y a pas de différence qualitative entre le marquage ChAT-positif et le marquage Parv-positif entre les rats des groupes SAPO-PBS et SAPO-DPAT. On ne relève pas non plus de différence quant au marquage des rats SHAM-PBS par rapport aux rats SHAM-DPAT. L'instillation de 192 IgG-saporine s'est faite à un volume supérieur (1 μ l) à celui des instillations de PBS et de 8-OH-DPAT (0,5 μ l) sans pour autant occasionner de dommages importants. Elle nous a permis d'obtenir une destruction massive des neurones cholinergiques dans la zone d'instillation, ce qui ressort clairement de la comparaison entre les figures 39. et 40.

L'examen de la révélation de l'activité de l'AChE au niveau de l'hippocampe dorsal (**figure 39.**) confirme la destruction des neurones cholinergiques septo-hippocampiques du septum médian. En effet, l'instillation intra-septale de saporine a induit une déplétion massive du produit de la révélation histochimique de l'AChE. Chez un rat du groupe SAPO-PBS qui a été écarté de l'analyse des résultats, la déplétion de l'AChE est apparue insuffisante, et ce même rat présentait encore, au niveau du septum médian, un marquage ChAT-positif. De plus, après examen de la localisation des sites d'injection, 4 autres rats ont été écartés de l'analyse des résultats en raison d'une mauvaise implantation de leur canule-guide. De ce fait, il reste 8 rats dans le groupe SHAM-PBS, 9 rats dans le groupe SHAM-DPAT, 9 rats dans le groupe SAPO-PBS et 9 rats dans le groupe SAPO-DPAT.

Deuxième protocole de mémoire de référence : effets de la 8-OH-DPAT chez des rats entraînés porteurs d'une lésion cholinergique sélective du septum médian

L'analyse des résultats révèle que la lésion cholinergique augmente les déficits induits par une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT chez des rats entraînés.

Acquisition

Les résultats de l'acquisition sont illustrés sur la **figure 41**. L'analyse des distances et des latences d'atteinte de la plate-forme invisible ne montre pas d'effet du facteur Lésion ($F_{1,31} = 2,60$ et $1,93$, $p > 0,1$ respectivement pour les distances et les latences). En revanche, l'effet du facteur Traitement est significatif ($F_{1,31} = 18,06$, $p < 0,01$ et $F_{1,31} = 18,06$, $p < 0,001$, respectivement pour les distances et les latences) : les rats recevant des instillations intra-septales de 8-OH-DPAT ont des performances significativement déficitaires par rapport aux rats recevant des instillations de PBS ($p < 0,01$ et $p < 0,001$ respectivement pour les distances et les latences). On relève un effet du facteur Jour ($F_{1,62} = 10,65$ et $16,96$, $p < 0,001$ respectivement pour les distances et les latences) et une interaction significative entre les facteurs Jour et Lésion ($F_{1,62} = 6,83$ et $6,25$, $p < 0,01$, respectivement pour les distances et les latences). Une analyse *post-hoc* sur cette interaction montre que les rats SHAM améliorent leurs performances entre le premier et le dernier jour de test ($p < 0,001$

pour les latences), ce qui n'est pas le cas des rats SAPO. De plus, le premier jour de test, les rats SHAM passent plus de temps et parcourent des distances plus longues dans le quadrant *cible* ($p < 0,01$) comparativement aux rats SAPO. Les interactions Lésion \times Traitement ($F_{1,31} = 0,08$ et $0,5$, $p > 0,04$, respectivement pour les distances et les latences), Jour \times Traitement ($F_{1,62} = 1,03$ et $1,30$, $p > 0,02$, respectivement pour les distances et les latences) et Jour \times Traitement \times Lésion ($F_{1,62} = 1,19$ et $0,48$, $p > 0,3$, respectivement pour les distances et les latences) ne sont pas significatives. Afin de préciser davantage les effets significatifs du facteur Lésion et de l'interaction entre les facteurs Jour et Traitement, une analyse *post hoc* a été effectuée sur la triple interaction. Cette analyse révèle que seuls les rats SHAM-PBS et SHAM-DPAT manifestent une amélioration significative de leurs performances entre le premier et le troisième jour d'acquisition ($p < 0,05$ et $p < 0,001$ respectivement pour les distances, et $p < 0,001$ pour les latences). De plus, lors du premier jour, les rats PBS-DPAT parcourent des distances significativement plus longues que les rats SAPO-PBS ($p < 0,01$) et SAPO-DPAT ($p < 0,05$), et leurs latences sont significativement plus élevées que celle des SAPO-PBS ($p < 0,01$). Le deuxième jour, les distances des rats SHAM-DPAT sont encore significativement plus élevées que les rats SAPO-PBS ($p < 0,05$). Enfin, le dernier jour de test, les rats SAPO-DPAT présentent des distances qui tendent à être plus élevées que chez les rats SAPO-PBS ($p = 0,081$) et les rats SHAM-PBS ($p = 0,077$). Afin de préciser les performances d'acquisition des rats SAPO-PBS, nous avons effectué un test t de Student à mesures répétées sur les distances et les latences entre le premier et le troisième jour d'acquisition. En effet, en raison de la plus grande dispersion des performances au cours de l'acquisition chez les rats lésés et/ou traités à la 8-OH-DPAT, il est possible qu'une amélioration significative des performances de ces rats n'ait pas pu être révélée. L'analyse indique que les SAPO-PBS améliorent de façon significative leurs performances entre le premier et le dernier jour ($t_{1,8} = 2,37$, $p < 0,05$ pour les distances et $t_{1,8} = 3,19$, $p < 0,01$ pour les latences) ce qui n'est pas le cas des SAPO-DPAT ($t_{1,8} = 0,26$, $p > 0,7$ pour les distances et $t_{1,8} = 0,08$, $p > 0,09$).

**Protocole de mémoire de référence :
effets de la 8-OH-DPAT chez des rats entraînés porteurs d'une
lésion cholinergique du septum médian**

Acquisition

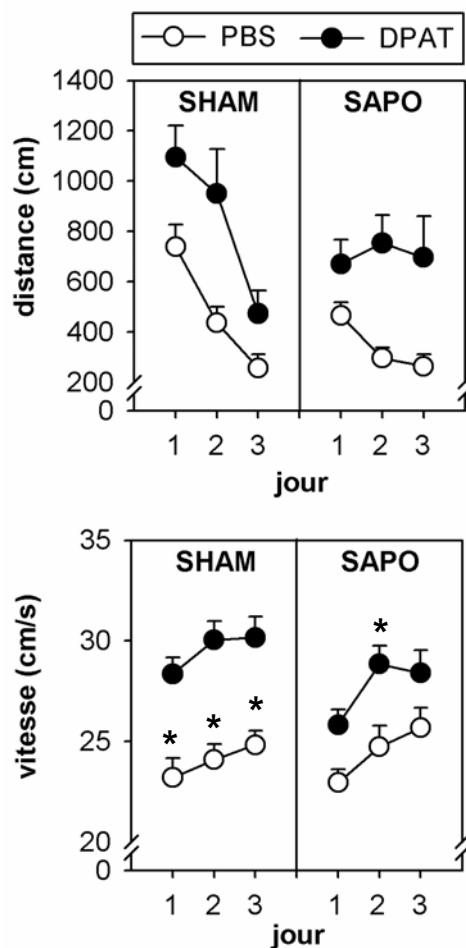


Figure 41. Effets d'une lésion sélective des neurones cholinergiques du SM sur les déficits induits par la 8-OH-DPAT au cours de l'acquisition dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

Les rats ont été préalablement soumis à une instillation intra-septale de 192 IgG saporin (0,4 µg dans 1 µl, groupe SAPO) ou de PBS (1 µl, groupe SHAM). 11 jours après, ils sont testés dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris au cours duquel ils reçoivent une instillation intra-septale de PBS (0,5 µl) ou de 8-OH-DPAT (4 µg dans 0,5 µl) 10 minutes avant le premier essai.

- Distances moyennes (\pm erreurs types) sur les 4 essais quotidiens au cours de l'acquisition.
- Vitesses moyennes (\pm erreurs types) sur les 4 essais quotidiens au cours de l'acquisition.

* $p < 0,05$ (par rapport à leur contrôle respectif : SHAM-PBS et SAPO-PBS)

L'analyse des vitesses de nage ne montre pas d'effet significatif du facteur Lésion ($F_{1,31} = 0,43$, $p > 0,5$). En revanche, on note un effet significatif du facteur Traitement ($F_{1,31} = 32,31$, $p < 0,001$) révélant que les rats DPAT nagent significativement plus vite que les rats PBS ($p < 0,001$). L'interaction Lésion \times Traitement n'est pas significative ($F_{1,31} = 1,64$, $p > 0,2$). L'effet du facteur Jour est significatif ($F_{1,62} = 12,51$, $p < 0,001$) et l'analyse *post hoc* montre que les rats nagent significativement moins vite le dernier jour par rapport au premier ($p < 0,001$). Les interactions Jour \times Lésion ($F_{1,62} = 1,06$, $p > 0,3$), Jour \times Traitement ($F_{1,62} = 0,24$, $p > 0,7$) et Jour \times Lésion \times Traitement ($F_{1,62} = 0,23$, $p > 0,7$) ne sont pas significatives. Afin de préciser les différences observées sur le graphique des vitesses moyennes de nage dans les 4 groupes au cours des 3 jours d'acquisition, une analyse *post-hoc* a été effectuée sur la triple interaction. Celle-ci montre que les vitesses de nage des rats SHAM-DPAT sont plus élevées que celle des SHAM-PBS pour les trois jours de test ($p < 0,01$ pour le premier et de deuxième jour, et $p < 0,05$ pour le troisième jour). En ce qui concerne les rats SAPO-DPAT, ils nagent plus vite que les rats témoins, mais seulement lors du deuxième jour de test ($p < 0,05$).

Thigmotaxie

L'analyse des résultats ne révèle pas d'effet de la lésion cholinergique et/ou de la 8-OH-DPAT sur la thigmotaxie. L'ANOVA sur les distances parcourues dans la zone de thigmotaxie (%) ne montre qu'un effet significatif du facteur Jour ($F_{1,62} = 4,63$, $p < 0,05$). Celui-ci est dû à une diminution significative de la thigmotaxie entre le premier et le dernier Jour ($p < 0,05$). Il n'y a pas d'effet significatif du facteur Lésion ($F_{1,31} = 0,16$, $p > 0,6$) ou Traitement ($F_{1,31} = 1,61$, $p > 0,2$), ni de l'interaction entre ces 2 facteurs ($F_{1,31} = 1,87$, $p > 0,1$). De même, les interactions Jour \times Lésion ($F_{1,62} = 1,98$, $p > 0,1$), Jour \times Traitement ($F_{1,62} = 0,3$, $p > 0,7$) et Jour \times Lésion \times Traitement ($F_{1,62} = 0,26$, $p > 0,7$) ne sont pas significatives. Concernant les temps passés dans la zone de thigmotaxie, l'ANOVA ne révèle aucun effet significatif, quels que soient le facteur et les interactions considérées.

Rétention

Les résultats de la rétention sont illustrés sur la **figure 42**.

**Protocole de mémoire de référence :
effets de la 8-OH-DPAT chez des rats entraînés porteurs d'une
lésion cholinergique du septum médian**

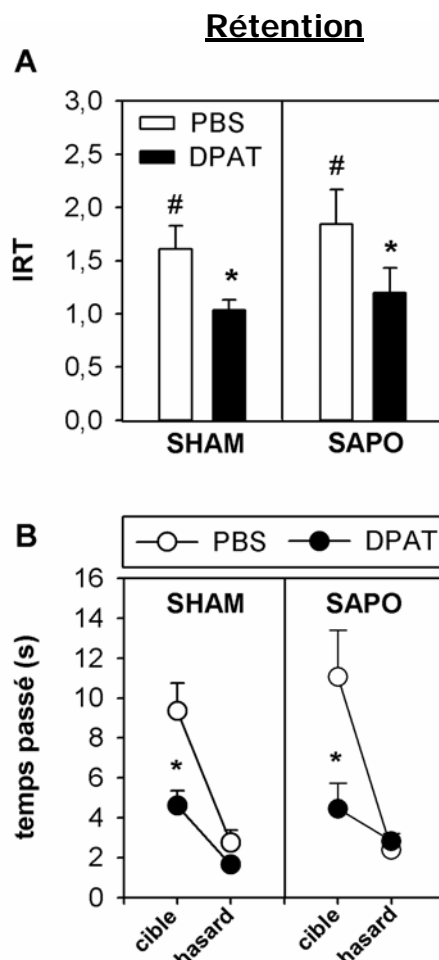


Figure 42. Effets d'une lésion sélective des neurones cholinergiques du SM sur les déficits induits par la 8-OH-DPAT au cours d'un test de rétention dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

Les rats qui ont été préalablement (11 jours avant) soumis à une instillation intra-septale de 192 IgG saporin (0,4 µg dans 1 µl, groupe SAPO) ou de PBS (1 µl, groupe SHAM) reçoivent une instillation intra-septale de PBS (0,5 µl) ou de 8-OH-DPAT (4 µg dans 0,5 µl) 10 minutes avant le premier essai dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris. Ils ne reçoivent aucune instillation préalablement au test de rétention

A. Moyennes (± erreurs types) des indices de rétention basés sur le temps lors du test de rétention.

$p < 0,001$ (par rapport à 1)

* $p < 0,05$ (par rapport à 1)

B. Moyennes (± erreurs types) des temps passés dans les annuli *cible* et *hasard*. L'annulus *cible* correspond à la zone de la piscine qui contenait précédemment la plate forme et l'annulus *hasard* correspond à une zone de taille équivalente placé au hasard dans la piscine.

* $p < 0,05$ (par rapport à 1)

* $p < 0,05$ (par rapport à 1)

Il est rappelé qu'avant ce test de rétention, effectué 24h après le dernier jour d'acquisition, aucune instillation intra-septale n'est effectuée. Les ANOVAs des indices de rétention basés sur le temps (IRT) ou la distance (IRD) révèlent uniquement un effet du facteur Traitement ($F_{1,31} = 7,68$, $p < 0,01$ pour les IRT et $F_{1,31} = 11,21$, $p < 0,01$ pour les IRD), ce qui indique que les rats injectés avec de la 8-OH-DPAT au cours de l'acquisition manifestent des performances de rappel significativement déficitaires par rapport aux rats injectés avec du PBS ($p < 0,01$). Il n'y a pas d'effet du facteur Lésion ($F_{1,31} = 0,32$, $p > 0,5$ pour les IRT et $F_{1,31} = 0,08$, $p > 0,7$ pour les IRD) ni d'interaction entre les deux facteurs Lésion et Traitement ($F_{1,31} = 0,07$, $p > 0,7$ pour les IRT et $F_{1,31} = 0,35$, $p > 0,5$). Afin de préciser les différences observées sur le graphique, notamment entre les rats PBS et DPAT ayant ou non subi la lésion cholinergique, une analyse *post hoc* sur l'interaction a été effectuée. Cette analyse indique que les rats SHAM-PBS ont des indices de rétention significativement plus élevés que ceux des rats SHAM-DPAT ($p < 0,05$ pour les IRT et les IRD). De même, chez les rats SAPO, les indices de rétention des rats SAPO-PBS sont significativement plus élevés que ceux des rats SAPO-DPAT ($p < 0,05$ pour les IRT et les IRD).

Le déficit de rappel des rats injectés avec la 8-OH-DPAT est confirmé par l'analyse des différences entre les moyennes des indices de rétention et la valeur 1, qui correspond à une recherche au hasard dans la piscine. Les moyennes des indices de rétention des rats SHAM-PBS ($t_{1,7} = 2,57$, $p < 0,05$ pour les IRT et $t_{1,7} = 2,51$, $p < 0,05$ pour les IRD) et SAPO-PBS ($t_{1,8} = 2,55$, $p < 0,05$ pour les IRT et $t_{1,8} = 2,64$, $p < 0,05$ pour les IRD) sont significativement différentes de 1, ce qui indique que ces rats ont une préférence pour le quadrant *cible*. En revanche, les moyennes des indices de rétention des rats SHAM-DPAT ($t_{1,8} = 0,23$, $p > 0,8$ pour les IRT et $t_{1,8} = 0,63$, $p > 0,7$ pour les IRD) et SAPO-DPAT ($t_{1,8} = 0,41$, $p > 0,6$ pour les IRT et $t_{1,8} = 0,21$, $p > 0,8$ pour les IRD) ne sont pas significativement différentes de 1.

L'analyse des temps passés et des distances parcourues dans les annuli *cible* et *hasard* confirme également le déficit de rétention des rats ayant subi l'instillation de 8-OH-DPAT. L'analyse de ces variables révèle un effet significatif du facteur Traitement ($F_{1,31} = 11,40$, $p < 0,01$ et $F_{1,31} = 16,35$, $p < 0,001$, respectivement pour les temps et les distances). On ne note pas d'effet du facteur Lésion ($F_{1,31} = 0,44$, $p > 0,5$ pour les temps et $F_{1,31} = 0,01$, $p > 0,9$ pour les distances). L'effet du facteur Annulus est

significatif ($F_{1,31} = 45,49$, $p < 0,001$ pour les temps et $F_{1,31} = 61,63$, $p < 0,001$ pour les distances) et l'interaction entre les facteurs Annulus et Traitement est significative ($F_{1,31} = 13,20$, $p < 0,01$ pour les temps et $F_{1,31} = 18,36$, $p < 0,001$ pour les distances). L'analyse *post hoc* sur l'interaction montre que les PBS ont une préférence significative pour l'annulus *cible* par rapport à l'annulus *hasard* ($p < 0,001$ pour les temps et les distances). De plus, les rats PBS ont une préférence significative pour l'annulus *cible* par rapport aux rats DPAT ($p < 0,001$). Enfin, les interactions Lésion \times Traitement ($F_{1,31} = 0,01$, $p > 0,9$ pour les temps et les distances), Jour \times Lésion ($F_{1,31} = 0,07$, $p > 0,7$ pour les temps et $F_{1,31} = 0,79$, $p > 0,2$ pour les distances) et Jour \times Lésion \times Traitement ($F_{1,31} = 1,34$ et $1,39$, $p > 0,2$, respectivement pour les temps et les distances) ne sont pas significatives.

L'analyse des temps passés et de distances parcourues dans la zone de thigmotaxie (%) ne montre pas d'effet du facteur Lésion ($F_{1,31} = 0,01$, $p > 0,9$ et $F_{1,31} = 0,65$, $p > 0,1$, respectivement) ou Traitement ($F_{1,31} = 1,56$, $p > 0,2$ et $F_{1,31} = 1,51$, $p > 0,2$, respectivement), ni de l'interaction entre ces 2 facteurs ($F_{1,31} = 0,00$, $p > 0,9$ pour les % de temps et les % de distance).

Enfin, l'ANOVA sur les vitesses de nage ne révèle ni d'effet significatif du facteur Lésion ($F_{1,31} = 0,56$, $p > 0,4$), Traitement ($F_{1,31} = 1,56$, $p > 0,2$), ou de l'interaction entre ces 2 facteurs ($F_{1,31} = 0,00$, $p > 0,9$).

Troisième protocole de mémoire de référence : Effets des instillations répétées.

Deux jours après la fin du premier protocole de mémoire de référence, les rats sont testés dans un deuxième protocole de mémoire de référence similaire, à une exception près: la plate-forme invisible a été placée à un autre endroit. Aucune instillation n'est effectuée pour ce test.

Acquisition

Les résultats de l'acquisition sont illustrés sur la **figure 43.**

**Protocole de mémoire de référence :
effets des instillations répétées chez des rats entraînés
porteurs d'une lésion cholinergique du septum médian**

Acquisition

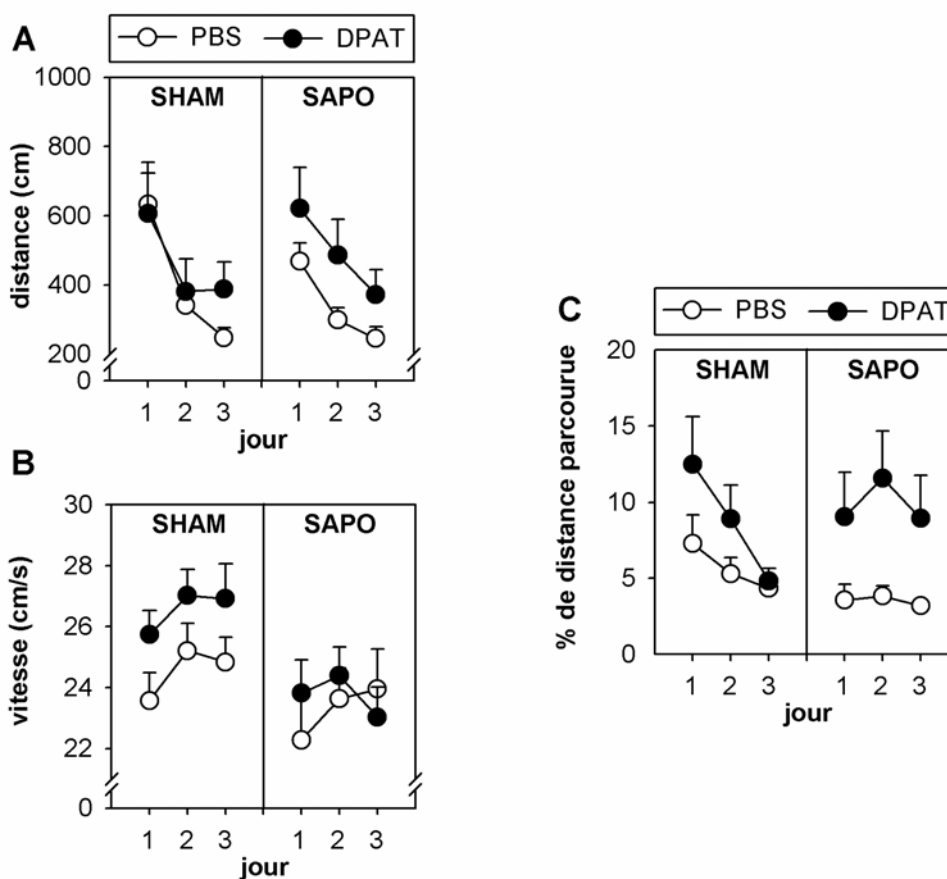


Figure 43. Effets des instillations répétées sur l'acquisition dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

2 jours après le test de rétention du deuxième protocole de mémoire de référence, les rats sont testés dans un troisième protocole de mémoire de référence sans aucune injection. Ils ne reçoivent aucune administration de composés pharmacologiques au cours de ce protocole. La position de la plateforme invisible diffère de celles utilisées précédemment.

- Distances moyennes (\pm erreurs types) sur les 4 essais quotidiens au cours de l'acquisition.
- Vitesses moyennes (\pm erreurs types) sur les 4 essais quotidiens au cours de l'acquisition.
- Moyennes (\pm erreurs types) des pourcentages de distance parcourue dans la zone de thigmotaxie au cours des 3 jours d'acquisition.

L'analyse des distances révèle uniquement un effet significatif du facteur Jour ($F_{1,62} = 18,70$, $p < 0,001$), qui est dû à une amélioration significative des performances des rats de tous les groupes entre le premier et le dernier jour d'acquisition ($p < 0,001$). On ne note pas d'effet significatif du facteur Lésion ($F_{1,31} = 0,07$, $p > 0,7$), du facteur Traitement ($F_{1,31} = 2,52$, $p > 0,1$), ou de l'interaction entre ces deux facteurs ($F_{1,31} = 0,64$, $p > 0,4$). De même, les interactions Jour \times Lésion ($F_{1,62} = 0,69$, $p > 0,5$), Jour \times Traitement ($F_{1,62} = 0,31$, $p > 0,7$) et Jour \times Lésion \times Traitement ($F_{1,62} = 0,62$, $p > 0,5$) ne sont pas significatives. L'analyse des latences montre des effets similaires.

L'ANOVA sur les vitesses de nage montre un effet significatif du facteur Lésion ($F_{1,31} = 4,75$, $p < 0,05$) et du facteur Jour ($F_{1,62} = 4,39$, $p < 0,05$) et l'analyse *post hoc* sur ces effets révèle que les rats ayant subi la lésion cholinergique nagent significativement moins vite que les rats témoins ($p < 0,05$), mais aussi que tous les rats nagent plus vite le deuxième jour d'acquisition par rapport au premier jour ($p < 0,05$). L'effet du facteur Traitement n'est pas significatif ($F_{1,31} = 1,76$, $p > 0,1$). Les interactions Traitement \times Lésion ($F_{1,31} = 0,70$, $p > 0,4$) Jour \times Lésion ($F_{1,62} = 0,44$, $p > 0,3$), Jour \times Traitement ($F_{1,62} = 1,16$, $p > 0,3$) et Jour \times Lésion \times Traitement ($F_{1,62} = 1,14$, $p > 0,3$) ne sont pas significatives.

Thigmotaxie

L'analyse des distances parcourues (%) montre un effet significatif du facteur Traitement ($F_{1,31} = 7,41$, $p < 0,05$) : les rats qui ont subi des instillations post-acquisition de 8-OH-DPAT lors du protocole précédent présentent une thigmotaxie augmentée par rapport aux rats PBS ($p < 0,01$). Il n'y a pas d'effet du facteur Lésion ($F_{1,31} = 0,09$, $p > 0,8$). L'effet du facteur Jour est significatif ($F_{1,62} = 3,77$, $p < 0,05$), de même que l'interaction entre les facteurs Jour et Lésion ($F_{1,62} = 3,32$, $p < 0,05$). L'analyse *post hoc* sur cette interaction indique que les rats SHAM présentent significativement moins de thigmotaxie le dernier jour d'acquisition par rapport au premier ($p < 0,05$). En revanche, les interactions Lésion \times Traitement ($F_{1,31} = 0,87$, $p > 0,3$), Jour \times Traitement ($F_{1,62} = 0,9$, $p > 0,4$) et Jour \times Lésion \times Traitement ($F_{1,62} = 0,8$, $p > 0,4$) ne sont pas significatives. L'analyse sur les temps passé dans la zone de thigmotaxie (%) révèle uniquement un effet du facteur Traitement ($F_{1,31} = 8,89$, $p < 0,01$) caractérisé par une thigmotaxie plus importante chez les rats DPAT par rapport aux rats PBS ($p < 0,01$). On ne relève pas d'effet du facteur Lésion ($F_{1,31} = 0,25$, $p > 0,6$) ou Jour ($F_{1,62} = 0,06$, $p > 0,9$). Les interactions Lésion \times Traitement ($F_{1,31} = 1,04$,

$p > 0,3$), Jour \times Lésion ($F_{1,62} = 2,37$, $p > 0,1$), Jour \times Traitement ($F_{1,62} = 2,55$, $p > 0,08$) et Jour \times Lésion \times Traitement ($F_{1,62} = 0,74$, $p > 0,4$) ne sont pas significatives.

Rétention

Les résultats du test de rétention sont illustrés sur la **figure 44**.. L'analyse des indices de rétention basés sur le temps (IRT) ou la distance (IRD) ne révèle aucun effet, ni du facteur Lésion ($F_{1,31} = 0,20$, $p > 0,6$ pour les IRT et $F_{1,31} = 0,74$ $p > 0,3$ pour les IRD) ni du facteur Traitement ($F_{1,31} = 0,01$, $p > 0,9$ pour les IRT et $F_{1,31} = 0,08$ $p > 0,7$ pour les IRD). L'interaction entre ces deux facteurs n'est pas non plus significative ($F_{1,31} = 0,64$, $p > 0,4$ pour les IRT et $F_{1,31} = 0,98$, $p > 0,3$ pour les IRD).

La comparaison des IRT et IRD à 1, valeur correspondant à une recherche au hasard dans la piscine indique que les 4 groupes expérimentaux manifestent une préférence significative pour le quadrant *cible* (SHAM-PBS : $t_{1,7} = 5,26$, $p < 0,01$ pour les IRT et $t_{1,7} = 4,94$, $p < 0,01$ pour les IRD ; SHAM-DPAT : $t_{1,8} = 4,84$, $p < 0,01$ pour les IRT et $t_{1,8} = 4,64$, $p < 0,01$ pour les IRD ; SAPO-PBS : $t_{1,8} = 3,11$, $p < 0,05$ pour les IRT et $t_{1,8} = 3,77$, $p < 0,01$ pour les IRD ; SAPO-DPAT : $t_{1,8} = 2,66$, $p < 0,05$ pour les IRT et $t_{1,8} = 2,07$, $p = 0,07$ pour les IRD).

L'analyse des distances parcourues dans les annuli *cible* et *hasard* ne révèle aucune différence entre les 4 groupes. Seul l'effet du facteur Annulus est significatif ($F_{1,31} = 53,23$, $p < 0,0001$), ce qui s'explique par le fait que tous les rats parcourent des distances significativement plus longues dans l'annulus *cible* que dans l'annulus *hasard* ($p < 0,001$). On ne relève pas d'effet du facteur Lésion ($F_{1,35} = 0,53$, $p > 0,4$), ni du facteur Traitement ($F_{1,35} = 0,0$, $p > 0,9$) ou de l'interaction entre ces 2 facteurs ($F_{1,35} = 0,09$, $p < 0,7$). Les interactions Annulus \times Lésion ($F_{1,35} = 0,21$, $p > 0,6$), Annulus \times Traitement ($F_{1,35} = 0,21$, $p > 0,6$) et Annulus \times Lésion \times Traitement ($F_{1,35} = 0,62$, $p > 0,4$) ne sont pas significatives. L'analyse des temps passé dans les annuli *cible* et *hasard* aboutit à des conclusions similaires.

L'analyse des temps passés et des distances parcourues (%) dans la zone de thigmotaxie au cours du test de rétention ne révèle aucun effet, ni du facteur Lésion ($F_{1,31} = 0,63$, $p > 0,4$ pour les temps et $F_{1,31} = 0,09$, $p > 0,7$ pour les distances), ni du facteur Traitement ($F_{1,31} = 1,12$, $p > 0,2$ pour les temps et $F_{1,31} = 1,27$, $p > 0,2$ pour les distances), ni de l'interaction entre ces deux facteurs ($F_{1,31} = 0,99$, $p > 0,3$ pour les temps et $F_{1,31} = 0,86$, $p > 0,3$ pour les distances).

**Protocole de mémoire de référence :
effets des instillations répétées chez des rats entraînés
porteurs d'une lésion cholinergique du septum médian**

Rétention

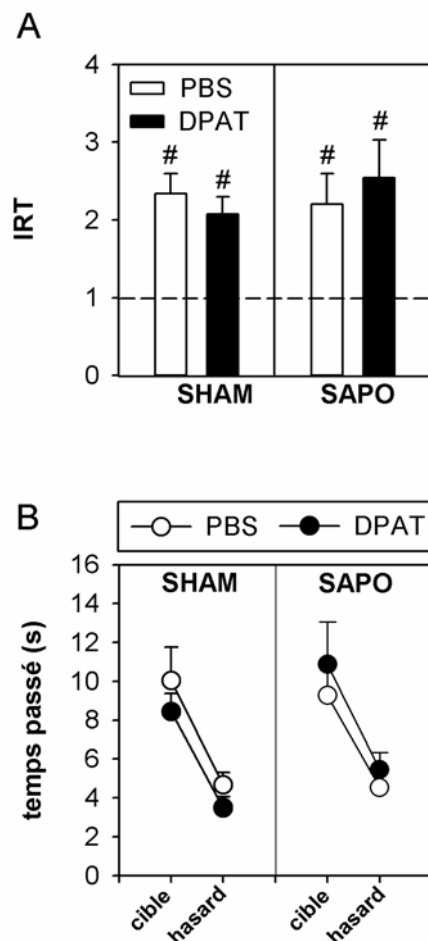


Figure 44. Effets des instillations répétées lors du test de rétention dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

2 jours après le test de rétention du 2^{ème} protocole de mémoire de référence, les rats sont testés dans un troisième protocole de mémoire de référence sans aucune injection. Ils ne reçoivent aucune administration de composés pharmacologiques au cours de ce protocole. La position de la plate-forme invisible diffère de celles utilisées précédemment.

- A. Moyennes (\pm erreurs types) des indices de rétention basés sur le temps lors du test de rétention.
$p < 0,001$ (par rapport à 1)
- B. Moyennes (\pm erreurs types) des temps passés dans les annuli *cible* et *hasard*. L'annulus *cible* correspond à la zone de la piscine qui contenait précédemment la plate-forme et l'annulus *hasard* correspond à une zone de taille équivalente placée au hasard dans la piscine.

Enfin, l'ANOVA sur les vitesses de nage des rats au cours du test de rétention ne montre pas d'effet du facteur Lésion ($F_{1,31} = 0,22$, $p > 0,6$). L'effet du facteur Traitement est proche de la significativité ($F_{1,31} = 3,34$, $p = 0,077$) indiquant que les rats ayant préalablement subi une instillation de 8-OH-DPAT ont tendance à nager significativement plus vite que les rats PBS. L'interaction entre les facteurs Lésion et Traitement n'est pas significative ($F_{1,31} = 0,20$, $p > 0,6$).

Résumé des résultats :

Chez des rats entraînés, une instillation pré-acquisition de 8-OH-DPAT n'induit pas de déficit d'acquisition, mais le rappel dans un test de rétention effectué 24 heures après la dernière instillation est significativement altéré. Chez les animaux SAPO, une instillation pré-acquisition de 8-OH-DPAT induit un déficit de performances d'acquisition et de rétention. Enfin, dans le dernier protocole d'évaluation de la mémoire de référence effectué sans instillation préalable, les rats des 4 groupes manifestent une amélioration significative de leurs performances au cours de l'acquisition et un rappel équivalent des informations spatiales lors d'un test de rétention, ce qui montre que la répétition des instillations n'a pas désorganisé à long terme les propriétés fonctionnelles du système auquel nous nous sommes intéressés.

Expérience 6 :

**Effets d'une lésion sélective des neurones
cholinergiques du septum médian dans les déficits
induits par la 8-OH-DPAT chez des rats naïfs**

A. Animaux

45 rats mâles de la souche Long-Evans munies d'une canule-guide au niveau du septum médian sont utilisés.

B. Lésion sélective des neurones cholinergiques

Afin d'induire une lésion sélective des neurones cholinergiques du septum médian, la moitié des rats sont soumis, une semaine après les implantations chirurgicales de la canule-guide au niveau du septum médian, une instillation intra-septale d'une dose de 1 μ l de 192 IgG saporin à raison d'une concentration de 0,4 μ g/ μ l (SAPO) (groupe SAPO, n = 23 rats). L'autre moitié des rats est soumis à une instillation intra-septale d'un volume similaire de PBS (groupe SHAM, n = 22 rats).

C. Test de la piscine de Morris

Le protocole expérimental est représenté sur la **figure 45**. 11 jours après la lésion sélective des neurones cholinergiques induite par la 192 IgG saporin, les rats sont testés dans le test de la piscine de Morris selon un protocole similaire à celui utilisé dans l'expérience 2 (voir le paragraphe **1.B. Test de la piscine de Morris de l'expérience 2**). Après une instillation de 192 IgG-saporine, une période de 11 jours est amplement suffisante pour induire une destruction massive et maximale des neurones cholinergiques du septum médian (Wiley et Lappi, 1994).

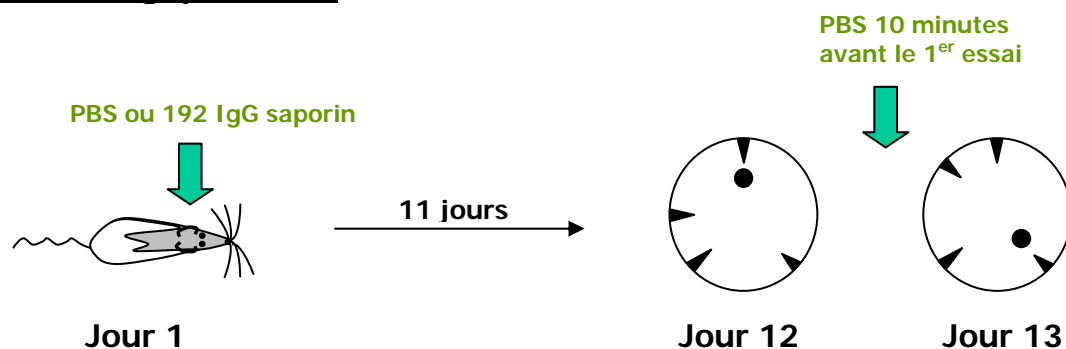
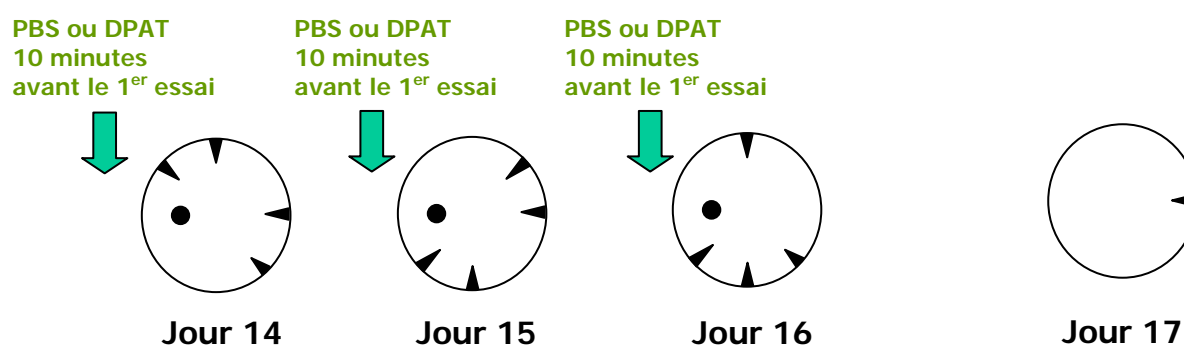
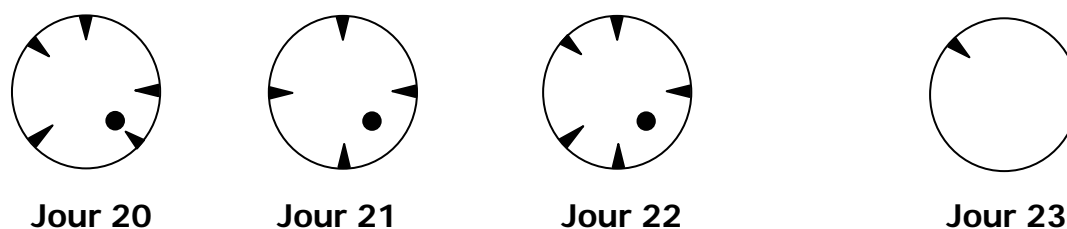
Lésion cholinergique du SMPré entraînement1^{er} protocole de mémoire de référence2^{ème} protocole de mémoire de référence

Figure 45. Protocole expérimental permettant d'évaluer l'implication des neurones cholinergiques septo-hippocampiques dans les effets de la 8-OH-DPAT chez des rats naïfs.

Les rats ont préalablement reçus une instillation intra-septale de PBS ou de 192 IgG saporin. 11 jours après, les rats sont soumis à un pré entraînement dans le test de la piscine de Morris. Le deuxième jour de pré-entraînement, tous les rats reçoivent une instillation intra-septale de PBS 10 minutes avant le premier essai. Ils sont ensuite testés dans un premier protocole de mémoire de référence : ils reçoivent une instillation intra-septale de PBS ou de 8-OH-DPAT 10 minutes avant le premier essai d'acquisition. Un test de rétention est effectué 24 heures après le dernier essai d'acquisition sans aucune instillation intra-septale. 2 jours après, les rats sont testés dans un deuxième protocole de mémoire de référence similaire au précédent à l'exception de la position de la plate-forme. Aucune instillation n'est effectuée.

Comme nous l'avons fait systématiquement, les rats sont d'abord soumis à un pré-entraînement de 2 jours dans un test d'orientation guidée avec une plate-forme visible. Le deuxième jour de pré-entraînement, tous les rats subissent une instillation intra-septale de PBS, 10 minutes avant le premier essai. Les rats sont ensuite soumis à un protocole de mémoire de référence dans le test de la piscine de Morris. Au cours des 3 jours consécutifs d'acquisition, les rats des groupes SHAM et SAPO subissent une instillation intra-septale de 0,5 µl de PBS ou de 8-OH-DPAT (DPAT) à 8 µg / µl, 10 minutes avant chaque séance quotidienne de 4 essais (groupe SHAM-PBS n = 12 rats ; groupe SHAM-DPAT, n = 10 rats ; groupe SAPO-PBS, n = 12 rats ; et groupe SAPO-DPAT, n = 11 rats, respectivement). Le quatrième jour, tous les rats sont testés en vue d'évaluer leur capacité à se souvenir de l'emplacement de la plate-forme invisible dans un test de rétention dont la durée est fixée à 60 secondes. Aucune injection n'est effectuée avant ce test de rétention.

Tous ces animaux sont testés une nouvelle fois dans un deuxième protocole de mémoire de référence identique au précédent, à l'exception de la position de la plate-forme invisible qui diffère de celle utilisée préalablement. La position de la plate-forme invisible diffère également des positions de plate-forme visible utilisées au cours du pré-entraînement. Le protocole comporte également trois jours d'acquisition, à raison de 4 essais par jour, suivis d'un test de rétention effectué à un délai de 24 heures. Aucune injection n'est effectuée lors de ce deuxième test, que ce soit avant l'acquisition ou avant le test de rétention.

D. Analyses statistiques

L'analyse des performances d'acquisition et de rétention au cours de ce protocole est faite comme décrit précédemment (voir le paragraphe **C. Analyses statistiques de l'expérience 5**).

E. Résultats

Histologie et immunocytochimie

Le marquage immunocytochimique de la ChAT et de la PARV au niveau du septum médian est illustré sur la **figure 46.** . On observe, chez les rats SAPO, une perte du marquage ChAT-positif dans le SM et le vBDB, alors que le marquage ChAT-positif est relativement préservé au sein du hBDB. En revanche, l'examen qualitatif du marquage parvalbumine-positif dans le SM ne révèle pas de différence entre les rats SHAM et SAPO et ce, quel que soit le type de composé instillé au niveau du septum médian au cours du test (PBS ou 8-OH-DPAT). L'infusion de saporine nous a donc permis d'obtenir une destruction massive des neurones cholinergiques dans la zone d'instillation (ce que l'on observe en comparant les figures **40.** et **46.**). L'examen de la révélation de l'activité de l'AChE au niveau de l'hippocampe dorsal (**figure 46.**) confirme la destruction des neurones cholinergiques septo-hippocampiques: on constate une déplétion massive de cette activité. Un rat du groupe SAPO-DPAT et un rat du groupe SAPO-PBS ont été écartés de l'analyse des résultats en raison d'une déplétion insuffisante du produit de la révélation de l'AChE au niveau de l'hippocampe dorsal et de la présence au sein du SM et de la vBDB d'un nombre trop important de neurones ChAT-positifs. De plus, 4 autres rats ont été écartés de l'analyse des résultats en raison d'une mauvaise implantation de leur canule-guide. De ce fait, il reste 12 rats dans le groupe SHAM-PBS, 11 rats dans le groupe SHAM-DPAT, 10 rats dans le groupe SAPO-PBS et 9 rats dans le groupe SAPO-DPAT.

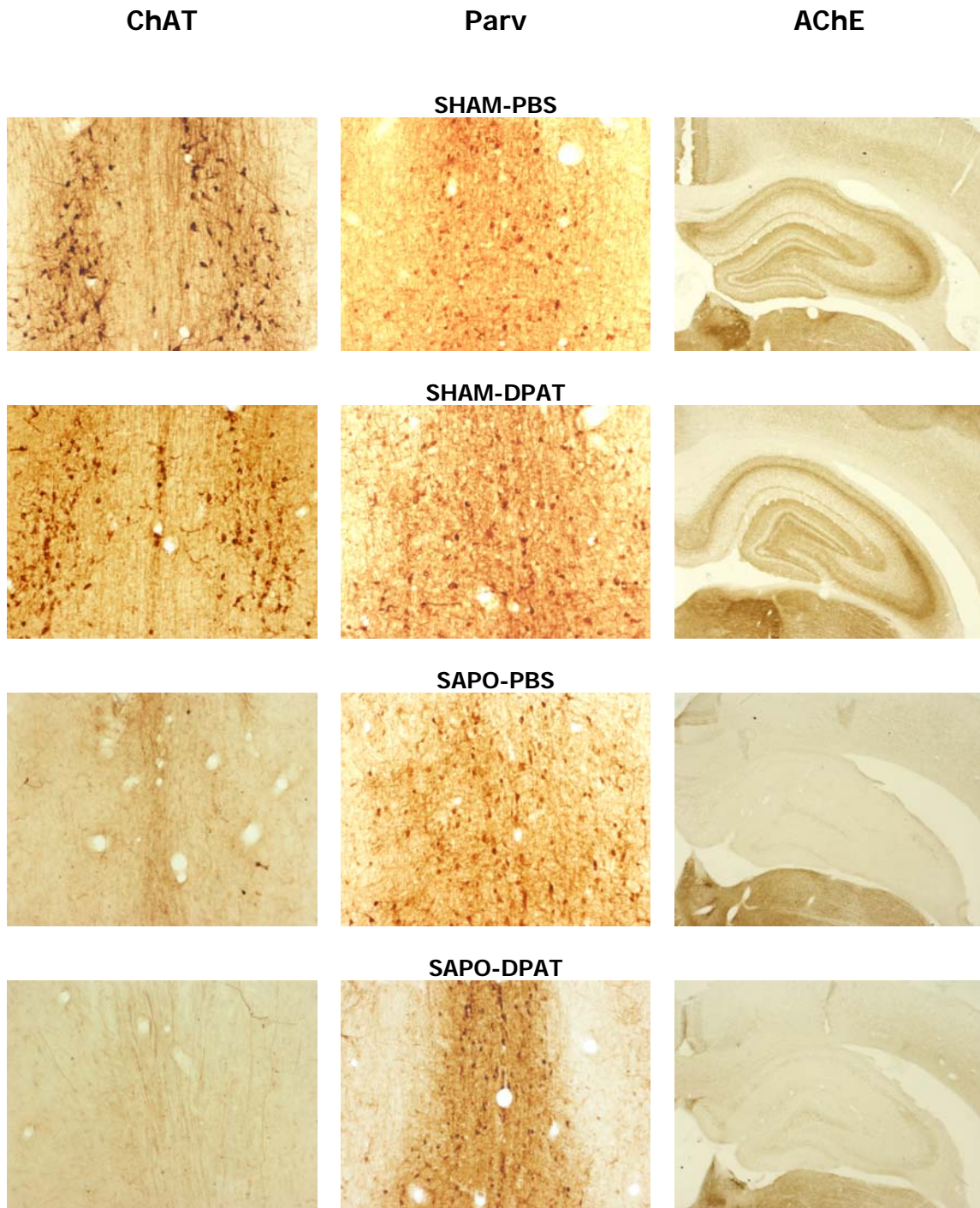


Figure 46. Marquage immunocytochimique de la ChAT et de la Parv dans le septum médian et révélation histochimique de l'AChE dans l'hippocampe pour l'expérience 6.

Abréviations : ChAT : choline acétyltransférase, Parv : parvalbumine, AChE : acétylcholinestérase

Pré-entraînement

Les résultats du pré-entraînement sont illustrés sur la **figure 47**.. L'analyse des distances d'accès à la plate-forme visible montre un effet du facteur Lésion ($F_{1,35} = 4,5$, $p < 0,05$) et une interaction significative entre les facteurs Lésion et Traitement ($F_{1,35} = 4,6$, $p < 0,05$). En revanche, l'effet du facteur Traitement ($F_{1,35} = 0,1$, $p > 0,7$) n'est pas significatif. L'analyse *post-hoc* sur l'interaction révèle que les rats SAPO-PBS parcourent une distance plus longue avant de trouver la plate-forme comparativement aux rats SHAM-PBS ($p < 0,05$). L'effet du facteur Jour est significatif ($F_{1,35} = 161,8$, respectivement $p < 0,0001$) : on constate une amélioration significative des performances entre le premier et le deuxième jour de test ($p < 0,001$). Les interactions Jour \times Lésion ($F_{1,70} = 2,0$, $p > 0,1$), Jour \times Traitement ($F_{1,70} = 0,0$, $p > 0,9$) et Jour \times Lésion \times Traitement ($F_{1,70} = 0,6$, $p > 0,4$) ne sont pas significatives. Afin de préciser l'effet de l'interaction et du facteur Lésion, nous avons effectué une analyse *post hoc* sur la triple interaction. Celle-ci démontre que la différence significative entre les rats SHAM-PBS et SAPO-PBS est due à des différences qui apparaissent lors du premier jour de test ($p < 0,01$). De plus, les 4 groupes expérimentaux améliorent leurs performances de façon significative entre le premier et le deuxième jour de test ($p < 0,001$ pour les distances et les latences). L'analyse des latences aboutit à des conclusions similaires.

L'analyse des vitesses de nage révèle uniquement un effet du facteur Jour ($F_{1,70} = 477,3$, $p < 0,0001$) qui repose sur une augmentation significative des vitesses de nage entre le premier et le deuxième jour. On ne note pas d'effet du facteur Lésion ($F_{1,35} = 0,4$, $p > 0,5$), mais l'effet du facteur Traitement est proche du seuil de significativité ($F_{1,35} = 3,6$, $p = 0,067$) : les rats PBS ont tendance à nager plus vite que les rats DPAT ($p = 0,059$). Les interactions Lésion \times Traitement ($F_{1,35} = 0,1$, $p > 0,7$), Jour \times Lésion ($F_{1,70} = 0,3$, $p > 0,6$), Jour \times Traitement ($F_{1,70} = 1,1$, $p > 0,3$) et Jour \times Lésion \times Traitement ($F_{1,70} = 1,3$, $p > 0,2$) ne sont pas significatives.

**Pré-entraînement :
rats naïfs porteurs d'une lésion cholinergique
du septum médian**

Acquisition

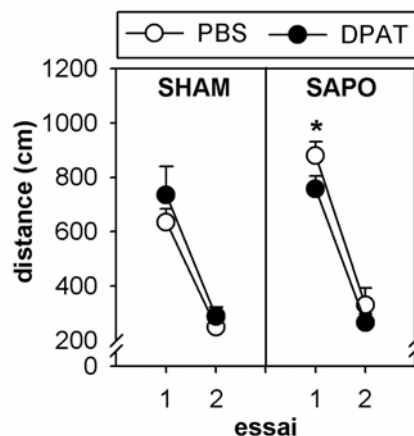


Figure 47. Effets d'une lésion sélective des neurones cholinergiques du SM sur les performances de rats naïfs lors du pré-entraînement dans le test de la piscine de Morris.

Les rats ont été soumis, 11 jours avant le premier jour de pré-entraînement à une instillation intra-septale de 192 IgG saporin (0,4 µg dans 1 µl, groupe SAPO) afin de détruire sélectivement les neurones cholinergiques ou à une instillation de PBS (1 µl, groupe SHAM). Les rats reçoivent tous une instillation intra-septale de 0,5 µl de PBS, 10 minutes avant le premier essai du deuxième jour de pré-entraînement.

Distances moyennes (± erreurs types) sur les 4 essais quotidiens lors des deux jours de pré-entraînement.

$p < 0,05$ (par rapport au groupe SHAM-PBS)

Premier protocole de mémoire de référence : 8-OH-DPAT administrée avant l'acquisition chez des rats naïfs porteurs d'une lésion cholinergique sélective du septum médian

Une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT perturbe, de manière similaire, les performances d'acquisition et de rétention dans un protocole de mémoire de référence chez tous les rats, qu'ils aient préalablement subi ou non une lésion cholinergique.

Acquisition

Les résultats de l'acquisition sont illustrés sur la **figure 48.**

**Protocole de mémoire de référence :
effets de la 8-OH-DPAT chez des rats naïfs porteurs d'une
lésion cholinergique du septum médian**

Acquisition

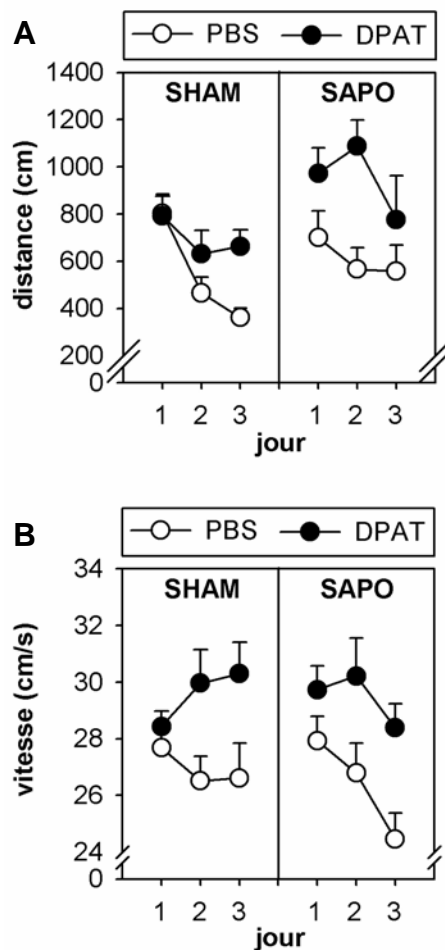


Figure 48. Effets d'une lésion sélective des neurones cholinergiques du SM sur les effets induits par la 8-OH-DPAT chez des rats naïfs dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

Les rats qui ont été préalablement soumis à une instillation intra-septale de 192 IgG saporin (0,4 µg dans 1 µl, groupe SAPO) ou de PBS (1 µl, groupe SHAM) reçoivent une instillation intra-septale de PBS (0,5 µl) ou de 8-OH-DPAT (4 µg dans 0,5 µl) 10 minutes avant le premier essai dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

- A. Distances moyennes (\pm erreurs types) sur les 4 essais quotidiens au cours de l'acquisition.
- B. Vitesses moyennes (\pm erreurs types) sur les 4 essais quotidiens au cours de l'acquisition.

L'analyse des distances et des latences pour rejoindre la plate-forme invisible montre que l'effet du facteur Lésion est significatif ($F_{1,35} = 4,62$, $p = 0 < 0,05$ et $F_{1,35} = 5,05$, $p < 0,05$): une analyse *post hoc* sur cet effet révèle que les rats SAPO présentent des performances d'acquisition significativement déficitaires par rapport à celles des SHAM ($p < 0,05$ pour les distances et les latences). L'effet du facteur Traitement est significatif ($F_{1,35} = 11,16$, $p < 0,01$ pour les distances et $F_{1,35} = 5,67$, $p < 0,05$ pour les latences) : les rats ayant subi une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT présentent des performances d'acquisition significativement déficitaires par rapport aux rats PBS ($p < 0,01$ pour les distances et $p < 0,05$ pour les latences). L'interaction entre les facteurs Lésion et Traitement n'est pas significative ($F_{1,35} = 1,60$ et $1,50$ respectivement pour les distances et les latences, $p > 0,2$). L'ANOVA effectué sur le facteur Jour révèle un effet significatif ($F_{2,70} = 7,27$, $p < 0,001$ pour les distances et $F_{2,70} = 4,32$, $p < 0,05$ pour les latences) reposant sur une amélioration des performances entre le premier et le dernier jour d'acquisition ($p < 0,001$ et $p < 0,05$, respectivement). Les interactions Jour \times Lésion ($F_{2,70} = 2,01$, $p > 0,1$ pour les distances et $F_{2,70} = 2,43$, $p > 0,09$ pour les latences), Jour \times Traitement ($F_{2,70} = 1,63$ et $1,05$ respectivement pour les distances et les latences, $p > 0,1$), de même que la triple interaction ($F_{2,70} = 1,93$ et $1,75$ respectivement, $p > 0,2$) ne sont pas significatives. En raison de l'aspect du graphique représentant les distances et les latences moyennes sur les 4 essais quotidiens au cours de l'acquisition, une analyse *post hoc* a été effectuée sur la triple interaction. Cette analyse indique que sur les 4 groupes expérimentaux, seuls les rats SHAM-PBS améliorent leurs performances de façon significative entre le premier et le dernier jour d'acquisition ($p < 0,05$ pour les distances et les latences). Le deuxième jour d'acquisition, les rats SAPO-DPAT parcourent une distance plus longue avant de trouver la plate-forme que les rats SAPO-PBS ($p < 0,05$), SHAM-PBS ($p < 0,01$) et SHAM-DPAT ($p < 0,05$). Afin de préciser les performances d'acquisition des rats SAPO-PBS, nous avons effectué un test t de Student à mesures répétées sur les distances et les latences entre le premier et le troisième jour d'acquisition. En effet, en raison de la plus grande dispersion des performances au cours de l'acquisition chez les rats lésés et/ou traités à la 8-OH-DPAT, il est possible qu'une amélioration significative des performances de ces rats n'ait pas pu être révélée. L'analyse indique que les SAPO-PBS et les SAPO-DPAT n'améliorent pas leurs performances de façon significative entre le premier et le dernier jour (SAPO-PBS : $t_{1,9} = 0,84$, $p > 0,4$ pour les distances et $t_{1,9} =$

0,79, $p > 0,7$ pour les latences ; SAPO-DPAT ($t_{1,8} = 1,35$, $p > 0,2$ pour les distances et $t_{1,8} = 0,83$, $p > 0,4$).

L'analyse des vitesses de nage ne montre pas d'effet significatif du facteur Lésion ($F_{1,35} = 0,16$, $p > 0,6$). En revanche, on relève un effet significatif du facteur Traitement ($F_{1,35} = 11,37$, $p < 0,01$); celui-ci est dû au fait que les rats DPAT nagent significativement plus vite que les rats PBS ($p < 0,01$). L'interaction Lésion \times Traitement n'est pas significative ($F_{1,35} = 0,07$, $p > 0,7$). L'effet du facteur Jour est proche de la significativité ($F_{2,70} = 2,96$, $p = 0,058$) et l'analyse *post hoc* montre que les rats nagent significativement moins vite le dernier jour par rapport au premier ($p < 0,05$). Les interactions Jour \times Lésion et Jour \times Traitement sont significatives ($F_{2,70} = 5,28$, $p < 0,01$ et $F_{2,70} = 4,39$, $p < 0,05$, respectivement). Les analyses *post hoc* effectuées sur ces interactions montrent que les vitesses moyennes des rats SHAM ne varient pas de manière significative au cours de l'acquisition, contrairement aux rats SAPO qui nagent significativement moins vite le dernier jour par rapport au premier ($p < 0,05$). De plus, les rats DPAT nagent significativement plus vite que les PBS au deuxième et au troisième jour de test ($p < 0,01$ pour les deux jours). Enfin, la triple interaction entre les facteurs Lésion, Traitement et Jour n'est pas significative ($F_{2,70} = 0,18$, $p > 0,8$).

Thigmotaxie

L'analyse des résultats ne révèle pas d'effet de la lésion cholinergique et/ou de la 8-OH-DPAT sur la thigmotaxie. L'ANOVA sur les distances parcourues dans la zone de thigmotaxie (%) ne montre qu'un effet significatif du facteur Jour ($F_{2,70} = 4,30$, $p < 0,05$) caractérisé par une diminution significative de la thigmotaxie entre le premier et le dernier Jour ($p < 0,05$). On ne relève pas d'effet significatif du facteur Lésion ($F_{1,35} = 3,06$, $p > 0,09$), Traitement ($F_{1,35} = 0,82$, $p > 0,3$), ou de l'interaction entre ces 2 facteurs ($F_{1,70} = 1,59$, $p > 0,2$). De même, les interactions Jour \times Lésion ($F_{2,70} = 1,81$, $p > 0,1$), Jour \times Traitement ($F_{2,70} = 1,61$, $p > 0,2$) et Jour \times Lésion \times Traitement ($F_{2,70} = 0,61$, $p > 0,5$) ne sont pas significatives. L'analyse des % de temps passé dans la zone de thigmotaxie aboutit à des conclusions strictement similaires.

Rétention

Les résultats de la rétention sont illustrés sur la **figure 49**. Dans le test de rétention effectué 24h après le dernier jour d'acquisition, aucune instillation n'est effectuée. Les ANOVAs effectuées sur les indices de rétention basés sur le temps (IRT) ou la distance (IRD) révèlent uniquement un effet significatif du facteur Traitement ($F_{1,35} = 11,52$, $p < 0,01$ pour les IRT et $F_{1,35} = 5,75$, $p < 0,05$ pour les IRD); celui-ci est dû au fait que les rats injectés avec de la 8-OH-DPAT au cours de l'acquisition manifestent des performances de rappel significativement déficitaires par rapport aux rats injectés avec du PBS ($p < 0,01$ pour les IRT et $p < 0,05$ pour les IRD). On ne note pas d'effet du facteur Lésion ($F_{1,35} = 0,12$, $p > 0,7$ pour les IRT et $F_{1,35} = 0,01$, $p > 0,9$ pour les IRD) ni d'interaction entre les deux facteurs Lésion et Traitement ($F_{1,33} = 0,2$, $p > 0,6$ pour les IRT et $F_{1,35} = 0,01$, $p > 0,9$). Afin de préciser les différences observées sur le graphique entre les rats PBS et DPAT, lésés ou non, une analyse *post hoc* sur l'interaction a été effectuée. Cette analyse indique que les rats SHAM-PBS présentent des IRT significativement plus élevés que ceux des rats SHAM-DPAT ($p < 0,05$). De même, chez les rats SAPO, les IRT des rats SAPO-PBS sont significativement plus élevés que ceux des rats SAPO-DPAT ($p < 0,05$). Concernant les IRD, l'analyse *post hoc* ne révèle aucune différence significative entre les groupes.

Le déficit de rappel des rats ayant subi l'instillation de 8-OH-DPAT est confirmé par l'analyse des différences entre les moyennes des indices de rétention et la valeur 1. Les moyennes des indices de rétention des rats SHAM-PBS ($t_{1,11} = 6,46$, $p < 0,001$ pour les IRT et $t_{1,11} = 5,33$, $p < 0,0001$ pour les IRD) et SAPO-PBS ($t_{1,9} = 3,09$, $p < 0,05$ pour les IRT et $t_{1,11} = 3,00$, $p < 0,05$ pour les IRD) sont significativement différentes de 1, ce qui indique que ces rats ont une préférence significative pour le quadrant *cible*. En revanche, les moyennes des indices de rétention des rats SHAM-DPAT ($t_{1,7} = 1,08$, $p > 0,3$ pour les IRT et $t_{1,7} = 1,42$, $p > 0,3$ pour les IRD) et SAPO-DPAT ($t_{1,8} = 0,85$, $p > 0,4$ pour les IRT et $t_{1,8} = 1,11$, $p > 0,3$ pour les IRD) ne sont pas significativement différentes de 1.

**Protocole de mémoire de référence :
effets de la 8-OH-DPAT chez des rats naïfs porteurs d'une
lésion cholinergique du septum médian**

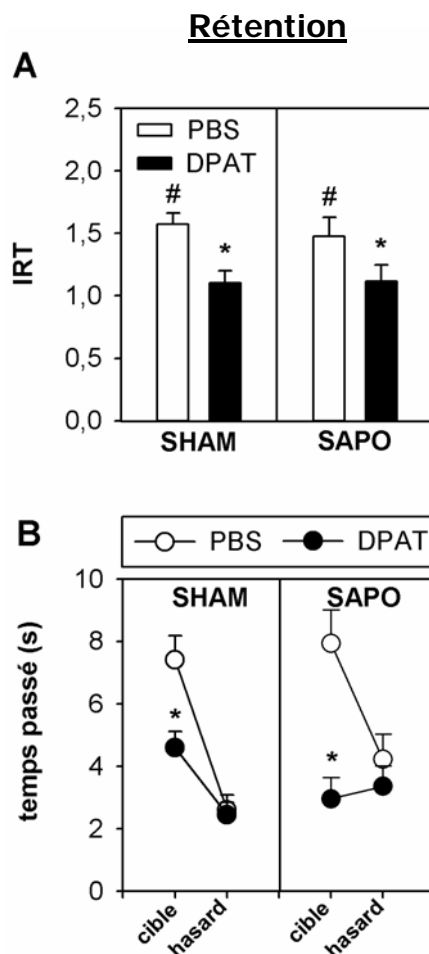


Figure 49. Effets d'une lésion sélective des neurones cholinergiques du septum médian sur les effets induits par la 8-OH-DPAT chez des rats naïfs lors d'un test de rétention dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

Les rats qui ont été préalablement soumis (11 jours avant) à une instillation intra-septale de 192 IgG saporin (0,4 µg dans 1 µl, groupe SAPO) ou de PBS (1 µl, groupe SHAM) reçoivent une instillation intra-septale de PBS (0,5 µl) ou de 8-OH-DPAT (4 µg dans 0,5 µl) 10 minutes avant le premier essai dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris. Ils ne reçoivent aucune instillation préalablement au test de rétention

A. Moyennes (\pm erreurs types) des indices de rétention basés sur le temps (ITR) lors du test de rétention.
$p < 0,05$ (par rapport à 1)

* $p < 0,05$ (par rapport à leurs contrôles, SHAM-PBS et SAPO-PBS)

B. Moyennes (\pm erreurs types) des temps passés dans les annuli *cible* et *hasard*. L'annulus *cible* correspond à la zone de la piscine qui contenait précédemment la plate forme et l'annulus *hasard* correspond à une zone de taille équivalente placée au hasard dans la piscine.

* $p < 0,05$ (par rapport à leurs contrôles, SHAM-PBS et SAPO-PBS)

L'analyse des temps passés et des distances parcourues dans les annuli *cible* et *hasard* confirme également le déficit de rétention des rats ayant subi l'instillation de 8-OH-DPAT. L'analyse de ces variables révèle un effet significatif du facteur Traitement lorsque les temps passés sont considérés ($F_{1,35} = 14,84$, $p < 0,001$) et une forte tendance lorsque les distances sont considérées ($F_{1,33} = 3,36$, $p = 0,075$). On ne relève pas d'effet du facteur Lésion ($F_{1,35} = 0,77$, $p > 0,3$ pour les temps et $F_{1,35} = 0,40$, $p > 0,5$ pour les distances). L'effet du facteur Annulus est significatif ($F_{1,35} = 27,28$, $p < 0,001$ pour les temps et $F_{1,35} = 26,83$, $p < 0,001$ pour les distances) et l'interaction entre les facteurs Annulus et Traitement est significative ($F_{1,33} = 7,62$, $p < 0,01$ pour les temps et $F_{1,35} = 6,23$, $p < 0,05$ pour les distances). L'analyse *post hoc* sur l'interaction montre que les rats PBS ont une préférence significative pour l'annulus *cible* par rapport à l'annulus *hasard* ($p < 0,001$ pour les temps et les distances). Concernant les temps, les rats DPAT ne manifestent pas une telle préférence. Toutefois, lorsque l'analyse porte sur les distances, la préférence pour l'annulus *cible* par rapport à l'annulus *hasard* est proche du seuil de significativité ($p = 0,066$). En revanche, quelle que soit la variable considérée (temps passé ou distance), les rats PBS manifestent une préférence significative pour l'annulus *cible* par rapport aux rats DPAT ($p < 0,001$). Enfin, les interactions Lésion \times Traitement ($F_{1,35} = 0,05$, $p > 0,8$ pour les temps et $F_{1,35} = 0,69$, $p > 0,4$), Jour \times Lésion ($F_{1,35} = 0,20$, $p > 0,6$ pour les temps et $F_{1,33} = 0,00$, $p > 0,9$) et Jour \times Lésion \times Traitement ($F_{1,35} = 0,36$, $p > 0,5$ pour les temps et $F_{1,33} = 0,04$, $p > 0,8$) ne sont pas significatives. Afin de préciser les effets de la 8-OH-DPAT chez les rats SHAM et SAPO, une analyse *post hoc* a été effectuée sur la triple interaction. Celle-ci révèle que seuls les rats SHAM-PBS et SAPO-PBS passent plus de temps dans l'annulus *cible* par rapport à l'annulus *hasard* ($p < 0,01$). De plus, les rats SHAM-PBS et SAPO-PBS passent plus de temps dans l'annulus *cible* que les rats SHAM-DPAT et SAPO-DPAT, respectivement ($p < 0,01$ pour les deux comparaisons). L'analyse des temps passés et de distances parcourues (%) dans la zone de thigmotaxie ne montre d'effet ni du facteur Lésion ($F_{1,35} = 1,61$, $p > 0,2$ et $F_{1,35} = 2,08$, $p > 0,1$, respectivement) ni du facteur Traitement ($F_{1,35} = 2,35$, $p > 0,1$ et $F_{1,35} = 1,92$, $p > 0,1$, respectivement), pas plus que de l'interaction entre ces 2 facteurs ($F_{1,35} = 0,09$, $p > 0,7$ et $F_{1,35} = 0,26$, $p > 0,6$, respectivement). Enfin, l'ANOVA sur les vitesses de nage ne révèle aucun effet du facteur Lésion ($F_{1,35} = 0,62$, $p > 0,4$), ni du facteur Traitement ($F_{1,35} = 0,09$, $p > 0,7$), ni de l'interaction entre ces 2 facteurs ($F_{1,35} = 0,28$, $p > 0,5$).

Deuxième protocole de mémoire de référence : Effets des instillations répétées

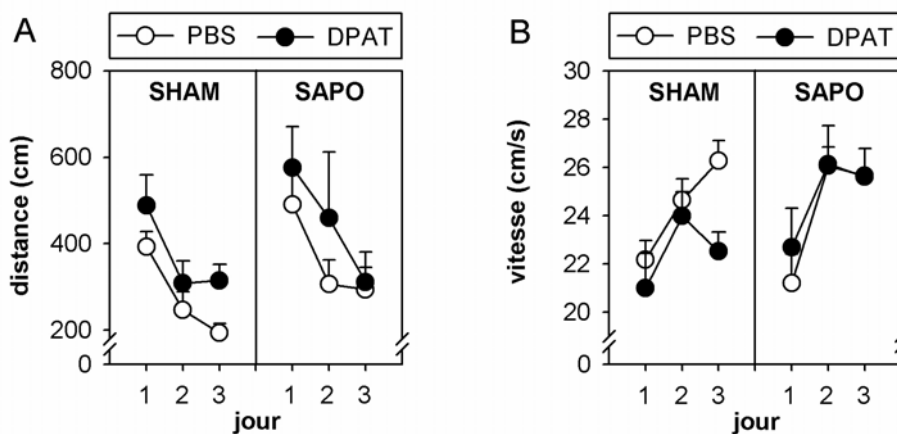
Les rats sont re-testés dans un deuxième protocole d'acquisition avec une nouvelle localisation de la plate-forme, toujours invisible, mais aucune instillation.

Acquisition

Les résultats de l'acquisition sont illustrés sur la **figure 50**. (A et B). L'analyse des distances révèle un effet proche de la significativité du facteur Lésion ($F_{1,35} = 3,52$, $p = 0,071$) et l'analyse *post hoc* sur cette interaction montre que les rats SAPO parcourent des distances d'accès à la plate-forme significativement plus longues que celles des rats SHAM ($p < 0,05$). L'effet du facteur Traitement est proche de la significativité ($F_{1,35} = 4,13$, $p = 0,051$) et l'analyse *post hoc* montre que les rats DPAT parcourent des distances significativement plus longues que celles des rats PBS ($p < 0,01$). L'effet du facteur Jour est significatif ($F_{2,70} = 13,90$, $p < 0,001$) et se manifeste par une amélioration significative des performances, tous groupes confondus, entre le premier jour et le dernier jour d'acquisition ($p < 0,001$). Les interactions Traitement \times Lésion ($F_{1,35} = 0,01$, $p > 0,9$), Jour \times Lésion ($F_{2,70} = 0,26$, $p > 0,7$), Jour \times Traitement ($F_{2,70} = 0,11$, $p > 0,9$), Jour \times Lésion \times Traitement ($F_{2,70} = 0,7$, $p > 0,4$) ne sont pas significatives. Une analyse *post hoc* sur la triple interaction révèle que seuls les rats SAPO-DPAT améliorent leurs performances de façon significative entre le premier et le dernier jour d'acquisition ($p < 0,05$). L'analyse des latences ne révèle pas d'effet du facteur Lésion ($F_{1,35} = 2,67$, $p > 0,1$). En revanche, il y a un effet significatif du facteur Traitement ($F_{1,35} = 4,66$, $p < 0,05$) et du facteur Jour ($F_{2,70} = 25,69$, $p < 0,001$) : les rats DPAT mettent plus de temps pour trouver la plate-forme ($p < 0,05$) et tous les rats améliorent de manière significative leurs performances entre le premier jour et le dernier jour d'acquisition ($p < 0,001$). En revanche, les interactions Traitement \times Lésion ($F_{1,35} = 0,23$, $p > 0,6$), Jour \times Lésion ($F_{2,70} = 0,48$, $p > 0,6$), Jour \times Traitement ($F_{2,70} = 0,09$, $p > 0,9$), Jour \times Lésion \times Traitement ($F_{2,70} = 1,10$, $p > 0,3$) ne sont pas significatives. Une analyse *post hoc* sur la triple interaction révèle une amélioration des performances presque significative pour les rats SHAM-PBS ($p = 0,073$) et les rats SHAM-DPAT ($p = 0,057$). Les rats SAPO-PBS et SAPO-DPAT manifestent une amélioration significative de leurs performances entre le premier jour et le dernier jour d'acquisition ($p < 0,05$ et $p < 0,01$, respectivement).

**Protocole de mémoire de référence :
effets des instillations répétées chez des rats entraînés
porteurs d'une lésion cholinergique du septum médian**

Acquisition



Rétention

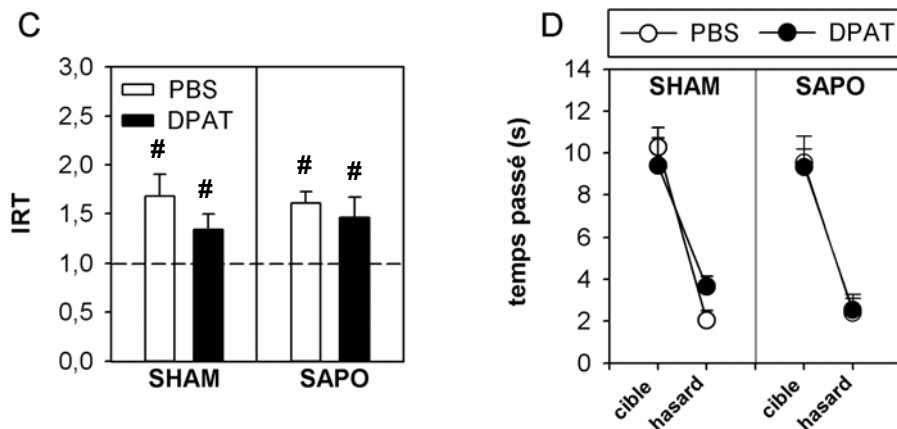


Figure 50. Effets des instillations répétées sur l'acquisition dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris.

2 jours après le test de rétention du protocole de mémoire de référence, les rats sont testés dans un deuxième protocole de mémoire de référence sans aucune injection. La position de la plate-forme invisible diffère de celles utilisées précédemment.

- Distances moyennes (\pm erreurs types) sur les 4 essais quotidiens au cours de l'acquisition pour les 4 groupes.
- Vitesses moyennes (\pm erreurs types) sur les 4 essais quotidiens au cours de l'acquisition pour les 4 groupes.
- Moyennes (\pm erreurs types) des indices de rétention basés sur le temps (IRT) lors du test de rétention pour les 4 groupes.
$p < 0,05$ (par rapport à 1)
- Moyennes (\pm erreurs types) des temps passés dans les annuli *cible* et *hasard*. L'annulus *cible* correspond à la zone de la piscine qui contenait précédemment la plate forme et l'annulus *hasard* correspond à une zone de taille équivalente placée au hasard dans la piscine.

L'analyse des vitesses ne montre qu'un effet du facteur Jour ($F_{2,70} = 35,52$, $p < 0,0001$) caractérisé par une augmentation significative entre le premier et le dernier jour de test ($p < 0,001$). Il n'y a pas d'effet du facteur Lésion ($F_{1,35} = 1,36$, $p > 0,2$), ni du facteur Traitement ($F_{1,35} = 0,50$, $p > 0,4$). De même, les interactions Traitement \times Lésion ($F_{1,35} = 1,51$, $p > 0,2$), Jour \times Lésion ($F_{2,70} = 1,23$, $p > 0,2$), Jour \times Lésion \times Traitement ($F_{2,70} = 1,36$, $p > 0,2$) ne sont pas significatives. L'interaction Jour \times Traitement est proche de la significativité ($F_{2,70} = 2,73$, $p = 0,074$) et l'analyse *post hoc* révèle que les rats PBS et DPAT manifestent une augmentation significative de leurs vitesses de nage entre le premier jour et le dernier jour d'acquisition ($p < 0,001$ et $p < 0,01$, respectivement).

Thigmotaxie

L'analyse des distances parcourues et des temps passés (%) dans la zone de thigmotaxie montre uniquement un effet à la limite de la significativité du facteur Traitement pour les temps ($F_{1,35} = 3,57$, $p = 0,069$), les rats PBS tendant à passer plus de temps dans la zone de thigmotaxie ($p = 0,060$). L'effet du facteur Lésion n'est pas significatif ($F_{1,35} = 1,36$, $p > 0,2$ pour les distances et $F_{1,35} = 0,96$, $p > 0,4$ pour les temps) de même que celui du facteur Jour ne l'est pas ($F_{2,70} = 0,60$, $p > 0,4$ pour les distances et $F_{2,70} = 0,56$, $p > 0,4$ pour les temps). De plus, aucune des interactions n'est significative.

Rétention

Les résultats de l'acquisition sont illustrés sur la **figure 50**. (C et D). L'analyse des indices de rétention basés sur le temps (IRT) ou la distance (IRD) ne révèle aucun effet, ni du facteur Lésion ($F_{1,35} = 0,10$, $p > 0,9$ pour les IRT et $F_{1,35} = 0,04$, $p > 0,8$ pour les IRD), ni du facteur Traitement ($F_{1,35} = 1,35$, $p > 0,2$ pour les IRT et $F_{1,35} = 0,93$, $p > 0,8$ pour les IRD), ni de l'interaction entre ces deux facteurs ($F_{1,35} = 0,21$, $p > 0,7$ pour les IRT et $F_{1,35} = 0,17$, $p > 0,6$ pour les IRD).

La comparaison des IRT et IRD à 1 indique que les 4 groupes expérimentaux manifestent une préférence significative pour le quadrant *cible*. Les rats SHAM-PBS et SAPO-PBS ont des indices de rétention significativement différents de 1 ($t_{1,11} = 3,07$, $p < 0,05$ et $t_{1,9} = 5,15$, $p < 0,01$, respectivement pour les IRT et $t_{1,11} = 3,97$, $p < 0,05$ et $t_{1,9} = 6,07$, $p < 0,01$, respectivement pour les IRD). Pour les rats SHAM-DPAT et SAPO-DPAT, les indices de rétention tendent à différer significativement de 1, en ce qui

concerne les temps passés dans les 4 quadrants de la piscine ($t_{1,7} = 2,29$, $p = 0,061$ et $t_{1,8} = 2,16$, $p = 0,082$, respectivement), et en diffèrent significativement pour les distance ($t_{1,7} = 2,65$, $p < 0,05$ et $t_{1,8} = 3,40$, $p < 0,05$, respectivement).

L'analyse des distances parcourues dans les annuli *cible* et *hasard* ne révèle aucune différence entre les 4 groupes. Seul l'effet du facteur Annulus est significatif ($F_{1,35} = 122,7$, $p < 0,0001$), dû au fait que les distances dans l'annulus *cible* sont supérieures à celles relevées dans l'annulus *hasard* ($p < 0,001$). Il n'y a pas d'effet du facteur Lésion ($F_{1,35} = 0,0$, $p > 0,8$), ni d'effet du facteur Traitement ($F_{1,35} = 0,2$, $p > 0,6$), ni d'interaction entre ces 2 facteurs ($F_{1,35} = 0,1$, $p < 0,7$). Les interactions Annulus \times Lésion ($F_{1,35} = 0,0$, $p > 0,8$), Annulus \times Traitement ($F_{1,35} = 2,6$, $p > 0,1$) et Annulus \times Lésion \times Traitement ($F_{1,35} = 0,4$, $p > 0,5$) ne sont pas significatives. L'analyse des temps passé dans les annuli *cible* et *hasard* aboutit à des conclusions similaires.

L'analyses des % de temps passés et de distances parcourues dans la zone de thigmotaxie au cours du test de rétention ne révèle aucun effet, ni du facteur Lésion ($F_{1,35} = 0,04$, $p > 0,8$ pour les temps et $F_{1,35} = 0,002$, $p > 0,9$ pour les distances), ni du facteur Traitement ($F_{1,35} = 0,12$, $p > 0,7$ pour les temps et $F_{1,35} = 0,17$, $p > 0,9$ pour les distances), ni de l'interaction entre ces deux facteurs ($F_{1,35} = 0,46$, $p > 0,5$ pour les temps et $F_{1,35} = 0,22$, $p > 0,6$ pour les distances).

Enfin, l'ANOVA sur les vitesses de nage des rats au cours du test de rétention ne montre aucun effet, ni du facteur Lésion ($F_{1,35} = 0,07$, $p > 0,7$), ni du facteur Traitement ($F_{1,35} = 0,02$, $p > 0,8$), ni de l'interaction entre ces deux facteurs ($F_{1,35} = 0,01$, $p > 0,9$).

Résumé des résultats :

Nos résultats montrent que la lésion sélective des neurones cholinergiques induit un déficit de performances au cours du pré-entraînement, mais uniquement au cours du premier jour de test. De plus, les rats SAPO-PBS ne manifestent pas d'amélioration significative de leurs performances au cours de l'acquisition dans un protocole de mémoire de référence, mais leurs performances de rappel ne diffèrent pas de celles des rats contrôles, ce qui traduit clairement la constitution d'un souvenir. Une instillation pré-acquisition de 8-OH-DPAT induit un déficit d'acquisition et de rétention chez tous les rats, qu'ils soient porteurs ou non d'une lésion cholinergique. Enfin, la répétition des injections n'a pas eu d'effet à long terme sur la capacité à apprendre et à retenir la localisation d'une plate-forme immergée.

Tableau 7. Synthèse des résultats de la 2^{ème} partie expérimentale :
Implication des récepteurs 5-HT_{1A} des neurones cholinergiques septo-hippocampiques dans les processus de mémoire spatiale

Expérience	Groupe (Nombre de rats après histo)	Résultats	
		Acquisition	Rétention
1. rats entraînés Après l'expérience 3 : instillation intra-septale de 1µl de 192 IgG-saporine à 0,4 µg/µl 11 jours après : 2 ^{ème} protocole de mémoire de référence Instillation intra-septale de PBS ou de 8-OH-DPAT 10 mn avant l'acquisition et test de rétention sans drogue (délai = 24h)	SHAM-PBS (8) (PRE-DPAT)	👍	👍
	SHAM-DPAT (9) (PRE-PBS)	ns + ↑ vitesse	☹️
	SAPO-PBS (9) (POST-DPAT)	👍	👍
	SAPO-DPAT (9) (POST-PBS)	ns + ↑ vitesse	☹️
3 jours après : 3 ^{ème} protocole de mémoire de référence Aucune instillation.	SHAM-PBS SHAM-DPAT SAPO-PBS SAPO-DPAT	👍 + ↓ vitesse chez les SAPO	👍
2. rats naïfs instillation intra-septale de 1µl de 192 IgG-saporine à 0,4 µg/µl 11 jours après : test d'orientation guidée instillation intra-septale de 0,5µl de PBS à 8 µg/µl 10 mn avant les 4 essais le 2 ^{ème} jour	SHAM-PBS (12) SHAM-DPAT (11) SAPO-PBS (10) SAPO-DPAT (9)	☹️, mais seulement le premier jour chez les SAPO-PBS	
3 jours après : 1 ^{er} protocole de mémoire de référence Instillation intra-septale de PBS ou de 8-OH-DPAT 10 mn avant l'acquisition et test de rétention sans drogue (délai = 24h)	SHAM-PBS	👍	👍
	SHAM-DPAT	ns	☹️
	SAPO-PBS	ns	👍
	SAPO-DPAT	ns + ☹️ le deuxième jour	☹️
3 jours après : 2 ^{ème} protocole de mémoire de référence Aucune instillation.	SHAM-PBS SHAM-DPAT SAPO-PBS SAPO-DPAT	👍 + ↑ thigmo chez les PBS	👍

Abréviations : 👍 : pas de déficit ; ns : amélioration non significative, ↑ : augmentation significative ; ☹️ déficit ; i.p.

Discussion générale
de la 2ème partie expérimentale

Nos résultats confirment dans un premier temps les résultats de la première partie expérimentale : une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT effectuée avant l'acquisition perturbe la capacité des rats à apprendre la localisation d'une plate-forme submergée dans la piscine de Morris. En effet, qu'ils aient été préalablement entraînés ou non dans une tâche similaire de mémoire spatiale de référence, ces rats ne manifestent, dans un test de rétention effectuée sans drogue 24 h après la fin de l'acquisition, aucune préférence significative pour le quadrant *cible* ou l'annulus *cible*. La lésion cholinergique n'a pas d'effet sur les déficits induits par la 8-OH-DPAT ; nous retrouvons chez ces animaux lésés le déficit d'acquisition et de rétention. De plus, la lésion cholinergique seule ne perturbe pas la capacité des rats à apprendre la localisation de la plate-forme invisible dans un protocole de mémoire de référence. Dans la mesure où nous avons mis en évidence, dans la première partie expérimentale de ce travail, que les déficits d'acquisition et de rétention induits par la 8-OH-DPAT reflétaient une perturbation des processus d'encodage (mais aussi de consolidation dans une fenêtre de 1h à moins de 4 h post-acquisition) liée à l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian, nos résultats montrent que cette perturbation n'implique pas prioritairement les récepteurs 5-HT_{1A} des neurones cholinergiques septo-hippocampiques. Nous observons également qu'un pré-entraînement dans une tâche de mémoire spatiale ne permet pas de bloquer les déficits de rétention induits par la 8-OH-DPAT, mais il permet d'atténuer le déficit d'acquisition dans la mesure où les rats instillés avec ce composé manifestent une amélioration significative de leurs performances au cours de l'acquisition. Il pourrait cependant s'agir d'un phénomène ne reposant pas sur la mémoire de référence (voir ci-dessous). D'autre part, le pré-entraînement n'a aucun effet sur les déficits induits par la 8-OH-DPAT chez des animaux porteurs d'une lésion sélective des neurones cholinergiques septo-hippocampiques. L'impact du pré-entraînement sur les effets induits par la 8-OH-DPAT sera discuté en dernier lieu à la lumière de résultats récents concernant l'intégration de nouvelles informations dans une représentation préexistante d'une situation donnée (ou 'schéma mental') (Morris, 2006 ; Tse et coll., 2007).

1. Effets de la lésion cholinergique sur les performances de mémoire spatiale de référence

Les analyses immunocytochimiques confirment que la 192 IgG-saporine détruit les neurones cholinergiques dans le septum médian et le bras vertical de la bande diagonale de Broca, qui sont les deux sources essentielles de l'innervation cholinergique de l'hippocampe (Amaral et Kurz, 1985). De plus, et logiquement, cette 192 IgG-saporine induit une déplétion massive de l'innervation cholinergique hippocampique comme en atteste la perte du marquage du produit de révélation de l'activité de l'AChE. Le fait que les neurones cholinergiques du bras horizontal de la bande diagonale de Broca soient épargnés par la lésion plaide en faveur d'une diffusion limitée de la 192 IgG-saporine au sein de la région septale. Les neurones GABAergiques septo-hippocampiques, visualisés par un marquage immunocytochimique de la parvalbumine (Freund 1989), ne sont pas affectés par la lésion cholinergique à la 192 IgG-saporine, une observation conforme avec d'autres études (Baxter et coll., 1995 ; Heckers et coll., 1994 ; Pang et Nocera, 1999 ; Cahill et Baxter, 2001 ; Pang et coll., 2001).

La lésion cholinergique à la 192 IgG-saporine du septum médian induit un léger déficit au cours du test d'orientation guidée, mais celui-ci est limité au premier jour de test. Ce déficit a également été constaté dans une autre étude (Lehmann et coll. 2002b). Du fait de l'amélioration significative des performances des rats entre le premier et le deuxième jour de test et de l'absence de déficit lors du deuxième jour de test, il est peu probable que la lésion cholinergique septo-hippocampique ait entraîné des déficits sensori-moteurs, motivationnels ou attentionnels suffisants pour perturber le comportement des rats et introduire un biais dans les performances d'acquisition et de rétention dans un protocole de mémoire spatiale de référence.

Nous observons aussi que dans la tâche d'acquisition, les rats porteurs d'une lésion cholinergique septo-hippocampique ne présentent pas d'amélioration significative de leurs performances au cours de l'acquisition, alors que leurs performances de rétention sont normales et semblables à celles des rats pseudo-lésés. Cette absence de déficit lors du test de rétention indique que la lésion cholinergique septo-hippocampique n'a

pas altéré la capacité des rats à encoder et consolider des informations relatives à la position de la plate-forme invisible au cours de l'acquisition. En réalité, l'absence d'une amélioration significative des performances au cours de l'acquisition est un effet statistique imputable à la variabilité d'ensemble, celle-ci étant augmentée du fait d'une plus grande dispersion des performances chez les rats lésés et/ou traités avec la 8-OH-DPAT. Ainsi, chez des rats entraînés, un test (t de Student pour mesures répétées) limité au seul groupe ayant subi la lésion, mais non traité avec la 8-OH-DPAT, montre une amélioration significative des performances. En revanche, une telle analyse ne permet pas de détecter une amélioration significative des performances d'acquisition chez les rats lésés naïfs. D'autres études évaluant les effets d'une lésion cholinergique sélective du septum médian avec la 192 IgG-saporine ont également montré qu'une telle lésion n'induisait pas (Torres et coll., 1994 ; Baxter et Gallagher, 1996 ; Dornan et coll., 1997) ou peu de déficit (Berger-Sweeney et coll. 1994, Perry et coll., 2001 ; Pang et coll., 2001 ; Lehmann et coll., 2002b) dans le protocole de mémoire de référence. Qui plus est, comme le montrent nos résultats, lorsqu'un déficit est détecté, il se limite le plus souvent au début de l'acquisition, ce qui n'empêche pas la consolidation de l'information et son rappel ultérieur (Lehmann et coll., 2002b).

2. Rôle des neurones cholinergiques septo-hippocampiques dans les effets induits par la 8-OH-DPAT

La seule lésion cholinergique n'altère pas la capacité des rats à apprendre la localisation d'une plate-forme invisible ; il est donc difficile d'attribuer l'effet de la 8-OH-DPAT à une action exclusive sur les récepteurs 5-HT_{1A} des neurones cholinergiques septo-hippocampiques. En effet, si les déficits induits par la 8-OH-DPAT sont liés uniquement à l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} des neurones cholinergiques septo-hippocampiques, une destruction de ces neurones devrait mimer l'action inhibitrice liée à l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} et entraînerait ainsi des déficits similaires. Nos résultats vont à l'encontre d'une telle hypothèse. De ce fait, les récepteurs 5-HT_{1A} des neurones cholinergiques septo-hippocampiques n'apparaissent pas impliqués dans le

déficit d'encodage/consolidation des informations spatiales induit par l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian.

Il est peu probable que les déficits induits par la 8-OH-DPAT chez les rats lésés, comme chez les rats non lésés, soient dus à un effet à long terme et non-spécifique des instillations répétées de 8-OH-DPAT. En effet, lors du dernier test d'acquisition sans instillation de drogue, tous les rats se sont montrés capables d'apprendre et de rappeler ultérieurement la nouvelle position d'une plate-forme invisible. Chez les rats naïfs, on observe un effet global de la lésion indiquant que les rats SAPO parcourent des distances significativement plus longues avant de trouver la plate-forme au cours de l'acquisition. En revanche, leurs performances de rétention sont similaires à celles des rats non lésés ce qui suggèrent qu'ils ont bien encodé et consolidé des informations sur la localisation de la plate-forme.

Dans le septum médian, les récepteurs 5-HT_{1A} ont été détectés sur d'autres types neuronaux que les neurones cholinergiques, à savoir sur les neurones GABAergiques de projection, de même que sur les interneurons GABAergiques calbindine-positifs (Kia et coll., 1996a ; Aznar et coll., 2003 ; Lüttgen et coll. 2005b ; Madjid et coll. 2006). Récemment, la présence de récepteurs 5-HT_{1A} a également été détectée chez la souris sur les neurones glutamatergiques du septum médian (Madjid et coll., 2006). Une étude récente a également montré que la proportion des neurones GABAergiques septo-hippocampiques exprimant les récepteurs 5-HT_{1A} est nettement plus importante (98%) que celle des neurones cholinergiques septo-hippocampiques les exprimant (25 %) (Lüttgen et coll., 2005b). De ce fait, les effets d'une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT pourraient être liés à l'inhibition consécutive à l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} des neurones GABAergiques septo-hippocampiques. La contribution des neurones GABAergiques septo-hippocampiques aux processus mnésiques est encore mal connue, notamment en raison de l'absence d'une toxine qui détruit de manière sélective cette population neuronale. Néanmoins, il est possible d'induire une lésion massive de ces neurones en conservant une part relativement raisonnable des neurones cholinergiques, soit avec des instillations d'acide kainique, soit avec celle d'orexine-saporine, une toxine actuellement testée au laboratoire. Ainsi, même si une telle lésion n'induit pas de déficit d'acquisition et de rétention dans un protocole de mémoire de référence du test de la piscine de Morris (Pang et coll., 2001), il serait

néanmoins très intéressant d'évaluer l'impact d'une telle lésion sur les effets induits par une instillation intra-septale de 8-OH-DPAT, ceci afin de préciser les mécanismes neurochimiques mis en jeu dans l'altération des processus d'encodage consécutivement à partir d'une activation des récepteurs 5-HT_{1A}.

3. Impact d'un pré-entraînement sur les effets induits par la 8-OH-DPAT

Chez des rats entraînés, l'instillation pré-acquisition de 8-OH-DPAT n'induit pas de déficit au cours de l'acquisition, alors que les performances de rétention sont significativement déficitaires, suggérant que la trace mnésique n'est plus disponible voire absente après un certain délai. Il existe peu d'études évaluant les effets d'un pré-entraînement dans une tâche de mémoire spatiale sur les déficits induits par un composé pharmacologique ou une lésion dans une tâche similaire chez des rats naïfs. Deux études ont montré qu'un pré-entraînement dans un protocole de mémoire de référence dans le test de la piscine de Morris empêche les déficits d'acquisition et de rétention induits par l'AP5, un antagoniste des récepteurs NMDA, ou par une lésion à l'acide iboténique du noyau cholinergique basalo-cortical (le noyau basal magnocellulaire ou NBM) (Bannerman et coll., 1995 ; Nieto-Escamez et coll., 2004). Par ailleurs, une fois entraînés, ces rats ne présentent plus les déficits de performances d'acquisition et de rétention qu'on relève chez des rats naïfs. En revanche, de nombreuses études ont évalué les effets d'un pré-entraînement de type non spatial, dont le but est de confronter les rats aux procédures et règles générales indispensables à la réussite du test: nager dans la piscine, connaître l'existence d'une plate-forme, chercher sa localisation et comprendre qu'elle peut servir de refuge. Un tel pré-entraînement est également en mesure de bloquer les déficits de performances d'acquisition et/ou de rétention induits par différents composés pharmacologiques comme, par exemple, des antagonistes des récepteurs muscariniques ou NMDA (Whishaw, 1985 et 1989 ; Bannerman et coll., 1995 ; Saucier et Cain, 1995 ; Saucier et coll., 1996 ; Beiko et coll., 1997 ; Hoh et Cain, 1997), ou par des lésions du thalamus médian (Cain et coll., 2006), ou de l'hippocampe (Whishaw et coll., 1995). Lorsque le

pré-entraînement non spatial empêche les déficits d'acquisition et de rétention, les auteurs interprètent l'effet du composé ou de la lésion observé chez des animaux naïfs comme indiquant que le traitement infligé pourrait davantage altérer l'intégration des règles et des procédures générales indispensables à la réussite dans le test de la piscine de Morris, plutôt que celle des informations allocentriques concernant la localisation d'une plate-forme invisible dans le test de la piscine de Morris (par exemple, Saucier et coll., 1996). Néanmoins, il est peu probable que, dans notre étude, les effets induits par l'instillation pré-acquisition de 8-OH-DPAT soient dus à l'altération de l'acquisition de ces règles et procédures et non à un déficit des processus de mémoire spatiale. En effet, la perturbation de l'encodage des informations spatiales induites par l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian est retrouvée chez des rats soumis à un test d'orientation guidée sous l'effet de 8-OH-DPAT, ou préalablement entraînés dans la tâche d'acquisition à proprement parler (plate-forme invisible). Par conséquent, il nous semble raisonnable de proposer que la 8-OH-DPAT n'interfère pas avec l'encodage des informations relatives aux règles et procédures nécessaires à la réussite dans ce test, mais interfère bel et bien avec l'acquisition de l'information sur la position de la plate-forme cachée.

Il est bien connu en psychologie humaine que nous nous souvenons mieux d'informations apprises lorsque celles-ci peuvent être mises en relation avec des connaissances que nous avons déjà. Cet ensemble de connaissance est appelé schéma mental par certains auteurs. Ce concept de schéma mental a été très peu étudié chez l'animal. Une étude récente, remarquable (Tse et coll., 2007) met en évidence que, chez le Rat, la possibilité d'intégrer très rapidement de nouvelles informations spatiales dans un schéma mental existant permet à un rat privé de la totalité de son hippocampe de retenir l'emplacement d'un nouvel objectif au sein d'un environnement spatial. Rien, dans la littérature, ne permettait de prédire une telle capacité. Ainsi, dans une tâche hippocampo-dépendante nécessitant l'apprentissage d'associations entre des odeurs et des lieux, Tse et coll. (2007) ont démontré qu'une nouvelle association odeur-lieu pouvait être rapidement assimilée et, très rapidement (en 3 h seulement), devenir indépendante de l'hippocampe. Dans le cadre de l'intégration d'informations nouvelles au sein d'un schéma préexistant, l'hippocampe n'assurerait qu'un rôle transitoire dans l'indication des informations en vue de leur intégration dans un schéma localisé au sein d'un réseau néocortical (voir aussi Morris, 2006). Nos résultats

peuvent, ainsi faire l'objet d'une lecture à la lumière des observations de Tsé et coll. (2007). En effet, nous avons observé que la 8-OH-DPAT instillée à des rats préalablement entraînés dans un protocole de mémoire de référence provoquait un déficit clair d'intégration des informations relatives à la position de la plate-forme, leurs performances de rétention étant déficitaires. Comme ces rats ont été préalablement testés sans instillation de 8-OH-DPAT, nos résultats pourraient montrer que, chez des animaux qui ont pu se construire un schéma mental de la situation de test, la 8-OH-DPAT perturbe encore l'intégration des informations relatives à la nouvelle position de la plate-forme. Ce déficit est tout à fait compatible avec un déficit des processus d'encodage des informations allocentriques et l'amélioration significative des performances au cours de l'acquisition pourrait trouver plusieurs explications comme, par exemple, la mise en place de stratégies non allocentriques et probablement liées à l'utilisation d'indices égocentriques relatifs à la position de la plate-forme. En effet, ce type de stratégie (par ex., nager à 25 cm de la paroi lorsque la distance entre la plate-forme et la piscine est de 25 cm) peut être utilisé pour apprendre à rejoindre la plate-forme invisible lorsque celle-ci est présente dans la piscine, mais elle s'avère inefficace lorsque la plate-forme est absente au cours du test de rétention (Whishaw et coll., 1995 ; Lindner et coll., 1997 ; MacDonald et Hong, 2000 ; MacDonald et coll., 2004). Si on excepte l'explication statistique évoquée plus haut, le pattern de déficits induits par la 8-OH-DPAT chez des rats entraînés (absence de déficit d'acquisition, mais déficit de rétention) pourrait aussi provenir d'un déficit au niveau de l'incorporation des informations nouvellement acquises au sein d'un schéma préexistant, c'est-à-dire d'un dysfonctionnement du transfert rapide des informations nouvelles de l'hippocampe vers le cortex. Cette hypothèse nécessiterait des expériences supplémentaires visant à caractériser plus précisément les effets d'instillations intra-septales de 8-OH-DPAT effectuées à différents moments au cours de l'acquisition (notamment à différents délais post acquisition) chez des rats entraînés. Cependant, cette hypothèse n'est pas compatible avec i) les résultats montrant que l'information spatiale, même si elle fait l'objet d'un transfert vers le néocortex, l'hippocampe reste nécessaire au rappel à court comme à long terme d'un souvenir spatial (Teixeira et al., 2006), ii) l'idée que la constitution d'un schéma mental pourrait nécessiter, chez le Rat, un entraînement très poussé (plus de 100 essais dans l'étude de Tsé et coll., 2007), alors que nos rats entraînés ne l'ont été qu'au cours de 12 essais équitablement répartis sur 3 jours, iii) le fait que pour un délai de 24 h entre la fin de l'acquisition et le test de rétention, quelle

que soit la nature de l'information à mémoriser (spatiale, contextuelle), l'hippocampe est toujours engagé lors d'un processus de rappel (Frankland et Bontempi, 2005).

Les effets de la 8-OH-DPAT apparaissent donc moins marqués chez des rats entraînés que chez des rats naïfs au cours de l'acquisition. En revanche, nous avons constaté que l'entraînement préalable des rats dans une tâche de mémoire spatiale de référence n'a aucun effet sur les effets de la 8-OH-DPAT chez les rats porteurs d'une lésion sélective des neurones cholinergiques septo-hippocampiques, la 8-OH-DPAT induisant un déficit d'acquisition et, logiquement, de rétention. Le déficit des performances au cours de l'acquisition pourrait être lié à l'incapacité, pour ces rats, d'utiliser une stratégie alternative, notamment égocentrique, afin de trouver plus efficacement la plate-forme invisible sans pour autant savoir avec précision où elle se trouve. Néanmoins, d'autres études ont montré qu'une lésion sélective des neurones cholinergiques du septum médian peut altérer la capacité des rats à utiliser une stratégie allocentrique (Janis et coll., 1998 ; mais voir aussi Cahill et Baxter, 2001) alors qu'elle n'a en général pas d'effet sur l'utilisation d'une stratégie égocentrique, qu'elle aurait même plutôt tendance à favoriser (Janis et coll., 1998). Une autre explication renvoie aux considérations théoriques de Tsé et collaborateurs (2007) relatives à l'intégration rapide de nouvelles informations au sein de schémas préexistants. Il se pourrait que les neurones cholinergiques septo-hippocampiques soient impliqués dans cette intégration, mais cette implication ne serait que partielle dans la mesure où elle n'est détectée que lorsque les récepteurs 5-HT_{1A} des neurones non cholinergiques sont activées. Il serait ainsi intéressant d'évaluer dans notre modèle l'impact d'une lésion cholinergique septo-hippocampique sur les effets induits par la 8-OH-DPAT chez des rats sur-entraînés.

Conclusion et perspectives

L'objectif de mon travail de thèse était de caractériser l'implication des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian dans la mémoire spatiale chez le rat. La première partie expérimentale a permis, en utilisant une approche psychopharmacologique consistant à instiller de la 8-OH-DPAT dans le septum médian à différents moments d'un apprentissage, de montrer une implication des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian dans l'encodage des informations spatiales et dans leur consolidation, à condition que cette instillation se fasse dans une fenêtre temporelle post-acquisition de 2 à moins de 4 heures. J'ai également montré que l'activation de ces récepteurs n'avait pas d'impact sur le rappel d'une information spatiale apprise en dehors de tout traitement pharmacologique. Dans la deuxième partie expérimentale de mon travail, j'ai abordé la question d'une éventuelle implication des neurones cholinergiques septo-hippocampiques dans la médiation des effets de la 8-OH-DPAT. J'ai pu conclure que ces neurones jouaient un rôle le plus probablement modeste, voire négligeable dans les effets de la 8-OH-DPAT. Au vu de l'ensemble de nos résultats, les récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian pourraient donc jouer un rôle dans le filtrage des informations arrivant au niveau de l'hippocampe, plus particulièrement dans le choix des informations qui devront être encodées et consolidées. En effet, de manière précoce au cours de l'apprentissage, les neurones du septum médian porteurs de récepteurs 5-HT_{1A} pourraient être impliqués dans une forme d'indication des informations qui devront être encodées et consolidées. Il est également possible que ces neurones du septum médian jouent un rôle dans l'indication des informations nouvelles qui devront être incorporées dans un schéma préexistant, éventuellement au sein d'un circuit néocortical, chez des animaux déjà entraînés. Par ailleurs, différents auteurs ont attribué un rôle du rythme thêta hippocampique dans cette forme d'indication des informations destinées à être mémorisées (Vinogradova, 1995 ; Vertes et Kocsis, 1997 ; Vertes, 2005). Ainsi, les informations qui transitent au niveau hippocampique pendant une activité de type thêta pourraient être encodées et consolidées de façon préférentielle, alors que les informations qui y transitent en l'absence d'une telle activité le seront plus difficilement. Il serait donc très intéressant de mesurer l'impact d'une activation des récepteurs 5-HT_{1A} sur le rythme thêta hippocampique, d'autant plus que l'on sait qu'un des corollaires d'une augmentation du tonus sérotoninergique n'est autre que l'inhibition du rythme thêta, entre autre par l'intermédiaire d'une action sur le septum médian (par exemple Kinney et coll., 1996).

Nous avons également mis en évidence un rôle des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian dans la consolidation des informations spatiales, mais uniquement d'une certaine fenêtre de temps après la consolidation (2h à moins de 4h). De ce fait, les neurones du septum médian pourraient moduler les mécanismes cellulaires et moléculaires indispensables à la consolidation des informations spatiales. Nous n'avons pas pu déterminer le type de voies de signalisation avec laquelle l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} pourrait interférer, mais la voie cAMPc-PKA-CAMKII nous paraît être un candidat potentiel dans la mesure où elle a été impliquée dans les effets amnésiants de la 8-OH-DPAT au niveau hippocampique (Moyano et coll., 2004). Ainsi, la perturbation de la consolidation des informations spatiales pourrait être liée à une perturbation de ces voies de signalisation au niveau du septum médian et/ou au niveau de l'hippocampe. En effet, dans ce dernier cas, l'inhibition des neurones septo-hippocampiques qui expriment les récepteurs 5-HT_{1A} pourraient altérer ces voies de signalisation au niveau hippocampique et, de ce fait, perturber le processus de consolidation des informations dépendant d'une synthèse des protéines. Dans cette direction, on peut donc raisonnablement envisager d'entreprendre des études destinées à identifier les voies de signalisation susceptibles d'être altérées par l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} du septum médian, et ce, à différents moments au cours de l'apprentissage. L'approche, ici, relève clairement d'un recours à des techniques de biologie moléculaire.

Enfin, la question de l'identité neurochimique des neurones du septum médian impliqués dans la médiation des effets de la 8-OH-DPAT sur l'encodage et la consolidation des informations spatiales reste entièrement posée. En effet, à ce sujet nous n'avons démontré qu'une chose, à savoir que les neurones cholinergiques septo-hippocampiques ne sont probablement pas impliqués dans les effets mnésiques de ce composé. Les neurones GABAergiques septo-hippocampiques, voire les interneurons GABAergiques septaux, qui expriment plus fortement les récepteurs 5-HT_{1A} que les neurones cholinergiques, nous semblent être le prochain candidat potentiel. Bien que des méthodes de lésions GABAergiques entièrement sélectives n'existent pas à l'heure actuelle, il existe des alternatives relativement satisfaisantes à partir d'instillations de kaïnate ou d'orexin-saporin. On peut donc espérer pouvoir comparer les effets de la 8-OH-DPAT à ceux d'une lésion majoritairement GABAergique des neurones septaux.

Bibliographie

A

- Abel T, Lattal KM (2001) Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. *Curr Opin Neurobio*, 211(2): 180-7.
- Acsády L, Arabadzisz D, Katona I, Freund TF (1996) Topographic distribution of dorsal and median raphe neurons with hippocampal, septal and dual projection. *Acta Biol Hung*, 47(1-4): 9-19.
- Ahi J, Radulovic J, Spiess J (2004) The role of hippocampal signaling cascades in consolidation of fear memory. *Behav Brain Res*, 149(1): 17-31.
- Ahlenius S, Larsson K, Wijkström A (1991) Behavioral and biochemical effects of the 5-HT_{1A} receptor agonists flesinoxan and 8-OH-DPAT in the rat. *Eur J Pharmacol*, 200(2-3): 259-66.
- Albert PR, Zhou QY, Van Tol HH, Bunzow JR, Civelli O (1990) Cloning, functional expression, and mRNA tissue distribution of the rat 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor gene. *J Biol Chem*, 265(10): 5825-32.
- Albert PR, Lembo P, Storing JM, Charest A, Saucier C (1996) The 5-HT_{1A} receptor: signaling, desensitization, and gene transcription. *Neuropsychopharmacology*, 14(1): 19-25.
- Allen CN, Crawford IL (1984) GABAergic agents in the medial septal nucleus affect hippocampal theta rhythm and acetylcholine utilization. *Brain Res*, 322(2): 261-7.
- Alonso A, Köhler C (1982) Evidence for separate projections of hippocampal pyramidal and non-pyramidal neurons to different parts of the septum in the rat brain. *Neurosci Lett*, 31(3): 209-14.
- Alonso A, Köhler C (1982) Evidence for separate projections of hippocampal pyramidal and non-pyramidal neurons to different parts of the septum in the rat brain. *Neurosci Lett*, 31(3): 209-214.
- Alonso A, Köhler C (1984) A study of the reciprocal connections between the septum and the entorhinal area using anterograde and retrograde axonal transport methods in the rat brain. *J Comp Neurol*, 225(3): 327-43.
- Alreja M (1996) Excitatory actions of serotonin on GABAergic neurons of the medial septum and diagonal band of Broca. *Synapse*, 22(1): 15-27.
- Altman HJ, Normile HJ, Galloway MP, Ramirez A, Azmitia EC (1990) Enhanced spatial discrimination learning in rats following 5,7-DHT-induced serotonergic deafferentation of the hippocampus. *Brain Res*, 518(1-2): 61-6.
- Amaral DG, Kurz J (1985) An analysis of the origins of the cholinergic and noncholinergic septal projections to the hippocampal formation of the rat. *J Comp Neurol*, 240(1): 37-59.
- Amaral DG, Witter MP (1995) Hippocampal formation. In Paxinos G (ed), *The Rat Nervous System*, Academic Press, pp. 443-493.
- Andrews N, Hogg S, Gonzalez LE, File SE (1994) 5-HT_{1A} receptors in the median raphe nucleus and dorsal hippocampus may mediate anxiolytic and anxiogenic behaviours respectively. *Eur J Pharmacol*, 264(3): 259-64.
- Andy OJ, Stephan H (1968) The septum in the human brain. *J Comp Neurol*, 133(3): 383-410.
- Assaf SY, Miller JJ (1978) The role of a raphe serotonin system in the control of septal unit activity and hippocampal desynchronization. *Neuroscience*, 3(6): 539-50.

- Azmitia EC, Segal M (1978) An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. *J Comp Neurol*, 179(3): 641-67.
- Aznar S, Qian Z, Shah R, Rahbek B, Knudsen GM (2003) The 5-HT_{1A} serotonin receptor is located on calbindin- and parvalbumin-containing neurons in the rat brain. *Brain Res*, 959(1): 58-67.
- Aznar S, Qian ZX, Knudsen GM (2004) Non-serotonergic dorsal and median raphe projection onto parvalbumin- and calbindin-containing neurons in hippocampus and septum. *Neuroscience*, 124(3): 573-81.

B

- Baddeley AD (1986) Working Memory. *Oxford University Press*.
- Baddeley A (1996) The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(24): 13468-72.
- Bagga S, Seth D, Batra JK (2003) The cytotoxic activity of ribosome-inactivating protein saporin-6 is attributed to its rRNA N-glycosidase and internucleosomal DNA fragmentation activities. *J Biol Chem*, 278(7):4813-20.
- Bannerman DM, Good MA, Butcher SP, Ramsay M, Morris RG (1995) Distinct components of spatial learning revealed by prior training and NMDA receptor blockade. *Nature*, 378(6553): 182-6.
- Barria A, Muller D, Derkach V, Griffith LC, Soderling TR (1997) Regulatory phosphorylation of AMPA-type glutamate receptors by CaM-KII during long-term potentiation. *Science*, 276(5321): 2042-5.
- Bartus RT, Dean RL 3rd, Beer B, Lippa AS (1982) The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, 217(4558): 408-14.
- Baxter MG, Bucci DJ, Gorman LK, Wiley RG, Gallagher M (1995) Selective immunotoxic lesions of basal forebrain cholinergic cells: effects on learning and memory in rats. *Behav Neurosci*, 109(4): 714-22.
- Baxter MG, Gallagher M (1996) Intact spatial learning in both young and aged rats following selective removal of hippocampal cholinergic input. *Behav Neurosci*, 110(3): 460-7.
- Barnes NM, Sharp T (1999) A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 38(8): 1083-152.
- Bekinschtein P, Cammarota M, Igaz LM, Bevilacqua LR, Izquierdo I, Medina JH (2007) Persistence of long-term memory storage requires a late protein synthesis- and BDNF- dependent phase in the hippocampus. *Neuron*, 53(2): 261-77.
- Berger-Sweeney J, Heckers S, Mesulam MM, Wiley RG, Lappi DA, Sharma M (1994) Differential effects on spatial navigation of immunotoxin-induced cholinergic lesions of the medial septal area and nucleus basalis magnocellularis. *J Neurosci*, 14(7): 4507-19.
- Bernabeu R, Schmitz P, Faillace MP, Izquierdo I, Medina JH (1996) Hippocampal cGMP and cAMP are differentially involved in memory processing of inhibitory avoidance learning. *Neuroreport*, 7(2): 585-8.
- Bert B, Fink H, Hörtnagl H, Veh RW, Davies B, Theuring F, Kusserow H (2006) Mice over-expressing the 5-HT_{1A} receptor in cortex and dentate gyrus display exaggerated locomotor and hypothermic response to 8-OH-DPAT. *Behav Brain Res*, 167(2): 328-41.

- Bertrand F, Lehmann O, Lazarus C, Jeltsch H, Cassel JC (2000) Intraseptal infusions of 8-OH-DPAT in the rat impairs water-maze performances: effects on memory or anxiety? *Neurosci Lett*, 279: 45-48.
- Blaker WD, Peruzzi G, Costa E (1984) Behavioral and neurochemical differentiation of specific projections in the septal-hippocampal cholinergic pathway of the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 81(6): 1880-2.
- Bland BH, Trepel C, Oddie SD, Kirk IJ (1996) Intraseptal microinfusion of muscimol: effects on hippocampal formation theta field activity and phasic theta-ON cell discharges. *Exp Neurol*, 138(2): 286-97.
- Bliss TV, Collingridge GL (1993) A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361(6407): 31-9.
- Bliss TV, Gardner-Medwin AR (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 232(2): 357-74.
- Bialowas J, Frotscher M (1987) Choline acetyltransferase-immunoreactive neurons and terminals in the rat septal complex: a combined light and electron microscopic study. *J Comp Neurol*, 259(2): 298-307.
- Bonaventure P, Nepomucino D, Kwok A, Chai W, Langlois X, Hen R, Stark K, Carruthers N, Lovenberg TW (2002) Reconsideration of 5-hydroxytryptamine (5-HT)₇ receptor distribution using [(3)H]5-carboxamidotryptamine and [(3)H]8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetraline: analysis in brain of 5-HT(1A) knockout and 5-HT(1A/1B) double-knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 302(1): 240-248.
- Bonaventure P, Nepomuceno D, Hein L, Sutcliffe JG, Lovenberg T, Hedlund PB (2004) Radioligand binding analysis of knockout mice reveals 5-hydroxytryptamine(7) receptor distribution and uncovers 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin interaction with alpha(2) adrenergic receptors. *Neuroscience*, 124(4): 901-11.
- Borhegyi Z, Freund TF (1998) Dual projection from the medial septum to the supramammillary nucleus in the rat. *Brain Res Bull*, 46(5): 453-9.
- Borhegyi Z, Magloczky Z, Acsady L, Freund TF (1998) The supramammillary nucleus innervates cholinergic and GABAergic neurons in the medial septum-diagonal band of Broca complex. *Neuroscience*, 82(4): 1053-65.
- Bontempi B, Laurent-Demir C, Destrade C, Jaffard R (1999) Time-dependent reorganization of brain circuitry underlying long-term memory storage. *Nature*, 400(6745): 671-5.
- Book AA, Wiley RG, Schweitzer JB (1995) 192 IgG-saporin. 2. Neuropathology in the rat brain. *Acta Neuropathol (Berl)*. 89(6): 519-26.
- Boschert U, Amara DA, Segu L, Hen R (1994) The mouse 5-hydroxytryptamine_{1B} receptor is localized predominantly on axon terminals. *Neuroscience*, 58(1): 167-82.
- Bowen DM, Smith CB, White P, Davison AN (1976) Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain*, 99(3): 459-96.
- Bragin AG, Vinogradova OS, Mironov SF (1985) Activity of septal and hippocampal neurons during isolated and combined growth in the anterior chamber of the eye in the rat. *Neirofiziologija*, 17(1): 61-9.
- Brauer K, Seeger G, Härtig W, Rossner S, Poethke R, Kacza J, Schliebs R, Brückner G, Bigl V (1988) Electron microscopic evidence for a cholinergic innervation of GABAergic parvalbumin-immunoreactive neurons in the rat medial septum. *J Neurosci Res*, 54(2): 248-53.
- Bruckner G, Bigl V (1998) Electron microscopic evidence for a cholinergic innervation of GABAergic parvalbumin-immunoreactive neurons in the rat medial septum. *J Neurosci Res*, 54(2): 248-53.

- Bruinvels AT, Landwehrmeyer B, Gustafson EL, Durkin MM, Mengod G, Branchek TA (1994) Localization of 5-HT1B, 5-HT1D alpha, 5-HT1E and 5-HT1F receptor messenger RNA in rodent and primate brain. *Neuropharmacology*, 33(3-4): 367-86.
- Bucci DJ, Chiba AA, Gallagher M (1995) Spatial learning in male and female Long-Evans rats. *Behav Neurosci*, 109(1): 180-3.
- Buhot MC (1997) Serotonin receptors in cognitive behaviors. *Curr Opin Neurobiol*, 7(2): 243-54.
- Buhot MC, Martin S, Segu L (2000) Role of serotonin in memory impairment. *Ann Med*, 32(3): 210-21.
- Burstein R, Giesler GJ (1989) Retrograde labeling of neurons in spinal cord that project directly to nucleus accumbens or the septal nuclei in the rat. *Brain Res*, 497(1): 149-54.
- Butcher RW (1984) Phosphodiesterase after twenty year: an introduction. *Adv Cyclic Nucleotide Protein Phosphorylation Res*, 16: 1-12.
- Butcher LL, Oh JD, Woolf NJ, Edwards RH, Roghani A (1992) Organization of central cholinergic neurons revealed by combined in situ hybridization histochemistry and choline-O-acetyltransferase immunocytochemistry. *Neurochem Int*, 21(3): 429-45.
- Buzsaki G, Leung LW, Vanderwolf CH (1983) Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat. *Brain Res*, 287(2): 139-71.

C

- Cahill JF, Baxter MG (2001) Cholinergic and noncholinergic septal neurons modulate strategy selection in spatial learning. *Eur J Neurosci*, 14(11): 1856-64.
- Cain DP, Boon F, Corcoran ME (2006) Thalamic and hippocampal mechanisms in spatial navigation: a dissociation between brain mechanisms for learning how versus learning where to navigate. *Behav Brain Res*, 170(2): 241-56.
- Cammarota M, Bernabeu R, Levi De Stein M, Izquierdo I, Medina JH (1998) Learning-specific, time-dependent increases in hippocampal Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II activity and AMPA GluR1 subunit immunoreactivity. *Eur J Neurosci*, 10(8): 2669-76.
- Carey RJ, Depalma G, Damianopoulos E, Müller CP, Huston JP (2004) The 5-HT1A receptor and behavioral stimulation in the rat: effects of 8-OHDPAT on spontaneous and cocaine-induced behavior. *Psychopharmacology (Berl)*, 177(1-2): 46-54.
- Carli M, Prontera C, Samanin R (1989) Effect of 5-HT1A agonists on stress-induced deficit in open field locomotor activity of rats: evidence that this model identifies anxiolytic-like activity. *Neuropharmacology*, 28(5): 471-6.
- Carli M, Lazarova M, Tatarczynska E, Samanin R (1992) Stimulation of 5-HT1A receptors in the dorsal hippocampus impairs acquisition and performance of a spatial task in a water maze. *Brain Res*, 595(1): 50-6.
- Carli M, Samanin R (1992) 8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin impairs spatial learning in a water maze: role of postsynaptic 5-HT1A receptors. *Br J Pharmacol*, 105(3): 720-6.

- Carli M, Tatarczynska E, Cervo L, Samanin R (1993) Stimulation of hippocampal 5-HT_{1A} receptors causes amnesia and anxiolytic-like but not antidepressant-like effects in the rat. *Eur J Pharmacol*, 234(2-3): 215-21.
- Carli M, Luschi R, Samanin R (1995) (S)-WAY 100135, a 5-HT_{1A} receptor antagonist, prevents the impairment of spatial learning caused by intrahippocampal scopolamine. *Eur J Pharmacol*, 283(1-3): 133-9.
- Carli M, Luschi R, Garofalo P, Samanin R (1995) 8-OH-DPAT impairs spatial but not visual learning in a water maze by stimulating 5-HT_{1A} receptors in the hippocampus. *Behav Brain Res*, 67(1): 67-74.
- Carli M, Bonalumi P, Samanin R (1997) WAY 100635, a 5-HT_{1A} receptor antagonist, prevents the impairment of spatial learning caused by intrahippocampal administration of scopolamine or 7-chloro-kynurenic acid. *Brain Res*, 774(1-2): 167-74.
- Carli M, Bonalumi P, Samanin R (1998) Stimulation of 5-HT_{1A} receptors in the dorsal raphe reverses the impairment of spatial learning caused by intrahippocampal scopolamine in rats. *Eur J Neurosci*, 10(1): 221-30.
- Carli M, Silva S, Balducci C, Samanin R (1999a) WAY 100635, a 5-HT_{1A} receptor antagonist, prevents the impairment of spatial learning caused by blockade of hippocampal NMDA receptors. *Neuropharmacology*, 38(8): 1165-73.
- Carli M, Balducci C, Millan MJ, Bonalumi P, Samanin R (1999b) S 15535, a benzodioxopiperazine acting as presynaptic agonist and postsynaptic 5-HT_{1A} receptor antagonist, prevents the impairment of spatial learning caused by intrahippocampal scopolamine. *Br J Pharmacol*, 128(6): 1207-14.
- Carli M, Balducci C, Samanin R (2000a) Low doses of 8-OH-DPAT prevent the impairment of spatial learning caused by intrahippocampal scopolamine through 5-HT_{1A} receptors in the dorsal raphe. *Br J Pharmacol*, 131(2): 375-81.
- Carli M, Samanin R (2000b) The 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT reduce rats' accuracy of attentional performance and enhance impulsive responding in a five-choice reaction time task: role of presynaptic 5-HT_{1A} receptors. *Psychopharmacology (Berl)*, 149(3): 259-68.
- Cassel JC, Jeltsch H (1995) Serotonergic modulation of cholinergic function in the central nervous system : cognitive implications. *Neuroscience*, 69(1): 1-41.
- Cassel JC, Duconseille E, Jeltsch H, Will B (1997) The fimbria-fornix/cingular bundle pathways: a review of neurochemical and behavioural approaches using lesions and transplantation techniques. *Prog Neurobiol*, 51(6): 663-716.
- Cassel JC, Gaurivaud M, Lazarus C, Bertrand F, Galani R, Jeltsch H (2002) Grafts of fetal septal cells after cholinergic immunotoxic denervation of the hippocampus: a functional dissociation between dorsal and ventral implantation sites. *Neuroscience*, 113(4): 871-82.
- Castaneda MT, Sanabria ER, Hernandez S, Ayala A, Reyna TA, Wu JY, Colom LV (2005) Glutamic acid decarboxylase isoforms are differentially distributed in the septal region of the rat. *Neurosci Res*, 52(1): 107-19
- Chalmers DT, Watson SJ. (1991) Comparative anatomical distribution of 5-HT_{1A} receptor mRNA and 5-HT_{1A} binding in rat brain--a combined in situ hybridisation/in vitro receptor autoradiographic study. *Brain Res*, 561(1): 51-60.
- Chappell J, McMahan R, Chiba A, Gallagher M (1998) A re-examination of the role of basal forebrain cholinergic neurons in spatial working memory. *Neuropharmacology*, 37(4-5): 481-7.

- Cheeta S, Kenny PJ, File SE (2000) Hippocampal and septal injections of nicotine and 8-OH-DPAT distinguish among different animal tests of anxiety. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 24(7): 1053-67.
- Chrobak JJ, Stackman RW, Walsh TJ (1989) Intraseptal administration of muscimol produces dose-dependent memory impairments in the rat. *Behav Neural Biol*, 52(3): 357-69.
- Chrobak JJ, Napier TC (1991) Intraseptal administration of bicuculline produces working memory impairments in the rat. *Behav Neural Biol*, 55(2): 247-54.
- Chrobak JJ, Napier TC (1992) Antagonism of GABAergic transmission within the septum disrupts working/episodic memory in the rat. *Neuroscience*, 47(4): 833-41.
- Clement Y, Chapouthier G (1998) Biological bases of anxiety. *Neurosci Biobehav Rev*, 22(5): 623-33.
- Clemett DA, Punhani T, Duxon MS, Blackburn TP, Fone KC (2000) Immunohistochemical localisation of the 5-HT_{2C} receptor protein in the rat CNS. *Neuropharmacology*, 39(1): 123-32.
- Cole AE, Nicoll RA (1983) Acetylcholine mediates a slow synaptic potential in hippocampal pyramidal cells. *Science*, 221: 1299-1301.
- Collinson N, Dawson GR (1997) On the elevated plus-maze the anxiolytic-like effects of the 5-HT(1A) agonist, 8-OH-DPAT, but not the anxiogenic-like effects of the 5-HT(1A) partial agonist, buspirone, are blocked by the 5-HT1A antagonist, WAY 100635. *Psychopharmacology (Berl)*, 132(1): 35-43.
- Colom LV, Castaneda MT, Reyna T, Hernandez S, Garrido-Sanabria E (2005) Characterization of medial septal glutamatergic neurons and their projection to the hippocampus. *Synapse*, 58(3): 151-64.
- Colom LV (2006) Septal networks: relevance to theta rhythm, epilepsy and Alzheimer's disease. *J of Neurochem*, 96, 609-623.
- Conte CO, Rosito GB, Palmieri AL, Lucion AB, De Almeida MA (1986) Pre-training adrenaline recovers the amnesic effect of Met-enkephalin in demedullated rats. *Behav Brain Res*, 21(2): 163-6.
- Corradetti R, Ballerini L, Pugliese AM, Pepeu G (1992) Serotonin blocks the long-term potentiation induced by primed burst stimulation in the CA1 region of rat hippocampal slices. *Neuroscience*, 46(3): 511-8.
- Crunelli V, Segal M (1985) An electrophysiological study of neurones in the rat median raphe and their projections to septum and hippocampus. *Neuroscience*, 15(1): 47-60.
- Cullinan WE, Zaborszky L (1991) Organization of ascending hypothalamic projections to the rostral forebrain with special reference to the innervation of cholinergic projection neurons. *J Comp Neurol*, 306(4): 631-67

D

- Dahlstrom A, Fuxe K (1964) Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia*, 20(7): 398-9.
- Davies P, Maloney AJ (1976) Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*, 2(8000): 1403.

- Davis HP, Squire LR (1984) Protein synthesis and memory: a review. *Psychol Bull*, 96(3):518-59.
- De Almeida RM, Lucion AB (1994) Effects of intracerebroventricular administration of 5-HT receptor agonists on the maternal aggression of rats. *Eur J Pharmacol*, 264(3): 445-8.
- De Almeida RM, Lucion AB (1997) 8-OH-DPAT in the median raphe, dorsal periaqueductal gray and corticomедial amygdala nucleus decreases, but in the medial septal area it can increase maternal aggressive behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 134(4): 392-400.
- De Almeida RM, Giovenardi M, Charchat H, Lucion AB (1998) 8-OH-DPAT in the median raphe nucleus decreases while in the medial septal area it may increase anxiety in female rats. *Neurosci Biobehav Rev*, 23(2): 259-64.
- Degroot A, Treit D (2004) Anxiety is functionally segregated within the septo-hippocampal system. *Brain Res*, 1001(1-2): 60-71.
- Devan BD, Goad EH, Petri HL (1996) Dissociation of hippocampal and striatal contributions to spatial navigation in the water maze. *Neurobiol Learn Mem*, 66(3): 305-23.
- Devan BD, McDonald RJ, White NM (1999) Effects of medial and lateral caudate-putamen lesions on place- and cue-guided behaviors in the water maze: relation to thigmotaxis. *Behav Brain Res*, 100(1-2): 5-14.
- De Vry J (1995) 5-HT_{1A} receptor agonists: recent developments and controversial issues. *Psychopharmacology (Berl)*, 121(1): 1-26.
- De Vry J, Schreiber R, Melon C, Dalmus M, Jentsch KR (2004) 5-HT_{1A} receptors are differentially involved in the anxiolytic- and antidepressant-like effects of 8-OH-DPAT and fluoxetine in the rat. *Eur Neuropsychopharmacol*, 14(6): 487-95.
- Dornan WA, McCampbell AR, Tinkler GP, Hickman LJ, Bannon AW, Decker MW, Gunther KL (1997) Comparison of site specific injections into the basal forebrain on water maze and radial arm maze performance in the male rat after immunolesioning with 192 IgG saporin. *Behav Brain Res*, 86(2): 181-9.
- Dougherty KD, Turchin PI, Walsh TJ (1998) Septocingulate and septohippocampal cholinergic pathways: involvement in working/episodic memory. *Brain Res*, 810(1-2): 59-71.
- Dougherty KD, Milner TA (1999) Cholinergic septal afferent terminals preferentially contact neuropeptide Y-containing interneurons compared to parvalbumin-containing interneurons in the rat dentate gyrus. *J Neurosci*, 19(22): 10140-52.
- Dougherty KD, Milner TA (1999) p75^{NTR} immunoreactivity in the rat dentate gyrus is mostly within presynaptic profiles but is also found in some astrocytic and postsynaptic profiles. *J Comp Neurol*, 407(1): 77-91.
- Doucet E, Pohl M, Fattaccini CM, Adrien J, Mestikawy SE, Hamon M (1995) In situ hybridization evidence for the synthesis of 5-HT_{1B} receptor in serotonergic neurons of anterior raphe nuclei in the rat brain. *Synapse*, 19(1): 18-28.
- Dudai Y (2006) Reconsolidation: the advantage of being refocused. *Curr Opin Neurobiol*, 16(2): 174-8.
- Duncan CP (1949) The retroactive effect of electroconvulsive shock. *J Comp Physiol Psychol*, 42: 32-44.
- Dringenberg HC, Zalan RM (1999) Serotonin-dependent maintenance of spatial performance and electroencephalography activation after cholinergic blockade: effects of serotonergic receptor antagonists. *Brain Res*, 837(1-2): 242-5.

- Durkin TP (1992) GABAergic mediation of indirect transsynaptic control over basal and spatial memory testing-induced activation of septo-hippocampal cholinergic activity in mice. *Behav Brain Res*, 50(1-2): 155-65.
- Dutar P, Lamour Y, Jobert A (1983) Acetylcholine excites identified septo-hippocampal neurons in the rat. *Neurosci Lett*, 43: 43-47.
- Dutar P, Bassant MH, Senut MC, Lamour Y (1995) The septohippocampal pathway: structure and function of a central cholinergic system. *Physiol Rev*, 75(2): 393-427.
- Dwyer TA, Servatius RJ, Pang KC (2007) Noncholinergic lesions of the medial septum impair sequential learning of different spatial locations. *J Neurosci*, 27(2): 299-303.

E

- Eckenstein F, Sofroniew MV (1983) Identification of central cholinergic neurons containing both choline acetyltransferase and acetylcholinesterase and of central neurons containing only acetylcholinesterase. *J Neurosci*, 3(11): 2286-91.
- Edagawa Y, Saito H, Abe K (1999) Stimulation of the 5-HT1A receptor selectively suppresses NMDA receptor-mediated synaptic excitation in the rat visual cortex. *Brain Res*, 827(1-2): 225-8.
- Edagawa Y, Saito H, Abe K (1998) Serotonin inhibits the induction of long-term potentiation in rat primary visual cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 22(6): 983-97.
- Egashira N, Yano A, Ishigami N, Mishima K, Iwasaki K, Fujioka M, Matsushita M, Nishimura R, Fujiwara M (2006) Investigation of mechanisms mediating 8-OH-DPAT-induced impairment of spatial memory: involvement of 5-HT1A receptors in the dorsal hippocampus in rats. *Brain Res*, 1069(1): 54-6.
- Eichenbaum H, Stewart C, Morris RG (1990) Hippocampal representation in place learning. *J Neurosci*, 10(11): 3531-42.
- Eichenbaum H, Otto T, Cohen NJ (1992) The hippocampus--what does it do? *Behav Neural Biol*, 57(1): 2-36.
- Elgersma Y, Silva AJ (1999) Molecular mechanisms of synaptic plasticity and memory. *Curr Opin Neurobiol*, 9(2): 209-13.
- Emptage NJ, Carew TJ (1993) Long-term synaptic facilitation in the absence of short-term facilitation in Aplysia neurons. *Science*, 262(5131): 253-6.
- Erickson EJ, Watts KD, Parent MB (2006) Septal co-infusions of glucose with a GABAB agonist impair memory. *Neurobiol Learn Mem*, 85(1): 66-70.
- Espana RA, Berridge CW (2006) Organization of noradrenergic efferents to arousal-related basal forebrain structures. *J Comp Neurol*, 496(5): 668-83.
- Etienne AS, Jeffery KJ (2004) Path integration in mammals. *Hippocampus*, 14(2): 180-92.
- Evenden JL, Angeby-Möller K (1990) Effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) on locomotor activity and rearing of mice and rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 102(4): 485-91.

F

- Fallon JH, Moore RY (1978) Catecholamine innervation of the basal forebrain. IV. Topography of the dopamine projection to the basal forebrain and neostriatum. *J Comp Neurol*, 180(3): 545-80.
- Feasey-Truger KJ, Li BH, ten Bruggencate G (1992) Lesions of the medial septum which produce deficits in working/spatial memory do not impair long-term potentiation in the CA3 region of the rat hippocampus in vivo. *Brain Res*, 591(2): 296-304.
- File SE, Kenny PJ, Cheeta S (2000) The role of the dorsal hippocampal serotonergic and cholinergic systems in the modulation of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav*, 66(1): 65-72.
- Fletcher A, Forster EA, Bill DJ, Brown G, Cliffe IA, Hartley JE, Jones DE, McLenachan A, Stanhope KJ, Critchley DJ, Childs KJ, Middlefell VC, Lanfumey L, Corradetti R, Laporte AM, Gozlan H, Hamon M, Dourish CT (1996) Electrophysiological, biochemical, neurohormonal and behavioural studies with WAY-100635, a potent, selective and silent 5-HT_{1A} receptor antagonist. *Behav Brain Res*, 73(1-2): 337-53.
- File SE, Gonzalez LE, Andrews N (1996) Comparative study of pre- and postsynaptic 5-HT_{1A} receptor modulation of anxiety in two ethological animal tests. *J Neurosci*, 16(15): 4810-5.
- Fink CC, Meyer T (2002) Molecular mechanisms of CaMKII activation in neuronal plasticity. *Curr Opin Neurobiol*, 12(3): 293-9.
- Fulton D, Kemenes I, Andrew RJ, Benjamin PR (2005) A single time-window for protein synthesis-dependent long-term memory formation after one-trial appetitive conditioning. *Eur J Neurosci*, 21(5): 1347-58.
- Forster EA, Cliffe IA, Bill DJ, Dover GM, Jones D, Reilly Y, Fletcher A (1995) A pharmacological profile of the selective silent 5-HT_{1A} receptor antagonist, WAY-100635. *Eur J Pharmacol*, 281(1): 81-8.
- Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK (1999) The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 66(2): 137-47.
- Frankland PW, Bontempi B (2005) The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci*, 6(2):119-30.
- Freund TF, Antal M (1988) GABA-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. *Nature*, 336(6195): 170-3.
- Freund TF (1989) GABAergic septohippocampal neurons contain parvalbumin. *Brain Res*, 478(2): 375-81.
- Freund TF, Buzsáki G (1996) Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus*, 6(4): 347-470.
- Freund TF, Gulyás AI (1997) Inhibitory control of GABAergic interneurons in the hippocampus. *Can J Physiol Pharmacol*, 75(5): 479-87.
- Frotscher M, Leranth C (1985) Cholinergic innervation of the rat hippocampus as revealed by choline acetyltransferase immunocytochemistry: a combined light and electron microscopic study. *J Comp Neurol*, 239(2): 237-46.
- Frotscher M, Leranth C (1986) The cholinergic innervation of the rat fascia dentata: identification of target structures on granule cells by combining choline acetyltransferase immunocytochemistry and Golgi impregnation. *J Comp Neurol*, 243(1): 58-70.

Frotscher M, Schlander M, Leranth C (1986) Cholinergic neurons in the hippocampus. A combined light- and electron-microscopic immunocytochemical study in the rat. *Cell Tissue Res*, 246(2): 293-301.

G

Gage FH, Björklund A, Stenevi U (1983a) Reinnervation of the partially deafferented hippocampus by compensatory collateral sprouting from spared cholinergic and noradrenergic afferents. *Brain Res*, 268(1): 27-37.

Gage FH, Björklund A, Stenevi U, Dunnett SB (1983b) Functional correlates of compensatory collateral sprouting by aminergic and cholinergic afferents in the hippocampal formation. *Brain Res*, 268(1): 39-47.

Gage FH, Björklund A (1986) Compensatory collateral sprouting of aminergic systems in the hippocampal formation following partial deafferentation. Plenum Press New York – Issacson RL, *The Hippocampus*, 33-63.

Gall C, Moore RY (1984) Distribution of enkephalin, substance P, tyrosine hydroxylase, and 5-hydroxytryptamine immunoreactivity in the septal region of the rat. *J Comp Neurol*, 225(2): 212-27.

Gaykema RP, Luiten PG, Nyakas C, Traber J (1990) Cortical projection patterns of the medial septum-diagonal band complex. *J Comp Neurol*, 293(1): 103-24.

Gaykema RP, van der Kuil J, Hersh LB, Luiten PG (1991) Patterns of direct projections from the hippocampus to the medial septum-diagonal band complex: anterograde tracing with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin combined with immunohistochemistry of choline acetyltransferase. *Neuroscience*, 43(2-3): 349-60.

Gaykema RP, Zaborszky L (1997) Parvalbumin-containing neurons in the basal forebrain receive direct input from the substantia nigra-ventral tegmental area. *Brain Res*, 747(1): 173-9.

Genoux D, Haditsch U, Knobloch M, Michalon A, Storm D, Mansuy IM (2002) Protein phosphatase 1 is a molecular constraint on learning and memory. *Nature*, 418(6901): 970-5.

Geula C, Schatz CR, Mesulam MM (1993) Differential localization of NADPH-diaphorase and calbindin-D28k within the cholinergic neurons of the basal forebrain, striatum and brainstem in the rat, monkey, baboon and human. *Neuroscience*, 54(2): 461-76.

Giovannini MG, Mutolo D, Bianchi L, Michelassi A, Pepeu G (1994) NMDA receptor antagonists decrease GABA outflow from the septum and increase acetylcholine outflow from the hippocampus: a microdialysis study. *J Neurosci*, 14(3 Pt 1): 1358-65.

Givens BS, Olton DS (1990) Cholinergic and GABAergic modulation of medial septal area: effect on working memory. *Behav Neurosci*, 104(6): 849-55.

Givens B, Olton DS (1994) Local modulation of basal forebrain: effects on working and reference memory. *J Neurosci*, 14(6): 3578-87.

Goldman-Rakic PS (1990) Cellular and circuit basis of working memory in prefrontal cortex of nonhuman primates. *Prog Brain Res*, 85: 325-35.

- Goldman-Rakic PS (1995) Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Ann N Y Acad Sci*, 769: 71-83.
- Goodnick PJ, Goldstein BJ (1998) Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders--II. Efficacy and quality of life. *J Psychopharmacol*, 12(3 Suppl B): S21-54.
- Gozlan H, Thibault S, Laporte AM, Lima L, Hamon M (1995) The selective 5-HT_{1A} antagonist radioligand [³H]WAY 100635 labels both G-protein-coupled and free 5-HT_{1A} receptors in rat brain membranes. *Eur J Pharmacol*, 288(2): 173-86.
- Griebel G (1995) 5-Hydroxytryptamine-interacting drugs in animal models of anxiety disorders: more than 30 years of research. *Pharmacol Ther*, 65(3): 319-95.
- Griffith WH, Sim JA, Matthews RT (1991) Electrophysiologic characteristics of basal forebrain neurons in vitro. *Adv Exp Med Biol*, 295: 143-55.
- Gritti I, Mainville L, Jones BE (1993) Codistribution of GABA- with acetylcholine-synthesizing neurons in the basal forebrain of the rat. *J Comp Neurol*, 329(4): 438-57.
- Gritti I, Henny P, Galloni F, Mainville L, Mariotti M, Jones BE (2006) Stereological estimates of the basal forebrain cell population in the rat, including neurons containing choline acetyltransferase, glutamic acid decarboxylase or phosphate-activated glutaminase and colocalizing vesicular glutamate transporters. *Neuroscience*, 143(4): 1051-64.
- Gulyás AI, Acsády L, Freund TF (1999) Structural basis of the cholinergic and serotonergic modulation of GABAergic neurons in the hippocampus. *Neurochem Int*, 34(5): 359-72.
- Gulyás AI, Freund TF (1996) Pyramidal cell dendrites are the primary targets of calbindin D28k-immunoreactive interneurons in the hippocampus. *Hippocampus*, 6(5): 525-34.
- Gulyás AI, Hajos N, Katona I, Freund TF (2003) Interneurons are the local targets of hippocampal inhibitory cells which project to the medial septum. *Eur J Neurosci*, 17(9): 1861-72.
- Gustafson EL, Durkin MM, Bard JA, Zgombick J, Branchek TA (1996) A receptor autoradiographic and in situ hybridization analysis of the distribution of the 5-HT₇ receptor in the rat brain. *Br J Pharmacol*, 117(4): 657-666.

H

- Hagan JJ, Salamone JD, Simpson J, Iversen SD, Morris RG (1988) Place navigation in rats is impaired by lesions of medial septum and diagonal band but not nucleus basalis magnocellularis. *Behav Brain Res*, 27(1): 9-20.
- Hagan JJ, Price GW, Jeffrey P, Deeks NJ, Stean T, Piper D, Smith MI, Upton N, Medhurst AD, Middlemiss DN, Riley GJ, Lovell PJ, Bromidge SM, Thomas DR (2000) Characterization of SB-269970-A, a selective 5-HT₇ receptor antagonist. *Br J Pharmacol*, 130(3): 539-48.
- Hajos M, Hoffmann WE, Weaver RJ (2003) Regulation of septo-hippocampal activity by 5-hydroxytryptamine(2C) receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 306(2): 605-15.
- Hajszan T, Alreja M, Leranath C (2004) Intrinsic vesicular glutamate transporter 2-immunoreactive input to septohippocampal parvalbumin-containing neurons: novel glutamatergic local circuit cells. *Hippocampus*, 14(4): 499-509.

- Hamilton DA, Rosenfelt CS, Whishaw IQ (2004) Sequential control of navigation by locale and taxon cues in the Morris water task. *Behav Brain Res*, 154(2): 385-97.
- Hannesson DK, Skelton RW (1998) Recovery of spatial performance in the Morris water maze following bilateral transection of the fimbria/fornix in rats. *Behav Brain Res*, 90(1): 35-56.
- Harder JA, Kelly ME, Cheng CH, Costall B (1996) Combined pCPA and muscarinic antagonist treatment produces a deficit in rat water maze acquisition. *Pharmacol Biochem Behav*, 55(1):61-5.
- Harker KT, Whishaw IQ (2002) Place and matching-to-place spatial learning affected by rat inbreeding (Dark-Agouti, Fischer 344) and albinism (Wistar, Sprague-Dawley) but not domestication (wild rat vs. Long-Evans, Fischer-Norway). *Behav Brain Res*, 2002 134(1-2): 467-77.
- Hasselmo ME (2005) What is the function of hippocampal theta rhythm?--Linking behavioral data to phasic properties of field potential and unit recording data. *Hippocampus*, 15(7): 936-49.
- Heckers S, Ohtake T, Wiley RG, Lappi DA, Geula C, Mesulam MM (1994) Complete and selective cholinergic denervation of rat neocortex and hippocampus but not amygdala by an immunotoxin against the p75 NGF receptor. *J Neurosci*, 14(3 Pt 1): 1271-89
- Hedlund PB, Sutcliffe JG (2004) Functional, molecular and pharmacological advances in 5-HT7 receptor research. *Trends Pharmacol Sci*, 25(9): 481-6.
- Henderson Z, Fiddler G, Saha S, Boros A, Halasy K (2004) A parvalbumin-containing, axosomatic synaptic network in the rat medial septum: relevance to rhythmogenesis. *Eur J Neurosci*, 19(10): 2753-68.
- Henderson Z, Morris NP, Grimwood P, Fiddler G, Yang HW, Appenteng K (2001) Morphology of local axon collaterals of electrophysiologically characterised neurons in the rat medial septal/ diagonal band complex. *J Comp Neurol*, 430(3): 410-32.
- Hepler DJ, Olton DS, Wenk GL, Coyle JT (1985) Lesions in nucleus basalis magnocellularis and medial septal area of rats produce qualitatively similar memory impairments. *J Neurosci*, 5(4): 866-73.
- Hepler DJ, Wenk GL, Cribbs BL, Olton DS, Coyle JT (1985) Memory impairments following basal forebrain lesions. *Brain Res*, 346(1): 8-14.
- Hille B (1966) Common mode of action of three agents that decrease the transient change in sodium permeability in nerves. *Nature*, 210(5042): 1220-2.
- Hillegaart V, Wadenberg ML, Ahlenius S (1989) Effects of 8-OH-DPAT on motor activity in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 32(3): 797-800.
- Hoh TE, Cain DP (1997) Fractionating the nonspatial pretraining effect in the water maze task. *Behav Neurosci*, 111(6): 1285-91.
- Holderith N, Varoquaux F, Borhegyi Z, Leranath C (1998) Dual (excitatory and inhibitory) calretinin innervation of AMPA receptor-containing neurons in the rat lateral septum. *Exp Brain Res*, 119(1): 65-72.
- Hoover DB, Jacobowitz DM (1979) Neurochemical and histochemical studies of the effect of a lesion of the nucleus cuneiformis on the cholinergic innervation of discrete areas of the rat brain. *Brain Res*, 170(1): 113-22.
- Horváth S, Palkovits M (1987) Morphology of the human septal area: a topographic atlas. *Acta Morphol Hung*, 35(3-4): 157-74.

- Houser CR, Crawford GD, Barber RP, Salvaterra PM, Vaughn JE (1983) Organization and morphological characteristics of cholinergic neurons: an immunocytochemical study with a monoclonal antibody to choline acetyltransferase. *Brain Res*, 266(1): 97-119.
- Howell D (1992) Statistical methods for psychology. Duxbury Press: Belmont, p 338.
- Hoyer D, Palacios JM (1994) Localization of 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} alpha, 5-HT_{1E} and 5-HT_{1F} receptor messenger RNA in rodent and primate brain. *Neuropharmacology*, 33(3-4): 367-86.
- Hoyer D, Hannon JP, Martin GR (2002) Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav*, 71(4): 533-54.
- Huerta PT, Lisman JE (1995) Bidirectional synaptic plasticity induced by a single burst during cholinergic theta oscillation in CA1 in vitro. *Neuron*, 15(5): 1053-63.

I

- Ichikawa T, Ajiki K, Matsuura J, Misawa H (1997) Localization of two cholinergic markers, choline acetyltransferase and vesicular acetylcholine transporter in the central nervous system of the rat: in situ hybridization histochemistry and immunohistochemistry. *J Chem Neuroanat*, 13(1): 23-39.
- Izquierdo I, Medina JH (1997) Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. *Neurobiol Learn Mem*, 68(3): 285-316.
- Izquierdo I, McGaugh JL (2000) Behavioural pharmacology and its contribution to the molecular basis of memory consolidation. *Behav Pharmacol*, 11(7-8):517-34
- Izquierdo I, Bevilaqua LR, Rossato JI, Bonini JS, Medina JH, Cammarota M (2006) Different molecular cascades in different sites of the brain control memory consolidation. *Trends Neurosci*, 29(9): 496-505.

J

- Jackson DM, Wallsten CE, Jerning E, Hu PS, Deveney AM (1998) *Psychopharmacology (Berl)*, 139(4): 300-10.
- Jacobs BL, Azmitia EC (1992) Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev*, 72(1): 165-229.
- Jakab RL, Leranath C (1990) Catecholaminergic, GABAergic, and hippocamposeptal innervation of GABAergic "somatospiny" neurons in the rat lateral septal area. *J Comp Neurol*, 302(2): 305-21.
- Janis LS, Glasier MM, Fulop Z, Stein DG (1998) Intraseptal injections of 192 IgG saporin produce deficits for strategy selection in spatial-memory tasks. *Behav Brain Res*, 90(1):23-34.
- Jarrard LE, Okaichi H, Steward O, Goldschmidt RB (1984) On the role of hippocampal connections in the performance of place and cue tasks: comparisons with damage to hippocampus. *Behav Neurosci*, 98(6): 946-54.

- Jeltsch H, Cassel JC, Simler S, Lazarus C, Kelche C, Hertting G, Jackisch R, Will B (1994) Hippocampal amino acid concentrations after raphe and/or septal cell suspension grafts in rats with fimbria-fornix lesions. *Neuroscience*, 63(1): 41-5.
- Jeltsch H., Cassel J.C., Jakisch R., Neufang B., Greene P.L., Kelche C., Hertting G., Will B. (1994) Lesions of the supracallosal or infracallosal hippocampal pathways in the rat: behavioural, neurochemical and histochemical effects. *Behav Neural Biol*, 62: 121-133.
- Jeltsch H, Bertrand F, Galani R, Lazarus C, Schimchowitsch S, Cassel JC (2004) Intraseptal injection of the 5HT_{1A}/5HT₇ agonist 8-OH-DPAT and working memory in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 175(1): 37-46.
- Jinno S, Kosaka T (2002) Immunocytochemical characterization of hippocamposeptal projecting GABAergic nonprincipal neurons in the mouse brain: a retrograde labeling study. *Brain Res*, 945(2): 219-31.
- Jolas T, Schreiber R, Laporte AM, Chastanet M, De Vry J, Glaser T, Adrien J, Hamon M (1995) Are postsynaptic 5-HT_{1A} receptors involved in the anxiolytic effects of 5-HT_{1A} receptor agonists and in their inhibitory effects on the firing of serotonergic neurons in the rat? *J Pharmacol Exp Ther*, 272(2): 920-9.
- Jolkonen E, Miettinen R, Pikkarainen M, Pitkanen A (2002) Projections from the amygdaloid complex to the magnocellular cholinergic basal forebrain in rat. *Neuroscience*, 111(1): 133-49.
- Jonasson Z (2005) Meta-analysis of sex differences in rodent models of learning and memory: a review of behavioral and biological data. *Neurosci Biobehav Rev*, 28(8): 811-25.
- Jones GA, Norris SK, Henderson Z (1999) Conduction velocities and membrane properties of different classes of rat septohippocampal neurons recorded in vitro. *J Physiol*, 517: 867-77.

K

- Kanit L, Taskiran D, Yilmaz OA, Balkan B, Demirgoren S, Furedy JJ, Pogun S (2000) Sexually dimorphic cognitive style in rats emerges after puberty. *Brain Res Bull*, 52(4): 243-8.
- Kant GJ, Meininger GR, Maughan KR, Wright WL, Robinson TN, Neely TM (1996) Effects of the serotonin receptor agonists 8-OH-DPAT and TFMP on learning as assessed using a novel water maze. *Pharmacol Biochem Behav*, 53(2): 385-90.
- Kasashima S, Muroishi Y, Futakuchi H, Nakanishi I, Oda Y (1998) In situ mRNA hybridization study of the distribution of choline acetyltransferase in the human brain. *Brain Res*, 806(1): 8-15.
- Kelsey JE, Landry BA (1988) Medial septal lesions disrupt spatial mapping ability in rats. *Behav Neurosci*, 102(2): 289-93.
- Kelsey JE, Vargas H (1993) Medial septal lesions disrupt spatial, but not nonspatial, working memory in rats. *Behav Neurosci*, 107(4): 565-74.
- Kempainen S, Pitkanen A (2000) Distribution of parvalbumin, calretinin, and calbindin-D(28k) immunoreactivity in the rat amygdaloid complex and colocalization with gamma-aminobutyric acid. *J Comp Neurol*, 426(3): 441-67
- Khateb A, Fort P, Alonso A, Jones BE, Mühlethaler M (1993) Pharmacological and immunohistochemical evidence for serotonergic modulation of cholinergic nucleus basalis neurons. *Eur J Neurosci*, 5(5): 541-7.

- Kia HK, Miquel MC, Brisorgueil MJ, Daval G, Riad M, El Mestikawy S, Hamon M, Verge D (1996) Immunocytochemical localization of serotonin_{1A} receptors in the rat central nervous system. *J Comp Neurol*, 365(2): 289-305.
- Kia HK, Brisorgueil MJ, Hamon M, Calas A, Vergé D (1996) Ultrastructural localization of 5-hydroxytryptamine_{1A} receptors in the rat brain. *J Neurosci Res*, 46(6): 697-708.
- Kia HK, Brisorgueil MJ, Daval G, Langlois X, Hamon M, Vergé D (1996) Serotonin_{1A} receptors are expressed by a subpopulation of cholinergic neurons in the rat medial septum and diagonal band of Broca – a double immunocytochemical study. *Neuroscience*, 74(1): 143-154.
- Kinney GG, Kocsis B, Vertes RP (1996) Medial septal unit firing characteristics following injections of 8-OH-DPAT into the median raphe nucleus. *Brain Res*, 708(1-2): 116-22.
- Kiss J, Patel AJ, Baimbridge KG, Freund TF (1990a) Topographical localization of neurons containing parvalbumin and choline acetyltransferase in the medial septum-diagonal band region of the rat. *Neuroscience*, 36(1): 61-72.
- Kiss J, Patel AJ, Freund TF (1990b) Distribution of septohippocampal neurons containing parvalbumin or choline acetyltransferase in the rat brain. *J Comp Neurol*, 298(3): 362-72.
- Kiss J, Borhegyi Z, Csaky A, Szeiffert G, Leranthe C (1997) Parvalbumin-containing cells of the angular portion of the vertical limb terminate on calbindin-immunoreactive neurons located at the border between the lateral and medial septum of the rat. *Exp Brain Res*, 113(1): 48-56.
- Kiss J, Maglóczy Z, Somogyi J, Freund TF (1997) Distribution of calretinin-containing neurons relative to other neurochemically identified cell types in the medial septum of the rat. *Neuroscience*, 78(2): 399-410.
- Kitchigina VF, Kudina TA, Kutyreva EV, Vinogradova OS (1999) Neuronal activity of the septal pacemaker of theta rhythm under the influence of stimulation and blockade of the median raphe nucleus in the awake rabbit. *Neuroscience*, 94(2): 453-63.
- Koelle GB (1954) The histochemical localization of cholinesterases in the central nervous system of the rat. *J Comp Neurol*, 100(1): 211-35.
- Koh S, Oyler GA, Higgins GA (1989) Localization of nerve growth factor receptor messenger RNA and protein in the adult rat brain. *Exp Neurol*, 106(3): 209-21.
- Kolasa K, Harrell LE (2000) Apoptotic protein expression and activation of caspases is changed following cholinergic denervation and hippocampal sympathetic ingrowth in rat hippocampus. *Neuroscience*, 101(3): 541-6.
- Kosaka T, Tauchi M, Dahl JL (1988) Cholinergic neurons containing GABA-like and/or glutamic acid decarboxylase-like immunoreactivities in various brain regions of the rat. *Exp Brain Res*, 70(3): 605-17.
- Köhler C, Chan-Palay V, Steinbusch H (1982) The distribution and origin of serotonin-containing fibers in the septal area: a combined immunohistochemical and fluorescent retrograde tracing study in the rat. *J Comp Neurol*, 209(1): 91-111.
- Köhler C, Chan-Palay V (1983) Distribution of gamma aminobutyric acid containing neurons and terminals in the septal area. An immunohistochemical study using antibodies to glutamic acid decarboxylase in the rat brain. *Anat Embryol (Berl)*, 167(1): 53-65.

Köhler C, Chan-Palay V, Wu JY (1984) Septal neurons containing glutamic acid decarboxylase immunoreactivity project to the hippocampal region in the rat brain. *Anat Embryol (Berl)*, 169(1): 41-4.

Kosofsky BE, Molliver ME (1987) The serotonergic innervation of cerebral cortex: different classes of axon terminals arise from dorsal and median raphe nuclei. *Synapse*, 1(2): 153-68.

Kramis R, Vanderwolf CH (1980) Frequency-specific RSA-like hippocampal patterns elicited by septal, hypothalamic, and brain stem electrical stimulation. *Brain Res*, 192(2): 383-98.

L

Lauterborn JC, Isackson PJ, Montalvo R, Gall CM (1993) In situ hybridization localization of choline acetyltransferase mRNA in adult rat brain and spinal cord. *Brain Res Mol Brain Res*, 17(1-2): 59-69.

Lee EH, Lin WR, Chen HY, Shiu WH, Liang KC (1992) Fluoxetine and 8-OH-DPAT in the lateral septum enhances and impairs retention of an inhibitory avoidance response in rats. *Physiol Behav*, 51: 681-688.

Lee JA, Lee SH, Lee C, Chang DJ, Lee Y, Kim H, Cheang YH, Ko HG, Lee YS, Jun H, Bartsch D, Kandel ER, Kaang BK (2006) PKA-activated ApAF-ApC/EBP heterodimer is a key downstream effector of ApCREB and is necessary and sufficient for the consolidation of long-term facilitation. *J Cell Biol*, 174(6): 827-38.

Lehmann O, Jeltsch H, Lehnardt O, Pain L, Lazarus C, Cassel JC (2000) Combined lesions of cholinergic and serotonergic neurons in the rat brain using 192 IgG-saporin and 5,7-dihydroxytryptamine: neurochemical and behavioural characterization. *Eur J Neurosci*, 12(1): 67-79.

Lehmann O, Bertrand F, Jeltsch H, Morer M, Lazarus C, Will B, Cassel JC (2002a) 5,7-DHT-induced hippocampal 5-HT depletion attenuates behavioural deficits produced by 192 IgG-saporin lesions of septal cholinergic neurons in the rat. *Eur J Neurosci*, 15(12): 1991-2006.

Lehmann O, Jeltsch H, Lazarus C, Tritschler L, Bertrand F, Cassel JC (2002b) Combined 192 IgG-saporin and 5,7-dihydroxytryptamine lesions in the male rat brain: a neurochemical and behavioral study. *Pharmacol Biochem Behav*, 72(4): 899-912.

Lehmann O, Grottick AJ, Cassel JC, Higgins GA (2003) A double dissociation between serial reaction time and radial maze performance in rats subjected to 192 IgG-saporin lesions of the nucleus basalis and/or the septal region. *Eur J Neurosci*, 18(3): 651-66.

Leishman DJ, Boeijinga PH, Galvan M (1994) Differential effects of centrally-active antihypertensives on 5-HT_{1A} receptors in rat dorso-lateral septum, rat hippocampus and guinea-pig hippocampus. *Br J Pharmacol*, 111(1): 318-24.

Leranth C, Frotscher M (1987) Cholinergic innervation of hippocampal GAD- and somatostatin-immunoreactive commissural neurons. *J Comp Neurol*, 261(1): 33-47.

Leranth C, Frotscher M (1989) Organization of the septal region in the rat brain: cholinergic-GABAergic interconnections and the termination of hippocampo-septal fibers. *J Comp Neurol*, 289(2): 304-14.

Leranth C, Deller T, Buzsaki G (1992) Intraseptal connections redefined: lack of a lateral septum to medial septum path. *Brain Res*, 583(1-2): 1-11.

- Leranth C, Kiss J (1996) A population of supramammillary area calretinin neurons terminating on medial septal area cholinergic and lateral septal area calbindin-containing cells are aspartate/glutamatergic. *J Neurosci*, 16(23): 7699-710.
- Leranth C, Vertes RP (1999) Median raphe serotonergic innervation of medial septum/diagonal band of Broca (MSDB) parvalbumin-containing neurons: Possible involvement of the MSDB in the desynchronization of the hippocampal EEG. *J Comp Neurol*, 410 (4): 586-598.
- Leranth C, Carpi D, Buzsaki G, Kiss J (1999) The entorhino-septo-supramammillary nucleus connection in the rat: morphological basis of a feedback mechanism regulating hippocampal theta rhythm. *Neuroscience*, 88(3): 701-18.
- Leutgeb S, Mizumori SJ (1999) Excitotoxic septal lesions result in spatial memory deficits and altered flexibility of hippocampal single-unit representations. *J Neurosci*, 19(15): 6661-72.
- Lindner MD, Plone MA, Schallert T, Emerich DF (1997) Blind rats are not profoundly impaired in the reference memory Morris water maze and cannot be clearly discriminated from rats with cognitive deficits in the cued platform task. *Brain Res Cogn Brain Res*, 5(4): 329-33.
- Lorenzini CA, Baldi E, Bucherelli C, Tassano G (1996) Amnesic effects of preacquisition, postacquisition, or preretrieval tetrodotoxin administration into the medial septal area on rat's passive avoidance memorization. *Neurobiol Learn Mem*, 66(1): 80-84.
- Lovell PJ, Bromidge SM, Dabbs S, Duckworth DM, Forbes IT, Jennings AJ, King FD, Middlemiss DN, Rahman SK, Saunders DV, Collin LL, Hagan JJ, Riley GJ, Thomas DR (2000) A novel, potent, and selective 5-HT₇ antagonist: (R)-3-(2-(2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethyl)pyrrolidine-1-sulfonyl) phenol (SB-269970). *J Med Chem*, 43(3): 342-5.
- Lovenberg TW, Baron BM, de Lecea L, Miller JD, Prosser RA, Rea MA, Foye PE, Racke M, Slone AL, Siegel BW (1993) A novel adenylyl cyclase-activating serotonin receptor (5-HT₇) implicated in the regulation of mammalian circadian rhythms. *Neuron*, 11(3): 449-58.
- Lucion AB, De Almeida RM, De Marques AA (1994) Influence of the mother on development of aggressive behavior in male rats. *Physiol Behav*, 55(4): 685-9.
- Lucion AB, De-Almeida RM, Da-Silva RS (1996) Territorial aggression, body weight, carbohydrate metabolism and testosterone levels of wild rats maintained in laboratory colonies. *Braz J Med Biol Res*, 29(12): 1657-62.
- Lucki I (1992) 5-HT₁ receptors and behavior. *Neurosci Biobehav Rev*, 16(1): 83-93.
- Ludkiewicz B, Wójcik S, Spodnik E, Domaradzka-Pytel B, Moryś J (2000) Cholinergic endings on various neurones containing calcium binding proteins and glutamic acid decarboxylase in the hippocampus of the rat. *Folia Morphol (Warsz)*, 59(4): 263-70.
- Lüttgen M, Ove Ogren S, Meister B (2004) Chemical identity of 5-HT_{2A} receptor immunoreactive neurons of the rat septal complex and dorsal hippocampus. *Brain Res*, 1010(1-2): 156-65.
- Lüttgen M, Ögren SO, Meister B (2005a) 5-HT_{1A} receptor mRNA and immunoreactivity in the rat medial septum/diagonal band of Broca-relationships to GABAergic and cholinergic neurons. *J Chem Neuroanat*, 29: 93-111.
- Lüttgen M, Elvander E, Madjid N, Ogren SO (2005b) Analysis of the role of 5-HT_{1A} receptors in spatial and aversive learning in the rat. *Neuropharmacology*, 48(6): 830-52.
- Lynch MA (2004) Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev*, 84(1): 87-136.

M

- Madjid N, Tottie EE, Lüttgen M, Meister B, Sandin J, Kuzmin A, Stiedl O, Ogren SO (2006) 5-Hydroxytryptamine 1A receptor blockade facilitates aversive learning in mice: interactions with cholinergic and glutamatergic mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther*, 316(2): 581-91.
- Malpeli JG, Schiller PH (1979) A method of reversible inactivation of small regions of brain tissue. *J Neurosci Methods*, 11(2): 143-51.
- Manns ID, Mainville L, Jones BE (2001) Evidence for glutamate, in addition to acetylcholine and GABA, neurotransmitter synthesis in basal forebrain neurons projecting to the entorhinal cortex. *Neuroscience*, 107(2): 249-63.
- Marighetto A, Yee BK, Rawlins JN (1998) The effects of cytotoxic entorhinal lesions and electrolytic medial septal lesions on the acquisition and retention of a spatial working memory task. *Exp Brain Res*, 119(4): 517-28.
- Markowska AL, Wenk GL (1991) Serotonin influences the behavioral recovery of rats following nucleus basalis lesions. *Pharmacol Biochem Behav*, 38(4): 731-7.
- Marrosu F, Fornal CA, Metzler CW, Jacobs BL (1996) 5-HT1A agonists induce hippocampal theta activity in freely moving cats: role of presynaptic 5-HT1A receptors. *Brain Res*, 739(1-2): 192-200.
- Martin SJ, Clark RE (2007) The rodent hippocampus and spatial memory: from synapses to systems. *Cell Mol Life Sci*, 64(4): 401-31.
- Maru E, Takahashi LK, Iwahara S (1979) Effects of median raphe nucleus lesions on hippocampal EEG in the freely moving rat. *Brain Res*, 163(2): 223-34.
- Matthews DA, Salvaterra PM, Crawford GD, Houser CR, Vaughn JE (1987) An immunocytochemical study of choline acetyltransferase-containing neurons and axon terminals in normal and partially deafferented hippocampal formation. *Brain Res*, 402(1): 30-43.
- Maviel T, Durkin TP, Menzaghi F, Bontempi B (2004) Sites of neocortical reorganization critical for remote spatial memory. *Science*, 305(5680): 96-9.
- McDonald RJ, White NM (1994) Parallel information processing in the water maze: evidence for independent memory systems involving dorsal striatum and hippocampus. *Behav Neural Biol*, 61(3): 260-70.
- McDonald RJ, Hong NS (2000) Rats with hippocampal damage are impaired on place learning in the water task when overtrained under constrained conditions. *Hippocampus*, 10(2): 153-61.
- McDonald AJ, Mascagni F (2001) Colocalization of calcium-binding proteins and GABA in neurons of the rat basolateral amygdala. *Neuroscience*, 105(3): 681-93.
- McDonald RJ, Hong NS, Devan BD (2004) The challenges of understanding mammalian cognition and memory-based behaviours: an interactive learning and memory systems approach. *Neurosci Biobehav Rev*, 28(7): 719-45.
- McGaugh JL (1966) Time-dependent processes in memory storage. *Science*, 153(742): 1351-8.
- McGaugh JL, Cahill L (1997) Interaction of neuromodulatory systems in modulating memory storage. *Behav Brain Res*, 83(1-2): 31-8.
- McGaugh JL (2000) Memory--a century of consolidation. *Science*, 287(5451): 248-51.

- McKenna JT, Vertes RP (2001) Collateral projections from the median raphe nucleus to the medial septum and hippocampus. *Brain Res Bull*, 54(6): 619-30.
- McKinney M, Coyle JT, Hedreen JC (1983) Topographic analysis of the innervation of the rat neocortex and hippocampus by the basal forebrain cholinergic system. *J Comp Neurol*, 217(1): 103-21.
- McMahan RW, Sobel TJ, Baxter MG (1997) Selective immunolesions of hippocampal cholinergic input fail to impair spatial working memory. *Hippocampus*, 7(2): 130-6.
- McNaughton N, Morris RG (1992) Buspirone produces a dose-related impairment in spatial navigation. *Pharmacol Biochem Behav*, 43(1): 167-71.
- McNaughton N, Ruan M, Woodnorth MA (2006) Restoring theta-like rhythmicity in rats restores initial learning in the Morris water maze. *Hippocampus*, 16(12): 1102-10.
- McQuade R, Sharp T (1997) Functional mapping of dorsal and median raphe 5-hydroxytryptamine pathways in forebrain of the rat using microdialysis. *J Neurochem*, 69(2): 791-6.
- Meibach RC, Siegel A (1977) Efferent connections of the septal area in the rat: an analysis utilizing retrograde and anterograde transport methods. *Brain Res*, 119(1): 1-20.
- Menard J, Treit D (1998) The septum and the hippocampus differentially mediate anxiolytic effects of R(+)-8-OH-DPAT. *Behav Pharmacol*, 9(2): 93-101.
- Menard J, Treit D (1996) Lateral and medial septal lesions reduce anxiety in the plus-maze and probe-burying tests. *Physiol Behav*, 60(3): 845-53.
- Meneses A (2004) Effects of the 5-HT₇ receptor antagonists SB-269970 and DR 4004 in autoshaping Pavlovian/instrumental learning task. *Behav Brain Res*, 155(2): 275-82.
- Meneses A, Perez-Garcia G (2007) 5-HT_{1A} receptors and memory. *Neurosci Biobehav Rev*, 31(5): 705-27.
- Mesulam MM, Mufson EJ, Wainer BH, Levey AI (1983) Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). *Neuroscience*, 10(4): 1185-201.
- Mesulam M (2004) The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: pivotal factor or side show? *Learn Mem*, 11(1): 43-9.
- M'Harzi M, Jarrard LE (1992) Effects of medial and lateral septal lesions on acquisition of a place and cue radial maze task. *Behav Brain Res*, 49(2): 159-65.
- Micheau J, Van Marrewijk B (1999) Stimulation of 5-HT_{1A} receptors by systemic or medial septum injection induces anxiogenic-like effects and facilitates acquisition of a spatial discrimination task in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 23(6): 1113-33.
- Millan MJ, Gobert A, Roux S, Porsolt R, Meneses A, Carli M, Di Cara B, Jaffard R, Rivet JM, Lestage P, Mocaer E, Peglion JL, Dekeyne A (2004) The serotonin_{1A} receptor partial agonist S15535 [4-(benzodioxan-5-yl)-1-(indan-2-yl)piperazine] enhances cholinergic transmission and cognitive function in rodents: a combined neurochemical and behavioral analysis. *J Pharmacol Exp Ther*, 311(1): 190-203.
- Miller MA, Kolb PE, Planas B, Raskind MA (1998) Few cholinergic neurons in the rat basal forebrain coexpress galanin messenger RNA. *J Comp Neurol*, 391(2): 248-58.
- Milner TA (1991) Cholinergic neurons in the rat septal complex: ultrastructural characterization and synaptic relations with catecholaminergic terminals. *J Comp Neurol*, 314(1): 37-54.

- Milner TA (1991) Ultrastructural localization of tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the rat diagonal band of Broca. *J Neurosci Res*, 30(3): 498-511.
- Milner TA, Veznedaroglu E (1993) Septal efferent axon terminals identified by anterograde degeneration show multiple sites for modulation of neuropeptide Y-containing neurons in the rat dentate gyrus. *Synapse*, 14(2): 101-12.
- Milner TA, Veznedaroglu E (1993) Serotonin-containing terminals synapse on septohippocampal neurons in the rat. *J Neurosci Res*, 36: 260-271.
- Milner TA, Kurucz OS, Veznedaroglu E, Pierce JP (1995) Septohippocampal neurons in the rat septal complex have substantial glial coverage and receive direct contacts from noradrenaline terminals. *Brain Res*, 670(1): 121-36.
- Milner TA, Prince SR (1998) Parvalbumin immunoreactive neurons in the rat septal complex have substantial glial coverage and receive few direct contacts from catecholaminergic terminals. *J Neurosci Res*, 52(6): 723-35.
- Misane I, Ogren SO (2003) Selective 5-HT1A antagonists WAY 100635 and NAD-299 attenuate the impairment of passive avoidance caused by scopolamine in the rat. *Neuropsychopharmacology*, 28(2): 253-64.
- Miyamoto E (2006) Molecular mechanism of neuronal plasticity: induction and maintenance of long-term potentiation in the hippocampus. *J Pharmacol Sci*, 100(5): 433-42.
- Mizumori SJ, Perez GM, Alvarado MC, Barnes CA, McNaughton BL (1990) Reversible inactivation of the medial septum differentially affects two forms of learning in rats. *Brain Res*, 528(1): 12-20.
- Moor E, Schirm E, Jacsó J, Westerink BH (1998) Involvement of medial septal glutamate and GABAA receptors in behaviour-induced acetylcholine release in the hippocampus: a dual probe microdialysis study. *Brain Res*, 789(1): 1-8.
- Montone KT, Fass B, Hamill GS (1988) Serotonergic and nonserotonergic projections from the rat interpeduncular nucleus to the septum, hippocampal formation and raphe: a combined immunocytochemical and fluorescent retrograde labelling study of neurons in the apical subnucleus. *Brain Res Bull*, 20(2): 233-40.
- Morris RGM (1981) Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning Motivation*, 12: 239-260.
- Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J (1982) Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297(5868): 681-3.
- Morris RG, Moser EI, Riedel G, Martin SJ, Sandin J, Day M, O'Carroll C (2003) Elements of a neurobiological theory of the hippocampus: the role of activity-dependent synaptic plasticity in memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 358(1432): 773-86.
- Morris RG (2006) Elements of a neurobiological theory of hippocampal function: the role of synaptic plasticity, synaptic tagging and schemas. *Eur J Neurosci*, 23(11): 2829-46.
- Moser E, Moser MB, Andersen P (1993) Spatial learning impairment parallels the magnitude of dorsal hippocampal lesions, but is hardly present following ventral lesions. *J Neurosci*, 13(9): 3916-25.
- Moscovitch M, Nadel L, Winocur G, Gilboa A, Rosenbaum RS (2006) The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. *Curr Opin Neurobiol*, 16(2): 179-90.

- Moscovitch M, Rosenbaum RS, Gilboa A, Addis DR, Westmacott R, Grady C, McAndrews MP, Levine B, Black S, Winocur G, Nadel L (2005) Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *J Anat*, 207(1): 35-66.
- Motooka Y, Kondoh T, Nomura T, Tamaki N, Tozaki H, Kanno T, Nishizaki T (2001) Selective cholinergic denervation inhibits expression of long-term potentiation in the adult but not infant rat hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res*, 129(1): 119-23.
- Moyano S, Del Río J, Frechilla D (2004) Role of hippocampal CaMKII in serotonin 5-HT(1A) receptor-mediated learning deficit in rats. *Neuropsychopharmacology*, 29(12): 2216-24.
- Moyano S, Frechilla D, Del Rio J (2004) NMDA receptor subunit and CaMKII changes in rat hippocampus induced by acute MDMA treatment: a mechanism for learning impairment. *Psychopharmacology (Berl)*, 173(3-4): 337-45.
- Müller, GE, Pilzecker A (1990) Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis. *Z Psychol Ergänzungsband*, 1: 1-300.
- Muller RU, Poucet B, Fenton AA, Cressant A (1999) Is the hippocampus of the rat part of a specialized navigational system? *Hippocampus*, 9(4): 413-22.
- Murtha SJ, Pappas BA (1994) Neurochemical, histopathological and mnemonic effects of combined lesions of the medial septal and serotonin afferents to the hippocampus. *Brain Res*, 651(1-2): 16-26.

N

- Nader K, Schafe GE, LeDoux JE (2000) The labile nature of consolidation theory. *Nat Rev Neurosci*, 1(3): 216-9.
- Nagahara AH, McGeugh JL (1992) Muscimol infused into the medial septal area impairs long-term memory but not short-term memory in inhibitory avoidance, water maze place learning and rewarded alternation tasks. *Brain Res*, 591(1): 54-61.
- Nagai T, McGeer PL, McGeer EG (1983) Distribution of GABA-T-intensive neurons in the rat forebrain and midbrain. *J Comp Neurol*, 218(2): 220-38.
- Nicoll RA, Malenka RC, Kauer JA (1990) Functional comparison of neurotransmitter receptor subtypes in mammalian central nervous system. *Physiol Rev*, 70(2): 513-65.
- Nieto-Escamez FA, Sanchez-Santed F, de Bruin JP (2004) Pretraining or previous non-spatial experience improves spatial learning in the Morris water maze of nucleus basalis lesioned rats. *Behav Brain Res*. 148(1-2): 55-71.
- Nilsson OG, Shapiro ML, Gage FH, Olton DS, Bjorklund A (1987) Spatial learning and memory following fimbria-fornix transection and grafting of fetal septal neurons to the hippocampus. *Exp Brain Res*, 67(1): 195-215.
- Nilsson OG, Strecker RE, Daszuta A, Björklund A (1988) Combined cholinergic and serotonergic denervation of the forebrain produces severe deficits in a spatial learning task in the rat. *Brain Res*, 453(1-2): 235-46.
- Nitz DA, McNaughton BL (1999) Hippocampal EEG and unit activity responses to modulation of serotonergic median raphe neurons in the freely behaving rat. *Learn Mem*, 6(2): 153-67.

Normile HJ, Jenden DJ, Kuhn DM, Wolf WA, Altman HJ (1990) Effects of combined serotonin depletion and lesions of the nucleus basalis magnocellularis on acquisition of a complex spatial discrimination task in the rat. *Brain Res*, 536(1-2): 245-50.

O

O'Keefe J, Nadel L (1978) *The hippocampus as a cognitive map*, Clarendon Press, Oxford.

Oda Y, Nakanishi I (2000) The distribution of cholinergic neurons in the human central nervous system. *Histol Histopathol*, 15(3): 825-34.

Oh JD, Woolf NJ, Roghani A, Edwards RH, Butcher LL (1992) Cholinergic neurons in the rat central nervous system demonstrated by in situ hybridization of choline acetyltransferase mRNA. *Neuroscience*, 47(4): 807-22.

Oleskevich S, Descarries L, Watkins KC, Séguéla P, Daszuta A (1991) Ultrastructural features of the serotonin innervation in adult rat hippocampus: an immunocytochemical description in single and serial thin sections. *Neuroscience*, 42(3): 777-91.

Olton DS, Samuelson RJ (1976) Remembrance of places passed: spatial memory in rats. *J Exp Psychol Animal Behav Proc*, 2: 97-116.

Olton DS, Becker JT, Handelmann GE (1979) Hippocampus, space and memory. *Behav Brain Sci*, 2: 313-365.

Onténiente B, Geffard M, Campistron G, Calas A (1987) An ultrastructural study of GABA-immunoreactive neurons and terminals in the septum of the rat. *J Neurosci*, 7(1): 48-54.

Osborne PG. (1994) A GABAergic mechanism in the medial septum influences cortical arousal and locomotor activity but not a previously learned spatial discrimination task. *Neurosci Lett*, 173(1-2): 63-6.

P

Packard MG, McGaugh JL (1992) Double dissociation of fornix and caudate nucleus lesions on acquisition of two water maze tasks: further evidence for multiple memory systems. *Behav Neurosci*, 106(3): 439-46.

Packard MG, McGaugh JL (1996) Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiol Learn Mem*, 65(1): 65-72.

Palacios G. (1990) The endomembrane system of cholinergic and non-cholinergic neurons in the medial septal nucleus and vertical limb of the diagonal band of Broca: a cytochemical and immunocytochemical study. *J Histochem Cytochem*, 38(4): 563-71.

Palacios G, Garcia-Ladona J, Codina M (1991) Ultrastructural study of cholinergic neurons in the medial septal nucleus and vertical limb of the diagonal band of Broca in the basal forebrain of the rat. *J Chem Neuroanat*, 4(3): 205-21.

- Pan WX, McNaughton N (2004) The supramammillary area: its organization, functions and relationship to the hippocampus. *Prog Neurobiol*, 74(3): 127-66.
- Pang KC, Nocera R (1999) Interactions between 192-IgG saporin and intraseptal cholinergic and GABAergic drugs: role of cholinergic medial septal neurons in spatial working memory. *Behav Neurosci*, 113(2): 265-75.
- Pang KC, Nocera R, Secor AJ, Yoder RM (2001) GABAergic septohippocampal neurons are not necessary for spatial memory. *Hippocampus*, 11(6): 814-27.
- Panula P, Revuelta AV, Cheney DL, Wu JY, Costa E (1984) An immunohistochemical study on the location of GABAergic neurons in rat septum. *J Comp Neurol*, 222(1): 69-80.
- Parent MB, Gold PE (1997) Intra-septal infusions of glucose potentiate inhibitory avoidance deficits when co-infused with the GABA agonist muscimol. *Brain Res*, 745(1-2): 317-20.
- Parent MB, Laurey PT, Wilkniss S, Gold PE (1997) Intraseptal infusions of muscimol impair spontaneous alternation performance: infusions of glucose into the hippocampus, but not the medial septum, reverse the deficit. *Neurobiol Learn Mem*, 68(1): 75-85.
- Paxinos G, Watson C (1998) The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press : San Diego.
- Pazos A, Palacios JM (1985) Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. Serotonin-1 receptors. *Brain Res*, 346(2): 205-30.
- Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M (1985) Validation of open:closed arm entries in a elevated plus maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Meth*, 14: 149-167.
- Pellow S, File SE (1986) Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus maze : A novel test of anxiety in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 24: 525-529.
- Pesold C, Treit D (1996) The neuroanatomical specificity of the anxiolytic effects of intra-septal infusions of midazolam. *Brain Res*, 710(1-2): 161-8.
- Perez-García G, Gonzalez-Espinosa C, Meneses A (2006) An mRNA expression analysis of stimulation and blockade of 5-HT7 receptors during memory consolidation. *Behav Brain Res*, 169(1): 83-92.
- Perry EK, Gibson PH, Blessed G, Perry RH, Tomlinson BE (1977) Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia. Choline acetyltransferase and glutamic acid decarboxylase activities in necropsy brain tissue. *J Neurol Sci*, 34(2): 247-65.
- Perry KW, Fuller RW (1989) Determination of brain concentrations of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin by liquid chromatography with electrochemical detection. *Biochem Pharmacol*, 38(19): 3169-73.
- Perry T, Hodges H, Gray JA (2001) Behavioural, histological and immunocytochemical consequences following 192 IgG-saporin immunolesions of the basal forebrain cholinergic system. *Brain Res Bull*, 54(1): 29-48.
- Petcsche H, Gogolak G, Vanzwieten P (1965) Rythmicity of septal cell discharges at various levels of reticular excitation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 19: 25-33.
- Petcsche H, Gogolak G, Stumpf C (1962) The significance of the rabbit's septum as a relay station between the midbrain and the hippocampus. I. The control of hippocampus arousal activity by the septum cells. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 14: 202-11.

- Peterson GM (1989) A quantitative analysis of the crossed septohippocampal projection in the rat brain. *Anat Embryol (Berl)*, 180(5): 421-5.
- Peterson GM (1994) Differential projections to the hippocampus by neurons of the medial septum and vertical limb of the diagonal band. *Brain Res*, 646(1): 129-34.
- Pioro EP, Cuello AC (1990) Distribution of nerve growth factor receptor-like immunoreactivity in the adult rat central nervous system. Effect of colchicine and correlation with the cholinergic system--I. Forebrain. *Neuroscience*, 34(1): 57-87.
- Pitsikas N, Rigamonti AE, Cella SG, Muller EE (2003) The 5-HT 1A receptor antagonist WAY 100635 improves rats performance in different models of amnesia evaluated by the object recognition task. *Brain Res*, 983(1-2): 215-22.
- Pompeiano M, Palacios JM, Mengod G (1992) Distribution and cellular localization of mRNA coding for 5-HT1A receptor in the rat brain: correlation with receptor binding. *J Neurosci*, 12(2): 440-53.
- Poucet B, Hermann T, Buhot MC (1991) Effects of short-lasting inactivations of the ventral hippocampus and medial septum on long-term and short-term acquisition of spatial information in rats. *Behav Brain Res*, 44(1): 53-65.
- Poucet B, Buhot MC (1994) Effects of medial septal or unilateral hippocampus inactivations on reference and working spatial memory in rats. *Hippocampus*, 4(3): 315-21.
- Poucet B, Benhamou S (1997) The neuropsychology of spatial cognition in the rat. *Crit Rev Neurobiol*, 11(2-3): 101-20.

R

- Ramboz S, Oosting R, Amara DA, Kung HF, Blier P, Mendelsohn M, Mann JJ, Brunner D, Hen R (1998) Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(24): 14476-81.
- Rascol O, Dutar P, Lamour Y (1989) Involvement of a pertussis toxin-sensitive G-protein in the pharmacological properties of septo-hippocampal neurones. *Br J Pharmacol*, 96(4): 956-60.
- Rashidy-Pour A, Motamedi F, Motahed-Larijani Z (1996a) Effects of reversible inactivations of the medial septal area on reference and working memory versions of the Morris water maze. *Brain Res*, 709(1): 131-40.
- Rashidy-Pour A, Motamedi F, Motahed-Larijani Z (1996b) Effects of reversible inactivations of the medial septal area on reference and working memory versions of the Morris water maze. *Brain Res*, 709(1): 131-40.
- Rawlins JN, Feldon J, Gray JA (1979) Septo-hippocampal connections and the hippocampal theta rhythm. *Exp Brain Res*, 37(1): 49-63.
- Ribak CE, Seress L, Peterson GM, Seroogy KB, Fallon JH, Schmued LC (1986) A GABAergic inhibitory component within the hippocampal commissural pathway. *J Neurosci*, 6(12): 3492-8.
- Riekkinen M, Sirvio J, Toivanen T, Riekkinen P Jr (1995) Combined treatment with a 5HT1A receptor agonist and a muscarinic acetylcholine receptor antagonist disrupts water maze navigation behavior. *Psychopharmacology (Berl)*, 122(2): 137-46.

- Ritchie JM (1975) Binding of tetrodotoxin and saxitoxin to sodium channels. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 270(908): 319-36.
- Rodgers RJ, Dalvi A (1997) Anxiety, defence and the elevated plus-maze, *Neurosci Biobehav Rev*, 21(6): 801-810.
- Rogers JH (1992) Immunohistochemical markers in rat cortex: co-localization of calretinin and calbindin-D28k with neuropeptides and GABA. *Brain Res*, 587(1): 147-57.
- Roof RL, Stein DG (1999) Gender differences in Morris water maze performance depend on task parameters. *Physiol Behav*, 68(1-2): 81-6.
- Rosenbaum RS, Winocur G, Moscovitch M (2001) New views on old memories: re-evaluating the role of the hippocampal complex. *Behav Brain Res*, 127(1-2): 183-97.
- Ruat M, Traiffort E, Leurs R, Tardivel-Lacombe J, Diaz J, Arrang JM, Schwartz JC (1993) Molecular cloning, characterization, and localization of a high-affinity serotonin receptor (5-HT7) activating cAMP formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90(18): 8547-51.
- Ruotsalainen S, MacDonald E, Koivisto E, Stefanski R, Haapalinna A, Riekkinen P Jr, Sirvio J (1998) 5-HT1A receptor agonist (8-OH-DPAT) and 5-HT2 receptor agonist (DOI) disrupt the non-cognitive performance of rats in a working memory task. *J Psychopharmacol*, 12(2): 177-85.
- Russchen FT, Bakst I, Amaral DG, Price JL (1985) The amygdalostriatal projections in the monkey. An anterograde tracing study. *Brain Res*, 329(1-2): 241-57.
- Rye DB, Wainer BH, Mesulam MM, Mufson EJ, Saper CB (1984) Cortical projections arising from the basal forebrain: a study of cholinergic and noncholinergic components employing combined retrograde tracing and immunohistochemical localization of choline acetyltransferase. *Neuroscience*, 13(3): 627-43.

S

- Sandkuhler J, Maisch B, Zimmermann M (1987) The use of local anaesthetic microinjections to identify central pathways: a quantitative evaluation of the time course and extent of the neuronal block. *Exp Brain Res*, 68(1): 168-78.
- Sandstrom NJ, Kaufman J, Huettel SA (1998) Males and females use different distal cues in a virtual environment navigation task. *Brain Res Cogn Brain Res*, 6(4): 351-60.
- Sanger DJ, Joly D (1989) Performance of a passive avoidance response is disrupted by compounds acting at 5HT(1A) receptors. *Behav Pharmacol*, 1(3): 235-240.
- Sari Y, Miquel MC, Brisorgueil MJ, Ruiz G, Doucet E, Hamon M, Vergé D (1999) Cellular and subcellular localization of 5-hydroxytryptamine1B receptors in the rat central nervous system: immunocytochemical, autoradiographic and lesion studies. *Neuroscience*, 88(3): 899-915.
- Sarwar M (1989) The septum pellucidum: normal and abnormal. *AJNR Am J Neuroradiol*, 10(5): 989-1005.
- Satoh K, Armstrong DM, Fibiger HC (1983) A comparison of the distribution of central cholinergic neurons as demonstrated by acetylcholinesterase pharmacohistochemistry and choline acetyltransferase immunohistochemistry. *Brain Res Bull*, 11(6): 693-720.

- Saucier D, Cain DP (1995) Spatial learning without NMDA receptor-dependent long-term potentiation. *Nature*, 378(6553): 186-9.
- Saucier D, Hargreaves EL, Boon F, Vanderwolf CH, Cain DP (1996) Detailed behavioral analysis of water maze acquisition under systemic NMDA or muscarinic antagonism: nonspatial pretraining eliminates spatial learning deficits. *Behav Neurosci*, 110(1): 103-16.
- Saucier DM, Green SM, Leason J, MacFadden A, Bell S, Elias LJ (2002) Are sex differences in navigation caused by sexually dimorphic strategies or by differences in the ability to use the strategies? *Behav Neurosci*, 116(3): 403-10.
- Schneider AM, Wilkins E, Firestone A, Everbach EC, Naylor JC, Simson PE (2003) Enhanced retention in the passive-avoidance task by 5-HT(1A) receptor blockade is not associated with increased activity of the central nucleus of the amygdala. *Learn Mem*, 10(5): 394-400.
- Seager MA, Johnson LD, Chabot ES, Asaka Y, Berry SD (2002) Oscillatory brain states and learning: Impact of hippocampal theta-contingent training. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(3): 1616-20.
- Seeger G, Hartig W, Rossner S, Schliebs R, Bruckner G, Bigl V, Brauer K (1997) Electron microscopic evidence for microglial phagocytic activity and cholinergic cell death after administration of the immunotoxin 192IgG-saporin in rat. *J Neurosci Res*, 48(5): 465-76.
- Segal M, Landis SC (1974) Afferents to the septal area of the rat studied with the method of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Brain Res*, 82(2): 263-8.
- Segal M (1974) Responses of septal nuclei neurons to microiontophoretically administered putative neurotransmitters. *Life Sci*, 14(7): 1345-51.
- Segal M (1976) Brain stem afferents to the rat medial septum. *J Physiol*, 261(3): 617-3.
- Segal M (1986) Properties of rat medial septal neurones recorded in vitro. *J Physiol*, 379: 309-30.
- Séguéla P, Watkins KC, Descarries L (1989) Ultrastructural relationships of serotonin axon terminals in the cerebral cortex of the adult rat. *J Comp Neurol*, 289(1): 129-42.
- Semba K (2000) Multiple output pathways of the basal forebrain: organization, chemical heterogeneity, and roles in vigilance. *Behav Brain Res*, 115(2): 117-41.
- Senut MC, Menetrey D, Lamour Y (1989) Cholinergic and peptidergic projections from the medial septum and the nucleus of the diagonal band of Broca to dorsal hippocampus, cingulate cortex and olfactory bulb: a combined wheatgerm agglutinin-aphoradise peroxidase-gold immunohistochemical study. *Neuroscience*, 30(2): 385-403.
- Sharp T, Hjorth S (1990) Application of brain microdialysis to study the pharmacology of the 5-HT1A autoreceptor. *J Neurosci Methods*, 34(1-3): 83-90.
- Sheehan TP, Chambers RA, Russell DS (2004) Regulation of affect by the lateral septum: implications for neuropsychiatry. *Brain Res Brain Res Rev*, 46(1): 71-117.
- Shen J, Barnes CA, Wenk GL, McNaughton BL (1996) Differential effects of selective immunotoxic lesions of medial septal cholinergic cells on spatial working and reference memory. *Behav Neurosci*, 110(5): 1181-6.
- Shi S, Hayashi Y, Esteban JA, Malinow R (2001) Subunit-specific rules governing AMPA receptor trafficking to synapses in hippocampal pyramidal neurons. *Cell*, 105(3): 331-43.
- Sirkin DW (1983) Critical defatting of frozen brain sections for optimal differentiation with the cresyl violet stain. *Stain Technol*, 58(2): 121-2.

- Smith ML, Hale BD, Booze RM (1994) Calbindin-D28k immunoreactivity within the cholinergic and GABAergic projection neurons of the basal forebrain. *Exp Neurol*, 130(2): 230-6.
- Smythe JW, Colom LV, Bland BH (1992) The extrinsic modulation of hippocampal theta depends on the coactivation of cholinergic and GABA-ergic medial septal inputs. *Neurosci Biobehav Rev*, 16(3): 289-308.
- Sofroniew MV, Pearson RC, Powell TP (1987) The cholinergic nuclei of the basal forebrain of the rat: normal structure, development and experimentally induced degeneration. *Brain Res*, 411(2): 310-31.
- Soghomonian JJ, Descarries L, Watkins KC (1989) Serotonin innervation in adult rat neostriatum. II. Ultrastructural features: a radioautographic and immunocytochemical study. *Brain Res*, 481(1): 67-86.
- Solomon PR, Nichols GL, Kiernan JM, Kamer RS, Kaplan LJ (1990) Differential effects of lesions in medial and dorsal raphe of the rat: latent inhibition and septohippocampal serotonin levels. *J Comp Physiol Psychol*, 94(1):145-54.
- Sotty F, Danik M, Manseau F, Laplante F, Quirion R, Williams S (2003) Distinct electrophysiological properties of glutamatergic, cholinergic and GABAergic rat septohippocampal neurons: novel implications for hippocampal rhythmicity. *J Physiol*, 551(Pt 3): 927-43.
- Souza MM, Mello e Souza T, Vinade ER, Rodrigues C, Choi HK, Dedavid e SilvaTL, Medina JH, Izquierdo I (2002) Effects of posttraining treatments in the posterior cingulate cortex on short- and long-term memory for inhibitory avoidance in rats. *Neurobiol Learn Mem*, 77(2): 202-10.
- Stackman RW, Walsh TJ (1994) Baclofen produces dose-related working memory impairments after intraseptal injection. *Behav Neural Biol*, 61(2): 181-5.
- Stefani MR, Nicholson GM, Gold PE (1999) ATP-sensitive potassium channel blockade enhances spontaneous alternation performance in the rat: a potential mechanism for glucose-mediated memory enhancement. *Neuroscience*, 93(2): 557-63.
- Stackman RW, Walsh TJ (1995) Distinct profile of working memory errors following acute or chronic disruption of the cholinergic septohippocampal pathway. *Neurobiol Learn Mem*, 64: 226-236.
- Staiger JF, Nürnbergger F (1991) The efferent connections of the lateral septal nucleus in the guinea pig: intrinsic connectivity of the septum and projections to other telencephalic areas. *Cell Tissue Res*, 264(3): 415-26.
- Staubli U, Lynch G (1987) Stable hippocampal long-term potentiation elicited by 'theta' pattern stimulation *Brain Res*, 435(1-2): 227-34.
- Steckler T, Sahgal A (1995) The role of serotonergic-cholinergic interactions in the mediation of cognitive behaviour. *Behav Brain Res*, 67(2): 165-99.
- Stewart DJ, MacFabe DF, Leung LW (1985) Topographical projection of cholinergic neurons in the basal forebrain to the cingulate cortex in the rat. *Brain Res*, 358(1-2):404-7.
- Stewart M, Fox SE (1990) Do septal neurons pace the hippocampal theta rhythm? *Trends Neurosci*, 13(5): 163-8.
- Sumiyoshi T, Matsui M, Nohara S, Yamashita I, Kurachi M, Sumiyoshi C,, Jaythilake K, Meltzer HY (2001) Enhancement of cognitive performance in schizophrenia by addition of tandospirone to neuroleptic treatment. *Am J Psychiatry*, 158(10): 1722-1725.

- Sumiyoshi T, Meltzer HJ (2004) Serotonin 1A receptors in memory function. *Am J Psychiatry*, 161(8): 1505.
- Sutherland RJ, Whishaw IQ, Kolb B (1983) A behavioural analysis of spatial localization following electrolytic, kainate- or colchicine-induced damage to the hippocampal formation in the rat. *Behav Brain Res*. 7(2): 133-53.
- Steckler T, Sahgal A (1995) The role of serotonergic-cholinergic interactions in the mediation of cognitive behaviour. *Behav Brain Res*, 67: 165-199.
- Swanson LW (1977) The anatomical organization of septo-hippocampal projections. *Ciba Found Symp*, (58):25-48.
- Swanson LW, Cowan WM (1979) The connections of the septal region in the rat. *J Comp Neurol*, 186(4):621-55.

T

- Tóth K, Freund TF (1992) Calbindin D28k-containing nonpyramidal cells in the rat hippocampus: their immunoreactivity for GABA and projection to the medial septum. *Neuroscience*, 49(4): 793-805.
- Tóth K, Borhegyi Z, Freund TF (1993) Postsynaptic targets of GABAergic hippocampal neurons in the medial septum-diagonal band of Broca complex. *J Neurosci*, 13(9): 3712-24.
- Thomas GJ, Brito GN, Stein DP, Berko JK (1982) Memory and septo-hippocampal connections in rats. *J Comp Physiol Psychol*, 96(3): 339-47.
- Tolman EC (1948) Cognitive map in rats and man. *Psychol Rev*, 55: 189-208.
- Torres EM, Perry TA, Blockland A, Wilkinson LS, Wiley RG, Lappi DA, Dunnet SB (1994) Behavioural, histochemical and biochemical consequences of selective immunolesions in discrete regions of the basal forebrain cholinergic system. *Neuroscience*, 63(1): 95-122.
- Traissard N, Herbeaux K, Cosquer B, Jeltsch H, Ferry B, Galani R, Pernon A, Majchrzak M, Cassel JC (2007) Combined damage to entorhinal cortex and cholinergic basal forebrain neurons, two early neurodegenerative features accompanying Alzheimer's disease: effects on locomotor activity and memory functions in rats. *Neuropsychopharmacology*, 32(4): 851-71.
- Treit D, Pesold C, Rotzinger S (1993) Dissociating the anti-fear effects of septal and amygdaloid lesions using two pharmacologically validated models of rat anxiety. *Behav Neurosci*, 107(5): 770-85.
- Treit D, Menard J (1997) Dissociations among the anxiolytic effects of septal, hippocampal, and amygdaloid lesions. *Behav Neurosci*, 111(3): 653-8.
- Tricklebank MD, Forler C, Fozard JR (1984) The involvement of subtypes of the 5-HT₁ receptor and of catecholaminergic systems in the behavioural response to 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin in the rat. *Eur J Pharmacol*, 106(2): 271-82.
- Tse D, Langston RF, Kakeyama M, Bethus I, Spooner PA, Wood ER, Witter MP, Morris RG (2007) Schemas and memory consolidation. *Science*, 316(5821): 76-82.

U

Umbriaco D, Garcia S, Beaulieu C, Descarries L (1995) Relational features of acetylcholine, noradrenaline, serotonin and GABA axon terminals in the stratum radiatum of adult rat hippocampus (CA1). *Hippocampus*, 5(6): 605-20.

V

Van den Hooff P, Galvan M (1992) Actions of 5-hydroxytryptamine and 5-HT_{1A} receptor ligands on rat dorso-lateral septal neurones in vitro. *Br J Pharmacol*, 106(4): 893-9.

Van der Staay FJ, Bouger P, Lehmann O, Lazarus C, Cosquer B, Koenig J, Stump V, Cassel JC (2006) Long-term effects of immunotoxic cholinergic lesions in the septum on acquisition of the cone-field task and noncognitive measures in rats. *Hippocampus*, 16(12): 1061-79.

Verge D, Daval G, Marcinkiewicz M, Patey A, el Mestikawy S, Gozlan H, Hamon M (1986) Quantitative autoradiography of multiple 5-HT₁ receptor subtypes in the brain of control or 5,7-dihydroxytryptamine-treated rats. *J Neurosci*, 6(12): 3474-82.

Vertes RP (1981) An analysis of ascending brain stem systems involved in hippocampal synchronization and desynchronization. *J Neurophysiol*, 46(5): 1140-59.

Vertes RP (1988) Brainstem afferents to the basal forebrain in the rat. *Neuroscience*, 24(3): 907-35.

Vertes RP, Fass B (1988) Projections between the interpeduncular nucleus and basal forebrain in the rat as demonstrated by the anterograde and retrograde transport of WGA-HRP. *Exp Brain Res*, 73(1):23-31.

Vertes RP, Martin GF (1988) Autoradiographic analysis of ascending projections from the pontine and mesencephalic reticular formation and the median raphe nucleus in the rat. *J Comp Neurol*, 275(4): 511-41.

Vertes RP (1991) A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat. *J Comp Neurol*, 313(4): 643-68.

Vertes RP, Kinney GG, Kocsis B, Fortin WJ (1994) Pharmacological suppression of the median raphe nucleus with serotonin_{1A} agonists, 8-OH-DPAT and buspirone, produces hippocampal theta rhythm in the rat. *Neuroscience*, 60(2): 441-51.

Vertes RP, Kocsis B (1997) Brainstem-diencephalo-septohippocampal systems controlling the theta rhythm of the hippocampus. *Neuroscience*, 81(4): 893-926.

Vertes RP (2005) Hippocampal theta rhythm: a tag for short-term memory. *Hippocampus*, 15(7):923-35.

Vertes RP, Fortin WJ, Crane AM (1999) Projections of the median raphe nucleus in the rat. *J Comp Neurol*, 407(4): 555-82.

Vilaró MT, Cortés R, Mengod G (2005) Serotonin 5-HT₄ receptors and their mRNAs in rat and guinea pig brain: distribution and effects of neurotoxic lesions. *J Comp Neurol*, 484(4): 418-39.

- Vinogradova OS, Brazhnik ES, Karanov AM, Zhadina SD (1980) Neuronal activity of the septum following various types of deafferentation. *Brain Res*, 187(2): 353-68.
- Vinogradova OS (1995) Expression, control, and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm. *Prog Neurobiol*, 45(6): 523-83.
- Vizi ES, Kiss JP (1998) Neurochemistry and pharmacology of the major hippocampal transmitter systems: synaptic and nonsynaptic interactions. *Hippocampus*, 8(6): 566-607.

W

- Wainer BH, Bolam JP, Freund TF, Henderson Z, Totterdell S, Smith AD (1984) Cholinergic synapses in the rat brain: a correlated light and electron microscopic immunohistochemical study employing a monoclonal antibody against choline acetyltransferase. *Brain Res*, 308(1): 69-76.
- Wainer BH, Levey AI, Rye DB, Mesulam MM, Mufson EJ (1985) Cholinergic and non-cholinergic septohippocampal pathways. *Neurosci Lett*, 54(1): 45-52.
- Wadsworth EJ, Moss SC, Simpson SA, Smith AP (2005) SSRIs and cognitive performance in a working sample. *Hum Psychopharmacol*, 20(8): 561-72.
- Walsh TJ, Herzog CD, Gandhi C, Stackman RW, Wiley RG (1996) Injection of IgG 192-saporin into the medial septum produces cholinergic hypofunction and dose-dependent working memory deficits. *Brain Res*, 726(1-2): 69-79.
- Walsh TJ, Gandhi C, Stackman RW (1998) Reversible inactivation of the medial septum or nucleus basalis impairs working memory in rats: a dissociation of memory and performance. *Behav Neurosci*, 112(5): 1114-24.
- Wang H, Hu Y, Tsien JZ (2006) Molecular and systems mechanisms of memory consolidation and storage. *Prog Neurobiol*, 79(3): 123-35.
- Warburton EC, Harrison AA, Robbins TW, Everitt BJ (1997) Contrasting effects of systemic and intracerebral infusions of the 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT on spatial short-term working memory in rats. *Behav Brain Res*, 84(1-2): 247-58.
- Warren SG, Juraska JM (1997) Spatial and nonspatial learning across the rat estrous cycle. *Behav Neurosci*, 111(2): 259-66.
- Warrington EK, McCarthy RA (1988) The fractionation of retrograde amnesia. *Brain Cogn*, 7(2): 184-200.
- Wenk G, Hughey D, Boundy V, Kim A, Walker L, Olton D (1987) Neurotransmitters and memory: role of cholinergic, serotonergic, and noradrenergic systems. *Behav Neurosci*, 101(3): 325-32.
- Wesolowska A (2002) In the search for selective ligands of 5-HT₅, 5-HT₆ and 5-HT₇ serotonin receptors. *Pol J Pharmacol*, 54(4): 327-41.
- Wetzel W, Ott T, Matthies H (1977) Hippocampal rhythmic slow activity ("theta") and behavior elicited by medial septal stimulation in rats. *Behav Biol*, 19(4): 534-42.
- Whishaw IQ (1985) Cholinergic receptor blockade in the rat impairs locale but not taxon strategies for place navigation in a swimming pool. *Behav Neurosci*, 99(5): 979-1005.

- Whishaw IQ (1989) Dissociating performance and learning deficits on spatial navigation tasks in rats subjected to cholinergic muscarinic blockade. *Brain Res Bull*, 23(4-5): 347-58.
- Whishaw IQ, Cassel JC, Jarrad LE (1995) Rats with fimbria-fornix lesions display a place response in a swimming pool: a dissociation between getting there and knowing where. *J Neurosci*, 15(8): 5779-88.
- Whishaw IQ, Jarrard LE (1996) Evidence for extrahippocampal involvement in place learning and hippocampal involvement in path integration. *Hippocampus*, 6(5): 513-24.
- Whishaw IQ (1998) Place learning in hippocampal rats and the path integration hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*, 22(2): 209-20.
- White NM, McDonald RJ (2002) Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiol Learn Mem*, 77(2): 125-84.
- Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG, Bear MF (2006) Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science* 313:1093-1097.
- Wilkinson LO, Middlemiss DN, Hutson PH (1994) 5-HT_{1A} receptor activation increases hippocampal acetylcholine efflux and motor activity in the guinea pig: agonist efficacy influences functional activity in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*, 270(2): 656-64.
- Wiley RG, Oeltmann TN, Lappi DA (1991) Immunolesioning: selective destruction of neurons using immunotoxin to rat NGF receptor. *Brain Res*, 562(1): 149-53.
- Wiley RG, Berbos TG, Deckwerth TL, Johnson EM Jr, Lappi DA (1995) Destruction of the cholinergic basal forebrain using immunotoxin to rat NGF receptor: modeling the cholinergic degeneration of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*, 128(2): 157-66.
- Winter JC, Petti DT (1987) The effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin and other serotonergic agonists on performance in a radial maze: a possible role for 5-HT_{1A} receptors in memory. *Pharmacol Biochem Behav*, 27(4): 625-8.
- Winson J (1978) Loss of hippocampal theta rhythm results in spatial memory deficit in the rat. *Science*, 201(4351): 160-3.
- Witter MP, Daelmans HE, Jorritsma-Byham B, Staiger JF, Wouterlood FG (1992) Restricted origin and distribution of projections from the lateral to the medial septal complex in rat and guinea pig. *Neurosci Lett*, 148(1-2): 164-8.
- Woolf NJ, Eckenstein F, Butcher LL (1984) Cholinergic systems in the rat brain: I. projections to the limbic telencephalon. *Brain Res Bull*, 13(6): 751-84.
- Woolf NJ, Gould E, Butcher LL (1989) Nerve growth factor receptor is associated with cholinergic neurons of the basal forebrain but not the pontomesencephalon. *Neuroscience*, 30(1):143-52.
- Wrenn CC, Wiley RG (1998) The behavioral functions of the cholinergic basal forebrain: lessons from 192 IgG-saporin. *Int J Dev Neurosci*, 16(7-8): 595-602.

Y

Yamamoto T, Watanabe S, Oishi R, Ueki S (1979) Effects of midbrain raphe stimulation and lesion on EEG activity in rats. *Brain Res Bull*, 4(4): 491-5.

Yasuno F, Suhara T, Nakayama T, Ichimiya T, Okubo Y, Takano A, Ando T, Inoue M, Maeda J, Suzuki K (2003) Inhibitory effect of hippocampal 5-HT1A receptors on human explicit memory. *Am J Psychiatry*, 160(2): 334-340.

Yoder RM, Pang KC (2005) Involvement of GABAergic and cholinergic medial septal neurons in hippocampal theta rhythm. *Hippocampus*, 15(3): 381-92.

Z

Zaborszky L, Gaykema RP, Swanson DJ, Cullinan WE (1997) Cortical input to the basal forebrain. *Neuroscience*, 79(4): 1051-78.

Zhadina SD, Vinogradova OS (1983) Effects of acetylcholine, norepinephrine, and serotonin on neurons of the septum in vitro. *Neurosci Behav Physiol*, 13(6): 405-11.

Zhuang X, Gross C, Santarelli L, Compan V, Trillat AC, Hen R (1999) Altered emotional states in knockout mice lacking 5-HT1A or 5-HT1B receptors. *Neuropsychopharmacology*, 21(2 Suppl): 52S-60S.

Annexe

Koenig J., Cosquer B., Cassel J.C. (2007) **Activation of Septal 5-HT_{1A} Receptors Alters Spatial Memory Encoding, Interferes with Consolidation, but Does not Affect Retrieval in Rats Subjected to a Water-Maze Task**, *Hippocampus*, 18(1): 99-118.

