

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ (ED 414)

Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives

UMR 7364 Unistra-CNRS

THÈSE présentée par : **Julien GASSER**

Soutenue le : 26 octobre 2015

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : **Neurosciences**

**Dialogue fonctionnel entre l'hippocampe
dorsal et le striatum dorsal dans la mise en
place d'un comportement routinier chez le Rat**

THÈSE dirigée par :

Mr Jean-Christophe CASSEL

Professeur, Université de Strasbourg

Mme Anne-Laurence BOUTILLIER

Directrice de recherches, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Mr Francois DAUPHIN

Professeur de Pharmacologie, Université de Caen

Mr Bruno POUCET

Directeur de recherches, Université d'Aix

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Mr Olivier DESPRES

Maître de conférences, Université de Strasbourg

Mme Nicole EL MASSIOU

Chargée de recherches, CNRS Paris sud

A ma famille,

Remerciements

Tout d'abord merci aux membres du jury qui ont accepté d'évaluer mon travail. Etre évalué par ses pairs (oui je sais je m'avance) est souvent quelque chose de stressant mais aussi bénéfique.

Je tiens à remercier chaleureusement mes deux directeurs de thèse **Laurette** et **Jean-Christophe** pour leur engagement, leur professionnalisme et leur patience à mon égard que j'ai parfois pu mettre à rude épreuve. A travers eux je me suis régulièrement remis en question ce qui m'a permis de mûrir tant sur le plan professionnel que personnel. Merci à Laurette pour ses critiques judicieuses et ses bonnes idées toujours constructives sur mon sujet de thèse. Merci à Jean-Christophe dont j'ai contracté 1/10^e de sa rigueur (je pense qu'il sera déjà heureux), pour son efficacité (entre deux mails) dans son encadrement. On sent l'expérience et c'est gratifiant d'être encadré par quelqu'un qui a autant de bouteille.

Ils m'ont tous les deux laissé mener ma barque pour une expédition en solitaire qui ne l'était jamais complètement, un peu à la manière d'un balai bien rodé qui aboutit à une collaboration fructueuse. En tout cas les rats n'ont jamais quitté le navire (du moins consciemment).

Un grand merci à **Floriane** pour ton soutien. Floriane je plagie un auteur pour te dire que « tes yeux sont si profonds que j'y perds la mémoire » ce qui est légèrement problématique pour quelqu'un qui bosse dessus. Tu as dû supporter trois ans de discussion sur le striatum et l'hippocampe, et dieu sait que je t'ai souvent bassinée avec mes expériences.

Merci à **Brigitte** et **Karine** qui sont juste les personnes les plus sympathiques, agréables, joyeuses, lumineuses, bienveillantes... (et je pourrais continuer longtemps) du laboratoire. Vous êtes les fées du labo qui sans vous serait comme une réaction chimique sans catalyseur. Brigitte sans ton aide précieuse, une bonne partie de ces résultats ne seraient encore qu'embryon sans mentionner que je n'aurais jamais pu finir ma thèse dans les temps.

Merci à **Aurélia** pour sa bonne humeur et ses discussions scientifiques (au moins maintenant je sais que le Charme d'Adam c'est d'Hêtre à poil) mais pas que, à sa camaraderie et à ses conseils avisés en matière de protocole expérimental. En

passant, j'ai une photo de toi qui utilise une rondelle de saucisson halal/a l'ail comme monocle, je la sors maintenant ou plus tard ?

Merci à **Amélie**, nos repas sur les marches dans le parc à discuter de tes Western Blot qui foirent vont vraiment me manquer.

Merci à **Céline** qui malgré son emploi du temps de ministre et son engagement à la recherche quasi religieux a pu se libérer de temps à autre et nous permettre de passer de bons moments ensemble.

Jyoti I'm gonna thank you in French (just kidding), I enjoyed our time together, our discussions about science (but not only) and I wish you the very best for your post-doc.

Merci à **Anne A.** pour sa bonne humeur, son sourire permanent en plus de ses aptitudes certaines pour la recherche, bref une post-doc que tout labo aimerait engager (et j'espère que ce sera le cas).

Merci à **Anne P.** pour ses conseils toujours avisés sur ma thèse, et surtout des discussions scientifiques riches et consolidantes (comment ça ça n'existe pas consolidante).

Merci à **Katia, Dominique, Aline, Olivier**, bien sur les masters **Laetitia, Etienne, David** et des années passées, **Marie, Valentine et Victor**, alias Valoche et Vicky, alias Tic et Tac, alias Jeanne et Serge, pour leur bonne humeur, leur esprit de camaraderie et leur simplicité.

Merci à **Elaine** pour son sacré coup de main dans mes comptages c-Fos. J'espère que les neurosciences vont t'accueillir comme tu le mérites et je compatis déjà à la délicieuse horreur que vont éprouver tes futurs collègues de master.

Merci à **Christian** pour m'avoir accueilli au sein du laboratoire. Christian qu'on reconnaît très facilement vu qu'il siffle tout le temps et amène de la bonne humeur en toutes conditions.

Merci à **Monique, Alexandra et Chantale**, les reines du comportement. Aucun mouvement de vibrisses ne leur échappe et j'ai compris ce qu'était la recherche en vous regardant travailler.

Un merci en passant à **Kwamiwi**, qui sans distinction nous avait tous invités chez lui pour une bouffe alors que je venais d'arriver au labo et qu'il ne me connaissait ni d'Eve ni d'Adam (dont je le rappelle le Charme est...).

Merci à **Jean** et **Patrick** les gardiens de la plateforme de comptage que j'associerai je pense toute ma vie et malgré eux à c-Fos, désolé les gars.

*« Ce n'est pas dans la nouveauté, c'est dans l'habitude que nous trouvons les plus
grands plaisirs ».*

Raymond Radiguet, *Le Diable au corps* (1923)

SOMMAIRE

Abbreviations.....	17
Publications :	21
Posters :	21
Communications orales :	21
INTRODUCTION GENERALE ET OBJECTIFS DE CETTE THESE	25
PARTIE UNE : CONTEXTE SCIENTIFIQUE	27
Chapitre 1 : la mémoire	28
1.1. Définition.....	29
1.2. Classification de la mémoire	29
1.2.1. Mémoire sensorielle	29
1.2.2. Mémoire à court terme.....	30
1.2.3. Le cas de la mémoire de travail	30
1.2.4. Mémoire à long terme	31
1.3. Supports neurobiologiques	31
1.3.1. De la mémoire de travail.....	31
1.3.2. De la mémoire à long terme.....	32
1.4. Consolidation d'une trace mnésique	35
1.4.1. Qu'est-ce qu'une trace mnésique?	35
1.4.2. Consolidation synaptique	35
1.4.3. Consolidation systémique	36
Théorie standard ou les longues «discussions» entre l'hippocampe et le cortex préfrontal (Marr, 1971)	37
...de longues « discussions» nocturnes (chez les animaux diurnes)	38
Théorie des traces multiples (Nadel et Moscovitch, 1997)	38
Théorie des schémas (Morris, 2006)	39
Théorie de la transformation (Moscovitch et al., 2005).....	40
1.5. Consolidation d'une trace procédural	41
1.6. Rôle du sommeil dans la consolidation d'une trace procédurale	43
Chapitre 2 : développement.....	45
2.1. La neurulation	45
2.2. Développement de l'hippocampe	47

2.2.1. Naissance	47
2.2.2. Modes migratoires au niveau des régions CA1 et CA3 et du DG :.....	49
2.3. Développement du striatum.....	50
2.3.1. Naissance	50
2.3.2. Phases de neurogénèse.....	51
2.3.3. Interneurones	53
Chapitre 3 : neuroanatomie structurale.....	56
Le striatum.....	57
3.1. Organisation générale	57
3.2. Organisation interne : marqueurs neurochimiques	58
3.3. Populations neuronales du striatum	59
3.3.1. Description générale	59
3.3.2. Les neurones moyens épineux.....	62
3.3.3. Voie directe et indirecte	62
3.3.4. Les interneurones.....	64
L'hippocampe	66
3.4. Généralités	66
3.5. Organisation générale	68
3.6. Cyto-architecture	68
3.6.1. Le cortex entorhinal.....	68
3.6.2. Corne d'Ammon	69
3.6.3. Le gyrus denté	70
Chapitre 4 : neuroanatomie fonctionnelle	73
4.1. Généralités	73
4.2. Afférences cortico-striatales	74
Neurones intra-télencéphaliques et neurones du faisceau pyramidal.....	77
4.3. Afférences thalamo-striatales	79
4.3.1. Généralités	79
4.3.2. Importante projection vers le striatum : les noyaux centro-médian et para-fasciculaires	80
4.3.3. Projections modestes vers le striatum : les noyaux non intra-laminaires du thalamus.....	83
4.4. Afférences nigro-striatales	84
4.5. Autres afférences du néostriatum	86

4.5.1. L'amygdale	86
4.5.2. Feedback du globus pallidus et du noyau subthalamique	87
4.6. Connectivité du néostriatum : connexions intrinsèques	88
4.7. Connectivité du néostriatum : efférences.....	89
4.7.1. Efférences principales.....	89
4.7.2. Efférences des sous-régions médianes/latérales du striatum dorsal	91
4.7.3. Expression différentielle des neuropeptides en fonction des voies d'efférence	91
4.8. L'hippocampe	92
4.8.1. Généralités	92
4.8.2. Connectivité avec d'autres structures para-hippocampiques	94
4.8.3. Le cortex entorhinal.....	94
4.9. Connectivité avec des régions extra-hippocampiques.....	96
4.9.1. La fimbria et le fornix.....	96
4.9.2. Le septum médian	97
4.9.3. Le noyau reuniens	98
4.9.4. Le tronc cérébral.....	98
4.10. Hippocampe dorsal et striatum dorsal: connexions partagées	99
4.11. Striatum ventral	100
Chapitre 5 : cognition spatiale et systèmes de mémoire	104
5.1. Introduction	105
5.2. Perception de l'espace	105
5.2.1. Information allothétique vs. idiothétique.....	105
5.2.2. Représentations mentales (cf Fig. 39.) :.....	107
5.3. Evaluation de la mémoire spatiale chez le Rat	109
5.3.1. Les tests mettant en jeu une stratégie allocentrique.....	109
La piscine de Morris	109
Le labyrinthe de Barnes (Barnes 1979)	110
Le labyrinthe radial à 8 branches (8-arm radial maze, Olton and Samuelson, 1976)....	111
5.3.2. Autres tests permettant d'évaluer la mémoire spatiale mais mettant en jeu une stratégie allo- et égocentrique.	112
Le labyrinthe en croix (cross maze).....	112
Le labyrinthe en étoile (star maze (Rondi-Reig et al. 2006))	114
Le labyrinthe en Double-H (Pol-Bodetto et al. 2011)	114
5.4. Implication de l'hippocampe et du striatum dans la navigation spatiale	115

5.4.1. Hippocampe dorsal, carte cognitive et représentation allocentrée	115
5.4.2. Dichotomie hippocampe dorsal/ventral	116
5.4.3. Supports neurobiologiques de la carte cognitive	117
Les cellules de lieu (PC, pour « place cell ») :	118
Les cellules de direction (ou d'orientation) de la tête (HDC, pour « head direction cells ») :	119
Les cellules de la grille (GC pour « grid cells ») :	120
Les cellules de bordure :	121
5.4.4. Modulation de l'activité du support neurobiologique de la carte cognitive par les informations idiothétiques.....	123
5.5. Striatum dorsal et navigation orientée vers un but.....	124
5.5.1. Navigation vers un but visible :	125
5.5.2. Navigation vers un but connu :	125
5.6. Etat de nos connaissances à propos de l'interaction hippocampe/striatum dans une tâche procédurale.....	126
PARTIE DEUX : MATÉRIELS & MÉTHODES.....	131
1. Animaux.....	133
2. Chirurgie stéréotaxique.....	134
3. Composé pharmacologique injecté : le muscimole.....	135
4. Protocole expérimental	137
4.1. Implantation des guides canules	137
4.2. Habituation et procédure d'instillation	139
4.3. Etude comportementale.....	140
4.3.1. Le labyrinthe aquatique du Double-H.....	140
Avantage du Double-H.....	140
Le dispositif	141
4.4. Phase d'acquisition et conditions expérimentales	142
4.5. Test de rétention.....	143
5. Immunohistochimie et techniques histologiques.....	145
5.1. Mise à mort des animaux, prélèvement et coupe des cerveaux	145
5.2. Essais au Bleu Evans	146
5.3. Coloration au Crésyl violet (colorant de Nissl)	146
5.4. Evaluation de l'étendue de l'inactivation	147
Pertinence de l'évaluation de l'activité cellulaire à travers le comptage de cellules c-Fos positives.	148

Immunomarquage pour la protéine zif268	149
6. Approche stéréologique.....	150
6.1. Principe.....	150
6.2. Protocole stéréologique	150
6.3. Comptage au microscope : principe du dissecteur	152
6.4. Calcul du nombre de cellules c-Fos positives :.....	153
6.5. Le comptage en lui-même : la station d'imagerie	154
6.6. Protocole de comptage avec le logiciel Mercator	155
PARTIE TROIS : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES.....	159
Résultats non publiés	205
PARTIE QUATRE : DISCUSSION & PERSPECTIVES.....	211
Discussion générale	212
Perspectives	227
Annexes.....	269

Abbreviations

ac	Commissure antérieur
ACC	Cortex Cingulaire antérieur
ACd/v	Cortex Cingulaire antérieur dorsal/ventral
AChE	Acétylcholine estérase
AGm	Cortex Agranulaire médian
Ald/Alv	Cortex Insulaire Agranulaire dorsal/ventral
AMPA	acide 2-amino-3-(5-méthyl-3-hydroxy-1,2-oxazol-4-yl) propanoïque
AP	Antéro-Postérieur
BAC	Chromosome Bactérien Artificiel
BL/BM	Noyau Baso-Latéral/Médian de l'amygdale
BLA	Amygdale Basolatérale
BMA	Amygdale Basomédiane
BMP	Bone Morphogenetic Protein
Bpc	Division Parviculaire du noyau basal de l'amygdale
CA	Corne d'Ammon
CE	Coefficient d'Erreur
CeM	Noyau Centro-médian du thalamus
CH	Hème cortical
cg	couche granulaire
CGE	Eminence Ganglionnaire Caudale
CI	Noyau Centro-latéral du thalamus
Cm	Noyau Centro-médian du thalamus
CPu	Caudé-Putamen
CR	Calrétinine
cs	sulcus collatéral
D1R/D2R	Récepteurs à la dopamine 1 et 2
DARP-32	Dopamine- and cAMP-Regulated Phosphoprotein
DG	Gyrus Denté
DH	Labyrinthe du Double-H
dHip	Hippocampe dorsal
DLPFC	Cortex Préfrontal dorso-latéral
DLS	striatum Dorso-latéral
DMS	Striatum Dorso-médian
DNE	Neuroépithélium Denté
DS	Striatum Dorsal
DV	Dorso-Ventral
(L/M)EC	Cortex entorhinal (latéral/médian)
ENK	Enképhaline
E.P.	Patient E.P.
FS	Fast spiking (catégorie d'interneurone striatal)
GC	Cellule de la grille

GFP	Green Fluorescent Protein
GPI/GPe	Globus Pallidus latéral ou externe
GPm/GPi	Globus Pallidus médian ou interne
HDC	Cellule d'orientation de la tête
HF	Formation Hippocampique
H.M.	Henry Molaison
HiP	Hippocampe
HNE	Neuro-épithélium Hippocampique
IL	Cortex Infralimbique
ILN	Noyaux Intra-laminaires du thalamus
IMD	Noyau inter-médiodorsal du thalamus
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
ITN	Neurone intra-télencéphalique
IZ	Zone intermédiaire
K.C.	Patient K.C.
LA	Amygdale latérale
LGE	Eminence Ganglionnaire Latérale
LTD	Dépression à Long Terme
LTM	Lobe(s) Temporal(aux) Médian(s)
LTP	Potentialisation à Long Terme
LTS	Low threshold spike (catégorie d'interneurone striatal)
M1	Aire motrice primaire
MCT	Mémoire à Court-Terme
MD	Noyaux Médio-Dorsaux du thalamus
MDT	Mémoire De Travail
mf	Fibre moussue
MGE	Eminence Ganglionnaire Médiane
ML	Médio-Latéral
mPFC	Cortex PréFrontal Médian
MSCI	Muscimole
MPN	Cellule horizontale et multipolaire
MSN	Neurone moyen épineux
MWM	Piscine de Morris (Morris Water Maze)
MZ	Zone de manteau
Nacc	Noyau accumbens
NMDA	N-Méthyl-D-Aspartate
NOS	Oxyde nitrique synthase
NPY	Neuropeptide Y
OFC	Cortex Orbito-Frontal
PaS	Para-subiculum
PBS	Tampon Phosphate Salin (Phosphate Buffered Saline)
PC	Cellule de lieu
Pcl	couche de cellules pyramidales
PCT	Noyau Para-central du thalamus

PER	Cortex Périrhinal
PF	Noyau Para-fasciculaire du thalamus
PFC	Cortex Préfrontal
PH	Cortex Para-hippocampique
PLd/v	Cortex Prélimbique dorsal/ventral
PM	Aire Pré-motrice
POR	Cortex Postrhinal
pp	Voie Perforante
PPC	Cortex Pariétal Postérieur
preSMA	Aire Motrice Supplémentaire
PrS	Pré-subiculum
PTN	Neurones du tractus pyramidal
PVn	Noyau Para-ventriculaire du thalamus
PV	Parvalbumine
Re	Noyau Reuniens du thalamus
REM	Sommeil paradoxal (Rapid Eye Movement)
rs	sulcus rhinal
S1	Aire Sensorielle Primaire
sc	Collatéral de Schaffer
sl-m	stratum lacunosum-moleculare
sm	stratum moleculare
SMA	Aire Motrice Supplémentaire
SMC	Cortex Sensorimoteur
SN(pc/pr)	Substantia nigra (pars compacta/pars réticulata)
so	stratum oriens
SOM	Somatostatine
SP	Substance P
sr	stratum radiatum
STN	Noyau Sub-thalamique
Sub	Subiculum
SVZ	Zone sub-ventriculaire
SWS	Sommeil à ondes lentes (Slow-Wave Sleep)
vHip	Hippocampe ventral
VA/VL	Noyaux Ventro-antérieur/Ventro-latéral du thalamus
VIP	Peptide Vasoactif Intestinal
VTA	Aire Tegmentale Ventrale
VS	Striatum ventral
VZ	Zone ventriculaire
Wnt	Wingless integration site

Publications :

Gasser J, Pereira de Vasconcelos A, Cosquer B, Boutillier AL, Cassel JC. 2015. Place and response strategies in the double-H maze: behavioral, functional imaging and inactivation results qualify the theory of parallel, independent memory systems

En soumission à Cerebral Cortex.

Gasser J, Boutillier AL, Merienne K, Cassel JC. 2015. Role of the dorsal striatum in memory processes.

Revue en finalisation d'écriture.

Posters :

Gasser J, Cosquer B, Boutillier AL, Cassel JC. Activation patterns of the rat dorsal striatum and hippocampus depend on the spatial demand of navigation tasks in the double-H maze, Journée de l'école doctorale - Strasbourg 19/02/2014

Gasser J, Cosquer B, Boutillier AL, Cassel JC. Activation patterns of the rat dorsal striatum and hippocampus depend on the spatial demand of navigation tasks in the double-H maze, 9th FENS Forum of Neurosciences – Milan 5-9/07/2014

Communications orales:

Blitz: Nature of the interaction between the hippocampus and the striatum across training in a spatial navigation task in the rat, Journées de l'école doctorale – Illkirch 26 février 2015

Communications grand public :

9 avril 2015 : participation au concours « ma thèse en 180s »

7 mai 2015 : conférence (1h) sur la mémoire spatiale au jardin des sciences (cf ci-dessous).

LUMIÈRE

SUR LES JEUNES CHERCHEURS

Mai 2015

Cerveau et navigation spatiale : entre flexibilité et habitude

7 mai
18h

- » par **Julien Gasser**, doctorant au Laboratoire de neurosciences cognitives et adaptatives, Université de Strasbourg.
- » La navigation spatiale est une fonction bien préservée au cours de l'évolution. Que ce soit pour la reproduction, pour échapper à un prédateur, retrouver son terrier ou se nourrir, elle constitue une fonction élémentaire pour la survie de l'espèce. Comment se repère-t-on dans l'espace? Quels sont les mécanismes cellulaires sous-jacents? Qu'en est-il de la mémoire procédurale? Et quelles sont les relations entre mémoire spatiale et mémoire procédurale?



Introduction

Introduction générale et objectifs de cette thèse

Savoir s'orienter dans l'espace est une fonction clé qu'on retrouve à travers tout le règne animal et que l'évolution a décliné en plusieurs capacités: de l'utilisation du champ magnétique et possiblement d'une mémoire olfactive très puissante chez le saumon, à la position des astres chez les oiseaux migrateurs en passant par la danse des abeilles, l'écholocation des chauves-souris ou encore le comportement de certains geais et écureuils qui enterrent leur nourriture à des coordonnées bien précises, on trouve de tout dans le règne animal. Les rongeurs quant à eux disposent de deux systèmes complémentaires de navigation. Le premier se base sur des informations relatives à la position du corps de l'animal (indices idiothétiques - stratégie égocentrique) et le deuxième système fait appel à des repères lointains associés les uns aux autres (indices allothétiques – stratégie allocentrique) en une configuration précise de cet environnement. Chez l'humain qui n'en est plus à utiliser des subterfuges pour conserver sa nourriture ou à faire des détours jusqu'à sa tanière pour semer les prédateurs, il n'en reste pas moins dépendant de ces mécanismes de navigation, ne serait-ce que pour localiser le supermarché du coin ou retourner à son domicile par le plus court des trajets, sans passer par les travaux de la rue untelle par exemple. A l'instar du rat, l'humain utilise une combinaison de stratégies égocentriques et allocentriques en fonction de la nature du déplacement ainsi que de la disponibilité des indices environnants. Des travaux préliminaires dans ce domaine suggèrent qu'au moins deux structures cérébrales sous-tendent chacune une stratégie, l'hippocampe dorsal pour la stratégie allocentrique et le striatum dorsal pour la stratégie égocentrique. De plus chacun de ces deux systèmes intègre une partie des afférences sensorielles, avec des conditions de traitement différentes, plus rapides et plus flexibles pour l'hippocampe, plus lentes et plus rigides pour le striatum dorsal. Ces deux systèmes, à la manière d'un piano et d'un saxophone dans un orchestre, joueraient la même partition sur la base de mode de lectures différents, pour produire au final mais de manière indépendante un son commun et harmonieux.

A l'heure actuelle on ne comprend pas bien comment ces deux structures interagissent lors de l'apprentissage et du rappel d'une information spatiale. Leur

dialogue fonctionnel reste largement sous étudié. C'est tout l'objectif de cette thèse ; mieux comprendre la nature du dialogue hippocampo-striatal lors d'un déplacement dans l'espace qui deviendrait routinier. Sur la base de différentes conditions d'entraînement et d'un apprentissage progressif avec des délais courts, moyens et longs de rappel j'ai testé chez l'animal sain et opéré (de manière à pouvoir temporairement inactiver le fonctionnement de l'une ou l'autre structure), le comportement de ces animaux dans une tâche de navigation spatiale monotone. Ce protocole d'apprentissage permet de modéliser en laboratoire un trajet de la vie quotidienne comme se rendre d'un point A à un point B et ceci, jour après jour en permettant de suivre la dynamique de l'échange hippocampe - striatum dans l'utilisation d'une stratégie allocentrique et égocentrique, respectivement.

Structure de ce manuscrit

J'ai construit l'introduction autour des relations hippocampo-striatales, que ce soit au niveau de leur développement conjoint (chapitre 2 : embryologie), de leur anatomie respective et comparée (chapitre 3 et 4, anatomie structurelle et fonctionnelle) ou encore de leur implication respective dans les étapes de navigation spatiale (chapitre 5 : cognition spatiale et systèmes de mémoires). Puis j'ai combiné dans une deuxième partie toutes les approches méthodologiques utilisées durant ces trois années de thèse, les protocoles en soient figurent dans la partie annexe. S'en suivent les résultats obtenus publiés et non publiés, ainsi qu'une synthèse et analyse de ces résultats au vu de la littérature actuelle dans une discussion, qui s'achèvera par les perspectives ouvertes par ce travail de thèse.

Partie une :

Contexte scientifique

Chapitre 1 : la mémoire

« Initialement localisées dans l'hippocampe, ces traces migrent, en partie jour après jour, et surtout nuit après nuit durant notre sommeil, et s'inscrivent dans différentes régions situées à la surface de notre cerveau. Les traces de nos expériences et du contexte dans lequel nous les avons vécues, et de leur signification, et des émotions qui les ont accompagnées sont morcelées. Un même souvenir se décompose en une mosaïque éparpillée dans l'espace. Lorsqu'il remonte à notre conscience, il se recompose en un tout qui nous permet de vivre notre passé de toute sa plénitude et toute sa cohérence. »

Jean-Claude Ameisen dans l'émission « sur les épaules de Darwin » (samedi 18 mai 2013, 11h)

Chapitre 1 : la mémoire

1.1. Définition

La mémoire est un processus essentiel à tout apprentissage puisqu'elle permet le stockage et le rappel des informations apprises et des multiples épisodes de notre vécu. Chaque jour nous apprenons de nos expériences, nous encodons intérieurement des informations, ce qui nous permet d'intégrer de nouvelles composantes du milieu dans lequel nous évoluons et d'affiner notre comportement en conséquence. C'est une fonction-clé de l'évolution qui apparaît dès les premiers êtres vivants. Cette fonction se décline dans de multiples domaines (mémoire du système immunitaire, mémoire sensorielle...).

Chez l'humain, la mémoire est un processus multiple associé à plusieurs critères comme par exemple l'activité de différentes aires cérébrales spécifiques, le temps de rétention de l'information, ou encore l'utilisation consciente ou non-consciente de cette mémoire, et s'articule avec des facteurs tels que l'attention, la motivation, l'état émotionnel de l'individu et le contexte.

1.2. Classification de la mémoire

La mémoire est généralement classée en fonction de sa durée. Ainsi on distingue 3 types de mémoires : la **mémoire sensorielle**, la mémoire à **court terme** et la mémoire à **long terme**.

1.2.1. Mémoire sensorielle

La **mémoire sensorielle** est une mémoire extrêmement courte. C'est une mémoire automatique qui ne relève pas du champ de la conscience. Durant de quelques centaines de millisecondes à une ou deux secondes, elle fait le lien entre la perception sensorielle immédiate et furtive et l'exploitation et/ou le stockage de ces données par des centres supérieurs.

1.2.2. Mémoire à court terme

Après passage par la mémoire sensorielle, les informations sélectionnées par les processus attentionnels peuvent être stockées dans la mémoire à **court terme**. Celle-ci enregistre de façon temporaire, pendant quelques secondes à quelques minutes, les événements de notre vie. Au niveau cellulaire, la mémoire à court terme ne nécessite pas de transcription. Sa capacité de stockage, ou empan, est limitée, généralement à 7 ± 2 items pour Miller (Miller, 1956), 4 ± 1 items pour Cowan (Cowan 2010). C'est une fonction idéale pour ponctuellement retenir une information labile tel un numéro de téléphone qui disparaîtra après un calcul rapide ou toute autre action qui monopoliserait notre attention et interférerait avec l'encodage et le maintien très temporaire de cette information. C'est une mémoire labile aux capacités limitées, mais constantes (Miller, 1956; Cowan et al., 2004). Etant donné que cette mémoire est limitée à un certain nombre d'items, une manière de potentialiser la mémorisation est de regrouper ces items (« chunking ») afin de retenir un plus grand nombre d'éléments. Par exemple, si je dois retenir un numéro de téléphone comme 06 12 35 72 27 (10 items), je pourrai le réduire à 3 items en regroupant le 12 et le 35 (1,2,3,5 suite de Fibonacci) et 72 et 27 (7227 - palindrome numérique).

1.2.3. Le cas de la mémoire de travail

Chez l'humain, on apparente souvent la mémoire de travail à un tableau noir, sur lequel on peut réaliser toutes sortes d'opérations mentales. Elle permet de manipuler des informations pendant un délai court, par exemple lors de la réalisation d'une activité de manière à guider le comportement (Aben et al. 2012). Dans une tâche du labyrinthe à 8 branches où certains bras sont appâtés et dont l'objectif est que le rat ne visite les 8 branches du dispositif qu'une seule fois, le rat peut mettre en place une stratégie de déplacement pour couvrir tous les bras qu'une seule fois. Cette performance s'améliore après de courts délais. C'est la mémoire à court terme. Si on réitère la tâche le lendemain en modifiant les bras appâtés, le rat n'a pas besoin de se souvenir de la séquence de la veille pour trouver les bras appâtés mais de quelques informations d'ordre visuo-spatial (Baddeley and Hitch, 1974) qu'il va traiter au niveau cognitif dans un délai court pour réaliser la tâche, c'est la mémoire de travail. Le rat a en quelque sorte compris la tâche qui lui était demandée et l'a résolue à l'aide de sa mémoire de travail.

1.2.4. Mémoire à long terme

D'une capacité de plusieurs jours à plusieurs années, c'est cette mémoire que nous utilisons pour retenir les informations et événements importants de notre existence ainsi que nos savoir-faire et nos connaissances générales sur le monde. L'ancrage de ces souvenirs destinés à durer nécessite une transcription de gènes promnésiques qui permettront une inscription stable et durable de l'engramme au sein d'un réseau de neurones. La mémoire à long terme n'est cependant pas infallible, car elle est non seulement modifiée à chaque rappel, mais cette fiabilité tend à décroître avec l'âge, parfois de manière pathologique et fâcheusement invalidante (par ex., maladie d'Alzheimer, démence à corps de Lewy...).

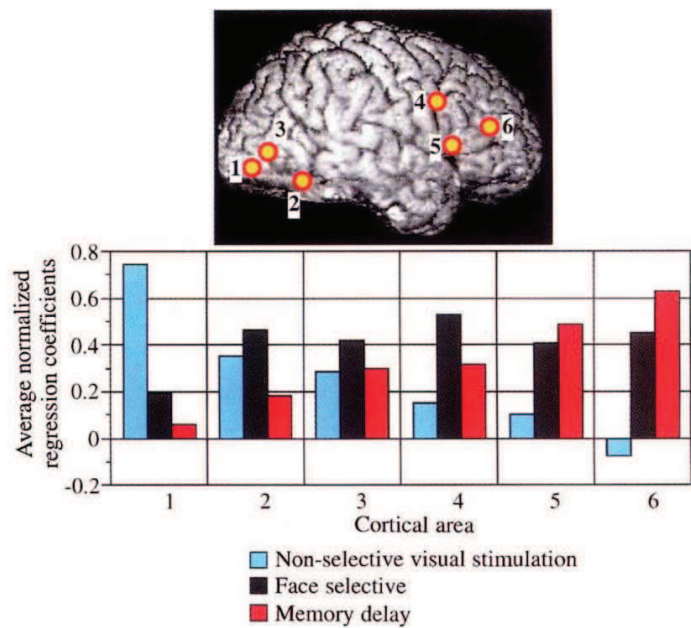
1.3. Supports neurobiologiques

1.3.1. De la mémoire de travail

Le substrat neuro-anatomique de la mémoire de travail n'est pas encore élucidé. Le modèle de la mémoire de travail de Baddeley et Hitch suggère qu'un processeur central coordonne l'activité de deux sous-systèmes, la boucle phonologique et le calepin visuo-spatial (Baddeley and Hitch, 1974). Le cortex préfrontal pourrait être ce processeur central comme le suggèrent les travaux de Courtney et collaborateurs publiés en 1997 dans Nature. Ils ont enregistré par IRMf l'activité neuronale de personnes dans six régions corticales différentes lorsqu'on leur présentait des images brouillées, des images d'un visage, ou lorsqu'on leur demandait de retenir un visage (cf Fig.1.). Lorsque le sujet retenait le visage, les régions frontales étaient significativement plus actives que les régions visuelles (Courtney et al. 1997).

Figure 1. Rôle du cortex préfrontal dans la mémoire de travail.

Courtney et collaborateurs ont enregistré par IRMf l'activité neuronale de sujet lorsqu'on leur présentait des images brouillées (en bleu), de visage (en noir) ou qu'on leur demandait de retenir un visage (rouge). Ces auteurs ont montré que l'activité corticale des régions préfrontales est beaucoup plus importante que dans les



régions visuelles lorsque le sujet doit retenir un visage. D'après Courtney et al., 1997. En complément à ces données, une autre étude d'imagerie chez l'humain a montré le rôle du cortex préfrontal dorso-latéral dans la préparation mentale d'une séquence d'actions à venir (Pochon et al. 2001).

1.3.2. De la mémoire à long terme

Un cas célèbre que tous les neuroscientifiques connaissent est celui du patient H.M. Son étude par les travaux de Scoville et Milner (1957) a énormément influencé la taxinomie des systèmes mnésiques et de leurs bases anatomiques. H.M. avait 10 ans quand les premières crises d'épilepsies sont apparues. Il avait subi une commotion cérébrale avec perte de connaissance à l'âge de 7 ans. Malgré une thérapie médicamenteuse importante, ses crises ont sévèrement empiré avec l'âge. En 1953, à 27 ans, H.M. dut subir une opération chirurgicale censée réduire les crises. Elle a consisté en une lobectomie temporale médiane bilatérale (cf Fig.2.) incluant l'hippocampe antérieur, l'amygdale et une partie des régions para-hippocampiques. A la suite de l'opération, les crises diminuèrent, mais H.M perdit également sa capacité à former de nouveaux souvenirs épisodiques (amnésie antérograde) et présenta aussi une amnésie rétrograde graduelle sur une période de 11 ans précédant la chirurgie. Il est intéressant de souligner que sa mémoire spatiale était également endommagée. Malgré son incapacité à former de nouveaux souvenirs à long terme, sa mémoire à court terme, ses habilités verbales ainsi que

d'anciennes habilités motrices restèrent opérationnelles (Scoville and Milner, 1957). H.M. pouvait même acquérir de nouvelles procédures, mais avec des performances moins bonnes que des sujets contrôles (Corkin 1968).

Le cas de H.M. montre que les circuits de la mémoire à court terme et à long terme sont différents et qu'il existe également des différences au sein des mémoires à long terme (mémoire explicite vs implicite). De plus, son cas mettait à l'époque en lumière le rôle des lobes temporaux médian (et possiblement de l'hippocampe) dans la consolidation et la restitution d'un souvenir de type déclaratif.

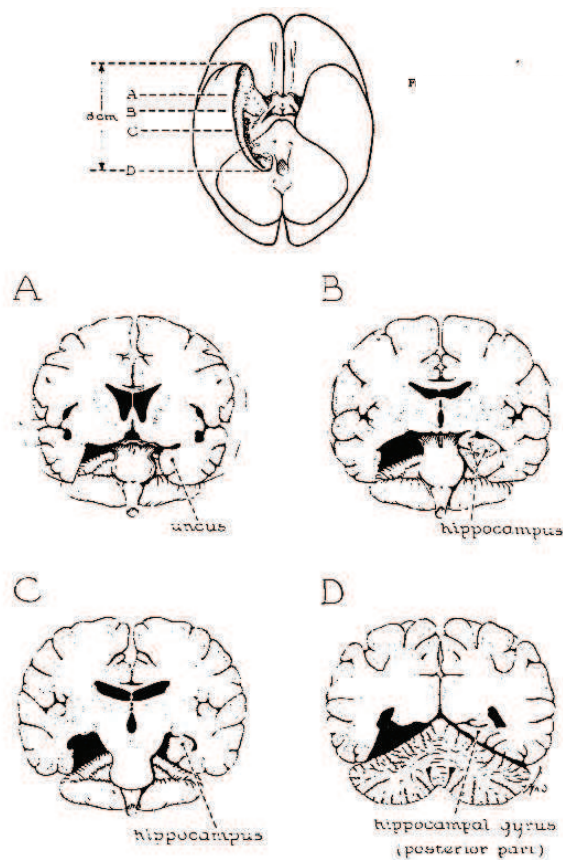


Figure 2. Représentation de l'étendue de la lobectomie chez le patient H.M.

Pour permettre la comparaison, seule la chirurgie du lobe droit est représentée. A l'époque, les médecins pensaient avoir détruit 8 cm de tissu mais les techniques d'IRM plus récentes ont montré dans les années 90 que « seuls » 5 cm de tissu avaient été détruits, incluant les hippocampes antérieurs (mais pas postérieurs), les amygdales et du cortex avoisinant.

Le cas H.M. a amorcé une séparation des mémoires à long terme basée sur une distinction entre mémoire déclarative et mémoire non déclarative, et des sous-distinctions au sein de ces 2 classes. Il est intéressant de garder à l'esprit que cette classification déclarative vs. non-déclarative ou consciente vs. non-consciente représente une façon de classer les systèmes mnésiques, mais qu'il ne s'agit que d'un type de classification, et qu'on pourrait également classer ces systèmes d'après leur implication fonctionnelle dans le traitement des données, ce qui étendrait le rôle de l'hippocampe aux formes de mémoires implicites (Henke 2010).

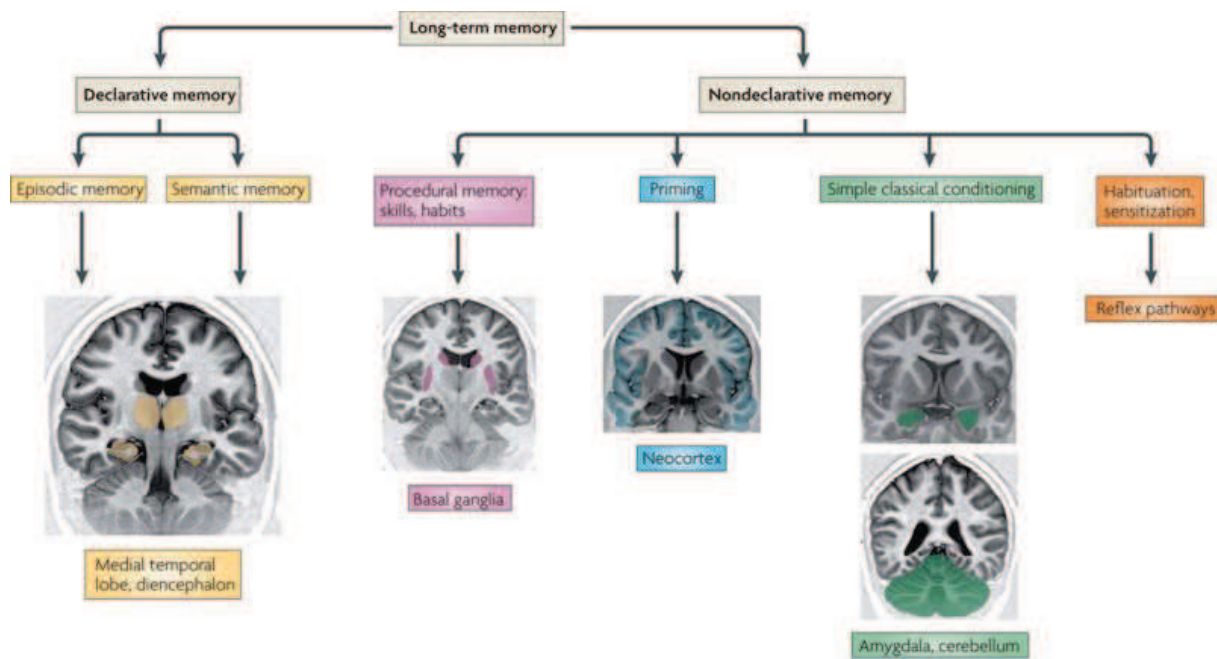


Figure 3. Classification des différents systèmes de mémoire et de leurs structures cérébrales associées. La mémoire à long terme est divisée en deux classes, la mémoire **déclarative** et **non-déclarative**, elles-mêmes organisées en plusieurs sous-classes. Au sein de la mémoire déclarative, donc la mémoire qu'on peut restituer de manière consciente, on distingue la mémoire **épisode** (mémoire autobiographique qui intègre les composantes « où » et « quand ») de la mémoire **sémantique** (mémoire des faits, impersonnelle, portant sur le « quoi »), qui reposent toutes les deux sur le bon fonctionnement de structures du lobe temporal médian et du diencephale. La mémoire non-déclarative inclut l'apprentissage **procédural** d'habiletés motrices, **l'amorçage**, le **conditionnement**, **l'habituation** et la **sensibilisation**, qui dépendent respectivement, des ganglions de la base, du

néocortex, de l'amygdale, du cervelet et de la voie des réflexes. (d'après Henke, 2010).

1.4. Consolidation d'une trace mnésique

1.4.1. Qu'est-ce qu'une trace mnésique?

Les travaux de Han et collaborateurs dans les années 2000 dans le laboratoire de Bruno Bontempi, ont démontré que le souvenir a bien une trace physique dans le cerveau, qu'on appelle engramme (Han et al. 2009). Cet engramme est composé d'un circuit de neurones qui échangent de l'information de manière privilégiée selon le postulat de Donald Hebb : « Cells that fire together, wire together » (Hebb, 1949). La manière dont cet engramme s'ancre dans le cerveau dépend de plusieurs étapes de consolidation qui, malgré leurs délais différents, peuvent avoir lieu en simultanée pour stocker l'information. On en distingue deux types : la consolidation synaptique (au sein des neurones) et la consolidation systémique (au sein des systèmes).

1.4.2. Consolidation synaptique

La consolidation synaptique englobe toutes les formes et modifications de plasticité autour de la synapse, qui y permettent le stockage de l'information. C'est Ramon y Cajal le premier qui en 1884 proposa l'idée que l'apprentissage pouvait faciliter le développement et la croissance de la synapse. C'est sur la base de ces travaux que Donald Hebb fait l'hypothèse que l'information est stockée dans le cerveau sous forme de modifications de l'efficacité synaptique, et qu'un groupe de neurones ayant une activité commune constituait une assemblée cellulaire dont l'activité pourrait persister un certain temps de manière à faciliter l'efficacité de la rétention de l'information :

« Lorsqu'un axone A est suffisamment proche d'une cellule B pour l'exciter et participer, de manière répétée ou persistante, à sa décharge, un processus de croissance ou un changement métabolique prend place dans l'une ou l'autre cellule de sorte que l'efficacité de A, en tant qu'une des cellules susceptibles de provoquer la décharge de B, est augmentée. »

En fonction de la durée d'excitabilité/plasticité, on distingue trois types de modifications de l'activité synaptique : la plasticité **à court terme** (pour quelques minutes), **à long terme précoce** (jusqu'à quelques heures), et la plasticité synaptique **à long terme tardive** (lorsque la modification dure plus de 10 heures, jusqu'à potentiellement des mois, (Clopath 2012)).

Lorsque la plasticité synaptique résulte d'une modification et d'une potentialisation des échanges entre neurones pré- et postsynaptiques, on parle de **potentialisation à long terme** (LTP) (Bliss and Lomo 1973). Dans le cas d'une désensibilisation où ces échanges seraient diminués, on parle de **dépression à long terme** (LTD) (Ito et al. 1982). La LTD est un mécanisme complémentaire à la LTP. Elle pourrait jouer un rôle dans l'effacement d'une vieille trace mnésique, ainsi que dans la désensibilisation de synapses potentialisées par la LTP pour les rendre disponibles au stockage de nouvelles informations (Nicholls et al. 2008; Malleret et al. 2010).

La potentialisation à long terme a lieu dans des synapses glutamatergiques et repose sur l'action combinée des récepteurs AMPA et NMDA. Si la dépolarisation est assez forte, c'est-à-dire que la quantité de glutamate libéré dans la fente synaptique par le neurone présynaptique est élevée, le récepteur NMDA entre en jeu sous l'effet d'une forte dépolarisation, provoquant une entrée massive d'ions calcium dans le neurone post-synaptique, ce qui déclenche une cascade de réactions intracellulaires et aboutit *in fine* à l'expression de gènes qui permettent un remodelage des circuits neuronaux (changement de la taille des synapses, augmentation du nombre de récepteurs au glutamate, croissance de nouvelles synapses...).

1.4.3. Consolidation systémique

La consolidation au niveau des systèmes est supposée être un processus lent qui peut prendre des années, contrairement à la consolidation synaptique, qui prend seulement quelques minutes voire des heures pour engranger de nouvelles informations. Mais il s'agit d'une forme de stockage plus permanent.

A l'heure actuelle il existe plusieurs théories sur la consolidation systémique dont je développerai : la **théorie standard**, la **théorie des traces multiples**, la **théorie des schémas** et la **théorie de la transformation**.

Théorie standard ou les longues «discussions» entre l'hippocampe et le cortex préfrontal (Marr, 1971)

Une des premières constatations du cas H.M., chez qui on a retiré une partie du lobe temporal médian, est qu'il présentait une amnésie rétrograde temporellement graduée avec des souvenirs récents plus affectés que des souvenirs anciens, suggérant une réorganisation spatio-temporelle du souvenir. Dans une telle réorganisation, l'hippocampe ne jouerait qu'un rôle transitoire. Marr fut le premier dans les années 70 à proposer une théorie, reprise plus tard par Frankland et Bontempi (cf Fig.4.) dans leur revue de 2005, qui donne à l'hippocampe un statut de mémoire de tampon ou lieu temporaire de stockage, où les informations récentes sont temporairement stockées avant d'être transférées et stockées à long terme (sous une représentation identique) dans le néocortex.

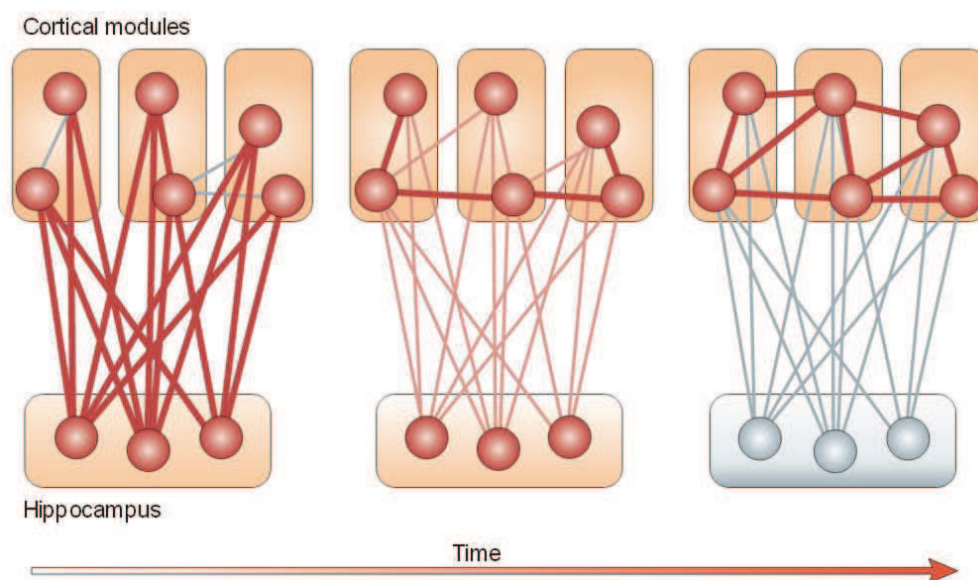


Figure 4. Théorie standard de la consolidation systémique. Lors de l'encodage, différents modules corticaux traitent des informations d'ordre sensoriel, moteur, cognitif, que l'hippocampe intègre en une représentation unique. Un dialogue hippocampo-cortical s'installe au cours duquel les connexions cortico-corticales se renforcent et deviennent progressivement indépendantes de l'hippocampe. D'après (Frankland and Bontempi 2005).

...de longues « discussions » nocturnes (chez les animaux diurnes)

Ce transfert d'informations de l'hippocampe vers le néocortex aurait lieu durant le sommeil, avec une réactivation des connexions hippocampo-corticales. Il est de plus en plus reconnu que le sommeil, et plus précisément le sommeil à ondes lentes (SWS pour slow wave sleep) et le sommeil paradoxal (REM, rapid eye movement), jouent un rôle important dans la consolidation d'une trace mnésique. Il a été montré chez le rat que la séquence d'activité de certains neurones de l'hippocampe établie lors d'un trajet dans l'espace est rejouée pendant le sommeil qui suit, et ce de manière beaucoup plus rapide (Wilson and McNaughton 1994; Skaggs and McNaughton 1996; Louie and Wilson 2001). Chez l'humain, Marshall et collaborateurs sont arrivés à augmenter la rétention d'un souvenir déclaratif chez des sujets en boostant leur sommeil à ondes lentes (Marshall et al. 2006), renforçant ainsi l'idée préalable que le SWS est bénéfique à la consolidation des souvenirs déclaratifs et le REM à la consolidation des souvenirs non-déclaratifs (Plihal and Born 1997). En accord avec les modèles de consolidation systémique, des études chez l'animal suggèrent que la répétition de séquences d'activité de l'hippocampe peut provoquer une répétition également dans le néocortex, ce qui pourrait renforcer les connexions inter-corticales au sein des sites de stockages (Mölle and Born 2009; Wierzynski et al. 2009).

Théorie des traces multiples (Nadel et Moscovitch, 1997)

A côté du cas H.M. on retrouve des patients avec une lésion du lobe temporal qui présentent une amnésie rétrograde temporellement graduée de la mémoire sémantique (Manns et al. 2003) et non temporellement graduée de la mémoire épisodique. Ces patients semblent incapables de rappeler un souvenir épisodique quel que soit l'âge du souvenir. C'est sur la base de ces constations que Nadel et Moscovitch proposent en 1997 une théorie alternative à la théorie standard, la théorie des traces multiples qui dissocie la trace sémantique de la trace épisodique, perpétuellement dépendante de l'intégrité de la région hippocampique (Nadel and Moscovitch 1997). Chaque fois qu'un souvenir épisodique est rappelé, il est ré-encodé par l'hippocampe avec un updating du contexte dans lequel la récupération a lieu. A chaque rappel, de nouvelles traces s'accumulent dans l'hippocampe. Le souvenir est reconsolidé au sein du néocortex, avec de possibles modifications du

fait de la mise à jour contextuelle. Les souvenirs sémantiques quant à eux suivraient le modèle de la théorie standard et seraient progressivement stockés au niveau cortical en devenant peu à peu indépendants de l'hippocampe. Des données d'imagerie chez l'Homme semblent confirmer le rôle de l'hippocampe dans le rappel de souvenirs épisodiques riches en détails contextuels, avec un bémol cependant concernant la latéralisation des hippocampes, le gauche semblant impliqué invariablement quel que soit l'âge du souvenir épisodique, alors que le droit montre un gradient temporelle (Maguire and Frith 2003).

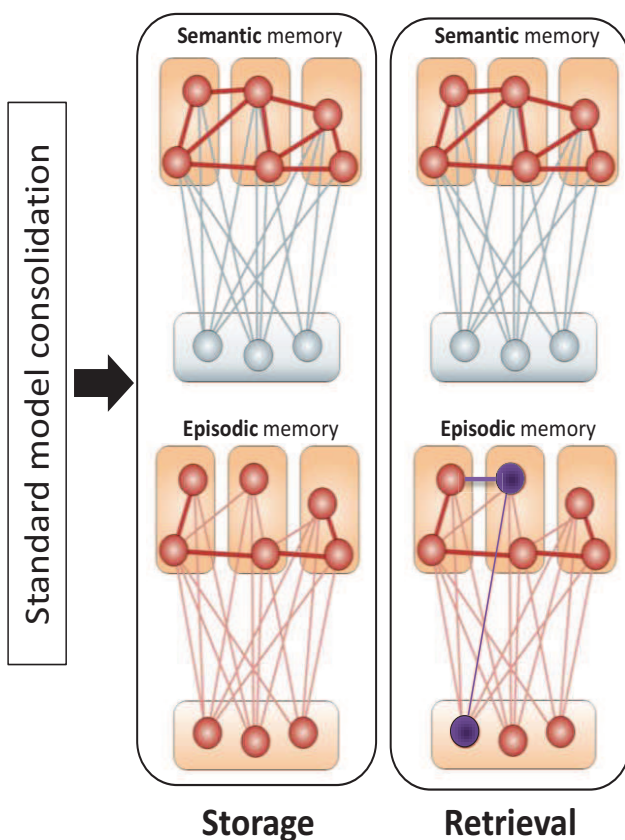


Figure 5. Théorie des traces multiples. Ce modèle dissocie la consolidation d'un souvenir épisodique et sémantique. L'idée est qu'après consolidation selon les modalités de la théorie standard, les souvenirs épisodiques riches en détails et informations contextuelles sont toujours dépendants de l'hippocampe contrairement à une trace sémantique. A chaque rappel, le souvenir épisodique est ré-encodé par l'hippocampe avec une mise à jour du contexte dans lequel la récupération a lieu, ce qui contribue éventuellement à créer de nouvelles traces qui s'accumulent dans l'hippocampe (violet) et peuvent également moduler le souvenir initial. D'après Frankland and Bontempi, 2005.

Théorie des schémas (Morris, 2006)

Une idée intéressante développée par Richard G Morris en 2006 est que nous possédons à l'âge adulte des schémas dans le néocortex qui permettent à l'hippocampe d'intégrer rapidement de nouvelles informations en leur sein. La principale différence avec le modèle standard est cette possibilité d'une acquisition rapide d'une nouvelle information, mais uniquement si un schéma préalable existe dans le néocortex et permet de l'y intégrer. Sinon, un nouveau schéma se met en

place de manière lente et graduelle, comme dans le cadre de la théorie standard, et ce n'est qu'une fois en place que l'information peut être acquise rapidement (Morris 2006). Pour étayer son hypothèse, Morris présente une expérience dans laquelle le rat doit tout d'abord apprendre à associer une odeur à un endroit de l'espace. Le rat développe graduellement un schéma spatial des représentations des odeurs dans l'espace. Cet apprentissage nécessite 18 séances d'acquisition. Une fois le schéma acquis, les rats sont capables d'apprendre de nouvelles associations odeur/espace en seulement 1 session (Morris 2006; Tse et al. 2007). Les auteurs proposent qu'une fois le schéma mis en place, de nouvelles informations pourraient être très rapidement stockées au niveau cortical, et cela indépendamment de l'hippocampe.

Théorie de la transformation (Moscovitch et al., 2005)

Françoise Sagan disait « *on ne sait jamais ce que le passé nous réserve* » pour évoquer l'aspect changeant de notre mémoire. C'est dans cette optique que Moscovitch proposa en 2005 la théorie de la transformation. Cette théorie se base sur la théorie des traces multiples et stipule que tout souvenir initialement épisodique, riche en détails et hippocampo-dépendant, se transforme en une version épurée, schématique et sémantique, dépendante du néocortex. Cette représentation épurée serait dépourvue d'informations contextuelles et ne retiendrait que l'essence du souvenir en version schématisée. Les souvenirs initialement épisodiques resteraient dépendant de l'hippocampe tant que les détails contextuels sont accessibles, détails qui pourraient être perdus en quelques jours chez l'Homme (Moscovitch et al. 2005; Conway 2009; Winocur et al. 2010).

Les patients H.M., K.C. et E.P. souffrant tous les trois de lésions du lobe temporal médian, étaient incapables d'encoder de nouveaux souvenirs déclaratifs, mais avaient conservé la capacité de se rappeler des événements épisodiques et spatiaux antérieurs, parfois très anciens (-50 ans pour E.P.) sous une forme générale, schématique.

1.5. Consolidation d'une trace procédural

Nous avons vu plusieurs théories qui font intervenir le néocortex et l'hippocampe (également le thalamus pour la genèse de spindles dans les étapes de consolidation durant le sommeil) en réponse à un apprentissage principalement explicite (épisodique, ou épisodique-like, sémantique et spatial). **Que sait-on de la consolidation systémique pour une mémoire procédurale ?** En réalité il y a deux questions sous-jacentes : comment se déroule la consolidation d'un engramme procédural au niveau systémique, et l'hippocampe est-il impliqué dans la rétention à court ou moyen terme de cet engramme ?

L'acquisition et la consolidation d'une tâche procédurale telle qu'une séquence motrice recrute plusieurs circuits dont la boucle cortico-striatale, cortico-cérébelleuse, le cortex préfrontal, pariétal et moteur (Doyon and Benali 2005; Doyon et al. 2009; Dayan and Cohen 2011). Il a été suggéré qu'une trace procédurale, tout comme une trace épisodique, reste labile pendant un délai inférieur à 4h, délai durant lequel elle peut être remplacée par l'apprentissage d'une autre procédure (Brashers-Krug et al. 1996; Shadmehr and Holcomb 1997). Le cervelet semble important durant les premiers temps dans le stockage initial d'une séquence motrice. Une fois la séquence bien apprise, le cortex préfrontal, le cortex pariétal et le cervelet semblent moins actifs au profit du cortex moteur et pré-moteur, de l'aire motrice supplémentaire et du striatum dorsolatéral (Grafton et al. 1994; Shadmehr and Holcomb 1997; Krakauer and Shadmehr 2006; Dayan and Cohen 2011) (cf Fig.6.). Au sein du striatum et au cours du temps, on assiste à une réorganisation fonctionnelle de l'activité, qui est initialement importante dans le striatum dorso-médian, où arrivent des afférences des aires corticales associatives, puis se déplace vers le striatum dorso-latéral, qui reçoit essentiellement des afférences du cortex sensorimoteur et pourrait servir de lieu de stockage de la trace procédurale (Thorn et al. 2010; Pauli et al. 2012; Thorn and Graybiel 2014).

Il est important de garder à l'esprit qu'en fonction de la nature du souvenir procédural (moteur, cognitif, perception), différents délais et structures anatomiques peuvent intervenir dans la consolidation.

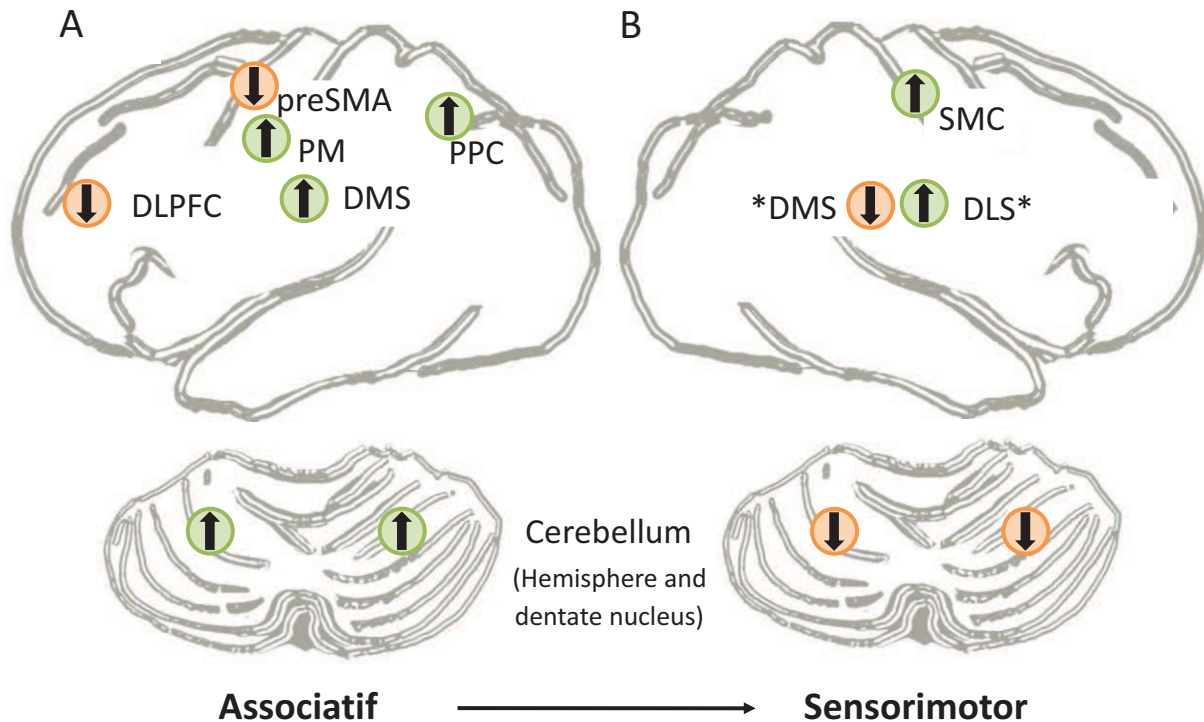


Figure 6. Structures cérébrales impliquées dans l'apprentissage d'une séquence motrice de manière précoce (A) et tardive (B). SMC : cortex sensorimoteur, **preSMA** : aire motrice pré-supplémentaire, **DMS** : striatum dorso-médian, **DLS** : striatum dorso-latéral, **PM** : cortex pré-moteur, **M1** : cortex moteur, **S1** : cortex sensoriel, **DLPFC** : cortex préfrontal dorso-latéral, **PPC** : cortex pariétal postérieur. *Lehéricy et collaborateurs ont montré qu'après plusieurs jours d'entraînement l'activité baisse dans le putamen rostrodorsal et augmente dans le putamen caudoventral. On constate un transfert de la représentation motrice des territoires striataux associatifs vers les territoires sensorimoteurs au cours de la consolidation de la séquence motrice. D'après Lehéricy et al. 2004, 2005; Dayan and Cohen 2011.

1.6. Rôle du sommeil dans la consolidation d'une trace procédurale

Autant le rôle favorable du sommeil dans la consolidation d'un souvenir épisodique est largement accepté, autant son rôle dans la consolidation d'un souvenir implicite reste considérablement débattu. Certaines études penchent en faveur d'un rôle positif voire potentialisateur du sommeil dans la consolidation (rev. Robertson et al., 2004; Walker, 2005), d'autres pointent vers une consolidation qui ne serait pas dépendante du sommeil (Nemeth et al. 2010; Pan and Rickard 2015). Ce qu'on peut dire c'est que la consolidation d'une trace procédurale ne dépend pas du sommeil, même si elle peut être facilitée par le sommeil (Albouy et al. 2013).

Dans une étude préliminaire, Cohen et collaborateurs suggèrent qu'une habilité motrice à deux composantes (l'une purement intrinsèque aux « coordonnées égocentrées » et l'autre plus dirigée vers un but aux « coordonnées allocentriques ») peut être consolidée par le sommeil si la représentation de la séquence apprise intègre une composante spatiale ce qui n'est pas le cas quand les coordonnées sont égocentriques (Cohen et al. 2005; Cohen and Robertson 2007). En complément à ces informations, Albouy et collaborateurs font l'hypothèse que l'hippocampe pourrait participer à la consolidation de la trace procédurale grâce à des connexions synaptiques avec les structures néocorticales et striatales lors d'épisodes de réactivation non vigiles. D'après eux, l'activité de l'hippocampe durant la phase initiale de l'apprentissage d'une habilité motrice semblerait prédire de meilleures performances, après une nuit de sommeil uniquement. Geneviève Albouy écrit dans sa thèse en 2008 : « L'activité de l'hippocampe pendant un apprentissage de séquences motrices influencerait donc les traitements de la trace mnésique prenant place pendant la nuit post-apprentissage. Le sommeil favoriserait une restructuration des réseaux cérébraux prenant en charge la trace mnésique notamment au niveau du striatum, de l'hippocampe et du cortex moteur, permettant ainsi l'optimisation des comportements moteurs séquentiels à long terme. » Albouy et collaborateurs proposent également, sur le modèle de la théorie de la transformation (Moscovitch et al. 2005; Winocur et al. 2010), qu'au travers de ces réactivations, une ébauche de la trace procédurale pourrait se forger dans le cortex préfrontal médian (Albouy et al. 2013).

Dans un article de 2005, Moscovitch dit "hippocampus is a time-limited memory structure for all forms of memory". L'hippocampe semble bien jouer un rôle dans

l'encodage et la consolidation de souvenirs procéduraux, en particulier d'une séquence motrice (DeCoteau et al. 2007a; Gheysen et al. 2010; Albouy et al. 2013). Cette participation de l'hippocampe pourrait également se faire à travers le caractère séquentiel de la tâche (associations entre les stimuli, ordre séquentiel/temporel des événements) comme le suggéraient déjà plusieurs études (Fortin et al. 2002; Ergorul and Eichenbaum 2006; Kalm et al. 2013).

Cette dernière idée sera abordée plus en détail dans la discussion.

Chapitre 2 : développement

2.1. La neurulation

A la fin de la 3^e semaine embryonnaire chez l'Homme, au jour 9.5 chez le Rat (Roy et al. 1998), débute l'étape de neurulation : la plaque neurale se replie sur elle-même pour donner naissance au tube neural dans la région dorsale de l'embryon. Puis le tube neural se renfle selon un axe antéro-postérieur en trois vésicules : le **prosencéphale** (ou cerveau antérieur = télencéphale + diencéphale), le **mésencéphale** et le **rhombencéphale**. Dans la partie la plus rostrale du cerveau antérieur, le télencéphale se divise en une portion dorsale, appelée pallium, qui donnera naissance au néocortex et à l'hippocampe, et une portion ventrale appelée subpallium, qui donnera le striatum et le globus pallidus (Jain et al. 2001; Evans et al. 2012). La paroi du tube neural est composée d'un neuro-épithélium. Dans ce neuro-épithélium, et plus précisément dans la zone ventriculaire (VZ), une zone qui entoure le ventricule, des précurseurs neuronaux entrent en division successives.

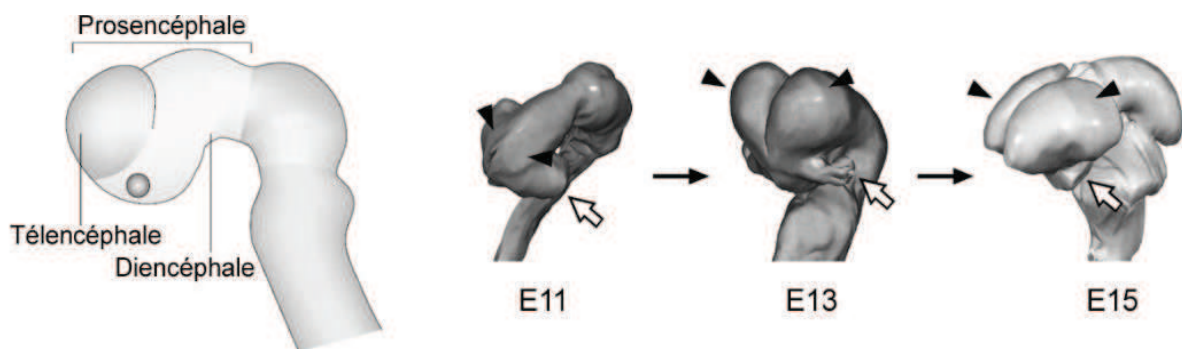


Figure 7. Formation et compartimentation du prosencéphale. A) Schéma illustrant les vésicules composant le tube neural, dont le prosencéphale, ébauche du cerveau antérieur. D'après Rallu et al., 2002. B) Reconstruction tridimensionnelle du tube neural représentant l'émergence des vésicules télencéphaliques (pointes de flèches noires) et des ébauches des yeux (pointes de flèches blanches). Les deux vésicules télencéphaliques sont bien discernables dès E13 chez la souris (7-8 semaines chez l'Homme). D'après Monuki and Walsh, 2001.

Dans la partie la plus intérieure du tube neural, ces précurseurs neuronaux en division de la zone ventriculaire peuvent se différencier en neurones immatures, appelés **neuroblastes**, ou en cellules gliales immatures, appelées **glioblastes**. Après migration le long de la glie radiaire, les neuroblastes post-mitotiques colonisent les zones péri-ventriculaires. Plus tard, la zone ventriculaire diminuera sa production de neuroblastes au profit de la zone sous ventriculaire télencéphalique (SVZ). Ces deux couches germinales, VZ et SVZ, produiront la majorité des neurones et des glies du système nerveux central de mammifère. La couche centrale où les neuroblastes mûrissent est appelée la zone de manteau (MZ). La zone entre la MZ et la SVZ est appelée zone intermédiaire (IZ).

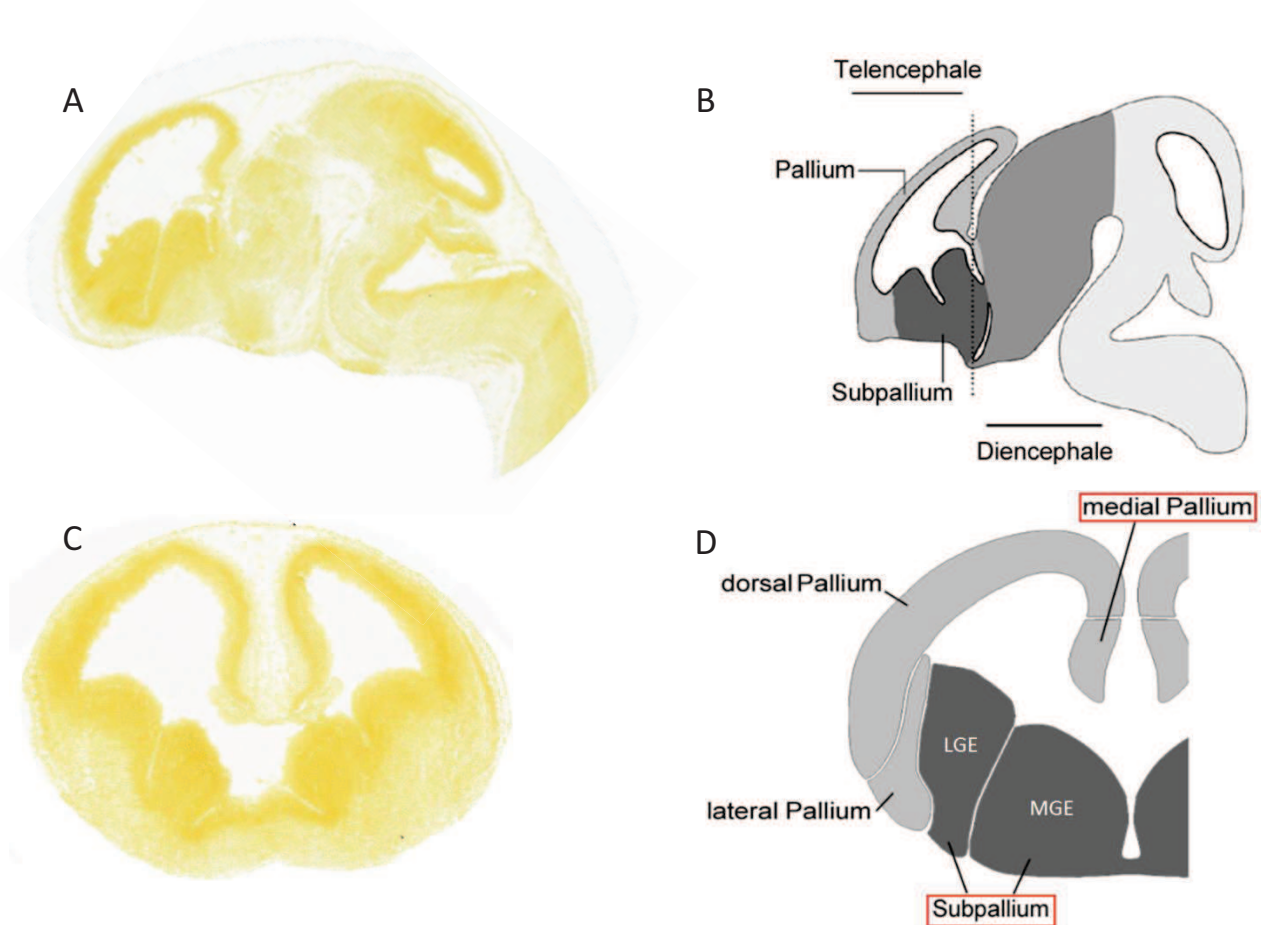


Figure 8. Régionalisation du télencéphale. A) Coupe sagittale d'un cerveau de souris à E13.5. On distingue l'inflexion du tube neural. B) Représentation schématique de la coupe A illustrant les subdivisions du télencéphale en pallium (télencéphale dorsal, en gris clair) et subpallium (ou télencéphale ventral, en gris foncé). D'après Marín and Rubenstein, 2003. C) Coupe coronale d'un cerveau de souris à E13.5. D) Représentation schématique illustrant les subdivisions du

télencéphale dorsal en pallium médian (futur hippocampe), dorsal (néocortex) et latéral (futur cortex olfactif), et du télencéphale ventral ou subpallium en éminence ganglionnaire latérale (LGE) et médiane (MGE) à l'origine du striatum et du pallidum, respectivement et de nombreux interneurons. L'éminence ganglionnaire caudale (CGE), localisée le long des ventricules latéraux, caudalement aux autres éminences, n'est pas représentée, mais elle prendra également une part importante dans la genèse d'interneurones corticaux notamment. D'après Schuurmans and Guillemot, 2002.

À E10.5 dans des embryons de rat, E9 chez la souris et à 42 jours chez l'humain, une prolifération de neuroblastes de la zone ventriculaire « inonde » d'une part le télencéphale dorsal, donnant naissance au pallium, c'est-à-dire le futur cortex ainsi que l'hippocampe, et d'autre part le plancher télencéphalique, ou télencéphale ventral, ce qui déclenche la formation de deux renflements à partir desquels les ganglions de la base se formeront.

2.2. Développement de l'hippocampe

2.2.1. Naissance

Après cette migration massive de neuroblastes de la zone ventriculaire vers le télencéphale dorsal et ventral, le pallium s'épaissit peu, contrairement au télencéphale latéro-ventral qui grossit très rapidement. L'hippocampe naît vers E12.5 chez la souris (Urbán and Guillemot 2014) à partir d'un renflement du pallium.

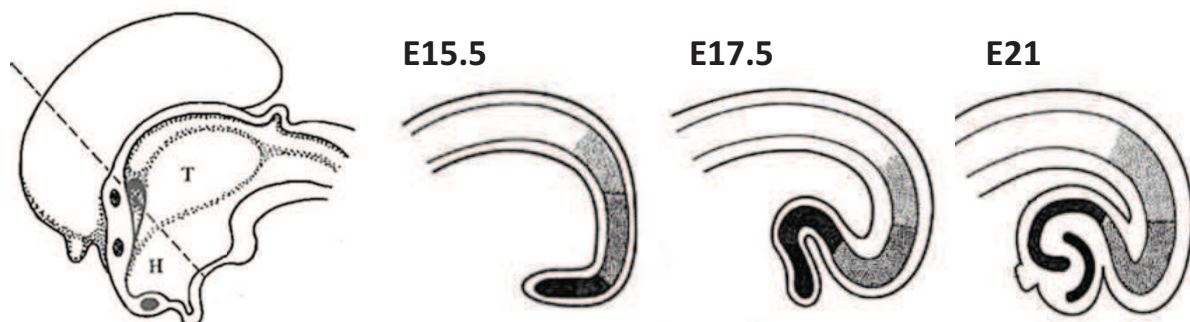


Figure 9. Naissance de l'hippocampe à partir d'un renflement du pallium médian. Comme on le voit sur ces figures, le pallium médian commence à s'invaginer à E15.5 chez la souris jusqu'à prendre forme vers E21 au moment de la

naissance. En parallèle, les proliférations cellulaires ont déjà débuté à E12.5 ; elles se poursuivent jusqu'à la naissance, moment auquel le gyrus denté est pratiquement formé.

A E12.5 chez la souris, on distingue trois sous-régions du pallium médian qui vont jouer un rôle important dans la formation et l'apport en neurones de l'hippocampe. On distingue le **neuroépithélium denté (DNE)** adjacent au **neuroépithélium hippocampique (HNE)**. Une 3^e région, l'**hème cortical**, garantit la production de facteurs signalétiques tels que Wnt (Wingless-related) et BMP (Bone Morphogenetic Protein), qui vont organiser et guider la formation de l'hippocampe (Zhou et al. 2004; Flight 2008). L'hème cortical produit également des cellules appelées cellules de Cajal-Retzius. Les cellules de Cajal-Retzius jouent un rôle important dans le développement du néocortex et de l'hippocampe, principalement à travers la sécrétion de la protéine reeline. La reeline est cruciale pour la migration et le bon positionnement des jeunes neurones en migration au sein de la plaque corticale (Tissir and Goffinet 2003). Le **DNE** est à l'origine des cellules granulaires du **gyrus denté** tandis que le **HNE** va donner naissance au reste des neurones excitateurs destinés à constituer la couche pyramidale de **CA1 et CA3**. Cette genèse de neurones se fait pour le DNE de E15 à E18 chez le Rat, avec un pic à E16, et de E18 à P9 chez la Souris ; pour le HNE, elle a lieu de E16 à E18 chez le Rat (pic à E18 pour CA1 et à E16 pour CA3) (Bayer 1980) et de E14 à E16 chez la Souris (pics à E16) (Stanfield and Cowan 1979).

A E14.5, des cellules précurseurs de la zone ventriculaire du DNE migrent vers la surface piale du cortex et forment une matrice. Au même moment des précurseurs de la glie radiaire se différencient en neurones hippocampiques et commencent à migrer de la zone ventriculaire du HNE vers la surface piale du cortex.

A E17.5, la fissure hippocampique est formée et des glies de l'hème cortical échafaudent et dirigent la migration des précurseurs dendritiques, toujours localisés dans la matrice du DNE, jusqu'à la fissure hippocampique où ils s'accumulent en une seconde matrice. En parallèle, des neurones hippocampiques migrent le long de la glie radiaire à partir du HNE vers les régions CA1 et CA3.

A la naissance, le gyrus denté est pratiquement formé et les cellules de la seconde matrice continuent à se diviser pour produire des neurones granulaires (Urbán and Guillemot 2014) (cf Fig.10.).

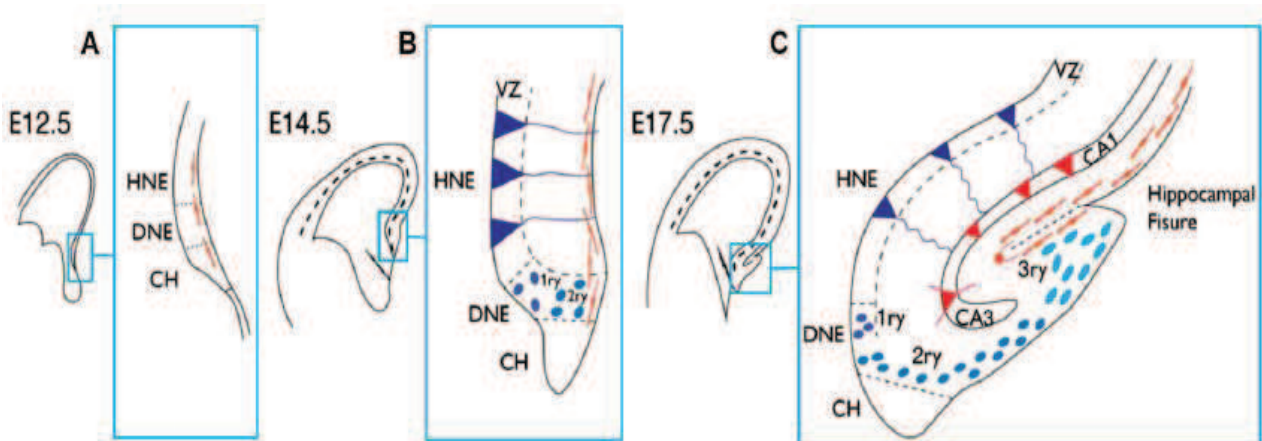


Figure 10. Développement de l'hippocampe chez la souris. A) A E12.5, on distingue trois sortes de niches du pallium médian, appelées neuroépithélium hippocampique (HNE), neuroépithélium denté (DNE) et une fine couche de tissu pratiquement dépourvue de neurones, l'hème cortical (CH). Le HNE et le DNE vont coloniser la corne d'Ammon et le gyrus denté, respectivement ; l'hème cortical joue plutôt le rôle d'agenceur de l'hippocampe à travers notamment la production de signaux (Wnt et BMP) qui vont guider la migration des précurseurs vers l'hippocampe. A E14.5, des précurseurs de la VZ du DNE commencent à migrer à partir d'une matrice dans le DNE et vont continuer à migrer jusqu'à s'accumuler à E21 dans une 3^e matrice, où les cellules continueront de se diviser pour produire des neurones granulaires. En parallèle, des précurseurs de la glie radiale situés dans le HNE se différencient en neurones qui commencent à migrer le long de ces glies pour coloniser à E17.5 les couches CA1 et CA3. D'après Urbán and Guillemot, 2014.

Abbréviations : CA : Corne d'Amon, CH : hème cortical, DNE : neuroépithélium denté, HNE : neuroépithélium hippocampique.

2.2.2. Modes migratoires au niveau des régions CA1 et CA3 et du DG :

Au niveau de la région CA1, les neurones pyramidaux nouvellement générés migrent selon un mode multipolaire (migration lente et non directionnelle en n'étant pas ou peu associé à la glie radiale) au niveau de la zone intermédiaire (ZI), avant de migrer radialement le long des fibres de glie radiale pour rejoindre la plaque hippocampique.

Au niveau de la région CA3, les neurones pyramidaux entament une migration tangentielle à partir de laquelle les neurones migrent radialement, le long des fibres de la glie radiaire pour s'intégrer au sein de la couche pyramidale.

Concernant les cellules granulaires, celles-ci débutent leur migration à E14.5 à partir de la matrice primaire, et migrent tangentiellement. Lorsqu'elles arrivent près de leur destination finale (P2), les cellules granulaires quittent le flux migratoire et migrent radialement le long de la glie radiaire jusqu'à la couche granulaire.

Ces cellules, ainsi qu'une population de précurseurs neuronaux, vont s'établir dans cette matrice secondaire qui serait responsable de la neurogenèse post-natale de la plupart des cellules granulaires et permettrait la constitution de la population de cellules responsables de la neurogenèse hippocampique chez l'adulte (Bagri et al. 2002; Li and Pleasure 2005).

2.3. Développement du striatum

2.3.1. Naissance

À E10.5 chez le Rat et à E9 chez la Souris, on assiste à l'apparition au niveau du télencéphale ventral de deux renflements à l'origine des ganglions de la base.

On distingue :

1) l'éminence ganglionnaire moyenne (MGE) ; cette zone germinative est la première à apparaître; elle sera le précurseur du globus pallidus. En outre, la MGE est à l'origine de la majorité des interneurons GABAergiques du striatum ainsi que du cortex et de l'hippocampe, particulièrement ceux exprimant la parvalbumine et la somatostatine.

2) l'éminence ganglionnaire latérale (LGE) ; cette zone est le précurseur du striatum (Pauly et al. 2012). Elle génèrera également, quoique plus tardivement, des interneurons corticaux, hippocampiques, ainsi que des neurones destinés au bulbe olfactif et au striatum.

Chez la Souris, la MGE apparaît à E11, et la LGE à E12 (Smart and Sturrock 1979).

Caudalement, ces deux éminences sont fusionnées en une éminence ganglionnaire caudale (CGE) (Hamasaki et al. 2003). Ces trois matrices germinales donnent naissance au striatum et au pallidum, de même qu'à de nombreux interneurons du

néocortex, de l'hippocampe et d'autres structures cérébrales sous-corticales (Brazel et al. 2003).

2.3.2. Phases de neurogénèse

On distingue deux phases majeures de neurogénèse durant le développement du striatum. Une phase précoce qui s'étend chez le Rat de E12.5 à E14.5 et une deuxième phase plus tardive de E17.5 à P2 (Pauly et al. 2012). Chacune de ces phases est caractérisée par la genèse du précurseur spécifique et l'expression de régulateurs moléculaires.

Phase précoce (E12.5 à E14.5)

Pendant la première phase, dans le LGE, on assiste à une vague massive de précurseurs neuronaux qui depuis la VZ vont migrer radialement le long de la glie radiaire et former une ébauche de striatum appelée **striatum primordial**. Ces précurseurs neuronaux qui formeront les striosomes sont des cellules exprimant la protéine DARPP-32. DARPP-32, ou *dopamine and cAMP-regulated neuronal phosphoprotéine*, est exprimée dans des neurones épineux moyens (MSNs), qui expriment aussi les récepteurs à la dopamine D1 (Walaas and Greengard 1984). La stimulation de récepteur D1 augmente la concentration intracellulaire d'AMP cyclique, ce qui déclenche la phosphorylation de DARPP-32. Une fois phosphorylée, DARPP-32 est un inhibiteur puissant de la protéine phosphatase 1 (PP1) (Hemmings et al., 1984). À cette étape, les MSNs nés dans la LGE représentent 90 % de neurones de la LGE (Evans et al. 2012). À E14.5, toujours chez le Rat, ces neurones de projection striataux nouvellement générés seront contactés par des fibres corticales formant les projections cortico-striatales.

Phase tardive (E17.5 à P2)

La deuxième phase est dite tardive. Elle commence chez le Rat à E17.5. Elle se caractérise par la migration de cellules précurseurs de la SVZ de la LGE vers la MZ en direction du striatum primordial. Ces précurseurs s'insèrent parmi les clusters de neurones striataux du stade précoce et génèrent la matrice. Les afférences corticales pour ces nouveaux neurones striataux de la matrice sont différentes de celles que reçoivent les neurones des striosomes (Pauly et al. 2012).

Chez les mammifères, dans la région paléo-corticale, au site opposé à la VZ, il existe une région spécifique située au-dessous de la surface de la pie-mère. Cette région est appelée « piriform preplate » et contient de nombreux types de cellules neuronales, dont les cellules de Cajal-Retzius qui semblent jouer un rôle-clé dans la formation des cortex cérébraux et cérébelleux et de l'hippocampe (Ogawa et al. 1995; Del Río et al. 1997; Soriano et al. 1997). Il a été montré qu'un sous-ensemble de ces neurones dans la région piriforme migre vers l'intérieur pour se retrouver dans le striatum en plein développement (Hamasaki et al. 2001).

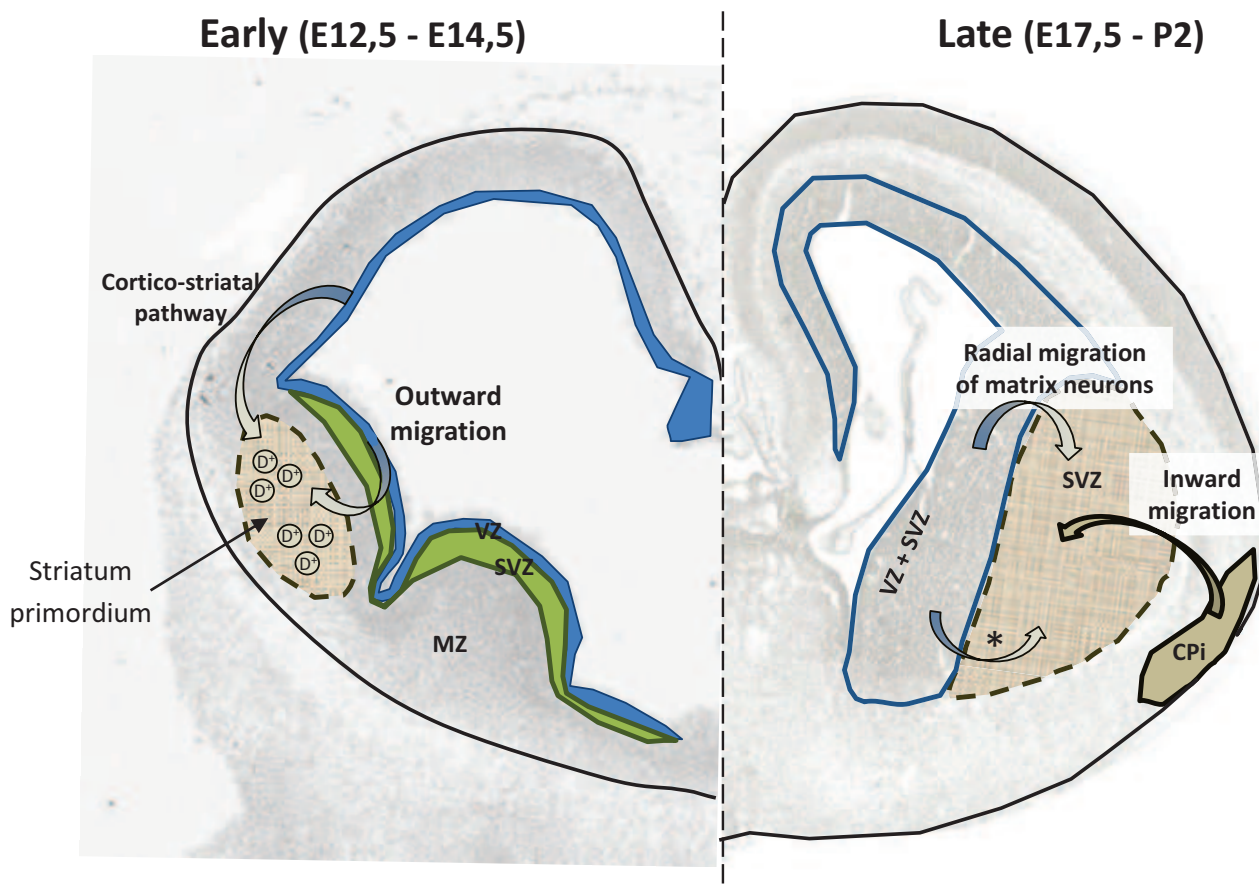


Figure 11. Schéma bilan du développement embryonnaire du striatum chez le Rat. Le striatum subit deux phases de neurogénèse, l'une **précoce** (gauche), l'autre **tardive** (droite). Durant la phase précoce, des précurseurs neuronaux provenant de la zone ventriculaire (VZ) de la LGE migrent radialement le long de la glie radiaire et forment une ébauche de striatum appelée *striatum primordiale* ; ces futurs neurones de projection DARPP-32 positifs (D⁺) constitueront les patches. A E14.5 des fibres cortical contactent ces neurones nouvellement générés et constituent la voie cortico-

striatale. Durant la phase tardive, entre E17.5 et P2, d'autres précurseurs neuronaux provenant de la zone sub-ventriculaire (SVZ) de la LGE migrent vers le striatum primordial et s'inséreront parmi les neurones déjà présents pour former la matrice. En parallèle, des neurones spécifiques de la région piriforme (en brun) appelés cellules de Cajal-Retzius migreront également vers le striatum en développement. Enfin, plus tard, des précurseurs neuronaux des parties dorsales et ventrales de la MGE migrent tangentiellement vers le striatum en développement et s'y différencient en interneurones.

Abbréviations : CPi : cortex piriform, D⁺ : neurones exprimant DARP-32, MZ : zone du manteau, SVZ : zone sous-ventriculaire, VZ : zone ventriculaire.

2.3.3. Interneurones

Production d'interneurones GABAergiques

Plus tard, des populations distinctes d'interneurones migrent tangentiellement de la MGE au striatum, mais aussi vers le cortex et l'hippocampe (Lavdas et al. 1999; Wichterle et al. 1999, 2001; Pleasure et al. 2000). La MGE est une source majeure d'interneurones GABAergiques, même s'il a aussi été suggéré que des interneurones corticaux et hippocampiques pourraient provenir de la LGE à un stade ultérieur de neurogénèse (Pleasure et al. 2000; Anderson et al. 2001).

Autour de E10.5 chez la Souris, les cellules post-mitotiques de la MGE expriment spécifiquement le gène homeobox Nkx2.1. La suppression de ce gène aboutit à l'absence de la moitié des neurones GABAergiques néocorticaux comparativement à des souris chez lesquelles ce gène est présent (Casarosa et al. 1999).

La partie dorsale de la MGE produit des interneurones GABAergiques exprimant la **somatostatine** ; ceux-ci migrent vers le cortex et les ganglions de la base (Flames et al. 2007; Wonders et al. 2008).

La partie ventrale de la MGE produit les interneurones GABAergiques **parvalbumine**-positifs qui constituent la majorité des interneurones corticaux, mais sont aussi trouvés dans les ganglions de la base (Wichterle et al. 2001; Wonders and Anderson 2006).

Finalement, des cellules issues des **CGE** à E13.5 sont à l'origine des interneurones du cortex (plus particulièrement de la couche V), de l'hippocampe, des structures limbiques (noyau accumbens et amygdale) et du striatum (cf Fig.12.). Ces

interneurones expriment majoritairement la somatostatine (25%), la calbindine (15%) et la parvalbumine (3%) (Nery et al. 2002; Miyoshi et al. 2010).

Production d'interneurones cholinergiques

Les neurones cholinergiques du télencéphale (à la fois les interneurones et les neurones de projection) sont produits dans la MGE. Une production préalable de neurones de projection cholinergiques par la MGE ventrale est suivie par une production d'interneurones cholinergiques par la MGE dorsale. Les interneurones cholinergiques peuplent le striatum, et les neurones cholinergiques de projection peuplent le pallidum et le septum. Le premier projette principalement sur le néocortex tandis que le dernier projette sur l'hippocampe (Zhao et al. 2003).

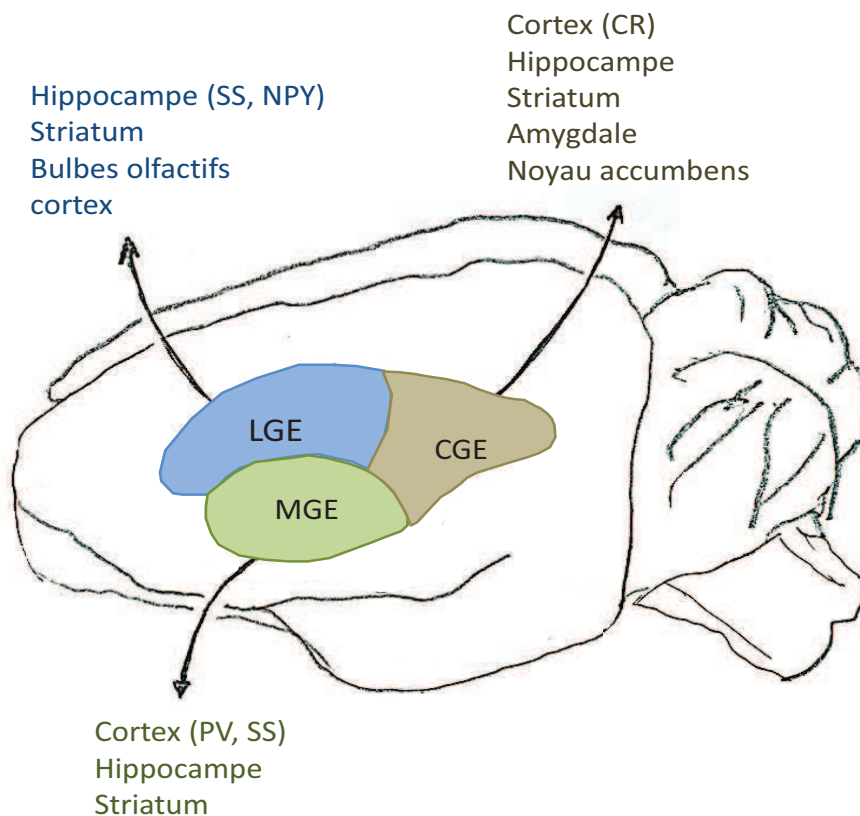


Figure 12. Production d'interneurones par les éminences ganglionnaires. Les interneurones provenant de la MGE sont destinés à coloniser le cortex, l'hippocampe et le striatum. Les interneurones corticaux sont majoritairement du type parvalbumine (PV) et somatostatine (SS). Ceux produits par la LGE à destination de l'hippocampe sont majoritairement du type somatostatine et neuropeptide Y (NPY). Les interneurones générés au niveau des éminences ganglionnaires caudales (EGC)

sont destinés à coloniser le cortex, l'hippocampe, le striatum, l'amygdale et le noyau accumbens. Les interneurons corticaux générés sont majoritairement de type calrétinine

(CR). L'ordre de citation des structures reflète l'abondance des interneurons générés par structure.

Chez le Rat, cet épisode de neurogénèse qui débute à E12 perdure jusqu'à au moins E22, ce qui correspond au jour de naissance (Bayer 1984). Cependant, même lors de la naissance, la formation du striatum n'est pas terminée. La maturation postnatale, des MSNs en particulier, continue plusieurs semaines après la naissance. Dans les premiers temps après la naissance (P21 chez le Rat, P7 chez le Singe), les MSNs immatures présentent une absence quasi-totale d'épines (Levine et al. 1986; Tepper et al. 1998). Pendant la troisième semaine postnatale, les MSNs vont atteindre une très forte densité d'épines et la majorité des contacts synaptiques sera formée à ce moment-là. Dans une première phase, les patches contacteront les fibres de dopamine de la substantia nigra (Snyder-Keller 1991; Antonopoulos et al. 2002) et une semaine plus tard, les fibres cortico-striatales entrantes (Tepper and Trent 1993; Sharpe and Tepper 1998). C'est seulement à la fin de la quatrième semaine postnatale que les dendrites des MSNs deviennent aussi épineuses que chez l'adulte et que l'activité synaptique s'apparente à celle de l'adulte (Sharpe and Tepper 1998; Tepper et al. 1998).

Chapitre 3 : neuroanatomie structurale

“These bodies, if they should be dissected along the middle, appear marked, with medullar streaks, as it were rays or beams”

Thomas Willis (1664)

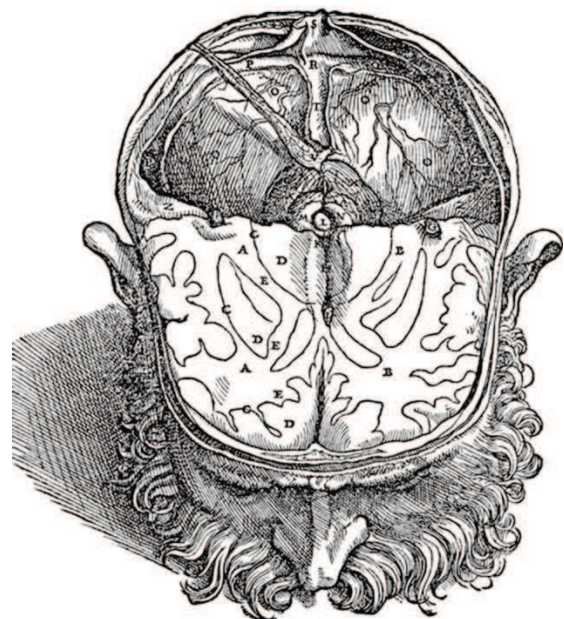
Chapitre 3 : neuroanatomie structurale

Le striatum

3.1. Organisation générale

En 1543, l'anatomiste belge Andreas Vesalius, considéré comme le plus grand anatomiste de la Renaissance, fournit une série de dessins du cerveau humain sur lesquels on pouvait déjà distinguer le globus pallidus, le noyau caudé, le putamen ou encore la capsule interne (cf Fig.13). A l'époque, Vesalius n'a pas pris soin de nommer ces structures ou de discuter de leur fonction. A priori, son intention primaire était de faire une première distinction entre matière grise et matière blanche (Schiller, 1967). C'est Thomas Willis, un médecin anglais du XVII^e siècle, qui donna le premier le nom de « corpus striatum » à la structure aujourd'hui connue comme le striatum. Il fut également le premier à relever une dégénérescence du corpus striatum chez des patients qui ont souffert de paralysies, ce qui lui permit d'associer ces noyaux aux mouvements en proposant le striatum comme la « source du pouvoir moteur » (Schiller, 1967).

Figure 13. Représentation des ganglions de la base par Andreas Vesalius. Il s'agit d'une coupe horizontale d'un cerveau humain où sont représentés les hémisphères droit (A) et gauche (B), la capsule interne (E), le thalamus dans la partie centrale, le putamen (C) et plus médialement le noyau caudé. On remarque une ébauche de ligne séparant le putamen du globus pallidus.



Le striatum est composé du noyau caudé (en latin cauda = queue), du putamen (en latin = noyau d'un fruit) et du noyau accumbens (dérivé du latin accumbere = s'étendre, se coucher). Chez les rongeurs, le noyau caudé et le putamen sont fusionnés en une seule et même structure homogène et forment le caudé-putamen (CPu). Le striatum est localisé dans la partie ventrale du cerveau antérieur de manière adjacente aux ventricules latéraux. Il est connu pour être impliqué dans des fonctions motrices, cognitives et émotionnelles (Packard and Knowlton 2002; Graybiel 2008; Balleine et al. 2009).

3.2. Organisation interne : marqueurs neurochimiques

Le striatum est une structure très homogène. La distribution des marqueurs protéiques telles que la substance P ou la calbindine, qui peuvent être utilisés pour délimiter le noyau (core) de la coquille (shell) du noyau accumbens, ne permettent pas une distinction dorso-ventrale du striatum. Cette distinction se fait plutôt en fonction de la diversité des afférences dorso-ventrales du striatum qui garantissent une séparation plus fonctionnelle, le striatum ventral étant impliqué dans des processus motivationnels et ayant trait à la récompense, et le dorsal dans le contrôle moteur et dans la cognition spatiale (Graybiel et al. 1994; Packard and Knowlton 2002a; Broadbent et al. 2007; Belin et al. 2009).

Chez le rongeur, le striatum peut être divisé virtuellement en une partie dorsolatérale (DLS) qui correspond au putamen des primates et dorsomédiane (DMS), l'équivalent du noyau caudé des primates. A nouveau, cette distinction est essentiellement basée sur une hétérogénéité fonctionnelle (Moussa et al. 2011) étant donné que l'absence de la capsule interne empêche de faire une distinction anatomique facile entre les deux régions.

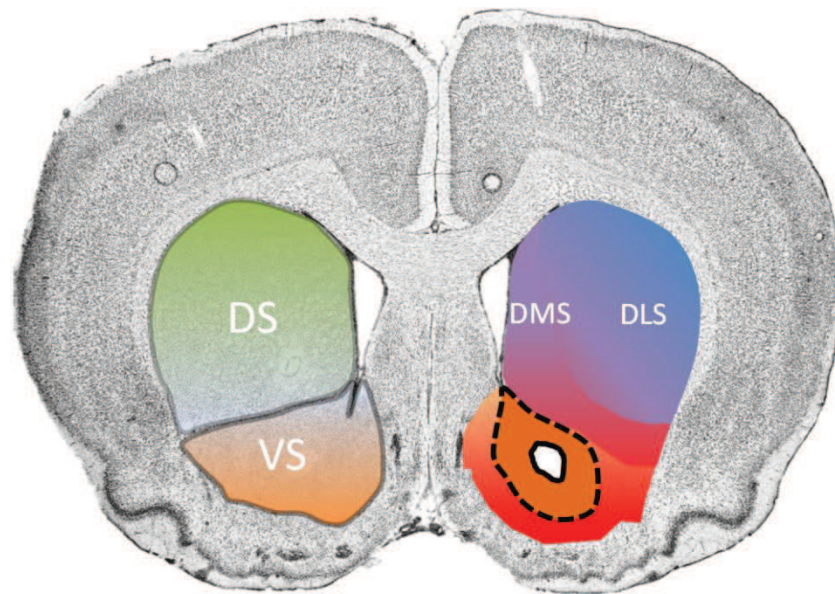


Figure 14. Délimitations fonctionnelles du striatum. *A gauche.* Le striatum peut être divisé en une portion ventrale (VS) qui englobe la partie ventromédiane du striatum, le noyau accumbens et des couches profondes du bulbe olfactif, et dorsale (DS). *A Droite.* On distingue au sein de cette même portion dorsale, sur la base des différentes connectivités, une portion dorsomédiane (DMS) et dorsolatérale (DLS).

3.3. Populations neuronales du striatum

3.3.1. Description générale

Chez la souris, chaque striatum contient environ 690 000 neurones. Chez le rat, ce nombre atteint les 5,6 millions (Oorschot 1996). La population neuronale du striatum chez les rongeurs est composée de 95 à 97% de neurones moyens épineux (MSNs) GABAergiques et 3 à 5% d'interneurones GABAergiques et cholinergiques. Cette proportion varie chez l'humain jusqu'à atteindre 75 à 80% de MSNs et 20 à 25 % d'interneurones, mais les proportions restent encore mal déterminées (Oorschot 2013). Typiquement, les MSNs ont un soma de 20 à 25µm de diamètre et une dense arborisation dendritique très fournie en épines (cf Fig.15.) , ce qui leur permet d'intégrer autour de 380 000 inputs corticaux par MSN (Wilson and Groves 1980). Avec un marquage immunohistochimique, il est possible d'identifier des petits groupements de MSNs appelés patches, ou striosomes, intégrés à une matrice tout autour. Les patches représentent 15% et la matrice 85% du volume du striatum.

L'organisation 3-D des patches et de la matrice au sein du striatum dorsal est asymétrique. Les patches s'étendent de la partie antérieure et médiane du noyau caudé ainsi que de manière intensive dans le striatum ventral, alors que le striatum dorso-latéral en est presque exempté et est donc, à peu de choses près, exclusivement composé de matrice (Graybiel et al., 1981, 1986; Desban et al., 1989). De plus on observe une expression différente de marqueurs neurochimiques et une organisation différente des afférences et efférences (notion abordée dans le chapitre 3) entre les patches et la matrice. Ainsi les striosomes sont caractérisés par une expression de hauts niveaux de récepteurs aux opioïdes et un faible taux d'acétylcholinestérase (AChE), alors que c'est l'inverse dans la matrice, qui exprime également un haut niveau de calbindine (Graybiel and Ragsdale 1978).

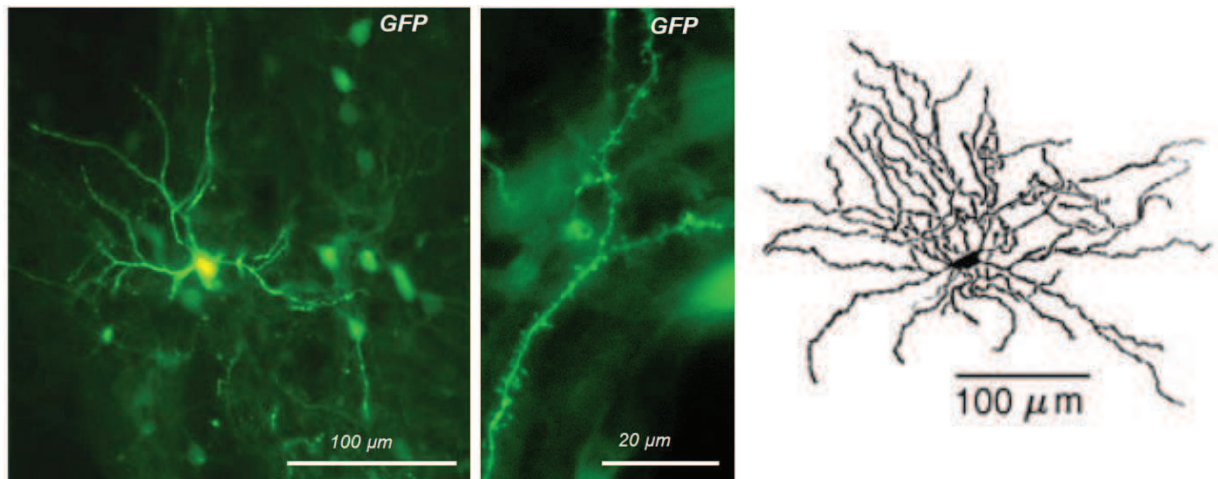


Figure 15. Morphologie générale d'un neurone moyen épineux (MSN). Le MSN est un neurone de projection. Il est le principal neurone du striatum où il représente 90% de la population neuronale chez le rat. Il possède un soma de 20 à 25 µm, 7 à 10 dendrites couvertes d'épines qui s'étendent de 200 à 400 µm et un axone avec des collatérales locales de 200 à 400 µm également.

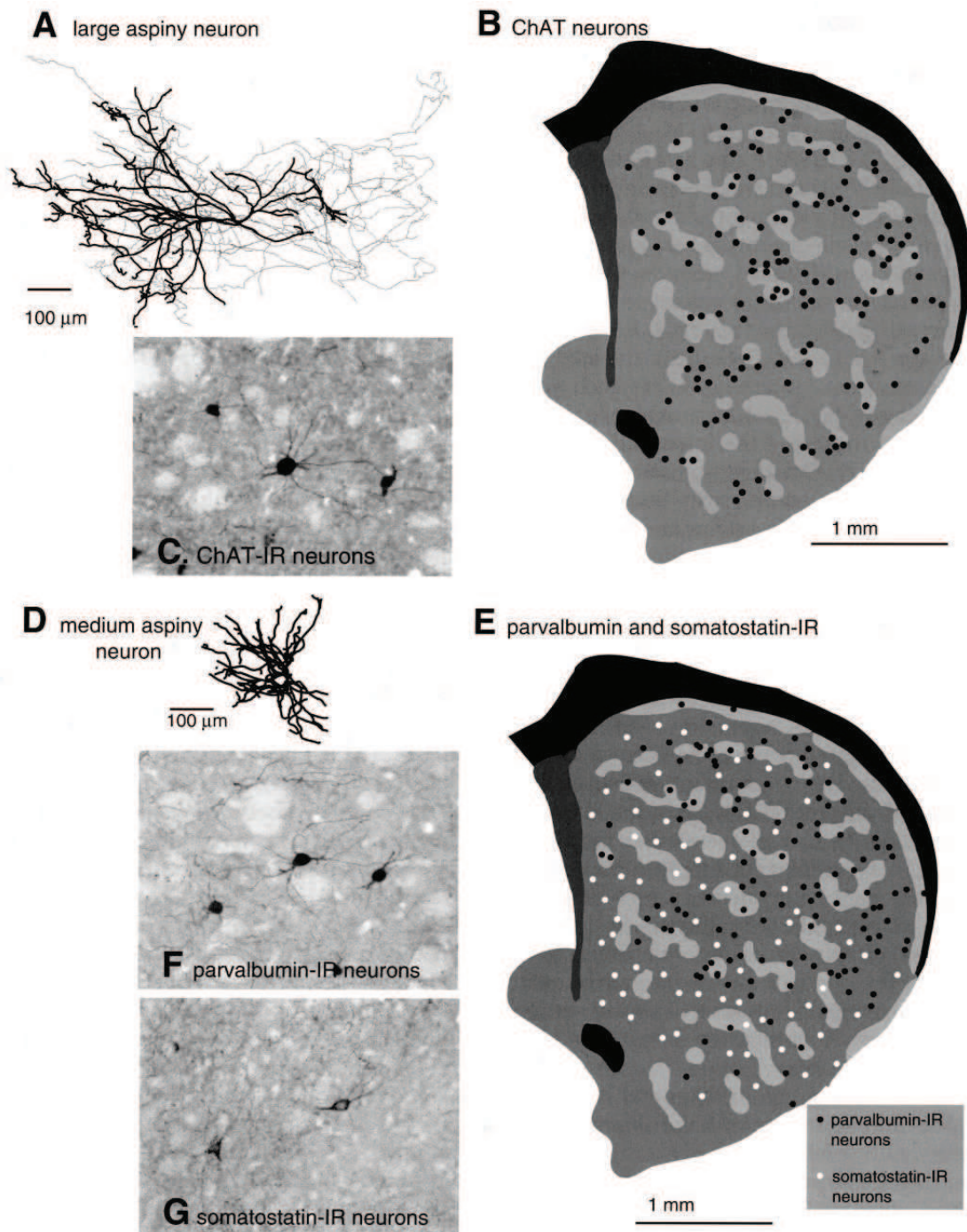


Figure 16. Interneurones striataux. Ils représentent chez le Rat, environ 5% de la population neuronales du striatum. On distingue les interneurones géants, lisses (A) et cholinergiques, des autres types d'interneurones lisses, plus petits et GABAergiques (D), exprimant la parvalbumine (PV), la somatostatine (SS), et la calrétinine (non montré). Ces interneurones sont distribués de manière homogène entre les patches et la matrice et innervent les MSNs. D'après Gerfen, 2004.

3.3.2. Les neurones moyens épineux

Propriétés morphologiques et physiologiques des MSNs

En tant que principal type cellulaire du striatum, les MSNs reçoivent la majorité des afférences du cortex et du thalamus ; elles sont excitatrices. D'un point de vue électrophysiologique, il est bien connu que les MSNs ont une activité basale faible et peuvent être caractérisés par deux états d'excitabilité dictés par les afférences corticales : l'état « down » caractérisé par un potentiel de repos faible, proche du potentiel d'équilibre du potassium (-85mV) et par l'absence d'émission de potentiels d'action, et l'état « up » avec de courts épisodes d'émission de potentiels d'action en présence de fortes afférences glutamatergiques (Plenz and Kitai, 1998). Lors du « up-state », les MSNs atteignent un plateau de dépolarisation du potentiel membranaire autour de 55mV, proche du seuil de déclenchement d'un potentiel d'action (Surmeier et al. 2007). La neurotransmission dopaminergique de la substance noire exerce un fort pouvoir régulateur sur l'activité des neurones striataux. En effet, le récepteur dopaminergique D2 pourrait réguler l'état « down » puisque l'enregistrement in vivo de MSNs après instillation d'étilopride, un antagoniste sélectif des récepteurs D2, montre une potentialisation de l'excitabilité des MSNs. L'instillation d'un antagoniste des récepteurs D1, le SCH 23390, produit les effets inverses, avec une baisse notable de l'excitabilité des MSNs (West and Grace 2002).

En plus de la neurotransmission dopaminergique, l'activité des interneurones GABAergiques en circuit local pourrait également prendre part à la genèse de l'état « up » chez les MSNs, comme cela a été suggéré dans une étude menée par Plenz et Kitai (1998). Il avait déjà été montré que les interneurones GABAergiques du type FS, pour fast spiking, reçoivent des afférences corticales directes et sont stimulés par ces afférences corticales (Bennett and Bolam 1994; Parthasarathy and Graybiel 1997). Plenz et Kitai montrent que l'inhibition corticale de l'activité des MSNs durant l'état « up » se fait à travers ces interneurones FS GABAergiques (Plenz and Kitai, 1998).

3.3.3. Voie directe et indirecte

On distingue au sein des MSNs deux sous-populations neuronales en fonction de leurs sites de projections et de leur expression de neuropeptides et de récepteurs :

La première population, qu'on appelle **voie directe** (ou **striatonigrale**), projette de manière monosynaptique sur les noyaux de sortie des ganglions de la base, à savoir la substance noire pars reticulata (SNpr) et la partie médiane du globus pallidus (GPM ou GPi pour Globus pallidus interne). Elle exprime la substance P, la dynorphine, ainsi que les récepteurs dopaminergiques D1 et muscariniques M4 (Gerfen and Young 1988; Gerfen et al. 1990; Le Moine et al. 1991; Ince et al. 1997). Cette voie promeut l'exécution d'un profil moteur.

La seconde sous-population, la **voie indirecte** (ou **striatopallidale**), exprime la Leu et Met-enképhaline, le récepteur dopaminergique D2, ainsi que le récepteur adénosinergique A2A (Herman et al. 1984; Gerfen and Young 1988; Gerfen et al. 1990). Elle projette sur le globus pallidus latéral (GPI ou GPe pour globus pallidus externe) et réprime les mouvements volontaires.

Les neurones constituant la voie striatonigrale et striatopallidale sont présents en proportions égales. Il est intéressant de préciser que ces deux populations ont une morphologie très similaire et sont réparties de manière hétérogène au sein du striatum, ce qui rend leur étude d'autant plus complexe. Par ailleurs, Bertran-Gonzalez et collaborateurs ont montré qu'environ 5% des MSNs du striatum dorsal expriment les deux types de récepteurs dopaminergiques (Bertran-Gonzalez et al. 2008). En utilisant des souris transgéniques exprimant de la GFP sous contrôle du promoteur des gènes des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 à l'aide d'un chromosome bactérien (BAC), couplées à des enregistrements électrophysiologiques, Gertler et collaborateurs ont montré une plus faible arborisation dendritique chez les MSNs exprimant le récepteur D1 comparé aux MSNs exprimant le récepteur D2. Cette plus faible arborisation dendritique était également corrélée à une plus faible excitabilité des MSNs exprimant le récepteur D1 (Gertler et al. 2008). Ces résultats sont à prendre avec précaution étant donné d'autres études contradictoires, dont celle d'Huerta-Ocampo et collaborateurs (2014) qui n'ont pas trouvé de différences morphologiques ou physiologiques entre les deux sous-populations. Ils ont toutefois observé que la voie directe possède plus de fragments dendritiques que la voie indirecte et que la durée des potentiels d'action de la voie indirecte était plus courte que pour la voie directe. Comme suggéré par Huerta-Ocampo et collaborateurs, (2014), ces différences pourraient s'expliquer par

le fait que les analyses étaient confinées à la matrice du striatum dorso-latéral et sur un faible nombre de neurones.

Des résultats récents ont confirmé avec des techniques d'optogénétique le rôle des voies directe et indirecte dans les phases d'initiation et d'inhibition des mouvements chez la souris confrontée à des tâches d'apprentissage par renforcement (Kravitz et al. 2012) ou dirigée vers un but (Tai et al. 2012). Kravitz et collaborateurs montrent également que les voies directe et indirecte ont des rôles opposés dans la sélection d'une action reliée à une récompense. La voie directe pourrait faciliter une action précédemment récompensée, tandis que la voie indirecte pourrait supprimer cette action (Kravitz et al. 2012). Enfin, une distinction supplémentaire entre la voie directe et indirecte peut être faite concernant leur sensibilité à la dopamine, la voie directe étant plus excitable à de hauts niveaux de dopamine, la voie indirecte à des bas niveaux de dopamine. Récemment, Ikegami et collaborateurs ont montré que le récepteur dopaminergique D1, contrairement à D2, est nécessaire à l'apprentissage dans une tâche de conditionnement de peur, et que des souris KO pour D1 font moins de « freezing » que les souris contrôles (Ikegami et al. 2014).

Il est très important de mieux caractériser ces deux voies de manière à mieux comprendre des maladies neurodégénératives comme la maladie de Huntington, une maladie où la voie indirecte est la première à dégénérer (Glass et al. 2000).

3.3.4. Les interneurones

Les 5% restants sont donc des interneurones. Ces neurones consistent en au moins trois types de neurones GABAergiques sans épine, ainsi que des neurones cholinergiques géants, également dépourvus d'épine, qui sont classés selon leur morphologie, leurs caractéristiques neurochimiques et électrophysiologiques (Kawaguchi 1993; Kawaguchi et al. 1995; Wu and Parent 2000; Tepper and Bolam 2004; Ibáñez-Sandoval et al. 2010; Tepper et al. 2010) (cf Fig.16.). Il a été montré que les neurones cholinergiques géants lisses contactent les MSNs et également les autres interneurones striataux (Izzo and Bolam 1988). Les synapses qu'ils forment avec leurs cibles sont symétriques et les axones établissent leurs contacts avec le soma (20%), l'arborisation dendritique (45%) et les épines dendritiques (34%).

Concernant les interneurones GABAergiques lisses, ils expriment spécifiquement la parvalbumine pour le premier type, le neuropeptide Y (NPY), la somatostatine (SOM), et l'oxyde nitrique synthase (NOS) pour le second type, et la calrétinine pour le troisième type (Tepper et al. 2010).

Sur la base d'enregistrements avec la technique du « Patch-Clamp » en configuration cellule entière, Kawaguchi a caractérisé ces interneurones au niveau électrophysiologique. Il a montré que les neurones exprimant la parvalbumine déchargent sur des périodes très courtes (profil de décharge rapide en anglais *fast-spiking cells*, ou *FS cells*), alors que les neurones NPY, SOM et NOS positifs délivrent des potentiels d'action longs (profil de décharge persistant et à seuil bas, *persistent and low-threshold spike cells*, *LTS cells*) (Kawaguchi 1993). Les interneurones calrétinines-positifs semblent plus difficiles à caractériser (Tepper and Bolam 2004).

Plus récemment, en utilisant à nouveau la technique du Patch-Clamp et des souris rapportrices, Ibáñez-Sandoval et collaborateurs ont été capables de caractériser une nouvelle classe d'interneurones NPY-positifs, une classe qui semble être différente de celle précédemment décrite, et ce à la fois sur le plan neurochimique, électrophysiologique et morphologique (Ibáñez-Sandoval et al. 2011).

Bien que présents en faible proportions, ces interneurones GABAergiques et cholinergiques ont des rôles-clés dans la régulation des fonctions striatales. Ils interviennent dans la régulation des états d'activation, comme nous l'avons vu précédemment, mais aussi dans la communication intra-striatale. Récemment, English et collaborateurs ont mis en évidence un dialogue entre les neurones cholinergiques géants lisses (supposés important pour l'apprentissage) et les interneurones GABAergiques. En utilisant l'optogénétique, ils ont pu décoder la nature de ce dialogue et ont montré que les interneurones cholinergiques peuvent activer des interneurones GABAergiques qui véhiculent ainsi une forte inhibition des MSNs (English et al. 2012).

L'hippocampe

3.4. Généralités

L'hippocampe est une structure de l'allocortex (allos en latin = autre) qui comporte moins de six couches contrairement à l'isocortex (classiquement six couches), auquel est associé le striatum dorsal. On désigne trois sous-types d'allocortex : l'archicortex (= la formation hippocampique), le paléocortex (= zones olfactives, cortex piriforme...) et le périllocortex, une zone de transition entre le néocortex et l'allocortex. Dans ce manuscrit, quand je parlerai d'hippocampe, je ferai référence à la corne d'Ammon et gyrus denté, à la formation hippocampique si on y ajoute le subiculum, et à la région para-hippocampique pour le cortex entorhinal, le cortex périrhinal et postrhinal, ainsi que le pré-subiculum et le para-subiculum.

L'hippocampe est présent chez tous les mammifères. En effet on retrouve un pallium médian (structure embryologique dont est issu l'hippocampe) chez tous les vertébrés, jusqu'aux plus primitifs, comme les lamproies ou les myxines (Aboitiz et al. 2003). L'hippocampe (le poisson) qui appartient à l'embranchement des chordés pourrait donc bien avoir un hippocampe. Les autres espèces comme les oiseaux, reptiles et poissons possèdent une structure considérée comme homologue, mais dont la localisation change.

La plupart des recherches menées sur l'hippocampe se font chez trois espèces : le rongeur (rat), le singe (macaque rhésus) et l'humain (H.M !) (cf Fig.17 et 18.) pour une illustration comparative de cette structure chez ces trois espèces).

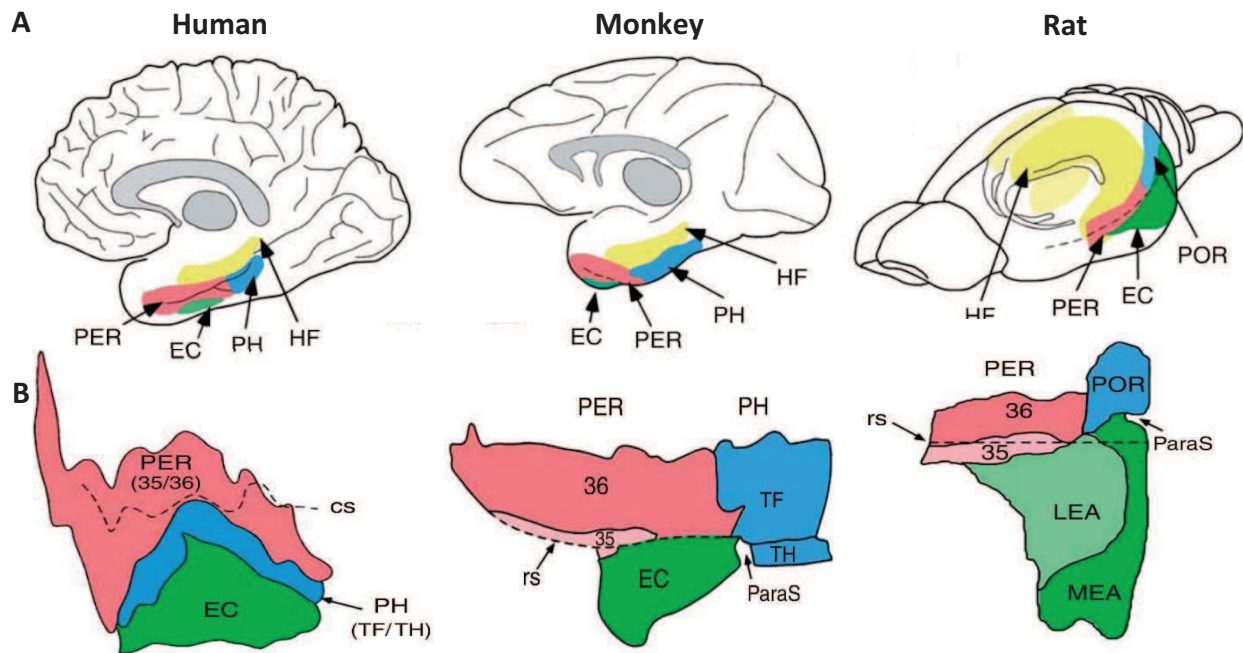


Figure 17. Représentation comparative en vue latérale (A) et plane (B) des régions hippocampiques (A) et para-hippocampiques (A,B) chez l'humain, le singe et le rat. B) le POR du rongeur est l'homologue du PH primate. Chez le singe et le rongeur, le ParaS s'insère entre l'EC et le POR/PH. D'après Burwell et al., 2008. **PER** : cortex perirhinal, **EC** : cortex entorhinal, **PH** : cortex para-hippocampique, **HF** : formation hippocampique, **POR** : cortex postrhinal. **ParaS** : parasubiculum, **cs** : sulcus collatéral, **rs** : sulcus rhinal.

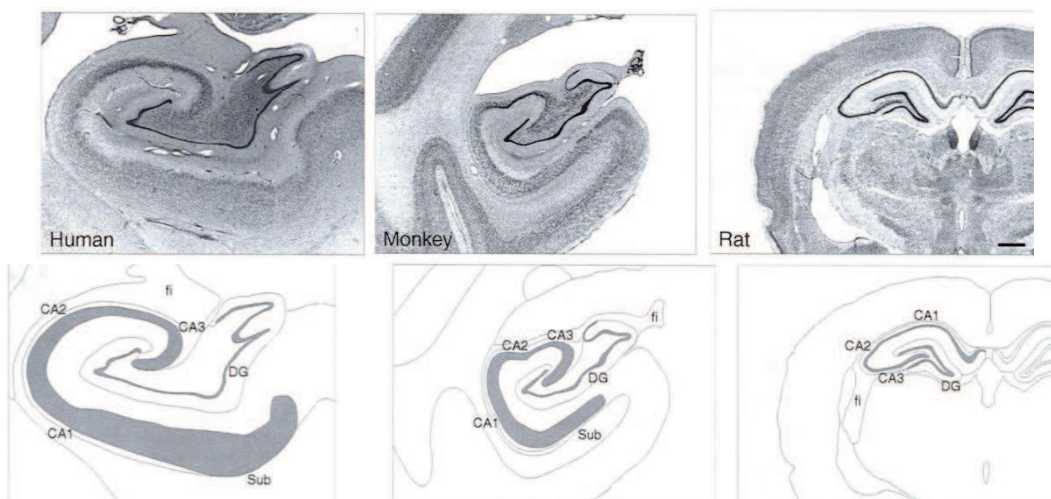


Figure 18. Coloration de Nissl sur des coupes de cerveau de rat, singe et humain illustrant l'organisation générale de l'hippocampe. La barre _ représente 1 mm et s'applique à toutes les 6 illustrations. Illustrations tirées de The Hippocampus book.

3.5. Organisation générale

Le flux d'informations est unidirectionnel et implique un circuit neuronal simplifié par une boucle synaptique mettant en jeu 4 groupes de neurones : les neurones de la couche II du **cortex entorhinal** (EC) contactent les dendrites des cellules granulaires du gyrus denté à travers la voie perforante. Il faut préciser que la couche II – superficielle- de l'EC contacte également CA3 et que la couche III contacte CA1. Les axones des cellules granulaires du DG envoient l'information à travers les fibres moussues aux cellules pyramidales de **CA3**, qui à leur tour contactent, en envoyant des collatérales de Schaffer, **CA1**. Enfin, l'information sort en direction du subiculum qui contacte en retour les couches profondes (en particulier la couche V) du cortex entorhinal et boucle ainsi la boucle.

On ne retrouve nulle part ce flux d'information unidirectionnel dans le cortex, ce qui confère à l'hippocampe un statut particulier.

3.6. Cyto-architecture

3.6.1. Le cortex entorhinal

Chez le rongeur, l'EC est localisé caudalement au lobe temporal alors que chez les primates il est plus rostral et s'étend dorso-latéralement. Il peut se diviser en une partie latérale (LEC) et médiane (MEC), la partie latérale étant moins différenciée au niveau des couches cellulaires que la partie médiane (Burwell et al. 2008). Il est intéressant de noter que le cortex entorhinal latéral est la première structure touchée dans la maladie d'Alzheimer (Khan et al. 2014).

Le cortex entorhinal est un cortex à six couches comme l'isocortex. On distingue quatre couches cellulaires (II, III, V, VI) et deux couches acellulaires (I, IV aussi appelée *lamina dissecans*). Ces informations sont reviewées par Canto et al., 2008.

Couche I: comporte des cellules horizontales et multipolaires (MPN) qui sont représentées en majorité dans la couche I. Les neurones multipolaires sont généralement sans épines et expriment la calrétinine et le GABA (Klink and Alonso 1997). Les cellules horizontales sont localisées en profondeur ; elles sont GABAergiques et n'ont pas d'épines dendritiques.

Couche II: constituée de cellules pyramidales larges et moyennes et de cellules stellaires, toutes deux glutamatergiques (White et al. 1977). Ces dernières sont les

plus abondantes et sont plus présentes dans le MEC que dans le LEC. Les cellules pyramidales sont spécifiquement présentes en profondeur. La couche II contient également des interneurones du type MPN, bipolaires, en panier et chandelier. La plupart du temps ces interneurones présentent des épines dendritiques qui atteignent la couche I et III.

Couche III : également constituée de cellules pyramidales, dont l'axone innerve le subiculum, et de cellules stellaires dans la partie superficielle de la couche III.

Couche IV : acellulaire

Couche V : constituée de cellules pyramidales larges en superficie et plus petites en profondeur, dont les dendrites présentent des épines. Il y a également des cellules horizontales, des MPNs (exprimant le PV, SOM, NPY et SP) et des cellules fusiformes qui projettent dans l'hippocampe depuis la couche superficielle.

Couche VI : majoritairement composée de MPNs, et de cellules pyramidales.

3.6.2. Corne d'Ammon

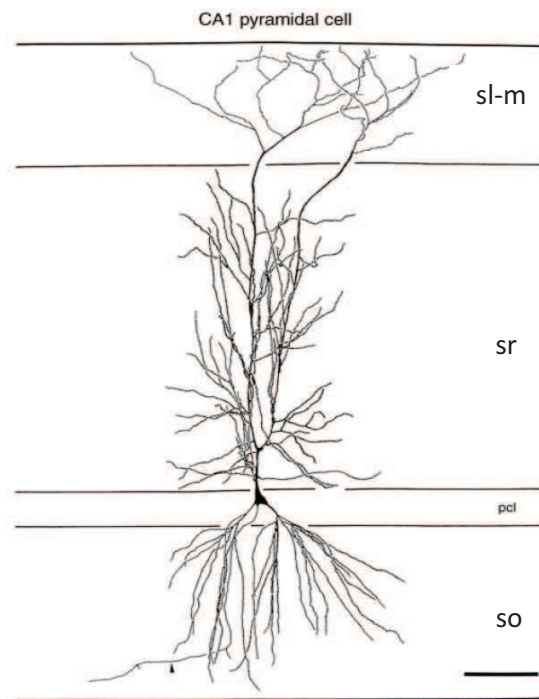
On distingue 3 couches cellulaires dont la principale est la **couche pyramidale**. La couche pyramidale est condensée dans CA1 alors qu'elle est plus lâche dans CA3 et CA2. Elle est entourée d'une couche profonde, la ***stratum oriens*** et de deux couches superficielles, la ***stratum radiatum*** et la ***stratum lacunosum-moleculare***. C'est dans cette dernière que les fibres du cortex entorhinal se terminent. Entre la couche pyramidale et la *stratum radiatum* on distingue une couche étroite uniquement présente dans CA3 appelée *stratum lucidum* et occupée par les fibres moussues.

Les **cellules pyramidales** possèdent une large arborisation dendritique dont les dendrites apicales finissent dans la *stratum radiatum* et *lacunosum-moleculare*, alors que les dendrites basales se terminent dans la *stratum oriens*. Il est intéressant de noter que les afférences du reuniens et du noyau de la ligne médiane du thalamus terminent dans la *stratum lacunosum-moleculare*.

La majorité des **interneurones** se situent dans la *stratum radiatum* et *lacunosum-moleculare*. On ne distingue pas moins de 21 types d'interneurones qui diffèrent par leur morphologie, connectivité, immuno-réactivité, localisation et propriétés

synaptiques. Ils sont GABAergiques mais expriment également la parvalbumine, somatostatine, vasopressine, calbindine, calrétinine ou le neuropeptide Y (Burwell et al. 2008; Klausberger and Somogyi 2008). Ils représentent 10% des cellules mais recouvrent complètement une cellule pyramidale de telle sorte qu'un seul interneurone contacte 1000 à 3000 cellules pyramidale (Freund and Buzsáki 1998)

Figure 19. Dessin à travers une camera lucida d'un neurone pyramidale de CA1. On voit bien que les dendrites apicales atteignent la *stratum radiatum* et *lacunosum-moleculare* alors qu'en basal elles se cantonnent à la *stratum oriens*.
Abréviations: sl-m: *stratum lacunosum-moleculare*, sr : *stratum radiatum*, pcl : pyramidal cell layer, so : *stratum oriens*. Barre = 100µm.



3.6.3. Le gyrus denté

Le gyrus denté comprend également trois couches cellulaires. La couche **granulaire** est la plus importante et est entourée de la couche **sub-granulaire** et **polymorphique** en profondeur et d'une couche **moléculaire** superficielle. Cette dernière contient les dendrites des cellules granulaires et de la couche polymorphique ainsi que plusieurs types d'interneurones GABAergiques exprimant la parvalbumine (PV) et VIP notamment. La couche granulaire contient donc des cellules granulaires caractérisées par peu de dendrites mais recouvertes d'épines. Les dendrites s'étendent jusque dans la couche moléculaire près de la fissure hippocampique. Ce sont les seules cellules dont l'axone quitte le gyrus pour innerver d'autres zones de l'hippocampe. La couche sub-granulaire contient peu de cellules, essentiellement des interneurones GABA exprimant la PV. On discerne les cellules axo-axoniques, mais les plus représentatives sont les cellules en panier, qui sont de

larges interneurones pourvus d'une dendrite apicale privée d'épines et qui contacte la couche moléculaire, et de quelques dendrites basales qui contactent la couche polymorphique. Enfin, cette dernière contient des cellules moussues qui sont des neurones multipolaires aux larges épines dendritiques et dont l'axone des fibres moussues de la couche granulaire se termine sur ces épines (Burwell et al. 2008).

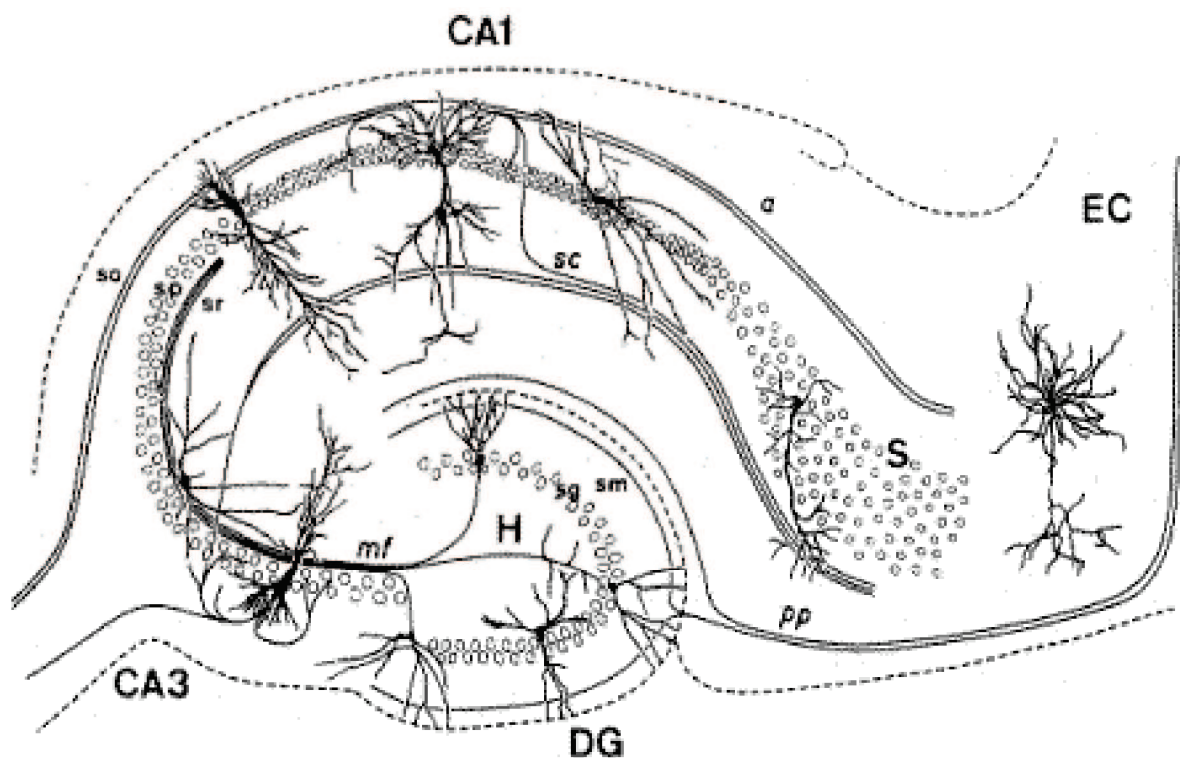


Figure 20. Résumé de l'organisation de la formation hippocampique. La formation hippocampique présente une organisation en trois couches cellulaires dont la couche pyramidale (pcl) pour CA1 et CA3 et granulaire (cg) pour DG. La couche pyramidale est entourée de la *stratum oriens* (so) en profondeur et de la *stratum radiatum* (sr) (précédée de la *stratum lucidum* pour CA3) et de la *stratum lacunosum-moleculare* en superficie. La couche granulaire quant à elle est entourée de la couche moléculaire (sm) en superficie et de la couche sub-granulaire et polymorphique en profondeur. pp : voie perforante, sc : collatéral de Schaffer, mf : fibres moussues, S subiculum, EC : cortex entorhinal.

Chapitre 4 : neuroanatomie fonctionnelle

4.1. Généralités

Le striatum est le plus gros noyau des ganglions de la base (GGB), ou noyaux gris centraux, et représente la porte d'entrée de ces noyaux. Il va donc réceptionner la majorité des afférences destinées aux GGB et effectuer un premier traitement de l'information. Les principales afférences du striatum sont issues du **cortex**, principalement des régions associatives frontales (cortex moteur primaire et secondaire), pariétales (cortex visuel secondaire, somesthésique primaire et secondaire), temporales (cortex visuel secondaire et auditif secondaire) et limbiques et pré-limbiques (cortex cingulaire et orbito-frontal) (Gerfen et al. 1990; Gerfen 1992; Albin et al. 1995). Dans l'ordre décroissant d'importance, le striatum reçoit également des projections du **thalamus** (complexe centro-médian - noyau para-fasciculaire notamment) de la **substance noire**, de l'amygdale (majoritairement l'amygdale baso-latérale) et du globus pallidus.

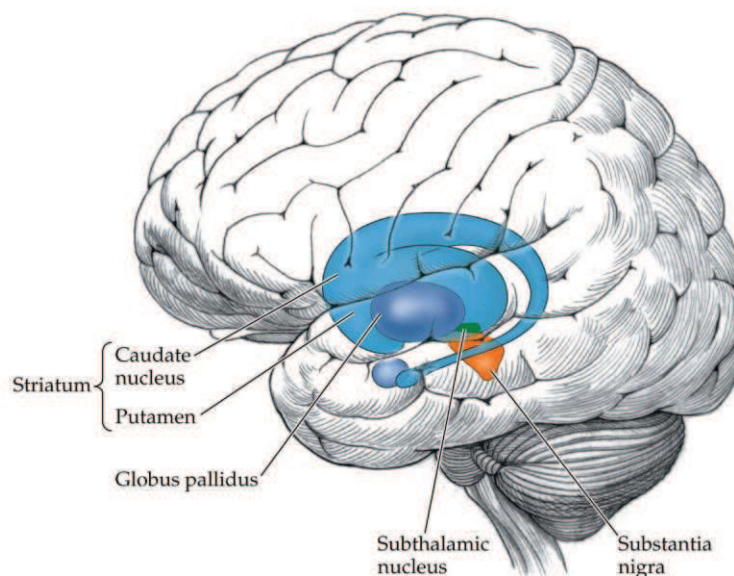


Figure 21. Le striatum au sein des ganglions de la base chez l'humain.

4.2. Afférences cortico-striatales

On estime à 17 millions le nombre de neurones cortico-striataux. Ces neurones sont organisés topographiquement, c'est-à-dire que les cortex médians projettent sur la partie la plus médiane du striatum, majoritairement le noyau caudé, et que les cortex latéraux projettent sur la partie la plus latérale du striatum, à savoir le putamen.

Dans une étude princeps de 1989, McGeorge et Faull ont cartographié toutes les connexions cortico-striatales en injectant un traceur rétrograde dans le striatum dorso-latéral, dorso-médian et ventral.

Ils ont montré que le **striatum dorsolatéral (DLS)** reçoit des afférences du cortex sensorimoteur principalement, conférant à cette partie de la structure un rôle sensori-moteur. Les parties dorsales et centrales du DLS reçoivent une majorité de projections motrices et chacune d'entre elles (centrale, ventrale et dorsale) reçoit des projections sensorielles en proportions égales. Le cortex entorhinal latéral semble également projeter en faible proportion dans la partie ventrale du striatum dorsolatéral (Totterdell and Meredith 1997).

A l'inverse, le **striatum dorsomédian (DMS)** reçoit directement des projections des cortex pariétaux et frontaux, ce qui est compatible avec son **rôle prépondérant dans les fonctions cognitives**. Si on regarde plus en détail, la partie rostrale du DMS reçoit principalement des afférences des cortex visuels et moteurs et du mésocortex, alors que la partie caudale reçoit non seulement des projections sensorielles, visuelles et auditives, mais aussi des projections du mésocortex et quelques projections de l'allocortex (cortex entorhinal surtout). Au niveau préfrontal, le DMS reçoit également des projections du cortex cingulaire antérieur et du cortex prélimbique dorsal, provenant des couches V/VI, avec une petite proportion de projections provenant également de la couche II (Gabbott et al. 2005; Hart et al. 2014).

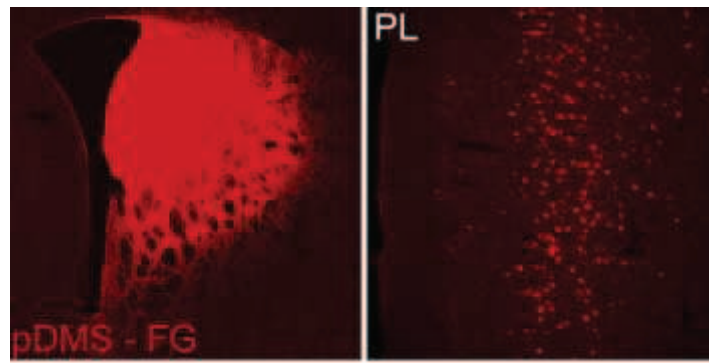


Figure 22. L'injection d'un traceur Fluoro-gold rétrograde dans le DMS caudal du rat montre un marquage du cortex prélimbique. D'après Hart et al., 2014.

Enfin le **striatum ventral (VS)** est connecté aux structures limbiques et reçoit rostralement des afférences de tout l'allocortex (entorhinal, piriform et archicortex), du mésocortex (médial et latéral), ainsi que caudalement des afférences du cortex auditif.

En conclusion le néocortex projette au caudé-putamen, le mésocortex à la partie médio-ventrale du caudé-putamen, mais aussi au striatum ventral, et, enfin, l'allocortex projette majoritairement sur le striatum ventral, mais aussi sur les parties médianes et ventrales du noyau caudé et du putamen (McGeorge and Faull 1989). Ces données ont été synthétisées et étayées dans la revue de Voorn et collaborateurs en 2004. Ces auteurs montrent une organisation topographique des afférences striatales provenant du cortex frontal, des noyaux intra-laminaires et de la ligne médiane du thalamus, de l'amygdale et de la formation hippocampique (Voorn et al. 2004). Toutes ces données sont résumées dans la figure 23.

Aussi, on se rend bien compte sur la base des projections cortico-striatales que le striatum est une structure complexe, aux fonctions multiples, comme nous le verrons dans le chapitre 5.

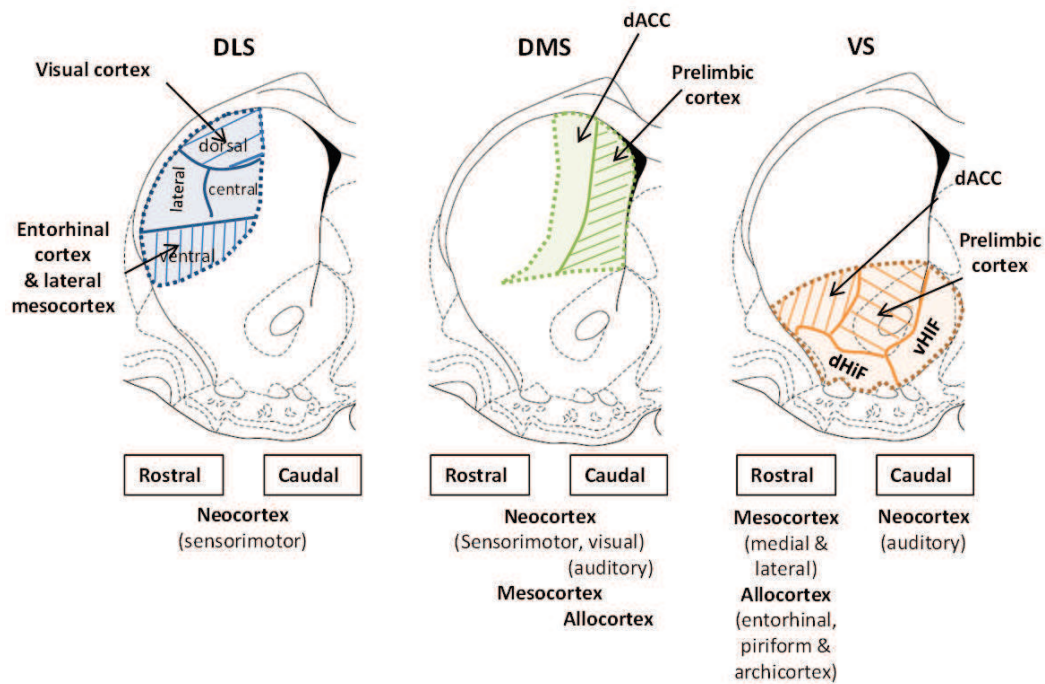
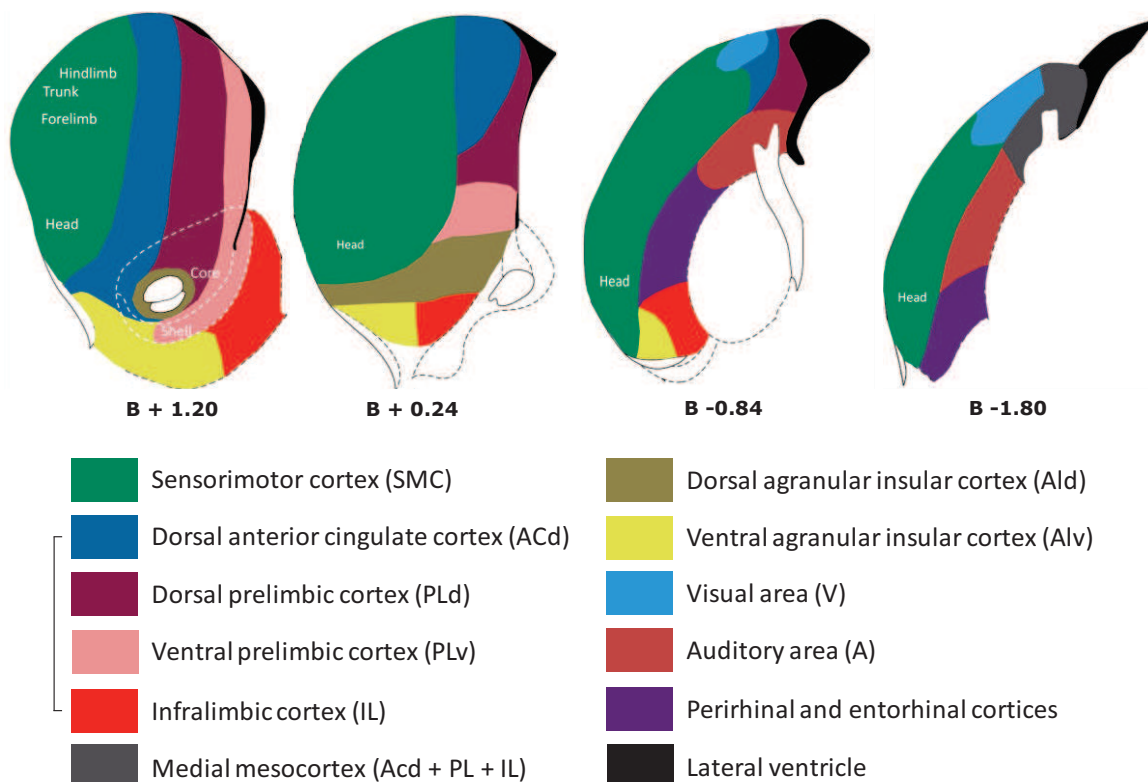


Figure 23. Connexions cortico-striatales selon les sous-régions striatales (haut) ou l'axe rostro-caudale (bas). Le striatum reçoit une multitude d'informations corticales de différents types : sensorimotrice pour le striatum dorso-latéral, pré-limbique, orbito-frontale et des aires associatives pour le striatum dorso-médian et majoritairement limbique pour le striatum ventral, qui contribuent à la « multicompetence » du striatum. Adapté de McGeorge and Faull 1989; Groenewegen et al. 1999; Voorn et al. 2004.



Neurones intra-télencéphaliques et neurones du faisceau pyramidal

Les afférences cortico-striales se font à travers deux types de neurones corticaux : les neurones intra-télencéphaliques (ITN), qui projettent sur les striatums ipsilatéraux et contralatéraux (via la capsule interne et le corps calleux), et les collatéraux des neurones du faisceau pyramidal (PTN), qui contactent le striatum ipsilatéralement (Fig.24.) en route pour des structures plus caudales telles que le tronc cérébral ou la moelle épinière. De manière intéressante, les ITN projettent à l'intérieur du télencéphale uniquement, et donc en aucun cas sur les régions extra-télencéphaliques comme le thalamus ou le tronc cérébral (Shepherd 2013). On retrouve des ITN de la couche II à la couche VI du cortex, alors que les PTN sont restreints à la couche Vb (profonde).

Les ITN de la couche II et III semblent privilégier les connexions cortico-corticales, tandis que ceux de la couche Va et b (superficielle et profonde) innervent massivement le striatum (Molnár and Cheung, 2006; Reiner et al., 2010; rev. Shepherd, 2013). Comparé aux PTN, les ITN semblent constituer une plus importante afférence excitatrice au striatum (Ballion et al. 2008). De plus, des études chez le Rat montrent que les ITN excitent préférentiellement les neurones striato-nigraux (donc de la voie indirecte), alors que les PTN innervent majoritairement les neurones striato-pallidaux (voie directe).

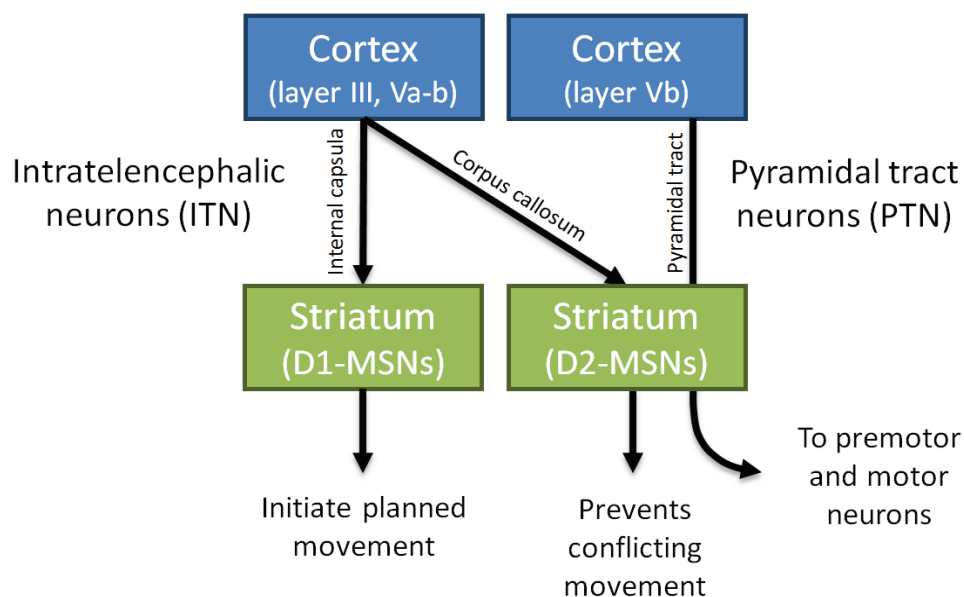


Figure 24. Diversité cellulaire des afférences cortico-striales. Le striatum reçoit deux types d'afférences corticales : des afférences ipsilatérales et contralatérales à

travers la capsule interne et le corps calleux de neurones intra-télencéphaliques (ITN), et des afférences ipsilatérales uniquement de collatéraux de neurones du faisceau pyramidal (PTN). Les ITN proviennent des couches corticales III et Va-b ; ils innervent préférentiellement la voie directe du striatum, qui intervient dans le déclenchement de mouvements planifiés. Par contre, les PTN sont issus de la couche Vb du cortex et innervent en passant la voie indirecte majoritairement, une voie qui inhibe les mouvements perturbant l'action volontaire. D'après Reiner, 2010.

Quantitativement, les afférences provenant du cortex moteur primaire et secondaire sont les plus massives et ont principalement comme fonction l'exécution et le contrôle des mouvements volontaires. La majorité de ces projections proviennent de la couche V du cortex et des profondeurs de la couche III. De manière générale, les neurones corticaux de la couche V contactent préférentiellement des neurones moyens épineux (MSNs) localisés dans les patches du striatum. A l'inverse, la plupart des neurones thalamiques ainsi que des neurones corticaux de la couche superficielle V et profonde III contactent des MSNs de la matrice (Gerfen and Sawchenko 1984; Ragsdale and Graybiel 1991). De plus, des structures allocorticales comme l'amygdale (Ragsdale and Graybiel 1988) et le cortex prélimbique (Gerfen, 1984; Donoghue and Herkenham, 1986) projettent densément dans les patches (Gerfen and Sawchenko 1984; Donoghue and Herkenham 1986). Les structures limbiques et corticales sensorielles semblent préférentiellement innerver la voie directe, alors que le cortex moteur innerve préférentiellement la voie indirecte (Wall et al. 2013) (cf Fig.25.). L'organisation laminaire des inputs cortico-striataux semble être un déterminant fondamental de l'implication fonctionnelle des patches et de la matrice (Gerfen 1984).

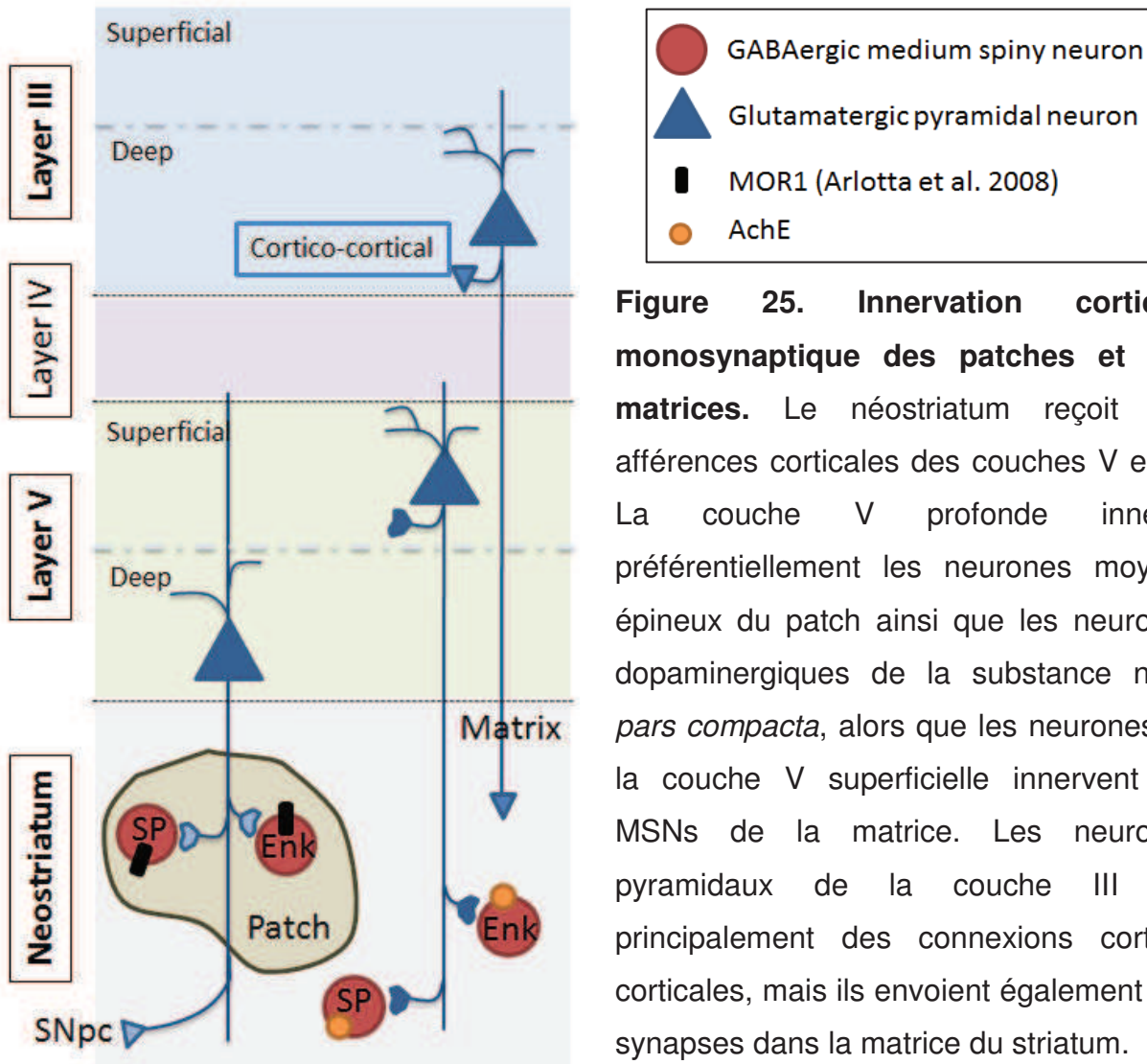


Figure 25. Innervation corticale monosynaptique des patches et des matrices. Le néostriatum reçoit des afférences corticales des couches V et III. La couche V profonde innerve préférentiellement les neurones moyens épineux du patch ainsi que les neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta*, alors que les neurones de la couche V superficielle innervent les MSNs de la matrice. Les neurones pyramidaux de la couche III ont principalement des connexions cortico-corticales, mais ils envoient également des synapses dans la matrice du striatum.

4.3. Afférences thalamo-striatales

4.3.1. Généralités

Le thalamus est une structure centrale originaire du diencephale. Il est composé de 60 noyaux différents que l'on classe selon leur spécificité ou non. Ces noyaux sont impliqués dans diverses fonctions dont des fonctions motrices, l'éveil, la conscience et l'attention (système réticulaire ascendant d'activation ou ARAS qui désigne la portion supérieure de la formation réticulaire du tronc cérébral qui atteint le thalamus et qui joue un rôle majeur dans l'éveil), l'humeur et la mémoire. Le thalamus envoie des projections à presque tout le cortex, qui en retour renvoie des fibres

descendantes au thalamus, ce qui permet un feedback sur chacun des noyaux spécifiques et non-spécifiques du thalamus.

On distingue deux types de projections thalamo-striatales : une projection importante au striatum contre une modeste projection au cortex, et une modeste projection au striatum pour une projection importante au cortex.

4.3.2. Importante projection vers le striatum : les noyaux centro-médian et para-fasciculaires

Une des sources majeures de projections thalamo-striatales chez les primates, mais c'est vrai des autres mammifères, est la partie intra-laminaire caudale qui englobe le noyau centro-médian et le noyau para-fasciculaire (Cm/Pf) (Smith et al. 2014). Chez les rongeurs, le Pf est homologue au Cm des primates et projette sur le DLS. Par ailleurs, le Pf médian des rongeurs est homologue au Pf des primates et projette sur le DMS, ainsi que dans des régions limbiques du striatum (Groenewegen and Berendse 1994). Groenewegen et Berendse (1994) ont montré que les noyaux intra-laminaires (ILN) et ceux de la ligne médiane projettent massivement sur le striatum, mais également que ces projections thalamo-striatales conservent une organisation comparable aux projections thalamo-corticales et cortico-striatales. Par exemple, le cortex sensorimoteur projette dans le DLS. En parallèle, le noyau centro-latéral du thalamus projette à la fois dans le cortex sensorimoteur et dans le DLS (Groenewegen and Berendse 1994; Voorn et al. 2004) (cf fig.26.). Bien que les connexions Cm/Pf-striatum ont été décrite depuis longtemps, la fonction de ce système reste mal connue. Il semble jouer un rôle dans l'attention envers un stimulus, la sélection d'une action en réponse à un stimulus, et le renforcement lié à cette action (Smith et al. 2011; Bradfield et al. 2013).

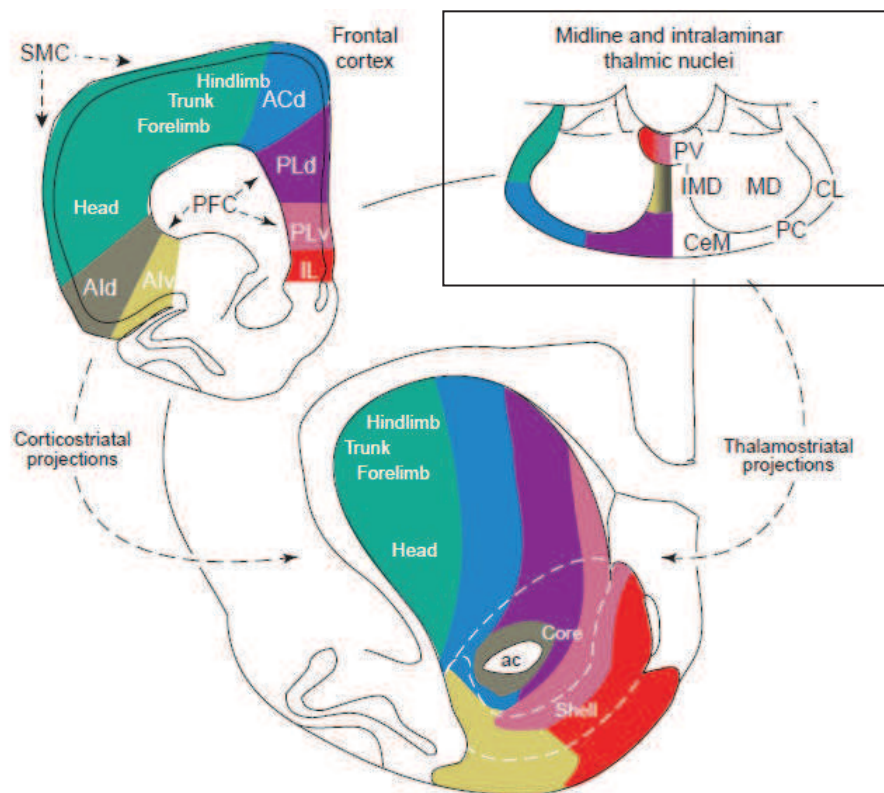


Figure 26. Organisation topographique des connexions cortico-striatales et thalamo-striatales. L'organisation du thalamus suit l'organisation cortico-striatale dominante avec les noyaux intra-laminaires postérieur et latéral (vert et bleu) associés aux fonctions motrices qui projettent sur le striatum dorso-latéral, les noyaux intra-laminaires ventral et médian (violet et jaune) associés aux fonctions sensorielles et cognitives qui projettent sur le striatum ventral et médian, et le noyau paraventriculaire de la ligne médiane (en rouge/rose) qui projette sur le striatum ventral (Van der Werf et al, 2002 ; d'après Voorn et al, 2004).

Abréviations: **ac**, commissure antérieure; **ACd**, cortex cingulaire antérieur dorsal; **Ald**, cortex insulaire agranulaire dorsal; **Alv**, cortex insulaire agranulaire ventral; **CeM**, noyau centro-médian du thalamus; **CL**, noyau centro-latéral du thalamus; **IL**, cortex infralimbique; **IMD**, noyau intermédiodorsal du thalamus; **MD**, noyau médio-dorsal du thalamus; **PC**, noyau paracentral du thalamus; **PFC**, cortex préfrontal; **PLd**, cortex prélimbique dorsal; **PLv**, cortex prélimbique ventral; **PV**, noyau paraventriculaire du thalamus; **SMC**, cortex sensorimoteur.

Une distinction anatomique peut être faite chez les primates concernant les noyaux Cm/Pf en fonction des sites de projections comme le noyau accumbens, le noyau caudé, le putamen et le cortex moteur primaire (Smith et al. 2014). En 2014, Jang et collaborateurs ont apporté plus d'informations sur la connectivité des noyaux intra-laminaires du thalamus et ont montré, chez l'humain, que les noyaux intra-laminaires partagent une importante connectivité avec des aires impliquées dans l'éveil (comme la formation réticulaire et le cerveau antérieur basal) et dans la fonction sensorimoteur (comme le cortex moteur primaire et le caudé/putamen) (Jang et al. 2014).

Les noyaux intra-laminaires rostraux et caudaux du thalamus sont également fortement connectés aux couches intermédiaires et profondes des colliculi supérieurs (Krout et al. 2001; Van der Werf et al. 2002). Le striatum reçoit indirectement des afférences sensorielles des colliculi supérieurs à travers des projections glutamatergiques des ILN, et il renvoie des projections dans la couche profonde des colliculi à travers les voies directes et indirectes (Parent et al. 1983). A travers ces boucles fonctionnelles, les éléments visuels sont transmis au striatum et utilisés pour des comportements orientés vers un but ou automatisés (Smith et al, 2011; rewievé par Fisher and Reynolds, 2014).

Au niveau cellulaire et moléculaire, il a été montré que 70 à 90% des neurones des noyaux Cm/Pf chez le primate, et Pf chez le rongeur, forment des synapses axodendritiques et contactent l'arbre dendritique des MSNs, alors que la plupart des projections des autres noyaux thalamiques (non-Cm/Pf) forment des synapses axo-spineuses et convergent avec des extrémités dopaminergiques sur des épines dendritiques communes. De plus, les terminaux des noyaux Cm/Pf (ou Pf) expriment une plus haute proportion de récepteurs NMDA, alors que les terminaux des autres noyaux thalamiques expriment une haute proportion de récepteurs non-NMDA (rewievé par (Smith et al. 2014)) (cf Fig.27.).

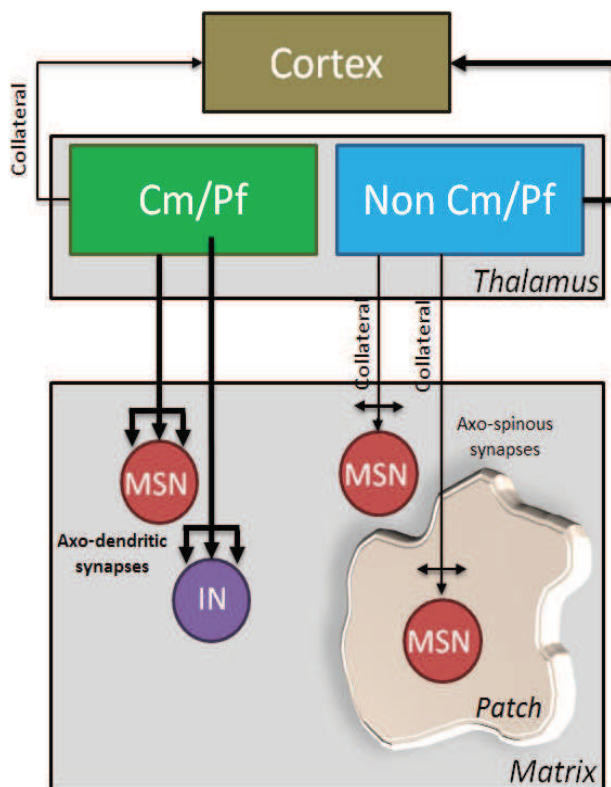


Figure 27. Différences anatomo-fonctionnelles entre les projections thalamostriatales issues des noyaux centro-médian et parafasciculaires (Cm/Pf) et des autres noyaux (non Cm/Pf). Contrairement aux autres noyaux du thalamus, les Cm/Pf projettent préférentiellement vers le striatum (avec des collatéraux dans le cortex) et sur les neurones moyens épineux et interneurons de la matrice. Les synapses contactent les dendrites des MSNs et interneurons, alors que les neurones des noyaux non Cm/Pf contactent les épines des MSNs exclusivement. Ces

connexions, qui expriment une grande proportion de récepteurs non-NMDA (à l'inverse des neurones des noyaux Cm/Pf) sont modulées par des terminaisons dopaminergiques (données non montrées sur la figure). D'après Smith et al., 2014.

4.3.3. Projections modestes vers le striatum : les noyaux non intra-laminaires du thalamus

En plus des noyaux Cm/Pf, le striatum des primates, et les autres mammifères également, reçoit également des projections des noyaux non-intralaminaires tels que le noyau médiodorsal (MD), le pulvinar, le noyau postérieur latéral et médian et les régions motrices ventro-antérieures et ventro-latérales (VA/VL) (Smith and Parent 1986; Groenewegen and Berendse 1994; Smith et al. 2004; Alloway et al. 2014). Ces projections thalamo-striatales présentent également une topographie fonctionnelle qui correspond à l'organisation fonctionnelle du striatum (Parent et al. 1983; Voorn et al. 2004; Smith et al. 2014). La région VL projette préférentiellement vers le putamen, alors que les projections de la division magnocellulaire de la VA innervent le noyau caudé (McFarland and Haber 2001).

4.4. Afférences nigro-striatales

La voie nigro-striatale comprend les axones connectant le striatum avec les neurones dopaminergiques de la Substance Noire *pars compacta* (SNpc) et quelques îlots dopaminergiques de la Substance Noire *pars reticulata* (SNpr). De manière intéressante, l'innervation dopaminergique s'établit plus tôt durant le développement que les innervations corticales et thalamiques. La fonction de cette voie nigro-striatale est essentiellement d'assurer un rôle de modulateur du système striatal ; son dysfonctionnement peut engendrer des maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson.

En 2009, Matsuda et collaborateurs ont été capables de visualiser chez le Rat, en utilisant un vecteur viral exprimant la GFP-membranaire, l'arborisation axonale des neurones dopaminergiques nigro-striataux. Ils ont ainsi montré qu'un neurone de la SNpc innerve 3% (~75000 MSNs) de tout le volume néostriatal, ce qui correspond à environ 75 000 MSNs (Matsuda et al, 2009) (cf Fig.28.). De plus, la population neuronale de la SNpc est estimée à 3500-7200 neurones ce qui fait qu'un seul MSN reçoit des afférences de près de 100 à 200 neurones dopaminergiques (Oorschot 1996; Matsuda et al. 2009). La fonction de ce haut degré de chevauchement est encore inconnue, mais un chevauchement aussi large pourrait garantir une marge de sécurité lors de dégénérescence neuronale, comme c'est le cas dans certaines pathologies comme la maladie de Parkinson. Concernant la distribution patch/matrice, il semble que le tiers dorsal de la SNpc privilégie la matrice alors que le tiers ventral projette plutôt dans les striosomes, même si les deux sous-régions de la SNpc innervent les deux compartiments (Matsuda et al. 2009). Ces résultats sont en accord avec les données préliminaires de Gerfen et ses collègues qui montrent qu'il est possible de distinguer une partie dorsale de la SNpc calbindine-positive, projetant sur la matrice striatale, d'une partie ventrale de la SNpc et d'amas de neurones dans la partie calbindine-négative de la SNpr, qui projettent majoritairement sur les patches (Gerfen et al., 1987).

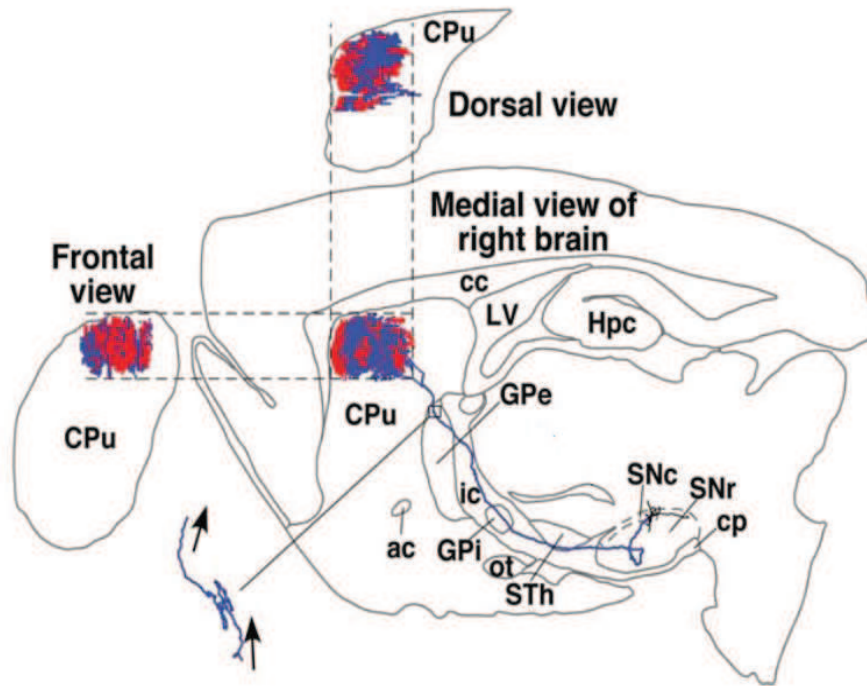


Figure 28. Capacité d'innervation d'un seul neurone dopaminergique de la substance noire pars compacta. Matsuda et collaborateurs ont montré qu'un seul neurone de la SNpc innerve près de 3% (~75000) de tout le volume du néostriatum. La population de neurones dopaminergiques dans le SNpc est estimée à 3500-7200 neurones ce qui garantit pour le néostriatum une innervation de chaque MSN par 100 à 200 neurones dopaminergiques. Les lignes rouges et bleues dans le striatum indiquent les fibres axonales localisées dans les patches et la matrice, respectivement. D'après Matsuda et al. 2009.

Les neurones dopaminergiques nigro-striataux projettent à la fois sur les neurones D1 et D2 de la matrice et des patches. Le blocage des afférences dopaminergiques provoque un dysfonctionnement des voies directes et indirectes. La 6-hydroxydopamine (6-OHDA) est un composé organique présent naturellement dans l'urine humaine. Elle peut être utilisée comme neurotoxine pour tuer sélectivement les neurones dopaminergiques et noradrénergiques. Son administration peut être couplée avec un inhibiteur sélectif de la noradrénaline (telle que la désipramine) afin de tuer sélectivement les neurones dopaminergiques. De nombreuses études ont montré une augmentation du peptide enképhaline et des niveaux correspondant de mRNA dans le striatum, ainsi qu'une baisse de la substance P, aux niveaux

protéique et ARN, en réponse à une telle lésion (Bannon et al. 1986; Gerfen et al. 1990; Sivam and Cox 2006).

L'utilisation d'agonistes des récepteurs dopaminergiques, ou de psychostimulants comme les amphétamines qui augmentent l'action de la dopamine, résulte en une augmentation des niveaux de la substance P et de la dynorphine au niveau protéique et transcriptionnel dans le striatum (Gerfen et al. 1991).

Sivam et Cox en 2006 ont utilisé des agonistes spécifiques des neurones D1 et D2 après traitement à la 6-OHDA chez le rat, et ont montré que seul l'agoniste D1 est capable d'inverser les changements des niveaux d'enképhaline et de substance P dus à la lésion, suggérant un rôle clé des neurones D1 dans le développement postnatal des systèmes enképhaline et substance P dans le striatum (Sivam and Cox 2006). Ensemble, ces données pharmacologiques et lésionnelles suggèrent que la dopamine module de manière opposée les neurones des voies striato-pallidales et striato-nigrales.

4.5. Autres afférences du néostriatum

4.5.1. L'amygdale

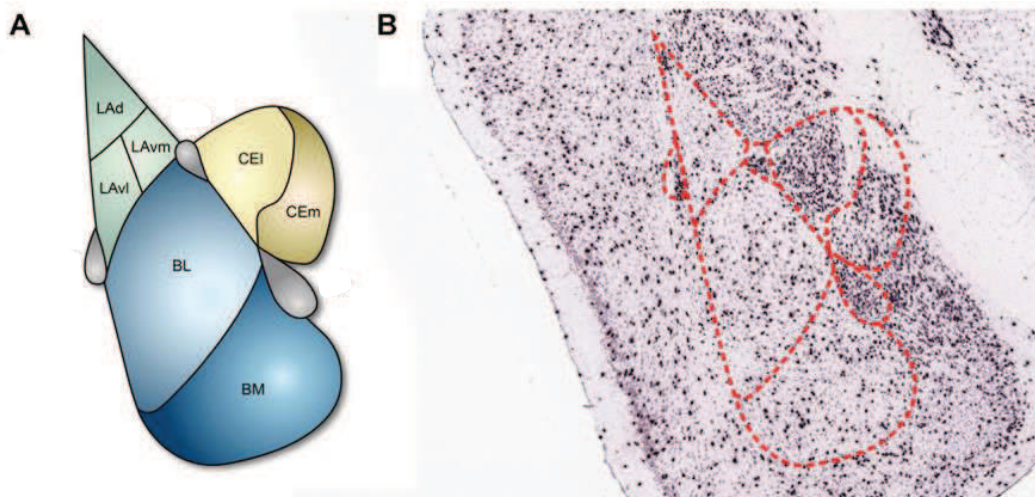


Figure 29. Anatomie de l'amygdale. Abréviations : LA, amygdale latérale; BL, noyau basolatéral; BM, noyau basomédian; CEI, partie latérale de l'amygdale centrale; CEm, partie médiane de l'amygdale centrale. D'après Lee et al., 2013.

Il a été montré que l'amygdale, et plus particulièrement la BLA joue un rôle dans l'apprentissage dirigé vers un but, notamment en codant la valeur et l'émotion

associées/attribuées à une tâche de conditionnement opérant (Balleine et al. 2003; Ostlund and Balleine 2008; Wassum et al. 2009). Une étude a également fait le lien entre amygdale et habitude en montrant que la lésion du noyau central de l'amygdale (CeN) empêche l'apprentissage d'un automatisme (Lingawi and Balleine 2012). Concernant les connexions sous-jacentes, les afférences provenant de l'amygdale se font majoritairement sur le striatum ventral. Kelley et collaborateurs ont montré que c'est principalement l'amygdale basolatérale (BLA) qui projette sur le striatum et, dans une moindre mesure, l'amygdale médiane (BMA), et que les projections au striatum dorsal évitent le DLS et sont limitées à la partie ventrale du DMS (Kelley et al. 1982). En utilisant un traceur rétrograde, à savoir le Fluoro-gold, Hart et collègues ont montré que la BLA, et plus particulièrement la région de la cloison médiane de la BLA antérieure, projette directement sur le DMS postérieur (Hart et al. 2014) (cf Fig.30.). En conclusion, les afférences de l'amygdale sont organisées de manière topographiques : la partie caudale du complexe de l'amygdale basale projette médialement et la partie rostrale projette plus latéralement, sachant que le DLS n'est que très sommairement innervé (Voorn et al. 2004).

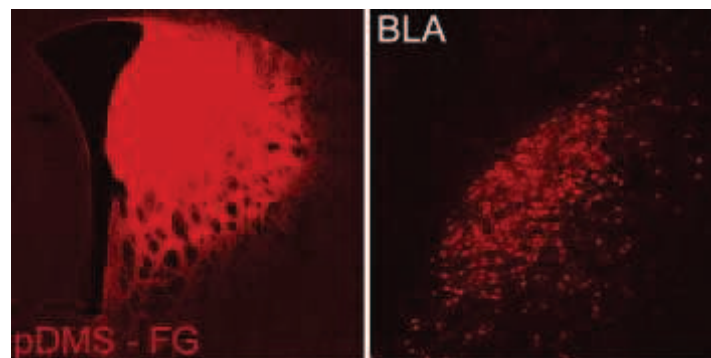


Figure 30. L'injection d'un traceur Fluoro-gold rétrograde dans le DMS postérieur du rat montre un marquage de la région de la cloison médiane de la BLA antérieure. D'après Hart et al., 2014.

4.5.2. Feedback du globus pallidus et du noyau subthalamique

En plus de ces afférences nigro-striatales, on peut également mentionner les neurones qui exercent un feedback du globus pallidus externe (GPe = globus pallidus latéral (LGP) et du noyau subthalamique. Le GPe fournit un input GABAergique et le noyau sub-thalamique un input glutamatergique au néostriatum.

Chez le rat, près d'un tiers des neurones du globus pallidus projettent sur le néostriatum et visent principalement des interneurons GABAergiques parvalbumine- et NOS-positifs (Bevan et al. 1998). Un deuxième type de neurone GABAergique du GPe, appelé neurone archipallidal, projette exclusivement sur le striatum et innerve à la fois les MSNs de la voie directe et indirecte, ainsi que les interneurons (Mallet et al. 2012).

Enfin, le striatum reçoit également une large afférence cholinergique du noyau pédunculo-pontin (PPN) et du tegmentum latéro-dorsal (LDT) ; de manière intéressante, les afférences du noyau pédunculo-pontin semblent cibler spécifiquement la matrice (Dautan et al. 2014).

En conclusion, toutes ces afférences néostriatales montrent une diversité de fonctions du striatum dans un rôle à la fois moteur à travers des connexions cortico-striatales et thalamostriatales, modulées par les afférences dopaminergiques, mais aussi dans des fonctions plus cognitives à travers des connexions avec le cortex orbitofrontal et prélimbique, ainsi que les noyaux Cm/Pf du thalamus et les afférences cholinergiques du PPN et du LDT.

4.6. Connectivité du néostriatum : connexions intrinsèques

Au milieu des afférences et efférences striatales, on distingue également une connectivité intrinsèque du striatum. En terme de connectivité respective, Taverna et collaborateurs ont été capables de montrer, à partir de souris transgéniques exprimant de la GFP sous le contrôle du promoteur D1 ou D2, que les MSNs exprimant D1 contactent presque exclusivement (à 94%) d'autres MSNs D1, alors que les MSNs exprimant D2 sont connectés à la fois aux MSNs exprimant D1 et à ceux exprimant D2 (à 27%) (Taverna et al. 2008).

Concernant la compartimentation patch/matrice on sait que les MSNs sont équitablement répartis au sein de ces 2 compartiments. De manière intéressante, la distribution des dendrites ou de l'axone d'un MSN est réduite à son compartiment d'appartenance. En clair, un neurone qui appartient à un patch garde ses dendrites et ses collatéraux axonaux dans le patch et n'a aucun contact avec des neurones de la matrice. Ainsi, un input qui viserait un neurone du patch n'impacterait que des

neurones du patch. Il est également intéressant de noter qu'un MSN reçoit peu de synapses corticales en même temps, mais qu'un neurone cortical impacte plusieurs MSNs. Ce qui veut dire que le signal est généralement variable d'un MSN à l'autre, ce qui garantit une entrée corticale diffuse au sein du striatum.

4.7. Connectivité du néostriatum : efférences

4.7.1. Efférences principales

Les efférences principales du striatum se font vers le pallidum (Globus pallidus externe et interne) et le tronc cérébral (noyau sub-thalamique et substance noire). Concernant son rôle dans les mouvements volontaires, le striatum ne contacte pas directement les motoneurones de la moelle épinière, mais les neurones moteurs du cortex et du tronc cérébral. Les neurones de projection de la voie directe fournissent des inputs inhibiteurs directs au segment interne du globus pallidus (GPi) ainsi qu'à la substance noire *pars reticulata*. Ceux de la voie indirecte ciblent le segment externe du globus pallidus (GPe), où ils forment des synapses inhibitrices. Les neurones GABAergiques du GPe projettent en retour à la fois sur le noyau sub-thalamique (STN) et sur le GPi pour y former des synapses inhibitrices également. De cette manière, la voie indirecte peut moduler l'action désinhibitrice de la voie directe (cf Fig.31.). On constate une dichotomie dans la nature des projections des neurones de la matrice et des patches. Les neurones de la matrice projettent plus sur les principaux noyaux de sortie (pallidum, substance noire), alors que les patches contactent majoritairement les cellules dopaminergiques du mésencéphale (Gerfen 1985; Gerfen and Young 1988; Fujiyama et al. 2011). De plus, les neurones des patches sont connus pour envoyer plutôt leurs axones sélectivement à la SNpc (Gerfen, 1985), alors que ceux de la matrice projettent directement ou indirectement à la SNpr et au GPi (Alexander et al. 1990). Le striatum humain est composé d'environ 100 millions de neurones, dont 75% de MSNs. Un des principaux noyaux de sortie, le globus pallidus, contient 700 000 neurones ce qui veut dire qu'un neurone pallidal est innervé par plus de 100 MSNs. Les efférences du globus pallidus sont exclusivement des neurones GABAergiques qui sont toniquement actifs jusqu'à ce qu'ils soient inactivés par le néostriatum. Dans le striatum dorsal, les MSNs de la matrice envoient des projections synaptiques directement sur le globus

pallidus, et environ la moitié de ces terminaisons font synapse au niveau de la SNpr (Kawaguchi et al. 1990).

Ce modèle d'innervation diffère chez le singe et le chat où les projections striatales vers le pallidum et la substance noire ne sont plus originaires du compartiment striatal dans sa globalité, mais semblent être issues de groupes de neurones striataux indépendants (Beckstead and Cruz 1986; Selemon and Goldman-Rakic 1990). Concernant la voie directe, il est intéressant de noter que les neurones de projection de la voie directe émettent des collatérales (GABAergiques) dans le GPi et le GPe (Kawaguchi et al, 1990).

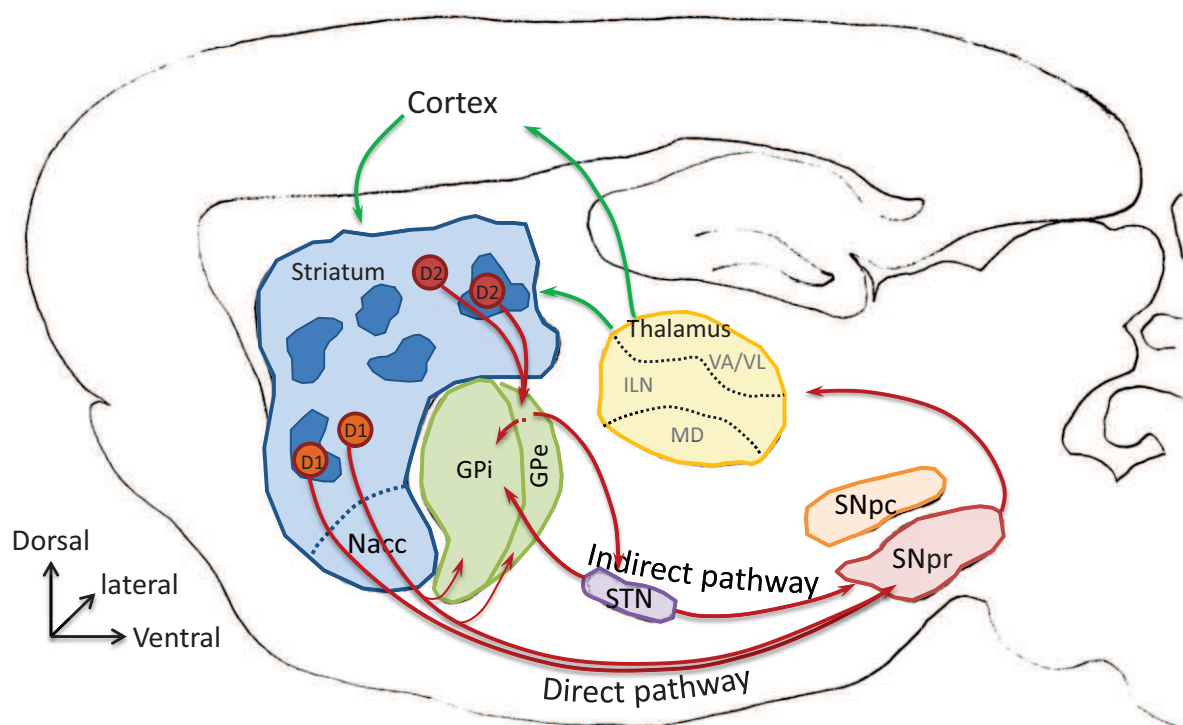


Figure 31. Principales voies de sorties du striatum chez le rat. Les neurones de la voie directe, D1-positifs, contactent directement (et émettent des collatérales dans le globus pallidus interne) les neurones de la substance noire pars reticulata, qu'ils soient dans les patches ou dans la matrice. Les neurones de la voie indirecte (D2-positifs) projettent d'abord sur le globus pallidus externe, qui projette sur le noyau sub-thalamique, qui à son tour projette sur la substance noire pars reticulata. Cette dernière projette sur divers noyaux du thalamus qui projettent soit sur le cortex soit en retour sur le striatum. Les flèches vertes représentent les connexions glutamatergiques, les rouges les connexions GABAergiques. Abréviations : ILN noyau intralaminaire, MD noyau médio-dorsal, GPi globus pallidus interne, GPe

globus pallidus externe, VA/VL noyaux ventro-antérieur/ventro-latéral, Nacc noyau accumbens, STN noyau sub-thalamique, SNpc substantia nigra pars compacta, SNpr substantia nigra pars reticulata.

4.7.2. Efférences des sous-régions médianes/latérales du striatum dorsal

L'organisation générale de ces efférences est détaillée dans la revue de Gerfen, 2004. Dans cette revue, Gerfen souligne la maintenance d'une organisation topographique des projections cortico-striales et striato-striales, mais énonce que les bords de ces régions ne sont pas délimités avec précision (Gerfen, 2004). En 2012, Liljeholm et O'Doherty apportent de nouvelles informations au sujet de l'organisation des efférences DMS/DLS. Ils suggèrent que le DMS projette sur la partie dorso-médiane de la SNpr, le GPi dorso-médian et sur les VA/DM du thalamus, alors que le DLS projetterait plus densément sur la partie ventrale de la SNpr, le GPi ventro-latéral et le VL du thalamus (revue par (Liljeholm and O'Doherty 2012)). Chez l'humain, Draganski et collaborateurs ont publié des données concordantes et ont montré que le noyau caudé projette majoritairement sur le pallidum dorso-médian, alors que le putamen est plutôt connecté avec le pallidum ventro-latéral (Draganski et al. 2008).

4.7.3. Expression différentielle des neuropeptides en fonction des voies d'efférence

Les MSNs de la voie directe et indirecte ont des propriétés électro-physiologiques et morphologiques proches, mais leurs propriétés neurochimiques sont différentes. Il semble que des peptides exprimés au sein des projections striato-pallidales montrent des variations régionales : l'enképhaline est plus densément exprimée dans les terminaisons du pallidum dorsal, alors que la substance P l'est plus dans le pallidum ventral, le noyau entopédonculaire (un petit amas de neurones situés chez le Rat dans la partie ventrale de la capsule interne sous le globus pallidus) et la SNpr (Haber and Nauta 1983; Alheid and Heimer 1988). Il semble que ces deux dernières structures (noyau entopédonculaire et SNpr) ne reçoivent pas d'afférences enképhalinergiques comparables chez le Rat. Des études complémentaires montrent une distribution dense de la substance P et de la pré-pro-dynorphine dans la SNpr et la SNpc, respectivement (Lee et al. 1997). Cette innervation préférentielle du

neuropile dopaminergique par les MSNs des patches chez le Rat suggère que les patches contribueraient à la production d'un signal dopaminergique par les neurones de la SNpc (Schultz 1998; Doya 2000). Cependant ce point est discuté, notamment avec la parution d'une étude chez les singes qui est en contradiction avec cette idée de compartimentation (Lévesque and Parent 2005).

Enfin, les neurones inhibiteurs de la SNpr envoient leurs axones au thalamus (noyau médio-dorsal, noyau intralaminaire, noyaux VA/VL) qui projette sur les aires corticales, bouclant ainsi la boucle. On peut ainsi distinguer plusieurs boucles cortico-striato-thalamo-corticales en fonction des régions qui composent la boucle (reviewé par (Grahn et al. 2009)).

4.8. L'hippocampe

4.8.1. Généralités

De la même manière que le striatum, l'hippocampe représente un carrefour de l'information, en plus d'être une porte d'entrée de tout souvenir explicite (mémoire épisodique, sémantique, mémoire spatiale) s'inscrivant dans le cerveau. Il appartient au système limbique et se situe dans le lobe temporal médian chez l'Homme. Comme pour le striatum, c'est une structure paire, en étroite relation avec le cortex. L'hippocampe, mais on parlera plutôt de formation hippocampique, est composé de 3 sous-structures : la **corne d'Ammon** (CA1, CA2, CA3), le **gyrus denté** et le **subiculum**. Il est souvent simplifié par une boucle tri-synaptique. Chez le Rat, on distingue une partie dorsale et ventrale (supérieure et inférieure chez les primates). Ces parties présentent une organisation similaire, mais une connectivité différente. Ici nous nous intéresserons exclusivement à la connectivité de l'hippocampe dorsal chez le rat.

L'hippocampe dorsal reçoit principalement ses afférences du **cortex entorhinal**, de la **fimbria** et du **fornix**, de l'**aire du septum médian**, de différents sites du **tronc cérébral** et du **cerveau antérieur** et de l'**hippocampe contralatéral** via le corps calleux. Au niveau des sous-régions, CA1, CA3 et le subiculum reçoivent des afférences sub-corticales du septum et des afférences dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale, mais aussi de la substance noire pars compacta (Scatton et al.

1980 ; Verney et al., 1985 ; Gasbarri et al., 1994) ainsi que des afférences du noyau reuniens (exclusivement CA1) et encore plus ventralement de l'amygdale. Le gyrus denté reçoit également des projections du septum, mais aussi de l'hypothalamus, des corps mamillaires et des noyaux du tronc cérébral comme le noyau du raphé et le locus coeruleus.

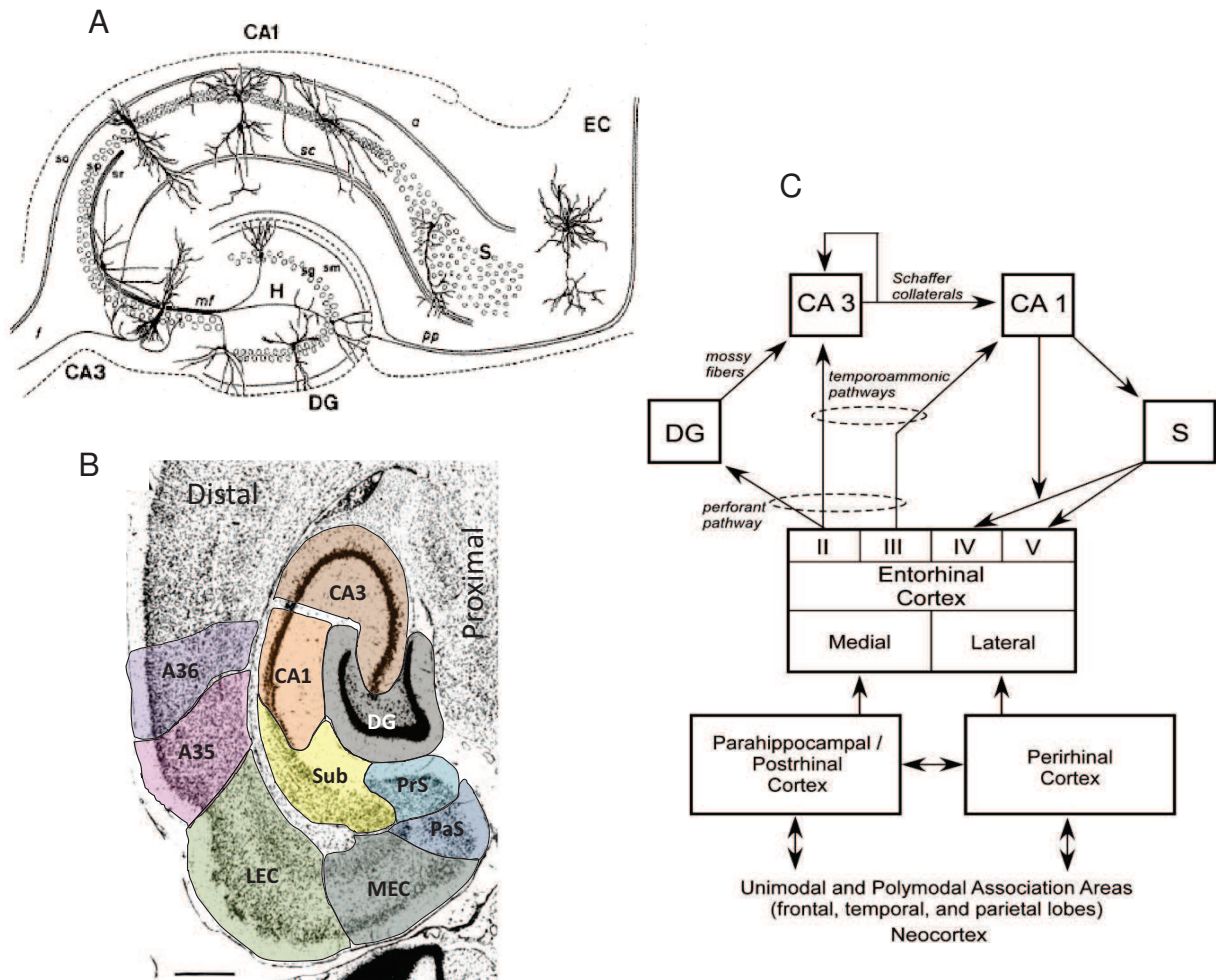


Figure 32. Anatomie fonctionnelle de l'hippocampe dorsal. A) Structure interne de l'hippocampe illustrant, entre autres, la boucle tri-synaptique. B) Coupe horizontale de l'hippocampe et de la région para-hippocampique du rat. C) Connectivité de la boucle tri-synaptique. CA2 reçoit des afférences de la couche II et III du cortex entorhinal médian et des inputs réciproques de CA3, et émet des projections vers CA1 et dans la couche II du MEC (Witter et al. 2014). CA : corne d'Ammon, DG : gyrus denté, EC : cortex entorhinal, H : hile, LEC : cortex entorhinal latéral, MEC : cortex entorhinal médian, mf : fibres moussues, PaS : parasubiculum, PrS : présubiculum, pp : voie perforante : S : subiculum, sc : collatérales de Schaffer,

sg : stratum granulosum, sm : stratum moleculare, so : stratum oriens, sp : stratum pyramidale. A35 & A36 Aires de Brodmann pour le cortex perirhinal.

4.8.2. Connectivité avec d'autres structures para-hippocampiques

4.8.3. Le cortex entorhinal

Le cortex entorhinal reçoit des informations de différentes régions corticales comme le cortex préfrontal, le présubiculum, les aires pariétales, l'amygdale ainsi que le cortex associatif, les cortex visuels, auditifs et somatiques. Il est le point de convergence d'une multitude d'informations sensorielles provenant de différentes aires associatives du néocortex et pourrait traiter différentes formes d'informations en fonction de la région. Classiquement, il est accepté que le cortex entorhinal médian traiterait les informations visuo-spatiales, alors que le cortex entorhinal latéral traiterait les informations plutôt non-visuelles (olfactives et émotionnelles), même si ce point de vue pourrait nécessiter une révision (Knierim et al. 2014). Par ailleurs, le cortex entorhinal fournit près de la totalité des afférences corticales à l'hippocampe à travers la voie perforante (Ramón y Cajal, 1893), ou faisceau perforant, à l'exception de certaines parties du pre- et parasubiculum au gyrus denté (Köhler 1985; Witter et al. 1988), du cortex postrhinal à CA1 (Naber, Witter, et al. 2001), et du cortex perirhinal à CA1 (Naber et al. 1999). Chez le Rat, on distingue deux voies originaires du cortex entorhinal latéral et médian. La majorité des projections du cortex entorhinal vers l'hippocampe dorsal vient de la partie dorso-médiane du cortex entorhinal (Witter et al. 1989; Dolorfo and Amaral 1998). Ces projections du cortex entorhinal proviennent majoritairement de cellules de la couche II, traversent le subiculum et contactent soit directement la corne d'Ammon, soit le gyrus denté. Mais les neurones de la couche III projettent également sur l'hippocampe (CA1/Subiculum) et l'ensemble des innervations de l'hippocampe en provenance du cortex entorhinal est résumé dans la figure X. Dans le gyrus denté, la cellule granulaire est contactée par des cellules à des niveaux différents de son arborisation dendritique selon l'origine des afférences, ce qui permet à la cellule d'évaluer la provenance du signal en fonction de la région de l'arborisation contactée. Par exemple, les cellules étoilées du cortex entorhinal contactent les cellules granulaires du gyrus denté au niveau distal des dendrites apicales, alors que les fibres

commissurales, c'est-à-dire les différentes connexions entre l'hippocampe gauche et l'hippocampe droit, innervent les dendrites proximales (Blackstad 1958; Buhl and Dann 1991; Deller et al. 1996).

En ce qui concerne les efférences de la formation hippocampique vers le cortex entorhinal, le signal de sortie provient de CA1 et du subiculum essentiellement (Naber et al. 2001), qui projettent dans les couches profondes (V et VI) du cortex entorhinal ; à son tour, celui-ci contacte différentes aires associatives du néocortex telles que le cortex préfrontal et orbitofrontal.

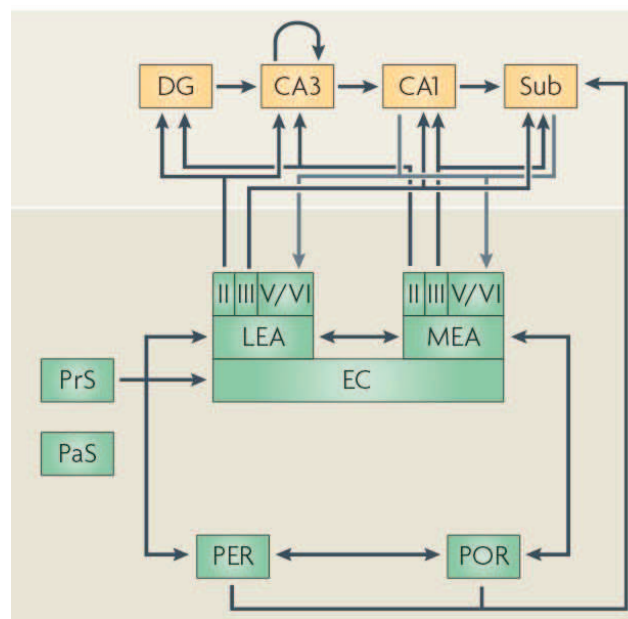


Figure 33. Innervation du circuit hippocampique par le cortex entorhinal et les afférences parahippocampiques. Le cortex entorhinal représente la source d'afférences la plus importante vers la formation hippocampique (HF). Dans le circuit parahippocampique (PHR), le cortex perirhinal (PER) projette sur le cortex entorhinal latéral (LEA), alors que le cortex postrhinal (POR) projette sur le cortex entorhinal médian (MEA). Tous les deux projettent également sur le subiculum et vraisemblablement aussi sur CA1. Le cortex entorhinal reçoit également des projections du présubiculum (PrS). Toutes ces informations sont intégrées par le cortex entorhinal (EC) et communiquées aux différentes sous-régions de l'hippocampe par la voie perforante. De manière plus précise, la couche II de l'EC projette sur le DG et CA3, alors que la couche III projette sur CA1 et le subiculum. En retour, CA1 et le subiculum projettent dans les couches profondes (V-VI) du cortex entorhinal.

4.9. Connectivité avec des régions extra-hippocampiques

4.9.1. La fimbria et le fornix

La fimbria est un faisceau d'axones myélinisés situé le long de la formation hippocampique et qui se poursuit par le fornix. C'est le conduit principal des afférences et efférences subcorticales (Powell et al, 1957). Les fibres de la fimbria sont organisées de manière topographique (Wyss et al. 1980). Les neurones pyramidaux de l'hippocampe envoient leurs axones à travers ce faisceau vers d'autres structures télencéphaliques et diencephaliques telles que l'aire pré-optique, le noyau accumbens et le tronc cérébral. Le subiculum utilise également ce faisceau pour contacter les corps mamillaires et se trouve ainsi au départ d'un circuit décrit par Papez (1937). Ce circuit comprend des structures comme le noyau antérieur du thalamus, le gyrus cingulaire et enfin le cortex entorhinal, qui contacte en retour l'hippocampe. Cette boucle anatomique joue un rôle important dans les émotions et la mémoire (Jankowski et al. 2013; Vann 2013).

Il est intéressant de noter que les deux hippocampes peuvent s'envoyer de l'information à travers la commissure hippocampique. Ces afférences sont homotopiques dans le sens où la région CA1 antérieure projette sur la région CA1 antérieure, CA3 sur CA3...

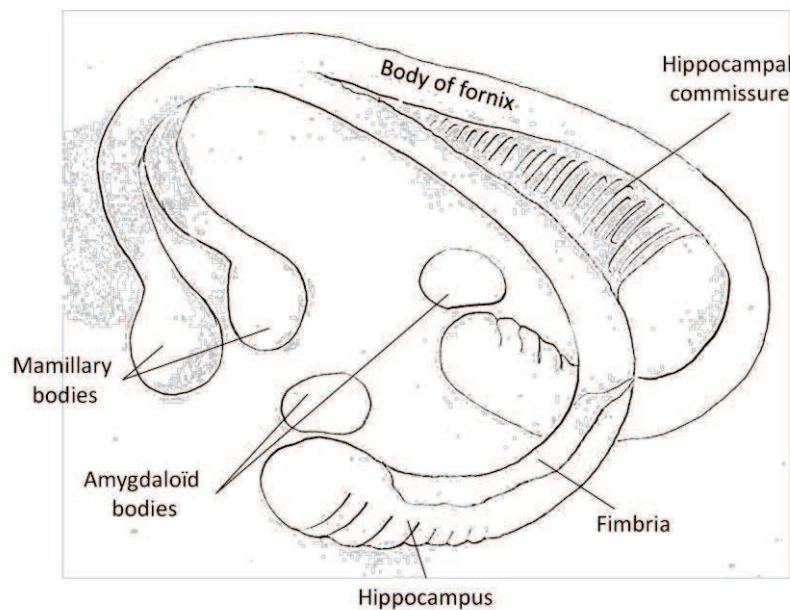


Figure 34. Représentation anatomique du fornix humain.

4.9.2. Le septum médian

Les projections du septum sont originaires du noyau du septum **médian** et contactent l'hippocampe à travers la fimbria, le fornix dorsal et une route ventrale à travers l'amygdale principalement (Nyakas et al. 1987). 50 à 75% des neurones du septum médian sont cholinergiques et représentent une grosse proportion des afférences du septum au gyrus denté (Lübke et al. 1997). Le septum représente également l'afférence subcorticale principale pour CA3. L'hippocampe reçoit des synapses GABAergiques et cholinergiques du septum, qui contactent des neurones pyramidaux et des interneurons GABAergiques des stratum oriens et radiatum, de la corne d'Ammon et du gyrus denté exprimant la parvalbulmine, la calbindine, la calrétinine, la somatostatine et la cholecystokinine (Freund and Buzsáki 1996). Les projections GABAergiques et cholinergiques ne contactent pas les mêmes types de neurones. Les neurones GABAergiques synapsent préférentiellement avec des interneurons et d'autres neurones GABAergiques non pyramidaux, comme les cellules en panier du gyrus denté. Les projections cholinergiques contactent majoritairement des cellules granulaires du DG. Seulement 5 à 10% des synapses cholinergiques le sont avec des interneurons (Amaral et al. 2007).

En retour, CA3 projette massivement sur le septum **latéral** via la fimbria et le fornix. Cette projection dans le septum se fait de manière bilatérale, ce qui veut dire que certaines projections de CA3 traversent la commissure hippocampique pour aller innervier la région homologue controlatérale. A nouveau ces projections sont organisées de manière topographique. CA1 projette également dans le septum latéral, mais cette projection est essentiellement d'ordre ipsilatérale (hippocampus book).

CA1 projette sur une multitude d'autres structures corticales et subcorticales, d'une manière topographique : CA1 dorsal projette vers le noyau accumbens et le cortex rétrosplénial, alors que CA1 ventral et le subiculum projettent vers les cortex pré-limbiques et infra-limbiques (Jay and Witter 1991). Le cortex préfrontal ne projette pas en retour sur l'hippocampe, du moins pas directement, mais passe notamment par le noyau reuniens et le cortex entorhinal.

4.9.3. Le noyau reuniens

Ce noyau non-spécifique du thalamus est localisé au niveau de la ligne médiane du thalamus. Il projette de manière assez dense sur la stratum lacunosum-moleculare de CA1, où les afférences de CA1 se superposent avec celles du cortex entorhinal. Le noyau reuniens projette sur CA1 à travers la capsule interne. Pour une revue sur le reuniens, voir Cassel et al., 2013.

4.9.4. Le tronc cérébral

Les afférences du tronc cérébral proviennent de différentes aires : Le **locus coeruleus** influence de manière inhibitrice les zones de la stratum lacunosum moleculare des régions CA1, CA3 et du gyrus denté, qu'il contacte via le cortex retrosplénial et la fimbria (Powell et al. 1957). Ces projections noradrénergiques ne semblent pas avoir de cible cellulaire préférentielle, mais sont particulièrement denses dans les aires qui reçoivent des afférences de fibres moussues. La **substance noire**, dopaminergique, envoie via l'aire tegmentale ventrale des projections diffuses et mineures, et enfin le noyau médian et dorsal du **Raphé**, sérotoninergique, exerce une action inhibitrice sur les cellules pyramidales des régions CA1 et CA3, et du gyrus denté, qu'il contacte via la fimbria. Les cibles des fibres sérotoninergiques sont très souvent des cellules pyramidales en panier qui sont des interneurons GABAergiques. Ces données sont résumées dans la fig.35.

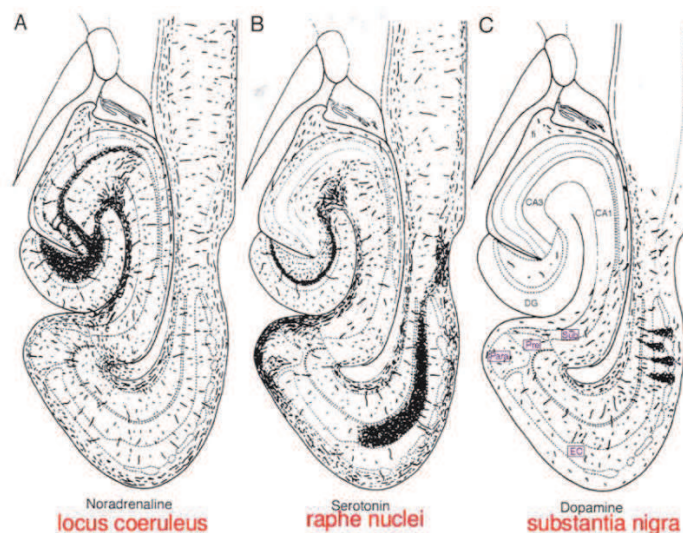


Figure 35. Coupes horizontales d'hippocampe de Rat montrant les projections neuromodulatrices vers l'hippocampe. A) Le locus coeruleus inhibe la stratum moleculare de CA1, CA3 et DG via le cortex rétrosplénial et la fimbria. B) Le noyau

médian et dorsal du raphé, inhibe les cellules pyramidales de CA1, CA3 du DG, ainsi que le cortex entorhinal latéral, qu'il contacte via la fimbria. C) la substance noire, envoie des projections diffuses dans les régions parahippocampiques via l'aire tegmentale ventrale. La formation hippocampique (HF) reçoit également des afférences de l'aire tegmentale ventrale (VTA) au niveau antérieur de la HF et de la substance noire pars compacta SNpc au niveau postérieur de la HF (Scatton et al. 1980; Gasbarri et al. 1994) (Données non représentées).

4.10. Hippocampe dorsal et striatum dorsal: connexions partagées

Il y a très peu, voire aucune connexion monosynaptique entre les parties dorsales de ces deux structures. La majeure partie des connexions se fait soit directement de l'hippocampe dorsal ou ventral (Voorn et al., 2004), du cortex entorhinal (McGeorge and Faull 1989; Totterdell and Meredith 1997) et du subiculum (Groenewegen et al. 1987) vers le striatum ventral (Floresco et al. 2001) et médian (Swanson and Köhler 1986; Finch et al. 1995), soit indirectement via le cortex préfrontal (Christakou et al. 2004; Belujon and Grace 2008). CA1 et le subiculum projettent dans les parties ventrales et médianes du striatum ventral, ainsi que dans le shell ventral du noyau accumbens et dans les parties adjacentes du core (Voorn et al. 2004). Concernant le cortex entorhinal, la partie médiane projette ipsilatéralement sur le noyau accumbens, bulbe olfactif et au CPu, tandis que le cortex entorhinal dorsal projette bilatéralement au striatum ventral et médian ; le cortex entorhinal ventral projette ipsilatéralement au striatum médian exclusivement (McGeorge and Faull 1989). Les projections de l'hippocampe et du cortex entorhinal vers le noyau accumbens se font de manière topographique. Par exemple : l'hippocampe dorsal projette dans le noyau accumbens latéral et l'hippocampe ventral cible la partie médiane du noyau accumbens (Voorn et al. 2004; Strange et al. 2014). Toutes ces données sont résumées dans la figure 36.

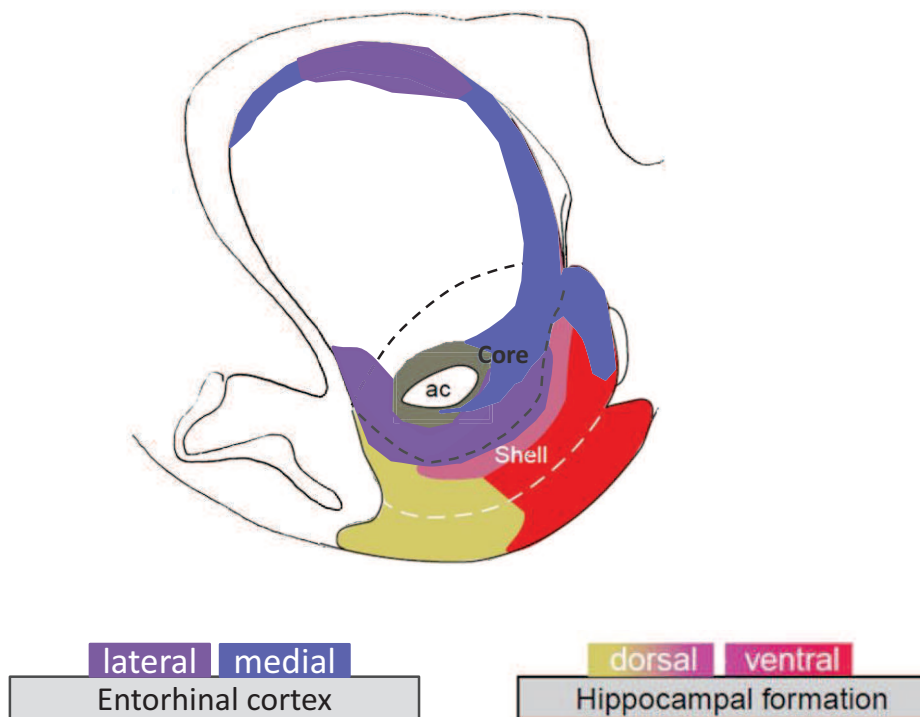


Figure 36. Projection de la formation hippocampique et du cortex entorhinal vers le striatum. Les projections de la formation hippocampique (corne d'Ammon, DG et subiculum) et du cortex entorhinal se font de manière topographique. La formation hippocampique dorsale projette médianement dans le striatum ventral et médian, tandis que la partie ventrale projette essentiellement dans le striatum ventrolatéral. Quant au cortex entorhinal, la partie latérale projette dans la partie ventrale du striatum dorsolatéral et dans la partie centrolatérale du striatum ventral. Enfin, le cortex entorhinal médian projette dans le striatum dorsomédian et majoritairement dans la partie médiane du core. Adapté de Voorn et al., 2004.

4.11. Striatum ventral

Même si ce n'est pas le sujet dans ce manuscrit, il est important de dire quelques mots à propos du **striatum ventral**. Tout comme le striatum dorso-médian, le striatum ventral pourrait jouer un rôle dans le comportement dirigé vers un but, mais plutôt dans l'aspect motivationnel d'une information et l'évaluation des conséquences d'une action pouvant être motivée par une récompense (Johnson et al., 2007; Hart et al., 2014; van der Meer et al., 2010). Cette région est souvent référencée comme « l'interface limbique-moteur » étant donné qu'elle reçoit bon nombre d'informations

des structures limbiques et connecte des régions motrices (Mogenson et al. 1980; Groenewegen et al. 1999). La lésion du striatum ventral endommage l'apprentissage dans des tâches spatiales (reviewé par Rinaldi et al., 2012).

Au niveau cellulaire, on distingue le noyau (Core) du Nacc de sa coquille (Shell) (Everitt and Robbins 2005). Alors que la proportion de MSNs exprimant à la fois D1 et D2 est de 5% dans le striatum dorsal et de 6% dans le core, elle passe à 17% dans le shell (Bertran-Gonzalez et al. 2008). On constate une dichotomie dans la nature des projections (cf Fig.36.) et la diversité cellulaire et neurochimique du core et du shell, ce qui pourrait expliquer des différences de fonction (Floresco et al., 2006; Murphy et al., 2008; Chaudhri et al., 2010; Buot and Yelnik., 2012). Plus particulièrement, le core pourrait être impliqué dans l'évaluation d'une conséquence d'un comportement dirigé vers un but, alors que le shell serait sensible aux signaux codant une récompense et intégrerait les associations stimulus-récompense (Johnson et al., 1995 ; Corbit et al., 2001; Shiflett and Balleine, 2010).

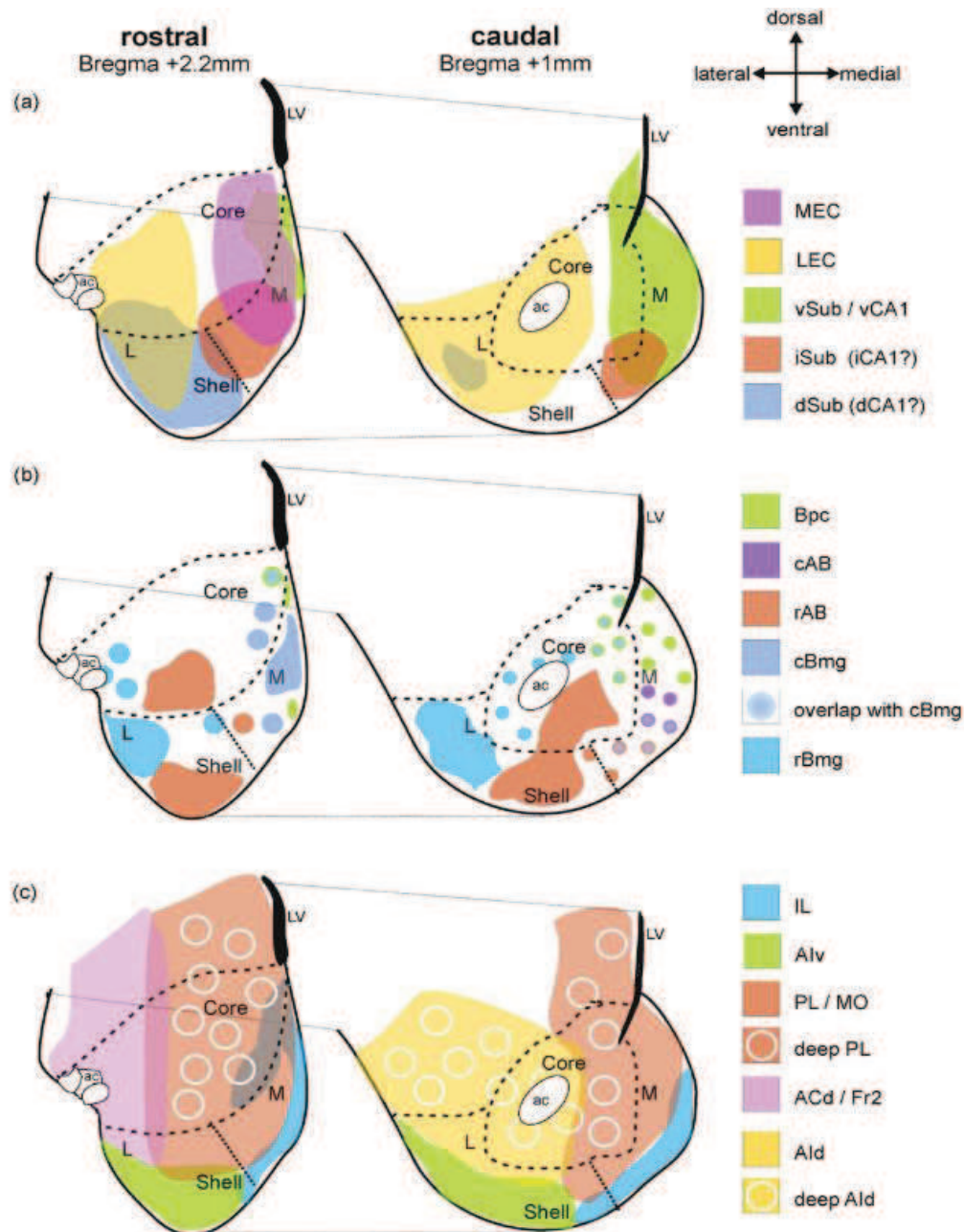


Figure 37. Représentation selon l'axe antéro-postérieur des afférences du striatum ventral provenant a) de la formation hippocampique et du cortex entorhinal, b) du complexe amygdalien basolatéral et c) du cortex préfrontal. Abréviations : MEC/LEC : cortex entorhinal médian/latéral ; v/i/dSub : subiculum ventral/intermédiaire/dorsal ; CA : corne d'ammon ; Bpc : complexe parvicellulaire basal de l'amygdale ; cAB : noyau basal accessoire caudal de l'amygdale ; rAB : noyau basal accessoire rostral de l'amygdale ; cBmg : complexe magnocellulaire basal caudal de l'amygdale ; rBmg : complexe magnocellulaire basal rostral de l'amygdale ; IL : cortex infralimbique ; Alv : cortex insulaire agranulaire ventral ; PL/MO : cortex prélimbique et optique médian ; ACd/Fr2 : cortex cingulaire dorsal antérieur/cortex préfrontal médian ; Ald : cortex insulaire agranulaire dorsal. D'après Humphries and Prescott, 2010.

Chapitre 5 : cognition spatiale et systèmes de mémoire

"Toi qui entre ici abandonne toute espérance"

Dante, la divine comédie (1472)

Chapitre 5 : cognition spatiale et systèmes de mémoire

5.1. Introduction

La mémoire spatiale est une composante ou une dimension de la mémoire épisodique. En tant que telle, elle fournit un cadre spatial à tous nos souvenirs personnels. C'est également la mémoire des routes, des lieux et du contexte spatial dans lequel l'individu évolue et doit trouver son chemin, que l'environnement soit familier ou non (Smith and Milner 1989). Elle permet à cet individu de sélectionner le chemin le plus adéquat pour se rendre d'un point A à un point B, comme de s'adapter à un imprévu lors de déplacements planifiés. Ainsi, cette mémoire va encoder, stocker et organiser toutes les composantes spatiales de l'environnement de l'individu sélectionnées au cours de l'exploration de l'environnement (Kessels et al. 2001). C'est une fonction très conservée au cours de l'évolution, qu'on retrouve de la fourmi jusqu'à l'Homme, et qui s'avère essentielle à la survie de l'espèce. Elle permet à l'animal de retrouver son nid, d'échapper à un prédateur, d'orienter sa migration, de trouver de la nourriture, d'organiser son comportement reproducteur... Il est fort à parier que pour une telle fonction on retrouve des similitudes dans l'organisation anatomique et physiologique ainsi que dans le traitement de l'information spatiale entre les espèces, en particulier chez les primates et les rongeurs, qui sont à l'heure actuelle les espèces les plus étudiées de ce point de vue. Pour étudier le fonctionnement de la mémoire spatiale, il faut évaluer la capacité de l'animal à s'orienter dans l'espace, cela grâce à une batterie de tests comportementaux qui reposent sur des paradigmes simples. Dans ce manuscrit, nous nous focaliserons essentiellement sur les tests comportementaux utilisés chez les rongeurs, préférentiellement chez le Rat.

5.2. Perception de l'espace

5.2.1. Information allothétique vs. idiothétique

La navigation spatiale regroupe l'intégralité des comportements qui permettent au quotidien de retrouver un lieu, tout en étant capable d'actualiser en temps réel sa

propre position dans l'espace en la rapportant à une intention personnelle vis-à-vis d'un but. Elle se base sur l'intégration de toutes les afférences sensorielles, qu'elles soient **externes** fournies par l'environnement et véhiculées par la vision, l'olfaction ou l'audition, ou **internes** fournies par l'individu lui-même et relevant de la proprioception. La proprioception englobe la somesthésie et la kinesthésie, qui sont l'ensemble des différentes sensations mécaniques, thermiques ou nociceptives, ainsi que celles provenant des articulations, et qui fournissent des indications sur les positions et les déplacements des différents segments corporels dans l'espace (cf fig.38.).

Les stratégies de navigation utilisent un référentiel différent et se basent ainsi soit sur les indices **externes** (allothétiques) afin d'élaborer une représentation **allocentrée**, soit sur les indices **internes** (idiothétiques) pour une représentation **égocentrée** de l'environnement spatial.

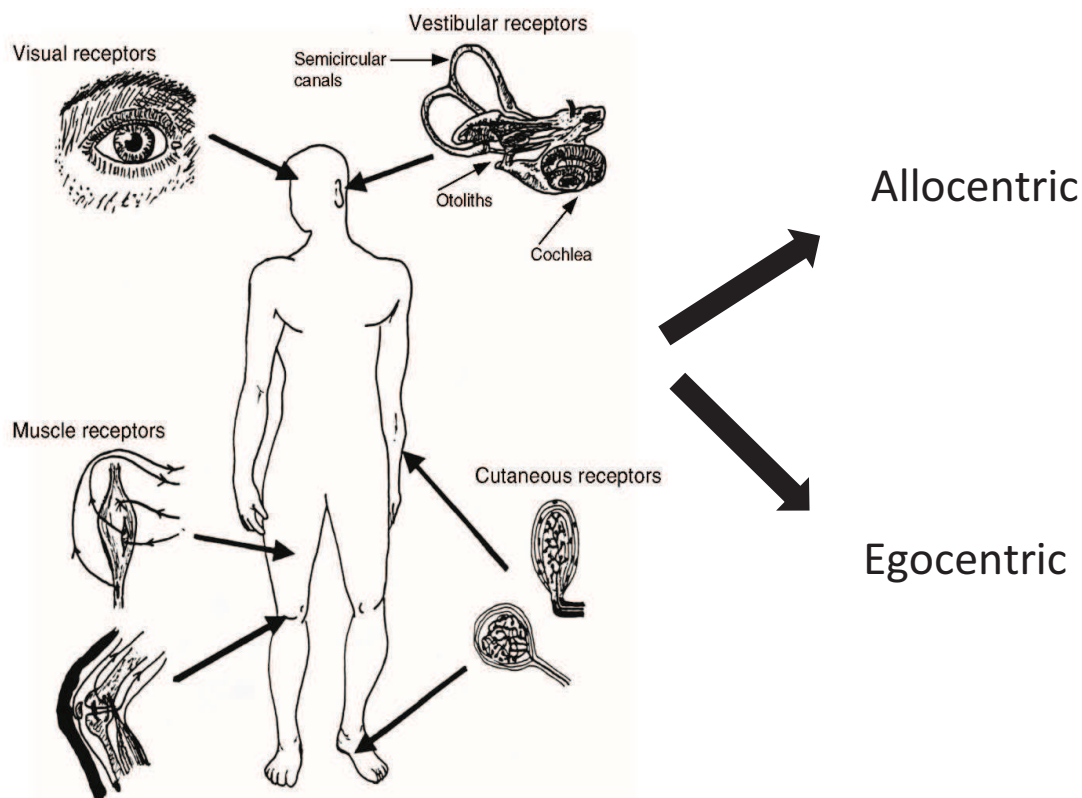


Figure 38. Illustration des afférences sensorielles externes et internes utilisées lors de la navigation spatiale. D'après Berthoz, 1997

5.2.2. Représentations mentales (cf Fig. 39.) :

La représentation allocentrée est une représentation centrée sur l'environnement incluant les relations spatiales complexes entre les indices spatiaux indépendamment de leur relation avec l'individu. Cette représentation est dépendante de la construction de cartes cognitives dans l'hippocampe. La carte cognitive permet une représentation de type « survol » de l'environnement, ainsi qu'une connaissance des directions et distances relatives entre les points de repère (O'Keefe and Burgess 1996) ; elle permet à l'individu de se déplacer avec flexibilité dans l'espace (Tolman, 1948).

Le flux d'informations fournies par l'environnement est véhiculé par les capteurs visuels, olfactifs, auditifs et tactiles. La vision semble constituer la source d'information majoritaire et principalement utilisée par le rat (Rossier and Schenk 2003). Même si l'olfaction, l'audition et le toucher apportent des informations complémentaires qui aident la navigation, elles ne semblent pas pouvoir constituer à elles seules une source d'information suffisante pour une navigation optimale (Lavenex and Schenk 1996; Rossier et al. 2000), du moins en ce qui concerne l'audition et le toucher. Une série d'expériences menée par Lavenex et Schenk montre que des rats entraînés dans l'obscurité et sur la seule base d'indices olfactifs arrivent à s'orienter correctement. Dès lors que les rats ont à nouveau accès aux indices visuels, l'olfactif est mise au second plan (Lavenex and Schenk 1996, 1998). Toutefois, il est important de garder à l'esprit que ces expériences limitent l'accès aux indices visuels mais pas aux indices tactiles, auditifs ou encore magnétiques. Ce dernier point est abordé plus en détail dans la discussion générale.

La représentation égocentrée est une représentation centrée sur l'individu et l'état, la position et les déplacements de son corps. Il s'agit d'informations inconscientes qui sont toujours disponibles même dans le noir. Elle consiste en une représentation du type « trajet » (*route following*) de l'environnement. Et dans ce cas elle dépend d'un enchainement d'actions de manière séquentielle et temporelle avec connaissance des points de repères. Ces informations proprioceptives et kinesthésiques proviennent essentiellement des systèmes vestibulaires, proprioceptifs, somato-sensoriels mais également de la vision.

La navigation spatiale telle que nous l'expérimentons au quotidien résulterait d'une combinaison des représentations allocentriques et égocentriques, l'une ou l'autre utilisée de manière privilégiée en fonction de la disponibilité des indices ainsi que de la nature de la tâche (Burgess 2006). Quoiqu'il en soit la navigation spatiale nécessite potentiellement un changement de cadre de référence et donc la conversion d'une représentation allocentrée vers une représentation égocentrée pour agir et se déplacer vers un lieu ou un but. Le cortex rétrospénial semble être capable de transformer une représentation allocentrique en représentation égocentrique (et vice versa) (Vann et al. 2009).

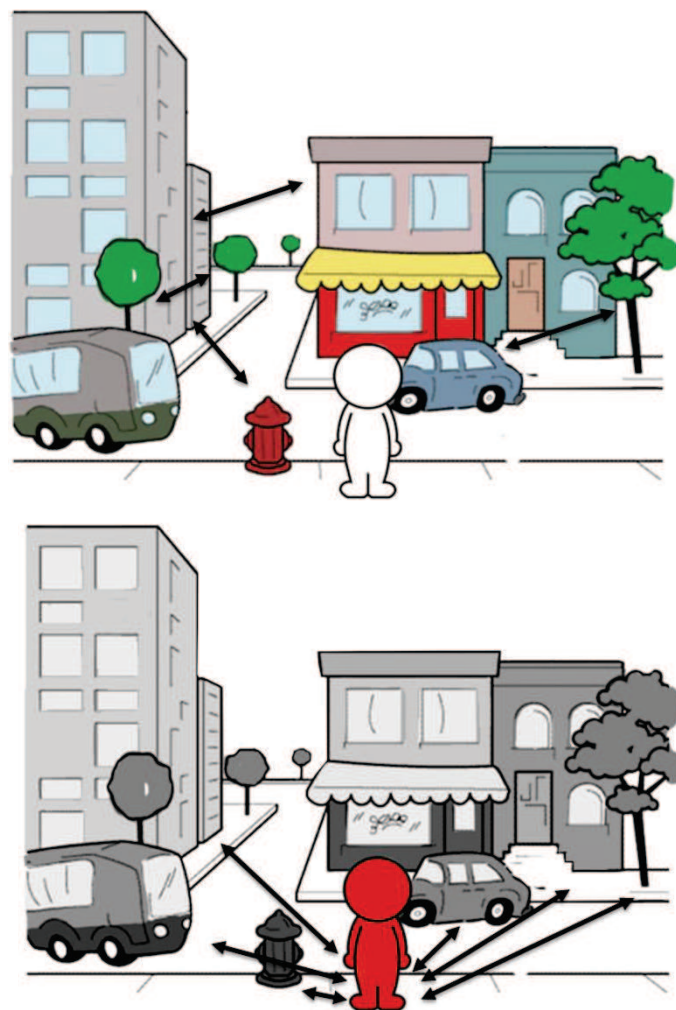


Figure 39. Représentation Allocentrée vs. Egocentrée. Lors d'un déplacement dans l'espace, deux stratégies de navigation peuvent être utilisées sur la base d'indices allothétiques et de leur relations (stratégie allocentrée) ou idiothétiques (stratégie égocentrée).

Un des principaux buts de cette thèse est de relier des fonctions cognitives (comme le repérage dans l'espace) au comportement (utilisation de stratégies allocentrée ou égocentrée). Le développement et l'utilisation de ces stratégies d'orientation peuvent être étudiés à l'aide de tests comportementaux divers. Voici une série de tests comportementaux utilisés au laboratoire qui permettent l'évaluation de la mémoire spatiale préférentiellement.

5.3. Evaluation de la mémoire spatiale chez le Rat

5.3.1. Les tests mettant en jeu une stratégie allocentrique

La piscine de Morris

La piscine de Morris est un dispositif aquatique circulaire très utilisé pour évaluer la mémoire spatiale de référence chez le rongeur. Elle a été inventée par Richard G. Morris en 1984 (Morris 1984). L'animal est placé dans le dispositif rempli d'eau fraîche, ce qui représente une situation aversive pour le rat qui va chercher une échappatoire qui consiste en une plateforme cachée sous la surface de l'eau. L'eau est généralement opacifiée avec du lait (généralement en poudre) ou un colorant blanc inoffensif de manière à ce que le rongeur ne puisse pas voir où est localisée la plateforme. Pour pouvoir localiser cette dernière, il doit intégrer et s'aider des indices spatiaux placés dans la pièce expérimentale tout autour du dispositif. La piscine est virtuellement divisée en 4 quadrants dont un contient la plateforme et est donc appelé quadrant cible. A la suite d'une période d'entraînement pendant laquelle l'animal apprend à s'orienter grâce aux indices visuels, majoritairement, on procède à un test de rétention où la force de la trace du souvenir spatial est évaluée. Pour cela, on retire la plateforme du dispositif et on mesure le temps passé par l'animal à chercher la plateforme à son ancienne localisation, c'est-à-dire dans le quadrant cible, comparativement au temps passé à explorer chacun des autres quadrants. En principe, plus le souvenir est fort, plus l'animal va persévérer dans son exploration du quadrant cible. L'avantage de ce test est qu'il permet d'élaborer des protocoles qui testent exclusivement une représentation allocentrée et permet donc d'évaluer les déficits mnésiques et les difficultés de représentation spatiale chez le Rat (Morris 1984) ; ce test est aussi adapté à la Souris. En outre, l'environnement du test réduit

les interférences liées aux odeurs et l'aspect motivationnel réside dans la volonté d'échapper à l'eau fraîche ; il ne nécessite pas de restriction alimentaire ou de privation hydrique. La nage en eau fraîche peut toutefois constituer un stress pour l'animal, surtout lors des premiers entraînements. Il existe des protocoles de test qui permettent de tester d'autres formes de mémoires que la mémoire de référence, par exemple la mémoire de travail.

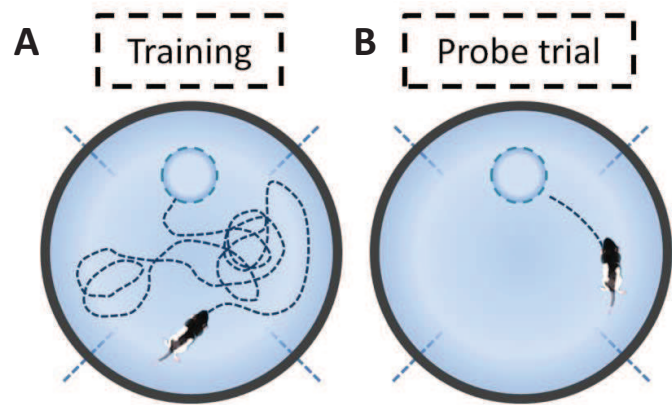
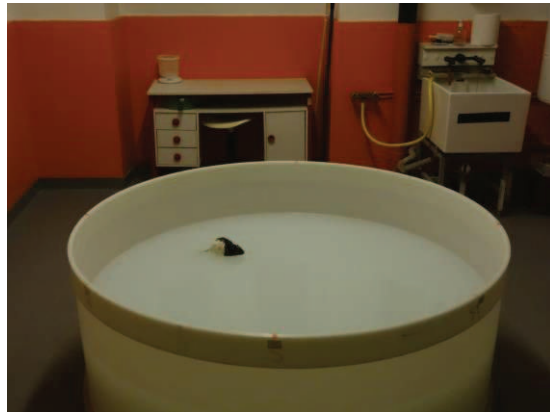


Figure 40. La piscine de Morris. A) La piscine de Morris est un dispositif utilisé originellement pour tester la mémoire spatiale de référence chez le rongeur. Typiquement, l'animal est déposé à un point de lâcher variable et le seul moyen pour lui de se soustraire en grande partie de l'eau est de localiser une plateforme cachée à un endroit précis du bassin. B) Après répétition de la tâche et sur la base des indices allothétiques, les animaux accèdent rapidement à la plateforme quel que soit leur point de lâcher.

Le labyrinthe de Barnes (Barnes 1979)

Il s'agit d'une plateforme circulaire percée de plusieurs petits trous à proximité du bord de la plateforme. La plateforme est dégagée et très éclairée ce qui constitue une situation légèrement aversive pour l'animal, qui aura tendance à préférer les coins sombres et fermés aux étendues lumineuses et ouvertes. Un de ces trous mène à la cage de l'animal par l'intermédiaire d'un tuyau en plastique. Ce tuyau est raccordé à l'un des trous de la plateforme. Pour trouver ce trou, l'animal doit utiliser les indices spatiaux situés autour du labyrinthe. Lors du test de rétention, on mesure en général le nombre de visites par trou ainsi que le temps que met l'animal pour

s'échapper. L'avantage du dispositif est que l'animal n'a pas besoin d'être placé sous un régime alimentaire ou hydrique restreint afin de générer une motivation particulière.

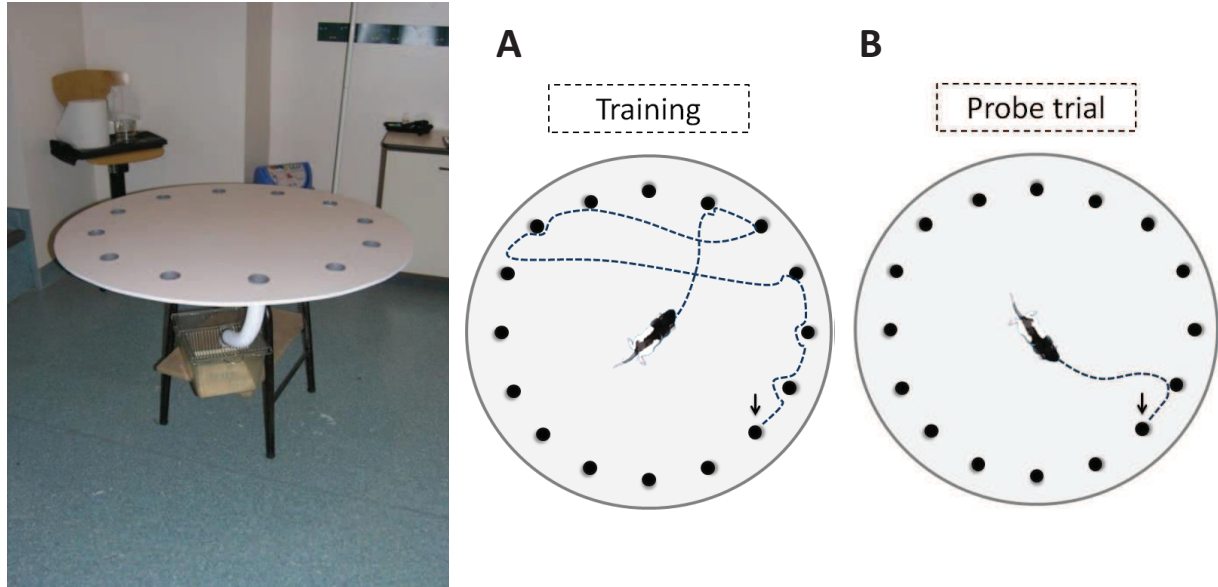


Figure 41. Le labyrinthe de Barnes. A) L'animal est placé au centre la plateforme éclairée et doit trouver le trou (indiqué par la flèche noire) relié à sa cage par un tuyau en plastique. B) Lors du test de rétention, la latence d'accès au trou menant à la cage est mesurée.

Le labyrinthe radial à 8 branches (8-arm radial maze, Olton and Samuelson, 1976)

Il s'agit d'un labyrinthe formé d'une plateforme centrale d'où rayonnent 8 bras individuels. Contrairement à la piscine de Morris, c'est un labyrinthe sec. Il a été conçu par David Olton, qui s'est inspiré du comportement de butinage des abeilles. Pour pouvoir utiliser ce test, la motivation de l'animal est éveillée par de la nourriture placée dans un ou plusieurs bras du dispositif. L'animal est placé en régime alimentaire restreint (en général, on lui aura fait perdre progressivement 15 à 20% de son poids de départ) peu de temps avant de réaliser le test. Une fois qu'il est lâché dans le dispositif, l'animal doit apprendre à visiter chaque bras et à ne le faire qu'une seule fois au cours d'un essai, car tout renforçateur consommé n'est pas remplacé avant la fin de l'essai. Chaque visite supplémentaire compte pour une erreur. L'avantage de ce test est qu'il permet d'éviter le stress de la nage en bassin tout en

nous renseignant sur les stratégies de déplacement utilisées par l'animal, sur leur processus de planification, de prise de décision et d'impulsivité. L'inconvénient est qu'il faut priver l'animal de nourriture ce qui peut potentiellement avoir un effet sur le cycle circadien de l'animal en le désorganisant substantiellement. A noter que le labyrinthe à 8 branches peut être utilisé dans le cadre d'un protocole purement égocentrique.

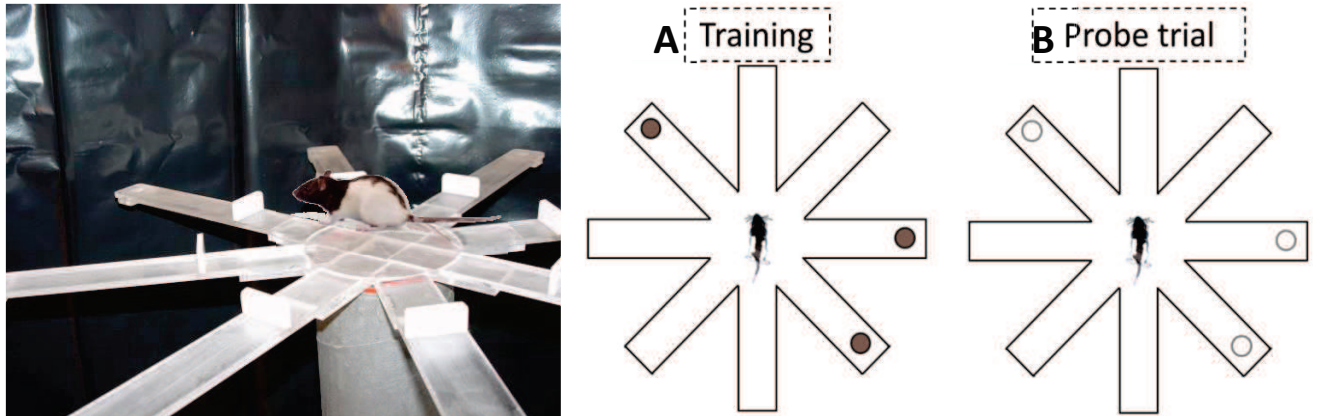


Figure 42. Le labyrinthe radial à 8 branches. Les protocoles d'entraînement dans ce dispositif sont variés et peuvent impliquer la fermeture d'un ou plusieurs bras, des points de lâcher différents ou non, dépendant du type d'apprentissage (allocentré vs égocentré) recherché. A) Typiquement l'animal est placé au centre du dispositif dont certains bras sont renforcés. L'animal, placé sous régime alimentaire restreint, va donc apprendre à se déplacer préférentiellement vers ces bras. B) Les récompenses alimentaires sont retirées du test ou alors déplacées selon une rotation du dispositif. A la suite de quoi, l'animal est placé au centre du dispositif et la latence d'accès au bras anciennement et nouvellement récompensés est mesurée. Il s'agit là d'une des nombreuses variantes d'utilisation de ce test.

5.3.2. Autres tests permettant d'évaluer la mémoire spatiale mais mettant en jeu une stratégie allo- et égocentrique.

Le labyrinthe en croix (cross maze)

Le labyrinthe en croix est composé de deux bras perpendiculaires de mêmes dimensions qui forment une croix. Ce test présente généralement un problème à deux solutions qui peut être résolu par une stratégie allocentrée ou égocentrée. Le rat est entraîné à retrouver de la nourriture qui est toujours placée dans le même

bras, et ce en partant d'un bras qui est invariablement le même. Lors du test de rétention, le rat est relâché dans le bras opposé au bras de départ utilisé pendant l'entraînement monotone, ce qui représente une rotation de 180° du point de lâcher. A ce moment-là l'animal peut soit retourner dans le bras qui contenait la récompense durant l'entraînement (et utiliser ce qu'on appelle une stratégie de « place », allocentrée) soit répéter la séquence motrice récompensée durant l'entraînement (et utiliser une stratégie de « réponse », égocentrée (voir Packard and McGaugh, 1996; Packard, 1999)).

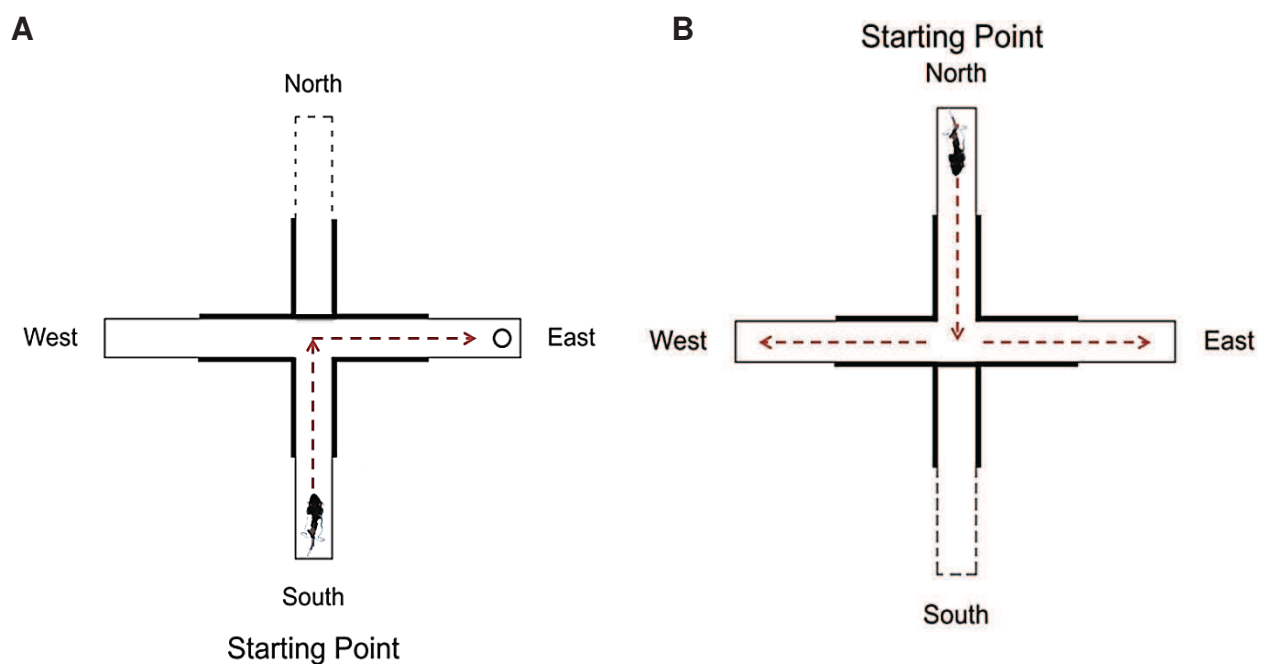


Figure 43. Le labyrinthe en croix. A) Dans ce dispositif en forme de croix, les animaux sont relâchés du bras sud et doivent apprendre la réponse motrice menant au bras « récompensé ». B) Lors du test de rétention, le point de lâcher subit une rotation et les animaux partent donc du bras nord. A partir de là, les animaux peuvent reproduire la réponse motrice acquise durant l'entraînement et dans ce cas on les taxera de « response learners » ou retourner sur la base d'une stratégie allocentrée dans la branche récompensée durant l'entraînement, et on les catégorisera parmi les « place learners ».

Le labyrinthe en étoile (star maze (Rondi-Reig et al. 2006))

Ce test a été conçu par Laure RONDIREIG à Paris. Il permet de caractériser plusieurs stratégies de navigation dont les stratégies allocentrée et égocentrée (Rondi-Reig et al. 2006). Il s'agit d'un labyrinthe aquatique dans lequel les rats doivent nager jusqu'à une plateforme cachée à une extrémité du test sous la surface de l'eau. Pour trouver la plateforme, les animaux peuvent s'aider des indices environnementaux (stratégie allocentrée) ou adopter une stratégie égocentrée si les points de lâcher et la localisation de la plateforme sont constants.

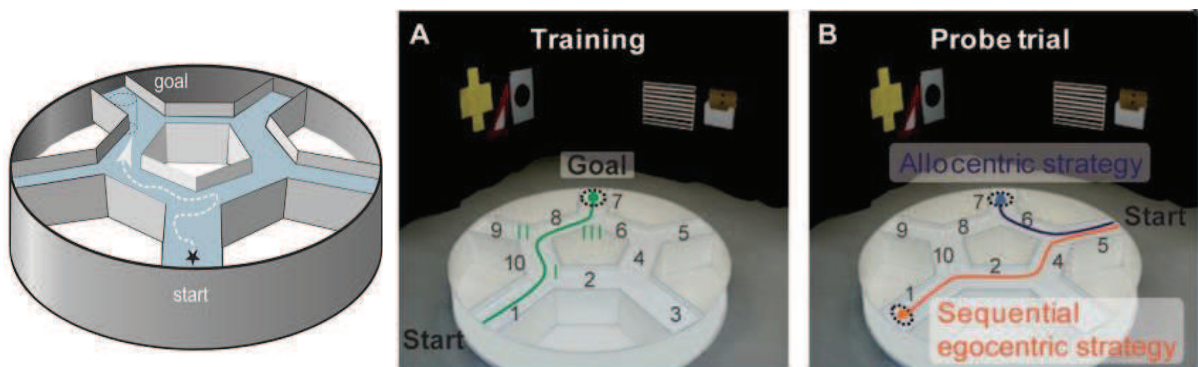


Figure 44. Le star maze. A) Durant l'entraînement les rats doivent apprendre le chemin menant à la plateforme cachée sur la base d'un enchainement de séquences motrices (stratégie égocentrée) ou à l'aide d'une approche cognitive (stratégie allocentrée). B) Lors du test de rétention, les animaux sont lâchés depuis un nouveau point de départ et peuvent soit répéter la séquence motrice apprise durant l'entraînement soit utiliser les indices externes au test pour chercher la plateforme à l'endroit où elle se trouvait durant l'entraînement. D'après Fouquet et al, 2013

Le labyrinthe en Double-H (Pol-Bodetto et al. 2011)

Le labyrinthe en Double-H a été développé par Jean-Christophe CASSEL à Strasbourg (Pol-Bodetto et al. 2011). C'est un labyrinthe aquatique qui comme le cross- et le star maze permet de tester l'acquisition simultanée ou séparée des stratégies allocentrée et égocentrée. Du fait de sa configuration, ce test est particulièrement adapté pour promouvoir l'utilisation d'une stratégie égocentrée et permet à l'expérimentateur d'évaluer avec précision la réponse comportementale du rat et de son utilisation des deux stratégies, ainsi que la substitution d'une stratégie allocentrée à une stratégie égocentrée non adaptée.

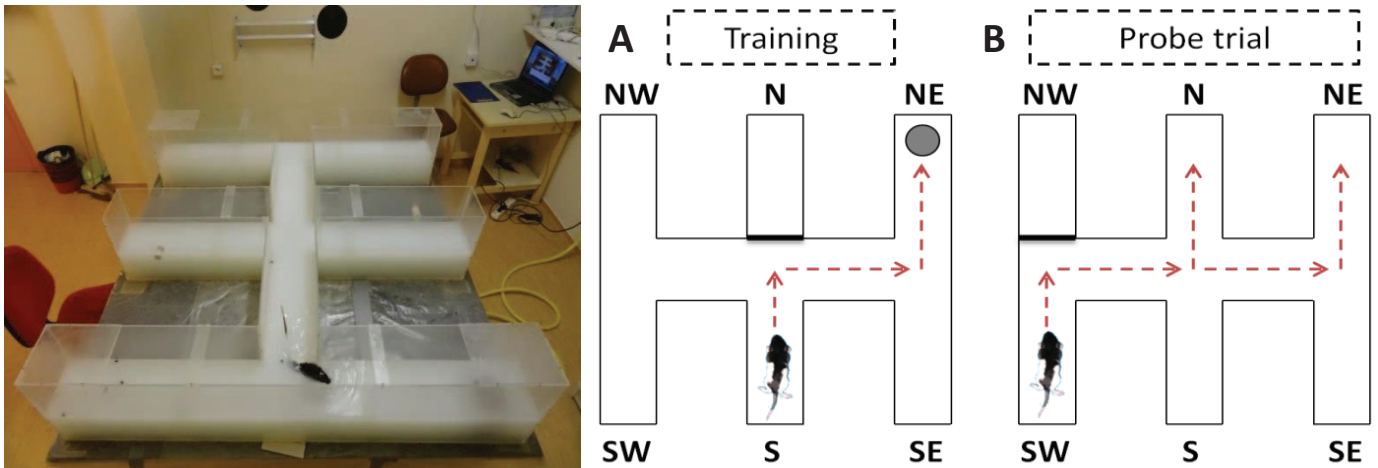


Figure 45. Le labyrinthe aquatique en Double-H. A) Durant l'entraînement l'animal est relâché dans le bras sud et doit apprendre la séquence motrice menant à la plateforme cachée localisée dans le bras nord-est. B) Lors du test de rétention, le point de lâcher de l'animal subit une légère translation de 60 cm (par exemple), difficilement perceptible pour l'animal qui, à partir de là, peut soit répéter la séquence motrice apprise durant l'entraînement et chercher la plateforme dans le bras nord, soit utiliser les indices spatiaux et aller dans le bras nord-est, donc dans celui qui contenait la plateforme durant l'entraînement.

5.4. Implication de l'hippocampe et du striatum dans la navigation spatiale

5.4.1. Hippocampe dorsal, carte cognitive et représentation allocentrée

En 1948, Edward Tolman fut le premier à suggérer et démontrer que des rats entraînés dans un labyrinthe sec apprenaient la configuration de ce labyrinthe de manière latente, sans motivation alimentaire et se forgeaient ainsi une représentation mentale et abstraite de leur environnement, ce qui leur permettait de trouver des raccourcis. Tolman nomma cette représentation, « cognitive map » ou « **carte cognitive** » (Tolman, 1948). La carte cognitive est une représentation allocentrique qui permet le stockage et le rappel d'éléments de l'environnement, ainsi que de routes, tout en permettant le calcul de nouvelles routes, de raccourcis ou de détours (cf Fig.46.). Depuis lors, des centaines d'études sur la navigation spatiale et les systèmes cérébraux qui en assurent le « pilotage » ont été réalisées. Un des

résultats récurrent de toutes ces études est que l'hippocampe est une structure qui joue un rôle crucial dans la navigation spatiale et l'utilisation d'une représentation allocentrée de l'environnement (Moscovitch et al. 2005). Dès lors que l'hippocampe est endommagé, apparaissent des déficits de navigation qui ont été mis en évidence dans différents tests dont celui du labyrinthe en croix (Packard and McGaugh 1996), du labyrinthe radial (McDonald and White 1993) et de la piscine de Morris (Morris et al., 1982), par exemple. Une lésion de l'hippocampe n'entraîne en revanche pas de déficits en matière de stratégie égocentrée (Abrahams et al., 1997; Bohbot et al., 1998) mais touche assez sélectivement les possibilités de mise en œuvre d'une stratégie allocentrée (voir, par ex., la revue de Poucet & Benhamou, 1997).

5.4.2. Dichotomie hippocampe dorsal/ventral

Dans une étude de 1993, le couple Moser et P. Andersen publiaient des résultats sur l'effet de lésions de différentes tailles dans l'hippocampe dorsal et ventral. Ces résultats montraient que la lésion de l'hippocampe dorsal devait atteindre une valeur seuil de 26% du volume total de cette structure pour affecter les performances de rats dans une tâche de piscine de Morris. Une lésion dans les mêmes proportions de l'hippocampe ventral n'avait pas d'incidence sur les performances ou la précision des animaux dans la tâche. Pour qu'une lésion touchant la partie ventrale de l'hippocampe puisse induire un déficit de navigation spatiale, elle devait toucher la quasi-totalité de l'hippocampe ventral (Moser et al. 1993). Cette proportion s'élève de 30 à 50% dans une étude menée par Broadbent et collaborateurs en piscine de Morris. Toutefois, les conditions d'entraînement étaient différentes et Broadbent et collaborateurs ont eu recours à des rats Long-Evans mâles contrairement à Moser et collaborateurs qui ont utilisé des femelles de la même souche (Broadbent et al. 2004). A l'heure actuelle, il est communément admis que l'hippocampe dorsal joue un rôle dans le traitement de l'information spatiale, alors que l'hippocampe ventral prend part dans une faible proportion à la navigation spatiale, mais plutôt à travers le traitement d'informations à teneur émotionnelles comme l'anxiété, le stress ou la motivation (par ex., Moser and Moser, 1998; Bannerman et al., 2004; Fanselow and Dong, 2010; mais voir Loureiro et al. 2012).

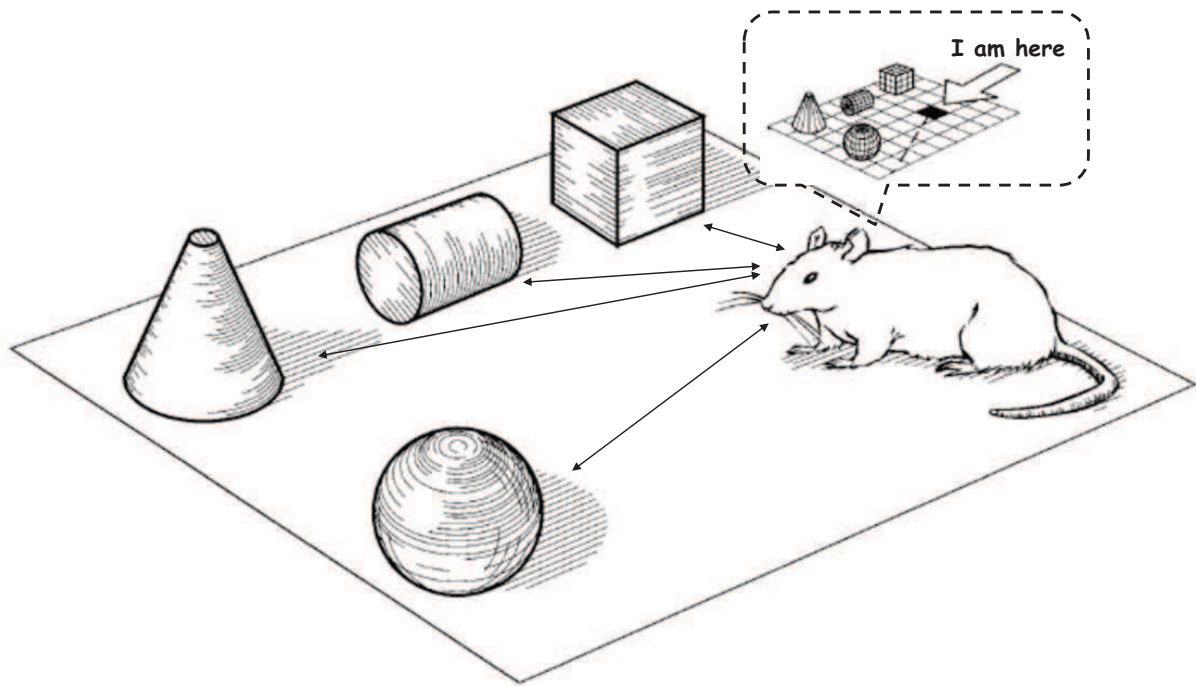


Figure 46. Illustration de la carte cognitive. La carte cognitive est un concept développé par Tolman en 1948 qui désigne la représentation mentale qu'un individu se fait de l'organisation de l'environnement dans lequel il évolue. D'après Eichenbaum et al, 1999.

5.4.3. Supports neurobiologiques de la carte cognitive

En 1971, John O'Keefe et Jonathan Dostrovsky enregistraient pour la première fois dans la région CA1 d'un hippocampe de rat le signal d'une cellule de lieu, c'est à dire d'une cellule dont l'activité de décharge était corrélée avec la position de l'animal dans l'environnement qu'il arpentait. Après analyse de la littérature quant à l'implication de l'hippocampe dans la navigation spatiale, ces auteurs proposèrent l'hypothèse que ces cellules de lieux étaient le support neuroanatomique de la carte cognitive (O'Keefe and Dostrovsky, 1971; O'Keefe and Nadel, 1978), et que la carte mentale de l'environnement reposerait sur le codage allocentrique des relations spatiales entre les lieux. Leurs travaux ont posé les fondements d'une théorie qui aujourd'hui est enrichie et largement étayée, et qui a fait l'objet d'un Prix Nobel de Physiologie ou de Médecine en 2014 (récipiendaires John O'Keefe, May Britt et Edward Moser).

A l'heure actuelle, on sait que le circuit codant la carte cognitive réside dans l'hippocampe tout en impliquant des régions périphériques à cette structure. Dans ce

système élargi comprenant à la fois le cortex entorhinal, certains noyaux thalamiques, des régions du striatum et le subiculum entre autres, quatre types cellulaires qui jouent un rôle important dans le traitement des représentations allocentrées dans le cerveau des mammifères ont été identifiés dans la formation hippocampique :

Les cellules de lieu (PC, pour « place cell ») :

Cellules découvertes par hasard par John O'keefe et Jonathan Dostrovsky dans la région CA1 chez le rat et qui déchargent lorsque l'animal, ou l'humain (Ekstrom et al. 2003), se trouve à un endroit précis de l'environnement réel ou virtuel au sein duquel il évolue (O'keefe and Dostrovsky, 1971). Elles codent la position absolue de l'animal dans l'espace. Il a été montré que la même cellule peut décharger dans différents environnements à des localisations préférentielles et module voir re-modele son activité de décharge selon la nature du nouvel environnement (phénomène appelé « re-mapping ») et ce de manière non prévisible (Bostock et al. 1991; Wilson and McNaughton 1993). L'encodage de l'environnement et le champ d'activité de la cellule restent stables pendant plusieurs semaines dans un même environnement (Thompson and Best 1990). Découvertes dans l'hippocampe, des cellules de lieu ont aussi été enregistrées dans le subiculum (Barnes et al. 1990), le presubiculum (Cacucci et al. 2004), le parasubiculum (Taube 1995a) et le cortex entorhinal median (Quirk et al. 1992).

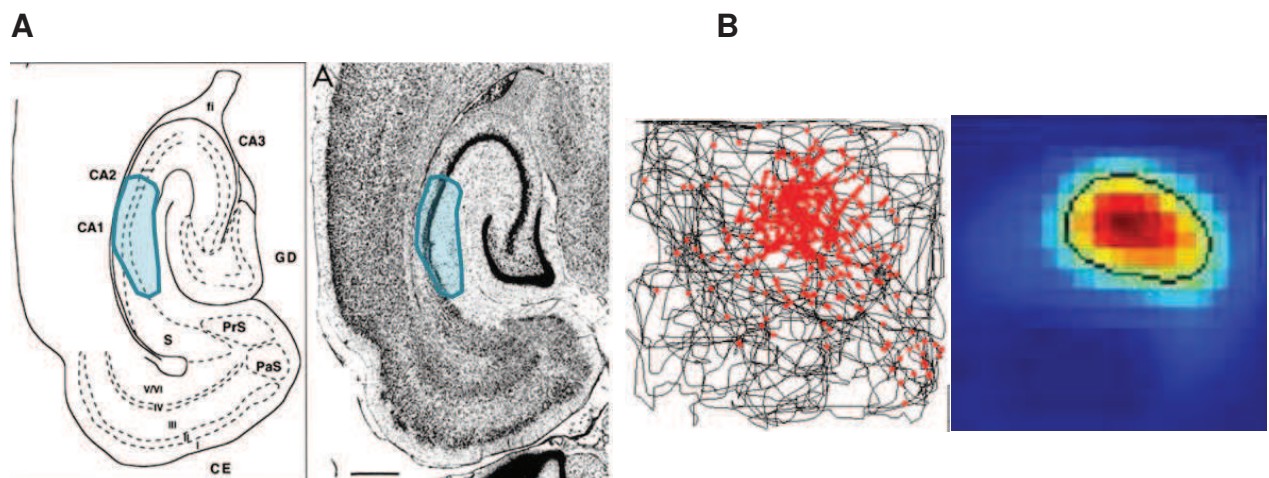


Figure 47. Les cellules de lieu. A) Découvertes initialement dans la couche CA1 du rat, les cellules de lieu codent la position absolue de l'animal dans l'espace. B)

O'keefe et Dostrovsky ont montré que les cellules de lieu sont silencieuses lorsque le rat se déplace dans l'espace jusqu'à ce que l'animal entre dans une portion de l'environnement qui correspond au champ d'activité de la cellule. Chaque cellule présente un champ d'activité préférentiel qui pour un environnement-type peut durer plusieurs semaines et cependant subir un « re-mapping » si l'environnement suit un remodelage. Les traits noirs représentent le trajet de l'animal et les points rouges, les décharges d'une cellule de lieu. Le carré de droite a été reconstruit à partir du pattern spatial d'activation de la cellule de lieu enregistrée.

Les cellules de direction (ou d'orientation) de la tête (HDC, pour « head direction cells ») :

Il s'agit de neurones qui déchargent lorsque la tête de l'animal est dans une direction donnée, indépendamment de sa position dans l'espace (Ranck, 1984 ; Taube, 1990). Présentes dans le pre-subiculum chez le singe (Robertson et al. 1999), il semblerait qu'on retrouve des cellules d'orientation de la tête dans le cortex pariétal médian chez l'humain (Baumann and Mattingley 2010). L'activité de ces cellules semble reposer sur des indices allothétiques étant donné que la rotation d'un indice de l'environnement provoque une rotation quasi similaire en termes angulaires des directions préférées de ces neurones (Sargolini et al. 2006). Il faut cependant préciser que la décharge des cellules de direction n'est pas entièrement dépendante des indices de l'environnement. Premièrement, lorsqu'un animal arrive dans un nouvel environnement pour la première fois, l'alignement des HDC est arbitraire et ce n'est qu'après quelques minutes que les directions sont associées aux indices environnementaux. Deuxièmement, même dans le noir, les HDC maintiennent leur activité, même si l'alignement par rapport à l'environnement peut légèrement dériver. Mais si un rat est désorienté et qu'on réintroduit un indice visuel, les HDC se réalignent très rapidement, dans un délai de 80 msec (Zugaro et al. 2003).

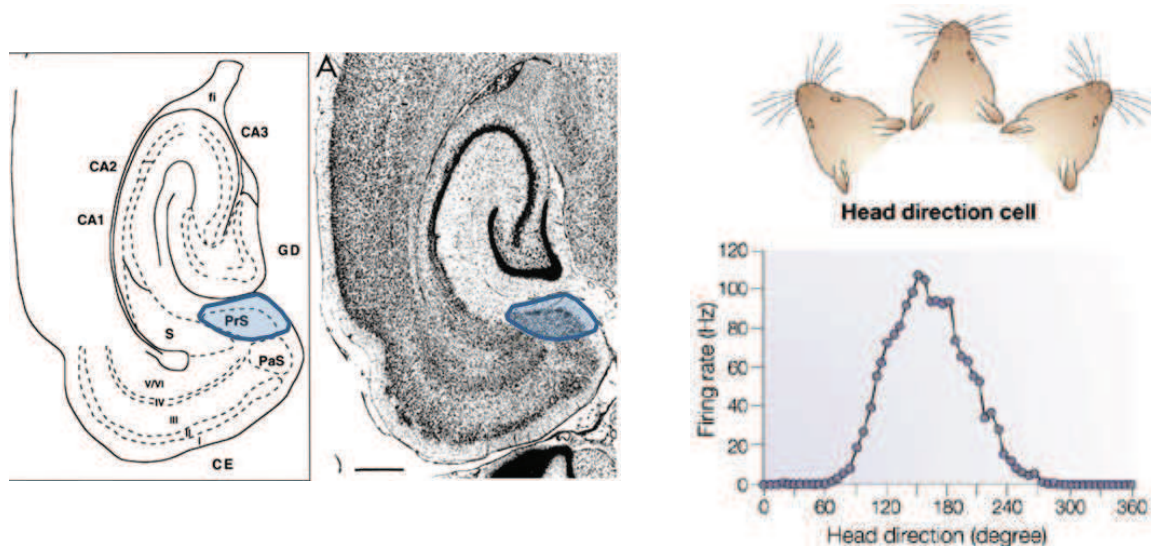


Figure 48. Les cellules de direction de la tête.

A) Découvertes dans le pré-subiculum dorsal du rat, mais également présentes dans le thalamus antérieur (Taube 1995b), le cortex rétrosplénial (Chen et al. 1994), le striatum dorsal (Wiener 1993) et le cortex entorhinal (Sargolini et al. 2006), et plus récemment trouvées dans le noyau réunis (Jankowski et al. 2014) du rat, ces cellules codent la direction de la tête de l'animal indépendamment de sa position dans l'espace. B) La décharge maximale du neurone a lieu lorsque l'angle d'orientation de la tête coïncide avec une position spécifique de la tête et diminue rapidement de part et d'autre de cette position, autour d'une cinquantaine de degrés d'un côté comme de l'autre. La courbe de décharge du neurone prend ainsi l'allure d'une courbe gaussienne.

Les cellules de la grille (GC pour « grid cells ») :

Ces neurones ont été découverts dans le cortex entorhinal médian (MEC). Leur activité, régulière et multiple, construit un pavage en forme de triangles équilatéraux couvrant l'aire parcourue par le rat (Hafting et al. 2005). Ces neurones codent la **position relative** de l'animal dans l'espace. Les GC ont été trouvées dans les couches 2 et 3 du cortex entorhinal médian, qui est la principale source d'information de l'hippocampe ainsi que dans des couches inférieures du MEC qui reçoivent en retour des afférences de l'hippocampe. Il a été suggéré que les cellules de la grille jouent un rôle dans l'intégration du trajet lors d'une navigation à l'estime étant donné que leur activation est actualisée en fonction de la vitesse et de la direction des mouvements de l'animal (Burgess 2008). La navigation à l'estime (path integration)

est une méthode de navigation qui se base sur l'intégration de ses propres mouvements de façon à maintenir une position estimée de soi dans l'espace. Elle nécessite que l'individu mesure son orientation, sa vitesse de déplacement et le temps de déplacement. C'est une méthode qui peut accumuler des erreurs à travers chaque mouvement si elle n'est pas réactualisée en temps réel par des informations allothétiques (Etienne et al. 1996). Des articles récents de la littérature suggèrent que les cellules de la grille existent également dans le cortex entorhinal chez l'humain (Doeller et al. 2010; Jacobs et al. 2013).

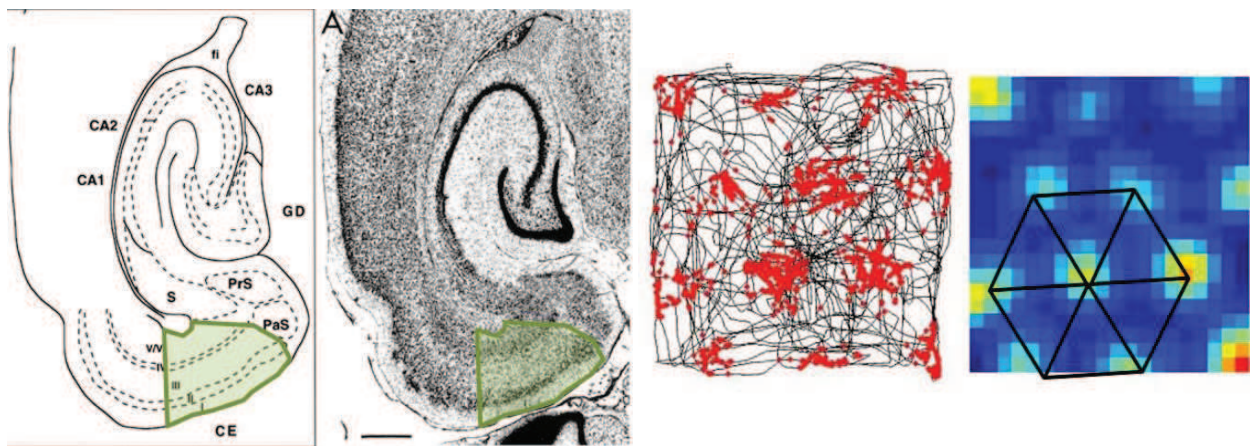


Figure 49. Les cellules de la grille. A) Découvertes dans le cortex entorhinal médian, ces cellules codent la position relative de l'animal dans l'espace. B) Leur activité de décharge est régulière et forme un pavage hexagonal qui couvre l'aire parcourue par le rat. La construction du carré de droite dérive des enregistrements indiqués sur son vis-à-vis, chaque point rouge y matérialisant une activation du neurone enregistré.

Les cellules de bordure :

Ce sont des neurones qui déchargent à proximité des limites d'un environnement indépendamment de l'orientation de la tête du rat (Solstad et al. 2008). De la même manière que pour les HDC, leur champ d'activité suit la rotation d'un indice visuel et est maintenu dans l'obscurité (Lever et al. 2009). On retrouve ces neurones chez les mammifères dans le subiculum (Lever et al. 2009) et le cortex entorhinal (Savelli et al. 2008). Ils pourraient aussi être présents chez l'humain (Barry et al. 2006). Les cellules de bordure du subiculum pourraient projeter sur la région CA1, et donc sur

les cellules de lieux qui s'y trouvent, et fournir ainsi des informations quant à la géométrie de l'environnement (Lever et al, 2009).

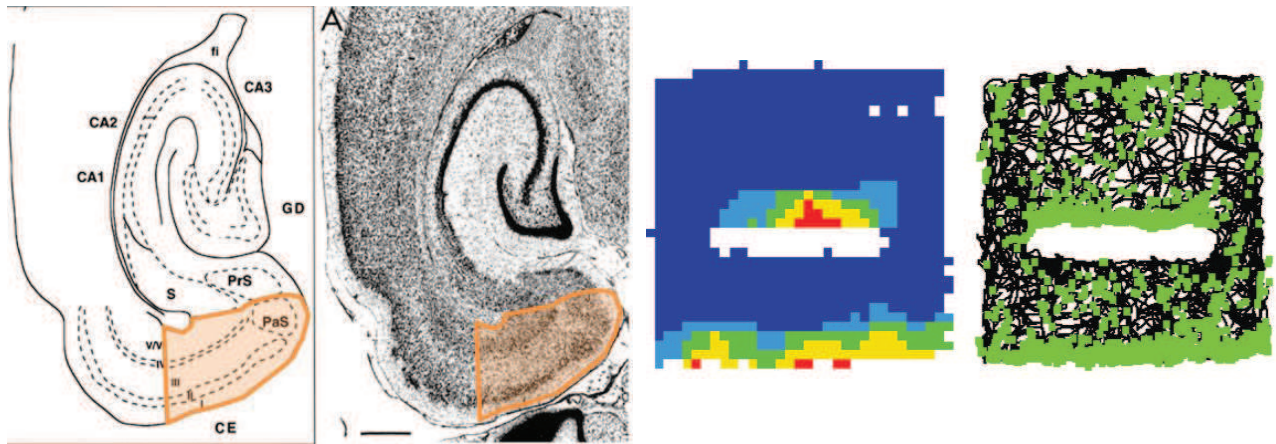


Figure 50. Les cellules de bordure. A) Les cellules de bordures ont été identifiées dans toutes les couches du cortex entorhinal médian ainsi que dans le parasubiculum. B) L'activité de ces cellules suit les limites extérieures et intérieures d'un environnement. A droite est représenté en noir le trajet d'un animal et les rectangles verts représentent les patterns d'activation d'une cellule de bordure. Le carré de gauche est dérivé de ces enregistrements.

Toutes ces cellules aux fonctions particulières forment un réseau, au sein du complexe hippocampe-cortex entorhinal, supposé nécessaire à l'encodage et le stockage de la carte cognitive utilisée par l'animal pour se déplacer dans l'espace.

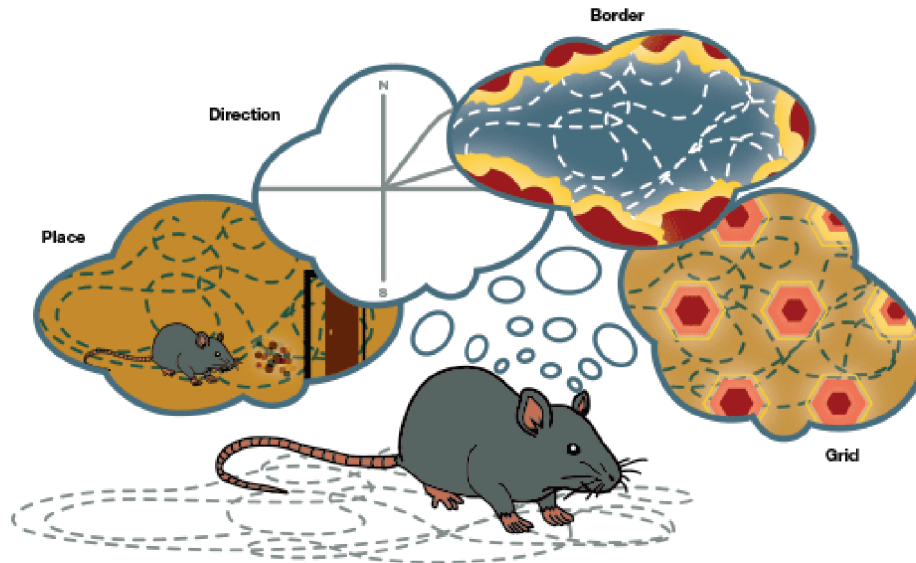


Figure 51. Le GPS interne

Les 4 types cellulaires identifiés à l'heure actuelle, à savoir les cellules de **lieu**, cellule **d'orientation**, cellule de **bordure** et cellule de la **grille**, forment un réseau neuronal intégré dans la formation hippocampique élargie, qui représente la base neurobiologique et sous-tend la formation de la carte cognitive utilisée par l'animal pour s'orienter dans l'espace.

5.4.4. Modulation de l'activité du support neurobiologique de la carte cognitive par les informations idiothétiques.

Comme nous l'avons vu précédemment la présence d'informations visuo-spatiales et le changement de configuration d'un lieu (tels que la configuration géométrique de l'environnement ou la présence de repères) modulent l'activité des cellules de lieu de l'hippocampe (Muller and Kubie 1987; Bostock et al. 1991; Wilson and McNaughton 1993; Hartley et al. 2004). On peut se demander si des informations idiothétiques sont également capables de moduler l'activité de cellules de lieu ou de la grille. Jeffery et coll (1997) montrent que les cellules de lieu modifient l'orientation de leur champ d'activité en fonction de la direction de déplacement de l'animal. Ce « sense interne de la direction » est maintenu même en absence d'indices visuels sur la base d'afférences vestibulaires, proprioceptives et motrices (Jeffery et al. 1997). D'autres études montrent également une modulation de l'activité des cellules de lieu sur la base d'informations liées au mouvement (Hill and Best 1981; Quirk et al. 1990;

Sharp et al. 1995; McNaughton et al. 1996). Cette stratégie de déplacement a priori uniquement basée sur la collecte d'informations idiothétiques est appelé intégration de trajet. De manière surprenante, des études lésionnelles chez le rat montrent que l'hippocampe est nécessaire pour l'intégration de trajet (Whishaw et al. 1997, 2001), tout comme le cortex entorhinal médian qui coderait spécifiquement une information de distance, et dont l'activité thêta serait modulée par le système vestibulaire (Jacob et al. 2014). De plus si l'animal subit un déplacement plutôt que d'y prendre activement part (c'est-à-dire que les informations du mouvement de soi sont éliminées), alors la sélectivité du champ des cellules de lieu diminue fortement (Wiener et al. 2002). De même si on change de référentiel et que ce n'est plus le rat mais l'environnement qui se déplace, alors l'activité des cellules de lieu est réduite (Terrazas et al. 2005). Ensemble ces données montrent que les afférences liées aux mouvements (vestibulaires, proprioceptives et motrices) influencent les propriétés neurophysiologiques des cellules de lieu hippocampiques.

La navigation spatiale se base donc sur différentes représentations mentales qui peuvent se construire de manière automatique, inconsciente ou intentionnelle, et dont le traitement de l'information spatiale repose sur plusieurs systèmes mnésiques qui travaillent en parallèle, chacun ayant son propre référentiel. D'un côté, la formation hippocampique, qui comprend l'hippocampe, le cortex entorhinal, le cortex périrhinal et le subiculum, et qui ensemble traitent l'information spatiale d'un référentiel allocentré, et de l'autre le **striatum** qui traite l'information d'un référentiel égocentré.

5.5. Striatum dorsal et navigation orientée vers un but.

Parallèlement aux travaux d'O'Keefe et à ceux de Tolman, un courant behavioriste défendu par Thorndike et Hull décrivait l'animal comme une machine à produire une réponse face à un stimulus. Cette idée évolua et fut reprise plus tard en 1984 par Mishkin qui fut le premier à montrer que le noyau caudé et le putamen des mammifères véhiculent, ou au minimum prennent part, à un système neuronal au référentiel égocentré qui régule deux aspects du conditionnement opérant : l'apprentissage du type stimulus-réponse (S-R) et le développement d'un automatisme (Mishkin et Petri, 1984 ; Mishkin et al. 1984). Kesner et Cook ont

contribué à l'assise d'un tel point de vue en montrant qu'une lésion du striatum dorsal endommage les performances des rats dans des tâches de navigation égocentrée, laissant les performances pour des tâches allocentrées intactes (Cook and Kesner 1988). Le striatum est une structure-clé pour l'apprentissage d'un renforcement associatif en vue d'accéder à un but (Packard and Knowlton 2002; Pittenger et al. 2006). Il faut cependant dissocier la navigation en fonction de la nature du but vers lequel elle est dirigée :

5.5.1. Navigation vers un but visible :

Le but est visible et directement accessible : dans ce cas il suffit de se diriger vers le but avec une navigation indicée. Dans cette optique, Packard et McGaugh ont testé la nature de la contribution du striatum à ce type de navigation (par ex., 1992). Des rats sont entraînés à une tâche de navigation dans une piscine de Morris dans laquelle la plateforme est indiquée par une balle à l'aspect bien défini, donc indicée, alors qu'une autre balle, également présente mais indicée différemment, ne donne pas d'information à l'animal quant à la position de la plateforme. Cette tâche nécessite que les animaux apprennent à identifier la balle correcte sur la base d'une approche visuelle et non pas sur la base d'une localisation spatiale. Une lésion du noyau caudé (DMS) chez ces rats endommage l'acquisition de cette tâche (Packard and McGaugh, 1992), sans affecter la capacité des rats à apprendre une localisation.

5.5.2. Navigation vers un but connu :

Dans ce cas, le but est connu mais imperceptible, et la navigation se fait soit à partir d'un endroit connu, soit à partir d'un endroit inconnu. Si le but n'est pas visible ou indicé, mais qu'il peut être atteint par une série d'associations entre le contexte et la réponse adaptée de l'individu, une stratégie « response » peut être utilisée. On distingue de la stratégie « response », la stratégie « place » qui demande le traitement d'un plus grand nombre d'informations spatiales. Elle permet de localiser le but et sa propre position par rapport aux relations entre les indices environnementaux. Contrairement à la stratégie « response », une stratégie de type « place » permet une navigation flexible, adaptée aux changements de l'environnement.

Dans une deuxième étude princeps, Packard et McGaugh ont entraîné des rats dans un labyrinthe en croix pendant 7 jours, puis ont poussé l'entraînement à 14 jours, avant de soumettre leurs animaux à un essai test. Ces auteurs ont montré que les rats ont tendance à utiliser une stratégie « place » au début de l'entraînement et de remplacer peu à peu celle-ci par une stratégie « response », suggérant un processus sériel dans lequel les indices allothétiques guident la navigation avant que la procédure égocentrique ne devienne automatique. Les rats instillés avec de la lidocaïne dans le striatum dorso-latéral présentent une préférence de comportement du type « place » lors de l'essai-test, soit au 8^{ème} et au 16^{ème} jour (Packard and McGaugh 1996). Ces données ont été les premières à fournir des preuves quant au rôle du striatum dorsal dans la médiation d'une stratégie de navigation égocentrée ainsi qu'à la cinétique d'apparition des comportementaux du type « place », visiblement plus rapide que celle du comportement du type « response », montrant ainsi l'implication séquentielle de systèmes mnésiques sous-jacents dans l'acquisition d'une tâche monotone.

En utilisant le même protocole, Packard a montré un peu plus tard que des rats instillés avec du glutamate dans l'hippocampe dorsal avant chaque entraînement montraient une préférence pour un comportement du type place aux jours 8 et 16. Et quand le glutamate était instillé dans le striatum dorsal, les rats présentaient une préférence pour le comportement de type « response » aux jours 8 et 16 (Packard 1999). Des études d'imagerie fonctionnelles et structurelles menées chez l'Homme ont confirmé ces données en corrélant l'augmentation de l'activité ou de la densité du noyau caudé avec un apprentissage et l'utilisation d'une stratégie du type « response » (Hartley et al. 2003; Iaria et al. 2003; Bohbot et al. 2007).

5.6. Etat de nos connaissances à propos de l'interaction hippocampe/striatum dans une tâche procédurale.

Le point de vue classique, qui dérive entre autres des travaux de Packard et McGaugh (1996), propose l'existence de deux systèmes mnésiques distincts aux fonctions cloisonnées. Toutefois, celui-ci est de plus en plus remis en question. Etant donné le grand nombre de ses afférences corticales, thalamiques et nigrales, le striatum est à considérer comme le lieu d'une multitude de fonctions. Par ailleurs,

chez le rongeur, le putamen est associé à la partie dorso-latérale du striatum (DLS), alors que le noyau caudé est associé au striatum dorso-médian (DMS); la séparation neuro-anatomique des noyaux caudés et putamens est marquée chez le primate, inexistante chez le rongeur. Dans une conception actuelle, le DMS est recruté par l'animal pour apprendre une tâche du type stimulus réponse (S-R). Lorsque le même stimulus est rencontré plusieurs fois et que la réponse est adaptée, la réponse devient automatique et ne dépend plus du DMS mais du DLS (études résumées dans le tableau X). Cette réponse peut ainsi être stockée et facilement restituée sans faire appel aux aires corticales associatives, leur activation ayant un coût métabolique et nécessitant souvent une mobilisation des capacités attentionnelles. Il y a donc eu au cours du temps un switch de la boucle cortico-DMS-corticale vers la boucle cortico-DLS-corticale. Comment ces deux boucles interagissent-elles pour produire ces deux comportements ? La réponse à cette question reste vague (Thorn et al. 2010).

Alors qu'en est-il de la relation entre l'hippocampe et ces différentes structures ? Dans une étude d'inactivation de 2003, Chang et Gold montrent que l'inactivation avec de la lidocaïne de l'hippocampe dans une tâche monotone en labyrinthe en croix, tâche qui s'apparente à celle de Packard et McGaugh, réduit l'utilisation d'une stratégie « place » en faveur de la stratégie « response » (Chang and Gold 2003). Ces résultats viennent en écho à toute une série d'études qui montrent un rôle distinct voire compétitif des deux systèmes de mémoire dans des tâches de navigation spatiale (Packard et al. 1989; Packard and McGaugh 1992, 1996; White and McDonald 2002; Hartley et al. 2003; Poldrack and Packard 2003; Lee et al. 2008). Depuis une dizaine d'années, de nouvelles données suggèrent que cette relation pourrait être un peu plus complexe et dépendrait non seulement de la tâche, de la cinétique d'apprentissage (éliminant au passage les nombreuses études à un jour) et des sous-régions engagées selon les caractéristiques de la tâche. Concernant ce dernier point, il y a de plus en plus de preuves en faveur d'un rôle du DMS dans l'intégration et l'utilisation d'une composante spatiale et non procédurale dans une tâche de navigation (Fouquet et al. 2013; Lozano et al. 2013; Delcasso et al. 2014). Par ailleurs, les rares études (deux études à ce jour) qui tiennent compte de la cinétique d'apprentissage au niveau de la dynamique entre striatum et hippocampe montrent une interdépendance de l'hippocampe et du striatum au début

de l'apprentissage et un plus fort degré de cohérence, d'interdépendance, lorsque la tâche est bien intégrée (DeCoteau et al. 2007b; Jacobson et al. 2012).

En conclusion, il est clair que l'hippocampe et le striatum collaborent pour permettre à l'animal d'appréhender son environnement et de s'y déplacer avec succès (pour revue, voir (Mizumori et al. 2009)) tout en adaptant, si besoin était, son comportement aux conditions changeantes dudit environnement. Pourtant, la relation qui lie ces deux structures est mal connue et repose sur des études comportementales rarement dynamiques. Qui plus est, ces études ne permettent pas de suivre la flexibilité comportementale de l'animal confronté au test étant donné que la plupart des études comportementales menées chez le rongeur se basent sur une réponse binaire où une seule réponse est considérée pour identifier quel système est prédominant. Dans cette optique, l'utilisation du Double-H nous a permis d'évaluer et de mesurer la flexibilité comportementale de nos rats lorsque la séquence motrice apprise durant l'entraînement et optimale à ce moment là, ne l'est plus. Sur la base de cette étude comportementale dans le Double-H et d'inactivations temporaires du striatum dorsal ou de l'hippocampe dorsal au muscimole, 30 minutes avant le rappel, j'ai pu montrer une interdépendance de ces deux structures dans l'élaboration d'une stratégie de navigation pertinente lors du rappel à 7 jours. Cette relation évolue après de longs délais d'entraînement puisqu'à 15 jours, l'hippocampe ne semble plus dépendre de l'intégrité du striatum dorsal pour fournir une stratégie allocentrée. A l'inverse, l'inactivation de l'hippocampe dorsal à ces délais empêche encore le rappel d'une stratégie égocentrée.

Tableau 1. Tableau récapitulatif des études montrant des fonctions distinctes du DMS/DLS

Striatal sub-region	Function/Findings	Experimental design	Authors
DMS	flexibility of behavioral response	instrumental tasks	<i>Ragozzino, 2007/Clarke et al, 2008</i>
pDMS	acquisition and expression of action-outcome associations	instrumental conditioning	<i>Yin et al, 2005</i>
pDMS	pDMS encodes action-outcome associations via NMDA receptors	NMDA blockade in the pDMS into a instrumental conditioning task	<i>Yin et al, 2005</i>
pDMS/ aDMS	acquisition of R-O and S-O associations	baclofen/muscimol inactivation in instrumental and Pavlovian conditioning	<i>Corbit and Janak, 2010</i>
DMS	DMS mediates response learning but integrates cognitive information	Morris water maze	<i>Devan et al, 1999</i>
DMS	DMS modulates consolidation of an allocentric but not egocentric strategy	Corticosterone injection into the DMS in a Morris water maze task	<i>Lozano et al, 2013</i>
DMS	goal navigation on the basis of hippocampal spatial information	excitotoxic lesions in a water maze in mice	<i>Fouquet et al, 2013</i>
DMS	acquisition, retention and selection of allocentric strategy	DMS Lesion in a Morris water maze task	<i>Whishaw et al, 1987</i>
DMS	spatial behavioral flexibility	Lesion in a Morris water maze task	<i>Devan & White, 1999</i>
pDMS	place learning	NMDA lesion in a T-maze	<i>Yin and Knowlton, 2004</i>
DMS	link a goal to spatial navigation	excitotoxic lesions in spatial alternation T-maze task	<i>Moussa et al, 2011</i>
DMS	DMS lesion induces perseverative responding in a reversal learning task	reversal learning in a spatial discrimination task	<i>Castañé et al, 2010</i>
DLS	Habitual behaviour	Striatal lesion in instrumental learning	<i>Yin et al, 2004</i>
pDLS	Habitual behaviour	fMRI in Humans during a free operant task	<i>Tricomi et al, 2009</i>
DLS	Storage of habit information	pharmacological inhibition in instrumental learning	<i>Pauli et al, 2012</i>
DLS	mediates habitual behavior and its inactivation enhance sensitivity to changes	Muscimol instillation into the DLS in an instrumental conditioning task	<i>Yin et al, 2006</i>
DLS	acquisition of stimulus-outcome associations	baclofen/muscimol inactivation in instrumental and Pavlovian learning task	<i>Corbit and Janak, 2010</i>
DLS	DLS lesion facilitates spatial navigation	Lesion in a Morris water maze task	<i>Devan & White, 1999</i>
DLS	S-R learning	NMDA Lesion in a morris water maze task with visible platform	<i>McDonald and White, 1994</i>
DLS	DLS lesion facilitates extinction in a reversal learning task	reversal learning in a spatial discrimination task	<i>Castañé et al, 2010</i>
DLS	response learning	NMDA lesion in a T-maze	<i>Yin and Knowlton, 2004</i>
DLS	habitual behavior	electrophysiological recording in a T-maze task	<i>Thorn et al, 2010</i>
DLS	habitual behavior	electrophysiological recording in a T-maze task	<i>Barnes et al, 2005</i>
DLS	accelerates goal directed spatial strategies	excitotoxic lesions in spatial alternation T-maze task	<i>Moussa et al, 2011</i>

Partie deux :

Matériels & Méthodes

1. Animaux

Toutes les expériences ont été réalisées sur des rats mâles Long-evans (Centre d'Elevage René Janvier, le Genest-St-Isle, France). A leur arrivée au laboratoire, les rats sont âgés de 6-7 semaines (175-199g) puis de 10-11 semaines (300-325g) au début des expériences comportementales. Ils sont ensuite répartis dans des cages individuelles en polycarbonate (longueur x largeur x hauteur : 42 x 26 x 15cm) avec accès *ad libitum* à la nourriture et l'eau et stabulés dans une pièce cyclée 12–12 h jour–nuit (lumière à 7h00) aux conditions de température (22 ± 1 °C) d'humidité ($50 \pm 10\%$) et acoustiques (RFM) contrôlées. Ces conditions de stabulation ont été maintenues pour toute la durée de l'expérimentation (max. 2 mois). Les pièces de stabulation et d'entraînement étaient différentes. Après une semaine de stabulation, les rats sont manipulés durant 7 jours, à raison de 3 min par jour, afin de familiariser les animaux à la manipulation et à l'expérimentateur.

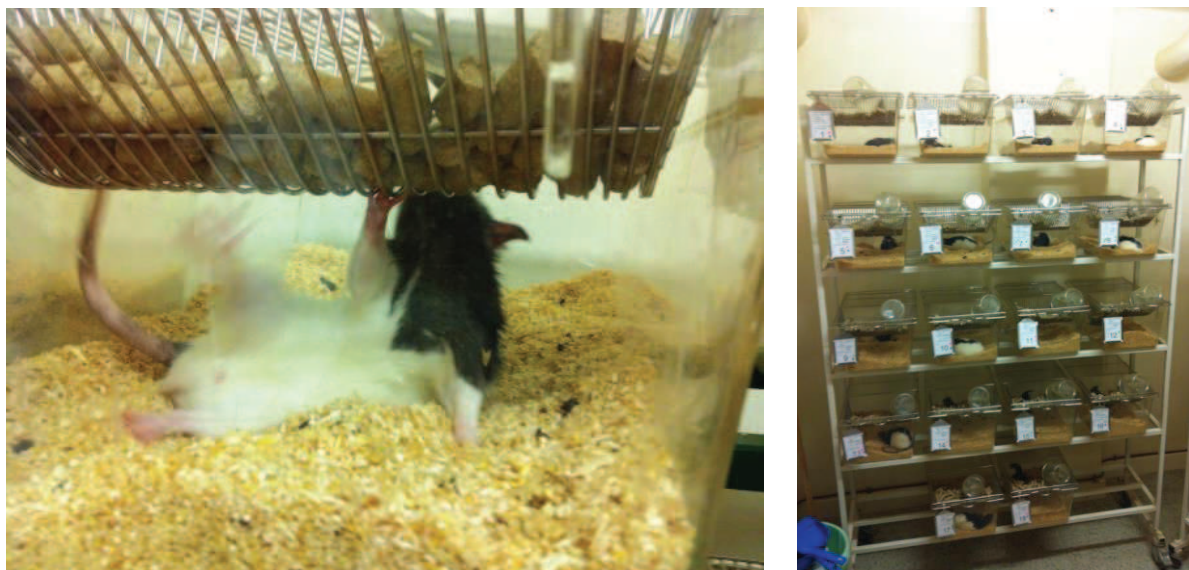


Figure 52. Stabulation de nos sujets d'études, des rats mâles Long-Evans de 6-7 semaines à leur arrivée au laboratoire dans une pièce de stabulation aux conditions de température (22 ± 1 °C) et d'humidité ($50 \pm 10\%$) contrôlées.

2. Chirurgie stéréotaxique

La chirurgie stéréotaxique a été développée à la fin du XIX^e siècle par deux scientifiques britanniques, Sir Victor Horsley and R.H. Clarke, qui travaillaient sur les connexions du cervelet chez le singe Rhésus. En 1908, ils développèrent le premier appareil stéréotaxique (structure tridimensionnel fixée sur le crâne et couplée à un macrotome – cf Fig.53.) et bien que le dispositif ait évolué, les méthodes de chirurgie stéréotaxique employées actuellement sont pour l'essentiel les mêmes que celles développées par Horsley et Clarke. Il est composé de 3 axes dimensionnels : dorso-ventral, medio-latéral et antéro-postérieur ainsi que de deux structures permettant de caler l'animal, les barres d'oreilles et la barre d'incisives, cette dernière permettant de régler le plan d'inclinaison de la tête. L'animal ainsi calé, l'expérimentateur peut, à l'aide des échelles métriques présentes sur chaque axe, cibler une structure clé avec une précision au 1/10^e de mm. Une grande partie des rats long-evans utilisés durant cette étude a donc été opérée et s'est vu implanter à demeure des guides-canules permettant l'instillation ultérieure de muscimole dans le but d'inactiver temporairement la structure cérébrale cible.

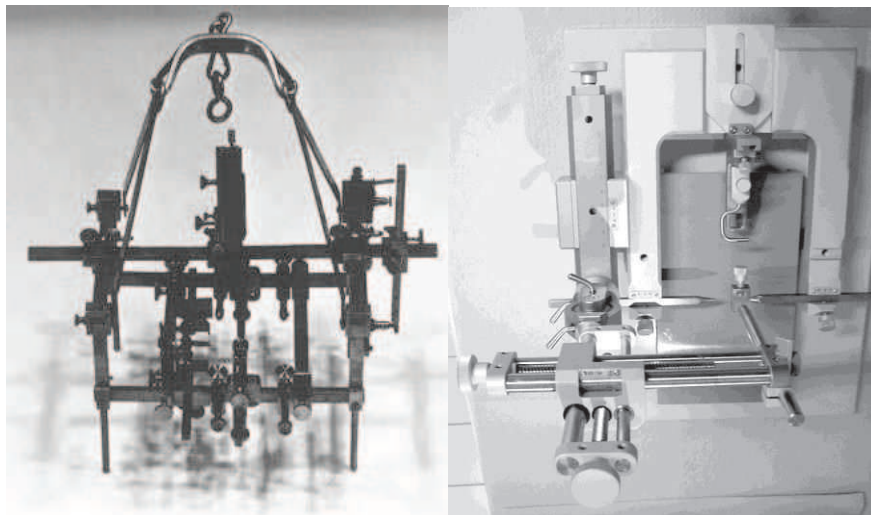


Figure 53. Illustration de cadres stéréotaxiques, développé par Horsley et Clarke (A) et utilisé au laboratoire (B). (A) L'instrument conçu pour s'adapter à un crâne de macaque Rhésus était couplé à un macrotome, sorte de gros couteau permettant de couper les os crâniens. A l'aide de cet appareil, Horsley et Clarke purent mesurer le crâne de l'animal et y percer un orifice juste assez large pour introduire une électrode de lésion. (B) L'appareil utilisé au laboratoire comporte 3

axes de coordonnées x, y, z (1-2-3) couplés à une échelle graduée permettant une précision au 1/10 mm, ainsi que 2 points pour maintenir la tête de l'animal, les barres d'oreilles (4) et la barre d'incisives (5).

3. Composé pharmacologique injecté : le muscimole

Le muscimole est un alcaloïde de formule brute $C_4H_6N_2O_2$ produit par des champignons du groupe des Amanites (principalement par les espèces *Amanita muscaria*, *Amanita pantherina* et *Amanita gemmata*). C'est un agoniste des récepteurs $GABA_A$, récepteur ionotrope activé par fixation de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Le récepteur GABA est composé de 5 sous-unités, dont plusieurs types ont été identifiés : alpha (1 à 6), bêta (1 à 3), gamma (1 à 2), delta, pi, thêta (cf Fig.54.). Lorsque le muscimole se lie au récepteur $GABA_A$, ce dernier s'ouvre et laisse entrer les ions chlorures dans le cytoplasme de la cellule et ainsi augmente la différence de potentiel électrique rendant l'intérieur de la cellule plus négatif et l'extérieur plus positif, ce qui abaisse l'excitabilité de la cellule (hyperpolarisation) et provoque in fine l'inhibition de la transmission neuronale.



Figure 54. Le muscimole. Formule chimique du muscimole, extrait des champignons du groupes des amanites, ici l'amanite tue mouche. Le muscimole est un agoniste des récepteurs ionotropiques du GABA, les récepteurs $GABA_A$. Celui-ci est composé de 5 sous-unités dont la stœchiométrie la plus communément rencontrée (45 % des récepteurs du cerveau) est $\alpha 1:\beta 2:\gamma 2$ (2:2:1).

Le muscimole possède une haute affinité avec les récepteurs $GABA_A$. Lors de son injection, il est soit immédiatement lié aux récepteurs $GABA_A$ locaux, soit pris par la glie environnante (cf Fig.55.). Les récepteurs $GABA_A$ sont largement distribués à travers le système nerveux central ce qui représente un avantage à l'utilisation du

muscimole. Autre avantage, la dispersion du muscimole est relativement faible et celui-ci n'affecte pas les fibres de passage contrairement à la tétrodotoxine (TTX) et à la lidocaïne, deux anesthésiques locaux couramment employés pour créer des inactivations réversibles. La lidocaïne, un antagoniste des canaux sodiques, possède une cinétique très courte avec un effet rapide et souvent une inactivation partielle. L'effet maximum est observé 5-10 min post injection et disparaît au bout de 30 à 40 min alors que le muscimole possède un effet plus long de 12 à 24h avec un maximum d'inhibition 30 minutes après injection (Baraldi et al. 1979; Tehovnik and Sommer 1997; Boehnke and Rasmusson 2001; van Duuren et al. 2007).

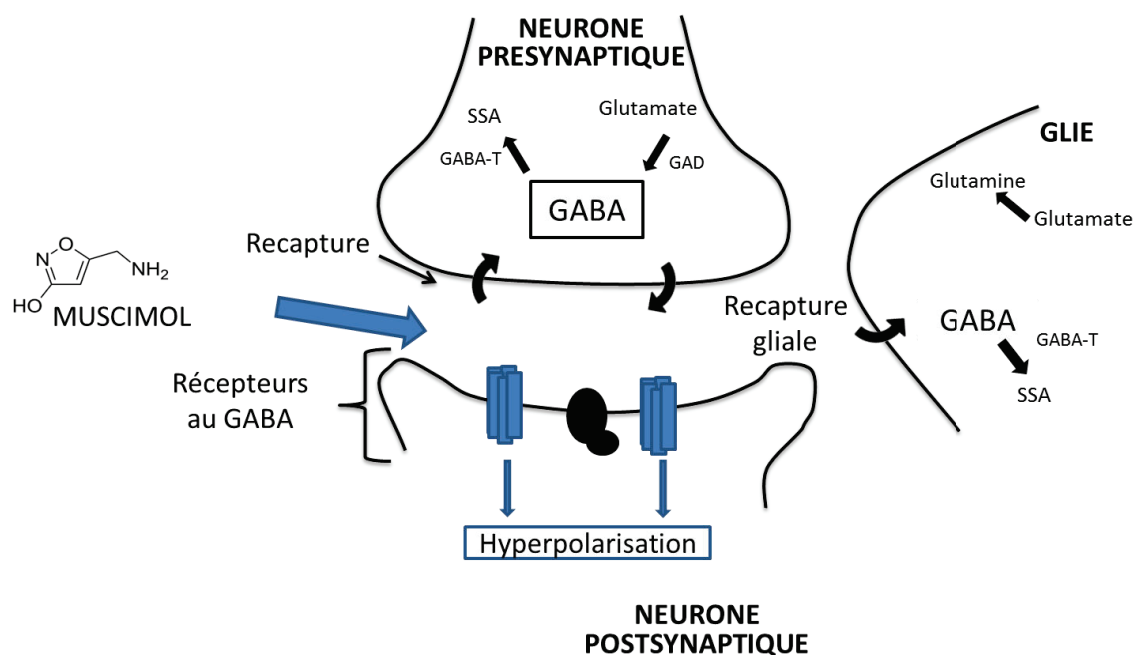


Figure 55. Mode d'action du muscimole sur une synapse GABAergique. Le GABA synthétisé à partir de l'acide glutamique par la GAD (Glutamic Acid Decarboxylase) est libéré dans la fente synaptique et peut être ensuite recapturé par le neurone présynaptique et la glie environnante et éventuellement dégradé en SSA (succinic semialdehyde) à travers l'action de la GABA-T (GABA transaminase). Certaines drogues, comme la vigabatrine qui inhibe l'action de l'enzyme GABA-T, sont utilisées pour augmenter la concentration de GABA dans le cerveau. Le muscimole possède une haute affinité avec les récepteurs GABA_A. Lors de son ajout dans la fente synaptique, sa fixation sur un récepteur GABA_A entraîne une entrée d'ions chlorure dans la cellule provoquant ainsi l'hyperpolarisation de la cellule et in fine l'inhibition de la transmission neuronale.

4. Protocole expérimental

4.1. Implantation des guides canules

Avant de débiter la chirurgie, l'équipement chirurgical et le plan de travail sont stérilisés à l'éthanol. L'état général des rats est inspecté, leur masse mesurée puis les rats sont anesthésiés avec un mélange injectable de xylazine/kétamine (2ml/kg en i.p.). Ce cocktail d'anesthésiques représente plusieurs avantages par rapport à d'autres solutions injectables comme les barbituriques par exemple. La combinaison de la xylazine à la kétamine permet une analgésie et myorelaxation en plus de la dissociation corps-esprit ou narcose. Contrairement au pentobarbital sodique, l'induction de l'anesthésie est rapide (en moins de 5 min) et peut être prolongée par réinjection. L'anesthésie au mélange xylazine/kétamine dure également moins longtemps (30-45 min contre 2h en moyenne avec le pentobarbital sodique) et provoque moins d'effets secondaires qu'avec le pentobarbital sodique (détresse respiratoire et cardiovasculaire). Quelques minutes après l'injection, la profondeur de l'anesthésie est vérifiée par un pincement de la queue et un éventuel mouvement des vibrisses. Le crâne du rat est rasé à l'aide d'une tondeuse et le rat est placé dans le cadre stéréotaxique. Une fois en place, une injection sous-cutanée de xylocaïne (Xylovet, 0.1 mL/rat) et intramusculaire d'amoxicilline (Duphamox LA, un antibiotique à spectre large ; 0.3mL/rat) est effectuée au niveau du scalp et de la patte postérieure, respectivement. Les yeux des rats sont couverts d'un gel ophtalmique (*LubriThal*) pour empêcher la déshydratation de la cornée habituellement lubrifiée par le rat lui-même à l'état vigile. Ensuite la chirurgie proprement dite peut commencer et une incision de 1cm² est pratiquée sur le scalp de l'animal afin d'avoir accès au crâne et aux coordonnées du Bregma et Lambda. En parallèle, trois vis d'horloger sont placées dans le crâne pour maintenir le ciment dentaire qui viendra recouvrir la plaie. A l'aide des coordonnées Bregma, les canules guides (0.4mm de diamètre) sont insérées à demeure après perçage de la boîte crânienne avec une fraise dentaire. Une fois les guides canules en place, la plaie est recouverte avec du ciment dentaire qui durcit en séchant et forme un chapeau solide sur la tête du rat dont seuls les guides canules dépassent (cf Fig.56.). Un mandrin est inséré dans chaque guide canule afin de prévenir l'obturation du guide canule par du matériel biologique ou des bouts de litière. Dès lors, la chirurgie est terminée et le rat reçoit

une dernière injection de méloxicam (Metacam, anti-inflammatoire, 0.2ml/rat) en sous-cutanée et est placé sous une lampe chauffante jusqu'à son réveil où il est ramené dans la pièce de stabulation. Une période de 10 jours de récupération avant le début des expériences comportementales est accordée aux rats opérés. Durant cette période, les rats sont régulièrement manipulés, l'état général inspecté et les mandrins changés.

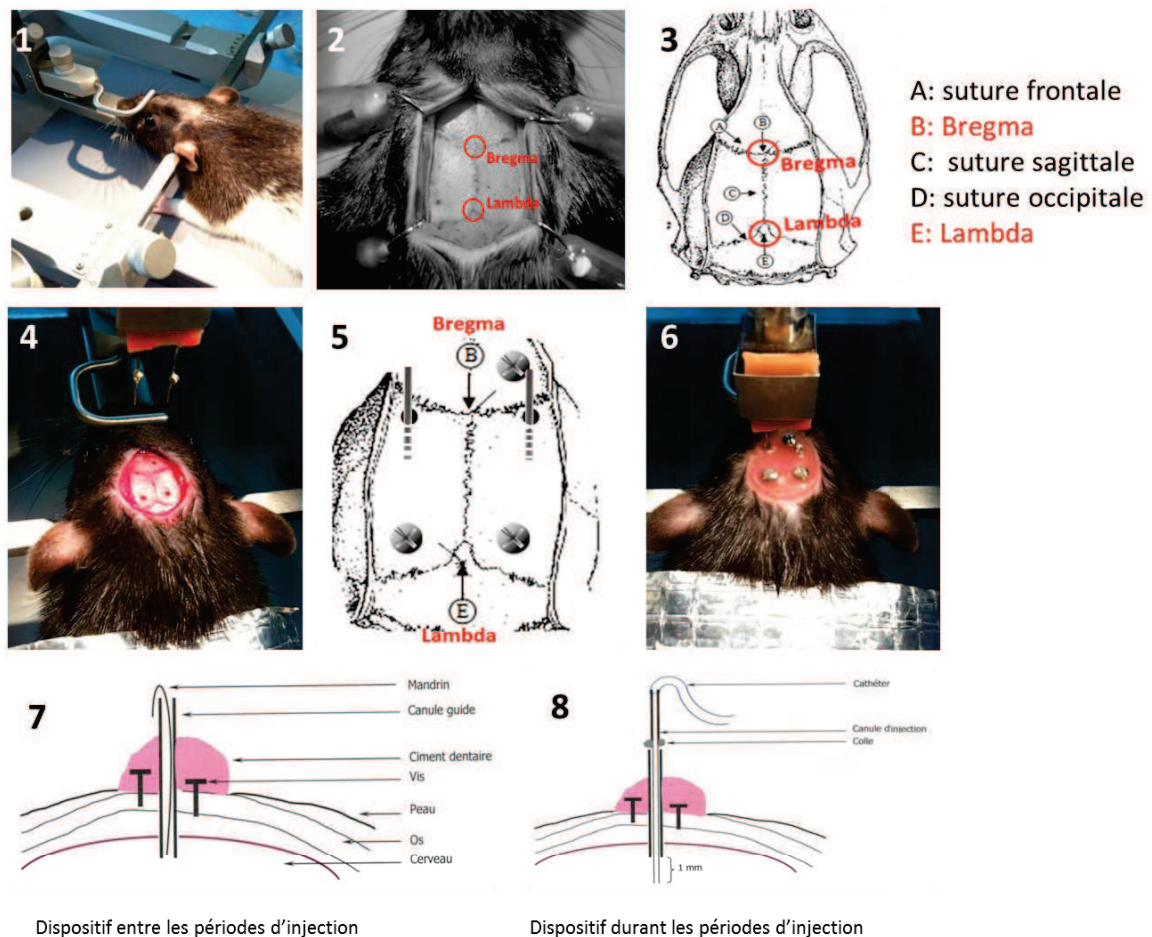


Figure 56. Protocole illustré, étape par étape de la chirurgie stéréotaxique. (1)

Le rat est positionné et calé dans le cadre stéréotaxique grâce aux barres d'oreilles et d'incisive. (2) Après injection sous-cutanée de xylocaïne et intramusculaire de Duphamox LA, le scalp est incisé de manière à dégager le Bregma et le Lambda, points de jonction entre la suture sagittale et la suture frontale et occipitale, respectivement. A l'aide d'une fraise de dentiste, des vis d'horloger sont introduites dans le crâne du rat, afin de renforcer l'adhérence du ciment dentaire. Les guide-canules sont insérés dans les structures d'intérêt aux coordonnées calculées grâce au Bregma. Une fois les guide-canules en place, la plaie est recouverte avec du

ciment dentaire. Un mandrin est inséré dans chaque guide canule pour prévenir l'obturation du guide canule par du matériel biologique ou des bouts de litière. Lors des injections, le mandrin est retiré, un canule d'injection est inséré.

4.2. Habituation et procédure d'instillation

Un jour de répit post-opératoire est accordé au rat. A la suite de quoi, la période d'habituation à l'injection commence. Durant cette période, le rat est habitué de manière progressive à être maintenu immobile durant 30 secondes le premier jour jusqu'à 2 min 30 secondes le 6^e jour d'habituation. En parallèle, les mandrins sont retirés, trempés dans l'éthanol, séchés puis remis en place. La veille de l'instillation de muscimole, une instillation de liquide céphalorachidien artificiel (aLCR ; 1µl/rat en bilatéral) est effectuée de manière à purger les guides canules et ce chez tous les rats y compris les rats contrôles instillés avec du aLCR. Lors de cette manipulation, l'instillation de aLCR est étalée sur 1 min, à la suite de quoi le canule d'injection est laissé en place pour une autre minute avant d'être retiré des guides canules et remplacé par les mandrins (cf Fig.57.). Le lendemain, donc lors du test de rétention, les rats sont instillés selon le même protocole (1min instillation + 1 min d'immobilisme des canules d'injection) avec soit du muscimole (1µl/rat en bilatéral) soit du aLCR (1µl/rat en bilatéral) 30 minutes avant d'être testés en comportement. Ce temps est calculé sur la cinétique de l'action du composé pharmaceutique de manière à atteindre le moment où l'effet est maximal (Baraldi et al. 1979; Edeline et al. 2002).

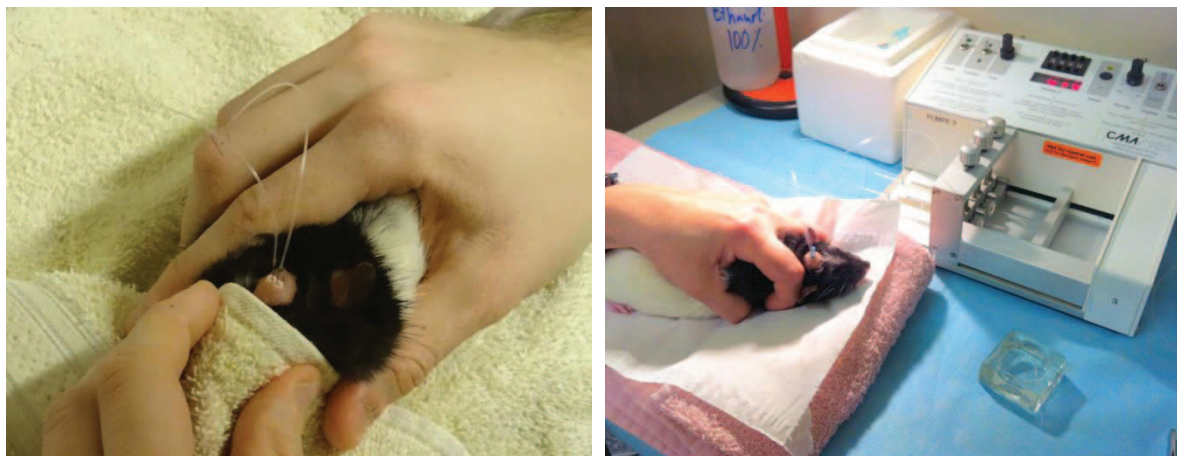


Figure 57. Procédure d'instillation. Les canules d'injection sont insérés dans les canules guides et les rats sont instillés le temps d'une minute avec du muscimole ou

du aLCR (le jour J) ou uniquement du aLCR (la veille). A cette minute d'instillation s'ajoute 1 min d'immobilisme afin de faciliter la diffusion et d'empêcher la remontée du muscimole avec le retrait des canules d'injection.

4.3. Etude comportementale

Toutes les expériences comportementales ont été réalisées dans un test aquatique (test du Double-H détaillé ci-dessous). L'idée sous-jacente est que les rats présentent une aversion naturelle pour l'eau (juste assez chaude - 20°C - pour ne pas induire un stress immédiat), et que cette aversion pour l'eau va pousser l'animal à s'échapper du test en cherchant une porte de sortie matérialisée par la plateforme. En partant de ce principe, on peut donc induire un apprentissage chez l'animal dont on peut moduler certains paramètres comme le point de lâcher, la localisation de la plateforme, le nombre d'essais, la présence ou non d'indices proximaux/distaux, visuels, sonores, olfactifs...

Les expériences ont toujours débuté à 9h soit 2h après le début de l'illumination en étant réparties sur une tranche horaire réduite au maximum, généralement entre 9h et 13h. Durant cette tranche horaire, les rats ont toujours été passés selon un ordre de passage semi-randomisé de façon à ce que chaque rat de chaque groupe passe à tous les créneaux horaires afin de réduire le biais venant éventuellement d'une variation du cycle circadien.

4.3.1. Le labyrinthe aquatique du Double-H

Avantage du Double-H

L'avantage de ce test comparé à la piscine de Morris ou au labyrinthe de Barnes se résume en trois points : dans le Double-H il est très facile d'entraîner les rats à apprendre une procédure et utiliser une stratégie égocentrée (basée sur des informations proprioceptives et kinesthésiques), chose beaucoup plus complexe dans la piscine de Morris. En effet, de par sa forme spécifique, le DH permet de forcer l'animal à choisir, aux différents embranchements, sa direction, contrairement à la piscine où le bassin étant rond, les options de trajectoires sont théoriquement infinies. En maintenant le point de lâcher et la localisation de la plateforme fixes, on

favorise l'utilisation d'une stratégie égocentrée, alors qu'en gardant la localisation de la plateforme fixe mais en variant le point de lâcher, on favorise chez l'animal la mise en place d'une stratégie allocentrée (i.e. basée sur l'utilisation des indices visuels environnants). Grâce au DH, l'expérimentateur peut aisément évaluer l'utilisation de l'une ou l'autre stratégie en termes de mémoire spatiale et/ou procédurale (Pol-Bodetto et al, 2011).

De la même manière que si on perturbe les indices spatiaux en faisant varier le point de lâcher, si la séquence motrice optimisée n'est plus optimale, l'animal switche d'une stratégie à l'autre. Le DH permet d'évaluer ce switch, cette flexibilité comportementale de l'animal.

Enfin, la motivation de l'animal repose sur l'aspect aversif et ne dépend donc pas de mécanismes récompensant sollicités dans des tâches de tests secs (Bromberg-Martin et al. 2010).

Le dispositif

Le labyrinthe du Double-H est un labyrinthe aquatique développé au laboratoire par Jean-Christophe CASSEL en 2011. Tout le dispositif est composé de Plexiglas transparent. Il est constitué de trois bras parallèles, de 160 cm en longueur et 20 cm en largeur chacun, connectés ensemble en leur milieu par un bras central de mêmes dimensions, donnant au dispositif la forme de 2H contigus (cf Fig.58.). Chacun de ces bras est équipé de parois latérales de 35cm de haut. Par convention, le bras du milieu est appelé bras nord (N) et sud (S). Lors de son utilisation le Double-H est rempli avec de l'eau (20°C) à une hauteur de 15cm ; le volume total d'eau étant approximativement de 170L. L'eau est rendue opaque par ajout de lait en poudre (environ 1.0g/L soit 170g). Une plateforme de 11cm de diamètre, 14cm de hauteur et lestée avec du gravier est toujours déposée dans le bras nord-est (NE) quel que soit le protocole d'entraînement et représente l'unique échappatoire pour les animaux. Le dispositif réside dans une pièce expérimentale munie d'indices distaux fixes (chauffe-ballon, tuyau d'arrosage, évier, formes géométriques noires aux murs...) et aux conditions de température (22 ± 1 °C), d'humidité ($50 \pm 10\%$) et acoustiques (RFM) contrôlées de la même manière que dans la pièce de stabulation.

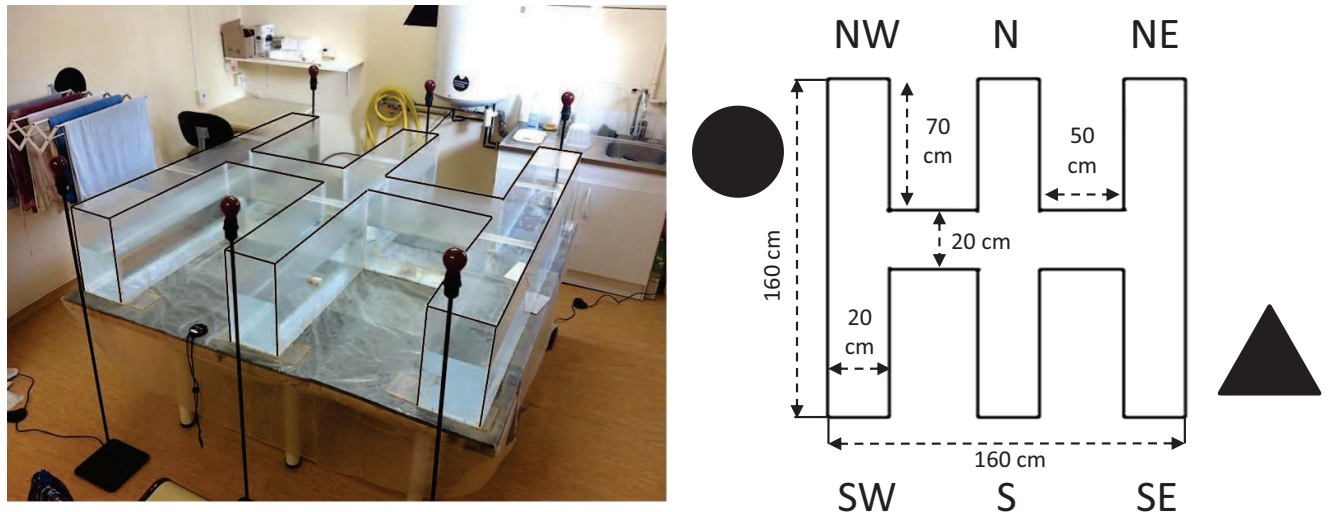


Figure 58. Le dispositif du Double-H. Il s'agit d'un labyrinthe aquatique avec trois bras parallèles, de 160 cm en longueur et 20 cm en largeur chacun, connectés ensemble en leur milieu par un bras central de mêmes dimensions. Ce dispositif est particulièrement adapté pour entraîner des rats à une procédure et permet également d'évaluer en temps réel, le possible shift d'un animal d'une stratégie de déplacement à l'autre. Il est entouré d'indices allothétiques visibles en lumière et de lampes inactiniques utiles pour un apprentissage dans l'obscurité.

4.4. Phase d'acquisition et conditions expérimentales

A l'exception des délais d'entraînement, le protocole d'entraînement dans le DH était identique pour chaque expérience de cette thèse. L'expérimentation débute par une journée de pré-entraînement, dont le but est d'habituer les animaux au dispositif et à la pièce expérimentale ainsi qu'au fait de monter sur la plateforme. Durant cette phase d'habituation, l'animal, quelle que soit son appartenance à un groupe, est introduit dans le bras NO et doit atteindre et monter sur la plateforme visible localisée dans l'extrémité opposée (SO). Cette manipulation est répétée 4 fois pour chaque animal pour une durée maximale de 60s par essai.

La phase d'acquisition débute le jour 2 durant 1, 6 ou 14 jours à raison de 4 essais par jour. Trois conditions expérimentales sont utilisées. Dans la première, (groupe « procédural », PR), les rats sont entraînés dans une obscurité quasi-totale de manière à empêcher l'utilisation des indices environnementaux. Pour que l'expérimentateur puisse voir un minimum, l'éclairage est assuré par 6 lampes

inactiniques installées à chaque extrémité du test. L'ampoule inactinique émet une lumière rouge qui est très mal perçue par le rat, puisque ce dernier ne possède quasiment pas de photorécepteur pour cette couleur (Jacobs et al. 2001). Avec ce dispositif l'intensité lumineuse avoisine 1 lux. A chaque essai, les rats PR sont relâchés du bras S et doivent nager jusqu'au bras NE. Dans la seconde condition, (groupe « Choice », CH), les rats sont entraînés au même protocole que les rats PR mais la lumière, allumée cette fois-ci (180 lux), permet l'utilisation des indices. Afin de favoriser l'ancrage de la stratégie égocentrée chez les groupes « Procedural » et « Choice », le bras N, c'est-à-dire celui en face du point de lâcher, était bloqué à l'aide d'une porte guillotine. De cette manière, le rat est obligé de choisir une direction à l'intersection du bras S avec le bras central. Dans la troisième condition, (groupe « spatial », SP), les rats sont relâchés aléatoirement des bras NO, SO, S, SE (l'ordre de cette séquence est changée chaque jour) de manière à empêcher la création d'un automatisme. Les rats SP ont, comme les rats CH, accès aux indices environnants. A ces groupes expérimentaux s'ajoute, mais seulement pour les expériences visant l'étude de l'expression de gènes immédiats, un groupe de rats jamais testés en comportement et restreints à leur cage (groupe « Home-Cage », HC). Pour toutes les trois conditions expérimentales, chaque essai est enregistré avec une webcam, permettant des vérifications off-line. Les variables collectées sont la latence (s), la distance (cm) parcourue jusqu'à la plateforme, ainsi que le nombre d'erreurs initiales ou répétitives. Une erreur est comptabilisée chaque fois que le rat s'éloigne du bras cible.

4.5. Test de rétention

Un test de rétention est réalisé 24 heures après les délais d'entraînement, c'est-à-dire aux jours 2, 7 et 15. Le test de rétention permet de vérifier la force de l'ancrage de l'apprentissage chez le rat ainsi que la nature des stratégies utilisées, si possibilité d'en utiliser plusieurs il y a. Durant le test, la plateforme est retirée et les rats sont relâchés du bras SO, ce qui constitue un léger shift pour les rats des groupes « Procedural » et « Choice » habituellement relâchés du bras S durant l'entraînement. Cette légère translation représente une opération faiblement trompeuse pour le rat et favorise un comportement du type « response » et donc l'utilisation d'une stratégie égocentrée (Cassel et al. 2012). Cette petite astuce

permet à l'expérimentateur d'observer le premier bras visité et donc quelle stratégie est utilisée par l'animal de prime abord. Si l'animal reproduit la séquence motrice apprise durant l'entraînement (tourner à droite, aller tout droit puis tourner à gauche) alors il utilise une stratégie égocentrique, alors que dans le cas d'une stratégie allocentrée, l'animal utilise les indices environnementaux autour du dispositif et dans ce cas va directement dans le bras NE qui contenait la plateforme durant les séances d'entraînement. Tout comme durant l'entraînement, le bras opposé (NO) au point de lâcher des animaux est fermé d'une porte guillotine. Chaque animal est relâché dans le dispositif pour un essai unique de 60 sec. Durant ce temps, j'ai mesuré le premier et second bras visité, le nombre de visites à chacun des bras accessibles du test et le temps d'exploration suivant la navigation « procédural » ou « spatiale ».

On parle de **navigation procédurale** si indépendamment de sa localisation dans le Double-H le rat reproduit une séquence droite-gauche avant d'atteindre un nouveau bras.

On parle de **navigation spatiale** si indépendamment de sa localisation, le rat nage en direction du bras cible (c'est-à-dire le bras NE qui contenait la plateforme durant l'entraînement).

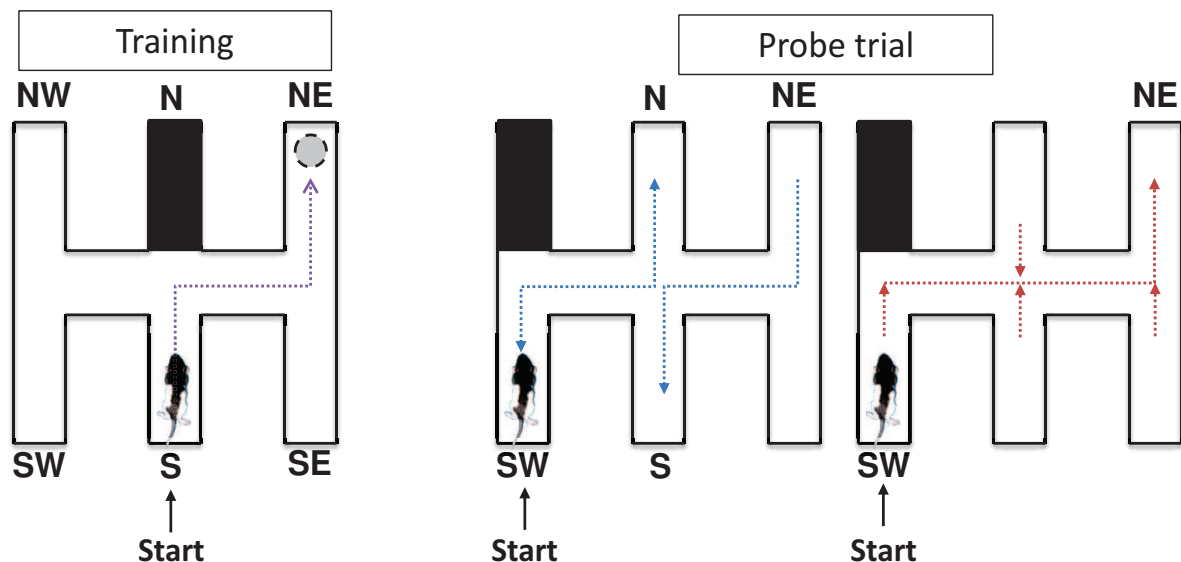


Figure 59. Représentation schématisée des séances d'entraînement et du test de rétention à 24h. (Gauche) Durant les sessions d'entraînement, les conditions CH et PR sont toujours relâchées du bras S et doivent apprendre le chemin menant à la plateforme toujours cachée dans le bras NE, 1cm sous la surface de l'eau. La

condition SP est relâchée à chaque essai d'un bras différent de manière à empêcher la formation d'un automatisme. **(Droite)** 24h après la dernière session d'entraînement, un test de rétention est réalisé où quelle que soit la condition, le rat est relâché du bras SO. Le schéma de nage, le premier bras visité ainsi que le temps d'exploration de chaque branche sont mesurés. Le schéma de nage est appelé spatial (rouge), si quel que soit le bras de départ, le rat se déplace vers le bras NE (bras cible) et procédural (bleu) si quel que soit le bras de départ, le rat enchaîne un déplacement droite-gauche, qui correspond à la séquence apprise durant l'entraînement. Le trajet S-NE, commun aux deux stratégies est éliminé des calculs.

5. Immunohistochimie et techniques histologiques

Ces techniques de marquage du tissu cérébral fonctionnent à travers la détection d'antigènes au moyen d'anticorps ou à travers l'utilisation de colorants. Ces techniques permettent d'estimer la localiser d'une inactivation pour valider les coordonnées stéréotaxiques comme avec le bleu Evans, de vérifier les sites d'implantation des canules guides avec le crésyl violet ou encore d'évaluer l'activité neuronale induite lors de conditions de rappel comme dans notre protocole à travers l'immunomarquage de gènes immédiats comme c-Fos.

5.1. Mise à mort des animaux, prélèvement et coupe des cerveaux

Quatre-vingt dix minutes après le test de rétention, les rats sont anesthésiés avec une injection létale de pentobarbital sodique (200mg/kg, i.p.), suivi de la mise à mort par une perfusion intracardiaque de 60mL de paraformaldéhyde 4% dilué dans du tampon phosphate (0.1M, pH 7.4) à 4°C et de l'extraction des cerveaux. Les cerveaux étant récupérés de la sorte en vue d'imagerie cellulaire c-fos et zif268. Une fois la perfusion terminée et le cerveau prélevé, celui-ci est placé à nouveau dans du paraformaldéhyde 4% pendant 2h à 4°C puis transféré dans une solution cryoprotectrice (saccharose 20%, 4°C) pour une durée de 48h. A l'issue de ces 48h, les cerveaux sont congelés dans de l'isopentane à -40°C puis conservés à -80°C. Une fois congelés, les cerveaux sont coupés au cryostat (Microm HM 500). Des coupes coronales d'une épaisseur de 40µm sont recueillies dans des plaques 24 puits. Les structures recueillies sont : le cortex préfrontal au sein d'un bloc de tissu s'étendant de +3.70 à +2.70 par rapport au bregma, le striatum (bloc de tissu B+1.90

à B-1.90), l'hippocampe dorsal (bloc de tissu B-2.16 à B-4.44) et l'hippocampe ventral (bloc de tissu B-4.5 à B-6.48) d'après Paxinos et Watson, 2007.

5.2. Essais au Bleu Evans

Afin de valider les coordonnées stéréotaxiques utilisées pour la chirurgie, quatre rats tests ont été utilisés en amont des chirurgies et instillés aux coordonnées tests avec du bleu evans (Merck, Darmstadt, Allemagne). Des coupes coronales sur tissus frais de 40 μm pour l'hippocampe dorsal et le striatum dorsal ont été recueillies sur lames gélatinées puis séchées à température ambiante. Une fois sèches, les coupes sont observées au microscope optique afin de déterminer la localisation ainsi que la dispersion du bleu et donc inférer ou valider les coordonnées stéréotaxiques.

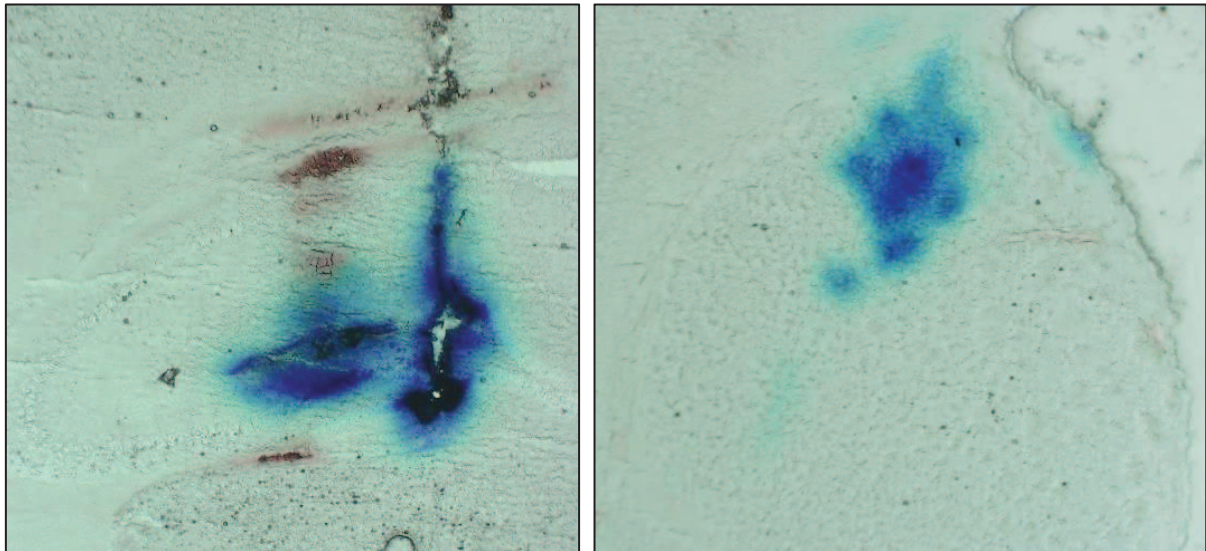


Figure 60. Essais de coordonnées au bleu evans. Ces essais nous ont permis d'inférer les coordonnées de l'hippocampe dorsal (gauche), trop basse par rapport à nos exigences qui étaient de cibler CA1, et de valider celles du striatum dorsal (droite).

5.3. Coloration au Crésyl violet (colorant de Nissl)

Le crésyl violet est un colorant de formule chimique $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}$. Ce composé organique colore le cytoplasme en bleu, la chromatine et globalement le noyau des neurones en rouge violet. Une coloration au crésyl est souvent utilisée au laboratoire

pour mesurer l'étendue d'une lésion ou localiser le site d'implantation d'une électrode ou d'une canule d'injection. Il s'agit d'une coloration très simple et fiable mais aussi économique pour colorer les neurones. Après rinçage à l'eau distillée, les coupes sont plongées dans une solution de crésyl (Sigma, Saint-Louis, USA) chauffé à 55°C (meilleure absorption du colorant) puis rincées dans des bains successifs d'eau distillée et d'éthanol pour être finalement montées après un dernier rinçage dans un solvant (Xylene) sous des lamelles dans un milieu d'inclusion Eukitt et observées au microscope optique.

5.4. Evaluation de l'étendue de l'inactivation

Le muscimole est un agoniste des récepteurs GABA_A. Son instillation dans la structure cérébrale cible va donc provoquer une hyperpolarisation temporaire des neurones, rendant ainsi la propagation du potentiel d'action impossible. Une évaluation de l'activité neuronale par un marquage c-Fos, c-Fos étant un marqueur d'activité cellulaire, permet ainsi l'évaluation de l'aire de dispersion du muscimole en 2D sur une seule coupe, du volume de dispersion en 3D sur plusieurs coupes.

Pour chaque rat canulé, un immunomarquage c-Fos de la structure canulée a été réalisé. Les coupes sont tout d'abord rincées trois fois au tampon phosphate PBS pendant 10 minutes de manière à éliminer les restes de cryoprotectant présent dans la plaque 24 puits, plaque de stockage des coupes. Puis de manière à éviter le bruit de fond dû à une fixation non spécifique, les sites antigéniques aspécifiques sont saturés avec l'ajout de sérum d'âne riche en protéines (Abcys, S2170-100) dilué à 5% avec du PBS contenant 0.5% de Triton X-100 (PBST), un détergent utilisé pour perméabiliser les membranes cytoplasmiques et nucléaires, et ce durant 1h. Les coupes sont ensuite incubées toute la nuit avec l'anticorps primaire (anti-Fos lapin polyclonal IgG; Santa Cruz, USA) dilué au 1/2000^e dans du PBST. Le lendemain, les coupes sont à nouveau rincées trois fois dans du PBS puis incubées durant 1h avec un anticorps secondaire dirigé contre le primaire et dilué au 1/500^e dans du PBST (anticorps secondaire biotinylé anti-lapin IgG, Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA, USA). S'en suit une nouvelle série de rinçage dans du PBS puis une incubation durant 45 min avec le complexe avidine-biotine-peroxydase (Kit ABC Vectastain, Vector Laboratories, Burlingame, CA). Après deux rinçages au PBS et un

rinçage dans du tampon TRIS (0,6%, pH 7.6), le marquage est révélé à l'aide de 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride, ou DAB (Kit DAB, SK 4100, Vector Laboratories). La réaction est ensuite stoppée 8 minutes plus tard par le rinçage des coupes au PBS. Après au total 3 rinçages dans du PBS, les coupes sont montées sur lames gélatinées selon l'axe antéro-postérieur, avant d'être mises à l'étuve où elles sécheront pendant 24h à 37°C. Une fois sèches, les lames sont rincées dans de l'eau ultra pure puis plongées dans des bains d'alcool aux concentrations croissantes (70%, 95% et 100%) avant d'être placées dans le solvant Clearify (ClearifyUS, Houston, USA) et incluses entre lame et lamelle dans un milieu d'inclusion (Diamount). Les lames sont ensuite observées au microscope optique (Leica DM5500B) et les aires d'inactivation reportées sur un schéma récapitulant les coupes observées. Le fait que les coupes soient classées selon l'axe antéro-postérieur sur la lame et le schéma permet de reconstituer virtuellement le volume de dispersion du muscimole (cf Fig.60.).

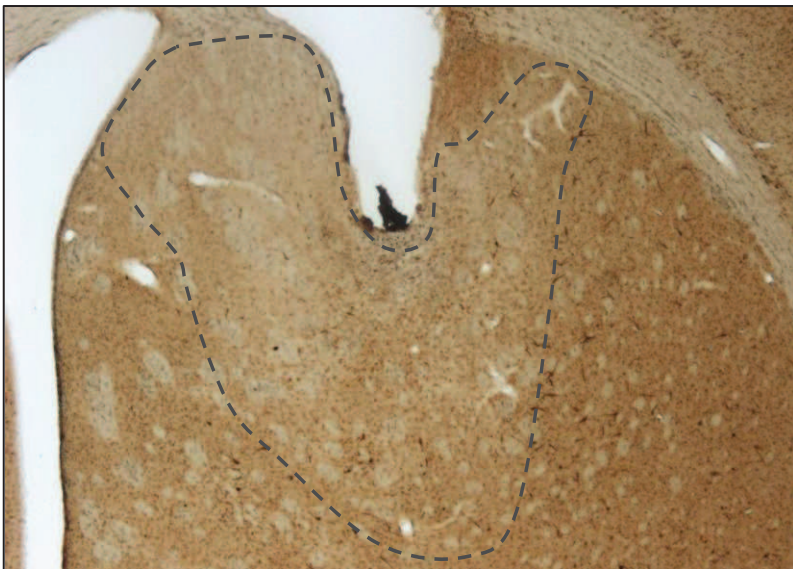


Figure 61. Coupe de cerveau d'un rat instillé avec du muscimole illustrant l'étendue de dispersion du muscimole (entourée par une ligne noire pointillée).

Pertinence de l'évaluation de l'activité cellulaire à travers le comptage de cellules c-Fos positives.

Mesurer l'activation des gènes immédiats dans différentes structures cérébrales garantie un moyen de visualiser l'activité neuronale résultante ou soutenant des comportements chez l'animal. En effet, il est montré que les gènes immédiats sont activés à travers de multiples régions cérébrales en réponse à une exploration spatiale (Ramírez-Amaya et al. 2005; Guzowski et al. 2006) et cette activation a été

reliée avec la consolidation d'un apprentissage (Hall et al. 2001; Weitemier and Ryabinin 2004; Huff et al. 2006) principalement pour Arc (Vazdarjanova et al. 2006) et Zif268 (Renaudineau et al. 2009).

La quantification des gènes immédiats est souvent utilisée pour évaluer la plasticité soutenant un apprentissage d'une ou plusieurs structures cérébrales (rev. Barry and Commins, 2011). Contrairement à Arc et Zif268, c-Fos ne semble pas être spécifiquement relié à une tâche mnésique et est moins utilisé comme marqueur de plasticité liée à l'apprentissage que comme marqueur d'activité neuronale (Kaczmarek and Chaudhuri 1997; Zhang et al. 2002; Sheth et al. 2008; Alberini 2009). En terme de cinétique de détection, on retrouve de manière générale des transcrits de gènes immédiats dès 30 minutes et les protéines entre 1-2h (voire plus) après une tâche comportementale (Ramírez-Amaya et al. 2005; Lonergan et al. 2010). Le délai de 90 minutes représente un bon compromis pour visualiser l'intégralité de la réponse cellulaire à la suite d'un rappel dans une tâche comportementale comme la nôtre.

Immunomarquage pour la protéine zif268

Le protocole d'immunomarquage de la protéine zif268 ne diffère pas de celui utilisé pour c-Fos. Toutefois l'anticorps étant moins « efficace » que celui pour c-Fos, nous avons apporté quelques améliorations protocolaires résumées ici : à la suite du rinçage au PBS, les coupes sont lavées durant 15 min à l'eau oxygénée (H₂O₂) 1% afin d'inhiber les peroxydases endogènes qui pourraient réagir plus tard avec la DAB. Après 3 rinçages rapides au PBS, les restes de PAF sont éliminés avec un bain de citrate de sodium (30 min, 85°C) puis les coupes sont perméabilisées dans un bain de PBS enrichi en Triton X-100 2% (15 min, T°C ambiante). Le reste du protocole ne diffère pas du protocole c-Fos. Ces améliorations protocolaires nous ont permis de réduire le bruit de fond inhérent à l'utilisation de cet anticorps.

6. Approche stéréologique

6.1. Principe

La stéréologie est un ensemble de méthodes mathématiques et statistiques qui permet l'estimation quantitative de plusieurs grandeurs au sein de structures en 3 dimensions à partir d'observations faites sur des sections en 2 dimensions en ce qui concerne le cerveau. Elle permet l'évaluation de quantités géométriques telles que le nombre, la longueur, la surface et le volume (West et al. 1991; West 2013). Dans une étude biologique, le chercheur va poser son hypothèse et tenter d'y répondre en fournissant des données récoltées tels que le nombre de neurones, l'aire ou superficie d'une lésion, la longueur de fibres nerveuses ou encore le nombre de bourgeons synaptiques post traitement par exemple. Les techniques classiques en microscopie donnent lieu à des biais et des erreurs aléatoires telles que la discrétisation, c'est-à-dire la classification raisonnée de données. L'expérience ne peut être considérée comme valide seulement si les données ont été récoltées de façon fiable et impartiale. Et c'est là que la stéréologie intervient. C'est une méthode non biaisée, qui permet à partir d'un échantillonnage uniforme aléatoire et systématique d'estimer différentes quantités (surface, volume, nombre et longueur) au sein du volume déterminé, de manière à ce que chaque élément d'intérêt ait la même probabilité d'être pris en compte. L'application d'un protocole dédié à la stéréologie déterminé au préalable permet de s'affranchir des erreurs systématiques, comme les erreurs techniques, le réglage du cryostat ou encore la non uniformité de la coloration ainsi que celle concernant l'échantillonnage.

6.2. Protocole stéréologique

Le but de cette approche stéréologique appliquée à nos conditions a été d'estimer le nombre de cellules c-Fos positives sur un échantillon représentatif. Il est donc essentiel que cet échantillon soit non biaisé, c'est-à-dire, que chaque neurone d'intérêt ait la même probabilité d'être compté. Le protocole commence par la réalisation d'un échantillon de coupes issues de l'ensemble de la structure d'intérêt qui définit un bloc. Le striatum dorsal a été délimité au sein d'un bloc de tissu s'étendant de +1.90 à -1.90 mm par rapport au bregma, et l'hippocampe dorsal au

sein d'un bloc de tissu de -2.16 à -4.44 mm, d'après Paxinos et Watson (2007). Ainsi, une coupe sur 6, d'épaisseur 40 μm (soit un total de 54 coupes en moyenne) pour le bloc hippocampe dorsal, et 1 coupe sur 12 (soit un total de 96 coupes en moyenne) pour le striatum dorsal ont été utilisées.

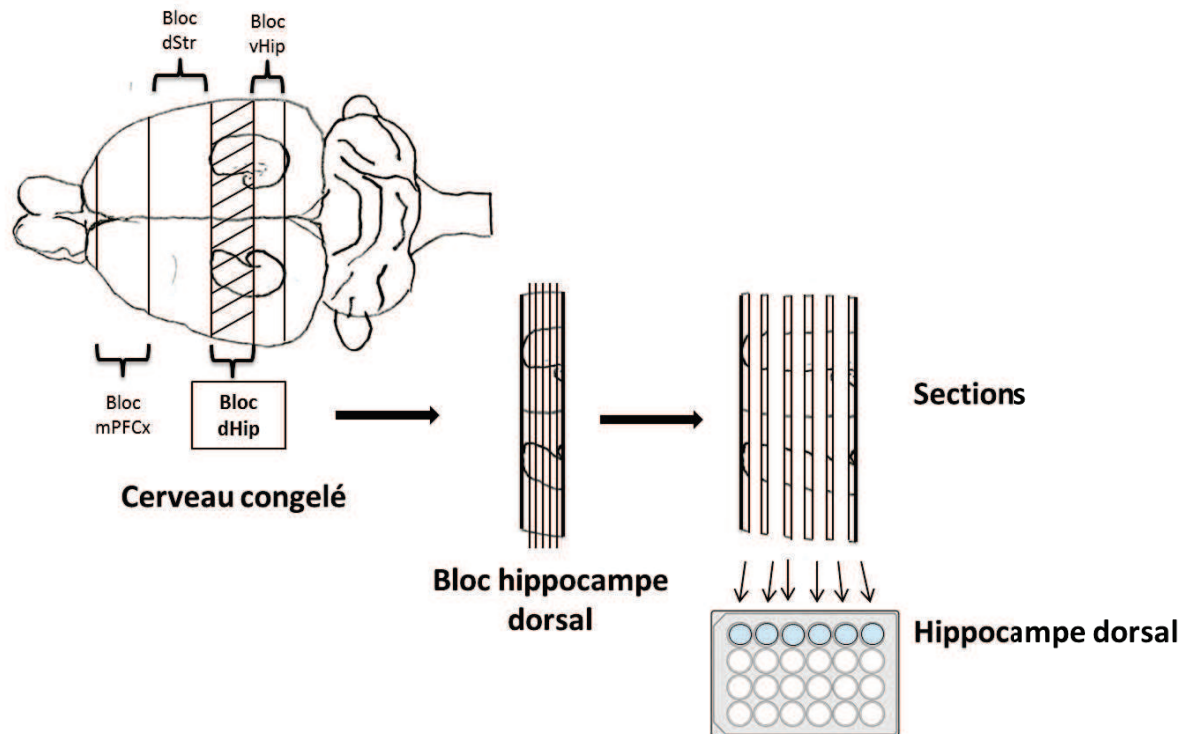


Figure 62. Protocole de récupération de coupes histologiques au cryostat en vue d'un comptage stéréologique. La récupération des coupes se fait d'après un protocole qui implique de définir à l'avance des blocs d'intérêt. 4 blocs ont été définis d'après Paxinos et Watson, 2007 : le bloc pré-frontal de B+3.70 à B+2.70, le bloc striatum s'étendant de B+1.90 à B-1.90 et le bloc hippocampe séparé en dorsal (B-2.16 à B-4.44) et ventral (B-4.5 à B-6.48). Toutes les coupes ont été recueillies dans des boîtes 24 puits à raison d'une rangée par bloc, à l'exception du striatum qui au vu de la taille de la structure a nécessité 2 rangées de 6 puits. Chaque coupe de 40 μm était déposée dans un de ces 6 ou 12 puits à tour de rôle. Dans le premier puits figurait donc toujours la 1^{ère} coupe, puis la 7^e, la 13^e... (par rangée de 6 puits) jusqu'à la fin du bloc. Ainsi chaque puit renfermait 1 coupe sur 6 (1/12 pour le striatum) sur toute l'épaisseur du bloc. C'est à partir de ces coupes qui sont ensuite sélectionnées au hasard (1/6 ou 1/12 puits) qu'on procède à l'échantillonnage pour réaliser le comptage au microscope après immunomarquage.

6.3. Comptage au microscope : principe du dissecteur

Le deuxième point essentiel dans le protocole est l'élaboration et le placement des dissecteurs optiques. Le dissecteur est une sonde 3-D géométrique utilisée pour compter le nombre d'objets (cellules) avec une probabilité qui ne dépend ni de la taille, de la forme, ou de l'orientation des cellules. Cette sonde est un cube virtuel aux dimensions fixes distribué aléatoirement au sein du volume d'intérêt. Les dimensions du dissecteur ainsi que l'espacement de distribution sont déterminés par l'expérimentateur. Chaque fois qu'un neurone apparaît dans le carré, il est totalisé. Nous avons utilisé deux dimensions de dissecteur optique, à savoir : 40x40 μm pour l'hippocampe dorsal avec un espace de 80 μm entre 2 dissecteurs et 40x40 μm pour le striatum dorsal avec un espace de 155 entre 2 dissecteurs.

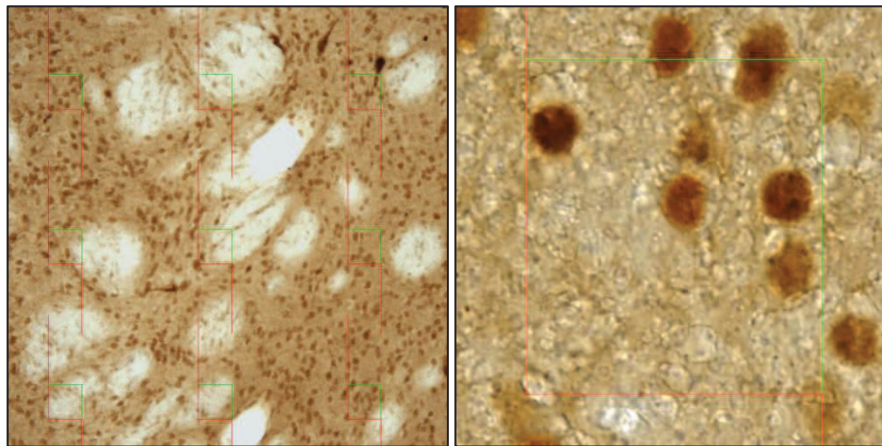


Figure 63. Illustration de dissecteurs. Les dissecteurs sont des sondes 3-D géométriques distribuées aléatoirement par le logiciel dans la région d'intérêt où le comptage va avoir lieu. En 2D, c'est un carré aux dimensions fixes, dimensions déterminées à l'avance par l'expérimentateur. Est comptabilisée comme positive toute cellule contenue dans le dissecteur et, incluant par convention, celle qui coupent les 2 lignes vertes. Si la cellule est au contact des lignes rouges, celle-ci est exclue du comptage.

Le comptage à l'aide du dissecteur nécessite de connaître l'épaisseur réelle de la coupe. Lors de la coupe au cryostat, cette épaisseur est fixée à 40 μm mais en réalité l'épaisseur mesurée au microscope après l'immunohistochimie se situe plutôt autour de 16 μm en moyenne (phénomène de rétrécissement ou 'shrinkage', important surtout dans l'axe z). Etant donnée l'irrégularité des découpes, une marge

de sécurité de 2 μm de chaque côté (c'est-à-dire côté supérieur et coté inférieur) est déduite du comptage. Ce qui laisse une épaisseur réelle de comptage de 12 μm (cf figure 63). Ces paramètres sont des données fixes au cours de l'étude, contrairement aux dimensions des dissecteurs et de leur distribution qui changent en fonction de la taille de la région d'intérêt mais aussi de la taille des objets à compter et de leur abondance au sein de l'échantillon.

Ainsi des études préliminaires permettent de tester différentes configurations de manière empirique et la configuration qui permet d'obtenir le meilleur CE est retenue. Le CE ou coefficient d'erreur est une valeur statistique comprise entre 0 et 1 qui permet de prédire la précision de l'estimation stéréologique. Il est basé sur l'analyse de variations inter-coupes et d'un dissecteur à l'autre pour un animal donné. Il a été déterminé qu'une estimation est retenue si le CE est inférieur à 0.15 sachant que plus le CE se rapproche de 0 plus l'estimation est considérée comme précise (West, 2013a).

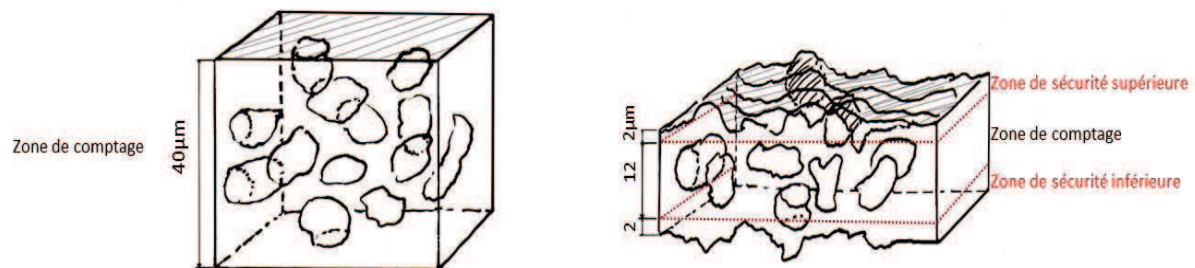


Figure 64. Schémas d'une coupe au cryostat et après immunomarquage avec les zones de sécurité. L'épaisseur de coupe au cryostat est fixée à 40 μm mais celle mesurée en réalité avoisine les 16 μm en moyenne et comporte des irrégularités de surface qui justifie une zone d'exclusion supérieure et inférieure de 2 μm chacune. Dans notre étude, l'épaisseur finale de comptage est donc réduite à 12 μm quelle que soit la structure dans laquelle est réalisé le comptage.

6.4. Calcul du nombre de cellules c-Fos positives :

Le comptage de cellules (points) grâce aux dissecteurs nous a donc permis d'évaluer le nombre d'objets par dissecteur et donc au final la totalité de cellules c-Fos positives pour un animal en utilisant la méthode dite du fractionateur optique. Celle-ci

combine l'utilisation des dissecteurs optiques à un échantillonnage systématique et randomisé (dans notre cas, 1/6 pour l'hippocampe et 1/12 pour le striatum). Le calcul réalisé par le logiciel se base sur la formule mathématique suivante :

$$N = Q * \frac{1}{hsf} * \frac{1}{asf} * \frac{1}{ssf}$$

Où N est l'estimation quantitative du nombre total de neurones, Q le nombre de comptages de neurones positifs effectués, hsf l'épaisseur de fraction, asf la surface d'un dissecteur optique, ssf l'échantillonnage des coupes.

6.5. Le comptage en lui-même : la station d'imagerie

Tous les comptages ont eu lieu à la station d'imagerie au laboratoire. Cette station d'imagerie comprend un microscope optique (Leica DM5500B) couplé à une caméra numérique (Optronics Microfire) et une platine motorisée qui permet un déplacement dans les 3 dimensions (x, y, z) au sein de l'échantillon et ceci grâce à un joystick (cf FigX). Une carte contrôleur OASIS permet de piloter le microscope ainsi que la platine depuis le logiciel Mercator spécialement développé par la société Explora Nova (Explora Nova, La Rochelle, France) pour quantifier des données biologiques en accord avec une approche stéréologique.

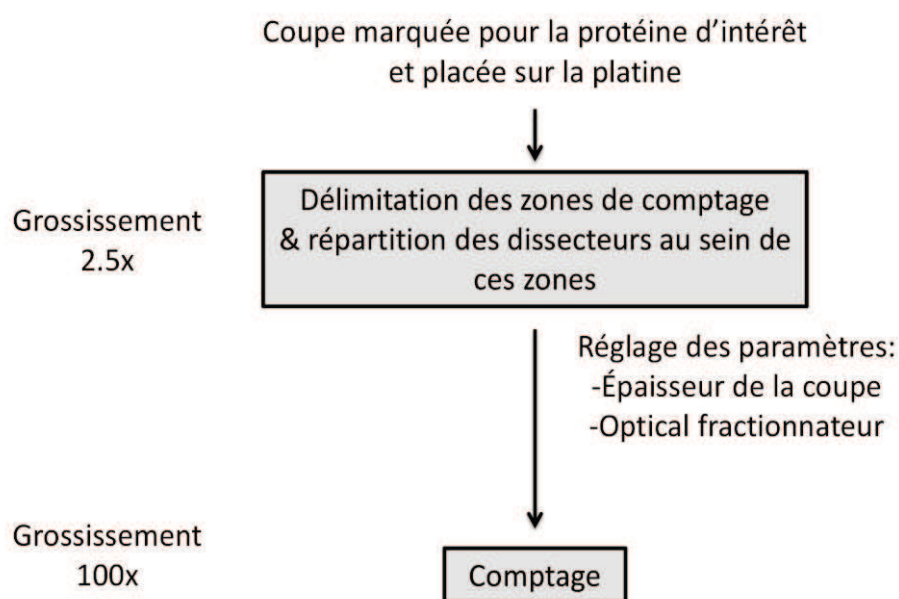


Figure 65. La station d'imagerie du laboratoire dédiée au comptage selon une approche stéréologique. Un microscope optique Leica doté d'une caméra numérique est relié à travers une carte contrôleur et numérique à un ordinateur d'où

sont réalisés les comptages via le logiciel Mercator spécialement développé par la société Explora Nova pour réaliser des comptages stéréologiques. Le joystick permet la manipulation de la coupe dans les 3 dimensions x, y et z.

6.6. Protocole de comptage avec le logiciel Mercator

Gérard Mercator est un mathématicien et géographe belge du XVI^e siècle. En ce sens le logiciel du même nom incarne les potentiels de navigation et de comptage que l'on peut réaliser sur une coupe de cerveau. Le protocole est résumé comme suit:



Au grossissement x2.5 sont délimitées les régions d'intérêt dans lesquelles vont avoir lieu les comptages. Ces zones représentent le striatum **dorso-médian** (DMS) et **dorso-latéral** (DLS) pour un comptage au sein du striatum dorsal, la région **CA1**, **CA3 et GD** pour l'hippocampe dorsal et les cortex **infralimbique** (IL), **prélimbique** (PL) **cingulaire antérieur** (ACC) pour le cortex medial préfrontal médian. Puis, des dissecteurs de dimensions 40x40 pour l'hippocampe, le cortex préfrontal médian et le striatum sont répartis aléatoirement par le logiciel sur une grille virtuelle de 120x120 μm^2 l'hippocampe et le préfrontal ou 155x155 μm^2 pour le striatum. Juste avant le comptage au x100 on termine la préparation du comptage par le réglage de certains paramètres qui permettront d'ajuster le comptage et de calculer par la suite le nombre total de neurones dans notre échantillon. Ces paramètres comportent, le

choix de la technique du fractionnement optique (optical fractionnator) ainsi que la fréquence d'échantillonnage (1/6 ou 1/12 pour l'hippocampe dorsal ou le striatum dorsal, respectivement), le réglage de l'épaisseur de la coupe avec les zones d'exclusions/de sécurité ainsi que le calcul de la profondeur de champ à travers la longueur d'onde de l'appareil (0.55nm), l'indice de réfraction (1.52) et l'ouverture numérique (1.4).

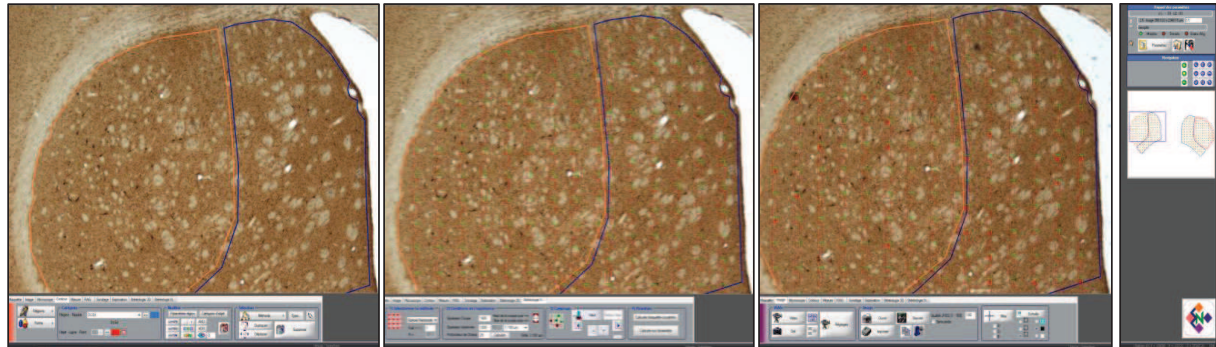


Figure 66. Déroulement du comptage avec Mercator. A) Délimitation des zones de comptage au sein de la région d'intérêt, ici le striatum dorsal : DMS (bleu) et DLS (orange). B) Distribution aléatoire des dissecteurs aux dimensions fixes sur une grille virtuelle (120x120 pour l'hippocampe et le pré-frontal ; 155x155 pour le striatum). C) Après le comptage manuel au x100, chaque élément compté est indiqué par un point rouge. Grossissement x2.5.

Une fois les dissecteurs distribués aléatoirement au sein des zones d'intérêt, le comptage débute et est effectué manuellement à l'aide de l'objectif x100 à immersion dans l'huile. L'expérimentateur passe manuellement d'un dissecteur à l'autre et compte manuellement les neurones c-Fos positifs. Pour cela, deux règles fixes durant toute la durée du comptage sont respectées : la détermination de la valeur seuil de validation et l'inclusion ou l'exclusion d'une cellule valide en fonction de sa position dans le dissecteur dans les 3 plans x, y et z. Comme mentionné précédemment, l'épaisseur finale de comptage est de 16 μm dont 2 μm de zones d'exclusions de chaque côté supérieur et inférieur de la coupe. Pour matérialiser ces limites le logiciel renseigne ces paramètres par une croix rouge dans le dissecteur lorsque le plan z se trouve dans une des deux zones d'exclusion. Autrement dit, le logiciel indique à l'expérimentateur si le plan focal z est dans la zone de comptage ou

dans la zone d'exclusion. L'expérimentateur peut alors se consacrer à la détection des cellules marquées sachant que le plan focal aux coordonnées z dans lequel le noyau de la cellule est le plus net est considéré comme celui auquel il appartient. Les mêmes paramètres (intensité lumineuse, contraste, durée d'exposition...) sont utilisés pour toutes les coupes et tous les animaux. Tous les comptages sont effectués sans connaître la condition à laquelle appartient l'animal en cours de comptage.

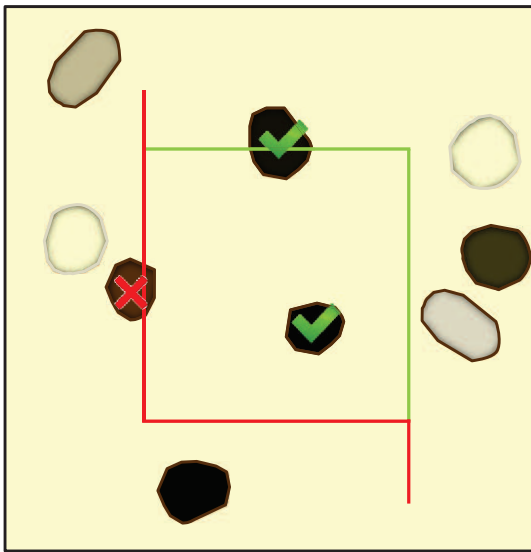


Figure 67. Les critères d'exclusion du comptage.

Exclusion ou inclusion des cellules marquées en fonction de leur place au sein du dissecteur. Les cellules dépassant un seuil d'activation déterminé par l'expérimentateur et touchant la ligne verte du dissecteur ou bien étant contenues dans le carré du dissecteur sont comptabilisées. Par convention les cellules touchant les lignes rouges du dissecteur sont exclues du comptage quel que soit leur état d'activation.

Partie trois :

Contributions expérimentales

Entraînement progressif à une navigation égocentrée vs. allocentrée : hippocampe et striatum l'un contre l'autre, main dans la main ou passage de relais ?

Cet article englobe la quasi-totalité des résultats obtenus durant ma thèse. L'objectif étant d'étudier la relation fonctionnelle entre deux systèmes de mémoire, le striatum dorsal et l'hippocampe dorsal, à travers leurs rôles dans la navigation spatiale. La première expérience repose sur l'analyse comportementale de rats non opérés entraînés dans le Double-H à une tâche purement procédural (striatum-dépendante), purement spatiale (hippocampo-dépendante) ou mixte. L'utilisation de 3 tests de rétentions à des délais différents (court -2jours-, moyen -7jours- long -15jours-) nous a permis dans un premier temps de suivre l'évolution chez des rats sains de l'implication de chacune des deux structures dans des étapes de navigation spatiale. Nous avons montré que les rats procéduraux et spatiaux utilisent préférentiellement une stratégie egocentrique et allocentrique, respectivement. Et ceci dès le premier jour d'entraînement – un schéma qui devient de plus en plus marqué à 14 jours d'entraînement. Les rats qui ont le choix quant à la stratégie utilisent dans les premiers délais une stratégie égocentrique et switchent progressivement vers l'utilisation d'une stratégie allocentrée au délai le plus long. Puis à l'aide de l'imagerie du gène précoce c-Fos, et d'un comptage stéréologique des neurones c-fos positifs, nous avons été capables de corréler l'utilisation privilégiée de l'une ou l'autre stratégie avec l'expression de c-Fos, considéré comme un marqueur de l'activité neuronale, dans la structure correspondante. Ainsi nous avons observé une augmentation de l'expression de c-Fos dans l'hippocampe dorsal des rats entraînés à la tâche spatiale et mixte mais pas procédurale. Un pattern d'expression différente entre les rats spatiaux et choïces suggère que la nature de la tâche impacte l'expression de c-Fos. A l'inverse les rats entraînés à la procédure montrent une augmentation de l'expression de c-Fos dans le striatum dorsal significativement différente des autres groupes. Enfin, nous avons voulu étudier plus en détail cette relation fonctionnelle qui lie les deux structures. Pour cela, les mêmes groupes expérimentaux ont été entraînés à 6 et 14 jours selon le même protocole que précédemment et 30 minutes avant le rappel, nous avons spécifiquement inactivé le striatum dorsal ou l'hippocampe dorsal à l'aide du muscimole. Le comportement de

ces rats privés de l'activité de l'une des deux structures a été testé lors d'un test de rappel. Nous avons ainsi pu montrer que l'hippocampe dorsal et le striatum dorsal travaillent main dans la main à des délais précoces (6 jours) et semblent dissocier leur activité à des délais plus tardifs (14 jours) même si l'engagement de l'hippocampe dorsal semble toujours requis pour le rappel d'une stratégie égocentrée.

Place and response strategies in the double-H maze: behavioral, functional imaging and inactivation results qualify the theory of parallel, independent memory systems

Julien Gasser^{1,2}, Anne Pereira de Vasconcelos^{1,2}, Brigitte Cosquer^{1,2}, Anne-Laurence Boutillier^{1,2}, Jean-Christophe Cassel^{1,2,3}

¹ Université de Strasbourg, Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives (LNCA), F-67000 Strasbourg, France

² CNRS, LNCA UMR 7364, F-67000 Strasbourg, France

³ Corresponding author: Dr. Jean-Christophe Cassel, Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives (LNCA), UMR 7364, Université de Strasbourg-CNRS, 12 rue Goethe, F-67000 Strasbourg, France. E-mail: jcassel@unistra.fr

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Acknowledgements: This work was supported by the University of Strasbourg, the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), and the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). We are grateful to O. Bildstein, D. Egesi, and G. Edomwonyi for their assistance in animal care. We also wholeheartedly thank Ms Delphine Cochand for editing the language of the manuscript.

Abstract

Response and place memory systems are considered independent, encode information in parallel, and involve the striatum and hippocampus, respectively. Most studies supporting this view used simple, repetitive tasks (e.g., T or cross mazes) under environmental conditions of unrestrained access to spatial cues, favoring competitive interactions between a rapidly operational place memory system and a response memory system requiring longer elaboration. Furthermore, most test situations did not leave the animal an opportunity to correct an inaccurate response strategy to shift to a place one. Using our novel double-H maze, rats were trained for different durations (1, 6 or 14 days) to acquire a repetitive task in near darkness (forcing a procedural approach of the task) or normal light (placing response and place memory in so-called competition), as compared to the acquisition of a purely spatial task. Our analyses focused on the dorsal striatum and the dorsal hippocampus using c-Fos expression imagery and reversible muscimol inactivation. The results show that the striatum and the hippocampus do not operate independently from each other when rats have to use memory of a monotonous task when tested in a cued environment, nor do they when no allothetic cues are provided. Even when the task is spatial by essence, the cooperation between both systems seems essential for information retrieval. Our current results show that the degree of this cooperation depends on the previous training level and the type of trained task. They challenge the idea of independent, parallel and competing memory systems.

Significance statement

Response and place memory systems are considered independent, encode information in parallel, and involve the striatum and hippocampus, respectively. In the double-H maze, using different training conditions/durations, c-Fos expression imaging and muscimol inactivation, we showed that the striatum and the hippocampus do not operate independently from each other for strategy adaptation when a repetitive task has been trained in a cued environment, nor do they when no allothetic cues are provided. Even when the task to be learned is spatial by essence, their cooperation seems essential for information retrieval/strategy adaptation. The

degree of this cooperation depends on the previous training level and the type of trained task. Our results challenge the idea of independent, parallel and competing memory systems.

Keywords: caudate; declarative-like memory; double-H maze; goal-directed behavior; hippocampus; place memory; procedural memory; rat; response memory; spatial navigation; striatum

Introduction

Mishkin et al. (1984) proposed a cortico-striato-cortical loop to support habit learning in primates. Research in rodents distinguished a role for the striatum in habit and stimulus-response (S-R) learning/memory from a role for the hippocampus in declarative-like learning/memory (Packard and McGaugh, 1992; 1996; Packard, 1999). However, this classical view of multiple memory systems has been challenged: Rats with lesions of the dorsomedial striatum (DMS) are impaired in a water maze reference memory task (Devan et al., 1999). Posterior DMS lesions favor a response strategy instead of a place one, suggesting DMS contribution to declarative-like spatial memory system (Yin and Knowlton, 2004). Similar conclusions were drawn by Lozano et al. (2013) who administered glucocorticoids into the DMS of rats, or by Woolley et al. (2013) who followed the striatal activation in mice and humans acquiring a Morris water maze task. Moussa et al. (2011) found that DMS lesions impaired the acquisition of spatial alternation and proposed a role for the DMS in linking a goal to a specific spatial sequence. From their results in a sequence-based navigation task, in which rodents may use landmarks in a declarative-like memory system or a temporal sequence of body turns in a procedural one, Fouquet et al. (2013) proposed that the hippocampus processes the information's spatio-temporal framework to be used by the DMS in its determination of optimal goal-directed navigation. Yet, most experiments exploring habit vs. declarative-like memory in rodents have been performed under conditions in which animals were trained in repetitive tasks while having unrestrained access to the environmental landmarks, conditions which may place the two systems in competitive engagements. It is usually considered that the earliest system that integrates information about the situation is the declarative-like one, the other becoming

progressively predominant in the course of training. Furthermore, the level to which animals were trained varied between a single day (although with massed trials), as in Fouquet et al. (2013), and several daily trials over many consecutive days, thereby generating an extremely robust automatism, as in Packard and McGaugh (1996). This can be problematic regarding the functional models derived from experimental studies because sustained training makes performance depending on the dorsolateral striatum after a while (DLS; e.g., Packard and McGaugh, 1996; Thorn et al, 2010), even if the DMS appears essential for establishing the automatism. Finally, many studies, if not all, assessing striatum- and hippocampus-dependent navigation dichotomized an animal's behavior as egocentric or allocentric based on a single-response probe test, without allowing a substitution of a correct place memory-based behavior for an inaccurate response memory-based one, which would demonstrate a capability to handle both systems in non-competitive and even mutually substitutive mental operations. In fact, several of our behaviors may have undergone an automation, whether in restrained (e.g., at home) or larger (e.g., when moving from home to one's work) environmental contexts, and, through practice, we do not lose the capacity to shift from one to the other system in response to negative feedback. Using c-Fos expression-based brain imaging in rats trained in our double-H maze (e.g., Cholvin et al., 2013), we first followed the activation of the dorsal striatum vs. the dorsal hippocampus during a probe trial given 24 hours after a 1-, 6- or 14-day training. Rats had to learn a temporal sequence of body turns (right-left) in a darkened ('procedural') as opposed to an illuminated ('choice') room, or were trained with illumination using a spatial procedure ('spatial'). In a second experiment, we used reversible and region-specific muscimol-induced inactivation of the dorsal striatum vs. the dorsal hippocampus after 6 or 14 days of 'procedural', 'choice' or 'spatial' training. The results point to yet unraveled dynamic, training level- and context-dependent cooperative interactions between both memory systems and their supporting structures. Our findings challenge the idea of independent, parallel and competing procedural vs. declarative-like memory systems, and point to a more interactive dynamic between supporting structures than considered so far.

2. Materials and methods

2.1. Animals

Male Long-Evans rats (Janvier Labs, le Genest-St-Isle, France; $n = 261$) were used. They were aged 6-7 weeks (body weight: 160-170g) at their arrival at the laboratory. They were housed individually with *ad libitum* food and water in a temperature (22 ± 1 °C) and humidity ($55 \pm 5\%$) controlled room under a 12–12 h light–dark cycle (lights on at 7.00 a.m.). The study respected the rules and guidelines of the European Parliament 2010/63/UE of September 22, 2010, and of the French Department of Agriculture (references for personal authorization licenses are no. 67-167 to AB, no. 67-7 to APdV, and 67-215 for JCC; other authors worked under the formers' responsibility). All experimental protocols used herein have been validated a priori by the local ethical committee (CREMEAS, authorization no. AL/17/24/02/13).

2.2. Double-H maze

The Double-H testing device has been described in detail in previous articles (Pol-Bodetto et al., 2011; Cassel et al., 2012; Kirch et al., 2013) along with the characteristics of the room in which it is hosted (Cholvin et al., 2013). Briefly, the general layout of the apparatus corresponds to the shape of two contiguous capital Hs. It is made of three parallel run arms, 160 cm in length and 18.8 cm wide, connected to each other at the level of their center by a perpendicular one. All side walls, 35 cm high, are made of transparent Plexiglas to favor access to allothetic cues. By convention, the two opposite arms in the middle are labeled north (N) and south (S), respectively (see Figure 1). The four other arms are labeled south-east (SE), south-west (SW), north-east (NE) and north-west (NW). For pre-training, training and memory testing (see below), the device was always kept at the same place (on a square table, 80 cm from the floor) and all cues in the room (two black disks and one large triangle on the wall, two orange-painted heating ducts above the maze, one table, one chair, one computer desk, one boiler...) were left at their original location for the entire duration of the experiments. To secure these locations, including those of the maze and its table, all positions were marked on the floor.

2.3. Pretraining and training protocols

The double-H was flooded with about 170 L of water (20 °C) to a height of 15 cm. A platform, 11 cm in diameter, 14 cm high, was ballasted with gravel and used as the escape. For pre-training, the platform protruded 1 cm above the water surface at the extremity of the SW arm, the water was uncolored to favor vision-guided navigation, and the rats were given four consecutive trials. On each trial, rats had to swim straight from the NW to the SW arm. A transparent guillotine door blocked the access to the central corridor and thus to all other places in the maze.

For the training sessions, the platform was moved to the NE arm and immersed 1 cm underneath the surface of water, which like during pre-training session was made opaque by addition of powdered milk (about 1.5 g/L). Rats were given 4 daily trials. Each trial lasted a maximum of 60 s. When the rat did not reach the platform within this delay, it was gently guided to the platform by the experimenter. Once a rat had climbed on the platform, it was left there for 10 s before the next trial was started.

Three training conditions were used (Figure 1). In the first condition (termed 'procedural' hereafter), rats were tested in near darkness: 6 red bulbs, 15 W each, placed near the maze at the extremity of each arm were the only source of light; light intensity around the maze was of about 1 lux. The rats were released from the S on all trials and had to swim to the NE, which they reached most directly by a right turn immediately followed by a left turn (R-L turn hereafter). The N arm was closed with a transparent guillotine door. In the second condition (termed 'choice'), the same protocol was used except that the room was illuminated by neon lights (180 lux) to make all landmarks easily visible. The N arm was closed with a guillotine door. The guillotine doors prevented the repetition of the straight swimming path rats had to follow during the pre-training phase of the protocol. In the third condition (termed 'spatial'), the room was also illuminated (180 lux), but rats were released randomly from a different arm on each of the 4 daily trials (e.g., NW, S, SW, SE on day 1; S, SE, SW, NW on day 2; etc.). The N arm was also closed with a transparent guillotine door. In addition, but only for experiments using immediate early gene expression as a marker for brain activation, a group of never-tested rats taken from their home cage (HC) was used as a baseline control. For all three training conditions, each trial was videotaped for subsequent off-line verifications. Variables collected were swim

pattern, latency (s) and distance (cm) to reach the platform, as well as the total number of errors corresponding to the addition of initial errors and repetitive errors. An error was counted each time a rat was swimming in a segment (either one of the arms with no platform or one of the segments of the central alley left or right from the start arm) towards a direction opposite to that leading most directly to the NE arm (see Pol-Bodetto et al., 2011, for detail). For each training condition, three subgroups of rats were constituted. The first one was trained for 1 day (and thus received only 4 trials), the second one for 6 consecutive days (24 trials), and the last one for 14 consecutive days (56 trials).

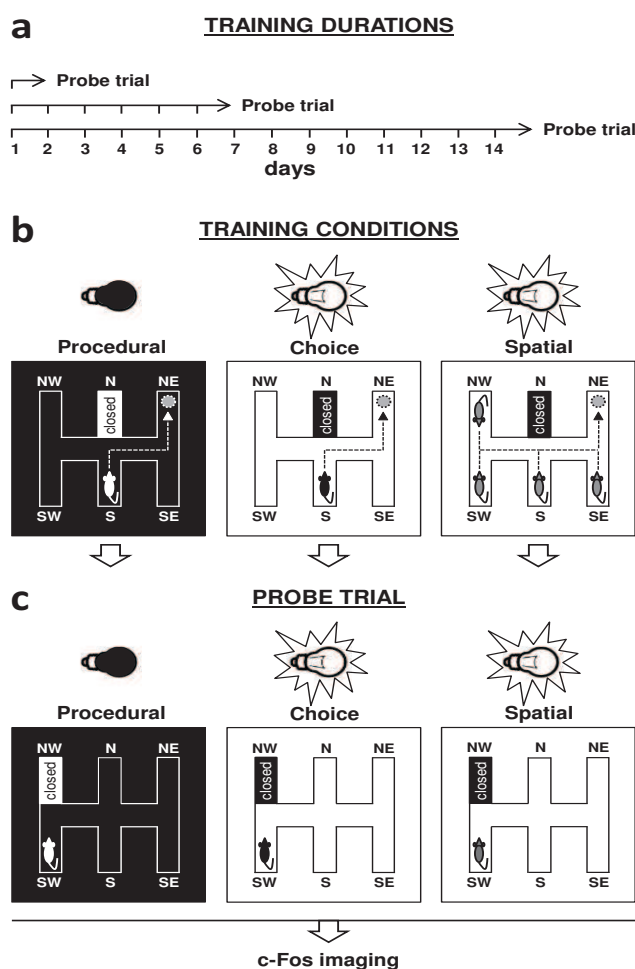


Figure 1: Summary of the experimental protocol used in Experiment 1. Rats were trained for 1, 6 or 14 days in the double-H water maze (a). The escape platform was hidden at the extremity of the NE arm. Each trial lasted for a maximum of 60 s. Three training conditions were used (b). In the first condition (“procedural”; left), rats were trained in a darkened room to prevent the use of landmarks. On all trials, they were released from the S arm and had to swim to the NE arm. In the second condition (“choice”; center), rats were trained in the same room but with normal neon light to enable the use of landmarks.

They were always released from the S arm and had to swim to the NE one. For both conditions, access to the N arm was blocked by a guillotine door. In the third condition (“spatial”; right), rats were randomly released from the NW, SW, S or SE arm (the release sequence was changed from day to day). The room was the same as for both other conditions. It was illuminated normally and access to the N arm was

blocked by a guillotine door. Twenty-four hours after the last training trial, all rats were given a probe trial which lasted 60 s. Light conditions were the same as for the training. All rats were released from the SW arm. Ninety minutes after the probe trial, they were killed and their brain processed for subsequent immunostaining and stereological quantifications.

2.4. Probe trial

The probe trial, for which the platform was removed from the water, was given 24h after the last trial of the last training day (thus on days 2, 7 or 15, depending on training duration). Probe trial duration was of 60s. Whatever the training condition, all rats were released from the SW arm, corresponding to a 60 cm translation to the left of the starting point in 'procedural' and 'choice' rats. In the 'choice' rats, this translation of the start place to the left was previously found to be highly misleading as more than 90% rats usually repeated the response memory-based R-L turns and ended up in the N arm instead of using a place memory-based path to the former location of the platform (Cassel et al., 2012). This misleading potential was explained by the small change in room perspectives (60 cm translation to the left) from the usual to the new starting point (Cassel et al., 2012). Upon negative feedback (i.e., no platform in N), however, most rats leaving the N arm next shifted to the NE one, indicating their ability to use a cognitive map to correct their initial, response memory-based choice. Variables collected during the probe trial were i) the type of swim track displayed immediately after the start ('response memory' corresponding to a R-L turn, 'place memory' to a direct swim to the NE, and 'other' to all other situations) and the capacity to correct a direct path to the N arm by a negative feedback-triggered shift to the NE one, ii) the 'response memory' and 'place memory' exploration times over the entire probe trial duration. The 'response memory' exploration time is defined as the cumulated time in any arm which a rat entered after successive R-L turns. The 'place memory' exploration time is defined as the cumulated time in the NE arm. Because a path going from the S to the NE arm could be the result of either a response memory-based path (successive R-L turns) or of a place memory-based one (go to NE), without any possibility for the experimenter to know for sure which strategy a rat had actually used, the times spent in the NE arm when the rats came directly from the S were not considered for statistical analyses.

2.5. Surgery and muscimol (MUSC) infusions

For our second experiment (Figure 7), surgery was performed under aseptic conditions. Rats were anesthetized with a ketamine (98 mg/kg)–xylazine (13 mg/kg) mixture that was injected intraperitoneally. They were secured in a stereotaxic frame (incisor bar at -3.0 mm). Stainless steel guide cannula (external diameter 0.4 mm) were implanted bilaterally in the dorsal hippocampus (DHIP), targeting CA1 (AP – 3.6 mm, ML $\pm$ 2.4 mm, DV - 2.4 mm from skull) or in the dorsal striatum (DSTR ; AP + 0.72 mm, ML $\pm$ 2.85 mm, DV – 4.2 mm from skull). On the basis of the c-Fos expression patterns of our first experiment (see below), we decided to infuse MUSC into a relatively central site of the dorsal striatum, rather than preferentially in the DLS or DMS, where c-Fos expression levels were in most instances not dramatically different between rats trained for 6 as compared to 14 days under each training condition (see Results). All coordinates are given from Bregma according to Paxinos and Watson (2007). Each guide cannula was secured to the skull by acrylic dental cement and sterilized stainless steel screws. At the end of surgery, a stainless steel mandrel (external diameter 0.28 mm) was inserted into each guide cannula. Thereafter, rats were allowed to recover under a warm lamp for 20–30 min before being placed back into their home cage. An 8-day rest/manipulation time was given before the start of the behavioral experiment.

In contrast to lidocaine or tetrodotoxin, muscimol (MUSC) reportedly induces inactivation of neurons in its diffusion radius without changing the excitability of the fibers *en passage* therein (Edeline et al, 2002; van Duuren et al, 2007). Starting 3 days after surgery, rats were first habituated over 5 consecutive days to be handled and maintained for drug infusions. For infusions, rats were gently restrained by hand in a soft towel, the mandrels were removed, and an infusion needle (external diameter 0.28 mm) was slowly lowered into each guide cannula. The tip of each infusion needle protruded 1.0 mm beyond the tip of the guide cannula into the DHIP or the DSTR. The other needle tip had been connected to a 10 μ L Hamilton syringe by polyethylene tubing. Using a microinjection pump (CMA/100), MUSC [Sigma, Saint-Louis, USA; dissolved in artificial cerebrospinal fluid (aCSF)] was infused bilaterally (200 ng/ μ L in the DSTR, and 250 ng/ μ L in the hippocampus, each over 60

s). Controls received a bilateral infusion of aCSF (same volume as for inactivation). At the completion of infusion, the needles were left in place for 60 s to allow drug diffusion into the parenchyma. Needles were then slowly retracted and mandrels repositioned into the guide cannulae. Right after the infusion, rats were returned to their home cage until the start of the probe trial, 30 min later. This delay of 30 min is within the time window of maximal effect of the drug, i.e., 25 to 90–120 min, as shown by electrophysiological (Arikan et al, 2002; Edeline et al, 2002) or autoradiographic studies (using [^3H]-MUSC, Martin and Ghez, 1999; Edeline et al, 2002). The diffusion radius of muscimol at the time of the probe trial was estimated on brain sections stained for c-Fos expression.

2.6. Tissue preparation

Ninety minutes after the probe trial, rats were injected with an overdose of sodium pentobarbital (200 mg/kg i.p.) and perfused transcardially with 80mL of a 4 % phosphate-buffered (0.1 M) paraformaldehyde solution (PFA, 4°C). Brains were removed, post-fixed for 2h in 4% PFA (4°C), and dived into a 20% sucrose solution (in 0.1 M PBS) for 48h at 4°C. They were then quickly frozen in isopentane (-40°C) and stored at -80°C. Floating coronal sections (40 μm) were cut using a cryostat (MICROM HM 500M) in serial sections within a block of tissue extending from +1.90 to -1.90 mm from Bregma for the striatum, and from -2.16 to -4.44 mm from Bregma for the hippocampus (Paxinos and Watson 2007). In order to run stereological quantifications, for each rat, a section was selected randomly out of the first 12 coming from the striatum and the first 6 coming from the hippocampus. From there, all sections separated by 400 μm and 200 μm intervals, respectively, were processed for c-Fos immunohistochemistry. In rats subjected to a functional inactivation by muscimol (see below), additional sections were stained with cresyl violet to check that the location of the infusion sites was acceptable.

2.7. c-Fos immunohistochemistry, imaging and quantification

All sections dedicated to c-Fos immunohistochemistry were processed in separate rounds such as to have all group conditions equally represented in each round ($n = 8$ rats for each group). These precautions minimized technical biases. The sections were first rinsed three times during 10 min in PBS and soaked for 1 h in 5 % normal donkey serum in PBS containing 0.5 % Triton X-100. All sections were subsequently

transferred into the primary anti-Fos rabbit polyclonal antibody (1:4 000, Rabbit anti-Fos polyclonal IgG; Santa Cruz, USA) solution, in which they were left overnight at room temperature. Then, they were rinsed and soaked in a buffer solution containing biotinylated goat anti-rabbit secondary antibody (1:500, Biotin SP-conjugated affiniPure Goat anti-rabbit IgG, Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA, USA). Staining was revealed with the avidin–biotin peroxidase method (Vectastain ABC kit; Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA) coupled to diaminobenzidine (Lopez et al. 2012).

2.8. Stereological analyses of c-Fos expression

The quantitative analyses of c-Fos-positive nuclei were performed in the DSTR and DHIP. A single investigator, blind to the identity of the rats, analyzed all sections. The overall number of c-Fos immunoreactive cells was estimated with the optical fractionator technique using optical dissectors (45 x 45 μm) and allowing unbiased counting (West et al. 1991; West 2013). For stereological counting we used a Leica DM5500B light microscope coupled to a Microfire CCD color camera (Optronics) and equipped with a motorized x–y–z stage control. Stereological analyses were performed using the Mercator software (Explora Nova, La Rochelle, France) and all cell counts were processed online on the video image. The same intensity of light in the microscope as well as the same parameters in the exposure time of the digital camera was used for all sections. Areas of interest in stained sections were first outlined using a 2.5x objective and c-Fos-positive cells were counted using a 100x (1.40 NA) oil-immersion objective. Counting grids (145 x 145 μm for the dorsal striatum and 80 x 80 μm for DHIP subregion) equidistant from each other were randomly positioned within the area of interest using the Mercator software. The total number of c-Fos positive nuclei/ mm^3 of cerebral tissue was estimated from six (for the DHIP) or seven (for the DSTR) sections/animal (section sampling fraction (ssf) = 1/6 for DHIP or 1/12 for dorsal striatum, from the total number of nuclei counted in all optical dissectors). Details of stereological parameters were as follows: section interval = 200 μm for DHIP and 440 μm for dorsal striatum; dissector height = 12 μm and guard zone = 2 μm (corresponding to upper and lower border exclusion zone, mean section thickness being at 16 μm). Counting was performed in the DMS, the DLS, and the DHIP. The error coefficients (rev Gundersen et al. 1988) for each estimation and animal ranged from 0.09 to 0.11.

2.9. Statistical analyses

For the first experiment, analyses of acquisition scores used a Group x Trial (1-day training) or Group X Day (6- or 14-day training) ANOVA. For analyses of the corresponding probe trial performance, we considered qualitative and quantitative variables. After having been released in the SW arm of the maze, rats could swim directly to the NE arm, indicating an immediate use of their cognitive map. They could also swim directly to the N arm and, upon negative feedback (no platform found), immediately shift to the NE arm, again showing their use of a cognitive map to correct the mistake based on response memory. These two kinds of behavior were considered accounting for allocentric capabilities. All other swim patterns (e.g., repeats of R-L turns, or a visit to the N followed by a shift to an arm other than NE) were considered non spatial ('other' hereafter). To analyze the counts in each category among training conditions, durations, and in response to muscimol infusion, we used a chi square test. To complete this analysis, we compared the time spent in the NE arm or in any other arm to which a R-L turn had led for each training condition (procedural, choice, spatial) and duration (1, 6 or 14 days). When post hoc comparisons were required, we used the Newman-Keuls multiple range test. Regardless of the training condition/duration, times recorded after R-L turns ending up in the NE arm were not considered due to the impossibility to know if it reflected an egocentric or an allocentric strategy. When relevant, the exploration time spent in the target arm was compared to chance (time proportional to 14% of the accessible surface = 8.2s, which was corrected to 7.8 because scores corresponding to direct S to NE tracks were not considered) using a Student t test. Quantitative c-Fos expression data were analyzed using a Training condition ('procedural', 'choice', 'spatial') X Training duration (1, 6, 14 days) ANOVA for each brain region (DMS, DLS, CA1, CA3, DG). For our second experiment, we used a Chi² test for analysis of the qualitative dimension of the probe trial, and a 2 (aCSF, MUSC) X Training duration (6, 14 days) ANOVA was used to analyze the quantitative variable for each training condition ('procedural', 'choice', or 'spatial') and each inactivated brain structure (DHIP or DSTR). Performance was also compared to chance using a Student t-test.

3. Results

3.1. Experiment 1: Incremental training in the double-H maze and c-Fos expression patterns in the dorsal striatum vs. dorsal hippocampus after memory retrieval

3.1.1. Fast and similarly efficient task acquisition, whatever the training condition

Data are shown in Figure 2. Rats trained for only one day (4 trials) showed latencies which pointed to a between-trial performance improvement (Trial: $F_{(3,63)} = 12.2$, $p < 0.001$). This improvement was similar under the three training conditions (interaction: $F_{(6,63)} = 0.33$). In the rats trained over 6 days (6 trial-blocks), there was a significant Day effect ($F_{(5/105)} = 46.6$, $p < 0.001$), but no effect of Training condition ($F_{(2/21)} = 0.1$) or of the interaction ($F_{(10/105)} = 0.23$). Finally, in the rats trained over 14 days, only the Day effect was significant ($F_{(13,273)} = 43.1$, $p < 0.001$). For the two longest training duration, the significant improvements of performance were from day 1 to day 2 and then to day 3 ($p < 0.01$). Analyses of the distances yielded a strictly comparable picture (not illustrated), as was also the case for errors (see Figure 2).

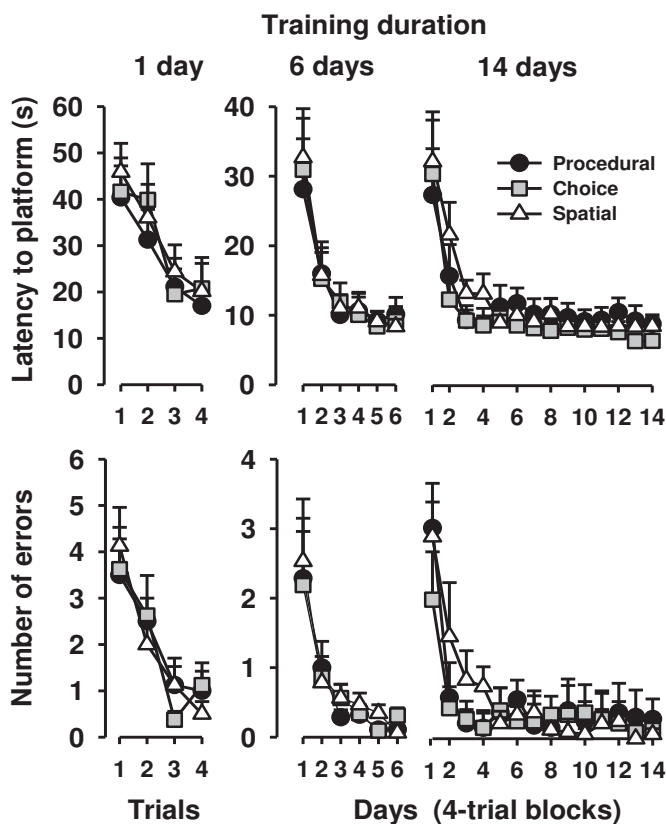


Figure 2: Acquisition performance.

In each of the three training conditions (procedural, choice, spatial), average latencies to platform (top) and number of errors (bottom) are represented for the first training day (trials 1 to 4) and over the 6- and 14-day training sessions (daily blocks of 4 trials). Statistical analyses showed no significant difference between the training conditions.

3.1.2. Regardless of training duration, probe trial performance indicated an egocentric strategy in ‘procedural’ rats, an allocentric strategy in ‘spatial’ rats, and a training duration-dependent shift from one to the other in ‘choice’ rats.

Table 1 shows the number of rats with a first choice identified as “response memory-based”, “place memory-based” or unclassifiable. To simplify the qualitative analysis, rats were classified as exhibiting an ‘allocentric’ strategy (a direct swim to the NE or an immediate shift to NE after a swim to N) or ‘other’ strategies (any other swim pattern, including egocentric) strategies. These data are illustrated in Figure 3. In the groups trained in near darkness, whatever the training duration, almost all rats swam to the N, and very few of them were able to subsequently shift to the NE arm; in fact, their proportion ($2/8=25\%$) did not differ from chance (20%). In the ‘choice’ group, most first swim paths consisted in R-L turns, but rats showing allocentric capabilities were 1 out of 7 after 1 training day, 3 out of 8 after 6 training days, and 6 out of 8 after 14 days. The difference between 1 and 14 training days was significant ($\chi^2 = 6,4, p < 0.05$), indicating a training-dependent capacity to engage in an allocentric approach of the task, either directly or in correction of an inaccurate first choice. Regardless of training durations, a majority of rats in the spatial group showed allocentric capacities as early as after 1 day of training.

Training condition	Sample size	Training Duration (d)	N as 1 st arm (response)	NE as 2 nd arm after N (response then spatial)	NE as 1 st arm (spatial)	Other (neither response nor spatial)
'Procedural'	8	1	4	2	0	2
	7	6	6	1	0	0
	8	14	5	2	0	1
'Choice'	7	1	6	1	0	0
	8	6	5	3	0	0
	8	14	2	2	4	0
'Spatial'	8	1	1	5	2	0
	7	6	2	3	2	0
	8	14	2	3	3	0

Table 1: Number of rats tested for a probe trial after having been trained for different durations (1, 6 or 14 days) under one of the three training conditions (procedural, choice and spatial). Their first swim track in the probe trial was classified according to whether it led to the N and then to any other arm except NE (N as 1st arm; response memory), led to the N and then directly to the NE (NE as 2nd arm after N), led directly to the NE (NE as 1st arm; place memory), or led neither to the N nor to the NE (Other). To construct Figure 3, rats having swum directly to the NE and those having corrected their initial swim to the N arm by a direct shift to the NE one were considered in a single category as capable of using an allocentric strategy (columns in greyish).

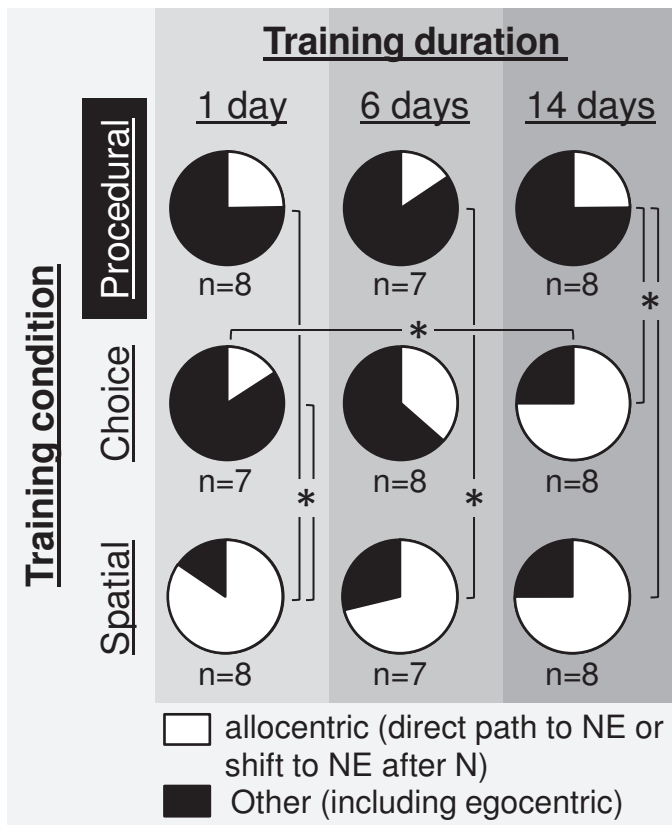


Figure 3: Swim paths adopted by rats at the start of the probe trial. In each of the three training conditions (procedural, choice, spatial), training lasted for 1, 6 or 14 days and the probe trial was given 24h after the last training day. In white: proportion of rats that either swam directly to the NE arm or corrected their swim to the N arm by an immediate shift to the NE one, representing rats having an allocentric strategy. In black: proportion of rats that swam in another arm, including to the N arm but did not correct for the NE one. Statistics: * significant difference as shown by a Chi² analysis, $p < 0.05$.

To further our probe trial performance analyses, we considered two additional variables, namely the cumulated time spent in an arm to which a R-L turn had led (response memory-based sequence) and the cumulated time spent in the NE arm (spatial memory-based selection). R-L turns ending up in the NE arm were discarded from the analyses regardless of the training condition/duration (see Methods). Data are shown in Figure 4. Regarding the exploration time after R-L turns, we found a significant Training condition effect ($F_{(2,58)} = 17.4$, $p < 0.001$), no significant overall effect of Training duration ($F_{(2,58)} = 0.13$, ns), and a significant interaction between both factors ($F_{(4,58)} = 3.19$, $p < 0.05$). The Group effect was due to overall times that were largest in the procedural rats, intermediate in the choice rats and lowest in the spatial ones (all differences were significant: $p < 0.01$). This exploration time was below chance, although not significantly, and was not affected by training duration in the 'spatial' group. In the 'choice' group it decayed as a function of training duration, reaching chance level after 14 training days. In the 'procedural' group it was significantly increased after 14 training days as compared to 1 or 6 days ($p < 0.05$). On the exploration time of the NE arm, the Training condition ($F_{(2,58)} = 25.2$, $p <$

0.001), the Training duration ($F_{(2,58)} = 8,9$, $p < 0.001$) and the interaction between both factors ($F_{(4,58)} = 2,5$, $p < 0.05$) were all significant. The Group effect was due to overall times that were largest in the 'spatial' rats, intermediate in the 'choice' rats and 'lowest' in the procedural ones (all differences were significant: $p < 0.01$). Whatever the training duration, the exploration time was highest and above chance in 'spatial' rats ($p < 0.05$). In 'procedural' rats, it was below chance level ($p < 0.05$) and did not change significantly as a function of training duration. Most interestingly, in 'choice' rats, it was below chance level after 1 training day ($p < 0.01$), did not differ from it after 6 training days and was above it at the end of the longest training ($p < 0.05$), confirming our qualitative observations.

In summary, 'spatial' rats were able to use allocentric cues as early as after 1 training day, 'procedural' rats persisted on using egocentric ones already after 1 training day, – a pattern that was even more marked after 14 training days– and 'choice' rats shifted from an egocentric strategy with the shortest training duration to using an allocentric one with the longest training.

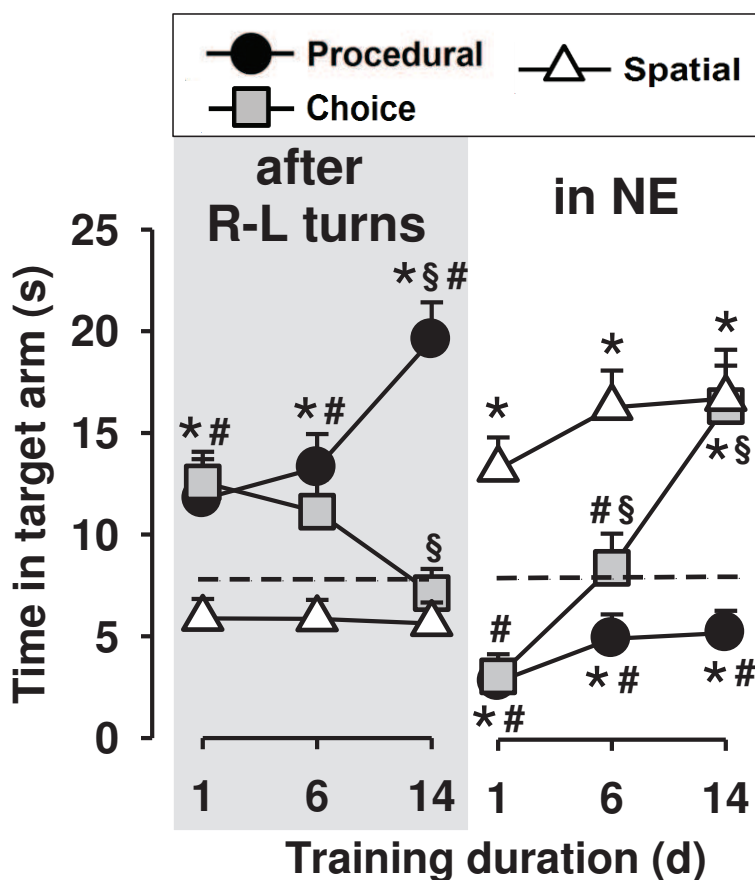


Figure 4: Response memory-based strategy in procedural rats, place memory-based strategy in spatial rats, and shift from one to the other over incremental training in choice rats. Average cumulated times (+s.e.m.) in the arms rats had reached by successive right (R) and left (L) turns (a), or in the NE arm (b) for each of the three training conditions (procedural, choice, spatial) and each training duration (1, 6, 14 days). The probe trial was given with a 24-h delay after the last training trial. Times

consecutive to swim paths ending in the NE arms when coming from the S arm were discarded from the analysis. Statistical analyses: * significantly different from chance, $p < 0.05$; # significantly different from 'spatial', $p < 0.05$; § significant increase or decrease as compared to the immediately shorter period of training, $p < 0.05$.

3.1.3. c-Fos expression patterns in the dorsal striatum and dorsal hippocampus

Examples of c-Fos expression patterns are shown in Figure 5. Quantitative data are shown in Figure 6. Analyses of c-Fos positive neurons in the DMS showed significant Training condition ($F_{(3,72)} = 86.0$, $p < 0.001$), Training duration ($F_{(2,72)} = 3.5$, $p < 0.05$) and interaction effects ($F_{(6,72)} = 2.7$, $p < 0.05$). Overall, regardless of training duration, the highest c-Fos expression was found in the DMS of procedural rats, the next highest one in choice rats, then in spatial rats and finally in HC rats. All inter-group differences were significant ($p < 0.01$, at least). Regarding training durations, the lowest overall c-Fos expression in the DMS was found after the longest duration ($p < 0.05$). However, multiple comparisons showed that the only group in which the number of c-Fos-positive neurons was training duration-dependent was the 'choice' group: the expression was reduced significantly after 6 and 14 days as compared to 1 day ($p < 0.05$ in each case). In procedural rats, there was a strong tendency for c-Fos expression in the DMS to decrease between 6 and 14 days ($p = 0.06$). Analyses of c-Fos positive neurons in the DLS showed significant Training condition ($F_{(3,72)} = 87.2$, $p < 0.001$) and Training condition X Duration interaction effects ($F_{(6,72)} = 2.7$, $p < 0.05$). Overall, the highest c-Fos expression was found in procedural rats, the next highest one in choice rats, then in spatial rats and finally in HC rats. All inter-group differences were significant ($p < 0.01$, at least). Regarding training durations, the highest overall c-Fos expression in the DLS was found for the intermediate duration ($p < 0.05$). The only group in which the number of c-Fos-positive neurons was training duration-dependent was the procedural group: the expression was increased significantly after 6 and 14 days as compared to 1 day ($p < 0.05$ in each case). Analyses of c-Fos positive neurons in CA1 showed significant Training condition ($F_{(3,72)} = 17.9$, $p < 0.001$), Training duration ($F_{(2,72)} = 16.1$, $p < 0.001$) and interaction effects ($F_{(6,72)} = 11.1$, $p < 0.001$). The same effects were found in CA3 and in the DG, although with less pronounced differences. Overall, in CA1 and CA3, the highest

c-Fos expression was found in 'choice' and 'spatial' rats ($p < 0.001$), which did not differ from each other, and the lowest one, in 'procedural' and HC rats, which did not differ from each other. In CA3, the highest c-Fos expression was in 'choice' rats as compared to each of the three other conditions ($p < 0.01$), which did not differ from each other. Regarding training durations, the lowest overall c-Fos expression was found for the longest duration in CA1, CA3 and DG ($p < 0.05$). In two groups, the number of c-Fos-positive neurons was training duration-dependent: in CA1, it was dramatically reduced between 1 and 6 days in 'spatial' rats ($p < 0.01$), and between 6 and 14 days in 'choice' rats ($p < 0.01$). In CA3, it was reduced between 1 and 6 days in 'spatial' rats ($p < 0.05$) and increased after 6 days of training in 'choice' rats as compared to 1 and 14 days ($p < 0.01$), as was also the case in the DG ($p < 0.05$).

In summary, in the striatum, c-Fos expression was always higher in rats that underwent training than in HC rats. Highest levels were achieved in 'procedural' and 'choice' rats after 1 training day, with a tendency to decrease in the DMS (days 6-14) and a significant increase in the DLS (days 1-6) as a function of training duration for the 'procedural' rats. The number of c-Fos-positive cells remained relatively constant in spatial rats for the different training durations, but noteworthy they were significantly higher than in HC rats in the DMS. In CA1 and CA3, less so in the DG, it was high in 'spatial' and 'choice' rats after 1 day of training; in the former, the decrease occurred earlier than in the latter in CA1 (days 1-6 vs. days 6-14), whereas in CA3 and DG there was an increase in 'choice' rats after 6 days.

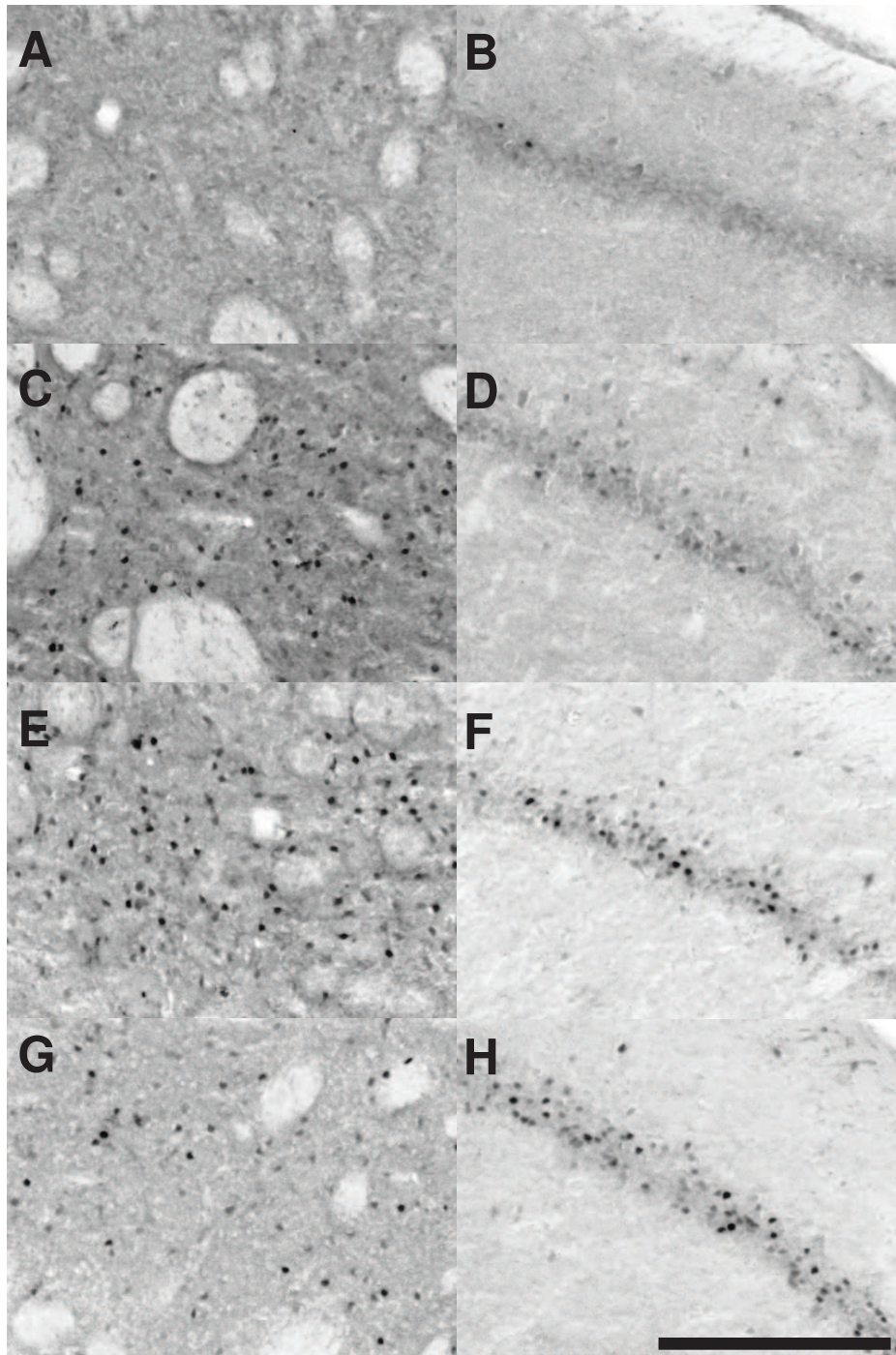


Figure 5: Examples of c-Fos staining. Typical examples of c-Fos staining observed in the dorsal striatum (A, C, E, G) and region CA1 (B, D, F, H) of rats tested in a probe trial 24 hours after a 1-day training duration (4 trials) or taken from their home cage (A, B). C and D are from a 'procedural' rat, E and F from a 'choice' one, and G and H from a 'spatial' one. Scale bar = 250 μm .

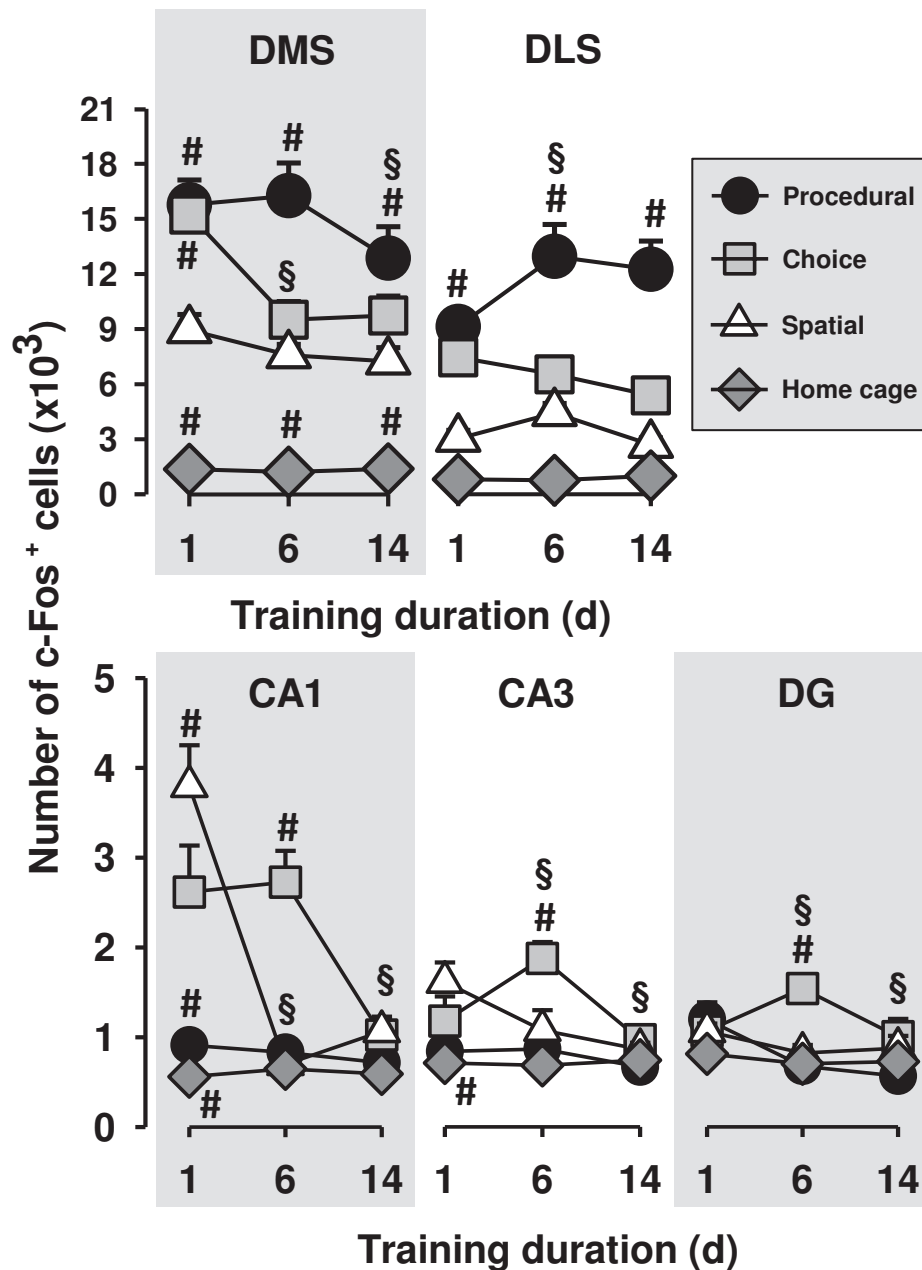


Figure 6: Quantification of c-Fos expression. Number of c-Fos positive neurons quantified stereologically in the dorsomedial (DMS) and dorsolateral (DLS) striatum, as well as in regions CA1, CA3 and dentate gyrus (DG) of the dorsal hippocampus after a probe trial for the different training durations (1, 6 and 14 days) and conditions ('procedural' on the left, 'choice' in the middle, and 'spatial' on the right). Statistical analyses: # significantly different from 'spatial', $p < 0.05$; § significant increase or decrease as compared to the immediately shorter period of training, $p < 0.05$.

3.2. Experiment 2: 6- or 14-day training in the double-H maze and muscimol inactivation before the probe trial

A graphical summary of this second experiment is shown in Figure 7. Training conditions were the same as in the first experiment, but durations were of 6 and 14 days only. Thirty min before the probe trial, rats were infused with muscimol into the DSTR or the DHIP.

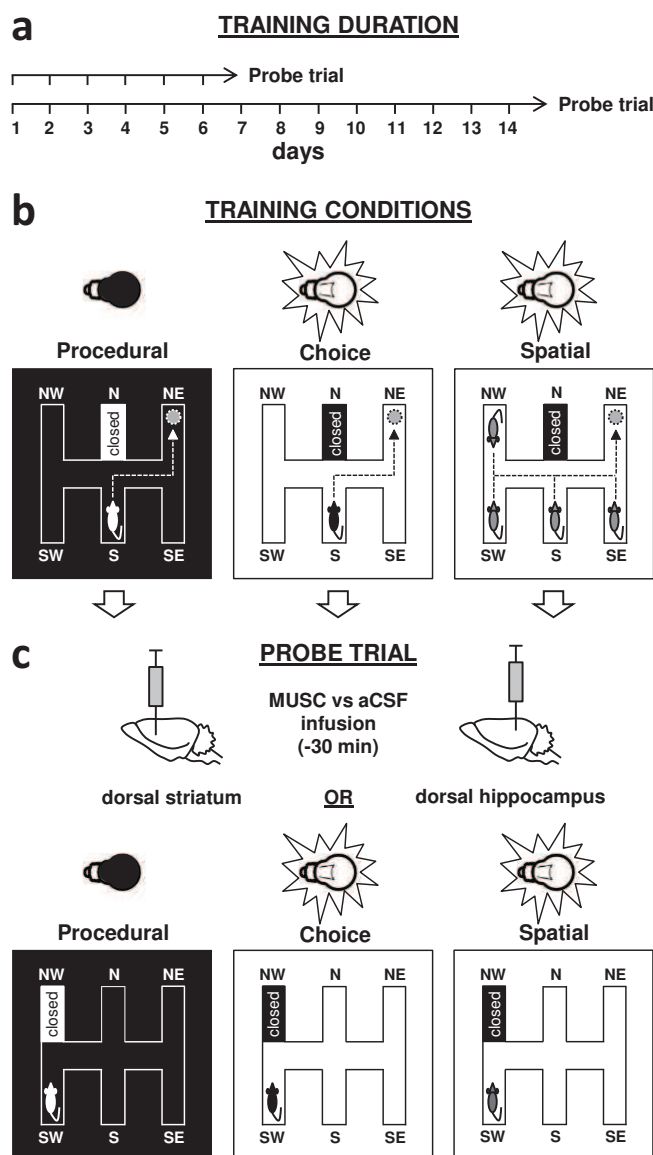


Figure 7: Summary of the experimental protocol used in Experiment 2. Rats were trained for 6 or 14 days in the double-H water maze (a). The escape platform was hidden at the extremity of the NE arm. Each trial lasted for a maximum of 60 s. The three same training conditions as in Experiment 1 were used (b). Twenty-four hours after the last training trial, all rats were given a probe trial which lasted 60 s. Light conditions were the same as for the training. All rats were released from the SW arm. Thirty minutes before the probe trial, rats from each training condition were infused with muscimol (MUSC, 200 ng in 1 μ L in the striatum, and 250 ng in 1 μ L in the hippocampus) or aCSF as a control. Ninety minutes after the probe trial, they were killed and their

brain processed for subsequent immunostaining and stereological quantifications.

3.2.1. Muscimol infusion sites

The infusions sites are shown on Figure 8. Briefly, when the infusion devices were implanted in the dorsal striatum, the variability of the infusion sites was of about 1.5 mm along the anteriority axis, of about 1.2 mm in laterality and of about 1.2 mm in depth. When the infusion devices were implanted in the dorsal hippocampus, the variability of the infusion sites was of about 1.2 mm along the anteriority axis, of about 1.0 mm in laterality and of about 1.0 mm in depth.

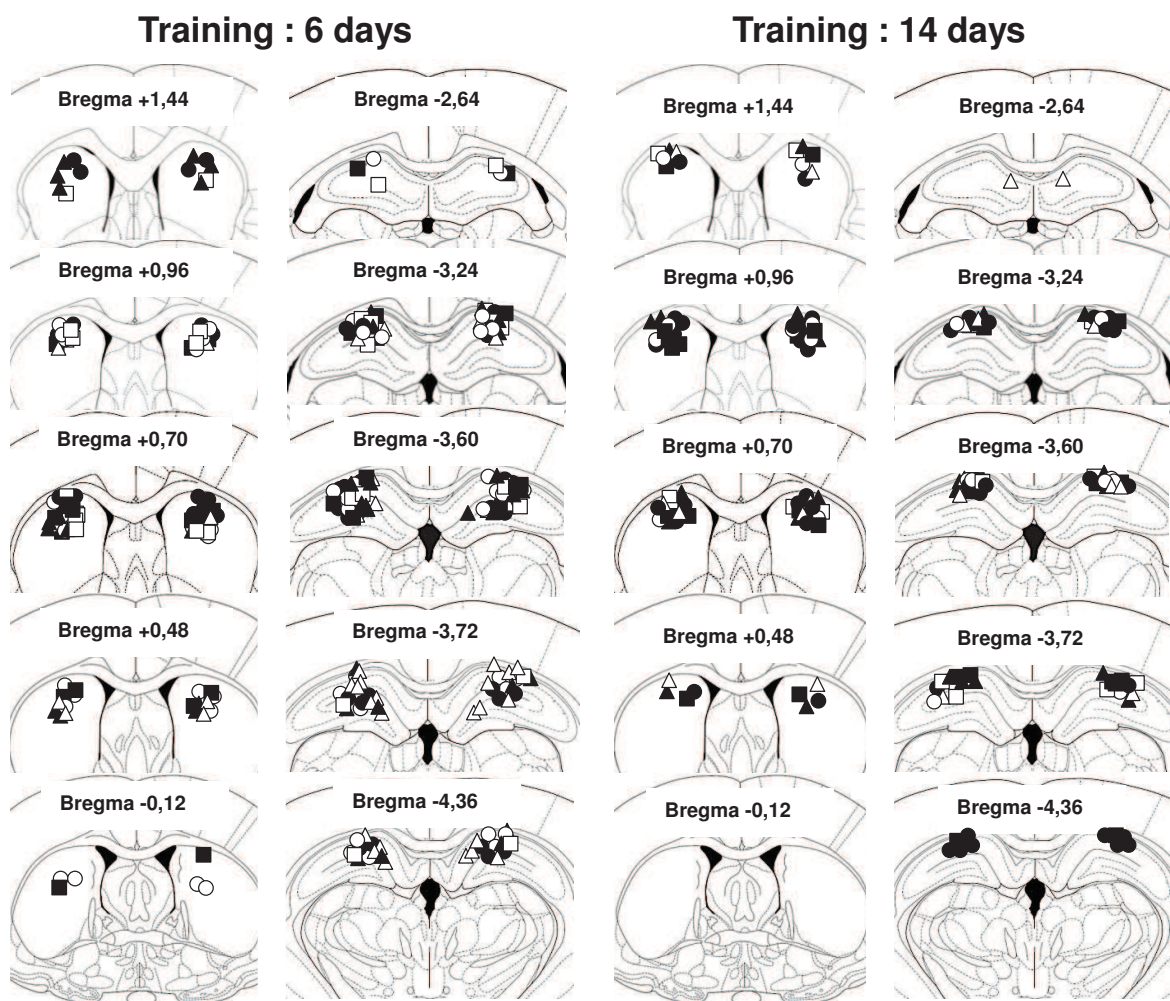


Figure 8: Placement of the infusion sites. The infusion sites are indicated on coronal sections through the striatum (left) and the dorsal hippocampus (right) at various levels of anteriority according to Bregma, for each training period (6 and 14 days). Each site corresponds to the tip of the infusion needle as identified in 'procedural' (open circles for aCSF, black circles for MUSC), 'choice' (open squares for aCSF, black squares for MUSC), and 'spatial' (open triangles for aCSF, black triangles for MUSC).

triangles for MUSC) rats. Coordinates are given in mm for Bregma according to Paxinos and Watson (2007).

3.2.2. Inactivation radius in the dorsal striatum and dorsal hippocampus as assessed by c-Fos expression

In contrast to other anaesthetics like lidocaine or tetrodotoxin, muscimol does not block fibers en passage (e.g., Edeline et al., 2002). As mentioned in the Methods section, estimating the extent of a pharmacologic inactivation is always a tricky issue. Herein, we chose to consider the extent of reduced c-Fos expression around the infusion site. An overview of the diffusion of the MUSC effects as estimated from our c-Fos expression material is shown in Figure 9.

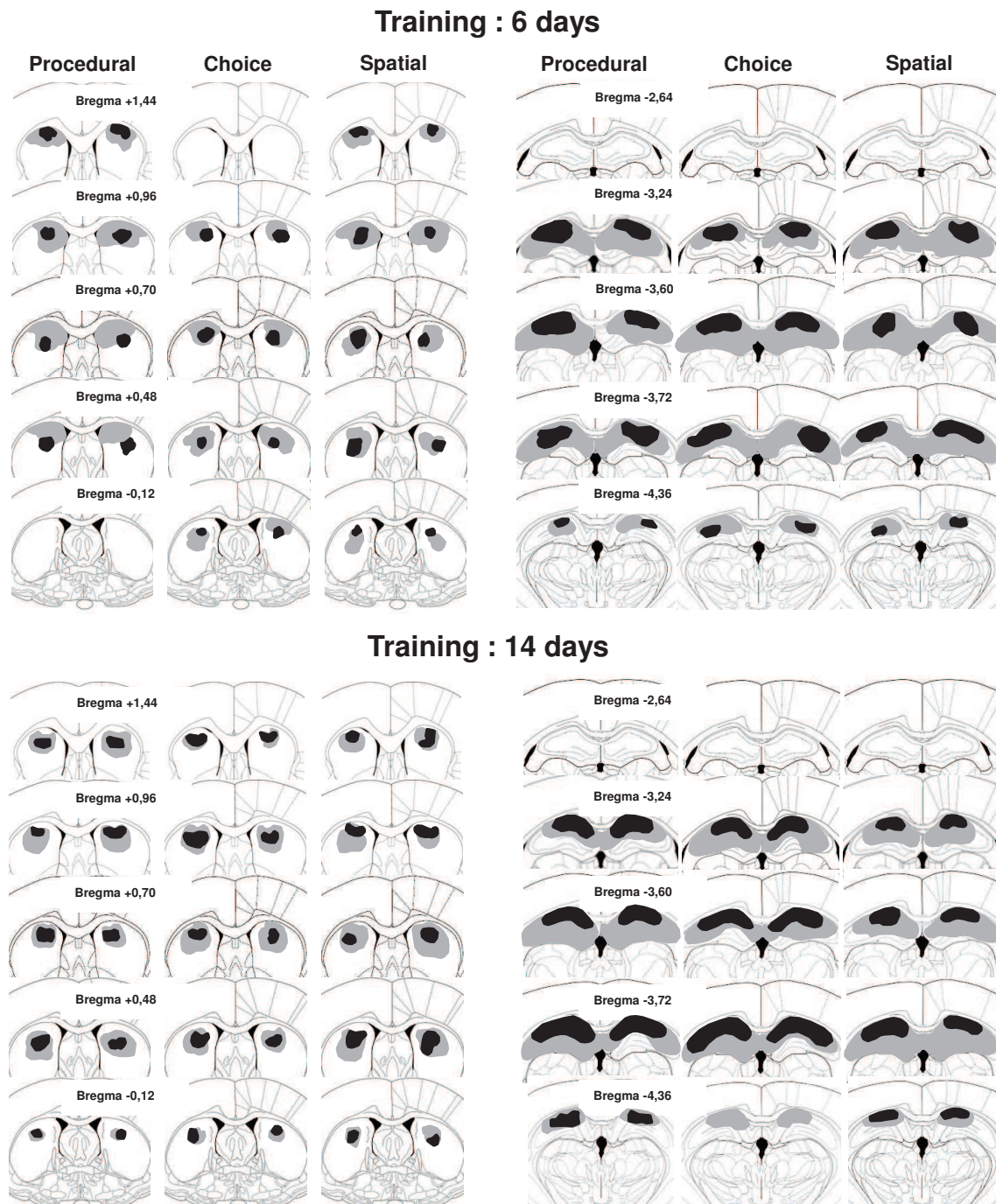


Figure 9: Diffusion of MUSC-induced inactivation around the infusion site.

Greyish and black areas indicate the largest and smallest diffusion of the inactivation of either the dorsal striatum (left panel) or the dorsal hippocampus (right panel) as estimated on coronal sections stained for c-Fos expression in 'procedural' (left), 'choice' (middle) and 'spatial' (right) rats that were killed 90 min after the end of their 1-min probe trial. Before the probe trial, the rats were trained for 6 (top) or 14 (bottom) days. Coordinates are given in mm from Bregma (Paxinos and Watson, 2007).

3.2.3. Fast and efficient task acquisition under all conditions, whatever the training duration

Data are shown in Figure 10. In the rats with intrastriatal infusion devices and given 6 training days, there was a significant Day effect ($F_{(5/205)} = 124.6, p < 0.001$), but no effect of Training condition ($F_{(2/41)} = 3.00$); the interaction between both factors was significant ($F_{(10/205)} = 1.9, p < 0.05$). The Day effect was due to overall performance that improved significantly over the first three days. The interaction reflected faster latency decrease in 'procedural' than in 'choice' and 'spatial' rats. In the rats with intrahippocampal infusion devices, we only found a significant Day effect ($F_{(5/300)} = 155.7, p < 0.001$) reflecting overall performance improvement over the first three days, not afterwards. For the longest training period (14 days), there were significant Group ($F_{(2/47)} = 6.7, p < 0.01$) and Day ($F_{(13/611)} = 152.2, p < 0.001$) effects in the rats with intrastriatal implantation devices. The overall performance of 'spatial' rats was slightly but significantly impaired as compared to either 'procedural' or 'choice' rats ($p < 0.01$). The Day effect reflected an improvement of overall performance that mainly covered the first 4 days. In the rats with the infusion devices implanted in the hippocampus, all factors produced significant effects (Group: $F_{(2/46)} = 8.1, p < 0.001$; Day: $F_{(13/598)} = 191.5, p < 0.001$; Group x Day: $F_{(26/598)} = 1.6, p < 0.05$). Regarding the Group effect, 'spatial' rats were slightly but significantly impaired in comparison with 'procedural' and 'choice' rats. The Day effect was due to an overall improvement that covered the first three days. Regarding the interaction, it mainly reflected an improvement that was faster in 'procedural' rats in comparison with 'spatial' rats, less so with 'choice' ones. The analysis of the distances swum (not illustrated) and of the number of errors (Figure 10) pointed to comparable conclusions. Despite the few and subtle – although significant – differences observed, which could be due to the presence of guide cannulae in different parts of the brain, it is noteworthy that the final levels of performance were comparable among all training durations and conditions.

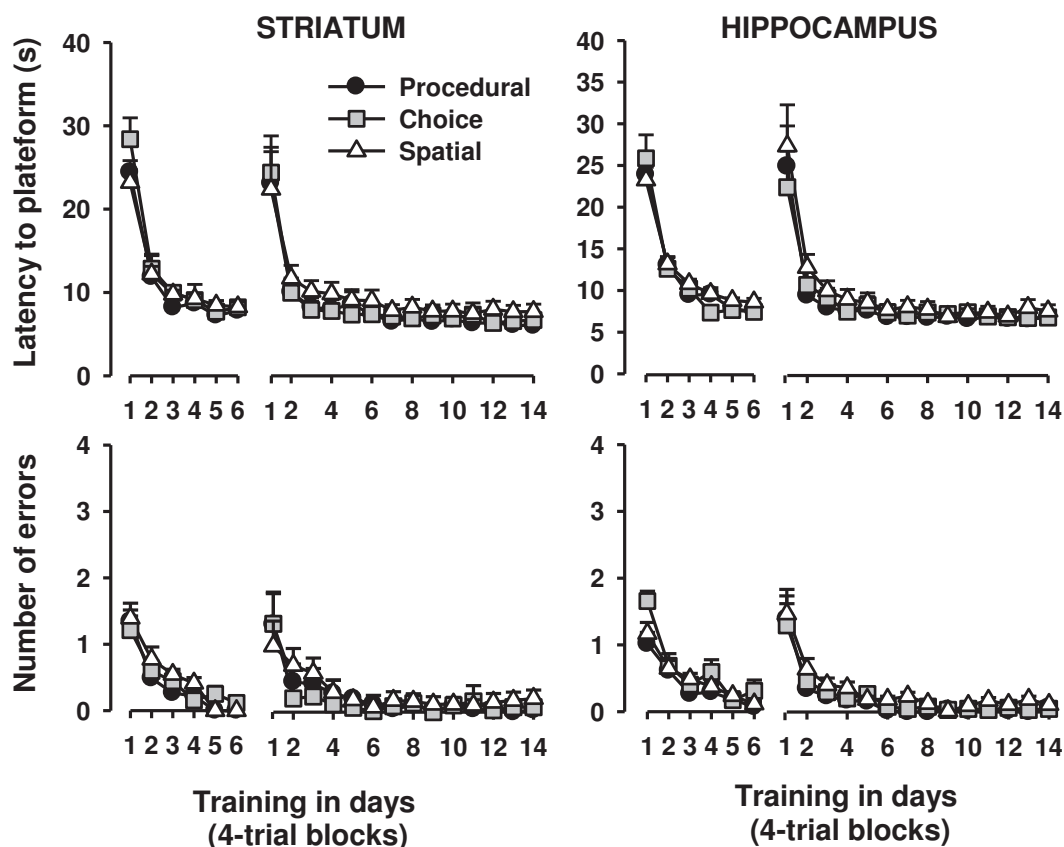


Figure 10: Acquisition performance. In each of the three training conditions (procedural, choice, spatial), average latencies (top) and number of errors (bottom) over the 6- and 14-day training sessions (daily blocks of 4 trials). These rats had been implanted with intrastriatal (STRIATUM) or intrahippocampal (HIPPOCAMPUS) infusion devices to be used for subsequent muscimol inactivation. Statistical analyses did not show a significant difference among the training conditions.

3.2.4. Effects of muscimol inactivation on double-H maze strategies and performance.

Table 2 shows the number of rats with a first choice identified as “response memory-based”, “place memory-based” or “unclassified”. To simplify the qualitative analysis, rats were classified as exhibiting an ‘allocentric’ strategy (a direct swim to the NE or an immediate shift to NE after a swim to N) or ‘other’ strategies (any other swim pattern, including the egocentric one) strategies, as done for experiment 1. These data are illustrated in Figure 11. In the ‘procedural’ groups trained in darkness, be it for 6 or 14 days, almost all rats infused with aCSF swam to the N (i.e. showed an

egocentric strategy). Very few of them subsequently shifted to the NE arm; their proportion did not differ statistically from chance (20%) and was not significantly depending on training duration. MUSC infusions produced no significant effect as compared to 'aCSF'. In the 'choice' groups, most first swim paths also consisted in R-L turns, but rats showing allocentric capabilities were in a proportion of 1 for 3 after 6 training days (aCSF in hippocampus or striatum collapsed), and of 11 for 14 after 14 days. When MUSC was infused into the hippocampus, 'choice' rats tended to lose (6 days; $\chi^2 = 3.8$, $p = 0.05$) or had significantly lost (14 days: $\chi^2 = 6.3$, $p < 0.05$) their allocentric capacities. Intrastratial infusions of MUSC had no significant effect in the 'choice' group. Regardless of training durations, although a majority of rats of the 'spatial' group also made R-L turns as their first swim path, intrahippocampal infusions of MUSC disrupted their allocentric capacities after 14 days of training ($\chi^2 = 6.5$, $p < 0.05$), not significantly after 6, and intrastratial MUSC infusions did so after 6 days ($\chi^2 = 8.9$, $p < 0.01$) but not after 14 days of training.

Training condition	Target structure	Drug	Sample size	Training Duration (d)	N as 1 st arm (response)	NE as 2 nd arm after N (response then spatial)	NE as 1 st arm (spatial)	Other (neither response nor spatial)
'Procedural'	DS	aCSF	9	6	5	3	1	0
		MUSC	8		2	0	1	5
		aCSF	7	14	6	1	0	0
		MUSC	8		4	1	0	3
	DHIP	aCSF	9	6	9	0	0	0
		MUSC	11		3	1	1	6
		aCSF	7	14	7	0	0	0
		MUSC	8		2	1	1	4
'Choice'	DS	aCSF	8	6	6	1	1	0
		MUSC	7		4	2	0	1
		aCSF	7	14	2	5	0	0
		MUSC	8		0	4	2	2
	DHIP	aCSF	7	6	4	3	0	0
		MUSC	7		3	0	0	4
		aCSF	7	14	1	6	0	0
		MUSC	9		3	1	0	5
'Spatial'	DS	aCSF	7	6	1	2	4	0
		MUSC	9		3	0	1	5
		aCSF	7	14	2	5	0	0
		MUSC	8		0	6	2	0
	DHIP	aCSF	8	6	2	4	0	2
		MUSC	9		1	1	1	6
		aCSF	7	14	0	6	1	0
		MUSC	10		5	3	0	2

Table 2: Number of rats infused with artificial cerebrospinal fluid (aCSF) or muscimol (MUSC) in the dorsal striatum or dorsal hippocampus (DHIP) before being tested for

a probe trial. Before the infusion, the rats had been trained for different durations (6 or 14 days) under one of three training conditions used in our first experiment (procedural, choice and spatial). The first swim track in the probe trial was classified according to whether it led to the N and then to any other arm except NE (N as 1st arm; response memory), led to the N and then directly to the NE (NE as 2nd arm after N), led directly to the NE (NE as 1st arm; place memory), or led neither to the N nor to the NE (Other). To construct Figure 11, rats having swum directly to the NE and those having corrected their initial swim to the N arm by a direct shift to the NE one were considered in a single category as capable of using an allocentric strategy (columns in greyish).

As in our first experiment, the probe trial performance analyses were furthered by considering quantitative variables: i) the cumulated time spent in arms to which a R-L turn had led regardless of which arm was entered, and ii) the cumulated time spent in the NE arm. Again, times resulting from an entry in NE when a rat was coming from S were not considered. Data are shown in Figure 12. Following infusion of aCSF into the striatum, the exploration time after R-L turns was significantly above chance in 'procedural' rats after both training durations ($p < 0.05$), not in 'choice' or 'spatial' rats. A similar picture was found after intrahippocampal infusions of aCSF in 'procedural' rats ($p < 0.05$), but 'choice' rats also performed above chance after 6 training days. None of these differences in the exploration time after R-L turns was observed after MUSC infusion in the DSTR, which produced significant disrupting effects in 'procedural' rats ($F_{(1,29)} = 7.13$, $p < 0.05$). When infused into the hippocampus, overall disruptive effects of MUSC were found in 'procedural' rats ($F_{(1,29)} = 8.77$, $p < 0.01$) and in 'choice' rats ($F_{(1,26)} = 18.67$, $p < 0.001$). Following infusions of aCSF into the striatum, the exploration time of the NE arm was significantly above chance in 'spatial' rats, whatever the training duration ($p < 0.05$ after 6 or 14 days), and in 'choice' rats after 14 training days ($p < 0.05$); in 'procedural' rats, performance was significantly below chance after 14 training days ($p < 0.05$). A roughly similar picture was observed when aCSF was infused into the hippocampus. When infused into the striatum, MUSC reduced performance (time in NE arm) of 'spatial' rats to chance, but only after 6 training days, and produced no other significant effect ('procedural' rats: $F_{(1,29)} = 3.7$, $p = 0.06$; 'choice' rats: $F_{(1,25)} = 3.61$, $p = 0.07$). In 'spatial' rats,

there was a significant Drug X Training duration interaction ($F_{(1,29)} = 5.74, p < 0.05$). When MUSC was infused into the hippocampus, whatever the training condition or duration, the exploration time in the NE arm did not differ significantly from chance or was even significantly below (in 'spatial' rats after 6 training days). Muscimol infusion had a significant effect in 'procedural' rats ($F_{(1,29)} = 7.66, p < 0.05$), 'spatial' rats ($F_{(1,30)} = 21.9, p < 0.001$), but only tended to do so in 'choice' rats ($F_{(1,26)} = 3.56, p = 0.07$).

In summary, be it after 6 or 14 training days, intrastriatal and intrahippocampal MUSC infusions disrupted the response memory-based bias (time in arms after R-L turns) in 'procedural' rats; the place memory-based bias (time in NE arm) was not different from chance. In 'spatial' rats, intrahippocampal MUSC infusions disrupted the place bias after either training duration, whereas its intrastriatal infusion disrupted this bias only after 6 training days; after 14 days of training, the striatal inactivation was no longer efficient. Finally, in the 'choice' rats, the intrastriatal infusion of MUSC did not interfere with the place bias after 14 days, whereas its intrahippocampal infusion disrupted the response bias after 6 training days and, at least to some extent, the place bias after 14 days.

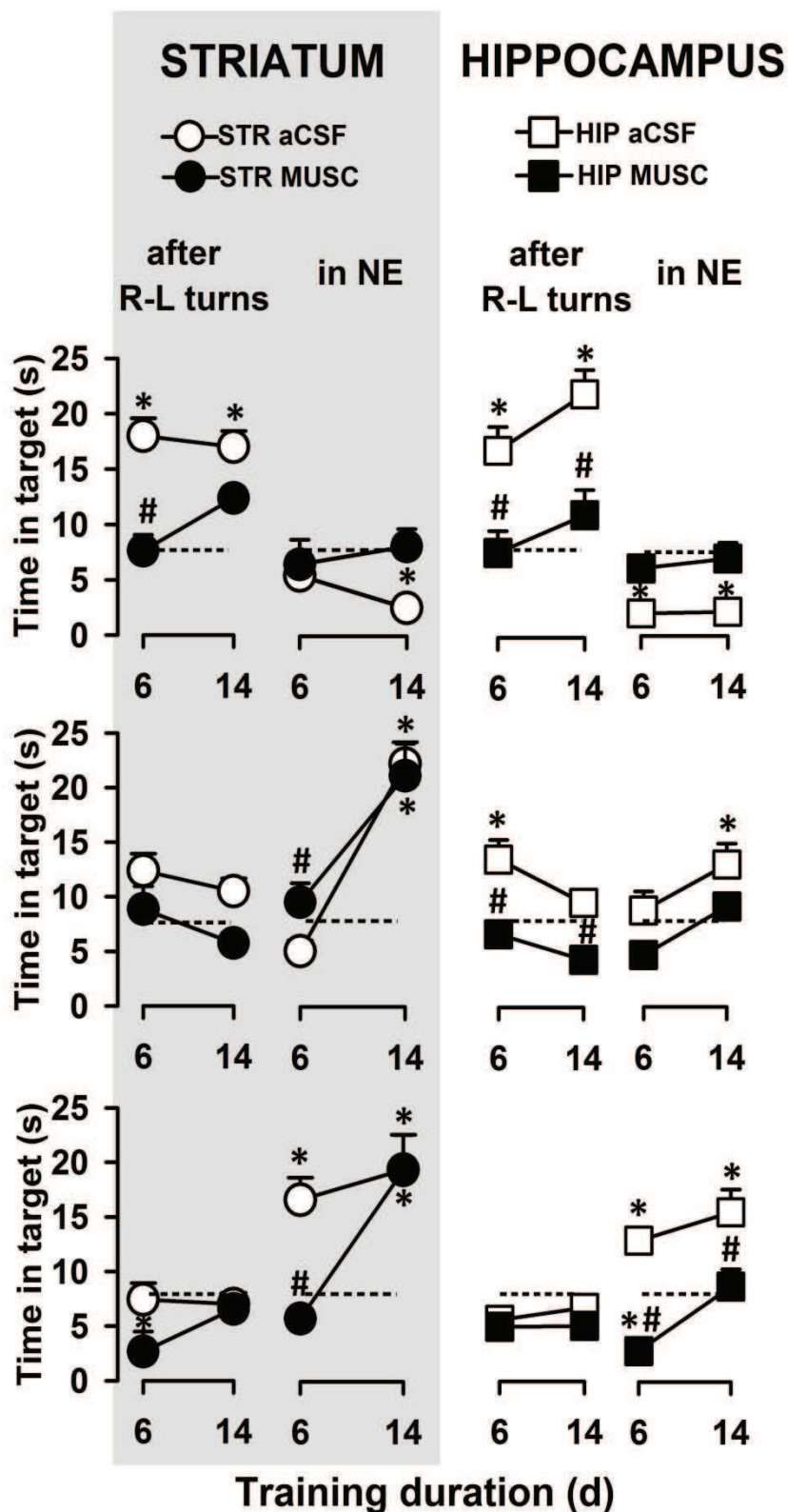


Figure 12: Response memory-based and place memory-based strategies in the rats that were infused into the dorsal striatum (STRIATUM) or dorsal hippocampus (HIPPOCAMPUS) with muscimol (MUSC) or artificial cerebrospinal fluid (aCSF) before the probe trial. Average cumulated times (+s.e.m.) in the arms rats had reached by successive right (R) and left (L) turns (a), or in the NE arm (b) for each of the three training conditions (procedural, choice, spatial) and each training duration (6, 14 days). The probe trial was given with a 24-h delay after the last training trial. Times consecutive to right-left turns (c) or to swim paths ending in the NE arms when coming from the S arm were discarded from the analysis (see Methods). Statistical analyses: * significantly different from chance; # significantly different from aCSF.

Discussion

A classical view posits response learning as difficult, therefore slow, as opposed to easier place learning, hence faster (e.g., Tolman et al., 1946). In repetitive navigation tasks, the initial apprehension is considered spatial (Kealy et al., 2008; Packard and McGaugh, 1996), a view that has been challenged (e.g., Blodgett et al., 1949; Cole et al., 2007). In our double-H maze, rats learned to swim to a goal on the basis of egocentric ('procedural') or allocentric ('spatial') strategies with equivalent performance (latencies, errors). This was not because each of these strategies was forced: 'procedural' by darkened environment and start arm invariability, 'spatial' by lightened environment and start arm variability. Indeed, when rats were trained in the 'choice' condition (lightened environment and start arm invariability), learning curves were comparable. However, probe trial performance and c-Fos expression patterns varied dramatically according to training conditions, training duration and brain region: 'procedural' rats predominantly showed response memory-based search patterns; in the DHIP (CA1, CA3, DG), c-Fos expression was comparable to home cage controls, but it was the highest of all groups in the DMS and DLS. In 'spatial' rats, place memory-based search patterns predominated, regardless of training duration; the c-Fos expression was largely above home cage controls in CA1 after 1 training day, but not after longer training durations. In the DMS, it was above that of cage controls whatever the training duration, although below that of 'procedural' rats. Most interestingly, 'choice' rats behaved like 'procedural' ones after 1 training day and like 'spatial' ones after 14 days. Their c-Fos expression pattern roughly paralleled this evolution, suggesting a progressive shift from striatum-dependent to hippocampus-dependent processing over training.

What memory system for what training condition?

That 'procedural' rats developed and kept a response memory-based approach of the task and 'spatial' rats a place memory-based one is not surprising. Indeed, these two training protocols and their respective contexts aimed to force the strategy. More surprising, however, is the order in which 'choice' rats managed the task. Indeed, from the pioneering work of Packard and McGaugh (1996), one had expected a place strategy after a short training phase progressively replaced by a response

strategy with training extension. The results of our first experiment point to an opposite timeline: 'choice' rats are egocentric at the beginning and become spatial later on. The reason to this might be given in a recent article by Asem and Holland (2013). Using an escape-motivated, submerged T-maze, these authors trained rats to repeatedly swim to the same target arm. Asem and Holland found that rats first approached the task on the basis of a response strategy and secondly developed a place one. A major difference with the Packard and McGaugh (1996) study resides in the motivation of the respective tasks: aversive in ours against appetitive in Packard and McGaugh's. From an ethological point of view, an escape is better served by a rapid system, as it is the case for procedural memory, which does not require complex cognitive operations. Conversely, in an appetitive task, rats could preferentially engage in mental operations dealing with allothetic cues, as they do for food seeking in a natural environment. Asem and Holland proposed that escaping from water is more stressful than approaching food, and that stress-related mechanisms may have disadvantaged hippocampal functions (Kim and Diamond, 2002), at least as long as rats had not coped with their stressful training conditions (Packard and Goodman, 2013).

What c-Fos expression pattern for what memory system engagement?

Using a striatum-dependent cued or hippocampus-dependent spatial version of a water maze task, Teather et al. (2005) found the largest increase of c-Fos expression in CA1 of spatial rats. In the striatum, the reported increase was not different between cued and spatial rats, suggesting a comparable impact of swimming behavior. In our darkened training/testing conditions, c-Fos expression remained at the highest levels in DMS and DLS, most probably because rats had no alternative to the response memory-based strategy for solving the task, hence the low c-Fos expression in the DHIP. Interestingly, this marker decreased after 14 days as compared to 6 in the DMS and increased after 6 as compared to 1 training day in the DLS. Such different dynamics are compatible with the classical functional dissociation between DMS and DLS, the former contributing to goal-directed actions and habit formation, the latter supporting the storage of these habits (e.g., Balleine and O'Doherty, 2010; Ito and Doya, 2015; Pauli et al., 2012). The implication of the DMS in goal-directed actions is

also compatible with higher c-Fos expression in the DMS than in the DLS of 'spatial' rats, which had to manage goal-directed actions, but not on the basis of habits. Interestingly, in their DHIP, CA1 was the only region to show a number of c-Fos-positive neurons largely above controls. Such difference, however, was found only after 1 training day, suggesting that more training has permitted memory retrieval at a weaker neuronal activation cost, and that c-Fos expression can be decoupled from performance in well-trained animals (e.g., Bertaina-Anglade et al., 2000; Shires and Aggleton, 2008). An alternative explanation would be that with training, the task ceased to depend on the hippocampus, what our MUSC data contradicts. Using a protocol close to that of Packard and McGaugh (1996) in mice reputed efficient in hippocampal-related tasks, Passino et al. (2002) observed a c-Fos expression that was less pronounced in CA1 (about 45%) after a long training period (18 days; 72 trials) as compared to a shorter one (9 days; 36 trials), despite equivalent levels of place memory-based choices in a probe trial (about 80%). Unfortunately, these authors did not distinguish c-Fos counts according to whether their mice were response or place learners. At least this study showed that performance levels are not necessarily correlated with neuronal activation indexes. Our study showed that in 'choice' rats, c-Fos expression was not different after 1 and 6 training days but had decreased after 14 training days, suggesting that a hippocampus engaged for at least 6 days before the spatial retrieval process can be operated without displaying c-Fos expression changes.

Muscimol inactivation: expected and surprising results

Given the literature (e.g., Packard and Goodman, 2013) and our c-Fos expression patterns, the disruption i) of response memory-based strategy by intrastriatal infusions of MUSC in 'procedural' rats, and ii) of place memory-based strategy by intrahippocampal infusions of MUSC in 'spatial' rats are largely expectable. Because 'choice' rats shifted from an egocentric to an allocentric approach of the task with increased training, it is not surprising that intrahippocampal infusions of MUSC disrupted the place memory-based strategy after 14 training days, which intrastriatal MUSC infusions left unaltered. More surprising was the disruption of i) the response memory-based strategy by intrahippocampal MUSC in 'procedural' rats after both

training durations, and in 'choice' rats after 6 training days, and ii) of the place memory-based strategy by intrastriatal MUSC in 'spatial' rats after 6 training days, whereas this was not the case anymore at day 14 (figure 11). Taken together, these results suggest that the use of an egocentric map depends on both the dorsal striatum and the hippocampus, which, in our task, do not become functionally independent from each other, even after long training. The use of an allocentric map also depends on both structures, but only transiently; following sustained training, the dorsal striatum is no longer needed. In case of a repetitive navigation task with full access to allothetic cues, the dorsal hippocampus appears more crucial than the dorsal striatum, first to enable a preferential engagement of the response memory-based system after 6 training days and then, after 14 days, to use the place memory-based one.

Response and place memory systems are often presented as independent systems, which encode information in parallel and involve different neural systems, therefore competing with each other in many learning situations (e.g., Packard and Goodman, 2013). This view is supported by a large series of experiments in which rodents have to solve a dual solution problem, often in a T- or plus-maze in which they had been trained to invariably make the same turn. In the probe test, a single response is considered to see which system is predominant. Experimental animals are not given the possibility to shift from one to the other when the response system has missed the expected goal. Circumventing this drawback in our double-H maze tasks, we demonstrated that the striatum and the hippocampus do not operate independently from each other when rats have to retrieve a monotonous task in a cued environment, nor do they when no allothetic cues are provided. And even when the task to be learned is spatial by essence, their cooperation seems essential for information retrieval. Our current results show that the degree of this cooperation is depends on the previous training level and the type of task. They clearly challenge the idea of independent, parallel and competing memory systems, in line with recent findings in both animals (Delcasso et al., 2014; Jacobson et al., 2012; Rice et al., 2015) and humans (e.g., Brown and Stern, 2014; Woolley et al., 2015).

References

Arikan R, Blake NMJ, Erinjeri JP, Woolsey TA, Giraud L, Highstein SM (2002) A method to measure the effective spread of focally injected muscimol into the central nervous system with electrophysiology and light microscopy. *Journal of Neuroscience Methods* 118:51–57.

Asem JSA, Holland PC (2013) Immediate response strategy and shift to place strategy in submerged T-maze. *Behavioral neuroscience* 127:854–859.

Balleine BW, O'Doherty JP (2010) Human and rodent homologues in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 35:48–69.

Bertaina-Anglade V, Tramu G, Destrade C (2000) Differential learning-stage dependent patterns of c-Fos protein expression in brain regions during the acquisition and memory consolidation of an operant task in mice. *The European Journal of Neuroscience* 12:3803–3812.

Blodgett HC, McCutchan K, Mathews R (1949) Spatial learning in the T-maze; the influence of direction, turn, and food location. *Journal of Experimental Psychology* 39:800–809.

Brown TI, Stern CE (2014) Contributions of medial temporal lobe and striatal memory systems to learning and retrieving overlapping spatial memories. *Cerebral Cortex (New York, NY : 1991)* 24:1906–1922.

Cassel R, Kelche C, Lecourtier L, Cassel J-C (2012) The match/mismatch of visuo-spatial cues between acquisition and retrieval contexts influences the expression of response vs. place memory in rats. *Behavioural Brain Research* 230:333–342.

Cholvin T, Loureiro M, Cassel R, Cosquer B, Geiger K, De Sa Nogueira D, Raingard H, Robelin L, Kelche C, Pereira de Vasconcelos A, Cassel J-C (2013) The ventral midline thalamus contributes to strategy shifting in a memory task requiring both prefrontal cortical and hippocampal functions. *Journal of Neuroscience* 33:8772–8783.

Cole MR, Clipperton A, Walt C (2007) Place versus response learning in rats. *Learning & Behavior* 35:214–224.

Delcasso S, Huh N, Byeon JS, Lee J, Jung MW, Lee I (2014) Functional Relationships between the Hippocampus and Dorsomedial Striatum in Learning a Visual Scene-Based Memory Task in Rats. *Journal of Neuroscience* 34:15534–15547.

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. *Behavioural Brain Research* 100:5-14.

Edeline J-M, Hars B, Hennevin E, Cotillon N (2002) Muscimol diffusion after intracerebral microinjections: a reevaluation based on electrophysiological and autoradiographic quantifications. *Neurobiology of Learning and Memory* 78:100–124.

Fouquet C, Babayan BM, Watilliaux A, Bontempi B, Tobin C, Rondi-Reig L (2013) Complementary Roles of the Hippocampus and the Dorsomedial Striatum during Spatial and Sequence-Based Navigation Behavior Meck W, ed. *PLoS ONE* 8:e67232.

Ito M, Doya K (2015) Distinct Neural Representation in the Dorsolateral, Dorsomedial, and Ventral Parts of the Striatum during Fixed- and Free-Choice Tasks. *Journal of Neuroscience* 35:3499–3514.

Jacobson TK, Gruenbaum BF, Markus EJ (2012) Extensive training and hippocampus or striatum lesions: Effect on place and response strategies. *Physiology and Behavior* 105:645–652.

Kealy J, Diviney M, Kehoe E, McGonagle V, O'Shea A, Harvey D, Commins S (2008) The effects of overtraining in the Morris water maze on allocentric and egocentric learning strategies in rats. *Behavioural Brain Research* 192:259–263.

Kim JJ, Diamond DM (2002) The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nature Reviews Neuroscience* 3:453–462.

Kirch RD, Meyer PT, Geisler S, Braun F, Gehrig S, Langen K-J, von Hörsten S, Nikkhah G, Cassel J-C, Döbrössy MD (2013) Early deficits in declarative and

procedural memory dependent behavioral function in a transgenic rat model of Huntington's disease. *Behavioural Brain Research* 239:15–26.

Lopez J, Herbeaux K, Cosquer B, Engeln M, Muller C, Lazarus C, Kelche C, Bontempi B, Cassel J-C, de Vasconcelos AP (2012) Context-dependent modulation of hippocampal and cortical recruitment during remote spatial memory retrieval. *Hippocampus* 22:827–841.

Lozano YR, Serafin N, Prado-Alcala RA, Roozendaal B, Quirarte GL (2013) Glucocorticoids in the dorsomedial striatum modulate the consolidation of spatial but not procedural memory. *Neurobiology of Learning and Memory* 101: 55-64.

Martin JH, Ghez C (1999) Pharmacological inactivation in the analysis of the central control of movement. *Journal of Neuroscience Methods* 86:145–159.].

Mishkin M, Malamut B, Bachevalier J (1984) Memories and habits: Two neural systems. *Neurobiology of learning and memory*. In Lynch, G., McGaugh, J. L., and Weinberger, N.M. (eds.): *The Neurobiology of Learning and Memory*, The Guilford Press, NY, pp. 65-88, 1984.

Moussa R, Poucet B, Amalric M, Sargolini F (2011) Contributions of dorsal striatal subregions to spatial alternation behavior. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, NY)* 18:444–451.

Packard MG (1999) Glutamate infused posttraining into the hippocampus or caudate-putamen differentially strengthens place and response learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 96:12881–12886.

Packard MG, Goodman J (2013) Factors that influence the relative use of multiple memory systems. *Hippocampus* 23:1044–1052.

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. *Behavioral Neuroscience* 106:439–446.

Packard MG, McGaugh JL (1996) Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiology of Learning and Memory* 65:65–72.

Passino E, Middei S, Restivo L, Bertaina-Anglade V, Ammassari-Teule M (2002) Genetic approach to variability of memory systems: analysis of place vs. response learning and fos-related expression in hippocampal and striatal areas of C57BL/6 and DBA/2 mice. *Hippocampus* 12:63–75.

Pauli WM, Clark AD, Guenther HJ, O'Reilly RC, Rudy JW (2012) Inhibiting PKM reveals dorsal lateral and dorsal medial striatum store the different memories needed to support adaptive behavior. *Learning & Memory* 19:307–314.

Pol-Bodetto S, Jeltsch-David H, Lecourtier L, Rusnac N, Mam-Lam-Fook C, Cosquer B, Geiger K, Cassel J-C (2011) The double-H maze test, a novel, simple, water-escape memory task: acquisition, recall of recent and remote memory, and effects of systemic muscarinic or NMDA receptor blockade during training. *Behavioural Brain Research* 218:138–151.

Rice JP, Wallace DG, Hamilton DA (2015) Lesions of the hippocampus or dorsolateral striatum disrupt distinct aspects of spatial navigation strategies based on proximal and distal information in a cued variant of the Morris water task. *Behavioural Brain Research* 289:105–117.

Shires KL, Aggleton JP (2008) Mapping immediate-early gene activity in the rat after place learning in a water-maze: the importance of matched control conditions. *The European Journal of Neuroscience* 28:982–996.

Teather LA, Packard MG, Smith DE, Ellis-Behnke RG, Bazan NG (2005) Differential induction of c-Jun and Fos-like proteins in rat hippocampus and dorsal striatum after training in two water maze tasks. *Neurobiology of Learning and Memory* 84:75–84.

Thorn CA, Atallah H, Howe M, Graybiel AM (2010) Differential Dynamics of Activity Changes in Dorsolateral and Dorsomedial Striatal Loops during Learning. *Neuron* 66:781–795.

Tolman EC, Ritchie BF, Kalish D (1946) Studies in spatial learning; place learning versus response learning. *Journal of Experimental Psychology* 36:221–229.

Van Duuren E, van der Plasse G, van der Blom R, Joosten RNJMA, Mulder AB, Pennartz CMA, Feenstra MGP (2007) Pharmacological manipulation of neuronal ensemble activity by reverse microdialysis in freely moving rats: a comparative study

of the effects of tetrodotoxin, lidocaine, and muscimol. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 323:61–69.

West MJ (2013) Getting started in stereology. *Cold Spring Harbor protocols* 2013:287–297.

West MJ, Slomianka L, Gundersen HJ (1991) Unbiased stereological estimation of the total number of neurons in the subdivisions of the rat hippocampus using the optical fractionator. *The Anatomical Record* 231:482–497.

Wooley DG, Laeremans A, Gantois I, Mantini D, Vermaercke B, Op de Beeck HP, Swinnen SP, Wenderoth N, Arckens L, D’Hooge R (2013) Homologous involvement of striatum and prefrontal cortex in rodent and human water maze learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 110: 3131-3136.

Woolley DG, Mantini D, Coxon JP, D’Hooge R, Swinnen SP, Wenderoth N (2015) Virtual water maze learning in human increases functional connectivity between posterior hippocampus and dorsal caudate. *Human Brain Mapping* 36:1265–1277.

Yin HH, Knowlton BJ Contributions of striatal subregions to place and response learning. *Learning & memory* (Cold Spring Harbor, NY) 11:459–463.

Résultats non publiés

La quasi-totalité des résultats figure dans l'article scientifique. Cependant, dans le déroulement des manip j'ai eu l'occasion de réaliser des comptages ou des analyses complémentaires que nous n'avons pas rattachés à l'expérience principale puisque que faute de temps, ces résultats sont incomplets. Ces résultats comprennent :

1. Une analyse plus poussée des comptages c-Fos dans le striatum dorsal des rats non canulés selon l'axe rostro-caudal.
2. Un comptage de l'expression de c-Fos des rats canulés à J6 et J14 (en cours).
3. Un comptage de l'expression de c-Fos dans le cortex préfrontal médian uniquement des rats canulés Choice à 6 jours.
4. Un comptage de l'expression de zif268/Egr-1 dans le striatum dorsal des rats non opérés.

1. Comptage de l'expression de c-Fos le long de l'axe antéro-postérieur dans le striatum dorsal.

D'un point de vue purement méthodologique, lorsque l'immunomarquage est terminé on obtient en moyenne 8 coupes de striatum par rat que l'on monte sur lame selon l'axe antéro-postérieur comme illustré sur ci-dessous.

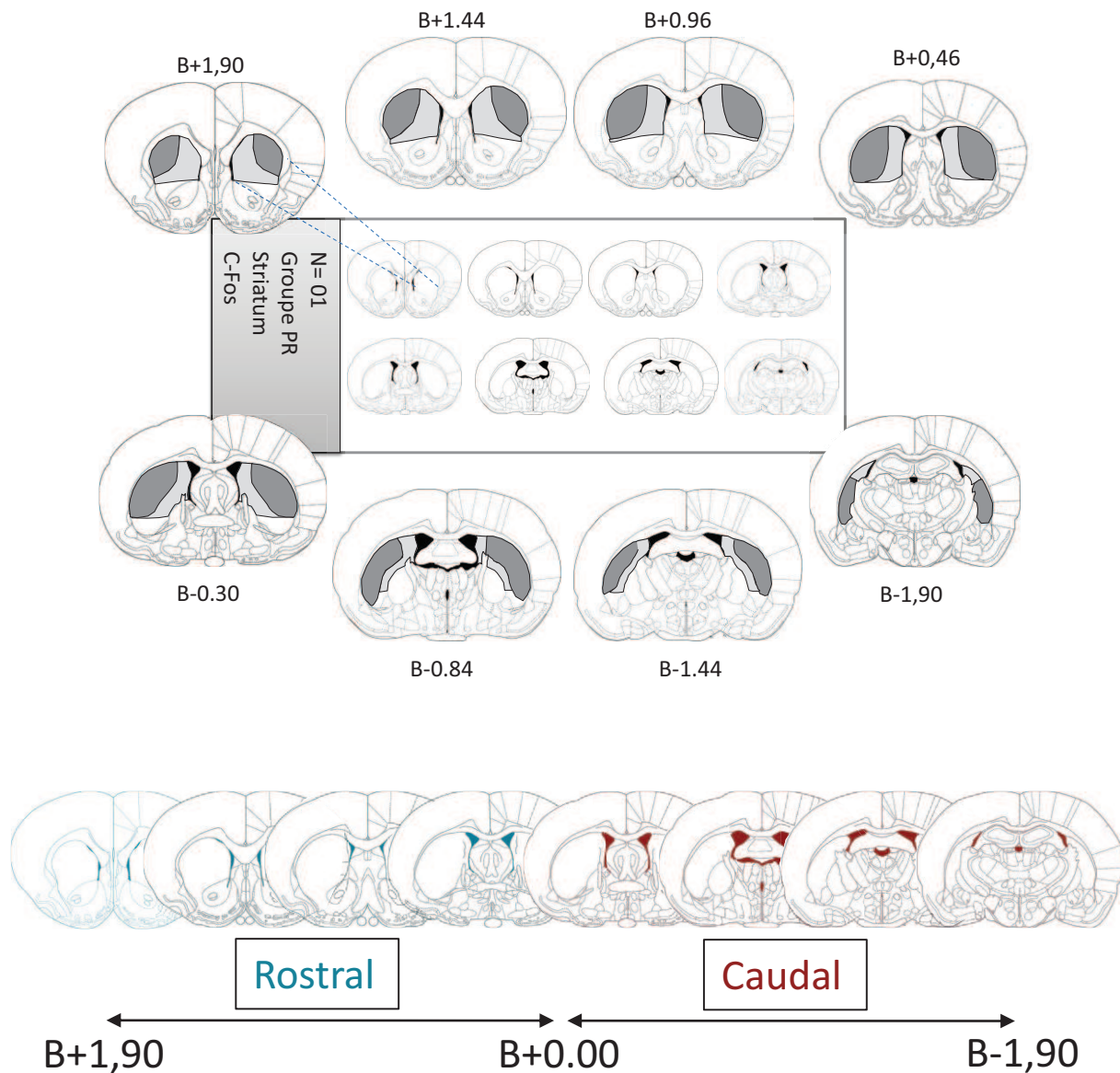


Figure 68. Préparation d'une lame immunohistologique en vue d'un comptage stéréologique. Une fois immunomarquées, les coupes sont montées sur lame selon un axe antéro-postérieur. Un nombre moyen par rat de 8 coupes pour le striatum est monté sur lame. Cet agencement des coupes permet de facilement séparer une portion rostrale ou antérieure d'une portion caudale ou postérieure (**antérieure** : B+1.90 à B+0.00 ; **postérieure** : B-0.00 à B-1.90). Il est important de préciser que

cette séparation ne se base sur aucune donnée de la littérature qui pourrait justifier le choix de ces coordonnées si ce n'est une littérature générale sur l'innervation rostro-caudale du striatum à travers majoritairement des afférences cortico-striatales (cf Fig.68) (McGeorge and Faull 1989; Voorn et al. 2004).

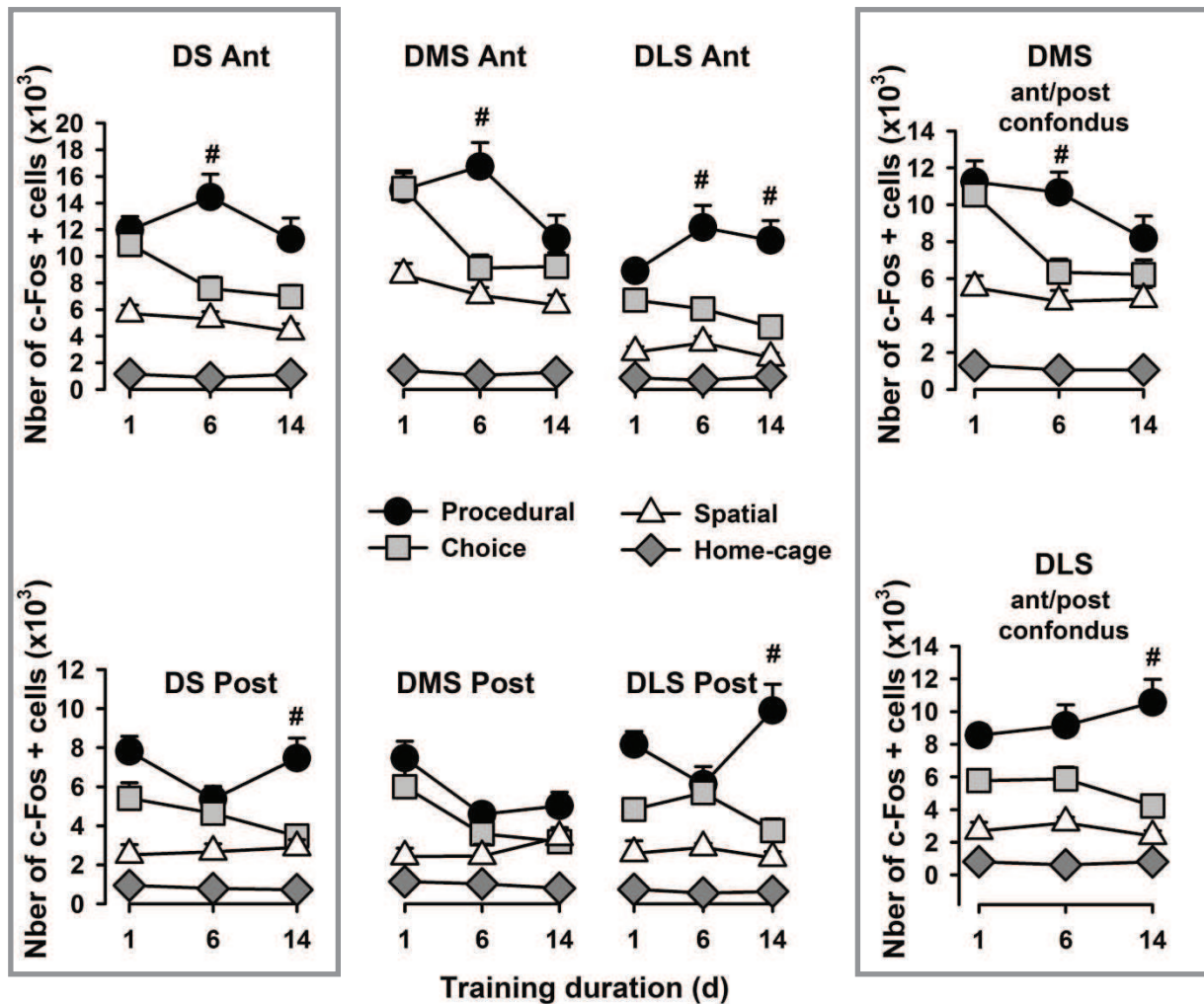


Figure 69. Estimation du nombre de cellules exprimant c-Fos dans (à gauche) le striatum dorsal (DS), (au milieu) le striatum dorsomédian (DMS) et dorsolatéral (DLS) en fonction de l'axe antéro-postérieur et (à droite) le DMS et le DLS sans tenir compte de l'axe antéro-postérieur. Ces données semblent indiquer une régionalisation du striatum dorsal. La partie DMS antérieure pourrait prendre part à des délais précoces à la navigation spatiale (au sens hypothétisé par Fouquet et al., 2013), tandis que la partie DLS postérieure pourrait préférentiellement jouer un rôle dans le rappel d'un automatisme à des délais longs. Par soucis de

clarté, seules les significativités d'un seul groupe différant des trois autres sont représentées, par le symbole #.

2. Comptage de l'expression de c-Fos des rats canulés à J6 et J14.

Ces comptages sont encore largement incomplets à l'heure actuelle et seront finalisés avant la soutenance.

3. Comptage de l'expression de c-Fos dans le cortex préfrontal médian des rats canulés Choice à 6 jours, uniquement.

Le cortex préfrontal médian (mPFC) chez le Rat comprend le cortex infralimbique (IL), le cortex pré-limbique (PL), le cortex cingulaire antérieur (ACC) et le cortex agrulaire médian (AGm) (Heidbreder and Groenewegen 2003). Au niveau fonctionnel, le mPFC est associé aux fonctions exécutives et cognitives telles que la mémoire de travail, la planification des étapes d'une action, l'inhibition et la flexibilité comportementale, ou encore la prise de décision (Dalley et al. 2004). Le mPFC joue un rôle prépondérant dans la mémoire de travail (Funahashi 2006), la mémoire à long terme (Frankland and Bontempi 2005) et certaines publications récentes lui suggèrent un rôle dans le rappel d'une mémoire à court terme (Leon et al. 2010; Gonzalez et al. 2013). Du fait de ce rôle dans la mémoire et dans la flexibilité comportementale, et au vu du shift progressif d'une stratégie égocentrée vers une stratégie allocentrée chez les choix à 6 jours, nous avons fait l'hypothèse qu'il était possible de suivre ce shift au niveau du cortex préfrontal médian. Malheureusement je n'ai eu le temps de réaliser qu'une portion des comptages nécessaires pour répondre à cette hypothèse. Les résultats sont présentés ci-dessous :

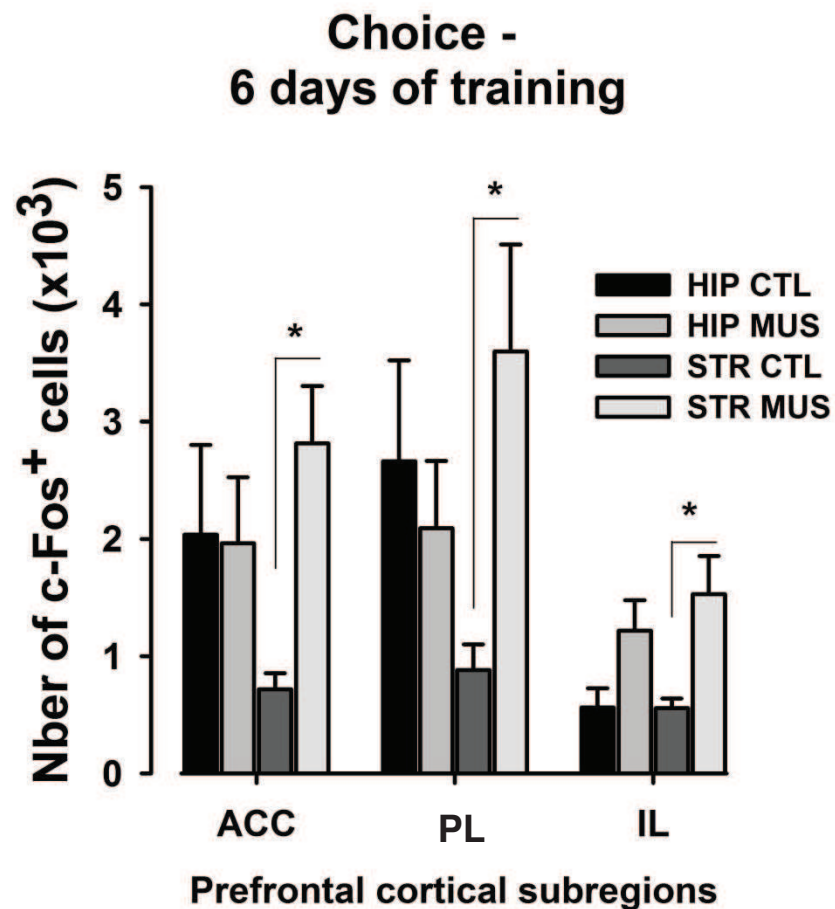


Figure 70. Estimation du nombre de cellules exprimant c-Fos dans le cortex préfrontal médian dans notre condition Choice après 6 jours d'entraînement dans le Double-H.

4. Comptage de l'expression de zif268/Egr-1 dans le striatum dorsal des rats non opérés.

Comme mentionné précédemment, Zif268 ou Egr-1 est considéré comme un marqueur de plasticité liée à l'apprentissage et son expression est essentiel pour la consolidation et reconsolidation d'une mémoire (Maroteaux et al. 2014; Veyrac et al. 2014) spatiale (Bozon et al. 2002).

Contrairement à c-Fos, zif268 possède un niveau basal d'expression relativement élevé (Bozon et al. 2002) ce qui peut être potentiellement intéressant pour mesurer une hausse et/ou une baisse de son expression.

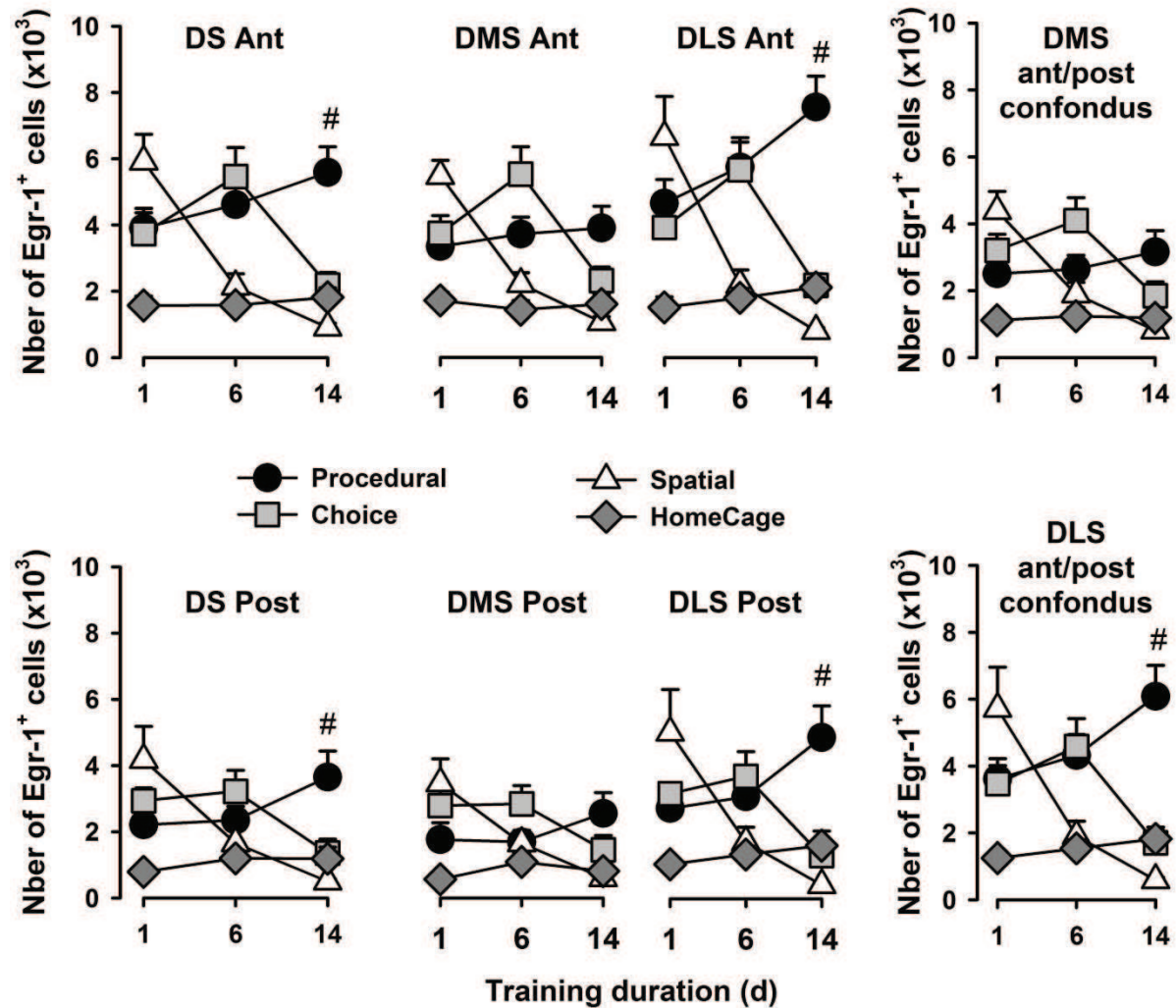


Figure 71. Estimation du nombre de cellules exprimant Zif268/Egr-1 dans le striatum dorsal chez les rats non canulés. Ces données s'apparentent grossièrement à celles obtenues pour c-Fos, tout en accentuant un possible rôle du striatum dorso-latéral (ici antérieur **et** postérieur) dans le rappel et éventuellement la consolidation d'un automatisme comme le suggère l'augmentation de l'expression de Zif268 à J14 dans le groupe PR. Par soucis de clarté, seules les significativités d'un seul groupe différant des trois autres sont représentées, par le symbole #.

Partie quatre :

Discussion & perspectives

Discussion générale

Animaux

Tout le travail de thèse a été réalisé sur des rats adultes mâles de la souche Long-Evans. Keeley et collaborateurs ont comparé les souches Long-Evans et Wistar, mâles et femelles, et montré que les Long-Evans sont plus performants que les Wistar en tâches reliées au contexte et dans l'apprentissage spatial, bien que ces différences de performances ne soient pas reliées à des différences du volume des aires cérébrales associées. Ces auteurs ont également montré que les rats de la souche Long-Evans mâles présentent des performances supérieures à celles des femelles dans des tâches d'apprentissage spatial, mais non dans celles de peur conditionnée (Keeley et al. 2015).

Conditions d'entraînement dans le Double-H.

L'idée ayant piloté la mise en place d'une tâche comme celle que nous avons menée dans le DH est de simuler, au laboratoire, une situation de la vie quotidienne dans laquelle un individu lambda doit se déplacer vers un but au sein d'un environnement initialement inconnu, et le fait de façon routinière par la suite. C'est le cas, par exemple, d'une personne qui doit se rendre à son nouveau travail en partant de chez elle. Notre groupe « Choice » correspond à cette condition où en partant toujours d'un même endroit, le bras sud, l'animal doit fournir une séquence motrice sur la base de données proprioceptives, mais également d'indices allothétiques pour trouver la plateforme. A cette condition, nous avons rajouté deux conditions extrêmes qui se veulent garantes de l'utilisation d'un seul type de stratégie et correspondant donc a priori à la mise en jeu d'un seul système mnésique.

La condition PR se veut purement procédurale au sens où elle devrait empêcher toute utilisation d'indices allothétiques, ces derniers n'étant pas visibles. Pour ce faire, les rats ont été entraînés dans l'obscurité quasi-totale. Six lampes inactiniques avec un spectre d'émission dans le rouge pour une intensité mesurée de 1 lux dans toute la pièce expérimentale, garantissait à l'expérimentateur de voir quelque chose,

contrairement aux rats qui n'ont pas de photorécepteurs pour la lumière rouge (Jacobs et al. 2001). Les rats Long-Evans perçoivent les ultra-violets ainsi que les couleurs bleu et vert, et ont surtout une vision adaptée à la pénombre et à la détection des mouvements, étant donné l'immense majorité de bâtonnets comparée au faible pourcentage de cônes (99%-1%). On peut penser qu'éventuellement les rats percevaient une faible intensité lumineuse, mais au vu de leurs performances lors de la première session d'entraînement (les rats se cognaient régulièrement à la paroi du test, ce qui n'arrivait jamais dans les conditions d'entraînement en pleine lumière), il est raisonnable de penser que ce groupe était privé de repères visuels, et devait donc se baser sur d'autres indices sensoriels n'excluant pas l'olfaction (bien que saturé par le lait en poudre dilué) et l'ouïe, très développés chez le Rat. On peut penser que l'odeur du lait en poudre n'a qu'un intérêt mineur en matière d'indication directionnelle, la source de celle-ci correspondant strictement à la géométrie du labyrinthe.

Concernant la condition SP, soit un entraînement visant à empêcher l'acquisition d'une procédure, cela revenait à relâcher le rat d'un bras différent du labyrinthe à chaque essai. Cependant, étant donné que ce départ aléatoire se limitait à quatre bras du dispositif, on peut se demander si à des délais longs comme celui de 14 jours d'entraînement, les rats SP n'ont pas développé un automatisme pour chaque bras. Leurs performances au moment du test de rétention semblent suggérer que ce n'est pas le cas puisqu'elles restent supérieures au hasard à tous les délais d'entraînement.

Un dernier point relatif aux protocoles d'entraînement et de test concerne la présence d'une porte-guillotine et le point de lâcher lors du test de rétention. Quelles que soient les conditions expérimentales, le bras N était toujours fermé par une porte-guillotine de manière à forcer les animaux à choisir d'aller à droite ou à gauche. Cette mesure implique que les rats SP ont eu accès aux bras S (droite-gauche), SO (droite, tout droit, gauche) SE (tout droit) et NO (gauche, tout droit, gauche) comme bras de départ en vue d'accéder à la plateforme durant les séances d'entraînement. Ce choix des bras de départ pourrait éventuellement instaurer un déséquilibre dans le ratio droite-gauche chez les SP qui pourrait expliquer que bon nombre de rats SP reproduisent un schéma droite-gauche et, au moment du probe trial, visitent en première intention le bras N avant de se « rendre compte » de leur erreur et de

s'orienter vers le bras NE. Mais ce n'est pas la seule explication. Il a été montré que la translation du bras S au bras SO lors du test de rétention contrairement à une rotation (S vers N) était une opération faiblement trompeuse pour le rat qui favorisait l'utilisation d'une stratégie égocentrée (Cassel et al. 2012). A ceci s'ajoute le fait qu'après un long délai d'entraînement, les rats ont tendance à longer la paroi pour accéder au bras cible NE. Lors du test de rétention, une ouverture du bras N consisterait en une nouveauté tout d'abord non perceptible par le rat qui se laisserait tromper, avant d'entrer dans le bras N et de se rendre compte de son erreur. Dans ce cas, les rats ne dépassent généralement pas la moitié du bras N et corrigent rapidement leur choix pour se rendre directement au bras NE.

Il est nécessaire de garder à l'esprit que même si ce shift ne se base que sur des indices visuels, les rats ne sont pas pour autant privés des indices sonores (qui ne suivent pas la translation étant donné que la radio est à un point fixe) et olfactifs (qui devraient cependant être amoindris vu que le rat nage dans du lait en poudre dilué). Cette remarque s'applique particulièrement aux rats PR qui sont totalement privés d'indices visuels.

S'il est certain que la vision joue un rôle majeur dans l'orientation, il a été montré qu'en absence d'informations visuelles, d'autres informations sensorielles comme l'olfaction et la proprioception peuvent devenir importantes (Save et al. 2000). Des rats aveugles depuis leur naissance présentent des cellules de lieu aux champs d'activité normaux (Save et al. 1998). Il a également été montré que les cellules de lieu mettent leur activité à jour en gardant une trace des mouvements du rat sur la base de données proprioceptives, vestibulaires et motrices (Etienne et al. 1996; Gothard et al. 1996; McNaughton et al. 1996). Mais cette stratégie uniquement basée sur l'intégration du trajet de l'animal par l'hippocampe engrange beaucoup d'erreurs puisqu'il n'y a pas de mise à jour par rapport aux indices visuels. Et les indices idiothétiques seuls ne semblent pas suffisants pour assurer une activité stable des cellules de lieu qui auraient besoin d'afférences complémentaires, comme celles fournies par l'olfaction (Save et al. 2000). De manière intéressante, les cellules d'orientation de la tête, qui sont modulées par les données proprioceptives (Taube 2007) semblent coder, dans le cadre d'un déplacement vers un but en l'absence de vision, les erreurs d'orientation de la tête par rapport au but, et donc donner en quelque sorte la direction du but (Valerio and Taube 2012). Enfin, les rats, comme

d'autres animaux, utilisent le champ magnétique terrestre. Une étude élégante parue cette année montre que l'implantation d'un dispositif qui inclut une boussole dans le crâne de rats aveugles permet à ces rats de naviguer avec des performances comparables à celles de rats contrôles voyant normalement (Norimoto and Ikegaya 2015).

Courbes d'acquisition et erreurs

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les trois groupes d'entraînement dans la vitesse d'apprentissage, qu'il s'agisse des animaux canulés ou non canulés. Les rats PR qui n'ont pas accès aux indices apprennent aussi vite que les rats CH ou les rats SP. On remarque cependant une petite tendance chez les rats SP qui apprendraient un peu moins vite en faisant plus d'erreurs jusqu'à J4, mais cette légère différence n'est pas significative.

Concordance entre les conditions d'entraînement et le comportement

Comme attendu, les rats PR entraînés sans repères visuels présentent un comportement du type « response » de plus en plus marqué au cours de l'entraînement pour un comportement du type « place » significativement inférieur au hasard. A l'inverse, les rats SP présentent un comportement du type « place » significativement différent du hasard dès J1 avec un comportement du type « response » au niveau du hasard. Ces résultats correspondent à l'hypothèse qui propose que des rats entraînés à la procédure développent un comportement du type « response », alors que des rats entraînés à une navigation allocentrée développent un comportement du type « place ».

De manière plus surprenante, le groupe CH, entraîné à la procédure mais dans un contexte spatial parfaitement visible, semble privilégier un comportement du type « response » au délai précoce et « place » à un délai beaucoup plus tardif. Depuis les travaux de Packard et Mc Gaugh (1996), il est largement admis que les rats utilisent une stratégie de type « place » – dépendante de l'hippocampe dorsal – de manière précoce et flexible, et une stratégie « response » – dépendante du striatum - dorsal de manière plus tardive. La stratégie « response » est moins flexible que celle du type « place », mais elle a l'avantage de représenter un coût cognitif réduit puisque le rat peut l'utiliser de manière plus automatique, sans mobiliser beaucoup

de ressources attentionnelles et cognitives. En parallèle à ces données s'ajoutent les travaux de Asem et Holland (2013) qui montrent qu'en passant d'une tâche appétitive dans un labyrinthe sec, comme ce fut le cas de celle de Packard et McGaugh (1996), à une tâche aversive dans le même labyrinthe mais submergé d'eau, les rats inversent radicalement l'organisation de leur comportement et, contrairement à celui relevé dans un labyrinthe sec, développent d'abord un comportement du type « response » puis, à de plus longs délais, semblent basculer vers l'adoption d'un comportement du type « place » (Asem and Holland 2013). Les auteurs expliquent ces données antagonistes par le fait que la motivation d'échapper à une situation aversive n'est pas la même que celle de trouver de la nourriture. Trouver une échappatoire pour garantir sa survie reposerait en premier lieu plutôt sur un système cognitif rapide, sans opérations mentales complexes, un peu à la manière d'un réflexe cognitif de survie. De plus, et malgré la séance d'habituation juste avant l'entraînement, la situation aversive est plus stressante et plusieurs travaux ont montré un effet désavantageux du stress sur la fonction hippocampique en faveur d'une stratégie du type « response » (Packard and Wingard 2004; Elliott and Packard 2008; Schwabe et al. 2010a, 2010b; Schwabe 2013). Enfin, un faible ratio de stress semblerait corrélér avec l'utilisation préférentielle d'une stratégie « place » (Hawley et al. 2011).

Cela peut paraître trivial, mais j'ai pu constater que la quantité de fécès produite par les rats au cours d'une séance d'entraînement était plus importante en début qu'en fin d'acquisition, une baisse qui pourrait être corrélée à une baisse du stress au fil de l'apprentissage. Cette baisse du stress pourrait faciliter l'activité et l'engagement de l'hippocampe et modifier l'équilibre de la balance fonctionnelle entre striatum et hippocampe.

Il est intéressant de noter que bien que supérieur au hasard, le temps d'exploration procédural des rats PR à J1 n'est pas significativement différent du hasard, contrairement à celui des rats CH. Comment expliquer cette différence ? Comme mentionné précédemment, la vision est très importante dans la navigation. Des afférences visuelles et proprioceptives combinées garantissent une navigation optimale, en comparaison à une contribution moindre des afférences olfactives, auditives et proprioceptives en l'absence d'indices visuels.

Corrélation de l'expression du gène immédiat c-fos dans l'hippocampe et le striatum avec le rappel de stratégies hippocampo- et striatum-dépendantes

Hippocampe

Au niveau global, les relevés d'activité neuronale montrent une augmentation du nombre de cellules c-Fos positives dans l'hippocampe dorsal, et en particulier dans la région CA1, chez les groupes SP et CH. Cette activité est maximale à J1 et baisse drastiquement chez les SP qui rejoignent le niveau basal des PR et HomeCage à J6, alors qu'elle est maintenue chez les CH, avant de diminuer à J14. Ce pattern d'activation se reflète aussi, bien que dans une moindre mesure, dans les régions CA3 et DG : même si l'activation à J1 est moins nette, on retrouve l'activité maintenue à J6 chez les CH.

La première conclusion est qu'on observe au cours du temps une baisse de l'expression de c-Fos dans l'hippocampe dorsal qui n'est pas corrélée, comme nous le montrent les données d'inactivation, avec une baisse de l'engagement de l'hippocampe dorsal. Cela peut paraître paradoxal, mais il faut préciser que la tâche qu'apprennent les animaux est une tâche simple et qu'un entraînement long et intensif, comme c'est le cas pour 6 ou 14 jours d'entraînement à raison de 4 essais/jour, peut permettre une plus faible activité neuronale voir un désengagement **progressif** de l'hippocampe (tout est une question de timing) en combinaison avec l'activité d'autres régions comme le cortex préfrontal (Guzowski et al. 2001; He et al. 2002; Shires and Aggleton 2008; Barry and Commins 2011). Quoiqu'il en soit, cette baisse d'activation de c-Fos n'est pas à corréler avec une baisse du stress ou de la nouveauté, comme le suggèrent certaines études (Nikolaev et al. 1992; Dragunow 1996), étant donné l'activation persistante dans le striatum dorsal et dans l'hippocampe dorsal des rats CH au cours des entraînements. De plus, les rats ont été délicatement manipulés avant toute procédure expérimentale, ce qui a pour effet de diminuer l'expression d'ARN c-Fos (Asanuma and Ogawa, 1994). Nos résultats c-Fos ne sont donc a priori pas biaisés par des épisodes de stress intervenant avant la mise en oeuvre du comportement attendu dans le labyrinthe.

Il serait intéressant de mesurer en complément de l'expression de c-Fos, celle de Zif268 et d'Arc dans des régions préfrontales comme le cortex infra-limbique, pré-

limbique et cingulaire antérieur après 6 et 14 jours d'entraînement, en particulier pour voir non seulement leur contribution au processus de rappel, mais aussi suivre une potentielle migration de la trace mnésique.

Concernant la différence d'expression de c-Fos entre les trois sous-régions, plusieurs études ont déjà démontré que ces sous-régions contribuaient de manière hétérogène en intégrant chacune une composante différente de la tâche spatiale, à savoir plus contextuelle et spatiale pour CA3 et DG et temporelle pour CA1 (Gilbert et al., 2001; Hoge and Kesner, 2007; Hunsaker and Kesner, 2008; Barbosa et al., 2012 (souris)).

Concernant les différences intergroupes, quelque rares études ont mesuré les variations de c-Fos dans un protocole d'apprentissage d'une tâche spatiale qui pourrait s'apparenter au nôtre en termes de composante spatiale et procédurale, mais aucune ne s'est intéressée à la dimension cinétique ; ces études montrent toutefois une augmentation significative de c-Fos dans la région CA1 60 et 90 min après le dernier entraînement chez les rats spatiaux (place) comparé aux rats indicés (responses-cued) (Colombo et al. 2003; Teather et al. 2005). On retrouve assez souvent dans la littérature une activation de c-Fos dans l'hippocampe et le DMS quasi comparable entre les groupes « place » et « response » (Colombo et al. 2003; Gill et al. 2007; Fouquet et al. 2013), observation qu'on peut expliquer par le fait que le groupe « response » a accès aux indices spatiaux.

Striatum

Le pattern d'activité neuronale n'est pas du tout le même dans le striatum. Premièrement, on remarque une plus grande activité des groupes qui intègrent une composante spatiale à leur navigation, à savoir CH et SP dans le DMS comparé au DLS, suggérant un rôle du DMS complémentaire à celui de l'hippocampe dans la navigation spatiale. Ces données sont en accord avec une littérature émergente sur le rôle du DMS dans une tâche spatiale (Yin and Knowlton, 2004; Devan and White, 1999; Moussa et al., 2011; Fouquet et al., 2013). Deuxièmement, dans notre condition procédurale pure (rats PR), les niveaux de c-Fos du DMS et DLS restent supérieurs à ceux quantifiés dans les autres groupes, et ce quels que soient les délais. Cependant, on remarque une baisse de J6 à J14 dans le DMS alors que le niveau d'activation reste stable dans le DLS. Là encore ces données semblent en accord avec la littérature qui attribue un rôle au DLS dans la formation et le stockage

d'un automatisme (Yin and Knowlton 2006; Tricomi et al. 2009; Pauli et al. 2012; Ito and Doya 2015).

Le comptage stéréologique m'a permis de rendre compte de l'activation neuronale sur tout l'axe antéro-postérieur du bloc striatum. Je rappelle que les dimensions de ce bloc sont de B-1.90 à B+1.90 par rapport au bregma. J'ai ainsi pu procéder à d'autres analyses stéréologiques en décomposant artificiellement le bloc striatal en une partie antérieure (de B+1.90 à B+0.00) et postérieure (de B-0.00 à B-1.90). De manière intéressante (cf résultats non publiés, figure 69), l'activité neuronale semble présenter une régionalisation antéro-postérieure dans le striatum, où l'on observe une forte activité neuronale dans le DMS antérieur des trois conditions expérimentales à des délais précoces. Tout comme pour les résultats globaux, cette activation du DMS antérieur est potentiellement corrélable avec une implication du DMS dans la navigation spatiale (Fouquet et al. 2013). On observe également une activation maintenue chez les PR à J14 dans le DLS postérieur qui n'est pas sans rappeler l'étude de Tricomi et collaborateurs (2009) dans laquelle les auteurs montrent un rôle du DLS postérieur chez l'humain dans la production d'un comportement automatisé (Tricomi et al. 2009).

Expression du gène immédiat Zif268 dans le striatum

Je voudrais ici ajouter un mot sur la quantification de Zif268, que j'ai pu réaliser dans le striatum dorsal des rats non canulés. Contrairement à c-Fos classiquement associé à la nouveauté et à l'activité neuronale, Zif268 est associé, avec Arc, à la plasticité nécessaire à l'apprentissage et à la (re)consolidation d'une tâche (Jones et al. 2001; Veyrac et al. 2014). Il est donc très intéressant de voir l'expression de Zif268 augmenter à J6 et J14 dans le DLS antérieur et postérieur. Ces données amènent du crédit à l'hypothèse d'une consolidation d'un automatisme dans le DLS (Pauli et al. 2012). Concernant le DMS antérieur et postérieur, si on fait abstraction du groupe PR, ces figures ressemblent trait pour trait à celle du c-Fos dans l'hippocampe. Ceci pourrait constituer un argument pour renforcer le rôle du DMS dans une tâche de navigation spatiale.

Inactivations temporaires de l'hippocampe dorsal et du striatum dorsal à l'aide du muscimole

Inactivation

L'inactivation avec du muscimole représente un avantage certain par rapport à des techniques de lésion ou d'inactivation à la lidocaïne ou à la tétrodotoxine (TTX). Le muscimole atteint son effet maximum après 25 minutes et a une durée d'action d'au moins 2h (Edeline et al. 2002). Cette inactivation est réversible et elle n'entraîne pas de mécanismes compensatoires, comme pourrait le provoquer une lésion (Witte et al. 1997; Lomber 1999). L'avantage majeur du muscimole réside dans le fait qu'il inactive uniquement les corps cellulaires, étant donné que les axones et les fibres n'ont pas de récepteurs GABA_A, contrairement à ce que produit la TTX ou la lidocaïne, qui l'une et l'autre bloquent les canaux sodiques voltage-dépendants et agissent donc à la fois sur les corps cellulaires et les fibres en passage de la région instillée. De plus, le muscimole garantit une inactivation plus longue et moins partielle que la lidocaïne (Edeline et al. 2002; van Duuren et al. 2007).

Si le pic maximal d'inactivation a lieu 25 min après l'instillation, pourquoi attendre 30 min ? Il a été montré que le PBS provoquait une réduction de l'activité neuronale pouvant aller jusqu'à 40% durant les 10 min suivant son instillation, et que cette activité neuronale ne revenait à la normale qu'après 15 à 20 min (Edeline et al. 2002). Au vu de ces données et de la nécessité de laisser au rat un temps de récupération post-instillation, l'intervalle de 30 min nous a paru judicieux pour permettre la réduction du stress (même si les animaux sont entraînés à ce protocole manipulation/contention pendant une semaine) lié au processus d'instillation tout en garantissant un effet maximal du muscimole.

Concentration du muscimole et diffusion

Nous avons utilisé des quantités de 200ng de muscimole pour le striatum dorsal et de 250ng pour l'hippocampe dorsal. Dans la littérature, les doses utilisées pour l'hippocampe dorsal et le striatum dorsal varient habituellement entre 150ng et 500ng (Holt and Maren, 1999; Lee and Kesner, 2003; McElroy and Korol, 2005; Atallah et al., 2007, 2008; Barbosa et al., 2012; Hallock et al., 2013), avec toutefois une surprenante étude à 8000ng dans l'hippocampe dorsal (Churchwell and Kesner

2011). Comme souligné par Cholvin et collaborateurs (2014), 250ng/ μ l pour l'hippocampe représente une des concentrations les plus faibles de la littérature, même s'il semble que nous pourrions encore gagner en spécificité en réduisant ces doses jusqu'à 80ng dans l'hippocampe et à 150ng dans le striatum (Atallah et al., 2007, 2008; Cholvin et al., 2013).

Il est primordial de mesurer l'étendue de l'inactivation pour rendre compte de sa spécificité. Ainsi sur la base de marquages de c-Fos, nous avons pu évaluer un volume d'inactivation de forme ovoïde s'étalant sur 1-2mm au niveau antéro-postérieur et cantonné à son maximum à tout l'hippocampe dorsal. Mais le muscimole peut diffuser plus largement. Edeline et collaborateurs (2002) ont montré à travers une approche électrophysiologique et autoradiographique qu'une instillation de muscimole dans le noyau basal de Meynert ou le noyau réticulaire du thalamus (concentration : 1 μ g/ μ l et volume : 0.1 à 0.4 μ l donc de 100 à 400ng de muscimole) pouvait s'étendre jusqu'à 3.25 mm autour du site d'instillation (Edeline et al. 2002). Il est fort à parier que cette diffusion dépend de la concentration du composé, du volume injecté (Syková and Nicholson 2008), et peut-être même du type de structure dans laquelle le composé est instillé.

Aussi précise que soit la chirurgie stéréotaxique, insérer une canule de 0.4 mm de diamètre dans une structure cible qui en fait au maximum le quintuple revient pratiquement à enfoncer un pieu dans le cerveau. Il est donc d'autant plus important d'être précis. D'autres techniques pourraient être utilisées en complément à ces manips. A commencer par l'optogénétique. Cette technique repose sur le gène d'une micro-algue, entre autres, servant à synthétiser l'opsine, une protéine membranaire photosensible. Ce gène codant pour l'opsine est couplé à un promoteur ciblant une population neuronale et injecté à travers un vecteur viral dans le cerveau. La population ciblée va se mettre à produire des opsines que l'on pourra stimuler à la longueur d'onde correspondante à l'aide d'une fibre optique implantée par chirurgie stéréotaxique au sein de la structure étudiée. La stimulation de l'opsine par la fibre optique provoque en temps réel la dépolarisation ou l'hyperpolarisation (en fonction de la nature de l'opsine) et donc l'activation ou l'inactivation de la population neuronale ciblée (Zhang et al. 2007).

Plusieurs études ont déjà utilisé l'optogénétique pour explorer le rôle de sous-régions hippocampiques dans l'encodage et le rappel d'un apprentissage. Parmi elles, Liu et collaborateurs (2013) ont ciblé une population cellulaire du gyrus denté et ont ainsi pu montrer que sa stimulation était suffisante pour induire le souvenir au niveau comportemental indépendamment de son adéquation au contexte (Liu et al. 2014). Goshen et collaborateurs (2011) ont spécifiquement inactivé la région CA1 durant le rappel d'un souvenir de peur liée au contexte et ont montré que l'inactivation de CA1 empêchait le rappel de ce souvenir (Goshen et al. 2011). L'optogénétique est une découverte très prometteuse et une avancée méthodologique de choix pour l'étude des circuits neuronaux impliqués dans l'encodage, la consolidation ou le rappel d'un engramme.

Une autre possibilité un peu moins élégante serait d'utiliser également un vecteur viral et un promoteur cible d'une population neuronale, mais dont le vecteur viral contiendrait un gène codant pour la toxine botulique sous le contrôle de ce promoteur, et qui, une fois exprimé, empêcherait de manière non réversible le fonctionnement de la population ciblée.

Inactivation au muscimole : des résultats attendus, d'autres beaucoup moins

Au vu de la littérature très abondante (Packard and McGaugh 1996; Devan and White 1999; Compton 2004; Packard and Goodman 2013) sur le rôle de l'hippocampe dorsal dans le rappel d'une information spatiale, même à très long terme, et du striatum dorsal dans le rappel d'une information procédurale à moyen et long terme, il était attendu que l'inactivation du striatum dorsal, quels que soient les délais, affecte le rappel d'une information procédurale chez les rats PR, mais sans toucher au rappel d'un comportement de type « place » chez les rats SP. A l'inverse, l'inactivation de l'hippocampe dorsal devait empêcher le rappel d'un comportement de type « place » chez les rats SP, mais sans affecter le comportement de type « response » chez les rats PR.

L'inactivation du striatum a effectivement affecté les performances des rats PR à 6 et 14 jours (avec cependant moins d'impact à J14) et de manière plus surprenante le rappel d'un comportement du type « place » chez les rats SP à J6 uniquement.

A l'inverse, **l'inactivation de l'hippocampe** a effectivement affecté les performances des rats SP à 6 et 14 jours (avec également moins d'impact à J14), mais aussi le rappel de la procédure chez les rats PR à 6 et 14 jours, un résultat très surprenant par rapport à la littérature.

De plus, au vu des performances des rats CH lors du test de rétention des animaux non canulés (pour rappel, shift d'une approche egocentrique à une approche allocentrique de la tâche avec l'entraînement), on pouvait faire l'hypothèse que l'inactivation du striatum dorsal empêcherait un comportement du type « response » et « place » dans le cas d'une inactivation de l'hippocampe dorsal. De plus, les résultats surprenants obtenus avec les deux conditions extrêmes (PR et SP) sur le rôle indissociable du striatum dorsal et de l'hippocampe dorsal dans le rappel de l'une ou l'autre stratégie laissaient penser qu'une inactivation du striatum dorsal empêcherait le rappel d'un comportement du type « response » à 6 et 14 jours, et « place » à 6 jours uniquement. L'inactivation de l'hippocampe dorsal, quant à elle, empêcherait le rappel d'un comportement du type « response » et « place » à 6 et 14 jours.

Ce sont effectivement les résultats que nous avons observés, qui sont résumés dans le tableau ci-dessous.

	dStr J6		dStr J14			dHiP J6		dHiP J14	
	Att.	Obs.	Att.	Obs.		Att.	Obs.	Att.	Obs.
Procedural	✗	✗	✗	✗		✓	✗	✓	✗
Choice	✗	✗	✓	✓		✓	✓	✗	✗
Spatial	✓	✗	✓	✓		✗	✗	✗	✗

Tableau 2. Tableau récapitulatif des prévisions (Att.) et observations (Obs.) dans les expériences d'inactivation du striatum dorsal (dStr) et de l'hippocampe dorsal (dHiP) lors du rappel à J6 et J14. La croix rouge représente un effet perturbateur du muscimole sur les performances des rats, le « v » vert un effet non perturbateur. Un fond vert signifie des résultats en accord avec nos prédictions, un fond rouge des résultats inattendus.

Dans leur ensemble, ces données suggèrent une interdépendance des deux structures dans le rappel de l'une ou l'autre stratégie à 6 jours. Contrairement au striatum dorsal, l'hippocampe dorsal resterait nécessaire jusqu'à 14 jours d'entraînement au moins.

Ces résultats remettent en question une partie de la littérature qui définit l'hippocampe dorsal et le striatum dorsal comme deux systèmes indépendants, voire compétitifs (Chang and Gold 2003; Jacobson et al. 2012; Kathirvelu and Colombo 2013; Rice et al. 2015). Il faut préciser que la plupart de ces arguments viennent d'études qui utilisent des dispositifs de test, souvent un labyrinthe en T ou en croix, qui reposent sur un apprentissage à deux solutions, et dans lesquels, le test de rétention repose sur la production d'une réponse unique par rapport à laquelle le rat n'a pas l'occasion de rectifier son comportement si celui-ci n'est pas adapté à la situation. De plus, aucun de ces travaux, à part ceux de Packard et McGaugh (1996), ne se sont intéressés à la cinétique de la mise en place d'un comportement, encore moins en prenant en considération des conditions de contrôle purement procédurale ou purement spatiale.

Comment expliquer le rôle de l'hippocampe dorsal dans le rappel d'une stratégie de type « réponse » ? Ou encore celle du striatum dorsal dans le rappel d'une stratégie de type « place » ?

Dans la littérature, on dissocie la fonction de ces deux structures en expliquant que l'une est engagée dans une stratégie allocentrée et l'autre est engagée dans une stratégie égocentrée, et que chacune utilise ses afférences sensorielles propres pour traiter les informations indépendamment l'une de l'autre et produire une réponse à partir de bases neuronales distinctes. Classiquement la vision, l'ouïe et l'olfaction sont rattachées à l'hippocampe et le système vestibulaire, proprioceptif et kinesthésique au striatum. En réalité ces deux systèmes travaillent main dans la main avec une flexibilité et adaptabilité en accord avec celle requise par l'environnement et surtout, ils partagent leurs afférences. Par exemple, chez le rat, l'inactivation temporaire du système vestibulaire induit un dysfonctionnement des cellules de lieu et d'orientation de la tête dans l'hippocampe et dans le postsubiculum, et cette inactivation perturbe l'apprentissage spatial. (Stackman and Taube, 1996; Stackman et al., 2002). Dans une étude récente, Machado et

collaborateurs (2014) montrent que la perte du système vestibulaire promeut l'utilisation d'une stratégie du type « response » au cours d'un apprentissage spatial dans un labyrinthe en T (Machado et al. 2014). La même année, Jacob et collaborateurs fournissent dans une revue de question de nouvelles informations qui montrent que l'inactivation temporaire du système vestibulaire abolit l'activité thêta du cortex entorhinal, une activité indissociable du bon fonctionnement des cellules de la grille du cortex entorhinal médian (Jacob et al. 2014). Par ailleurs, il est connu depuis une 10^{aine} d'années chez le Rat et l'Humain que l'hippocampe est important pour l'encodage et le rappel d'une séquence d'évènements (Fortin et al. 2002; Schendan et al. 2003) et établit les liens spatio-temporels d'un évènement. Grâce à cette capacité d'associer des informations temporellement discontinues, l'hippocampe jouerait également un rôle important dans la phase précoce des séquences motrices (Schendan et al. 2003). Cet aspect séquentiel pourrait d'ailleurs être utilisé par l'hippocampe en parallèle avec des informations proprioceptives pour élaborer une ébauche de carte cognitive sur la base des séquences motrices que les rats, privés d'indices visuels notamment, pourraient éventuellement utiliser après un entraînement prolongé. Dans des données encore non publiées, Eléonore Duvelle et collaborateurs révèlent l'existence de cellules de lieux dans CA1 et CA3 de l'hippocampe dorsal dont l'activité est reliée au but. Ensemble, ces données fournissent autant d'arguments en faveur d'un traitement concomitant des afférences sensorielles et d'un engagement de l'hippocampe dorsal dans une tâche procédurale.

Dans leur article de 2013, Fouquet et collaborateurs suggèrent que l'hippocampe organise l'information en une représentation spatio-temporelle qui pourrait être utilisée par le DMS pour lier le but à un trajet optimal (Fouquet et al. 2013). Ils montrent également une activité c-Fos significativement augmentée par rapport aux contrôles dans CA1 et CA3 de l'hippocampe dorsal et dans le DMS, et ce indépendamment de la stratégie (allocentrique vs égocentrique) utilisée par les souris. Au vu de ces données, et du rôle émergent du DMS dans la sélection d'un comportement adapté à l'atteinte du but, on peut faire l'hypothèse que dans une tâche comme la nôtre, où l'apprentissage spatial se fait plus tardivement que l'apprentissage procédural chez les animaux qui ont ce choix, la privation d'un coordinateur essentiel qu'est le DMS dans la sélection d'un comportement orienté

vers un but dans un contexte spatial isole l'animal de son but dans les premières phases de l'apprentissage et l'empêche d'accéder à la plateforme en se basant uniquement sur des informations spatiales et contextuelles. Ceci reste valable jusqu'à ce que l'animal ait développé une carte cognitive suffisamment fournie et structurée (J14 dans nos conditions) pour ne plus dépendre du striatum dorsal (en fait, du DMS principalement, au vu des résultats c-Fos chez les rats CH à J14).

En 2002, White et McDonald faisaient l'hypothèse que ces systèmes mnésiques multiples et parallèles, qui incluent l'hippocampe et le striatum dorsal, accèdent à la même information, mais que chaque système avait son propre style de traitement de l'information. Ce point de vue est très en accord avec nos données.

Perspectives

Cette étude essentiellement fondamentale apporte de nouveaux indices sur les relations fonctionnelles entre l'hippocampe et le striatum dans l'acquisition d'une tâche monotone chez des rats au système nerveux intact. Deux projets de recherches différents, mais pas incompatibles, peuvent en découler, l'un plus clinique et l'autre plus fondamental.

Axe clinique

Sur la base de ces travaux de thèse, il serait intéressant d'aborder cette question dans un modèle de maladie de Parkinson. Nous avons déjà monté un projet au laboratoire qui vise à induire, à l'aide de la 6-hydroxydopamine (6-OHDA), une lésion dopaminergique nigrostriatale en vue d'étudier l'incidence d'une telle lésion sur la coopération entre le striatum dorsal et l'hippocampe dorsal. Un dysfonctionnement du striatum pourrait affecter la coopération fonctionnelle entre un système procédural et un système déclaratif. Il est connu que les patients parkinsoniens présentent des troubles de la mémoire procédurale et des fonctions exécutives (Saint-Cyr et al. 1988; Harrington et al. 1990; Taylor and Saint-Cyr 1995; Sarazin et al. 2002). Etudier la formation, l'ancrage et le rappel d'un automatisme comportemental au niveau dynamique chez des rats au système dopaminergique nigrostrié défaillant permettra une meilleure compréhension des mécanismes en jeu dans un modèle pathologique. Il faudra d'abord mettre au point la lésion dopaminergique. Pour cela, la 6-OHDA sera injectée dans la substance noire aux coordonnées stéréotaxiques à définir. Les concentrations de DA, DOPAC et HVA seront dosées par HPLC et une immunohistologie qualitative en parallèle nous permettra de valider le site d'instillation. Une fois le modèle lésionnel mis en place, on pourra débiter l'étude comportementale à travers des séances d'entraînement dans le Double-H. Un test de rétention effectué 24 heures après la fin d'un entraînement poussé (14 jours consécutifs) permettra d'évaluer la force de l'automatisme chez les rats lésés, et donc de conclure quant à une éventuelle incidence d'une lésion dopaminergique sur la formation d'un automatisme dans le striatum. On pourra également vérifier dans quelle mesure, le cas échéant avec quelle facilité, les rats lésés pourront substituer à cet automatisme une navigation spatiale de type allocentrée.

Axe fondamental

Il serait tout aussi intéressant d'identifier les gènes responsables de l'ancrage d'un engramme procédural. Mes travaux de master ont déjà permis d'observer des variations dans les taux d'acétylation des histones H2B et H3 aux délais 1 et 5 jours d'apprentissage dans le striatum dorsal et dans l'hippocampe dorsal. Or, l'acétylation d'H2B a déjà été associée à la consolidation d'une mémoire spatiale de référence dans la piscine de Morris (Bousiges et al. 2010). Il serait intéressant de confirmer ces résultats sur nos conditions expérimentales aux trois délais après tri spécifique par FAST-FIN (Marion-Poll et al. 2014) des neurones activés lors du rappel, par exemple. Des immuno-précipitations de la chromatine (ChIP) permettront d'identifier les gènes cibles d'H2Bac. On pourra également évaluer le profil de gènes candidats (par exemple sur la base des travaux de Bousiges et al., 2010) par RT-qPCR ou encore sur tout le génome avec des microarrays.

Enfin, en prolongement direct avec les travaux de thèse il serait intéressant d'inclure aux analyses des contrôles « nage », ou « yoked », c'est-à-dire des rats qui nageraient librement dans le Double-H sans être soumis à « aucun » apprentissage, et ce pendant un temps calé sur celui des rats expérimentaux qui apprennent la tâche. Ceci nous permettra d'apporter plus de précisions au niveau de l'imagerie c-Fos dans l'hippocampe et le striatum. On pourra vérifier de cette manière que l'augmentation de c-Fos observée dans les deux structures est bien due à l'apprentissage et au rappel, et que nos données dans le striatum ne sont pas biaisées par des neurones uniquement impliqués dans la fonction motrice. On pourra également vérifier si, comme nous en avons fait l'hypothèse précédemment, une carte cognitive se met bien en place chez les rats PR en effectuant un test de rappel en pleine lumière, cette fois-ci. Si les rats PR orientent leur exploration vers le bras NE, anciennement cible, on pourra conclure que même dans l'obscurité, ces rats sont capables de mettre en place, vraisemblablement sur la base d'afférences essentiellement proprioceptives et auditives, une carte cognitive incluant la configuration du dispositif de test, ce qui sera une nouvelle preuve en faveur d'une complicité fonctionnelle entre le striatum dorsal et l'hippocampe dorsal. Alternativement, ils pourraient faire preuve d'une capacité de conversion très rapide de leur carte proprioceptive égocentrée en une carte cognitive, allocentrée.

Références

-A-

- Aben B, Stapert S, Blokland A. 2012. About the Distinction between Working Memory and Short-Term Memory. *Frontiers in psychology*. 3:301.
- Aboitiz F, Morales D, Montiel J. 2003. The evolutionary origin of the mammalian isocortex: towards an integrated developmental and functional approach. *The Behavioral and brain sciences*. 26:535–552; discussion 552–585.
- Abrahams S, Pickering A, Polkey CE, Morris RG. 1997. Spatial memory deficits in patients with unilateral damage to the right hippocampal formation. *Neuropsychologia*. 35:11–24.
- Alberini CM. 2009. Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity. *Physiological reviews*. 89:121–145.
- Albin RL, Young AB, Penney JB. 1995. The functional anatomy of disorders of the basal ganglia. *Trends in neurosciences*. 18:63–64.
- Albouy G, King BR, Maquet P, Doyon J. 2013. Hippocampus and striatum: dynamics and interaction during acquisition and sleep-related motor sequence memory consolidation. *Hippocampus*. 23:985–1004.
- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. 1990. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, “prefrontal” and “limbic” functions. *Progress in brain research*. 85:119–146.
- Alheid GF, Heimer L. 1988. New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders: the striatopallidal, amygdaloid, and corticopetal components of substantia innominata. *Neuroscience*. 27:1–39.
- Alloway KD, Smith JB, Watson GDR. 2014. Thalamostriatal projections from the medial posterior and parafascicular nuclei have distinct topographic and physiologic properties. *Journal of neurophysiology*. 111:36–50.
- Amaral DG, Scharfman HE, Lavenex P. 2007. *The Dentate Gyrus: A Comprehensive Guide to Structure, Function, and Clinical Implications*, Progress in brain research, Progress in Brain Research. Elsevier.
- Anderson SA, Marín O, Horn C, Jennings K, Rubenstein JL. 2001. Distinct cortical migrations from the medial and lateral ganglionic eminences. *Development (Cambridge, England)*. 128:353–363.

- Antonopoulos J, Dori I, Dinopoulos A, Chiotelli M, Parnavelas JG. 2002. Postnatal development of the dopaminergic system of the striatum in the rat. *Neuroscience*. 110:245–256.
- Asanuma M, Ogawa N. Pitfalls in assessment of c-fos mRNA expression in the brain: effects of animal handling. *Reviews in the neurosciences*. 5:171–178.
- Asem JSA, Holland PC. 2013. Immediate response strategy and shift to place strategy in submerged T-maze. *Behavioral neuroscience*. 127:854–859.
- Atallah HE, Lopez-Paniagua D, Rudy JW, O'Reilly RC. 2007. Separate neural substrates for skill learning and performance in the ventral and dorsal striatum. *Nature neuroscience*. 10:126–131.
- Atallah HE, Rudy JW, O'Reilly RC. 2008. The role of the dorsal striatum and dorsal hippocampus in probabilistic and deterministic odor discrimination tasks. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, NY)*. 15:294–298.

-B-

- Bagri A, Gurney T, He X, Zou Y-R, Littman DR, Tessier-Lavigne M, Pleasure SJ. 2002. The chemokine SDF1 regulates migration of dentate granule cells. *Development (Cambridge, England)*. 129:4249–4260.
- Balleine BW, Killcross AS, Dickinson A. 2003. The effect of lesions of the basolateral amygdala on instrumental conditioning. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 23:666–675.
- Balleine BW, Liljeholm M, Ostlund SB. 2009. The integrative function of the basal ganglia in instrumental conditioning. *Behavioural brain research*. 199:43–52.
- Ballion B, Mallet N, Bézard E, Lanciego JL, Gonon F. 2008. Intratelencephalic corticostriatal neurons equally excite striatonigral and striatopallidal neurons and their discharge activity is selectively reduced in experimental parkinsonism. *The European journal of neuroscience*. 27:2313–2321.
- Bannerman DM, Rawlins JNP, McHugh SB, Deacon RMJ, Yee BK, Bast T, Zhang W-N, Pothuizen HHJ, Feldon J. 2004. Regional dissociations within the hippocampus--memory and anxiety. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 28:273–283.
- Bannon MJ, Lee JM, Giraud P, Young A, Affolter HU, Bonner TI. 1986. Dopamine antagonist haloperidol decreases substance P, substance K, and preprotachykinin mRNAs in rat striatonigral neurons. *The Journal of biological chemistry*. 261:6640–6642.

- Baraldi M, Grandison L, Guidotti A. 1979. Distribution and metabolism of muscimol in the brain and other tissues of the rat. *Neuropharmacology*. 18:57–62.
- Barbosa FF, Pontes IM de O, Ribeiro S, Ribeiro AM, Silva RH. 2012. Differential roles of the dorsal hippocampal regions in the acquisition of spatial and temporal aspects of episodic-like memory. *Behavioural brain research*. 232:269–277.
- Barnes CA. 1979. Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in the rat. *Journal of comparative and physiological psychology*. 93:74–104.
- Barnes CA, McNaughton BL, Mizumori SJ, Leonard BW, Lin LH. 1990. Comparison of spatial and temporal characteristics of neuronal activity in sequential stages of hippocampal processing. *Progress in brain research*. 83:287–300.
- Barry C, Lever C, Hayman R, Hartley T, Burton S, O'Keefe J, Jeffery K, Burgess N. 2006. The boundary vector cell model of place cell firing and spatial memory. *Reviews in the neurosciences*. 17:71–97.
- Barry DN, Commins S. 2011. Imaging spatial learning in the brain using immediate early genes: insights, opportunities and limitations. *Reviews in the neurosciences*. 22:131–142.
- Baumann O, Mattingley JB. 2010. Medial parietal cortex encodes perceived heading direction in humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 30:12897–12901.
- Bayer SA. 1980. Development of the hippocampal region in the rat. I. Neurogenesis examined with 3H-thymidine autoradiography. *The Journal of comparative neurology*. 190:87–114.
- Bayer SA. 1984. Neurogenesis in the rat neostriatum. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*. 2:163–175.
- Beckstead RM, Cruz CJ. 1986. Striatal axons to the globus pallidus, entopeduncular nucleus and substantia nigra come mainly from separate cell populations in cat. *Neuroscience*. 19:147–158.
- Belin D, Jonkman S, Dickinson A, Robbins TW, Everitt BJ. 2009. Parallel and interactive learning processes within the basal ganglia: Relevance for the understanding of addiction. *Behavioural Brain Research*. 199:89–102.
- Belujon P, Grace AA. 2008. Critical role of the prefrontal cortex in the regulation of hippocampus-accumbens information flow. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 28:9797–9805.
- Bennett BD, Bolam JP. 1994. Synaptic input and output of parvalbumin-immunoreactive neurons in the neostriatum of the rat. *Neuroscience*. 62:707–719.

- Bertran-Gonzalez J, Bosch C, Maroteaux M, Matamalas M, Hervé D, Valjent E, Girault J-A. 2008. Opposing patterns of signaling activation in dopamine D1 and D2 receptor-expressing striatal neurons in response to cocaine and haloperidol. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 28:5671–5685.
- Bevan MD, Booth PA, Eaton SA, Bolam JP. 1998. Selective innervation of neostriatal interneurons by a subclass of neuron in the globus pallidus of the rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 18:9438–9452.
- Blackstad TW. 1958. On the termination of some afferents to the hippocampus and fascia dentata; an experimental study in the rat. *Acta anatomica*. 35:202–214.
- Bliss T V, Lomo T. 1973. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of physiology*. 232:331–356.
- Boehnke SE, Rasmusson DD. 2001. Time course and effective spread of lidocaine and tetrodotoxin delivered via microdialysis: an electrophysiological study in cerebral cortex. *Journal of neuroscience methods*. 105:133–141.
- Bohbot VD, Kalina M, Stepankova K, Spackova N, Petrides M, Nadel L. 1998. Spatial memory deficits in patients with lesions to the right hippocampus and to the right parahippocampal cortex. *Neuropsychologia*. 36:1217–1238.
- Bohbot VD, Lerch J, Thorndycraft B, Iaria G, Zijdenbos AP. 2007. Gray matter differences correlate with spontaneous strategies in a human virtual navigation task. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 27:10078–10083.
- Bostock E, Muller RU, Kubie JL. 1991. Experience-dependent modifications of hippocampal place cell firing. *Hippocampus*. 1:193–205.
- Bousiges O, Vasconcelos AP de, Neidl R, Cosquer B, Herbeaux K, Panteleeva I, Loeffler J-P, Cassel J-C, Boutillier A-L. 2010. Spatial memory consolidation is associated with induction of several lysine-acetyltransferase (histone acetyltransferase) expression levels and H2B/H4 acetylation-dependent transcriptional events in the rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 35:2521–2537.
- Bozon B, Davis S, Laroche S. 2002. Regulated transcription of the immediate-early gene Zif268: mechanisms and gene dosage-dependent function in synaptic plasticity and memory formation. *Hippocampus*. 12:570–577.
- Bradfield LA, Hart G, Balleine BW. 2013. The role of the anterior, mediodorsal, and parafascicular thalamus in instrumental conditioning. *Frontiers in systems neuroscience*. 7:51.

- Brashers-Krug T, Shadmehr R, Bizzi E. 1996. Consolidation in human motor memory. *Nature*. 382:252–255.
- Brazel CY, Romanko MJ, Rothstein RP, Levison SW. 2003. Roles of the mammalian subventricular zone in brain development. *Progress in neurobiology*. 69:49–69.
- Broadbent NJ, Squire LR, Clark RE. 2004. Spatial memory , recognition memory , and the hippocampus. 1–6.
- Broadbent NJ, Squire LR, Clark RE. 2007. Rats depend on habit memory for discrimination learning and retention. *Learning & Memory*. 145–151.
- Bromberg-Martin ES, Matsumoto M, Hikosaka O. 2010. Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron*. 68:815–834.
- Buhl EH, Dann JF. 1991. Cytoarchitecture, neuronal composition, and entorhinal afferents of the flying fox hippocampus. *Hippocampus*. 1:131–152.
- Buot A, Yelnik J. Functional anatomy of the basal ganglia: limbic aspects. *Revue neurologique*. 168:569–575.
- Burgess N. 2006. Spatial memory: how egocentric and allocentric combine. *Trends in cognitive sciences*. 10:551–557.
- Burgess N. 2008. Spatial cognition and the brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1124:77–97.
- Burwell RD, Agster KL, John HB. 2008. Anatomy of the Hippocampus and the Declarative Memory System. *Learning and Memory: A Comprehensive Reference*. 47–66.

-C-

- Cacucci F, Lever C, Wills TJ, Burgess N, O'Keefe J. 2004. Theta-modulated place-by-direction cells in the hippocampal formation in the rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 24:8265–8277.
- Canto CB, Wouterlood FG, Witter MP. 2008. What does the anatomical organization of the entorhinal cortex tell us? *Neural plasticity*. 2008:381243.
- Casarosa S, Fode C, Guillemot F. 1999. Mash1 regulates neurogenesis in the ventral telencephalon. *Development (Cambridge, England)*. 126:525–534.
- Cassel J-C, Pereira de Vasconcelos A, Loureiro M, Cholvin T, Dalrymple-Alford JC, Vertes RP. 2013. The reuniens and rhomboid nuclei: neuroanatomy,

- electrophysiological characteristics and behavioral implications. *Progress in neurobiology*. 111:34–52.
- Cassel R, Kelche C, Lecourtier L, Cassel J-C. 2012. The match/mismatch of visuo-spatial cues between acquisition and retrieval contexts influences the expression of response vs. place memory in rats. *Behavioural brain research*. 230:333–342.
- Chang Q, Gold PE. 2003. Intra-hippocampal lidocaine injections impair acquisition of a place task and facilitate acquisition of a response task in rats. *Behavioural brain research*. 144:19–24.
- Charles R. Gerfen, Miles Herkenham JT. 1987. The Neostriatal Dopaminergic Mosaic : II . Patch- and Matrix-Directed and Non-Dopaminergic Systems Mesostriatal. 7:3915–3934.
- Chaudhri N, Sahuque LL, Schairer WW, Janak PH. 2010. Separable roles of the nucleus accumbens core and shell in context- and cue-induced alcohol-seeking. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 35:783–791.
- Chen LL, Lin LH, Green EJ, Barnes CA, McNaughton BL. 1994. Head-direction cells in the rat posterior cortex. I. Anatomical distribution and behavioral modulation. *Experimental brain research*. 101:8–23.
- Cholvin T, Loureiro M, Cassel R, Cosquer B, Geiger K, De Sa Nogueira D, Raingard H, Robelin L, Kelche C, Pereira de Vasconcelos A, Cassel J-C. 2013. The ventral midline thalamus contributes to strategy shifting in a memory task requiring both prefrontal cortical and hippocampal functions. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 33:8772–8783.
- Christakou A, Robbins TW, Everitt BJ. 2004. Prefrontal cortical-ventral striatal interactions involved in affective modulation of attentional performance: implications for corticostriatal circuit function. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 24:773–780.
- Churchwell JC, Kesner RP. 2011. Hippocampal-prefrontal dynamics in spatial working memory: interactions and independent parallel processing. *Behavioural brain research*. 225:389–395.
- Clopath C. 2012. Synaptic consolidation: an approach to long-term learning. *Cognitive neurodynamics*. 6:251–257.
- Cohen DA, Pascual-Leone A, Press DZ, Robertson EM. 2005. Off-line learning of motor skill memory: a double dissociation of goal and movement. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 102:18237–18241.

- Cohen DA, Robertson EM. 2007. Motor sequence consolidation: constrained by critical time windows or competing components. *Experimental brain research*. 177:440–446.
- Colombo PJ, Brightwell JJ, Countryman RA. 2003. Cognitive Strategy-Specific Increases in Phosphorylated cAMP Response Element-Binding Protein and c-Fos in the Hippocampus and Dorsal Striatum. *J Neurosci*. 23:3547–3554.
- Compton DM. 2004. Behavior strategy learning in rat: effects of lesions of the dorsal striatum or dorsal hippocampus. *Behavioural processes*. 67:335–342.
- Conway MA. 2009. Episodic memories. *Neuropsychologia*. 47:2305–2313.
- Cook D, Kesner RP. 1988. Caudate nucleus and memory for egocentric localization. *Behavioral and neural biology*. 49:332–343.
- Corbit LH, Muir JL, Balleine BW. 2001. The Role of the Nucleus Accumbens in Instrumental Conditioning: Evidence of a Functional Dissociation between Accumbens Core and Shell. *J Neurosci*. 21:3251–3260.
- Corkin S. 1968. Acquisition of motor skill after bilateral medial temporal-lobe excision. *Neuropsychologia*. 6:255–265.
- Courtney SM, Ungerleider LG, Keil K, Haxby J V. 1997. Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature*. 386:608–611.
- Cowan N. 2010. The Magical Mystery Four: How is Working Memory Capacity Limited, and Why? *Current directions in psychological science*. 19:51–57.
- Cowan N, Chen Z, Rouder JN. 2004. Constant capacity in an immediate serial-recall task: a logical sequel to Miller (1956). *Psychological science*. 15:634–640.

-D-

- Dalley JW, Cardinal RN, Robbins TW. 2004. Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 28:771–784.
- Dautan D, Huerta-Ocampo I, Witten IB, Deisseroth K, Bolam JP, Gerdjikov T, Mena-Segovia J. 2014. A Major External Source of Cholinergic Innervation of the Striatum and Nucleus Accumbens Originates in the Brainstem. *Journal of Neuroscience*. 34:4509–4518.

- Dayan E, Cohen LG. 2011. Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron*. 72:443–454.
- DeCoteau WE, Thorn C, Gibson DJ, Courtemanche R, Mitra P, Kubota Y, Graybiel AM. 2007a. Learning-related coordination of striatal and hippocampal theta rhythms during acquisition of a procedural maze task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 104:5644–5649.
- DeCoteau WE, Thorn C, Gibson DJ, Courtemanche R, Mitra P, Kubota Y, Graybiel AM. 2007b. Learning-related coordination of striatal and hippocampal theta rhythms during acquisition of a procedural maze task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 104:5644–5649.
- Del Río JA, Heimrich B, Borrell V, Förster E, Drakew A, Alcántara S, Nakajima K, Miyata T, Ogawa M, Mikoshiba K, Derer P, Frotscher M, Soriano E. 1997. A role for Cajal-Retzius cells and reelin in the development of hippocampal connections. *Nature*. 385:70–74.
- Delcasso S, Huh N, Byeon JS, Lee J, Jung MW, Lee I. 2014. Functional Relationships between the Hippocampus and Dorsomedial Striatum in Learning a Visual Scene-Based Memory Task in Rats. *Journal of Neuroscience*. 34:15534–15547.
- Deller T, Nitsch R, Frotscher M. 1996. Heterogeneity of the commissural projection to the rat dentate gyrus: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin tracing study. *Neuroscience*. 75:111–121.
- Desban M, Gauchy C, Kemel ML, Besson MJ, Glowinski J. 1989. Three-dimensional organization of the striosomal compartment and patchy distribution of striatonigral projections in the matrix of the cat caudate nucleus. *Neuroscience*. 29:551–566.
- Devan BD, White NM. 1999. Parallel information processing in the dorsal striatum: relation to hippocampal function. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 19:2789–2798.
- Doeller CF, Barry C, Burgess N. 2010. Evidence for grid cells in a human memory network. *Nature*. 463:657–661.
- Dolorfo CL, Amaral DG. 1998. Entorhinal cortex of the rat: organization of intrinsic connections. *The Journal of comparative neurology*. 398:49–82.
- Donoghue JP, Herkenham M. 1986. Neostriatal projections from individual cortical fields conform to histochemically distinct striatal compartments in the rat. *Brain research*. 365:397–403.
- Doya K. 2000. Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. *Current opinion in neurobiology*. 10:732–739.

- Doyon J, Bellec P, Amsel R, Penhune V, Monchi O, Carrier J, Lehericy S, Benali H. 2009. Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behavioural brain research*. 199:61–75.
- Doyon J, Benali H. 2005. Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Current opinion in neurobiology*. 15:161–167.
- Draganski B, Kherif F, Klöppel S, Cook PA, Alexander DC, Parker GJM, Deichmann R, Ashburner J, Frackowiak RSJ. 2008. Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human Basal Ganglia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 28:7143–7152.
- Dragunow M. 1996. A role for immediate-early transcription factors in learning and memory. *Behavior Genetics*. 26:293–299.

-E-

- Edeline J-M, Hars B, Hennevin E, Cotillon N. 2002. Muscimol diffusion after intracerebral microinjections: a reevaluation based on electrophysiological and autoradiographic quantifications. *Neurobiology of learning and memory*. 78:100–124.
- Ekstrom AD, Kahana MJ, Caplan JB, Fields TA, Isham EA, Newman EL, Fried I. 2003. Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*. 425:184–188.
- Elliott AE, Packard MG. 2008. Intra-amygdala anxiogenic drug infusion prior to retrieval biases rats towards the use of habit memory. *Neurobiology of learning and memory*. 90:616–623.
- English DF, Ibanez-Sandoval O, Stark E, Tecuapetla F, Buzsáki G, Deisseroth K, Tepper JM, Koos T. 2012. GABAergic circuits mediate the reinforcement-related signals of striatal cholinergic interneurons. *Nature neuroscience*. 15:123–130.
- Ergorul C, Eichenbaum H. 2006. Essential role of the hippocampal formation in rapid learning of higher-order sequential associations. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 26:4111–4117.
- Etienne AS, Maurer R, Séguinot V. 1996. Path integration in mammals and its interaction with visual landmarks. *The Journal of experimental biology*. 199:201–209.
- Evans AE, Kelly CM, Precious S V, Rosser AE. 2012. Molecular regulation of striatal development: a review. *Anatomy research international*. 2012:106529.

Everitt BJ, Robbins TW. 2005. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature neuroscience*. 8:1481–1489.

-F-

Fanselow MS, Dong H-W. 2010. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*. 65:7–19.

Finch DM, Gigg J, Tan AM, Kosoyan OP. 1995. Neurophysiology and neuropharmacology of projections from entorhinal cortex to striatum in the rat. *Brain research*. 670:233–247.

Fisher SD, Reynolds JNJ. 2014. The intralaminar thalamus-an expressway linking visual stimuli to circuits determining agency and action selection. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 8:115.

Flames N, Pla R, Gelman DM, Rubenstein JLR, Puelles L, Marín O. 2007. Delineation of multiple subpallial progenitor domains by the combinatorial expression of transcriptional codes. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 27:9682–9695.

Flight MH. 2008. Development: Instructions for the hippocampus. *Nature Reviews Neuroscience*. 9:164–165.

Floresco SB, Ghods-Sharifi S, Vexelman C, Magyar O. 2006. Dissociable roles for the nucleus accumbens core and shell in regulating set shifting. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 26:2449–2457.

Floresco SB, Todd CL, Grace AA. 2001. Glutamatergic Afferents from the Hippocampus to the Nucleus Accumbens Regulate Activity of Ventral Tegmental Area Dopamine Neurons. *J Neurosci*. 21:4915–4922.

Fortin NJ, Agster KL, Eichenbaum HB. 2002. Critical role of the hippocampus in memory for sequences of events. *Nature neuroscience*. 5:458–462.

Fouquet C, Babayan BM, Watilliaux A, Bontempi B, Tobin C, Rondi-Reig L. 2013. Complementary Roles of the Hippocampus and the Dorsomedial Striatum during Spatial and Sequence-Based Navigation Behavior. *PLoS ONE*. 8:e67232.

Frankland PW, Bontempi B. 2005. The organization of recent and remote memories. *Nature reviews Neuroscience*. 6:119–130.

Freund TF, Buzsáki G. 1996. Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus*. 6:347–470.

- Freund TF, Buzsáki G. 1998. Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus*. 6:347–470.
- Fujiyama F, Sohn J, Nakano T, Furuta T, Nakamura KC, Matsuda W, Kaneko T. 2011. Exclusive and common targets of neostriatofugal projections of rat striosome neurons: a single neuron-tracing study using a viral vector. *The European journal of neuroscience*. 33:668–677.
- Funahashi S. 2006. Prefrontal cortex and working memory processes. *Neuroscience*. 139:251–261.

-G-

- Gabbott PLA, Warner TA, Jays PRL, Salway P, Busby SJ. 2005. Prefrontal cortex in the rat: projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers. *The Journal of comparative neurology*. 492:145–177.
- Gasbarri A, Verney C, Innocenzi R, Campana E, Pacitti C. 1994. Mesolimbic dopaminergic neurons innervating the hippocampal formation in the rat: a combined retrograde tracing and immunohistochemical study. *Brain research*. 668:71–79.
- Gerfen CR. 1984. The neostriatal mosaic: compartmentalization of corticostriatal input and striatonigral output systems. *Nature*. 311:461–464.
- Gerfen CR. 1985. The neostriatal mosaic. I. Compartmental organization of projections from the striatum to the substantia nigra in the rat. *The Journal of comparative neurology*. 236:454–476.
- Gerfen CR. 1992. The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *Trends in neurosciences*. 15:133–139.
- Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma FJ, Sibley DR. 1990. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science (New York, NY)*. 250:1429–1432.
- Gerfen CR, McGinty JF, Young WS. 1991. Dopamine differentially regulates dynorphin, substance P, and enkephalin expression in striatal neurons: in situ hybridization histochemical analysis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 11:1016–1031.
- Gerfen CR, Sawchenko PE. 1984. An anterograde neuroanatomical tracing method that shows the detailed morphology of neurons, their axons and terminals: immunohistochemical localization of an axonally transported plant lectin, Phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L). *Brain research*. 290:219–238.

- Gerfen CR, Young WS. 1988. Distribution of striatonigral and striatopallidal peptidergic neurons in both patch and matrix compartments: an in situ hybridization histochemistry and fluorescent retrograde tracing study. *Brain research*. 460:161–167.
- Gertler TS, Chan CS, Surmeier DJ. 2008. Dichotomous anatomical properties of adult striatal medium spiny neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 28:10814–10824.
- Gheysen F, Van Opstal F, Roggeman C, Van Waelvelde H, Fias W. 2010. Hippocampal contribution to early and later stages of implicit motor sequence learning. *Experimental brain research*. 202:795–807.
- Gilbert PE, Kesner RP, Lee I. 2001. Dissociating hippocampal subregions: double dissociation between dentate gyrus and CA1. *Hippocampus*. 11:626–636.
- Gill KM, Bernstein IL, Mizumori SJY. 2007. Immediate early gene activation in hippocampus and dorsal striatum: effects of explicit place and response training. *Neurobiology of learning and memory*. 87:583–596.
- Glass M, Dragunow M, Faull RLM. 2000. The pattern of neurodegeneration in Huntington's disease: A comparative study of cannabinoid, dopamine, adenosine and GABA(A) receptor alterations in the human basal ganglia in Huntington's disease. *Neuroscience*. 97:505–519.
- Gonzalez C, Kramar C, Garagoli F, Rossato JI, Weisstaub N, Cammarota M, Medina JH. 2013. Medial prefrontal cortex is a crucial node of a rapid learning system that retrieves recent and remote memories. *Neurobiology of learning and memory*. 103:19–25.
- Goshen I, Brodsky M, Prakash R, Wallace J, Gradinaru V, Ramakrishnan C, Deisseroth K. 2011. Dynamics of retrieval strategies for remote memories. *Cell*. 147:678–689.
- Gothard KM, Skaggs WE, McNaughton BL. 1996. Dynamics of mismatch correction in the hippocampal ensemble code for space: interaction between path integration and environmental cues. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 16:8027–8040.
- Grafton ST, Woods RP, Tyszka M. 1994. Functional imaging of procedural motor learning: Relating cerebral blood flow with individual subject performance. *Human brain mapping*. 1:221–234.
- Grahn JA, Parkinson JA, Owen AM. 2009. The role of the basal ganglia in learning and memory: neuropsychological studies. *Behavioural brain research*. 199:53–60.
- Graybiel a M, Ragsdale CW. 1978. Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkeys, and cat demonstrated by acetylthiocholinesterase

- staining. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 75:5723–5726.
- Graybiel AM. 2008. Habits, rituals, and the evaluative brain. *Annual review of neuroscience*. 31:359–387.
- Graybiel AM, Aosaki T, Flaherty AW, Kimura M. 1994. The basal ganglia and adaptive motor control. *Science (New York, NY)*. 265:1826–1831.
- Graybiel AM, Baughman RW, Eckenstein F. 1984. Cholinergic neuropil of the striatum observes striosomal boundaries. *Nature*. 323:625–627.
- Graybiel AM, Pickel VM, Joh TH, Reis DJ, Ragsdale CW. 1981. Direct demonstration of a correspondence between the dopamine islands and acetylcholinesterase patches in the developing striatum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 78:5871–5875.
- Groenewegen HJ, Berendse HW. 1994. The specificity of the “nonspecific” midline and intralaminar thalamic nuclei. *Trends in neurosciences*. 17:52–57.
- Groenewegen HJ, der Zee EV-V, te Kortschot A, Witter MP. 1987. Organization of the projections from the subiculum to the ventral striatum in the rat. A study using anterograde transport of *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin. *Neuroscience*. 23:103–120.
- Groenewegen HJ, Wright CI, Beijer A V, Voorn P. 1999. Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 877:49–63.
- Guzowski JF, Miyashita T, Chawla MK, Sanderson J, Maes LI, Houston FP, Lipa P, McNaughton BL, Worley PF, Barnes CA. 2006. Recent behavioral history modifies coupling between cell activity and *Arc* gene transcription in hippocampal CA1 neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 103:1077–1082.
- Guzowski JF, Setlow B, Wagner EK, McGaugh JL. 2001. Experience-dependent gene expression in the rat hippocampus after spatial learning: a comparison of the immediate-early genes *Arc*, *c-fos*, and *zif268*. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 21:5089–5098.

-H-

- Haber SN, Nauta WJ. 1983. Ramifications of the globus pallidus in the rat as indicated by patterns of immunohistochemistry. *Neuroscience*. 9:245–260.

- Hafting T, Fyhn M, Molden S, Moser M-B, Moser EI. 2005. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*. 436:801–806.
- Hall J, Thomas KL, Everitt BJ. 2001. Cellular imaging of zif268 expression in the hippocampus and amygdala during contextual and cued fear memory retrieval: selective activation of hippocampal CA1 neurons during the recall of contextual memories. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 21:2186–2193.
- Hallock HL, Arreola AC, Shaw CL, Griffin AL. 2013. Dissociable roles of the dorsal striatum and dorsal hippocampus in conditional discrimination and spatial alternation T-maze tasks. *Neurobiology of learning and memory*. 100:108–116.
- Hamasaki T, Goto S, Nishikawa S, Ushio Y. 2001. Early-generated preplate neurons in the developing telencephalon: inward migration into the developing striatum. *Cerebral cortex* (New York, NY : 1991). 11:474–484.
- Hamasaki T, Goto S, Nishikawa S, Ushio Y. 2003. Neuronal cell migration for the developmental formation of the mammalian striatum. *Brain research Brain research reviews*. 41:1–12.
- Han J-H, Kushner SA, Yiu AP, Hsiang H-LL, Buch T, Waisman A, Bontempi B, Neve RL, Frankland PW, Josselyn SA. 2009. Selective erasure of a fear memory. *Science* (New York, NY). 323:1492–1496.
- Harrington DL, Haaland KY, Yeo RA, Marder E. 1990. Procedural memory in Parkinson's disease: impaired motor but not visuoperceptual learning. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 12:323–339.
- Hart G, Leung BK, Balleine BW. 2014. Dorsal and ventral streams: the distinct role of striatal subregions in the acquisition and performance of goal-directed actions. *Neurobiology of learning and memory*. 108:104–118.
- Hartley T, Maguire EA, Spiers HJ, Burgess N. 2003. The well-worn route and the path less traveled: distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron*. 37:877–888.
- Hartley T, Trinkler I, Burgess N. 2004. Geometric determinants of human spatial memory. *Cognition*. 94:39–75.
- Hawley WR, Grissom EM, Dohanich GP. 2011. The relationships between trait anxiety, place recognition memory, and learning strategy. *Behavioural brain research*. 216:525–530.
- He J, Yamada K, Nabeshima T. 2002. A role of Fos expression in the CA3 region of the hippocampus in spatial memory formation in rats. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 26:259–268.

- Heidbreder CA, Groenewegen HJ. 2003. The medial prefrontal cortex in the rat: evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 27:555–579.
- Hemmings HC, Greengard P, Tung HY, Cohen P. DARPP-32, a dopamine-regulated neuronal phosphoprotein, is a potent inhibitor of protein phosphatase-1. *Nature*. 310:503–505.
- Henke K. 2010. A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. *Nature reviews Neuroscience*. 11:523–532.
- Herman ZS, Kowalski J, Trzeciak H, Przewłocki R. 1984. Enkephalin content in rat striatum during prolonged treatment with fluphenazine. *Neuropeptides*. 4:497–505.
- Hill AJ, Best PJ. 1981. Effects of deafness and blindness on the spatial correlates of hippocampal unit activity in the rat. *Experimental neurology*. 74:204–217.
- Hoge J, Kesner RP. 2007. Role of CA3 and CA1 subregions of the dorsal hippocampus on temporal processing of objects. *Neurobiology of learning and memory*. 88:225–231.
- Holt W, Maren S. 1999. Muscimol inactivation of the dorsal hippocampus impairs contextual retrieval of fear memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 19:9054–9062.
- Huff NC, Frank M, Wright-Hardesty K, Sprunger D, Matus-Amat P, Higgins E, Rudy JW. 2006. Amygdala regulation of immediate-early gene expression in the hippocampus induced by contextual fear conditioning. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 26:1616–1623.
- Humphries MD, Prescott TJ. 2010. The ventral basal ganglia, a selection mechanism at the crossroads of space, strategy, and reward. *Progress in neurobiology*. 90:385–417.
- Hunsaker MR, Kesner RP. 2008. Evaluating the differential roles of the dorsal dentate gyrus, dorsal CA3, and dorsal CA1 during a temporal ordering for spatial locations task. *Hippocampus*. 18:955–964.

-|-

- Iaria G, Petrides M, Dagher A, Pike B, Bohbot VD. 2003. Cognitive strategies dependent on the hippocampus and caudate nucleus in human navigation: variability and change with practice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 23:5945–5952.

- Ibáñez-Sandoval O, Tecuapetla F, Unal B, Shah F, Koós T, Tepper JM. 2010. Electrophysiological and morphological characteristics and synaptic connectivity of tyrosine hydroxylase-expressing neurons in adult mouse striatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 30:6999–7016.
- Ibáñez-Sandoval O, Tecuapetla F, Unal B, Shah F, Koós T, Tepper JM. 2011. A novel functionally distinct subtype of striatal neuropeptide Y interneuron. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 31:16757–16769.
- Ikegami M, Uemura T, Kishioka A, Sakimura K, Mishina M. 2014. Striatal dopamine D1 receptor is essential for contextual fear conditioning. *Scientific reports*. 4:3976.
- Ince E, Ciliax BJ, Levey AI. 1997. Differential expression of D1 and D2 dopamine and m4 muscarinic acetylcholine receptor proteins in identified striatonigral neurons. *Synapse (New York, NY)*. 27:357–366.
- Ito M, Doya K. 2015. Distinct Neural Representation in the Dorsolateral, Dorsomedial, and Ventral Parts of the Striatum during Fixed- and Free-Choice Tasks. *Journal of Neuroscience*. 35:3499–3514.
- Ito M, Sakurai M, Tongroach P. 1982. Climbing fibre induced depression of both mossy fibre responsiveness and glutamate sensitivity of cerebellar Purkinje cells. *The Journal of physiology*. 324:113–134.
- Izzo PN, Bolam JP. 1988. Cholinergic synaptic input to different parts of spiny striatonigral neurons in the rat. *The Journal of comparative neurology*. 269:219–234.

-J-

- Jacob P-Y, Poucet B, Liberge M, Save E, Sargolini F. 2014. Vestibular control of entorhinal cortex activity in spatial navigation. *Frontiers in integrative neuroscience*. 8:38.
- Jacobs GH, Fenwick JA, Williams GA. 2001. Cone-based vision of rats for ultraviolet and visible lights. *The Journal of experimental biology*. 204:2439–2446.
- Jacobs J, Weidemann CT, Miller JF, Solway A, Burke JF, Wei X-X, Suthana N, Sperling MR, Sharan AD, Fried I, Kahana MJ. 2013. Direct recordings of grid-like neuronal activity in human spatial navigation. *Nature neuroscience*. 16:1188–1190.

- Jacobson TK, Gruenbaum BF, Markus EJ. 2012. Extensive training and hippocampus or striatum lesions: effect on place and response strategies. *Physiology & behavior*. 105:645–652.
- Jain M, Armstrong RJ, Barker RA, Rosser AE. 2001. Cellular and molecular aspects of striatal development. *Brain research bulletin*. 55:533–540.
- Jang SH, Lim HW, Yeo SS. 2014. The neural connectivity of the intralaminar thalamic nuclei in the human brain: a diffusion tensor tractography study. *Neuroscience letters*. 579:140–144.
- Jankowski MM, Islam MN, Wright NF, Vann SD, Erichsen JT, Aggleton JP, O'Mara SM. 2014. Nucleus reuniens of the thalamus contains head direction cells. *eLife*. 3.
- Jankowski MM, Ronnqvist KC, Tsanov M, Vann SD, Wright NF, Erichsen JT, Aggleton JP, O'Mara SM. 2013. The anterior thalamus provides a subcortical circuit supporting memory and spatial navigation. *Frontiers in systems neuroscience*. 7:45.
- Jay TM, Witter MP. 1991. Distribution of hippocampal CA1 and subicular efferents in the prefrontal cortex of the rat studied by means of anterograde transport of Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *The Journal of comparative neurology*. 313:574–586.
- Jeffery KJ, Donnett JG, Burgess N, O'Keefe JM. 1997. Directional control of hippocampal place fields. *Experimental brain research*. 117:131–142.
- Johnson A, van der Meer MAA, Redish AD. 2007. Integrating hippocampus and striatum in decision-making. *Current opinion in neurobiology*. 17:692–697.
- Jones MW, Errington ML, French PJ, Fine A, Bliss T V, Garel S, Charnay P, Bozon B, Laroche S, Davis S. 2001. A requirement for the immediate early gene Zif268 in the expression of late LTP and long-term memories. *Nature neuroscience*. 4:289–296.

-K-

- Kaczmarek L, Chaudhuri A. 1997. Sensory regulation of immediate-early gene expression in mammalian visual cortex: implications for functional mapping and neural plasticity. *Brain research Brain research reviews*. 23:237–256.
- Kalm K, Davis MH, Norris D. 2013. Individual sequence representations in the medial temporal lobe. *Journal of cognitive neuroscience*. 25:1111–1121.

- Kathirvelu B, Colombo PJ. 2013. Effects of lentivirus-mediated CREB expression in the dorsolateral striatum: memory enhancement and evidence for competitive and cooperative interactions with the hippocampus. *Hippocampus*. 23:1066–1074.
- Kawaguchi Y. 1993. Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 13:4908–4923.
- Kawaguchi Y, Wilson CJ, Augood SJ, Emson PC. 1995. Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends in neurosciences*. 18:527–535.
- Kawaguchi Y, Wilson CJ, Emson PC. 1990. Projection subtypes of rat neostriatal matrix cells revealed by intracellular injection of biocytin. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 10:3421–3438.
- Keeley RJ, Bye C, Trow J, McDonald RJ. 2015. Strain and sex differences in brain and behaviour of adult rats: Learning and memory, anxiety and volumetric estimates. *Behavioural brain research*. 288:118–131.
- Kelley AE, Domesick VB, Nauta WJ. 1982. The amygdalostriatal projection in the rat—an anatomical study by anterograde and retrograde tracing methods. *Neuroscience*. 7:615–630.
- Kessels RP, de Haan EH, Kappelle LJ, Postma A. 2001. Varieties of human spatial memory: a meta-analysis on the effects of hippocampal lesions. *Brain research Brain research reviews*. 35:295–303.
- Khan UA, Liu L, Provenzano FA, Berman DE, Profaci CP, Sloan R, Mayeux R, Duff KE, Small SA. 2014. Molecular drivers and cortical spread of lateral entorhinal cortex dysfunction in preclinical Alzheimer's disease. *Nature neuroscience*. 17:304–311.
- Klausberger T, Somogyi P. 2008. Neuronal diversity and temporal dynamics: the unity of hippocampal circuit operations. *Science (New York, NY)*. 321:53–57.
- Klink R, Alonso A. 1997. Morphological characteristics of layer II projection neurons in the rat medial entorhinal cortex. *Hippocampus*. 7:571–583.
- Knierim JJ, Neunuebel JP, Deshmukh SS. 2014. Functional correlates of the lateral and medial entorhinal cortex: objects, path integration and local-global reference frames. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 369:20130369.
- Köhler C. 1985. A projection from the deep layers of the entorhinal area to the hippocampal formation in the rat brain. *Neuroscience letters*. 56:13–19.

- Krakauer JW, Shadmehr R. 2006. Consolidation of motor memory. *Trends in neurosciences*. 29:58–64.
- Kravitz A V, Tye LD, Kreitzer AC. 2012. Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement. *Nature neuroscience*. 15:816–818.
- Krout KE, Loewy AD, Westby GW, Redgrave P. 2001. Superior colliculus projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *The Journal of comparative neurology*. 431:198–216.

-L-

- Lavdas AA, Grigoriou M, Pachnis V, Parnavelas JG. 1999. The medial ganglionic eminence gives rise to a population of early neurons in the developing cerebral cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 19:7881–7888.
- Lavenex P, Schenk F. 1996. Integration of olfactory information in a spatial representation enabling accurate arm choice in the radial arm maze. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, NY)*. 2:299–319.
- Lavenex P, Schenk F. 1998. Olfactory traces and spatial learning in rats. *Animal behaviour*. 56:1129–1136.
- Le Moine C, Normand E, Bloch B. 1991. Phenotypical characterization of the rat striatal neurons expressing the D1 dopamine receptor gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 88:4205–4209.
- Lee AS, Duman RS, Pittenger C. 2008. A double dissociation revealing bidirectional competition between striatum and hippocampus during learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 105:17163–17168.
- Lee I, Kesner RP. 2003. Time-dependent relationship between the dorsal hippocampus and the prefrontal cortex in spatial memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 23:1517–1523.
- Lee S, Kim S-J, Kwon O-B, Lee JH, Kim J-H. 2013. Inhibitory networks of the amygdala for emotional memory. *Frontiers in neural circuits*. 7:129.
- Lee T, Kaneko T, Shigemoto R, Nomura S, Mizuno N. 1997. Collateral projections from striatonigral neurons to substance P receptor-expressing intrinsic neurons in the striatum of the rat. *The Journal of comparative neurology*. 388:250–264.

- Lehéricy S, Benali H, Van de Moortele P-F, Pélérini-Issac M, Waechter T, Ugurbil K, Doyon J. 2005. Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 102:12566–12571.
- Lehéricy S, Ducros M, Krainik A, Francois C, Van de Moortele P-F, Ugurbil K, Kim D-S. 2004. 3-D diffusion tensor axonal tracking shows distinct SMA and pre-SMA projections to the human striatum. *Cerebral cortex* (New York, NY : 1991). 14:1302–1309.
- Leon WC, Bruno MA, Allard S, Nader K, Cuello AC. 2010. Engagement of the PFC in consolidation and recall of recent spatial memory. *Learning & memory* (Cold Spring Harbor, NY). 17:297–305.
- Lever C, Burton S, Jeewajee A, O’Keefe J, Burgess N. 2009. Boundary vector cells in the subiculum of the hippocampal formation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 29:9771–9777.
- Lévesque J-C, Parent A. 2005. GABAergic interneurons in human subthalamic nucleus. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 20:574–584.
- Levine MS, Fisher RS, Hull CD, Buchwald NA. 1986. Postnatal development of identified medium-sized caudate spiny neurons in the cat. *Brain research*. 389:47–62.
- Li G, Pleasure SJ. 2005. Morphogenesis of the dentate gyrus: what we are learning from mouse mutants. *Developmental neuroscience*. 27:93–99.
- Liljeholm M, O’Doherty JP. 2012. Contributions of the striatum to learning, motivation, and performance: an associative account. *Trends in cognitive sciences*. 16:467–475.
- Lingawi NW, Balleine BW. 2012. Amygdala central nucleus interacts with dorsolateral striatum to regulate the acquisition of habits. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 32:1073–1081.
- Liu X, Ramirez S, Tonegawa S. 2014. Inception of a false memory by optogenetic manipulation of a hippocampal memory engram. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 369:20130142.
- Lomber SG. 1999. The advantages and limitations of permanent or reversible deactivation techniques in the assessment of neural function. *Journal of neuroscience methods*. 86:109–117.
- Lonergan ME, Gafford GM, Jarome TJ, Helmstetter FJ. 2010. Time-dependent expression of Arc and zif268 after acquisition of fear conditioning. *Neural plasticity*. 2010:139891.

- Louie K, Wilson MA. 2001. Temporally Structured Replay of Awake Hippocampal Ensemble Activity during Rapid Eye Movement Sleep. *Neuron*. 29:145–156.
- Lozano YR, Serafín N, Prado-Alcalá RA, Roozendaal B, Quirarte GL. 2013. Glucocorticoids in the dorsomedial striatum modulate the consolidation of spatial but not procedural memory. *Neurobiology of learning and memory*. 101:55–64.
- Lübke J, Deller T, Frotscher M. 1997. Septal innervation of mossy cells in the hilus of the rat dentate gyrus: an anterograde tracing and intracellular labeling study. *Experimental brain research*. 114:423–432.

-M-

- Machado M-L, Lelong-Boulouard V, Philoxene B, Davis A, Denise P, Besnard S. 2014. Vestibular loss promotes procedural response during a spatial task in rats. *Hippocampus*. 24:591–597.
- Maguire EA, Frith CD. 2003. Lateral asymmetry in the hippocampal response to the remoteness of autobiographical memories. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 23:5302–5307.
- Malleret G, Alarcon JM, Martel G, Takizawa S, Vronskaya S, Yin D, Chen IZ, Kandel ER, Shumyatsky GP. 2010. Bidirectional regulation of hippocampal long-term synaptic plasticity and its influence on opposing forms of memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 30:3813–3825.
- Mallet N, Micklem BR, Henny P, Brown MT, Williams C, Bolam JP, Nakamura KC, Magill PJ. 2012. Dichotomous Organization of the External Globus Pallidus. *Neuron*. 74:1075–1086.
- Manns JR, Hopkins RO, Squire LR. 2003. Semantic memory and the human hippocampus. *Neuron*. 38:127–133.
- Marín O, Rubenstein JLR. 2003. Cell migration in the forebrain. *Annual review of neuroscience*. 26:441–483.
- Marion-Poll L, Montalban E, Munier A, Hervé D, Girault J-A. 2014. Fluorescence-activated sorting of fixed nuclei: a general method for studying nuclei from specific cell populations that preserves post-translational modifications. *The European journal of neuroscience*. 39:1234–1244.
- Maroteaux M, Valjent E, Longueville S, Topilko P, Girault J-A, Hervé D. 2014. Role of the plasticity-associated transcription factor zif268 in the early phase of instrumental learning. *PloS one*. 9:e81868.

- Marshall L, Helgadóttir H, Mölle M, Born J. 2006. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*. 444:610–613.
- Matsuda W, Furuta T, Nakamura KC, Hioki H, Fujiyama F, Arai R, Kaneko T. 2009. Single nigrostriatal dopaminergic neurons form widely spread and highly dense axonal arborizations in the neostriatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 29:444–453.
- McDonald RJ, White NM. 1993. A triple dissociation of memory systems: hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behavioral neuroscience*. 107:3–22.
- McElroy MW, Korol DL. Intrahippocampal muscimol shifts learning strategy in gonadally intact young adult female rats. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, NY)*. 12:150–158.
- McFarland NR, Haber SN. 2001. Organization of thalamostriatal terminals from the ventral motor nuclei in the macaque. *The Journal of comparative neurology*. 429:321–336.
- McGeorge AJ, Faull RL. 1989. The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat. *Neuroscience*. 29:503–537.
- McNaughton BL, Barnes CA, Gerrard JL, Gothard K, Jung MW, Knierim JJ, Kudrimoti H, Qin Y, Skaggs WE, Suster M, Weaver KL. 1996. Deciphering the hippocampal polyglot: the hippocampus as a path integration system. *J Exp Biol*. 199:173–185.
- Miller GA. 1956. The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychological review*. 63:81–97.
- Mishkin M, Malamut B, Bachevalier J. 1984. Memories and habits: Two neural systems.
- Miyoshi G, Hjerling-Leffler J, Karayannis T, Sousa VH, Butt SJB, Battiste J, Johnson JE, Machold RP, Fishell G. 2010. Genetic fate mapping reveals that the caudal ganglionic eminence produces a large and diverse population of superficial cortical interneurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 30:1582–1594.
- Mizumori SJY, Puryear CB, Martig AK. 2009. Basal ganglia contributions to adaptive navigation. *Behavioural brain research*. 199:32–42.
- Mogenson GJ, Jones DL, Yim CHIYIU. 1980. From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol*. 69–97.
- Mölle M, Born J. 2009. Hippocampus whispering in deep sleep to prefrontal cortex--for good memories? *Neuron*. 61:496–498.

- Molnár Z, Cheung AFP. 2006. Towards the classification of subpopulations of layer V pyramidal projection neurons. *Neuroscience research*. 55:105–115.
- Monuki ES, Walsh CA. 2001. Mechanisms of cerebral cortical patterning in mice and humans. *Nature neuroscience*. 4 Suppl:1199–1206.
- Morris R. 1984. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of neuroscience methods*. 11:47–60.
- Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J. 1982. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*. 297:681–683.
- Morris RGM. 2006. Elements of a neurobiological theory of hippocampal function: the role of synaptic plasticity, synaptic tagging and schemas. *The European journal of neuroscience*. 23:2829–2846.
- 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. *Journal of anatomy*. 207:35–66.
- Moser E, Moser MB, Andersen P. 1993. Spatial learning impairment parallels the magnitude of dorsal hippocampal lesions, but is hardly present following ventral lesions. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 13:3916–3925.
- Moser MB, Moser EI. 1998. Distributed encoding and retrieval of spatial memory in the hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 18:7535–7542.
- Moussa R, Poucet B, Amalric M, Sargolini F. 2011. Contributions of dorsal striatal subregions to spatial alternation behavior. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, NY)*. 18:444–451.
- Muller R, Kubie J. 1987. The effects of changes in the environment on the spatial firing of hippocampal complex-spike cells. *J Neurosci*. 7:1951–1968.
- Murphy ER, Robinson ESJ, Theobald DEH, Dalley JW, Robbins TW. 2008. Contrasting effects of selective lesions of nucleus accumbens core or shell on inhibitory control and amphetamine-induced impulsive behaviour. *The European journal of neuroscience*. 28:353–363.

- Naber PA, Lopes da Silva FH, Witter MP. 2001. Reciprocal connections between the entorhinal cortex and hippocampal fields CA1 and the subiculum are in register with the projections from CA1 to the subiculum. *Hippocampus*. 11:99–104.
- Naber PA, Witter MP, Lopes da Silva FH. 2001. Evidence for a direct projection from the postrhinal cortex to the subiculum in the rat. *Hippocampus*. 11:105–117.
- Naber PA, Witter MP, Lopez da Silva FH. 1999. Perirhinal cortex input to the hippocampus in the rat: evidence for parallel pathways, both direct and indirect. A combined physiological and anatomical study. *The European journal of neuroscience*. 11:4119–4133.
- Nadel L, Moscovitch M. 1997. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current opinion in neurobiology*. 7:217–227.
- Nemeth D, Janacsek K, Londe Z, Ullman MT, Howard D V, Howard JH. 2010. Sleep has no critical role in implicit motor sequence learning in young and old adults. *Experimental brain research*. 201:351–358.
- Nery S, Fishell G, Corbin JG. 2002. The caudal ganglionic eminence is a source of distinct cortical and subcortical cell populations. *Nature neuroscience*. 5:1279–1287.
- Nicholls RE, Alarcon JM, Malleret G, Carroll RC, Grody M, Vronskaya S, Kandel ER. 2008. Transgenic mice lacking NMDAR-dependent LTD exhibit deficits in behavioral flexibility. *Neuron*. 58:104–117.
- Nikolaev E, Werka T, Kaczmarek L. 1992. C-fos protooncogene expression in rat brain after long-term training of two-way active avoidance reaction. *Behavioural brain research*. 48:91–94.
- Norimoto H, Ikegaya Y. 2015. Visual Cortical Prosthesis with a Geomagnetic Compass Restores Spatial Navigation in Blind Rats. *Current biology : CB*. 25:1091–1095.
- Nyakas C, Luiten PG, Spencer DG, Traber J. 1987. Detailed projection patterns of septal and diagonal band efferents to the hippocampus in the rat with emphasis on innervation of CA1 and dentate gyrus. *Brain research bulletin*. 18:533–545.

-O-

- O'Keefe J, Burgess N. 1996. Geometric determinants of the place fields of hippocampal neurons. *Nature*. 381:425–428.

- O'Keefe J, Dostrovsky J. 1971. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain research*. 34:171–175.
- Ogawa M, Miyata T, Nakajima K, Yagyu K, Seike M, Ikenaka K, Yamamoto H, Mikoshiba K. 1995. The reeler gene-associated antigen on Cajal-Retzius neurons is a crucial molecule for laminar organization of cortical neurons. *Neuron*. 14:899–912.
- Oorschot DE. 1996. Total number of neurons in the neostriatal, pallidal, subthalamic, and substantia nigral nuclei of the rat basal ganglia: a stereological study using the cavalieri and optical disector methods. *The Journal of comparative neurology*. 366:580–599.
- Oorschot DE. 2013. The percentage of interneurons in the dorsal striatum of the rat, cat, monkey and human: A critique of the evidence. *Basal Ganglia*. 3:19–24.
- Ostlund SB, Balleine BW. 2008. Differential involvement of the basolateral amygdala and mediodorsal thalamus in instrumental action selection. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 28:4398–4405.

-P-

- Packard MG. 1999. Glutamate infused posttraining into the hippocampus or caudate-putamen differentially strengthens place and response learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 96:12881–12886.
- Packard MG, Goodman J. 2013. Factors that influence the relative use of multiple memory systems. *Hippocampus*. 23:1044–1052.
- Packard MG, Hirsh R, White NM. 1989. Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: evidence for multiple memory systems. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 9:1465–1472.
- Packard MG, Knowlton BJ. 2002. Learning and memory functions of the Basal Ganglia. *Annual review of neuroscience*. 25:563–593.
- 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. *Behavioral neuroscience*. 106:439–446.
- Packard MG, McGaugh JL. 1996. Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiology of learning and memory*. 65:65–72.

- Packard MG, Wingard JC. 2004. Amygdala and “emotional” modulation of the relative use of multiple memory systems. *Neurobiology of learning and memory*. 82:243–252.
- Pan SC, Rickard TC. 2015. Sleep and Motor Learning: Is There Room for Consolidation? *Psychological bulletin*. 141:812–834.
- Parent A, Mackey A, De Bellefeuille L. 1983. The subcortical afferents to caudate nucleus and putamen in primate: a fluorescence retrograde double labeling study. *Neuroscience*. 10:1137–1150.
- Parthasarathy HB, Graybiel AM. 1997. Cortically Driven Immediate-Early Gene Expression Reflects Modular Influence of Sensorimotor Cortex on Identified Striatal Neurons in the Squirrel Monkey. *J Neurosci*. 17:2477–2491.
- Pauli WM, Clark AD, Guenther HJ, O'Reilly RC, Rudy JW. 2012. Inhibiting PKM reveals dorsal lateral and dorsal medial striatum store the different memories needed to support adaptive behavior. *Learning & Memory*. 19:307–314.
- Pauly M-C, Piroth T, Döbrössy M, Nikkhah G. 2012. Restoration of the striatal circuitry: from developmental aspects toward clinical applications. *Frontiers in cellular neuroscience*. 6:16.
- Pittenger C, Fasano S, Mazzocchi-Jones D, Dunnett SB, Kandel ER, Brambilla R. 2006. Impaired bidirectional synaptic plasticity and procedural memory formation in striatum-specific cAMP response element-binding protein-deficient mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 26:2808–2813.
- Pleasure SJ, Anderson S, Hevner R, Bagri A, Marin O, Lowenstein DH, Rubenstein JL. 2000. Cell migration from the ganglionic eminences is required for the development of hippocampal GABAergic interneurons. *Neuron*. 28:727–740.
- Plenz D, Kitai ST. 1998. Up and down states in striatal medium spiny neurons simultaneously recorded with spontaneous activity in fast-spiking interneurons studied in cortex-striatum-substantia nigra organotypic cultures. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 18:266–283.
- Plihal W, Born J. 1997. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of cognitive neuroscience*. 9:534–547.
- Pochon JB, Levy R, Poline JB, Crozier S, Lehericy S, Pillon B, Deweer B, Le Bihan D, Dubois B. 2001. The role of dorsolateral prefrontal cortex in the preparation of forthcoming actions: an fMRI study. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)*. 11:260–266.
- Pol-Bodetto S, Jeltsch-David H, Lecourtier L, Rusnac N, Mam-Lam-Fook C, Cosquer B, Geiger K, Cassel J-C. 2011. The double-H maze test, a novel, simple, water-escape memory task: acquisition, recall of recent and remote memory, and

effects of systemic muscarinic or NMDA receptor blockade during training. *Behavioural brain research*. 218:138–151.

Poldrack R a, Packard MG. 2003. Competition among multiple memory systems: converging evidence from animal and human brain studies. *Neuropsychologia*. 41:245–251.

Poucet B, Benhamou S. 1997. The neuropsychology of spatial cognition in the rat. *Critical reviews in neurobiology*. 11:101–120.

-Q-

Quirk G, Muller R, Kubie J. 1990. The firing of hippocampal place cells in the dark depends on the rat's recent experience. *J Neurosci*. 10:2008–2017.

Quirk GJ, Muller RU, Kubie JL, Ranck JB. 1992. The positional firing properties of medial entorhinal neurons: description and comparison with hippocampal place cells. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 12:1945–1963.

-R-

Ragsdale CW, Graybiel AM. 1988. Fibers from the basolateral nucleus of the amygdala selectively innervate striosomes in the caudate nucleus of the cat. *The Journal of comparative neurology*. 269:506–522.

Ragsdale CW, Graybiel AM. 1991. Compartmental organization of the thalamostriatal connection in the cat. *The Journal of comparative neurology*. 311:134–167.

Rallu M, Corbin JG, Fishell G. 2002. Parsing the prosencephalon. *Nature reviews Neuroscience*. 3:943–951.

Ramírez-Amaya V, Vazdarjanova A, Mikhael D, Rosi S, Worley PF, Barnes CA. 2005. Spatial exploration-induced Arc mRNA and protein expression: evidence for selective, network-specific reactivation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 25:1761–1768.

Reiner A, Hart NM, Lei W, Deng Y. 2010. Corticostriatal projection neurons - dichotomous types and dichotomous functions. *Frontiers in neuroanatomy*. 4:142.

- Renaudineau S, Poucet B, Laroche S, Davis S, Save E. 2009. Impaired long-term stability of CA1 place cell representation in mice lacking the transcription factor *zif268/egr1*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 106:11771–11775.
- Rice JP, Wallace DG, Hamilton D a. 2015. Lesions of the hippocampus or dorsolateral striatum disrupt distinct aspects of spatial navigation strategies based on proximal and distal information in a cued variant of the Morris water task. *Behavioural Brain Research*. 289:1–13.
- Robertson EM, Pascual-Leone A, Miall RC. 2004. Current concepts in procedural consolidation. *Nature reviews Neuroscience*. 5:576–582.
- Robertson RG, Rolls ET, Georges-François P, Panzeri S. 1999. Head direction cells in the primate pre-subiculum. *Hippocampus*. 9:206–219.
- Rondi-Reig L, Petit GH, Tobin C, Tonegawa S, Mariani J, Berthoz A. 2006. Impaired sequential egocentric and allocentric memories in forebrain-specific-NMDA receptor knock-out mice during a new task dissociating strategies of navigation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 26:4071–4081.
- Rossier J, Haerberli C, Schenk F. 2000. Auditory cues support place navigation in rats when associated with a visual cue. *Behavioural Brain Research*. 117:209–214.
- Rossier J, Schenk F. 2003. Olfactory and/or visual cues for spatial navigation through ontogeny: olfactory cues enable the use of visual cues. *Behavioral neuroscience*. 117:412–425.
- Roy TS, Andrews JE, Seidler FJ, Slotkin TA. 1998. Nicotine evokes cell death in embryonic rat brain during neurulation. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 287:1136–1144.

-S-

- Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE. 1988. Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain : a journal of neurology*. 111 (Pt 4:941–959.
- Sarazin M, Deweer B, Merkl A, Von Poser N, Pillon B, Dubois B. 2002. Procedural learning and striatofrontal dysfunction in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 17:265–273.

- Sargolini F, Fyhn M, Hafting T, McNaughton BL, Witter MP, Moser M-B, Moser EI. 2006. Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorhinal cortex. *Science (New York, NY)*. 312:758–762.
- Save E, Cressant a, Thinus-Blanc C, Poucet B. 1998. Spatial firing of hippocampal place cells in blind rats. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 18:1818–1826.
- Save E, Nerad L, Poucet B. 2000. Contribution of multiple sensory information to place field stability in hippocampal place cells. *Hippocampus*. 10:64–76.
- Savelli F, Yoganarasimha D, Knierim JJ. 2008. Influence of boundary removal on the spatial representations of the medial entorhinal cortex. *Hippocampus*. 18:1270–1282.
- Scatton B, Simon H, Le Moal M, Bischoff S. 1980. Origin of dopaminergic innervation of the rat hippocampal formation. *Neuroscience letters*. 18:125–131.
- Schendan HE, Searl MM, Melrose RJ, Stern CE. 2003. An fMRI Study of the Role of the Medial Temporal Lobe in Implicit and Explicit Sequence Learning. *Neuron*. 37:1013–1025.
- Schultz W. 1998. Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of neurophysiology*. 80:1–27.
- Schuurmans C, Guillemot F. 2002. Molecular mechanisms underlying cell fate specification in the developing telencephalon. *Current opinion in neurobiology*. 12:26–34.
- Schwabe L. 2013. Stress and the engagement of multiple memory systems: integration of animal and human studies. *Hippocampus*. 23:1035–1043.
- Schwabe L, Schächinger H, de Kloet ER, Oitzl MS. 2010a. Corticosteroids operate as a switch between memory systems. *Journal of cognitive neuroscience*. 22:1362–1372.
- Schwabe L, Schächinger H, de Kloet ER, Oitzl MS. 2010b. Stress impairs spatial but not early stimulus-response learning. *Behavioural brain research*. 213:50–55.
- Scoville WB, Milner B. 1957. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 20:11–21.
- Selemon LD, Goldman-Rakic PS. 1990. Topographic intermingling of striatonigral and striatopallidal neurons in the rhesus monkey. *The Journal of comparative neurology*. 297:359–376.
- Shadmehr R, Holcomb HH. 1997. Neural correlates of motor memory consolidation. *Science (New York, NY)*. 277:821–825.

- Sharp P, Blair H, Etkin D, Tzanetos D. 1995. Influences of vestibular and visual motion information on the spatial firing patterns of hippocampal place cells. *J Neurosci.* 15:173–189.
- Sharpe NA, Tepper JM. 1998. Postnatal development of excitatory synaptic input to the rat neostriatum: an electron microscopic study. *Neuroscience.* 84:1163–1175.
- Shepherd GMG. 2013. Corticostriatal connectivity and its role in disease. *Nature reviews Neuroscience.* 14:278–291.
- Sheth A, Berretta S, Lange N, Eichenbaum H. 2008. The amygdala modulates neuronal activation in the hippocampus in response to spatial novelty. *Hippocampus.* 18:169–181.
- Shiflett MW, Balleine BW. 2010. At the limbic-motor interface: disconnection of basolateral amygdala from nucleus accumbens core and shell reveals dissociable components of incentive motivation. *The European journal of neuroscience.* 32:1735–1743.
- Shires KL, Aggleton JP. 2008. Mapping immediate-early gene activity in the rat after place learning in a water-maze: the importance of matched control conditions. *The European journal of neuroscience.* 28:982–996.
- Sivam SP, Cox J. 2006. Postnatal administration of D1 dopamine agonist reverses neonatal dopaminergic lesion-induced changes in striatal enkephalin and substance P systems. *Brain research.* 1073-1074:159–163.
- Skaggs WE, McNaughton BL. 1996. Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience. *Science (New York, NY).* 271:1870–1873.
- Smart IHM, Sturrock RR. 1979. *The Neostriatum, The Neostriatum.* Elsevier.
- Smith ML, Milner B. 1989. Right hippocampal impairment in the recall of spatial location: encoding deficit or rapid forgetting? *Neuropsychologia.* 27:71–81.
- Smith Y, Galvan A, Ellender TJ, Doig N, Villalba RM, Huerta-Ocampo I, Wichmann T, Bolam JP. 2014. The thalamostriatal system in normal and diseased states. *Frontiers in systems neuroscience.* 8:5.
- Smith Y, Parent A. 1986. Differential connections of caudate nucleus and putamen in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Neuroscience.* 18:347–371.
- Smith Y, Raju D V., Pare J-F, Sidibe M. 2004. The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. *Trends in Neurosciences.* 27:520–527.
- Smith Y, Surmeier DJ, Redgrave P, Kimura M. 2011. Thalamic contributions to Basal Ganglia-related behavioral switching and reinforcement. *The Journal of*

- neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 31:16102–16106.
- Snyder-Keller AM. 1991. Development of striatal compartmentalization following pre- or postnatal dopamine depletion. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 11:810–821.
- Solstad T, Boccara CN, Kropff E, Moser M-B, Moser EI. 2008. Representation of geometric borders in the entorhinal cortex. *Science (New York, NY)*. 322:1865–1868.
- Soriano E, Alvarado-Mallart RM, Dumesnil N, Del Río JA, Sotelo C. 1997. Cajal-Retzius cells regulate the radial glia phenotype in the adult and developing cerebellum and alter granule cell migration. *Neuron*. 18:563–577.
- Stackman RW, Clark AS, Taube JS. 2002. Hippocampal spatial representations require vestibular input. *Hippocampus*. 12:291–303.
- Stanfield BB, Cowan WM. 1979. The development of the hippocampus and dentate gyrus in normal and reeler mice. *The Journal of comparative neurology*. 185:423–459.
- Strange BA, Witter MP, Lein ES, Moser EI. 2014. Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nature Reviews Neuroscience*. 15:655–669.
- Surmeier DJ, Ding J, Day M, Wang Z, Shen W. 2007. D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends in neurosciences*. 30:228–235.
- Swanson LW, Köhler C. 1986. Anatomical evidence for direct projections from the entorhinal area to the entire cortical mantle in the rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 6:3010–3023.
- Syková E, Nicholson C. 2008. Diffusion in brain extracellular space. *Physiological reviews*. 88:1277–1340.

-T-

- Tai L-H, Lee AM, Benavidez N, Bonci A, Wilbrecht L. 2012. Transient stimulation of distinct subpopulations of striatal neurons mimics changes in action value. *Nature neuroscience*. 15:1281–1289.
- Taube JS. 1995a. Place cells recorded in the parasubiculum of freely moving rats. *Hippocampus*. 5:569–583.

- Taube JS. 1995b. Head direction cells recorded in the anterior thalamic nuclei of freely moving rats. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 15:70–86.
- Taube JS. 2007. The head direction signal: origins and sensory-motor integration. *Annual review of neuroscience*. 30:181–207.
- Taverna S, Ilijic E, Surmeier DJ. 2008. Recurrent collateral connections of striatal medium spiny neurons are disrupted in models of Parkinson's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 28:5504–5512.
- Taylor AE, Saint-Cyr JA. 1995. The neuropsychology of Parkinson's disease. *Brain and cognition*. 28:281–296.
- Teather LA, Packard MG, Smith DE, Ellis-Behnke RG, Bazan NG. 2005. Differential induction of c-Jun and Fos-like proteins in rat hippocampus and dorsal striatum after training in two water maze tasks. *Neurobiology of learning and memory*. 84:75–84.
- Tehovnik EJ, Sommer MA. 1997. Effective spread and timecourse of neural inactivation caused by lidocaine injection in monkey cerebral cortex. *Journal of neuroscience methods*. 74:17–26.
- Tepper JM, Bolam JP. 2004. Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. *Current Opinion in Neurobiology*. 14:685–692.
- Tepper JM, Sharpe NA, Koós TZ, Trent F. 1998. Postnatal development of the rat neostriatum: electrophysiological, light- and electron-microscopic studies. *Developmental neuroscience*. 20:125–145.
- Tepper JM, Tecuapetla F, Koós T, Ibáñez-Sandoval O. 2010. Heterogeneity and diversity of striatal GABAergic interneurons. *Frontiers in neuroanatomy*. 4:150.
- Tepper JM, Trent F. 1993. In vivo studies of the postnatal development of rat neostriatal neurons. *Progress in brain research*. 99:35–50.
- Terrazas A, Krause M, Lipa P, Gothard KM, Barnes CA, McNaughton BL. 2005. Self-motion and the hippocampal spatial metric. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 25:8085–8096.
- Thompson LT, Best PJ. 1990. Long-term stability of the place-field activity of single units recorded from the dorsal hippocampus of freely behaving rats. *Brain research*. 509:299–308.
- Thorn CA, Atallah H, Howe M, Graybiel AM. 2010. Differential Dynamics of Activity Changes in Dorsolateral and Dorsomedial Striatal Loops during Learning. *Neuron*. 66:781–795.

- Thorn CA, Graybiel AM. 2014. Differential entrainment and learning-related dynamics of spike and local field potential activity in the sensorimotor and associative striatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 34:2845–2859.
- Tissir F, Goffinet AM. 2003. Reelin and brain development. *Nature reviews Neuroscience*. 4:496–505.
- Tolman EC. 1948. Cognitive maps in rats and men. *Psychological review*. 55:189–208.
- Totterdell S, Meredith GE. 1997. Topographical organization of projections from the entorhinal cortex to the striatum of the rat. *Neuroscience*. 78:715–729.
- Tricomi E, Balleine BW, O'Doherty JP. 2009. A specific role for posterior dorsolateral striatum in human habit learning. *The European journal of neuroscience*. 29:2225–2232.
- Tse D, Langston RF, Kakeyama M, Bethus I, Spooner PA, Wood ER, Witter MP, Morris RGM. 2007. Schemas and memory consolidation. *Science (New York, NY)*. 316:76–82.

-U-

- Urbán N, Guillemot F. 2014. Neurogenesis in the embryonic and adult brain: same regulators, different roles. *Frontiers in cellular neuroscience*. 8:396.

-V-

- Valerio S, Taube JS. 2012. Path integration: how the head direction signal maintains and corrects spatial orientation. *Nature neuroscience*. 15:1445–1453.
- Van der Werf YD, Witter MP, Groenewegen HJ. 2002. The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. *Brain research Brain research reviews*. 39:107–140.
- Van Duuren E, van der Plasse G, van der Blom R, Joosten RNJMA, Mulder AB, Pennartz CMA, Feenstra MGP. 2007. Pharmacological manipulation of neuronal

- ensemble activity by reverse microdialysis in freely moving rats: a comparative study of the effects of tetrodotoxin, lidocaine, and muscimol. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 323:61–69.
- Vann SD. 2013. Dismantling the Papez circuit for memory in rats. *eLife*. 2:e00736.
- Vann SD, Aggleton JP, Maguire EA. 2009. What does the retrosplenial cortex do? *Nature reviews Neuroscience*. 10:792–802.
- Vazdarjanova A, Ramirez-Amaya V, Insel N, Plummer TK, Rosi S, Chowdhury S, Mikhael D, Worley PF, Guzowski JF, Barnes CA. 2006. Spatial exploration induces ARC, a plasticity-related immediate-early gene, only in calcium/calmodulin-dependent protein kinase II-positive principal excitatory and inhibitory neurons of the rat forebrain. *The Journal of comparative neurology*. 498:317–329.
- Veyrac A, Besnard A, Caboche J, Davis S, Laroche S. 2014. The transcription factor Zif268/Egr1, brain plasticity, and memory. *Progress in molecular biology and translational science*. 122:89–129.
- Voorn P, Vanderschuren LJMJ, Groenewegen HJ, Robbins TW, Pennartz CM a. 2004. Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. *Trends in Neurosciences*. 27:468–474.

-W-

- Walaas SI, Greengard P. 1984. DARPP-32, a dopamine- and adenosine 3':5'-monophosphate-regulated phosphoprotein enriched in dopamine-innervated brain regions. I. Regional and cellular distribution in the rat brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 4:84–98.
- Wall NR, De La Parra M, Callaway EM, Kreitzer AC. 2013. Differential innervation of direct- and indirect-pathway striatal projection neurons. *Neuron*. 79:347–360.
- Wassum KM, Ostlund SB, Maidment NT, Balleine BW. 2009. Distinct opioid circuits determine the palatability and the desirability of rewarding events. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 106:12512–12517.
- Weitemier AZ, Ryabinin AE. 2004. Subregion-specific differences in hippocampal activity between Delay and Trace fear conditioning: an immunohistochemical analysis. *Brain research*. 995:55–65.
- West AR, Grace AA. 2002. Opposite influences of endogenous dopamine D1 and D2 receptor activation on activity states and electrophysiological properties of striatal neurons: studies combining in vivo intracellular recordings and reverse

- microdialysis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 22:294–304.
- West MJ. 2013. Getting started in stereology. *Cold Spring Harbor protocols*. 2013:287–297.
- West MJ, Slomianka L, Gundersen HJ. 1991. Unbiased stereological estimation of the total number of neurons in the subdivisions of the rat hippocampus using the optical fractionator. *The Anatomical record*. 231:482–497.
- Whishaw IQ, Hines DJ, Wallace DG. 2001. Dead reckoning (path integration) requires the hippocampal formation: evidence from spontaneous exploration and spatial learning tasks in light (allothetic) and dark (idiothetic) tests. *Behavioural brain research*. 127:49–69.
- Whishaw IQ, McKenna JE, Maaswinkel H. 1997. Hippocampal lesions and path integration. *Current opinion in neurobiology*. 7:228–234.
- White NM, McDonald RJ. 2002. Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiology of learning and memory*. 77:125–184.
- White WF, Nadler J V, Hamberger A, Cotman CW, Cummins JT. 1977. Glutamate as transmitter of hippocampal perforant path. *Nature*. 270:356–357.
- Wichterle H, Garcia-Verdugo JM, Herrera DG, Alvarez-Buylla A. 1999. Young neurons from medial ganglionic eminence disperse in adult and embryonic brain. *Nature neuroscience*. 2:461–466.
- Wichterle H, Turnbull DH, Nery S, Fishell G, Alvarez-Buylla A. 2001. In utero fate mapping reveals distinct migratory pathways and fates of neurons born in the mammalian basal forebrain. *Development (Cambridge, England)*. 128:3759–3771.
- Wiener SI. 1993. Spatial and behavioral correlates of striatal neurons in rats performing a self-initiated navigation task. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 13:3802–3817.
- Wiener SI, Berthoz A, Zugaro MB. 2002. Multisensory processing in the elaboration of place and head direction responses by limbic system neurons. *Cognitive Brain Research*. 14:75–90.
- Wierzynski CM, Lubenov E V, Gu M, Siapas AG. 2009. State-dependent spike-timing relationships between hippocampal and prefrontal circuits during sleep. *Neuron*. 61:587–596.
- Wilson CJ, Groves PM. 1980. Fine structure and synaptic connections of the common spiny neuron of the rat neostriatum: a study employing intracellular injection of horseradish peroxidase. *The Journal of comparative neurology*. 194:599–615.

- Wilson MA, McNaughton BL. 1993. Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science (New York, NY)*. 261:1055–1058.
- Wilson MA, McNaughton BL. 1994. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science (New York, NY)*. 265:676–679.
- Winocur G, Moscovitch M, Bontempi B. 2010. Memory formation and long-term retention in humans and animals: convergence towards a transformation account of hippocampal-neocortical interactions. *Neuropsychologia*. 48:2339–2356.
- Witte OW, Buchkremer-Ratzmann I, Schiene K, Neumann-Haefelin T, Hagemann G, Kraemer M, Zilles K, Freund HJ. 1997. Lesion-induced network plasticity in remote brain areas. *Trends in neurosciences*. 20:348–349.
- Witter MP, Griffioen AW, Jorritsma-Byham B, Krijnen JL. 1988. Entorhinal projections to the hippocampal CA1 region in the rat: an underestimated pathway. *Neuroscience letters*. 85:193–198.
- Witter MP, Van Hoesen GW, Amaral DG. 1989. Topographical organization of the entorhinal projection to the dentate gyrus of the monkey. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 9:216–228.
- Wonders CP, Anderson SA. 2006. The origin and specification of cortical interneurons. *Nature reviews Neuroscience*. 7:687–696.
- Wonders CP, Taylor L, Welagen J, Mbata IC, Xiang JZ, Anderson SA. 2008. A spatial bias for the origins of interneuron subgroups within the medial ganglionic eminence. *Developmental biology*. 314:127–136.
- Wu Y, Parent A. 2000. Striatal interneurons expressing calretinin, parvalbumin or NADPH-diaphorase: A comparative study in the rat, monkey and human. *Brain Research*. 863:182–191.
- Wyss JM, Swanson LW, Cowan WM. 1980. The organization of the fimbria, dorsal fornix and ventral hippocampal commissure in the rat. *Anatomy and embryology*. 158:303–316.

-Y-

- Yin HH, Knowlton BJ. 2004. Contributions of striatal subregions to place and response learning. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, NY)*. 11:459–463.
- Yin HH, Knowlton BJ. 2006. The role of the basal ganglia in habit formation. *Nature reviews Neuroscience*. 7:464–476.

-Z-

- Zhang F, Wang L-P, Brauner M, Liewald JF, Kay K, Watzke N, Wood PG, Bamberg E, Nagel G, Gottschalk A, Deisseroth K. 2007. Multimodal fast optical interrogation of neural circuitry. *Nature*. 446:633–639.
- Zhang J, Zhang D, McQuade JS, Behbehani M, Tsien JZ, Xu M. 2002. c-fos regulates neuronal excitability and survival. *Nature genetics*. 30:416–420.
- Zhao Y, Marín O, Hermesz E, Powell A, Flames N, Palkovits M, Rubenstein JLR, Westphal H. 2003. The LIM-homeobox gene Lhx8 is required for the development of many cholinergic neurons in the mouse forebrain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 100:9005–9010.
- Zhou C-J, Zhao C, Pleasure SJ. 2004. Wnt signaling mutants have decreased dentate granule cell production and radial glial scaffolding abnormalities. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 24:121–126.
- Zugaro MB, Arleo A, Berthoz A, Wiener SI. 2003. Rapid spatial reorientation and head direction cells. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 23:3478–3482.

Annexes

Dans les annexes figurent, les résultats de master 2, les protocoles utilisés pour la fabrication des solutions et les protocoles d'immunomarquages et des colorations.

Résultats de Master 2

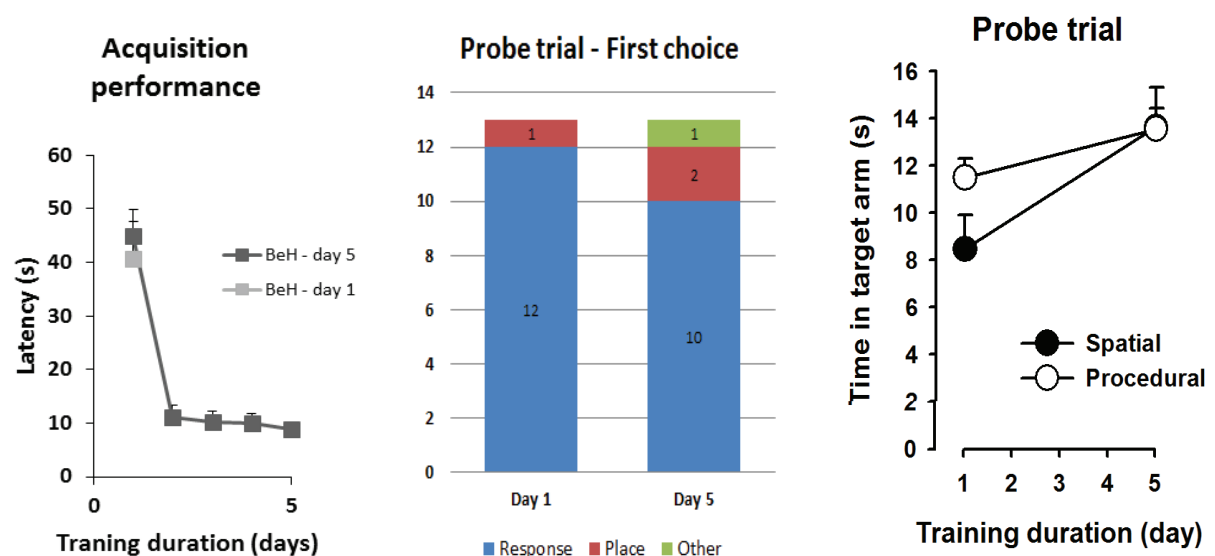


Figure 72. Résultats comportementaux de master 2. (Gauche) Ving-six rats ont été entraînés dans le Double-H selon les mêmes conditions que le groupe Choice de la thèse, durant 1 ou 4 jours. Lors du test de rétention effectué 24h après le dernier entraînement, les rats étaient relâchés du bras SO. Les variables mesurées étaient, le premier bras visité et le temps passé dans chacun de ces bras. (Milieu) On qualifiait les rats de « response learners » (bleu) si le premier bras visité était le bras N, de « place learners » (rouge) s'il s'agissait du bras NE et on parlait de « Other » (vert) lorsque les rats visitaient tout autre bras en première intention. La figure de droite illustre le temps d'exploration passé dans le bras N (procedural) ou NE (spatial).

Ces expériences étaient couplées à des analyses moléculaires (western blots essentiellement) dans le but de mesurer la variation de l'acétylation des histones H2B et H3, potentiellement induite par l'entraînement, dans le striatum et dans l'hippocampe dorsal des rats. Trois conditions expérimentales étaient utilisées: un premier groupe entraîné dans le Double-H (nommés rats BeH pour « behavioral »), des contrôles qui ne faisaient que nager dans le dispositif (yoked) et dont le temps de nage était calculé d'après celui des BeH, et des rats contrôles cage (HomeCage) restreints à leur cage durant toute la durée du comportement. Les résultats sont présentés ci-dessous :

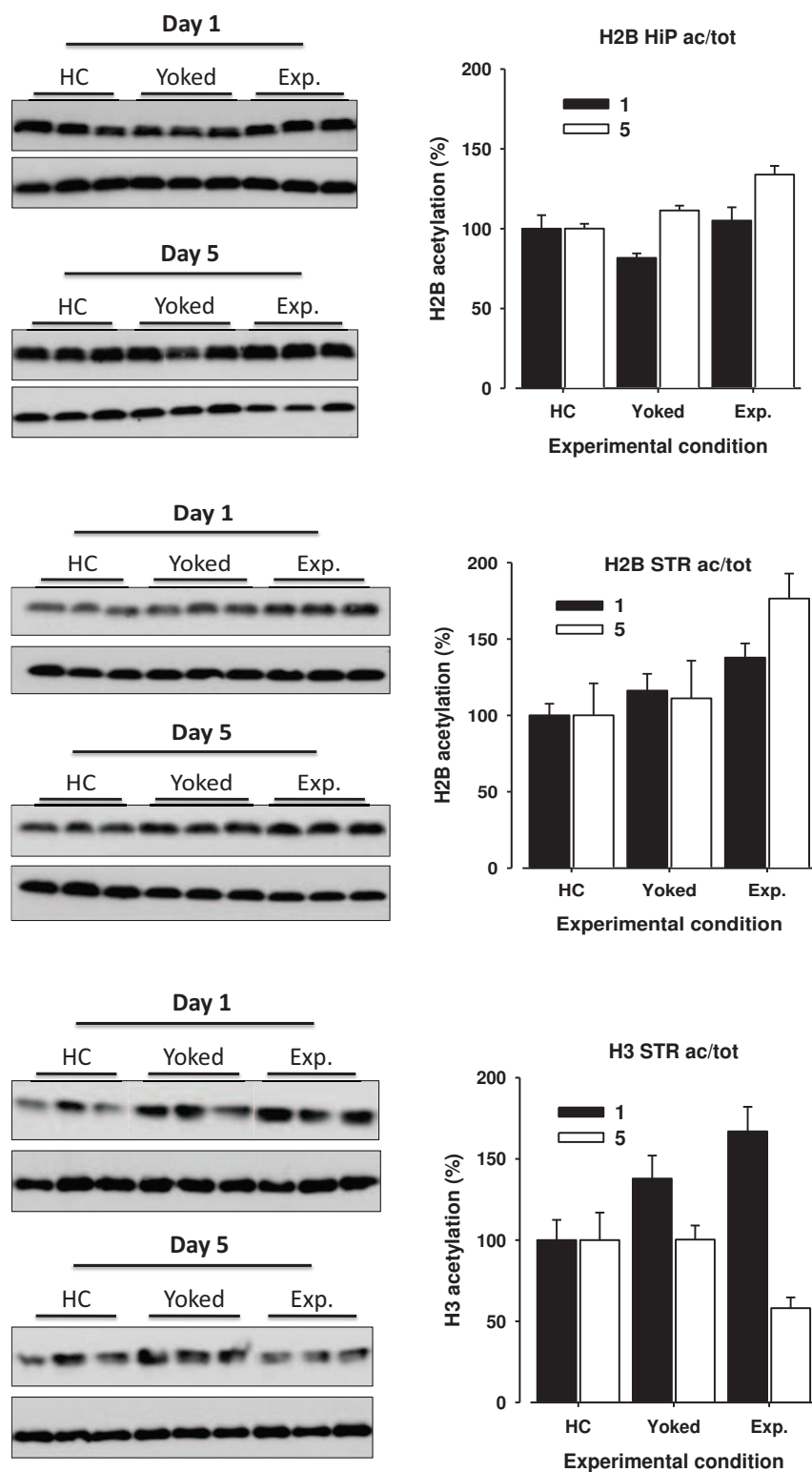


Figure 73. Analyse du taux d'acétylation des histones H2B et H3 dans le striatum et l'hippocampe dorsal.

Protocole de montage des lames Clearify-Diamount (ex: après montage des coupes d'immunologie révélées à la DAB)

- ◆ Rincer rapidement dans de l'eau ultra pure (10'')
- ◆ Déshydrater dans un bain d'éthanol à 70° : 1'
- ◆ Déshydrater dans 2 bains d'éthanol à 95° : 1'
- ◆ Déshydrater dans 2 bains d'éthanol à 100° : 1'
- ◆ 5' dans CLEARIFY x 2, puis montage avec DIAMOUNT

Bien attendre les 5 minutes dans le clearify, puis laisser égoutter quelques secondes les lames avant de les recouvrir avec la lamelle. Ensuite laisser plusieurs jours les lames montées horizontalement pour le séchage. (Diamount met un peu de temps à sécher mais à l'avantage d'être peu toxique).

Préparation de solutions :

PBS

	500ml	1litre	2litres	4l.
<u>Nacl</u>	4,5g	9g	18g	36g
Na ₂ HPO ₄ , 12 H ₂ O	2,35g	4,7g	9,4g	18.8g
NaH ₂ PO ₄ (<u>anhydre</u>)	0,170g	0,340	0,68	1.36g
<u>Ou</u> NaH ₂ PO ₄ , H ₂ O	0,196g	0.391	0.78	1.56g

PBS Merthiolate

Même recette mais rajouter au PBS du

Merthiolate (pas obligatoire, nécessaire pour les coupes qui seront susceptibles de rester plusieurs jours dans cette solution)
100mg/500ml

PBS Triton OU DILUANT

Même recette mais rajouter au PBS du TRITON X100

Pour 500ml de PBS : 2,5ml

Pour 1 litre de PBS : 5ml

<u>CRYOPROTECTANT</u>	800ml	1600ml
NaH ₂ PO ₄ (1 H ₂ O)	1.256gr	2.51gr
Na ₂ HPO ₄ (12 H ₂ O)	4.36gr	8.72gr
H ₂ O ultra-pure	320ml	640ml
Ethyleneglycol	240ml	480ml
Glycérol	240ml	480ml

Tampon TRIS pour immuno

Tris 0.6g (trizma base)

Pour 100 ml d'eau ultra-pure

Ajuster le ph à 7.6 avec de l'HCL

Préparation de lames gélatinées

1-Nettoyage des lames

Mélange Alcool-acide : 288ml HCL concentré
 712 ml H2O déminéralisée
 1000 ml Ethanol 95%

Bain:	alcool –acide	2mn
	Ethanol 95%	2mn
	Eau déminéralisée	2mn

2-GELATINISATION

GELATINE : 100 ml eau déminéralisée chauffée à 55 °C

0.1 g de Chromium K Sulfate

0.8g de gélatine ajoutée en pluie dans l'eau chaude

Agiter pendant 45 minutes environ

Plonger les paniers de lames dans la gélatine chaude en agitant pendant 10 secondes.

Laisser égoutter

Changer tous les bacs après passage de 100 lames

Mettre à l'étuve à 37°C pendant la journée.....

TECHNIQUE DE COLORATION AU CRESYL VIOLET

PRINCIPE DE LA TECHNIQUE : composé basique qui va colorer les composés acides de la cellule c'est à dire les noyaux et les arn messagers.

Permet de visualiser l'étendue des lésions, l'organisation du tissu, passage de la canule(aspect qualitatif)

1. PREPARATION DES SOLUTIONS

- CRESYL
- 5 g Crésyl violet acétate ref.sigma C1791
- 600ml
- 60 ml acétate de sodium 1 M (8.16 g dans 60 ml eau dist.)
- 340 ml acide acétique 1 M (20,4 ml acide acétique concentré dans 340 ml eau)

AGITER 12 HEURES MINIMUM, puis filtrer. Cette solution se conserve plusieurs mois.

REFILTRE de temps en temps.....

-
- MELANGE ALCOOL ACIDE
- 10ml Acide acétique concentré dans 200ml éthanol à 95%

2.REVELATION

- ◆ CHAUFFER LE CRESYL à 55°C dans le bain-marie
- ◆ 3 bains d'eau dist. 2 à 3'
- ◆ 9 mn dans crésyl à 55°C (agiter de temps en temps.....)
- ◆ 3 bains d'eau dist. de 3'
- ◆ 2' dans Ethanol à 70 %
- ◆ 2' dans Ethanol à 95 %
- ◆ 20 secondes dans mélange décolorant alcool/acide
- ◆ 4' dans Ethanol à 95 %
- ◆ 4' dans Ethanol à 100%
- ◆ 4' dans Ethanol à 100 %
- ◆ 5' dans XYLENE(en remplacement du LMR)
- ◆ Montage des lames avec EUKITT

On utilise du Xylène, en remplacement du LMR classé CMR, mais le xylène reste très toxique donc port de gants et travail sous hotte

COLORATION AU CRESYL VIOLET (pour coupes de 10 μ)

- ◆ 1 bain d'eau dist.de 2'
- ◆ 16' dans crésyl à 55°C
- ◆ 3 bains d'eau dist. de 1'
- ◆ 30'' dans ethanol à 70°
- ◆ 30'' dans éthanol à 95°
- ◆ 3 passages dans un mélange d'alcool/acide
- ◆ 15'' dans éthanol à 95°
- ◆ 15'' dans éthanol à 100°
- ◆ 15 '' dans éthanol à 100°
- ◆ 5' dans XYLENE
- ◆ montage des lames et lamelles avec EUKITT

MISE A MORT

FIXATEUR- FORMOL

1. SOLUTION MERE

Faire solution à 8%

- 80 g paraformaldéhyde dans 1 litre d'eau distillée
- Chauffer à 70°C environ
- Eclaircir à la soude NaOH (environ 10 gouttes)
- Rajouter 1 litre de tampon phosphate 200nM

Le formol utilisé est à 4% tamponnée pour l'immuno il est conseillé d'utiliser du formol à 2% en perfusion

Pour une longue conservation des cerveaux utiliser du formol à 1.6% final tamponnée

2. Tampon PHOSPHATE 200nM

- 58 g de di-sodium hydrogénephosphate, 12H₂O (phosphate di-sodique) OU 28,8 g di-sodium hydrogénephosphate, 2 H₂O (phosphate di-sodique)
- 5,28 g de monosodique di-hydrogene phosphate (phosphate mono-sodique)
- DANS UN LITRE D'EAU VOLUME FINAL

3. SUCROSE

- 400 g de D+saccharose dans environ 500 ml d'eau distillée
- Compléter à 1000 ml d'eau distillée
- Rajouter 1000 ml de tampon phosphate 200 mM

Ne se conserve pas plus de 3 jours.

Julien GASSER

Dialogue fonctionnel entre l'hippocampe dorsal et le striatum dorsal dans la mise en place d'un comportement routinier chez le Rat

La navigation spatiale est une fonction clé de l'évolution. Chez l'Humain, comme chez le Rat, elle repose sur l'interaction dynamique entre au moins deux structures cérébrales : l'hippocampe et le striatum. Chacune de ces structures prend en charge un mode de navigation qui lui est propre, et qui dépend du degré de connaissance de l'environnement spatial et de la monotonie de la tâche. A l'heure actuelle, on ne comprend pas bien comment ces deux structures interagissent lors de l'apprentissage et du rappel d'une information spatiale. L'objectif de cette thèse a été de mieux caractériser ce dialogue hippocampo-striatal lors de l'instauration d'une routine. A travers des inactivations temporaires de ces deux structures, couplées à un entraînement progressif dans un test comportemental innovant, j'ai pu montrer une interdépendance de l'hippocampe et du striatum dans l'élaboration d'une stratégie de navigation pertinente lors du rappel après 6 jours d'entraînement. Cette relation évolue après de longs délais d'entraînement puisqu'à 15 jours, l'hippocampe ne semble plus dépendre de l'intégrité du striatum dorsal pour fournir une stratégie allocentrée. A l'inverse, l'inactivation de l'hippocampe dorsal à ces délais empêche encore le rappel d'une stratégie égocentrée.

Spatial navigation is a key function of the evolution. In Human, as in Rat, it is based on a dynamic interaction between at least two brain structures: the hippocampus and the striatum. Each of these structures supports a navigation mode of its own, which depends on the level of knowledge of the space environment and the monotony of the task. Currently, we don't really understand how these two structures interact during leaning and retrieval of a spatial information. The aim of this thesis was to better characterize hippocampo-striatal dialogue during the implementation of a routine in the rat. Through temporary inactivation of these two structures, coupled to progressive period training in an innovative behavioral test, I was able to show the interdependence of these two structures in the development of a relevant navigation strategy during retrieval after 6 training days. This relationship evolves after long training delays since at 15 days, hippocampus does not seem to depend on the integrity of dorsal striatum anymore to provide an allocentric strategy. Conversely, inactivation of the dorsal hippocampus in these delays still prevents the retrieval of an egocentric strategy.