

N° d'ordre : 3412

THESE

PRESENTEE A

L'UNIVERSITÉ BORDEAUX I

ECOLE DOCTORALE : SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

PAR

Thibault MAVIEL

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE

DOCTEUR

SPECIALITE : NEUROSCIENCES ET NEUROPHARMACOLOGIE

EVOLUTION SPATIO-TEMPORELLE DES SUBSTRATS NEURONAUX SOUS-TENDANT LA GESTION TEMPORAIRE OU A LONG TERME DE LA MEMOIRE CHEZ LA SOURIS : IMPORTANCE DU DIALOGUE HIPPOCAMPO-CORTICAL

Soutenu le 17 Juillet 2007

Après avis de : **Mme. P. GISQUET-VERRIER** (D.R., Université Paris-Sud)
M. R. GARCIA (Pr., Université Nice-Sophia Antipolis)

Devant la commission d'examen formée de :

M. R. JAFFARD, Pr., Université Bordeaux I
Mme. P. GISQUET-VERRIER, D.R., Université Paris-Sud
M. R. GARCIA, Pr., Université Nice-Sophia Antipolis
M. D. GALEY, Pr., Université Bordeaux I
Mme. C. RAMPON, C.R., Université Toulouse III
M. P. ROULLET, M.D.C., Université Toulouse III
M. T.P. DURKIN, C.R., Université Bordeaux I
M. B. BONTEMPI, C.R., Université Bordeaux I

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Examineur
Examineur

AVANT-PROPOS

A mon fils, Roman

Les travaux présentés dans ce mémoire ont été réalisés au sein du Centre de Neurosciences Cognitives et Intégratives de l'Université de Bordeaux I (UMR, CNRS 5228).

Je voudrais saluer en premier lieu le Pr. Robert Jaffard qui m'a fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Aux détours d'études scientifiques, ce sont des rencontres rares et précieuses qui créent des vocations. Mon intérêt pour les Neurosciences Cognitives, je le dois en grande partie au Pr. Robert Jaffard dont l'enseignement ne se résume pas à un amoncellement de données ; c'est avant tout une histoire, une quête de la vérité, un chemin initiatique des mystères et de la complexité du cerveau qui vous invite à explorer ce monde. Son approche conceptuelle et son niveau de réflexion dans le domaine des Neurosciences Cognitives ont été pour moi une source d'inspiration constante. Si je devais exprimer un seul regret au cours de ces années de thèses, c'est de ne pas avoir pu travailler de temps en temps à ses côtés. Qu'il trouve dans ces mots l'expression de ma sincère admiration.

Je souhaiterai également remercier le Dr. Georges Di Scala, directeur du CNIC, qui a fait preuve à mon égard d'une patience démesurée pour me permettre de mener à terme la rédaction de ce manuscrit.

Je tenais à exprimer mes sincères remerciements au Dr. Pascale Gisquet-Verrier et au Pr. René Garcia qui ont accepté d'être les rapporteurs de cette thèse ainsi qu'au Pr. Daniel Galey et aux Dr. Claire Rampon et Pascal Rouillet. Tous ont eu le « pénible » devoir de lire cette thèse et je tenais à les remercier conjointement pour leurs remarques pertinentes qui m'ont permis d'améliorer la qualité de ce travail.

Je voudrais remercier très vivement le Dr. Thomas Patrick Durkin qui a accueilli le petit poussin perdu que j'étais à mon arrivée au laboratoire. Ses qualités scientifiques et pédagogiques mais aussi nos « joutes » conceptuelles, bien souvent âpres, ont contribué à conforter mon intérêt pour les neurosciences cognitives. La patience, la disponibilité mais aussi la compréhension qu'il a manifestée à mon égard m'ont conforté dans l'idée que les gens les plus intéressants sont ceux qui savent associer gentillesse et intelligence.

Le déroulement d'une thèse façonne progressivement la façon de penser et de travailler d'un étudiant. Ma vision de la recherche dans le domaine des Neurosciences Cognitives, je la dois en tout premier lieu à Bruno Bontempi. Il fut pour moi un « mentor » rigoureux, pragmatique et brillant avec lequel j'ai toujours pris un immense plaisir à travailler. Nos longues discussions scientifiques nocturnes ont également été une source indéniable d'émulation. Bruno m'a également permis, conjointement avec Frédérique Menzaghi que je salue, d'appréhender le milieu de l'entreprise lors de mon séjour d'une année en Californie à Arena Pharmaceuticals. Bruno a parfois dit que j'étais aussi « fou » que lui, il reste à mes yeux un des meilleurs et des plus fous chercheurs que je connaisse. Vois dans ces quelques lignes, Bruno, l'expression de ma sincère admiration et de ma profonde gratitude. Je remercie dans le même temps son épouse, Anne, dont la jovialité et l'humour ont notamment contribué à rendre certains moments bien plus agréables qui ne l'auraient été.

Un grand merci à l'ensemble des chercheurs et enseignants-chercheurs du laboratoire qui ont eu le courage de me supporter tout au long de ces années mais qui ont toujours été à mon écoute. Je pense notamment aux Dr. Nicole Mons, Yoon Cho et Xavier Noguès dont les compétences, la disponibilité et les conseils ont été une aide des plus précieuses.

Je tenais à remercier également toutes ces personnes qui ont eu, un jour ou l'autre, à faire face à ma douce crétinerie et qui m'ont aidé dans de nombreux domaines, notamment Laurence Decorte, Claudie Martinet, Marie-Laure Rousseau, Dominique Panzeri, Madame Roy, Thierry Lafont et Eric Basier ; je remercie très sincèrement chacun d'entre vous pour votre aide et parfois pour votre immense patience à mon égard.

Un grand merci à l'ensemble des étudiants du CNIC avec qui j'ai pu partager de nombreux et très agréables moments. Je saluerai tout particulièrement le Dr. Cyril Herry qui fut au début de ma thèse un « compagnon d'armes » des plus sympathiques ainsi que Stéphanie Alaux dont le sourire, la gentillesse et la disponibilité furent un réconfort de chaque instant.

Je remercie également mes parents, mon petit frère et ma BM qui ont largement bénéficié de mes absences mais qui m'ont toujours soutenu et encouragé.

Enfin, cette thèse n'aurait pu voir le jour sans le concours précieux et indéfectible de mon épouse, Christelle. A chaque instant, jours et nuits, dans les moments de peine ou de joie, de doute ou de travail intense, tu as toujours été à mes côtés et bien souvent tu m'as soutenue à bout de bras. Sois assurée par ces mots de mon éternelle reconnaissance.

RESUME

La théorie standard de la consolidation mnésique postule que la formation et le stockage à long terme des informations impliquent le recrutement temporaire d'un réseau hippocampo-cortical jusqu'à ce que certaines régions corticales, dont l'identité demeure incertaine, deviennent progressivement capables à elles seules de sous-tendre le rappel des informations anciennes. En revanche, de telles réorganisations fonctionnelles ne semblent pas nécessaires à des informations stockées et gérées de manière temporaire. Afin d'éprouver ces hypothèses, nous avons développé à l'aide d'un nouveau dispositif expérimental, le labyrinthe à cinq bras, des épreuves de mémoire de travail (stockage temporaire) et de référence (stockage à long terme) visuo-spatiales chez la souris C57BL/6 basées sur le paradigme de reconnaissance différée.

La première partie de cette thèse a été consacrée à la validation du dispositif expérimental et au développement des épreuves de mémoire de travail. Ces études nous ont permis d'appréhender les processus psychologiques régissant la gestion temporaire d'un ou de multiples items informatifs (interférences, forces et ordre temporel des traces mnésiques) ainsi que les capacités de rétention de ce type de mémoire. Afin de déterminer les mécanismes neurobiologiques sous-tendant la mémoire de travail, nous nous sommes particulièrement intéressés au rôle du système cholinergique central. Par une approche pharmacologique via des injections intrapéritonéales d'un antagoniste muscarinique (la scopolamine), d'un antagoniste nicotinique (la mécamylamine) ou de leur combinaison avant les phases d'encodage et de rappel ou lors de l'intervalle de rétention, nous avons pu appréhender le rôle fonctionnel différentiel des récepteurs muscariniques et nicotiniques centraux au cours de ces épreuves. Nos données suggèrent que l'amnésie induite par la scopolamine pourrait être la conséquence d'une sur-activation des récepteurs nicotiniques et que ceux-ci sont particulièrement impliqués dans les processus attentionnels permettant l'accès aux traces mnésiques en mémoire de travail.

La deuxième partie de la thèse a été dédiée à l'étude de l'évolution spatio-temporelle des réseaux neuronaux sous-tendant la mémoire de travail et la mémoire de référence. Nous avons, dans ce but, utilisé une approche par imagerie cellulaire fonctionnelle au cours de laquelle les animaux ont été soumis à un essai de rétention 1 jour ou 1 mois après la fin de l'acquisition initiale de leurs épreuves respectives. En combinant l'étude du niveau d'expression des facteurs de transcription Fos et Zif268 consécutivement au rappel des informations avec des inactivations réversibles région-spécifiques, nous avons pu identifier les cortex préfrontal médian, pariétal postérieur et rétrosplénial comme des structures cruciales dans le stockage et le rappel des informations anciennes en mémoire de référence. Nous avons par ailleurs mis en évidence que le stockage à long terme des informations s'accompagne de changements structurels progressifs au sein de régions corticales spécifiques comme la formation de nouvelles synapses (synaptogénèse) ou la réorganisation de l'activité neuronale au sein des différentes couches corticales. Enfin, ce recrutement cortical s'est accompagné d'un désengagement progressif de la formation hippocampique, témoignant du rôle transitoire de cette région dans le processus de consolidation mnésique. Pris dans leur ensemble, ces données sont en accord avec les postulats de la théorie standard de la consolidation mnésique selon lesquels les substrats neuronaux sous-tendant les traces mnésiques ne sont pas définitivement configurés à l'issue de l'acquisition initiale mais sont soumis à un processus graduel de réorganisation permettant le stockage à long terme.

Lors des épreuves de mémoire de travail, le résultat des études d'imagerie fonctionnelle a révélé une implication permanente de l'hippocampe dorsal et du cortex préfrontal médian sous-tendant la gestion temporaire des informations. En revanche, le désengagement progressif de l'hippocampe ventral et du cortex cingulaire postérieur, également observé en mémoire de référence, pourrait refléter un processus de consolidation des éléments invariants de l'épreuve, et notamment de la règle opératoire de reconnaissance différée commune aux deux types de mémoire étudiés.

Outre l'importance d'un dialogue hippocampo-cortical au cours des processus de consolidation mnésique et de gestion temporaire de l'information, une interaction entre ces deux ensembles structurels apparaît également cruciale lors du rappel des informations anciennes. En fonction de la concordance ou de la non-concordance des informations perçues par rapport à des informations déjà stockées en mémoire, l'hippocampe et le cortex préfrontal pourraient être à l'origine d'une facilitation ou d'une inhibition de leur fonctionnement réciproque, permettant ainsi le rappel ou la réactualisation des représentations mnésiques anciennes. La dynamique du dialogue hippocampo-cortical apparaît donc comme un facteur essentiel dans la gestion de différents types de mémoire (travail vs. référence) ou d'opérations mnésiques (stockage à long terme vs rappel des informations).

Mots clés : Mémoires de travail et de référence, consolidation mnésique, réseaux hippocampo-corticaux, système cholinergique, imagerie cellulaire fonctionnelle, réorganisations anatomo-fonctionnelles, synaptogénèse.

Sommaire

Chapitre I : Introduction générale

I. LA DIMENSION PSYCHOLOGIQUE DE LA MEMOIRE	1
1. La mémoire, un processus unitaire ou polymorphe ?.....	1
2. Qu'est ce qu'un système de mémoire ?.....	2
3. La mémorisation : un processus conscient ou inconscient ?.....	3
4. Mémoires déclaratives et mémoires non déclaratives	3
5. Distinction entre mémoire déclarative épisodique et sémantique	7
6. Taxonomie des types de mémoire	7
 II. LA DIMENSION TEMPORELLE DE LA MEMOIRE.....	 8
1. Mémoire à court terme et mémoire à long terme	9
2. La mémoire et l'oubli	11
3. Le concept de consolidation mnésique	12
4. Consolidation cellulaire et consolidation systémique	14
5. Substrats neuroanatomiques sous-tendant le processus de consolidation systémique	15
5.1. Données lésionnelles et le phénomène d'amnésie rétrograde	15
5.2. Les données d'imagerie fonctionnelle	18
5.3. L'expérimentation animale	19
6. Interactions hippocampo-corticales au cours du processus de consolidation mnésique.....	21
6.1. La théorie standard de la consolidation mnésique	21
6.2. Les théories alternatives	22
 III. MECANISMES NEUROBIOLOGIQUES SOUS-TENDANT LA CONSOLIDATION MNESIQUE ET LE STOCKAGE A LONG TERME DE LA MEMOIRE.....	 23
1. Les phénomènes de potentialisation et de dépression à long terme	24
2. Mécanismes moléculaires de la plasticité synaptique	26
3. Réactivation hippocampo-corticale et consolidation mnésique	29
4. Les gènes précoces et leurs fonctions	31
4.1. Expression de <i>c-fos</i> et <i>zif268</i> comme marqueurs de l'activité neuronale	32
4.2. Voies de signalisation impliquées dans le contrôle de l'expression de <i>c fos</i> et <i>zif268</i> ..	33
4.3. Plasticité synaptique, <i>c-fos</i> et <i>zif268</i>	34
4.4. Les niveaux d'expression basale des gènes <i>c-fos</i> et <i>zif268</i>	35
4.5. Stimulations non-mnésiques induisant l'expression de <i>c-fos</i> et <i>zif268</i>	36
4.6. Implication fonctionnelle de <i>c-fos</i> et <i>zif268</i> dans les processus cognitifs	37

a. Les études corrélatives	37
b. Les études invasives	37
IV. LA MEMOIRE DE TRAVAIL OU LA GESTION TEMPORAIRE DE L'INFORMATION.....	38
1. La mémoire de travail	38
1.1. Définition de la mémoire de travail	38
1.2. Mémoires hippocampe-dépendantes vs. hippocampe-indépendantes	39
1.3. Mémoire déclarative humaine et représentations relationnelles chez l'animal	39
2. Les procédures d'évaluation de la mémoire de travail chez les rongeurs	40
V. RESEAUX NEURONAUX SOUS-TENDANT LA MEMOIRE DE TRAVAIL.....	41
1. Le cortex préfrontal	42
2. La formation hippocampique	43
3. Autres structures	44
VI. LE SYSTEME CHOLINERGIQUE CENTRAL.....	45
1. Données anatomiques	46
1.1. Les différents sous-groupes de neurones cholinergiques centraux	46
1.2. Efférences et afférences des sous-groupes de neurones cholinergiques centraux	47
a. Les sous-groupes Ch1 (SM) et Ch2 (vBDB)	48
b. Le sous-groupe Ch3 (hBDB)	50
c. Le sous-groupe Ch4 (nBM)	50
2. Les récepteurs cholinergiques centraux	51
2.1. Les récepteurs cholinergiques nicotiniques	51
a. Structure	51
b. Distribution anatomique et localisation sub-cellulaire	53
2.2. Les récepteurs cholinergiques muscariniques	53
a. Structure	53
b. Distribution anatomique et localisation sub-cellulaire	54
3. L'hypothèse cholinergique dans les dysfonctionnements cognitifs	55
3.1. La maladie d'Alzheimer	55
3.2. Le vieillissement normal	56
3.3. Les études invasives	58
a. Les études lésionnelles	58
b. Les études pharmacologiques	60

VII. OBJECTIFS DES TRAVAUX DE THESE	61
--	-----------

Chapitre II : Matériels et méthodes

I. DISPOSITIF EXPERIMENTAL : LE LABYRINTHE A 5 BRAS	65
--	-----------

II. SUJETS EXPERIMENTAUX ET CONDITIONS D'ELEVAGE.....	66
--	-----------

III. EPREUVES COMPORTEMENTALES.....	66
--	-----------

1. Phase de manipulation/privation alimentaire	66
--	----

2. Habituation au dispositif expérimental	67
---	----

3. Epreuve de discrimination spatiale	68
---	----

4. Epreuves de rétention à court et à long terme après l'acquisition initiale	69
---	----

4.1. Les sujets expérimentaux	69
-------------------------------------	----

4.2. Les sujets témoins	70
-------------------------------	----

IV. PROCEDURES PHARMACOLOGIQUES.....	70
---	-----------

V. HISTOLOGIE.....	72
---------------------------	-----------

1. Perfusion, prélèvement des cerveaux et préparation des coupes sériées	72
--	----

2. Protocole immunohistochimique du marquage des protéines d'intérêt	72
--	----

2.1. Les protéines Fos et Zif268	72
--	----

2.2. La protéine GAP-43	74
-------------------------------	----

2.3. Quantification du marquage immunohistochimique	74
---	----

V. INJECTIONS INTRACEREBRALES.....	74
---	-----------

1. Interventions chirurgicales	74
--------------------------------------	----

2. Coordonnées stéréotaxiques et sites d'injection	76
--	----

3. Drogue et véhicule	76
-----------------------------	----

3.1. La lidocaïne	76
-------------------------	----

3.2. Le liquide céphalorachidien artificiel (LCRa)	77
--	----

4. Procédure d'injection	77
--------------------------------	----

VI. ANALYSES STATISTIQUES.....	78
---------------------------------------	-----------

Chapitre III : Résultats expérimentaux

EXPERIENCE 1 : Mise au point d'un dispositif et d'un protocole expérimental permettant d'améliorer l'évaluation de la mémoire de travail chez la souris

Article 1 : A 5-arm maze enables parallel measures of sustained visuo-spatial attention and spatial working memory in mice

I. CADRE THEORIQUE.....	79
II. PRINCIPAUX RESULTATS.....	79
III. CONCLUSIONS.....	81

EXPERIENCE 2 : Réévaluation des théories de la « force des traces mnésiques » et de la « discrimination temporelle » dans le traitement d'informations spatiales chez la souris

I. CADRE THEORIQUE	83
1. Les théories de la « force des traces mnésiques » et de la « discrimination temporelle »	83
2. Une stratégie expérimentale pour confronter les deux théories	84
3. Objectifs de l'étude	85
II. MATERIEL ET METHODES.....	85
1. Dispositif expérimental : le labyrinthe à 5 bras	85
2. Sujets expérimentaux et conditions d'élevage	85
3. Protocoles et groupes expérimentaux	86
3.1. Acquisition de la règle d'appariement retardé	86
3.2. Epreuve de compétition entre deux items présentés successivement	86
3.3. Configuration spatiale des paires d'items présentés	88
4. Analyses statistiques	89
III. RESULTATS.....	89
1. Effet du délai inter-item et du renforcement sur les réponses émises	89
1.1. Analyse des fréquences relatives des différents types de réponses	90
1.2. Analyse des latences en phase de présentation	91

2. Utilisation aléatoire des protocoles A^+B^+ / A^+B^-	92
2.1. Analyse des fréquences relatives des différents types de réponses	92
2.2. Analyse des latences en phase de présentation	94
3. Non-renforcement du premier bras présenté (A^-B^+)	94
3.1. Analyse des fréquences relatives des différents types de réponses	94
3.2. Analyse des latences en phase de présentation	95
IV. DISCUSSION.....	96
V. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	98
EXPERIENCE 3 : Implication fonctionnelle différentielle des récepteurs cholinergiques muscariniques et nicotiniques centraux dans la mémoire de travail spatiale chez la souris	
<i>Article 2 : Role of central cholinergic receptor sub-types in spatial working memory: a five-arm maze task in mice provides evidence for a functional role of nicotinic receptors in mediating trace access processes</i>	
I. CADRE THEORIQUE.....	101
II. PRINCIPAUX RESULTATS.....	101
1. Implication fonctionnelle différentielle des récepteurs cholinergiques muscariniques et nicotiniques centraux dans la mémoire de travail spatiale	101
2. Nature de l'amnésie induite par la scopolamine	102
3. Force des traces mnésiques et système cholinergique	103
III. CONCLUSIONS.....	103
EXPERIENCE 4 : Réorganisations néocorticales impliquées dans le stockage et le rappel des informations anciennes	
<i>Article 3 : Sites of Neocortical Reorganization critical for Remote Spatial Memory</i>	
I. CADRE THEORIQUE.....	105
II. PRINCIPAUX RESULTATS.....	106

1. Réorganisation des réseaux neuronaux hippocampiques et corticaux impliqués dans le stockage et le rappel des informations visuo-spatiales	106
2. Des régions corticales spécifiques nécessaires au rappel des informations anciennes	107
III. CONCLUSIONS.....	108
IV. DONNEES COMPORTEMENTALES SUPPLEMENTAIRES.....	109
1. Comparaison des performances en acquisition des groupes expérimentaux soumis aux injections intracérébrales	109
V. DONNEES IMMUNOHISTOCHIMIQUES SUPPLEMENTAIRES.....	109
1. Expression cérébrale régionale des protéines Fos et Zif268 lors du rappel d'une information récente (Jour 1) ou ancienne (Jour 30)	109
1.1. Au niveau de la formation hippocampique	110
1.2. Au niveau du thalamus antérieur	112
1.3. Au niveau de la région septale	112
1.4. Au niveau du noyau accumbens	113
 EXPERIENCE 5 : Comparaison des réseaux neuronaux sous-tendant la gestion temporaire ou permanente d'une information spatiale chez la souris	
I. CADRE THEORIQUE.....	115
II. MATERIELS ET METHODES.....	116
1. Groupes expérimentaux	116
1.1. Les sujets expérimentaux (R1, R33, W1, W33)	116
1.2. Les sujets témoins (TR1, TR33, TW1, TW33).....	117
1.3. Les sujets « sans règle » (SR1 et SR33) et leurs témoins (TSR1 et TSR33)	117
a. Les sujets « sans règle » (SR1 et SR33)	117
b. Les témoins « sans règle » (TSR1 et TSR33)	118
2. Détection de l'expression cérébrale régionale des protéines Fos et Zif268	118
III. RESULTATS EXPERIMENTAUX.....	118
1. Comparaison des performances pour les groupes R1, R33, W1 et W33	118

2. Expression cérébrale régionale de la protéine Fos lors du rappel d'une information en mémoire de référence ou de travail, 1 ou 33 jours après l'acquisition initiale	119
2.1. <i>Au niveau de la formation hippocampique</i>	120
2.2. <i>Au niveau des cortex périrhinal et entorhinaux</i>	121
2.3. <i>Au niveau cortical</i>	121
2.4. <i>Au niveau de la région septale</i>	122
2.5. <i>Au niveau du noyau accumbens</i>	123
2.6. <i>Au niveau du thalamus antérieur</i>	123
3. Expression cérébrale régionale de la protéine Fos lors de l'utilisation d'aucune règle (groupes SR et TSR)	124
IV. DISCUSSION.....	125
1. Dissociations fonctionnelles intra-hippocampiques dans la gestion de la mémoire spatiale.....	125
2. Réorganisation hippocampo-corticale à long terme en mémoire de référence	131
3. Rôle fonctionnel du recrutement à long terme du cortex préfrontal médian	133
 EXPERIENCE 6 : Dynamique du dialogue hippocampo-cortical lors du rappel des informations anciennes	
I. CADRE THEORIQUE.....	137
II. MATERIELS ET METHODES.....	138
1. Sujets expérimentaux, conditions d'élevage et dispositif expérimental	138
2. Protocoles et groupes expérimentaux	138
2.1. <i>Les sujets expérimentaux et témoins J90</i>	138
2.2. <i>Les sujets des groupes « Changement de bras cible » (ChgB30 et ChgB33)</i>	139
III. RESULTATS EXPERIMENTAUX.....	139
1. Analyse comportementale	139
1.1. <i>Comparaison des performances en acquisition et en rétention des groupes J1, J30 et J90</i>	139
1.2. <i>Comparaison des performances en acquisition et en rétention des groupes J30 et ChgB30</i>	140
1.3. <i>Comparaison des performances en acquisition et en rétention des groupes R33 et ChgB33</i>	142

2. Analyse immunohistochimique	143
2.1. Expression cérébrale régionale des protéines Fos et Zif268 au niveau de la formation hippocampique et du septum après inactivation transitoire du cortex préfrontal au jour 30	143
2.2. Expression cérébrale régionale des protéines Fos et Zif268 lors du changement du bras cible (groupe ChgB30)	144
2.3. Expression cérébrale régionale des protéines Fos et Zif268 lors du changement du bras cible (groupe ChgB33)	145
2.4. Expression cérébrale régionale des protéines Fos et Zif268 lors de la tentative de rappel d'une information très ancienne (Jour 90)	146
IV. DISCUSSION.....	147
1. Un contrôle inhibiteur du cortex préfrontal sur le fonctionnement hippocampique lors du rappel des informations anciennes	147
2. Le dialogue hippocampo-cortical lors de l'échec du rappel des informations	148
3. Modulation du dialogue hippocampo-cortical par le système dopaminergique	151
4. Dissociations région-spécifiques au sein de la formation hippocampique dans la détection des modifications de l'information spatiale	152
5. Conclusions.....	153
 Chapitre IV : Discussion générale et Perspectives 	
I. LE LABYRINTHE A 5 BRAS.....	155
II. SYSTEME CHOLINERGIQUE CENTRAL ET PROCESSUS MNESIQUES.....	157
1. L'effet « amnésiant » de la scopolamine en mémoire de travail	158
2. Quelle implication pour les mAChRs dans les processus cognitifs ?	160
3. Dissociations fonctionnelles au sein du système cholinergique central	161
4. Perspectives	162
III. UN DIALOGUE HIPPOCAMPO-CORTICAL IMPLIQUÉ DANS LA FORMATION ET LE STOCKAGE DE LA MÉMOIRE A LONG TERME.....	163
1. Un réseau hippocampo-cortical impliqué dans la formation de la mémoire à long terme	163
2. La mémoire spatiale et l'hippocampe	167
3. Le cortex périrhinal et la mémoire spatiale	170

IV. RECRUTEMENT CORTICAL LORS DU STOCKAGE ET DU RAPPEL	
DES INFORMATIONS A LONG TERME.....	171
1. Cortex préfrontal médian et rétrosplénial lors du rappel des informations à long terme	171
2. Dialogue thalamo-cortical au cours du processus de consolidation	172
V. LES DIFFERENTS ASPECTS DU DIALOGUE HIPPOCAMPO-CORTICAL	
AU COURS DU PROCESSUS DE CONSOLIDATION MNESIQUE.....	173
VI. DE NOUVEAUX SOUVENIRS DANS DE NOUVELLES SYNAPSES.....	177
1. Synaptogénèse, hippocampe et mémoire spatiale	177
2. Synaptogénèse et recrutement cortical à long terme	178
3. Une implication de la neurogénèse dans le processus de consolidation mnésique ?	181
VII. REORGANISATION LAMINAIRE DE L'ACTIVITE CORTICALE.....	182
VIII. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	184

Chapitre V : Références bibliographique & Abréviations

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	189
ABREVIATIONS.....	247

Introduction générale

La mémoire peut être définie comme une fonction biologique permettant à un sujet d'acquérir et de conserver certaines informations sensorielles perçues et de les restituer ultérieurement, éventuellement dans un contexte différent de celui de leur acquisition (Delacour, 1987). Elle permet de gérer de multiples problèmes du vivant liés à des changements environnementaux rapides, de prédire des événements ou des comportements, de reconnaître des individus ou des situations, d'évoluer dans des lieux familiers... La mémoire permet ainsi une modification consciente ou inconsciente des comportements que l'on peut attribuer à des expériences passées. Elle a donc en cela une valeur adaptative majeure.

Le processus de mémorisation comporte trois étapes fondamentales, chacune relevant des capacités fonctionnelles du système nerveux central. La première de ces étapes est la phase d'acquisition permettant la détection et l'encodage de stimuli informatifs pertinents. Elle relève de différentes modalités principalement sensorielles comme la vision, l'audition, le goût... Ces informations sont ensuite assemblées et transformées en une représentation mentale interne cohérente par le processus d'encodage. La conservation de ces informations au sein du système nerveux central correspond à la phase de stockage ou de rétention. La durée de cette phase est très variable, de la seconde à plusieurs décennies, et dépend du type et de l'impact émotionnel du matériel informatif. Enfin, la restitution différée de ces informations correspond à la phase de rappel, permettant ainsi l'expression d'un comportement modifié par une expérience antérieure.

I. LA DIMENSION PSYCHOLOGIQUE DE LA MEMOIRE

1. La mémoire, un processus unitaire ou polymorphe ?

Bien que la mémoire fut longtemps considérée comme une faculté monolithique sous-tendue par un système cérébral unique capable de gérer des informations aux caractéristiques très diverses, des décennies de recherches, notamment philosophiques et neuropsychologiques, ont amené progressivement à considérer la mémoire comme un processus polymorphe au sein duquel on pouvait, selon les auteurs, distinguer différents types (Schacter et Tulving, 1996 ; Squire, 2004). Ainsi, dès le début du XIX^{ème} siècle, Franz Joseph Gall considère que la variabilité des performances intra ou interindividuelles observées chez l'homme en fonction du matériel à mémoriser ne peut s'expliquer que par le caractère hétérogène de la mémoire¹. Si cette dernière est un processus monolithique, indivisible, les individus possédant une bonne mémoire pour les lieux géographiques devraient avoir également une bonne mémoire pour la musique, ce que l'observation psychologique réfute le plus souvent. Recourant à l'observation systématique de l'éventuelle altération des diverses capacités cognitives suite à des lésions cérébrales, l'étude de plusieurs cas cliniques démontrent que certaines capacités mnésiques sont sélectivement affectées après un traumatisme cérébral (Lewes, 1879 ; Ribot, 1882). Utilisant la même approche, Paul Broca (1861) et Carl Wernicke (1874) déterminent la localisation cérébrale précise de la

¹ Gall affecte également ce caractère hétérogène au substrat anatomique qu'est le cerveau, proposant la notion d'une localisation corticale spécifique pour chaque fonction cognitive¹ (voir également James, 1890).

fonction langagière. L'ensemble de ces observations neuropathologiques plaident ainsi en faveur d'une subdivision de la mémoire selon plusieurs types. Cependant, l'hétérogénéité des performances mnésiques intra ou interindividuelles pourrait s'expliquer par l'utilisation de capacités non-mnésiques particulières relatives aux capacités attentionnelles, ainsi que par des différences au niveau du savoir et de l'expérience propre à chaque individu (Fodor, 1983). De plus, Karl Lashley (1950) échoue dans sa tentative d'identifier des structures néocorticales précises impliquées dans le stockage de la mémoire².

Il apparaît donc important avant toute chose de décrire, selon leur nature et leurs caractéristiques spatio-temporelles, les opérations qui sous-tendent les différents types de mémoire ainsi que les mécanismes neuronaux impliqués. Relevant de différents niveaux d'analyse, plusieurs disciplines sont ainsi au cœur de l'étude systématique du fonctionnement des processus mnésiques. La première de ces disciplines, la psychologie cognitive, s'appuie sur une approche purement descriptive des phénomènes mnésiques visant à l'élaboration d'hypothèses et de théories sur les opérations psychologiques sous-tendant les manifestations comportementales. Cette approche est non-invasive, le cerveau est dans ce cas considéré comme une boîte noire pour laquelle l'intérêt n'est porté que sur ce qui y rentre ou en sort, et non sur ce qu'il se produit à l'intérieur. La neuropsychologie cognitive a elle un souci plus explicatif des phénomènes observés. Elle recourt en cela à une approche invasive, notamment au moyen d'études lésionnelles, dans le but d'associer certaines opérations psychologiques au fonctionnement de régions cérébrales précises. Elle fait également appel aux études d'imagerie fonctionnelle cérébrale en complément des études lésionnelles. Enfin, une discipline plus récente, la neurobiologie de l'apprentissage et de la mémoire, vise à analyser les processus mnésiques à des niveaux plus élémentaires, cellulaires ou moléculaires. L'approche peut être corrélative en comparant le comportement (via les performances mnésiques) et les modifications concomitantes de l'expression et/ou de l'activité de certains marqueurs neurobiologiques. Elle peut également être interventionniste en modifiant ou bloquant certains mécanismes cellulaires (études pharmacologiques, mutagenèse) et en analysant les conséquences comportementales. L'ensemble de ces disciplines relatives à l'étude des mécanismes de la mémoire a conduit, notamment à partir des années 1970-1980, à un relatif consensus sur l'existence de systèmes de mémoire distincts et spécialisés dans le traitement de types d'informations spécifiques, que ce soit chez l'homme ou l'animal.

2. Qu'est ce qu'un système de mémoire ?

De multiples critères permettent de différencier les différents systèmes de mémoire (Weiskrantz, 1991 ; Nadel, 1994) qui sont avant tout des entités psychologiques que l'on peut définir en fonction des lois, règles et principes selon lesquels ils opèrent. Ils se distinguent également selon les fonctions cognitives et comportementales ainsi que le type d'informations et connaissances qu'ils traitent. De telles

² A partir d'études lésionnelles chez le rat, Lashley édicte la loi d'action de masse selon laquelle l'ampleur des déficits mnésiques est corrélée avec l'étendue de la lésion corticale et non sa localisation. S'appuyant sur les travaux de Hebb (1949), Lashley (1950), présuppose que de multiples représentations de l'information se créent au sein de réseaux neuronaux uniformément repartis dans le cerveau et de ce fait, seraient réactivées par de multiples « entrées » réparties au sein de ces réseaux.

différences présupposent également que des entités structurales ou des réseaux neuronaux particuliers supportent chacun de ces systèmes.

L'identification et la classification systématique des différents types de mémoire, tant chez l'homme que dans le cadre de l'expérimentation animale, repose en grande majorité sur des dichotomies, c'est-à-dire sur l'observation que la lésion d'une structure cérébrale précise perturbe un type de mémoire, mais pas un autre. Cependant, certains de ces critères, appropriés chez l'homme, ne sont pas applicables à la cognition animale. Il est en effet très spéculatif de considérer chez l'animal l'existence de types de mémoire relevant de la conscience et sous-tendus par des aspects déclaratifs. Les dissociations proposées dans le cadre de la cognition animale se fondent sur d'autres critères, notamment neuroanatomiques, qui ont une dimension commune avec la cognition humaine et peuvent permettre une relative comparaison des différents types de mémoire entre plusieurs espèces.

3. La mémorisation : un processus conscient ou inconscient ?

La notion du caractère polymorphe de la mémoire découle au départ d'une approche plus intuitive et introspective qu'empirique. Le philosophe français Maine de Biran propose ainsi en 1804 une distinction entre une mémoire mécanique et une mémoire sensitive ainsi qu'une mémoire représentative, cette dernière permettant le rappel conscient d'idées ou d'événements. Dans le même état d'esprit, William James (1890) distingue la mémoire des habitudes, ces dernières étant des modifications du comportement pouvant être induites par l'expérience, de manière automatique et exprimées sans référence explicite au passé. L'acquisition de ces habitudes, notamment motrices et verbales, relèverait d'un processus principalement inconscient, comme le suggère également un autre philosophe français, Henri Bergson (1910). Pour ces deux auteurs, mémoire et habitudes sont dissociées bien que les informations respectives acquises dans le passé aient toutes les deux une influence sur le comportement dans le temps présent. De ces approches philosophiques émerge progressivement l'idée que les processus mnésiques peuvent faire l'objet soit d'un rappel conscient, soit d'un rappel inconscient avec dans ce dernier cas une adéquation entre mémoire inconsciente et mémoire motrice. Ceci se retrouve dans les écrits du philosophe Gilbert Ryle (1949) qui propose l'existence de deux types de connaissances : le « savoir comment » faisant référence aux aptitudes motrices et le « savoir que » qui se rapporte à la connaissance des événements et des faits. Cette notion sera approfondie quelques années plus tard par Jérôme Bruner (1969) qui considère le « savoir comment » comme une mémoire sans enregistrement conscient pour laquelle l'expérience modifie directement le comportement, et donc les substrats neuroanatomiques associés. Toujours selon Bruner, la mémoire avec enregistrement correspond au « savoir que » ou à la connaissance des événements de la vie de tous les jours.

4. Mémoires déclaratives et mémoires non déclaratives

Le concept de l'existence de différents types de mémoire ne reçoit en réalité une expertise empirique exhaustive qu'à partir de la deuxième moitié du XX^{ème} siècle. Ces études se sont focalisées,

dans un premier temps, sur l'étude des performances mnésiques de sujets humains atteints d'une lésion cérébrale au niveau du lobe temporal médian. Cet ensemble structurel se retrouve en partie chez les rongeurs sous le terme de formation hippocampique et correspond dans ce cas à l'hippocampe, aux régions subculaires ainsi qu'aux cortex entorhinaux et périrhinal (Figure 1).

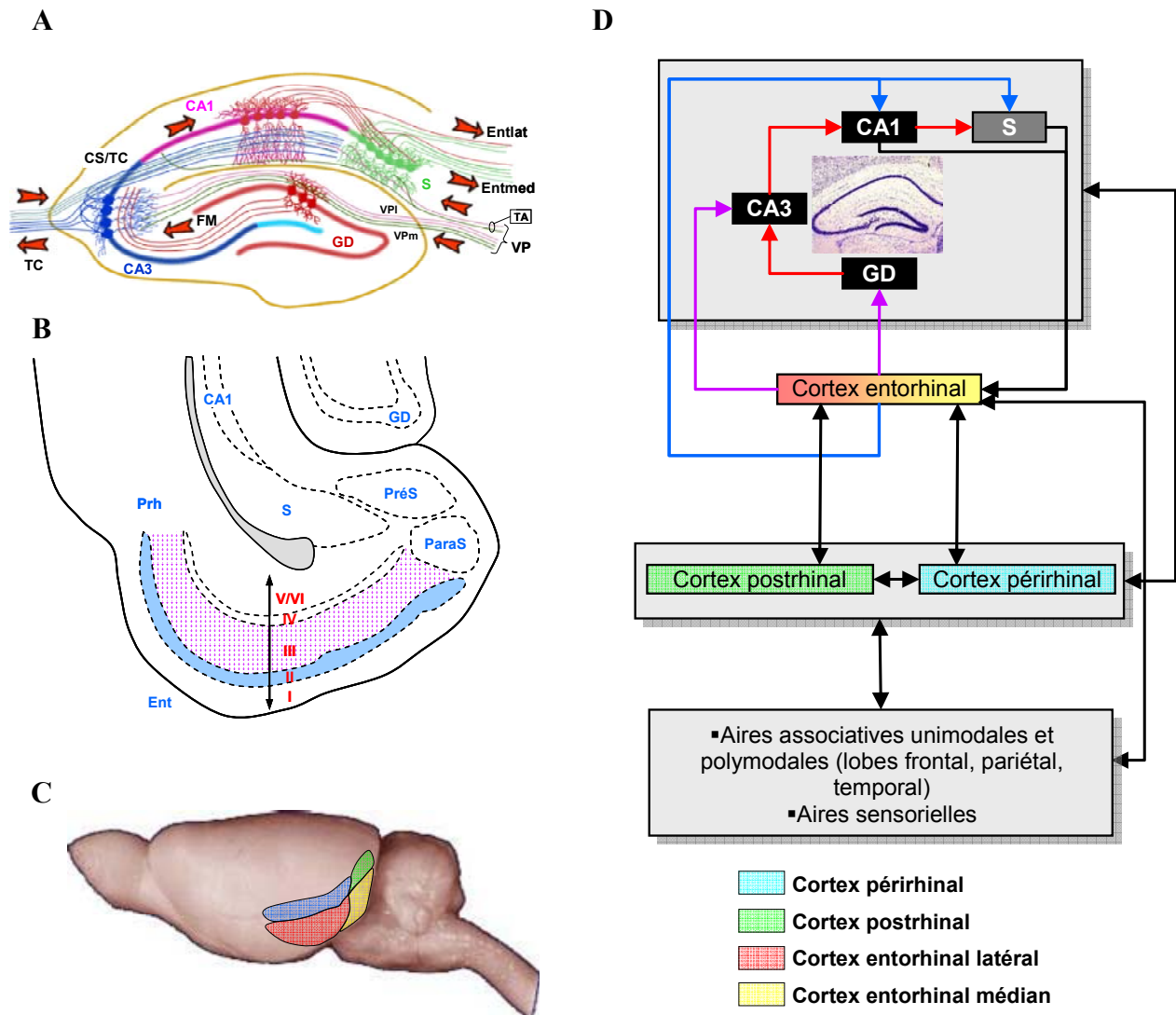


Figure 1: Représentation schématique chez les rongeurs des différentes structures composant la formation hippocampique et des cortex adjacents. (A) Connectivité intra-hippocampique : La principale voie d'entrée de l'hippocampe est la voie perforante (VP ; partie médiane : VPM et partie latérale : VPI) dont les neurones se situent au niveau du cortex entorhinal et dont les projections contactent les neurones de la région CA3 et du gyrus denté (GD). Les neurones de CA3 reçoivent également des afférences du GD via les fibres moussues (FM) et envoient des axones vers les cellules pyramidales de la région CA1 ipsilatérale via les collatérales de Schaffer (CS) ou contra-latérale via la voie trans-commissurale (TC). Les neurones de CA1 contactent des neurones du subiculum (S), ces deux ensembles neuronaux pouvant recevoir des inputs directs du cortex entorhinal via la voie perforante (aussi appelée dans ce cas voie temporo-amonique, TA). Les projections issues des neurones de CA1 et S vers le cortex entorhinal constituent la principale voie de sortie de l'hippocampe. **(B)** Les différentes couches du cortex entorhinal. **(C)** Vue latérale du cerveau de souris montrant les différents cortex appartenant à la formation hippocampique. Chez les rongeurs, le cortex parahippocampique correspond au cortex postrhinal. **(D)** : Connectivité de la formation hippocampique et des cortex adjacents (d'après Lavenex et Amaral, 2000).

L'atteinte de cet ensemble structurel engendre, entre autre, une amnésie antérograde sévère pour certains types d'informations, c'est-à-dire une incapacité à former de nouveaux souvenirs bien que l'on n'observe aucune atteinte des capacités intellectuelles (Scoville et Milner, 1957 ; Penfield et Milner, 1958, pour revue, Jaffard et Meunier, 1993). Les souvenirs des événements journaliers sont

systématiquement et rapidement perdus dès que le sujet n'y prête plus attention. Le patient H.M.³ est ainsi incapable de se rappeler ce qu'il a pris au petit déjeuner ou de reconnaître des personnes rencontrées plus tôt dans la journée (Milner et al., 1998).

Cependant, cette amnésie antérograde n'est pas globale, certaines fonctions mnésiques particulières ne semblant pas affectées par une telle lésion. Ainsi, la capacité du patient H.M. à apprendre et à retenir sur de longues périodes des aptitudes visuo-motrices demeure intacte (Milner, 1965 ; Milner et al., 1968; Gabrieli et al., 1993) malgré son incapacité à se rappeler du contexte ou de l'épisode durant lequel il les a apprises (pour revues, Milner et al., 1998 ; Corkin, 2002 ; Squire, 2004). Il est capable d'apprendre une épreuve de coordination motrice (« *mirror drawing task* ») et de retenir ces informations d'un jour à l'autre sans avoir le moindre souvenir d'avoir réalisé cet apprentissage auparavant (Milner, 1962). Cette dissociation suggère que des mémoires motrices dépendent de systèmes mnésiques, et donc de systèmes neurobiologiques, différents de ceux sous-tendant la mémoire des événements et des faits (Milner, 1965). Certains auteurs proposent dès lors une dichotomie entre une mémoire déclarative et une mémoire procédurale (Cohen et Squire, 1980). Cette dernière, synonyme d'acquisition progressive par l'entraînement, conduit à la mise en place d'habitudes sensorimotrices ou d'automatismes fonctionnant suivant des programmes surtout moteurs, et relève d'une expression non consciente à l'inverse de la mémoire déclarative.

Le terme de mémoire procédurale se révèle cependant vite trop restrictif, les mémoires préservées chez les sujets amnésiques ne se limitant pas uniquement à des aptitudes motrices. Ces patients conservent également des aptitudes perceptives (Milner et al., 1968 ; Warrington et Weiskrantz, 1968, 1974 ; Cohen et Squire, 1980) ou cognitives (Baddeley, 1982 ; Squire et Frambach, 1990) dissociables expérimentalement de la mémoire déclarative au moyen d'une épreuve nécessitant la mémorisation d'une liste de mots et dont l'intérêt réside dans la façon selon laquelle les sujets sont testés lors du rappel ultérieur de ces items informatifs. Que ce soit en rappel libre ou en reconnaissance différée (comparaison d'un mot de la liste avec un mot nouveau) avec, dans les deux cas, une consigne explicite qui renvoie l'individu à une représentation de la liste précédemment étudiée dans un contexte précis, les sujets amnésiques sont en situation d'échec. Il en est de même dans des épreuves de rappel indicé ou de complétion de mots (présentation de la première lettre d'un mot) pour laquelle la consigne est de rappeler un mot de la liste originelle (rappel explicite). Pour l'ensemble de ces conditions, il y a mobilisation par la consigne de rappel de la mémoire déclarative qui relève dans ce cas de l'acquisition, de la rétention et de la récupération intentionnelle et consciente d'informations. A l'inverse, ces mêmes sujets sont capables de compléter des mots tronqués qu'ils leur ont été précédemment présentés en entier lorsque la consigne est de nature plus implicite (« quel est le premier mot qui vous vient à l'esprit ? »), donc sans référence explicite et consciente à la liste préalablement acquise (Milner et al., 1968 ; Warrington et Weiskrantz, 1968, 1974). Le maintien en mémoire de cette expérience visuelle antérieure, qui peut durer un mois, s'appuie sur un système de représentation perceptif sous-tendant le phénomène d'amorçage et

³ Afin de traiter des crises d'épilepsie résistantes à tout traitement, ce patient a subi une ablation du foyer épileptogène, à savoir une résection bilatérale quasi-complète des lobes temporaux internes.

qui met en jeu chez l'homme les cortex inféro-temporal et occipital extrastrié (Milner et al., 1968 ; Tulving et Schacter, 1990 ; Polster et al., 1991 ; Hamann et Squire, 1997). Ces capacités cognitives se manifestent à travers une facilitation de la détection ou du traitement d'un élément perceptif (donc d'une performance) imputable à la présentation antérieure d'informations ou de tâches à accomplir, même si le sujet est incapable de se souvenir consciemment de ces épisodes d'acquisition (Weiskrantz, 1990 ; Tulving et Schacter, 1990 ; Schacter, 1993). Ce type de dissociation souligne une dichotomie existant entre une mémoire explicite (rappel conscient d'une expérience) et une mémoire implicite dont l'expression dépend plus de la nature des consignes données lors du rappel que du contenu informatif (Graf et Schacter, 1985 ; Schacter, 1993).

On observe ainsi chez l'homme certaines modifications du comportement dont l'expression ne fait pas appel à la conscience (Schacter et Tulving, 1996 ; Squire et Zola, 1996). Elles sont regroupées dans la famille des mémoires non déclaratives par opposition à la mémoire déclarative dont l'expression est consciente (pour revue, Squire, 2004). Un autre trait commun à l'ensemble de ces mémoires non déclaratives est l'indépendance de leur fonctionnement vis-à-vis de l'intégrité structurelle du lobe temporal médian ou du diencephale. Elles relèvent cependant chacune de systèmes de mémoire distincts d'un point de vue neuroanatomique (pour revue, Polster et al., 1991). Ainsi, des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont des aptitudes perceptivo-motrices intactes et un système de représentation perceptif perturbé alors que des sujets souffrant de la maladie d'Huntington présentent un pattern inverse (Heindel et al., 1989). Chez l'homme, la mémoire procédurale dépend de l'intégrité fonctionnelle d'un système cortico-strié (Mishkin et al., 1984 ; Knowlton et al., 1996) tout comme chez l'animal où la lésion notamment du striatum induit un déficit de mémorisation des habitudes de type stimulus-réponse (Packard et al., 1989). Les conditionnements classiques et aversifs sont quant à eux sous-tendus par le cervelet (McCormick et al., 1982) ou l'amygdale (McDonald et White, 1993), que ce soit chez l'homme ou l'animal (pour revues, Thompson et Krupa, 1994 ; LeDoux, 1995, Cahill et al., 1996).

La mémoire déclarative fait référence à ce que nous considérons communément comme la « Mémoire » dans notre vie de tous les jours. Elle permet le stockage de représentations concernant des faits et des événements, personnels ou non, ainsi que leur récupération intentionnelle et consciente. Chez l'homme, ce type de mémoire est verbalisable d'où le terme de déclaratif. La mémoire déclarative dépend de l'intégrité du lobe temporal médian et de certaines régions diencephaliques et elle est sélectivement perturbée chez les sujets amnésiques (Squire, 2004). Elle permet notamment l'utilisation flexible des connaissances acquises de telle sorte que le contenu informatif peut être rappelé dans des situations qui peuvent être très différentes de celles du contexte originel d'acquisition.

Bien que les caractères verbalisable et conscient de ce type de mémoire demeurent difficilement applicables chez l'animal, de nombreuses études ont tenté de développer un modèle animal de l'amnésie humaine en observant les effets de lésions diencephaliques spécifiques ou de différentes régions de la formation hippocampique sur les capacités d'apprentissage et de mémorisation (pour revue, McDonald et al., 2004). Il en résulte une dichotomie entre des types de mémoire dépendant ou non de l'intégrité fonctionnelle de l'hippocampe et des structures associées, particulièrement dans le cadre des

apprentissages spatiaux. L'hippocampe apparaît ainsi comme une structure clé dans les apprentissages spatiaux rapides et flexibles nécessitant l'utilisation d'une carte spatiale cognitive complexe (apprentissage de type stimulus-stimulus) et permettant une représentation spatiale globale des différents éléments d'un contexte (Hirsh, 1974 ; O'Keefe et Nadel, 1978). D'autres régions cérébrales, indépendantes de l'hippocampe, sous-tendraient les apprentissages non spatiaux ou procéduraux peu flexibles de type stimulus-réponse, de guidage ou taxinomique comme, par exemple, un système cortico-striatal (pour revue, Mahut et Moss, 1984). Dans le même temps, l'hippocampe a été impliqué dans la gestion de la mémoire de travail en opposition à la mémoire de référence, conférant ainsi un rôle à cette structure dans la gestion temporaire des informations « épisodiques » (Olton et al., 1979). Chez le primate non humain, la lésion de l'hippocampe perturbe la performance lors d'épreuves d'appariement ou de non-appariement retardé alors qu'elle est sans effet sur une épreuve de discrimination d'objets (Mishkin et al., 1984).

5. Distinction entre mémoire déclarative épisodique et sémantique

Selon la conception originelle de Tulving (1972), la mémoire explicite peut être divisée en une mémoire épisodique et une mémoire sémantique⁴. La mémoire épisodique fait référence au stockage des événements autobiographiques ayant eu lieu au cours de la vie de l'individu, ce qui implique des représentations sur le contenu informatif mais également sur le contexte spatial-temporel dans lequel ces événements se sont produits. La remémoration des souvenirs stockés dans ce type de mémoire permet en quelque sorte un « voyage mental dans le passé » (Tulving, 1985), ce qui implique un rappel conscient (conscience auto-noétique) des différentes caractéristiques de l'épisode (Moscovitch, 2000). Par contre, la mémoire sémantique fait référence à la connaissance générale du monde qui nous entoure (comme le sens des mots, la connaissance d'objets, de faits, de concepts...) acquise au cours de notre expérience de la vie de tous les jours. L'expression de ce type de mémoire ne nécessite pas le rappel de « où et quand » ce savoir a été acquis, elle se fait de manière décontextualisée selon une conscience noétique.

6. Taxonomie des types de mémoire

L'ensemble de ces observations ainsi que les différentes dichotomies observées relatives aux processus mnésiques a conduit à l'établissement d'une classification des différents types de mémoire en fonction du type d'informations traitées, des processus psychologiques, des structures anatomiques et des mécanismes neurobiologiques mis en jeu (pour revue, Moscovitch et al., 2005). Larry Squire (2004) propose un modèle mettant en opposition mémoire déclarative et mémoire non déclarative, principalement sur la base d'un rappel conscient ou inconscient des informations (Figure 2). La mémoire non déclarative est elle-même subdivisée en plusieurs types de mémoire, dont le fonctionnement est sous-tendu par des structures cérébrales distinctes. La mémoire déclarative, dépendante de l'intégrité du

⁴ On peut également distinguer la familiarité qui partage des attributs communs avec les mémoires épisodique et sémantique. C'est une mémoire des stimuli plus que des événements qui sont considérés comme familiers mais dont le rappel est décontextualisé (pour revue, Yonelinas, 2002).

lobe temporal médian, est quant à elle divisée en deux types de mémoire, la mémoire des événements autobiographiques ou mémoire épisodique et la mémoire des faits ou mémoire sémantique.

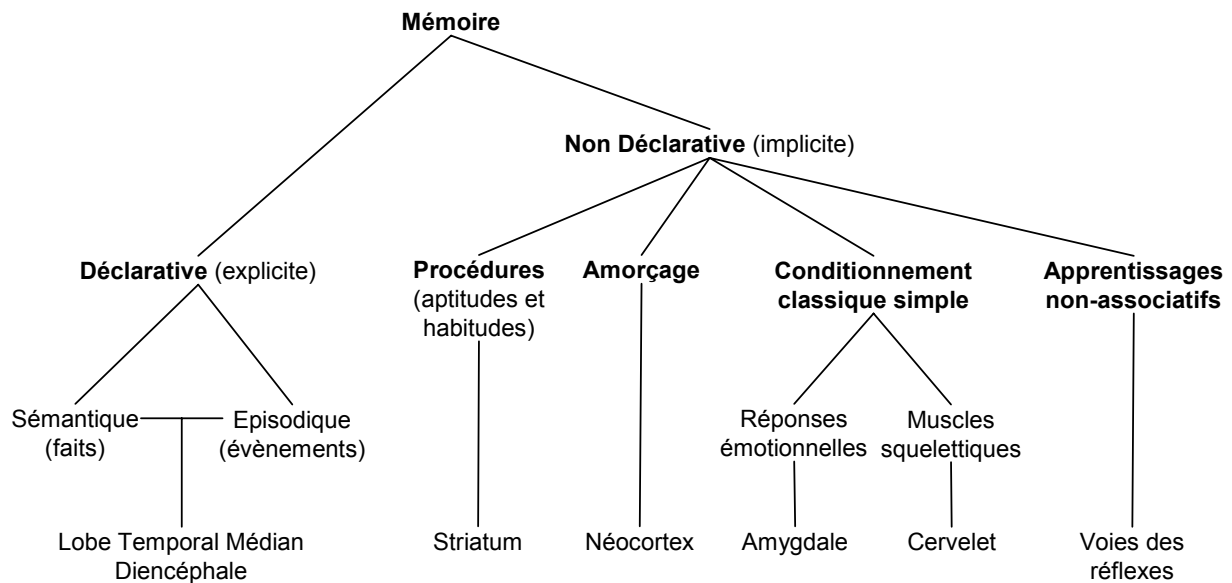


Figure 2 : Taxonomie des types de mémoire chez les mammifères et des principales structures cérébrales impliquées (d'après Squire, 2004).

II. LA DIMENSION TEMPORELLE DE LA MEMOIRE

Le syndrome amnésique global, sur un plan neuroanatomique, résulte de la destruction partielle ou complète du lobe temporal médian. Le retentissement sur le plan psychologique de cette lésion est une amnésie antérograde affectant principalement la mémoire déclarative. Outre le fait que les mémoires non déclaratives tout comme les capacités intellectuelles demeurent intactes dans le cadre de ce type de traumatisme, les sujets amnésiques conservent également une certaine capacité de mémoire à court terme. Ils sont en effet capables de retenir des informations (par ex. un nombre à trois chiffres) de quelques secondes à plusieurs minutes en fonction du matériel informatif et des procédures utilisés (Milner et al., 1998 ; Corkin, 2002). Cependant, cette capacité de stockage demeure limitée à une courte période de temps au-delà de laquelle aucun souvenir n'est conservé. L'amnésie antérograde révèle en quelque sorte une « incapacité » à transformer certaines informations récemment acquises en mémoire à long terme, suggérant ainsi que les atteintes du lobe temporal médian engendre un déficit de « maintien » des traces mnésiques relatives à certains types d'informations. Il semble donc que les réseaux neuronaux sous-tendant les traces mnésiques ne sont pas configurés dans leur forme définitive au moment de l'acquisition des informations mais qu'ils se réorganisent avec le temps, permettant la stabilisation et la consolidation des informations. A ce niveau, l'hippocampe jouerait un rôle intégratif prépondérant dans le processus de transformation des informations récemment acquises et de reconfiguration des réseaux neuronaux sous-tendant le stockage en mémoire à long terme (Squire et Alvarez, 1995).

1. Mémoire à court terme et mémoire à long terme

William James (1890) a été le premier à distinguer une mémoire primaire d'une mémoire secondaire. Pour Donald Broadbent (1958), l'information issue de l'environnement est perçue aux travers des sens, puis elle est maintenue dans un stock sensoriel pré-attentif. Elle est ensuite filtrée et prise en charge par un stock à capacité limitée (conscient). L'étape ultime étant un passage en mémoire à long terme. De son travail, trois concepts majeurs seront retenus par la plupart des modèles, notamment ceux de Waugh et Norman (1965) et Atkinson et Shiffrin (1968) :

- La distinction entre une mémoire primaire et une mémoire secondaire implique l'existence de différents stocks mnésiques.
- La mémoire primaire a une capacité de stockage limitée.
- Parce que l'information en mémoire primaire peut rapidement disparaître, celle-ci a plus de chance d'être retenue si elle est activement répétée mentalement.

En 1968, Atkinson et Shiffrin proposent un modèle dit « en boîtes » permettant de rendre compte des cinétiques de stockage de l'information en mémoire (Figure 3). Sur la base d'expériences antérieures dans le cadre de la mémoire verbale humaine, les auteurs proposent un traitement sériel de l'information

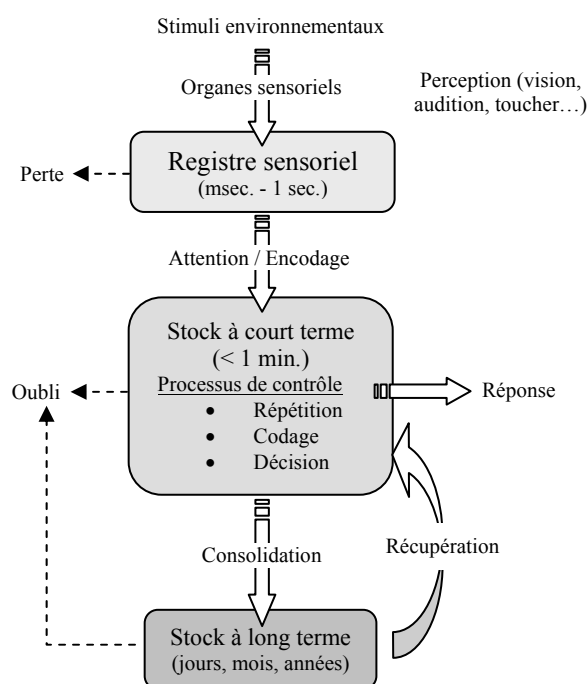


Figure 3 : Le modèle de la mémoire humaine proposé par Atkinson et Shiffrin (1968). L'information, en provenance de l'environnement, transite par le registre sensoriel qui appartient au système perceptif. Elle arrive dans le stock à court terme, de capacité limitée, pour une durée maximale de 1 min. Elle est ensuite transférée vers le stock à long terme.

permettant principalement une distinction et une définition opérationnelle entre deux stocks mnésiques : un stock à court terme (SCT) précédant un stock à long terme (SLT). En amont de ces deux stocks mnésiques, les auteurs décrivent un registre sensoriel mis en jeu indépendamment de tout contrôle conscient lorsqu'une information est perçue par un organe sensoriel. L'information entrante, traitée par le registre sensoriel, passe ensuite dans le SCT. Ce transfert n'est pas automatique, seule la saillance d'une information sensorielle et les processus attentionnels engagés lors de sa saisie lui octroient la possibilité d'un passage dans le SCT⁵. Ce stock mnésique permet de garder en mémoire une information pendant moins d'une minute environ et de pouvoir la restituer pendant ce délai.

⁵Typiquement, ce type de mémoire est utilisé dans une tâche qui consiste à restituer une série de mots qui viennent d'être énoncés. En général, nos facultés nous permettent de retenir entre 5 et 9 éléments (empan mnésique de 7 ± 2).

Divers processus de contrôle jouent ensuite un rôle majeur pour diriger le flot d'informations et permettre un stockage plus permanent des informations dans le SLT. Il peut s'agir de la répétition (à voix haute ou en subvocalisation), le codage (l'élaboration sémantique) ou la création d'une image mentale (la technique des lieux). Dans ce modèle, le SLT est considéré comme un site de stockage passif, seul un retour des informations dans le SCT permettrait leur utilisation consciente. Les auteurs ne proposent aucune localisation neuroanatomique pour ces deux stocks mnésiques, seules les règles opérationnelles gérant le stockage d'une information en fonction du type de mémoire ou le transfert de cette même information d'un stock à l'autre sont énoncées⁶.

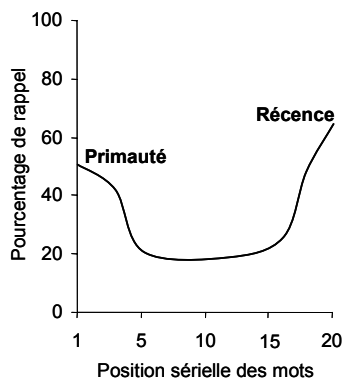


Figure 4 : Effets de primauté et de récence.

Le modèle d'Atkinson et Shiffrin peut être illustré simplement par une épreuve de rappel libre au cours de laquelle on présente une liste de 15 mots (1 mot/3secondes ; Glanzer et Cunitz, 1966). Des sujets participant à une telle épreuve ont tendance à mieux se remémorer les items les plus récents (effet de récence) ou les plus anciens (effet de primauté) dans la liste que les items présentés en milieu de liste définissant ainsi une courbe de position sérielle caractérisée par un bon rappel des mots en début et fin de liste (Figure 4). Ces auteurs démontrent également l'influence de paramètres différents sur l'effet de primauté (vitesse de présentation des items) et sur l'effet de récence (délai occupé après la présentation du dernier item de la liste). Toujours selon ce modèle, l'effet de primauté est attribuable au phénomène de répétition et au rappel d'informations en provenance du SLT alors que l'effet de récence qui est prépondérant caractérise le rappel d'informations encore présentes dans le SCT. L'existence d'une telle double dissociation renforce l'idée d'une distinction fonctionnelle entre SCT et SLT, et par inférence entre une mémoire à court terme (MCT) et une mémoire à long terme (MLT).

Le modèle d'Atkinson et Shiffrin demeure toujours influant et permet d'appréhender les différentes phases du processus de mémorisation, à savoir l'encodage, le stockage et le rappel. La MCT est l'élément central de ce modèle car elle s'avère être l'unique moyen d'assurer le stockage, le rappel et l'utilisation des informations présentes en MLT. L'étude des déficits mnésiques observés chez des patients cérébro-lésés ou atteints du syndrome de Korsakoff d'origine alcoolique-dépendant démontre clairement l'existence de ces deux stocks mnésiques distincts. Les patients atteints d'un syndrome amnésique global et donc d'une amnésie antérograde sévère « souffriraient » d'une rupture de transfert entre MCT et MLT (Milner, 1966), ces sujets présentant en effet un empan mnésique normal (MCT intacte). Dans le même sens, certaines épreuves de rappel libre montrent que des sujets amnésiques présentent un effet de récence normal et un effet de primauté très faible (Baddeley et Warrington, 1970). Cependant, l'étude de certains patients démontre l'existence d'un pattern inverse avec un déficit uniquement lié au stock à court terme (empan mnésique de 2/3 items) sans atteinte de la MLT (Shallice

⁶ A ce niveau, une distinction s'opère au niveau du codage de l'information pour ces deux stocks de mémoire. Le stockage d'une information en mémoire à court terme reposerait plutôt sur un codage selon la modalité sensorielle d'acquisition. Le codage en mémoire à long terme serait quant à lui un codage plus sémantique.

et Warrington, 1970). Le patient K.F. présentant une vaste lésion du cortex cérébral avec une atteinte majeure au niveau du cortex pariétal gauche, possède une MLT normale (effet de primauté normal) mais une MCT déficiente (empan mnésique nul et absence d'effet de récence). Si, selon le modèle d'Atkinson et Shiffrin, toute information doit être au préalable stockée en MCT pour accéder ensuite au stock à long terme, cette dernière devrait être affectée dans le cas de ce patient. Cette dernière expérience suggère ainsi la possibilité d'un fonctionnement en parallèle, et non nécessairement en série, de la MCT et de la MLT (Shallice et Warrington, 1970).

2. La mémoire et l'oubli

Le phénomène de l'oubli est étroitement associé au processus de mémorisation et son étude est d'un intérêt majeur pour la compréhension des mécanismes psychologiques et physiologiques respectifs sous-tendant la MCT et la MLT ainsi que leur relation. On peut considérer que le phénomène d'oubli puisse intervenir directement au niveau de la MCT, lors du passage des informations en MLT ou induire une dégradation de la MLT elle-même. De nombreuses études ont permis d'identifier deux processus majeurs par lesquels l'oubli peut se produire : l'estompage (« *trace decay* ») et l'interférence.

Le processus d'estompage est fonction du délai temporel existant entre la présentation d'une information et son rappel ultérieur. Durant ce délai, il se produit un affaiblissement ou un effacement naturel de la trace mnésique. A terme, la force de cette dernière ne serait plus suffisante pour permettre un rappel efficace de l'information. Une des premières démonstrations expérimentales de ce phénomène fut réalisée chez l'homme au moyen d'une épreuve de rappel libre (Brown, 1958 ; Peterson et Peterson, 1959). Au cours du délai entre les phases de présentation et de rappel, les sujets sont soumis à une tâche de distraction (comptage à rebours...) pour éviter toute répétition mentale des items informatifs. Le pourcentage de rappel correct diminue en fonction de l'allongement du délai, ce qui suggère que la MCT est sensible au processus d'estompage. Cependant, cet oubli est d'autant moins important que les items en mémoire forment des « *chunks* » (mots de trois lettres) qui ont une représentation mnésique en MLT (Murdock, 1961). De plus, l'effet d'estompage en MCT n'est pas constant au cours des différents essais d'une session. Il peut être inexistant lors du premier essai journalier et s'accroît avec l'augmentation du nombre d'essais (Keppel et Underwood, 1962). En réalité, les premières présentations induiraient un effet d'interférence proactive perturbant le rappel correct lors des essais ultérieurs. C'est la raison pour laquelle les conceptions actuelles considèrent plutôt le processus d'estompage comme un mécanisme d'oubli relatif à la MLT (Fortin et Rousseau, 1989). Il traduirait la disparition progressive des modifications cellulaires et moléculaires impliquées dans le stockage des informations en MLT et initialement induites par le processus de consolidation. Les phénomènes d'interférences (proactives ou rétroactives) sont plus spécifiques de la MCT. En utilisant également des épreuves de rappel libre mais sans tâche de distraction, tout nouvel item présenté conduit à des difficultés à rappeler des items déjà stockés en mémoire (oubli rétroactif) et ce d'autant plus que la similitude, catégorielle ou sémantique, entre ces items est grande (pour revues, Wickens, 1972 ; Keppel, 1984). Ainsi, la probabilité de rappel

d'une information serait fonction de la résultante entre les interférences proactives/rétroactives et le phénomène d'estompage. Cependant, ces deux processus d'oubli semblent affecter de manière différentielle la MCT et la MLT.

3. Le concept de consolidation mnésique

La notion de réorganisation au cours du temps des substrats neuronaux sous-tendant les processus mnésiques fut évoquée pour la première fois par le psychologue et philosophe français Théodule Ribot en 1881 suite à l'étude clinique de plusieurs cas de patients amnésiques. Les données expérimentales suggèrent alors que tout déficit mnésique survenant suite à un traumatisme cérébral perturbe de façon préférentielle la récupération d'évènements issus d'un passé récent tout en n'affectant que peu ou pas les souvenirs plus anciens. Ce phénomène est conceptualisé par la loi de Ribot ou gradient de Ribot (Ribot, 1881). Le terme de « consolidation » fut quant à lui proposé pour la première fois par Müller et Pilzecker (Müller et Pilzecker, 1900 ; Lechner et coll., 1999). Chez des sujets normaux, le rappel d'informations verbales s'améliorent dans les quelques minutes suivant l'acquisition, période pendant laquelle la récupération de ces items peut être néanmoins perturbée par la présentation de matériel interférant, comme l'apprentissage d'une nouvelle liste de mots (Woodworth, 1929). L'existence même d'une période critique post-acquisition où toute information sensorielle perçue est sensible à des processus psychologiques d'interférence rétroactive (Müller et Pilzecker, 1900) ou physique dans le cas de traumatismes (Zubin et Barrera, 1941) démontre que les réseaux neuronaux sous-tendant les traces mnésiques ne sont pas figés à l'issue de l'acquisition mais sont soumis à des processus graduels de réorganisation après la survenue de l'expérience. Le terme de consolidation fait ainsi référence à la modification progressive d'une trace mnésique d'une forme initialement labile en une forme stable et durable.

A partir de ces observations, le processus de consolidation peut être abordé au travers d'une approche soit physiologique, soit psychologique. La dimension physiologique de ce phénomène consiste en l'étude d'ensembles neuronaux dont l'activité réverbérante et persistante après la saisie de l'information sous-tendrait la maintenance des traces mnésiques et leur passage dans un stock à long terme (Müller et Pilzecker, 1900 ; Hebb, 1949). L'approche psychologique relèverait quant à elle de l'étude de phénomènes plus abstraits que sont les processus cognitifs et qui peuvent se dérouler sur des périodes similaires ou plus longues que les activités neuronales réverbérantes (Bartlett, 1932 ; Squire et al., 1984). William Burnham (1903) est l'un des premiers à tenter d'unifier ces approches en considérant le concept de consolidation mnésique comme un processus psychologique temporel de répétition, d'association intimement lié à des processus physiques de réorganisation, tels des excitations de cellules nerveuses pouvant perdurer bien après la disparition du stimulus qui les a déclenchées. La phrase suivante illustre sa conception : « *Les processus d'organisation et d'assimilation de la mémoire ont besoin de temps pour avoir lieu. Du temps est nécessaire à la nature pour faire son œuvre, la précipitation la conduit à sa perte* » (Burnham, 1903).

Bien que l'ensemble des données expérimentales de l'époque suggèrent que le processus de consolidation conduise à la formation de mémoires stables et durables, ce champ de recherche reste confronté à de nombreuses questions : la consolidation mnésique est-elle un processus actif ou passif ? Quelle en est sa durée ? En effet, si les travaux de Müller et Pilzecker mettent en exergue un processus de consolidation avec une cinétique rapide (de quelques minutes), le processus de consolidation selon le gradient de Ribot est beaucoup plus lent (de l'ordre de jours, mois, voire années). C'est ainsi qu'au milieu de ce siècle, nombre d'expériences ont été menées chez l'animal dans le but d'évaluer la durée de la consolidation mnésique. Ces expériences se sont principalement appuyées sur l'existence du gradient d'amnésie rétrograde caractéristique du processus de consolidation. Citons entre autres Duncan (1949) qui étudie l'effet amnésiant chez le rat de chocs électro-convulsifs (CEC) administrés après l'acquisition d'une tâche comportementale au cours de laquelle l'animal doit associer un stimulus lumineux avec la survenue d'un choc électrique délivré aux pattes. Plus les CEC sont délivrés tôt après l'acquisition, plus les rats éprouvent des difficultés à rappeler l'association, et ce jusqu'à 1 heure après la fin de la séance d'acquisition. Ces données rejoignent en cela l'estimation temporelle de la cinétique du processus de consolidation décrite par Müller et Pilzecker. Cependant, un gradient d'amnésie rétrograde bien différent est observé par Brady (1951) puisque une réponse émotionnelle conditionnée demeure sensible aux effets perturbateurs induits par les CEC jusqu'à 30 jours après l'acquisition initiale. La sensibilité des mémoires récemment formées à des manipulations post-acquisition a également été observée suite à des chocs thermiques (Gerard, 1955), des anesthésies (Leukel, 1957), des inhibiteurs de synthèse protéique (Agranoff et al., 1966), des traitements pharmacologiques (McGaugh, 1966) ou des stimulations cérébrales (pour revue, McGaugh et Gold, 1976). De plus, en fonction du type de manipulations post-acquisition, la consolidation mnésique peut être perturbée ou améliorée (McGaugh et Gold, 1976). On observe ainsi une grande variabilité du décours temporel de la consolidation mnésique en fonction des épreuves utilisées.

Les concepts de consolidation mnésique émis dans la première moitié du XX^{ème} siècle (pour revues, McGaugh et Herz, 1972 ; Weingartner et Parker, 1984), et notamment la théorie de persévérance de Müller et Pilzecker, trouvent un écho aux travers des travaux et de la théorie synaptique de Donald Hebb (1949) qui postule l'existence des traces mnésiques sous deux formes : une forme labile et une forme stable. La première de ces formes, relevant en quelque sorte de la MCT, équivaudrait à une activité réverbérante au niveau de réseaux neuronaux au sein desquels des modifications de l'efficacité de la transmission synaptique peuvent être engendrées par des activités synchrones des neurones pré- et post-synaptiques. Sur un plan purement théorique, un tel mécanisme pourrait permettre de stabiliser des patterns spécifiques d'activité neuronale au niveau cérébral⁷. Si des patterns d'activité neuronale correspondent au comportement, alors la stabilisation de patterns spécifiques devrait permettre l'acquisition de comportements spécifiques (Hebb, 1949). Par la suite, la persistance ou la répétition de cette activité électrique au sein d'ensemble neuronaux peuvent induire des modifications morphologiques

⁷ L'existence de modifications de longue durée de l'efficacité synaptique est confirmée expérimentalement (Bliss et Lomo, 1973) sur des fibres de la voie perforante (qui projette des couches supérieures du cortex entorhinal vers le GD). Ces changements, induits par l'activité conjointe des neurones pré- et post-synaptiques, ressemblent en cela à la proposition de Hebb (Kelso et al., 1986)

et/ou moléculaires durables des synapses (McGaugh, 1966) permettant la stabilisation et la conservation de la trace mnésique. Celle-ci passerait d'une forme labile à une forme stable, synonyme de MLT. Ces changements structuraux invoqués nécessiteraient une synthèse protéique et seront confirmés expérimentalement par la suite (Barondes et Cohen, 1966 ; pour revue, Davis et Squire, 1984). Toutefois, la transformation de la trace mnésique d'un état labile à un état stable se déroule, selon Hebb, au sein d'un même réseau neuronal, seule l'activité électrique réverbérante induisant cette transformation. Cette conception des mécanismes de stockage de l'information à long terme est proche de celle de Ribot, Burnham, Muller et Pilzecker, voir même de William James qui, dès 1890, émet l'hypothèse que l'activité corrélée de plusieurs neurones puisse sous-tendre les processus d'apprentissage et de mémorisation. Cependant, bien que les modèles théoriques rendent compte des mémoires labiles et stables, l'inadéquation entre la courte durée des activations électriques réverbérantes et les plus longs gradients d'amnésie rétrograde observés incite à proposer de nouveaux modèles théoriques.

4. Consolidation cellulaire et consolidation systémique

Dans la littérature contemporaine, le terme de consolidation mnésique fait référence à deux types de processus dont les cinétiques sont fondamentalement différentes : la consolidation cellulaire et la consolidation systémique (Figure 5 ; pour revues, Dudai et Morris, 2000 ; Dudai, 2004).

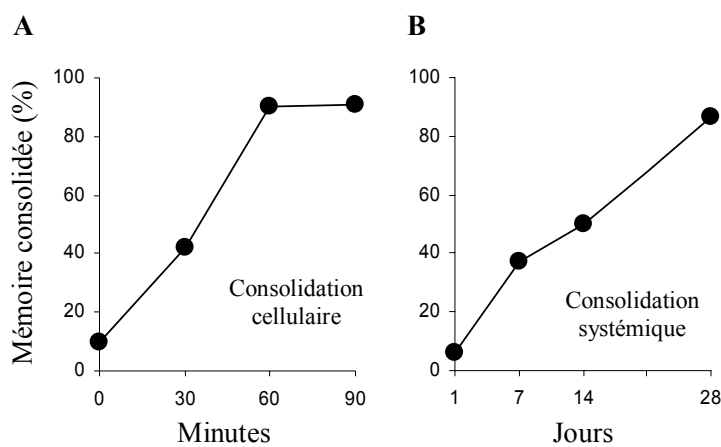


Figure 5 : Déroulement temporel des processus de consolidation cellulaire et systémique. (A) Le déroulement temporel de la consolidation cellulaire est déterminé en fonction de la sensibilité de la mémoire à des inhibiteurs de synthèse protéique alors que celui de la consolidation systémique est déterminé en fonction de la sensibilité de la MLT à la lésion de l'hippocampe (d'après Dudai, 2004).

La consolidation cellulaire est un processus relativement rapide, survenant dans les heures qui suivent la fin d'une séance d'acquisition et apparaît en cela comparable à la cinétique de la consolidation mnésique décrite par Müller et Pilzecker. Il s'agit d'un phénomène commun à toutes les espèces animales, conduisant à la formation d'une MLT qui peut durer au moins 24 heures. La consolidation cellulaire met en exergue une phase post-acquisition au cours de laquelle l'information encodée est stabilisée et se manifeste au travers de l'établissement progressif d'une résistance des nouvelles mémoires récemment formées à différents types de perturbation de nature très diverses (comportementale, pharmacologique ou lésionnelle). En exemple, une mémoire est dite « à long terme » lorsque sa rétention et son expression ne sont plus perturbées par une injection aiguë d'un inhibiteur de la synthèse protéique. La fenêtre temporelle de cette sensibilité peut varier, selon les agents amnésiants

utilisés, de quelques minutes à quelques heures suivant la phase d'acquisition initiale. Cette variabilité du décours temporel de la consolidation cellulaire tient également aux différentes voies de signalisation mises en jeu en fonction des structures cérébrales ciblées ou des épreuves comportementales utilisées. L'ensemble des mécanismes cellulaires et moléculaires sous-jacents se déroulent au sein des réseaux neuronaux qui ont permis l'encodage initial de l'information et notamment au niveau des synapses (pour revues, Izquierdo et Medina, 1997 ; Sweatt, 2003). Ce processus est ainsi également défini sous le terme de consolidation locale ou synaptique.

La stabilisation des mémoires nouvellement acquises peut cependant se poursuivre bien au-delà des quelques heures requises par la consolidation cellulaire. Ce processus induit une réorganisation fonctionnelle au cours du temps des réseaux neuronaux sous-tendant les traces mnésiques de telle sorte que le rappel à long terme d'une information est géré par un réseau neuronal distinct de celui impliqué lors de l'acquisition initiale. Ce processus, dit de consolidation systémique, met en jeu différentes régions cérébrales et se déroule sur une période de quelques jours, semaines ou mois. Cette cinétique est semblable à celle observée par Ribot chez des patients atteints de lésions cérébrales.

Consolidation cellulaire et consolidation systémique apparaissent comme des phénomènes distincts mais demeurent interdépendants dans le sens où la consolidation cellulaire constitue une sorte de « filtre » des informations à mémoriser et permet la formation, au niveau hippocampique, de mémoires stables et suffisamment durables pour faire éventuellement l'objet d'un processus lent de consolidation systémique. Lors de nos études, nous nous focaliserons sur le processus de consolidation systémique et sa dynamique temporelle, ainsi que sur l'identité des structures cérébrales et des mécanismes cellulaires mises en jeu.

5. Substrats neuroanatomiques sous-tendant le processus de consolidation systémique

5.1. Données lésionnelles et le phénomène d'amnésie rétrograde

Les sujets atteints d'amnésie antérograde présentent également, dans la majorité des cas, une amnésie rétrograde importante révélée par une incapacité à se remémorer certains types d'informations acquises avant la survenue du traumatisme (Squire et Alvarez, 1995). De nombreux cas cliniques, relevant de la neuropsychologie et notamment de l'existence du gradient de Ribot, montrent que ce phénomène est temporellement gradué, c'est-à-dire que les mémoires récemment acquises sont bien plus perturbées que celles acquises dans un passé lointain (Russel et Nathan, 1946 ; Williams et Zangwill, 1952 ; pour revues, Squire, 1992 ; Squire et Alvarez, 1995 ; Kapur, 1999). Un des exemples les plus représentatifs du phénomène d'amnésie rétrograde graduée nous vient là encore du patient H.M. qui présente un déficit profond pour le rappel des événements qui ont eu lieu juste avant l'opération chirurgicale mais conserve des souvenirs intacts relatifs à la période de son enfance (Scoville et Milner, 1957 ; Penfield et Milner, 1958). Il s'agit d'un argument majeur en faveur d'un processus de consolidation lent. L'examen de cas similaires montre que ce type de dysfonctionnement cognitif

apparaît suite à la destruction de toute ou partie des structures appartenant au lobe temporal médian (Squire et al., 1989 ; Reed et Squire, 1998 ; Kapur et Brooks, 1999). De plus, la forte corrélation entre l'incapacité à former de nouveaux souvenirs durables (amnésie antérograde) et la perte des mémoires récentes (amnésie rétrograde) suggère que le lobe temporal médian, s'il semble jouer un rôle fonctionnel important dans la gestion des informations récentes en plus d'un rôle intégratif lors des phases précoces du processus de consolidation, n'est pas le dépositaire ou le site de stockage définitif des informations anciennes (Mayes et al., 1997 ; pour revue, Meeter et Murre, 2004). Plus généralement, l'implication fonctionnelle du lobe temporal médian apparaît essentiel à l'établissement de la MLT mais ce rôle n'est critique que pour un certain délai après l'acquisition initiale des informations, jusqu'à ce que le stockage et le rappel des souvenirs deviennent dépendants d'autres structures cérébrales (pour revues, Wickelgren, 1979 ; Squire et Alvarez, 1995 ; Frankland et Bontempi, 2005).

Un gradient d'amnésie rétrograde a également été observé chez des patients souffrant d'affections pathologiques telles que la maladie d'Alzheimer ou le syndrome de Korsakoff (Sagar et al., 1988 ; Beatty et al., 1988 ; Kopelman, 1989), d'encéphalites (Rose et Symonds, 1960), de traumatismes cérébraux (Hodges et Ward, 1989), d'ischémies (Squire et al., 1989) ou de traitements électro-convulsifs (Squire et al., 1975). Cependant, l'ensemble de ces données cliniques démontre également que la durée de ce gradient est extrêmement variable, pouvant s'étendre d'une à plusieurs dizaines d'années. Outre l'influence du type de traumatisme à l'origine de l'amnésie rétrograde, la localisation et l'étendue neuroanatomique de la lésion au niveau du lobe temporal médian semblent fortement corrélées à la durée du gradient d'amnésie rétrograde (pour revues, Squire et Alvarez, 1995 ; Squire et al., 2004 ; Frankland et Bontempi, 2005). Des gradients de courte durée à l'échelle humaine (jusqu'à quelques années) sont le résultat de l'atteinte de certaines populations neuronales hippocampiques comme le champ amonique CA1 (Zola-Morgan et al., 1986 ; Rempel-Clower et al., 1996). Des amnésies rétrogrades couvrant une vingtaine d'années sont la conséquence de la destruction plus ou moins complète de régions constituant la formation hippocampique comme les champs amoniques, le gyrus denté et le subiculum associée à des atteintes partielles des cortex entorhinaux (Salmon et al., 1988 ; Rempel-Clower et al., 1996). Une atteinte complète du lobe temporal médian peut quant à elle engendrer un gradient d'une cinquantaine d'années (Reed et Squire, 1998). L'ensemble de ces résultats démontre que le gradient d'amnésie rétrograde devient d'autant plus long que la lésion s'étend au-delà de l'hippocampe lui-même (pour revues, Squire et Zola, 1997 ; Squire et al., 2001) mais les causes et l'interprétation des amnésies rétrogrades non graduelles (gradients d'amnésies dits « plats ») demeurent beaucoup plus délicates. En effet, de nombreux cas d'amnésie rétrograde sévère et de longue durée ont été rapportés chez certains patients présentant des lésions de la formation hippocampique (pour revues, Warrington, 1996 ; Moscovitch et al., 2005). Ces atteintes, bilatérales (Damasio et al., 1985 ; Hodges et Ward, 1989 ; Rosenbaum et al., 2000) ou unilatérales (Barr et al., 1990 ; Viskontas et al., 2002) engendre une amnésie rétrograde sans aucun gradient temporel en fonction de l'âge du souvenir, qu'il soit de nature

autobiographique⁸ (Viskontas et al., 2000 ; Cipolotti et al., 2001) ou spatiale (Spiers et al., 2001b). Ce type d'amnésie a également été observé suite à des pathologies comme les maladies d'Huntington ou de Parkinson (Albert et al., 1981 ; Sagar et al., 1988 ; Beatty et al., 1988).

Les données neuropsychologiques obtenues chez l'homme sur les différents gradients d'amnésie souffrent cependant de quelques limitations importantes. La localisation des lésions et leurs étendues, restreintes ou non au lobe temporal médian, ainsi que la nature même des dommages engendrés, sont autant de source de variabilité rendant la comparaison des performances sur telle ou telle épreuve délicate (Squire et Alvarez, 1995 ; Spiers et al., 2001a ; Bayley et al., 2005). On peut également noter la faiblesse de l'échantillonnage, chaque étude se référant souvent à un cas clinique unique où la lésion est rarement circonscrite à une région précise (Nadel et Bohbot, 2001). Certains auteurs argumentent d'ailleurs que les gradients d'amnésie rétrograde plats sont la conséquence de la destruction non seulement du lobe temporal médian mais également de cortex adjacents, comme les cortex pariétaux et temporaux qui sont probablement impliqués dans le stockage à long terme (pour revues, Kapur, 1993 ; Squire et al., 2004, 2007). En exemple, le patient G.T., dont le lobe temporal médian mais également les cortex temporaux adjacents sont détruits de manière bilatérale, présente une absence totale de souvenirs autobiographiques (Reed et Squire., 1998).

Les tests neuropsychologiques mis en œuvre sont aussi nombreux que complexes, utilisant des matériels variés (visuels, verbaux...) et mettant en jeu lors de la phase de rappel des aptitudes psychologiques très diverses. Ainsi, la nature des épreuves comportementales utilisées et par conséquent les types de mémoire étudiés ainsi que les critères de performances employés sont souvent source de résultats controversés (pour revues, Meeter et Murre, 2004 ; Moscovitch et al., 2005 ; Bayley et al., 2005). En exemple, si une amnésie rétrograde massive s'observe fréquemment chez des patients ayant une lésion bilatérale de l'hippocampe (Bayley et al., 2005), ce type de pathologie peut également être observée suite à une atteinte unilatérale de la formation hippocampique, souvent au sein de l'hémisphère gauche (Ott et Saver, 1993). Cependant, les tests mnésiques utilisés pour révéler ce type de déficit ont souvent une forte composante verbale. Or les patients ayant une lésion hippocampique du côté gauche ont plus de problèmes verbaux et non-verbaux que les patients ayant une atteinte de l'hippocampe droit (Ott et Saver, 1993). Ainsi, si la nécessité d'une lésion bitemporale pour observer une amnésie rétrograde demeure incertaine, on s'aperçoit que différents biais méthodologiques, tout comme les effets de l'atteinte d'autres régions cérébrales non détectées (Spiers et al., 2001b), peuvent influencer considérablement sur les résultats expérimentaux obtenus.

La construction même des épreuves mnésiques permettant de révéler et de quantifier le phénomène d'amnésie rétrograde s'avère très délicate de par la nécessité de normaliser, par rapport à des sujets témoins, la variable que constitue l'item informatif cible (Meeter et Murre, 2004). Cette normalisation peut se faire au niveau de l'acquisition afin de vérifier que sujets témoins et patients cérébro-lésés ont encodé de manière semblable cette information, ce qui est très délicat dans le cadre

⁸ Bien que certains patients ayant une lésion circonscrite au lobe temporal médian aient une bonne mémoire à long terme des événements épisodiques comparable à des sujets sains (Teng et Squire, 1999 ; Bayley et al., 2003, 2005).

d'épreuves rétrospectives (Squire et al., 1975 ; Leplow et al., 1997). La normalisation peut également être effectuée au niveau des performances observées lors de la phase de rappel. Dans ce dernier cas de figure, compte tenu de la légère baisse de performance normale induite par le passage du temps, des souvenirs anciens présentant une probabilité de rappel équivalente à des souvenirs récents pourraient trouver une explication dans une différence « quantitative » relevant d'une acquisition plus prégnante des informations anciennes par rapport à celles plus récentes. Il est également possible qu'une différence « qualitative » apparaisse avec le temps, les items anciens étant plus « sémantiques » et les items récents plus « épisodiques » (voir la théorie de la sémantisation ; Moscovitch et al., 2005 ; Meeter et Murre, 2004 ; Frankland et Bontempi, 2005). Ce processus de sémantisation pourrait expliquer pourquoi les informations anciennes sont épargnées par rapport aux informations récentes dans le cas d'une amnésie rétrograde. Avec le passage du temps, une modification du contenu informatif du souvenir pourrait s'opérer, la richesse et la « qualité » des détails diminuant progressivement conduisant à une sémantisation du souvenir à long terme alors que les mémoires récentes seraient de nature épisodique (Cermak, 1984). La mémoire épisodique est indexée à un contexte spatial et temporel précis relevant de l'expérience personnelle (mémoire autobiographique des événements) tandis que la mémoire sémantique est décontextualisée et correspond à la connaissance générale des faits (Tulving, 1972 ; 1983). Cette conclusion s'appuie sur de nombreux faits expérimentaux faisant apparaître, de manière simplifiée, un relatif consensus quant à la non implication fonctionnelle de la formation hippocampique lors du rappel d'information sémantique (Moscovitch et al., 2005). Interrogés sur des événements autobiographiques, les patients amnésiques ont souvent un discours plus stéréotypé qui s'apparente plus à l'expression de connaissances générales qu'au rappel d'un épisode bien particulier (Kinsbourne et Wood, 1975).

5.2. Les données d'imagerie fonctionnelle

Pour des raisons similaires, une certaine incohérence des résultats se retrouvent dans le cadre des études d'imagerie fonctionnelle chez l'homme, notamment en ce qui concerne la mémoire déclarative épisodique. Si certaines expériences décrivent une activation préférentielle de la formation hippocampique lors du rappel des événements récents (Haist et al., 2001 ; Niki et Luo, 2002), en accord avec le phénomène d'amnésie rétrograde graduelle, de très nombreuses études d'imagerie démontrent que le niveau d'activation du lobe temporal médian lors du rappel d'événements autobiographiques n'est pas affectée par l'âge des souvenirs (Maguire et al., 2001 ; Ryan et al., 2001 ; pour revues, Moscovitch et al., 2005, 2006). En outre, l'ensemble de ces études est limité *de facto* par la nature rétrospective du matériel examiné lors de ces expérimentations (les événements autobiographiques ou non liés au passé du patient), rendant l'interprétation des performances difficiles. Chez les patients cérébro-lésés, la quantification temporelle entre un événement autobiographique et la survenue de la lésion, la rétention effective ou non d'une information avant le traumatisme, ainsi que l'incidence de tout nouvel apprentissage ultérieur demeurent relativement peu contrôlables (Squire et Alvarez, 1995 ; Milner et al., 1998 ; Nadel et Bohbot, 2001 ; Frankland et Bontempi, 2005).

Ce problème a été en partie résolu en testant des sujets de manière prospective (Takashima et al., 2006). Dans cette étude très récente, les sujets doivent observer une large collection de photographies (chacune pour une durée de 5,5 sec). Le degré de reconnaissance de celles-ci a été mesuré lors de phase test ayant lieu le jour même ou à différents délais après l'encodage (1-2 jours, 1-3 mois). Si une reconnaissance correcte est concomitante avec l'activation de l'hippocampe pour de courts délais (1-2 jours), le rappel de ces informations à long terme semble sous-tendu par l'activation du cortex préfrontal médian (1-3 mois). Cette cinétique de réorganisation fonctionnelle, hormis le fait d'être très rapide chez l'homme (Frankland et Bontempi, 2006), est similaire à celle observée chez la souris dans une étude des modifications de l'activité métabolique consécutives au rappel d'informations ayant lieu 5 ou 25 jours après l'acquisition d'une épreuve de mémoire spatiale (Bontempi et al., 1999). Pour le délai court, l'activation hippocampique est importante tandis que pour le délai long, on ne détecte plus d'activation de cette structure comparée à celle des animaux témoins. Si certains auteurs associent la baisse de l'activation hippocampique à un niveau de performances moins élevé lors de l'essai de rétention à long terme en comparaison de celui à court terme, (Nadel et Bohbot, 2001 ; Rudy et al., 2005), les fortes corrélations observées entre performance et activité métabolique pour l'hippocampe lors du rappel à court terme (= 0,69) et certains cortex lors du rappel à long terme (= 0,67) sont un argument majeur en faveur d'une bascule d'un mécanisme de rappel hippocampo-dépendant vers un rappel cortico-dépendant (Meeter et Murre, 2004).

5.3. L'expérimentation animale

Les expériences menées chez l'animal apparaissent comme une meilleure stratégie pour le développement d'un modèle d'amnésie rétrograde et pour mieux évaluer l'atteinte des performances mnésiques consécutivement à une lésion cérébrale. Les épreuves comportementales sont de nature prospective (contrôle de la nature des informations à apprendre, de leur âge et du niveau d'acquisition avant la lésion) et sont basées sur un ensemble de tests reproductibles (Murray et Bussey, 2001). Au contraire des études rétrospectives chez l'homme, il est possible de contrôler la quantité d'informations supplémentaires traitées par le système nerveux central (SNC) pendant la période suivant l'acquisition d'informations (réduction des interférences). Les paramètres liés aux études lésionnelles sont contrôlables quant à leurs effets neurobiologiques, leur localisation et leur étendue, le moment de leur survenue par rapport à la phase d'acquisition. Enfin, les études chez l'animal permettent d'observer sur des périodes relativement courtes les effets de l'oubli spontané, c'est à dire la dégradation normale de la mémoire avec le temps (Rosenbaum et al., 2001), selon une échelle temporelle de l'ordre de quelques semaines à quelques mois, en comparaison des quelques années nécessaires à l'observation d'un tel phénomène chez l'homme.

Une des premières démonstrations d'une amnésie rétrograde graduelle chez l'animal a été obtenue lors d'une épreuve de transmission sociale de la préférence alimentaire (Winocur, 1990) pour laquelle le souvenir d'une acquisition peut perdurer plusieurs mois (Clark et al., 2002). Lors de cette

épreuve de mémoire non spatiale associative, un rat observateur est mis, lors d'une interaction sociale, en présence d'un rat démonstrateur qui a préalablement consommé une nourriture A aromatisée. Durant cette interaction, le rat observateur effectue une association entre l'odeur de la nourriture A et les constituants de l'haleine du rat démonstrateur. Quand il est confronté ultérieurement à un choix entre la nourriture A et une autre nourriture aromatisée, le rat observateur exprime sa mémoire de l'association en choisissant préférentiellement la nourriture A (Galef et al., 1983). Dans le cadre d'études lésionnelles, la mémoire de cette préférence est d'autant mieux conservée que l'interaction sociale initiale a eu lieu longtemps (de quelques semaines à quelques mois) avant la lésion de l'hippocampe dorsal (Winocur, 1990) ou de la totalité de l'hippocampe (Winocur et al., 2001 ; Clark et al., 2002). De la même manière, de telles lésions induisent une amnésie rétrograde graduelle dans des épreuves de conditionnement de peur au contexte (Kim et Fanselow, 1992, Maren et al., 1997 ; Maren, 1999). Ainsi, depuis une vingtaine d'années, le phénomène d'amnésie rétrograde graduelle est décrit chez des nombreuses espèces animales (primates non humains et rongeurs) et étudié dans de nombreuses situations expérimentales (discrimination spatiale ou d'objet, conditionnement de peur, mémoire associative non spatiale...). Les méthodes invasives utilisées sont d'une grande variété, allant de l'approche lésionnelle (Bolhuis et al., 1994 ; Kim et al., 1995) aux manipulations génétiques (Shimizu et al., 2000 ; Wang et al., 2003), en passant par les inactivations fonctionnelles réversibles (Frankland et al., 2004 ; Maviel et al., 2004) et les perturbations pharmacologiques (Izquierdo et al., 1997, 2002 ; Izquierdo et McGaugh, 2000). Ces traitements peuvent être circonscrits à toute (Zola-Morgan et Squire, 1986, 1990 ; Alvarez et al., 1995 ; Kim et al., 1995) ou partie de l'hippocampe (Zola-Morgan et al., 1992, 1994). Ils peuvent affecter également le subiculum (Anagnostaras et al., 1999 ; Clark et al., 2002) ou d'autres structures appartenant à la formation hippocampique comme le cortex entorhinal (Cho et al., 1993 ; Cho et Kesner, 1996) ou périrhinal (Suzuki et al., 1993 ; Wiig et al., 1996 ; Glenn et al., 2003). De manière similaire aux études chez l'homme, la durée du gradient d'amnésie rétrograde observée est fonction du type de lésion et de sa localisation anatomique, ainsi que des épreuves comportementales et de l'espèce utilisées (Squire et al., 2001 ; Frankland et Bontempi., 2005).

Les animaux ayant subi des lésions hippocampiques sont particulièrement déficitaires dans des épreuves d'apprentissage spatial (Olton et al., 1979 ; Morris et al., 1982 ; Sutherland et al., 1983) et manifestent une amnésie rétrograde sévère (gradient plat) quel que soit l'âge des informations (Mumby et al., 1999 ; Sutherland et al., 2001 ; Clark et al., 2005a, 2005b ; Martin et al., 2005 ; Broadbent et al., 2006). En revanche, la lésion sélective de la voie temporo-amonique (Remondes et Schuman, 2004), issue des couches II/III du cortex entorhinal et projetant sur les cellules pyramidales de la région CA1 de l'hippocampe n'affecte que la rétention des informations spatiales à long terme dans la piscine de Morris. La vitesse d'acquisition de l'épreuve et les performances à court terme ne sont pas affectées. Ainsi, il est possible de distinguer l'activation hippocampique liée au dialogue hippocampo-cortical permettant le stockage à long terme de l'information spatiale au cours du processus de consolidation mnésique de l'implication hippocampique dans l'encodage de l'espace permettant l'expression de cette mémoire (Knowlton et Fanselow, 1998). Cette dernière fonction étant requise lors des phases de rappel quel que

soit le délai de rétention, elle pourrait expliquer les effets perturbateurs délai-indépendants de la lésion hippocampique lors du rappel des informations spatiales.

6. Interactions hippocampo-corticales au cours du processus de consolidation mnésique

6.1. La théorie standard de la consolidation mnésique

Les observations relatives à l'existence d'un gradient d'amnésie rétrograde chez l'homme et l'animal sont à l'origine de plusieurs théories sur le processus de consolidation mnésique. Dès les années 70, l'hippocampe est considéré comme un site de stockage initial des informations tandis que le néocortex apparaît comme le site de stockage permanent. Selon cette idée, les voies de projections néocorticales afférentes à l'hippocampe permettraient à ce dernier d'élaborer des représentations mnésiques qui seraient par la suite transférées au niveau néocortical par répétition des patterns d'activité exprimés lors de l'état d'éveil ou lors des différentes phases du sommeil (Marr, 1970). Durant la même période, d'autres théories postulent que l'hippocampe jouerait plus un rôle de modulateur dans les processus de consolidation mnésique et ne constituerait pas un site de stockage définitif de l'information. Pour ces auteurs, la formation hippocampique est à l'origine d'un signal « d'éveil » transmis au néocortex permettant la formation de nouveaux réseaux correspondant à des parties (« *chunks* ») de l'information (Wickelgren, 1979). Ainsi, l'hippocampe posséderait un « index » des différentes adresses néocorticales permettant le rappel ultérieur de patterns spécifiques d'activations corticales (Teyler et DiScenna, 1986) ou la mise en relation de différentes aires corticales dont l'activation concomitante supporterait l'intégralité de la représentation mnésique (pour revue, Squire et al., 1984). L'ensemble de ces considérations sont reprises au milieu des années 90 par certains auteurs dont les modèles théoriques sont à la base de la théorie standard de la consolidation mnésique actuelle (Treves et Rolls, 1994 ; Alvarez et Squire, 1994 ; McClelland et al., 1995 ; Murre, 1996) résumée dans la figure 6.

Un élément commun à ces différentes théories est que toute information est encodée en parallèle par des réseaux neuronaux hippocampiques et néocorticaux. Cependant, la vitesse de construction de représentations mnésiques cohérentes au sein de ces réseaux diffère. Si elle apparaît rapide au sein de la formation hippocampique (de l'ordre de quelques heures), la formation de ces représentations mnésiques au niveau cortical est beaucoup plus lente et se déroule durant la phase tardive du processus de consolidation (de quelques jours à plusieurs années). Cette stabilisation des traces mnésiques au niveau cortical est un processus de maturation lent, sous-tendu par un dialogue hippocampo-cortical bidirectionnel où des réactivations ultérieures des circuits hippocampiques permettent de réinitialiser des patterns d'activités corticaux (Remondes et Schuman, 2004 ; Frankland et Bontempi, 2005). La répétition de ces réactivations hippocampo-corticales conduit à un renforcement progressif des connexions cortico-corticales critique pour l'intégration cohérente des différentes informations distribuées au niveau cortical en vue de l'établissement d'une MLT. De plus, toute nouvelle information

pertinente peut être incorporée au niveau cortical à des connaissances organisées préexistantes⁹ ou permettre de les réactualiser (McClelland et al., 1995 ; Squire et Alvarez, 1995 ; Wiltgen et al., 2004 ; Frankland et Bontempi, 2005).

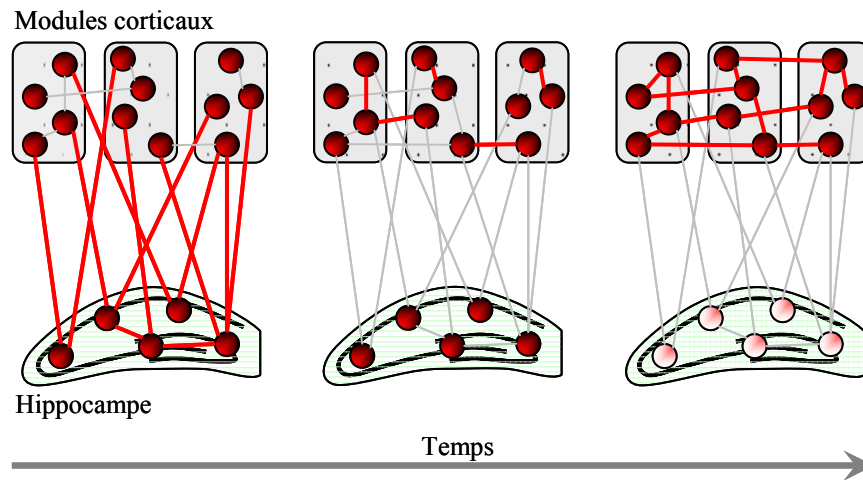


Figure 6 : La Théorie standard de la consolidation mnésique (d'après Frankland et Bontempi, 2005). L'encodage des différentes caractéristiques sensorielles, motrices et cognitives d'un événement s'effectue au niveau de plusieurs aires corticales primaires et associatives. L'hippocampe intègre ensuite ces différents éléments en une représentation mnésique cohérente (Eichenbaum, 2004). Les réactivations ultérieures d'un réseau hippocampo-cortical engendrent un renforcement progressif des connexions cortico-corticales conduisant à une intégration corticale de l'information en mémoire à long terme (Squire et Alvarez, 1995). Il est à noter que les modifications de plasticité au sein de l'hippocampe ou des réseaux hippocampo-corticaux sont rapides et transitoires alors qu'elles sont lentes et de longue durée au niveau des connexions cortico-corticales (McClelland et al., 1995).

De telles modifications de la connectivité corticale ont été observées au bout de quelques jours, semaines ou mois après des expériences comportementales, suggérant que de tels mécanismes puissent être impliqués dans les processus de consolidation. Il peut s'agir en l'occurrence de modifications rapides de la « force » et du « poids » des connexions synaptiques préexistantes entre deux neurones (« *weight plasticity* ») mais également de la formation de nouvelles connexions (« *wiring plasticity* »), phénomène plus lent conduisant à la création et à l'élimination de synapses. Des stimulations continues de ces aires corticales se traduisent également par des modifications de l'arborisation dendritique et de l'élongation axonique (pour revue, Chklovskii et al., 2004).

6.2. Les théories alternatives

La théorie standard de la consolidation mnésique ne permet cependant pas de rendre compte de l'existence du phénomène d'amnésie rétrograde sévère, non graduelle, observé chez certains patients présentant des lésions du lobe temporal médian (pour revues, Squire et Alvarez, 1995 ; Warrington, 1996 ; Moscovitch et al., 2006). Une des premières théories pouvant expliquer le phénomène des gradients d'amnésies plats, notamment dans le cadre d'épreuves de mémoire spatiale, est la théorie des cartes cognitives qui souligne le lien important entre une information de nature épisodique et la notion

⁹ Selon ce concept, toute incorporation trop rapide de ces nouveaux éléments au niveau cortical pourrait conduire à des interférences vis-à-vis d'informations précédemment acquises et à l'effacement éventuel de ces dernières.

d'espace contextuel dans lequel cet évènement a lieu (O'Keefe et Nadel, 1978 ; Burgess et al., 2002). L'hippocampe serait nécessaire à la construction d'une représentation spatiale allocentrique¹⁰ de l'environnement qui constitue le cadre dans lequel se produit tout évènement épisodique. Cette théorie ne permet pas de distinguer les cartes cognitives acquises récemment de celles acquises dans un passé lointain ; l'hippocampe sous-tend la mémoire épisodique car l'environnement spatial fait partie du contexte d'un épisode alors que la mémoire sémantique est décontextualisée. La lésion hippocampique devrait ainsi perturber les mémoires spatiales récentes ou anciennes de manière équivalente et l'importance de ces perturbations serait dépendante de l'étendue de la lésion.

Plus récemment, Nadel et al., (2000) ont proposé la théorie des traces multiples (ou *Multiple Trace Theory* : MTT). Cette théorie trouve ses racines à la fois dans la théorie des cartes cognitives et dans la théorie standard de la consolidation, avec lesquelles elle partage le concept d'un encodage des mémoires dans un réseau hippocampo-cortical. La MTT, tout comme la théorie standard de la consolidation, suggèrent également que toute réactivation ultérieure des informations stockées en mémoire induit un processus de réorganisation au niveau cortical. En revanche, elle réfute une implication strictement temporaire du lobe temporal médian au cours du processus de consolidation mnésique et postule que la durée du gradient d'amnésie rétrograde dépend de l'étendue de la lésion et du type de mémoire évalué. Ainsi, pour la MTT, la gestion des épisodes autobiographiques, c'est-à-dire la capacité à revivre ou à rappeler des évènements passés riches de détails, nécessite de façon permanente l'intégrité fonctionnelle du lobe temporal médian (Eldridge et al., 2000 ; pour revues, Nadel et Moscovitch, 1997 ; Yonelinas, 2002 ; Moscovitch et al., 2005, 2006). Lors de chaque rappel de ce type d'information, une nouvelle trace mnésique est créée au niveau de l'hippocampe (réorganisation hippocampique concomitante avec une réorganisation corticale) et implémentée dans un réseau hippocampo-cortical de plus en plus vaste en fonction de l'âge de la mémoire initiale. Ainsi, la durée du gradient d'amnésie rétrograde est d'autant plus importante que la lésion du lobe temporal médian est massive. En revanche, le rappel à long terme d'informations en mémoire sémantique (décontextualisée) est possible malgré la destruction, même complète, du lobe temporal médian¹¹ (Manns et al., 2003 ; Steinvorth et al., 2005).

III. MECANISMES NEUROBIOLOGIQUES SOUS-TENDANT LA CONSOLIDATION ET LE STOCKAGE A LONG TERME DE LA MEMOIRE

A la fin du XIX^{ème} siècle, on considère que les neurones matures n'ont plus la capacité à se diviser. Si une prolifération neuronale ne peut pas constituer le substrat sous-tendant le processus de mémorisation, des modifications structurelles et des réorganisations de la connectivité au niveau des réseaux neuronaux existants pourraient être des mécanismes conférant au SNC la capacité de stocker des informations en mémoire (Ramon y Cajal, 1894). Les études relatives aux changements de l'efficacité

¹⁰ Selon le contexte environnemental plurimodal et non en fonction de la position de l'individu (égocentrique)

¹¹ Les résultats issus d'études d'imagerie fonctionnelle sont plus ambigus (pour revue, Moscovitch et al., 2006).

synaptique et des mécanismes neurobiologiques sous-jacents soulèvent alors plusieurs interrogations. Existe-t-il une différence entre les modifications synaptiques à court terme et celles impliquées dans le stockage de la mémoire à long terme ? Ont-elles lieu dans différents sites ou est-ce que les mêmes réseaux neuronaux sont impliqués dans le stockage à court et à long terme de l'information ?

1. Les phénomènes de potentialisation et de dépression à long terme

Dans le but d'identifier les bases cellulaires et moléculaires des changements synaptiques responsables du stockage des informations, les premières études ont utilisé des modèles simples, tant au niveau neuroanatomique que comportemental. Des organismes ne présentant qu'un nombre restreint de neurones facilement identifiables sont utilisés comme l'aplysie (Castellucci et al., 1970, 1978) ou la drosophile (Benzer, 1967) dans des épreuves comportementales très simples telle l'étude de certains réflexes (pour revue, Carew et Sahley, 1986). Ces derniers peuvent être modifiés par différents protocoles comportementaux comme l'habituation, la sensibilisation, les conditionnements classiques et opérants et permettre l'expression d'une mémoire de type non déclarative qui peut être de courte ou de longue durée en fonction du niveau d'entraînement. En exemple, la sensibilisation chez l'aplysie est une forme d'apprentissage non associatif. Quand un stimulus est appliqué sur le siphon, l'aplysie rétracte branchies et siphon. Cette réponse est augmentée lorsqu'un stimulus nociceptif sensibilisant (un choc électrique) est appliqué sur la queue. Cette sensibilisation est graduelle, si un choc électrique sur la queue de l'aplysie induit une sensibilisation de courte durée, de l'ordre de quelques minutes, des chocs répétés engendrent une sensibilisation de longue durée pouvant atteindre plusieurs semaines (Castellucci et al., 1986). Un seul stimulus sensibilisant appliqué sur la queue de l'aplysie permet d'activer un neurone facilitateur sérotoninergique. La sérotonine ainsi libérée active un neurone sensoriel et induit la production d'AMPC via l'activation d'un récepteur couplé à une protéine G et d'une adénylate cyclase (AC). L'augmentation d'AMPC induit l'activation d'une protéine kinase A (PKA) qui augmente à terme la libération de neurotransmetteur, notamment par phosphorylation des canaux potassique K^+ (blocage de ces récepteurs et accroissement de la durée du potentiel d'action) et augmentation de l'influx calcique nécessaire à l'exocytose vésiculaire (Byrne et Kandel, 1996). L'induction de cette cascade moléculaire induit une facilitation à court terme en augmentant pour quelques minutes la force des connexions synaptiques existantes entre le neurone sensoriel et le neurone moteur de l'aplysie impliqués dans le réflexe de rétraction du siphon. En revanche, des stimuli répétés permettent à la PKA d'activer la MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*). Une translocation de cette protéine au noyau déclenche des mécanismes de transcription de gènes précoces puis de gènes tardifs conduisant à un remodelage synaptique sous-tendant une facilitation à long terme du réflexe (Bailey et Chen, 1989 ; pour revue, Kandel, 2001). Si d'autres protéines comme la PKC sont impliquées dans cette facilitation à long terme (Sossin et al., 1994), on observe au cours de ce processus des mécanismes d'inhibition sélectifs de la synthèse protéique dont la signification fonctionnelle pourrait être de permettre la sélection de certaines informations à conserver (Kandel, 2001).

L'ensemble des résultats obtenus démontrent que les connexions synaptiques entre des neurones sous-tendant un comportement peuvent être modifiées par l'expérience et que ces modifications peuvent durer et devenir une composante élémentaire du stockage en mémoire des informations. De plus, ces mêmes connexions synaptiques peuvent participer à différents types d'apprentissage (Castelluci et al., 1970, 1978 ; Carew et al., 1979 ; Murphy et Glanzman, 1997).

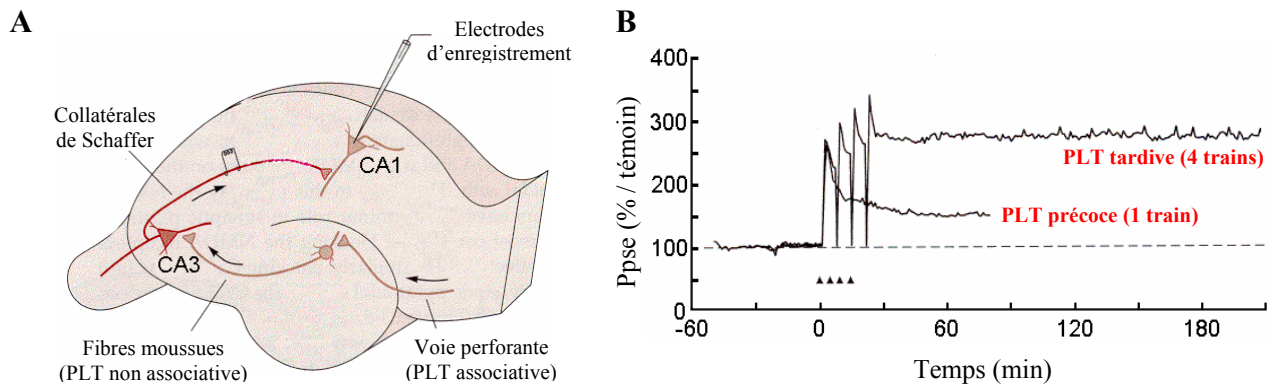


Figure 7 : (A) Protocole expérimental de l'induction du phénomène de PLT. La stimulation des collatérales de Schaffer induit une réponse des neurones de la région CA1 de l'hippocampe. (B) Comparaison de la taille des potentiels post-synaptiques excitateurs (ppse) lors des PLT précoce et tardive (d'après Kandel et al., 2000).

Des mécanismes similaires conduisant à des modifications des propriétés des réseaux neuronaux via l'expérience ont été observés au niveau de l'hippocampe des rongeurs. Cette structure est fortement impliquée dans les apprentissages de types spatiaux, grâce notamment au rôle fonctionnel des cellules pyramidales (cellules de lieu) pouvant encoder l'espace (O'Keefe et Dostrovsky, 1971). Dans le même temps et une vingtaine d'années après l'édition du postulat de Hebb, l'existence d'une augmentation de longue durée de l'efficacité synaptique, connue sous le nom de potentialisation à long terme (PLT), est confirmé expérimentalement (Bliss et Lomo, 1973) au niveau du gyrus denté, après stimulation des fibres afférentes de la voie perforante issues des couches supérieures du cortex entorhinal, ainsi qu'au niveau des fibres moussues et des collatérales de Schaffer (Bliss et Collingridge, 1993 ; Figure 7).

Des diminutions persistantes de l'efficacité de la transmission synaptique (DLT ou dépression à long terme) ont également pu être mises en évidence au niveau de nombreuses structures cérébrales (pour revue, Massey et Bashir, 2007). Bien que relevant de mécanismes cellulaires relativement distincts de ceux de la PLT (Kemp et Bashir, 2001), l'intégration de cette DLT dans les mécanismes sous-tendant les processus mnésiques permettrait de rendre compte d'un enregistrement plus précis des informations en évitant toute saturation du système d'encodage et pourrait également être impliquée dans les phénomènes d'extinction, d'interférence ou d'oubli (Bear et Abraham, 1996). De plus, l'induction possible, au niveau d'une même synapse, des phénomènes de PLT et de DLT (bidirectionnalité de la plasticité) en fonction des niveaux de stimulation pré-synaptique et de dépolarisation post-synaptique (méta-plasticité ; Abraham et Bear, 1996) suggère que ces deux mécanismes sont impliqués de manière concomitante dans les processus d'apprentissage et de mémorisation (Kemp et Manahan-Vaughan, 2004 ; pour revues, Diamond et al., 2005 ; Massey et Bashir, 2007 ; Kemp et Manahan-Vaughan, 2007).

2. Mécanismes moléculaires de la plasticité synaptique

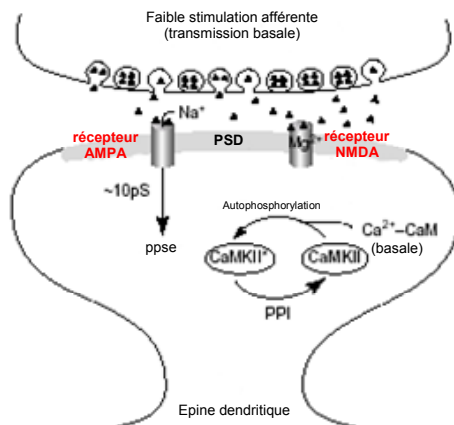


Figure 8 : La transmission synaptique basale (d'après Soderling et Derkach, 2000).

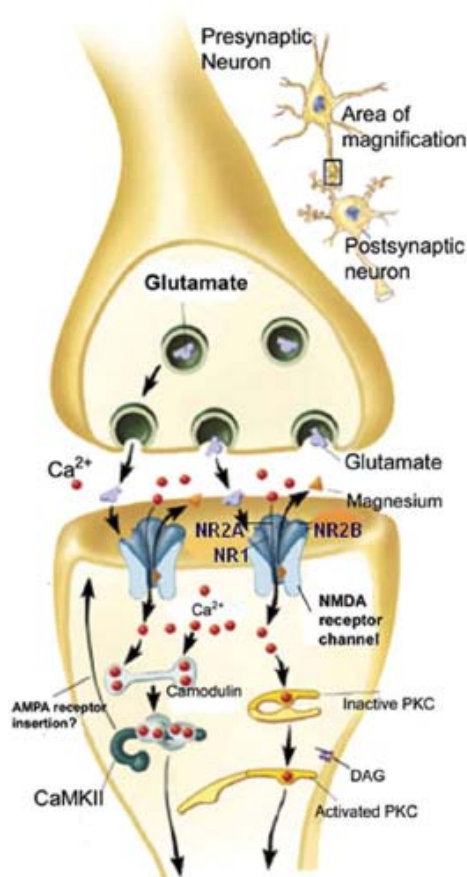


Figure 9 : Les molécules clés dans la régulation de la plasticité synaptique (d'après Wang et al., 2006).

Au niveau des cellules pyramidales de l'hippocampe, des stimuli afférents induisent la libération au niveau pré-synaptique de glutamate permettant l'activation des récepteurs post-synaptiques NMDA et non-NMDA (quisqualate/kainate) de type AMPA. La transmission synaptique basale (Figure 8) via le glutamate résulte d'une faible stimulation afférente. Elle est en grande partie sous-tendue par les récepteurs AMPA (dans un état de faible conductance) qui permettent la genèse de potentiels post-synaptiques excitateurs (ppse). Dans ces conditions, les récepteurs NMDA sont inactifs de par un blocage voltage-dépendant des canaux ioniques par les ions Mg^{2+} . Il résulte de la forte activité de la protéine phosphatase 1 (PPI) et de la faible concentration basale de la protéine kinase Ca^{2+} -calmoduline une faible activation par phosphorylation de la calcium/calmoduline kinase II (CaMKII).

Une forte stimulation afférente (stimulation téтанisante) engendre une libération plus importante de glutamate et une dépolarisation post-synaptique (qui permet d'éliminer les ions Mg^{2+} bloquant le canal ionique des récepteurs NMDA) via les récepteurs AMPA (Figure 9). L'activation proprement dite des récepteurs NMDA nécessite la coïncidence de l'activation des neurones pré-synaptiques (libération du glutamate et liaison aux récepteurs) et la dépolarisation des neurones post-synaptiques, permettant l'ouverture du canal ionique ainsi que l'entrée d'ions Na^+ et Ca^{2+} et la sortie d'ions K^+ . Les récepteurs NMDA fonctionnent ainsi comme des détecteurs de coïncidence cellulaire ayant des propriétés associatives¹² (Bliss et Collingridge, 1993) et qui sont nécessaires à la formation des traces mnésiques (Tsien et al., 1996 ; Tang et al., 1999 ; Rampon et al., 2000 ; Huerta et al., 2000). La

¹² La PLT observée au niveau de la voie perforante et des collatérales de Schaffer est associative. Elle est non-associative au niveau des fibres mossues, ne dépendant pas des récepteurs NMDA et donc ne nécessitant pas l'activité conjointe des éléments pré- et post-synaptiques (Lauri et al., 2001).

stimulation des récepteurs AMPA active également des tyrosines kinases de la famille src qui, via des phosphorylations, augmentent la conductance des récepteurs NMDA (pour revue, Soderling et Derkach, 2000). L'entrée de Ca^{2+} dans la cellule post-synaptique est à l'origine de l'induction post-synaptique du phénomène de PLT¹³ via l'activation directe ou indirecte de diverses activités kinasiques (pour revues, Martin et al., 2000 ; Bennett et al., 2000). La formation du complexe Ca^{2+} /calmoduline permet l'activation de plusieurs kinases dont la calcium/calmoduline kinase II (CaMKII ; Malenka et al., 1989 ; pour revue, Fink et Meyer, 2002), la protéine kinase C (PKC ; Malinow et al., 1988, 1989) et la tyrosine kinase fyn (O'Dell et al., 1991 ; Grant et al., 1992) impliquées dans l'expression de cette PLT (pour revue, Sweatt, 1999) de courte durée (1-3 heures ; PLT précoce). En exemple, la CaMKII, transloquée au niveau des densités post-synaptiques, serait responsable de la potentialisation des synapses en augmentant la conductance des récepteurs AMPA membranaires par phosphorylation du résidu sérine 831 de la sous-unité GluR1, (Nicoll et Malenka, 1999 ; Malenka et Bear, 2004) ou en permettant l'insertion au niveau de la membrane post-synaptique de récepteurs AMPA¹⁴ (Figure 10, point 10 ; Shi et al., 1999, 2001 ; pour revue, Collingridge et al., 2004).

Si les phases précoces de la PLT sont sous le contrôle de seconds messagers et de l'activité de certaines kinases, le maintien à plus long terme de la PLT (PLT tardive) de l'ordre de 6 à 8 heures (Frey et al., 1988) est sous-tendu par des régulations transcriptionnelles et traductionnelles (Otani et Abraham,

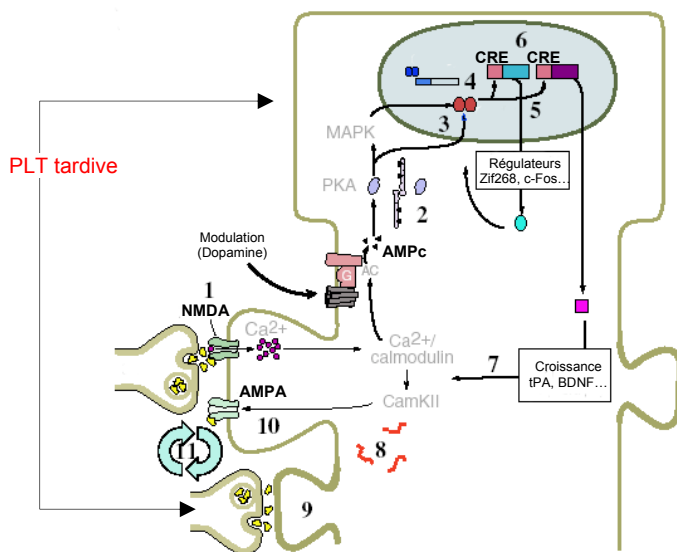


Figure 10 : Phase tardive de la potentialisation à long terme au niveau de la région CA1 de l'hippocampe. Les étapes 1-2 et 7-11 se déroulent au niveau synaptique alors que les étapes 3-6 sont nucléaires (d'après Barco et al., 2006).

1989 ; Frey et Morris, 1998 ; Steward, 1997) qui sont impliquées, via un remodelage synaptique et une réorganisation structurale des réseaux neuronaux, dans la formation de la mémoire à long terme (Tischmeyer et Grimm, 1999 ; Bozon et al., 2002). Ainsi, une stimulation tétaïque importante induit une entrée massive de Ca^{2+} (Figure 10, point 1) qui, associée à la calmoduline, permet l'activation d'AC post-synaptiques et la synthèse d'AMPc. Ce second messager permet l'activation de la PKA¹⁵ (Nguyen et Kandel, 1996) qui stimule la

¹³ Il existe également une induction pré-synaptique de la PLT. L'activation de la CaMKII, de la PKC et de la Tyrosine kinase fyn post-synaptiques permet la synthèse de monoxyde d'azote et d'acide arachidonique agissant comme des messagers rétrogrades au niveau pré-synaptique. Ceux-ci induisent une augmentation durable de la libération de neurotransmetteur (Zorumski et Izumi, 1998).

¹⁴ Pour des synapses silencieuses (glutamatergiques excitatrices), c'est-à-dire des synapses n'ayant sur la membrane post-synaptique que des récepteurs NMDA, cette insertion de récepteurs AMPA rend la synapse active, la réponse post-synaptique étant alors augmentée (Liao et al., 2001 ; pour revues, Malinow et al., 2000 ; Malinow et Malenka, 2002). Inversement, des synapses peuvent devenir silencieuses (via l'induction d'une DLT) par un retrait des récepteurs AMPA de la membrane post-synaptique (Malinow et Malenka, 2002).

¹⁵ Les phosphorylations de la PKA sont en opposition avec les déphosphorylations de certaines phosphatases (protéine phosphatase 1, calcineurine... Figure 9, point 2) dont la suractivation peut induire des déficits mnésiques et des altérations de la PLT tardive (Mansuy et al., 1998 ; Genoux et al., 2002). Ces phosphatases sont activées lors d'une DLT elle-même induite par une entrée faible de Ca^{2+} dans la synapse (Winder et Sweatt, 2001 ; Lisman et al., 2002 ; Liu et al., 2004).

voie de la MAPK (Abel et al., 1997 ; Wang et al., 2004 ; pour revue, Davis et Laroche, 2006) nécessaire au développement de la PLT tardive (Figure 10, point 2). La transmission de ce signal au noyau, via des molécules de transport comme les importines (Thompson et al., 2004, Figure 10, point 3), permet à la PKA et à la MAPK de phosphoryler et d'activer le facteur de transcription nucléaire CREB (*c-AMP responsive element binding protein* ; Kandel, 2001 ; Barco et al., 2002, 2006 ; Figure 10, point 4). Celui-ci régule l'expression de très nombreux facteurs de transcription (Figure 10, point 5) aux fonctions très diverses (régulation transcriptionnelle et du métabolisme, structure cellulaire et signalisation ; pour revues, Mayr et Montminy, 2001 ; Lonze et Ginty, 2002). Parmi ceux-ci, on peut citer les protéines Fos et Zif268 (Tischmeyer et Grimm, 1999 ; Izquierdo et Cammarota, 2004). Au niveau nucléaire, des modifications de la chromatine et des histones sont également observées (Figure 10, point 6). Ces changements sont impliqués dans les modifications de longue durée de l'efficacité synaptique et la formation des mémoires à long terme (Alarcon et al., 2004 ; Kozus et al., 2004).

Le maintien de la PLT tardive, qui s'accompagne de changements à long terme de la fonction et de la structure des synapses, nécessite une transcription génique qui se déroule dans le noyau au niveau du corps cellulaire. Cependant, les modifications synaptiques impliquées dans la PLT tardive ont lieu au niveau des synapses activées. La question de savoir comment les ARN messagers et les protéines nouvellement synthétisés sont spécifiquement dirigés vers, ou capturés par, les synapses dont l'activation a conduit à la vague d'expression génique et sans affecter la multitude de synapses non stimulées de l'arborisation dendritique, demeure posée (Figure 10, point 7). Frey et Morris (1998) proposent un modèle d'étiquetage synaptique et de capture (« *synaptic tagging and capture* ») suivant lequel les produits de l'expression génique induits par les phénomènes de plasticité ne sont fonctionnellement incorporés qu'au niveau de synapses préalablement étiquetées par une activité synaptique, permettant ainsi une stabilisation des changements synaptiques initialement induits. Cependant, si on applique un stimulus téτανisant induisant une PLT tardive à un groupe de synapses A et un autre stimulus téτανisant (1 heure avant ou après le premier) n'induisant qu'une PLT précoce au sein d'un groupe de synapses B, les deux ensembles synaptiques expriment par la suite une PLT tardive (Frey et Morris, 1998). Ainsi, les stimuli induisant des PLT précoces ou tardives génèrent tous deux des étiquettes au niveau des synapses stimulées mais celles-ci peuvent se retrouver également au niveau des synapses avoisinantes. Ces dernières peuvent « capturer » les produits de l'expression génique destinés aux synapses à l'origine du phénomène de PLT tardive et exprimer elles mêmes une PLT tardive (Barco et al., 2002 ; pour revues, Martin et Kosik, 2002 ; Govindarajan et al., 2006). Cet étiquetage peut être induit par activation d'une traduction locale au niveau de la synapse ou par une réorganisation du cytosquelette. Parmi les candidats permettant cet étiquetage des synapses activées, on peut citer plusieurs kinases (CaMKII, PKA, PKM ζ ¹⁶...), des molécules d'adhésion (NCAM, cadherin, δ -catenin...), l'actine, certains canaux ioniques (canaux potassium pré-synaptiques de type I_h) ainsi que la distribution des récepteurs NMDA ou AMPA à la membrane synaptique (Barco et al., 2002 ; pour revue, Martin et Kosik, 2002).

¹⁶ Il s'agit d'un isoforme de la PKC constitutivement actif et nécessaire au maintien de la PLT (Sajikumar et al., 2005)

La traduction locale au niveau dendritique, considérée comme un mécanisme faisant partie de la capture synaptique (Barco et al., 2002, 2006), est un autre moyen pour assurer une certaine spécificité d'adressage des ARNm issus de l'expression génique (Figure 10, point 8). Une fois transloqués vers le compartiment synaptique, les ARNm sont reconnus au niveau des synapses préalablement activées par des protéines spécifiques liées au cytosquelette et ancrés (« *docking* ») pour permettre leur traduction par les polyribosomes (pour revues, Steward et Schuman, 2001, 2003). Le contrôle de la traduction dendritique est un phénomène complexe et implique plusieurs mécanismes comme le transport et l'ancrage des ARNm, une polyadénylation cytoplasmique et la phosphorylation de différents facteurs de traduction (pour revue, Sutton et Schuman, 2005). L'inhibition de cette synthèse protéique locale bloque le phénomène de PLT tardive (Bradshaw et al., 2003). Le facteur neurotrophique BDNF (« *Brain Derived Neurotrophic Factor* »), nécessaire à l'établissement d'une PLT tardive, est particulièrement impliqué dans l'induction de cette synthèse protéique locale (pour revue, Pang et Lu, 2004) qui elle-même joue un rôle important dans le contrôle de l'efficacité synaptique.

Si la formation de la mémoire à long terme induit des modifications relatives au renforcement de l'efficacité synaptique, on observe également un remodelage activité-dépendant des synapses préexistantes ainsi que la formation de nouvelles synapses consécutifs aux phénomènes de plasticité synaptique liés aux processus d'apprentissage et de mémorisation (pour revues, Lamprecht et LeDoux, 2004 ; Chklovskii et al., 2004 ; Hayashi et Majewska 2005 ; Segal 2005). Ces modifications sont susceptibles de moduler ou de reconfigurer l'activité de réseaux neuronaux (Barco et al., 2006). Ainsi, on observe une diffusion de molécules vers les épines dendritiques (Bloodgood et Sabatini, 2005), le transport de polysomes vers les synapses activées (Ostroff et al., 2002) et des mouvements membranaires de certains récepteurs (Malinow et Malenka, 2002) concomitants avec la création de nouvelles épines dendritiques (Lang et al., 2004 ; Zuo et al., 2005) ou synapses axoniques (Frankland et al., 2004).

3. Réactivation hippocampo-corticale et consolidation mnésique

Que ce soit au cours de la consolidation cellulaire ou, selon la théorie standard de la consolidation ou la MTT, lors de la consolidation systémique, l'activité de la formation hippocampique est fortement impliquée dans les processus de consolidation mnésique, conférant ainsi à l'hippocampe un rôle de « chef d'orchestre » dans la modification progressive de l'organisation des représentations corticales via un dialogue hippocampo-cortical (Squire et Alvarez, 1995). Ce dialogue peut se produire en « direct » lorsque l'animal est replacé en situation expérimentale ou face à des indices de rappel en rapport avec l'épreuve apprise. En « différé », il peut s'opérer chez l'animal éveillé (ré-évocation mentale de l'expérience) ou pendant les différentes phases du sommeil. Dans ce dernier cas, la réactivation concomitante des réseaux neuronaux hippocampiques et corticaux précédemment impliqués dans un apprentissage apparaît comme une des composantes majeures du processus de consolidation mnésique (Maquet, 2001 ; Stickgold et al., 2001).

De nombreuses études chez l'homme révèlent en effet l'importance du sommeil dans le processus de consolidation. Ainsi, l'acquisition d'une épreuve de discrimination visuelle ou la vitesse de réalisation de certaines séquences motrices sont dépendantes de la durée de sommeil après acquisition (Karni et al., 1994 ; Stickgold et al., 2000a), certains types de mémoire procédurale ne pouvant d'ailleurs se développer que si les sujets dorment après apprentissage (Gais et al., 2000 ; Stickgold et al., 2000a). La consolidation d'une épreuve de mémoire déclarative à fort caractère émotionnel est d'autant meilleure que le taux de sommeil paradoxal (SP) est important (Wagner et al., 2001, 2002) alors que celle d'une épreuve de discrimination visuelle procédurale dépend autant du SP que des phases de sommeil lent (SL ; Gais et al., 2000 ; Stickgold et al., 2000b). Si nombre d'autres études illustrent le rôle bénéfique du sommeil sur les processus de mémorisation (Mednick et al., 2002 ; Walker et al., 2002 ; pour revues, Peigneux et al., 2001 ; Smith, 2001), l'implication fonctionnelle des différentes phases du sommeil dans le processus de consolidation des mémoires déclaratives et non-déclaratives demeure toujours controversée (pour revues, Walker et Stickgold, 2004 ; Vertes, 2004).

Au niveau électrophysiologique, certaines études réalisées tant chez l'homme que chez l'animal rapportent une réactivation sélective, lors du sommeil, des patterns d'activité hippocampique induits lors des processus d'apprentissages antérieurs (pour revues, Walker et Stickgold, 2004 ; Stickgold, 2005 ; Gais et Born, 2006). Ainsi, lors d'épreuves spatiales, l'activité hippocampique et plus précisément l'ensemble des cellules neuronales qui déchargent de manière concomitante lors de l'encodage d'une information ont une probabilité beaucoup plus forte de s'activer de nouveau de concert lors de certaines périodes de sommeil lent (Wilson et McNaughton, 1994 ; Kudrimoti et al., 1999 ; Peigneux et al., 2004) ou paradoxal (Louie et Wilson, 2001). Cette récapitulation apparaît également au niveau néocortical lors des phases de SL, que ce soit chez l'homme (Huber et al., 2004) ou l'animal (Qin et al., 1997 ; Ribeiro et al., 2004).

La théorie standard de la consolidation mnésique attribue à l'hippocampe un rôle dans la mise en relation des différents attributs d'une expérience distribués et stockés au niveau cortical lors de l'apprentissage. L'hippocampe a également été impliqué dans la réactivation ultérieure de ces traces mnésiques corticales lors des phases précoces du processus de consolidation avec pour conséquence un renforcement progressif des connexions cortico-corticales. Ainsi, cette structure apparaît au cœur d'un système d'enregistrement/récapitulation de nouvelles expériences (Buzsaki, 1989). Durant la phase d'encodage, un dialogue hippocampo-cortical s'installerait pour organiser le stockage temporaire de l'information sans incorporation (ou modification) à des connaissances précédemment acquises (pour revues, Squire et Alvarez, 1995 ; Gais et Born, 2006). Le rythme thêta hippocampique facilite le stockage de toute nouvelle information (Greenstein, 1988) et durant cette période, des modifications de plasticité synaptique au sein de l'hippocampe lui-même, notamment au niveau de la région CA3, confère à cette structure un rôle intégrateur des informations corticales distribuées (Wiltgen et al., 2004). Au cours des périodes d'inactivité/sommeil, et plus particulièrement le SL, on observe des réactivations concomitantes de l'hippocampe et de différentes régions néocorticales (Qin et al., 1997 ; Ribeiro et al.,

2004, Ji et Wilson, 2007) ainsi que le développement d'une activité oscillatoire de haute fréquence¹⁷ au sein de l'hippocampe (Buzsaki, 1989 ; Hasselmo, 1999). Lors du SL, cette activité oscillatoire hippocampique augmente l'activité de certaines structures cibles corticales (Chrobak et Buzsaki, 1994) et apparaît fortement corrélée temporellement à une activité néocorticale de basse fréquence dite « en fuseau » (Siapas et Wilson, 1998 ; Sirota et al., 2003). Ces activations coordonnées, liées à des expériences cognitives, durant les phases de SL¹⁸ au sein de réseau hippocampo-corticaux ou lors de période de repos au sein de réseaux cortico-corticaux (Hoffman et McNaughton, 2002), pourraient être à l'origine du « transfert » et de la stabilisation au niveau néocortical d'informations nouvellement acquises (Gais et Born, 2006 ; Rasch et al., 2007). Elles permettraient l'établissement de conditions nécessaires à des modifications synaptiques en favorisant l'entrée de calcium dans les cellules et le déclenchement de cascades moléculaires liées à la plasticité synaptique, dont font partie les gènes précoces (Lisman et al., 2002 ; Benington et Frank, 2003).

4. Les gènes précoces et leurs fonctions

L'augmentation durable de l'efficacité synaptique induite par la PLT a été proposée comme mécanisme sous-tendant les processus d'apprentissage et de mémorisation (pour revue, Miller et Mayford, 1999 ; Martin et al., 2000). Les phases tardives de ce phénomène requiert un processus de néo-synthèse protéique qui revêt également une importance fonctionnelle fondamentale dans les processus de consolidation mnésique (pour revues, Davis et Squire, 1984 ; Matthies, 1989). En effet, l'inhibition de la synthèse de nouvelles protéines induit un déficit de MLT tout en épargnant la MCT (Flexner et al., 1963 ; Goelet et al., 1986). Cette dépendance vis-à-vis d'une synthèse protéique *de novo* suggère que les modifications de plasticité synaptique de longue durée impliquées dans le stockage en MLT engagent une cascade d'évènements biochimiques conduisant à la modification de l'expression de certains gènes (Walton et al., 1999). De nombreuses études ont en effet démontré que la PLT ainsi que la réalisation d'épreuves mnésiques induisent une transcription région-spécifique de nombreux gènes (Cavallaro et al., 2001 ; pour revues, Lanahan et Worley, 1998 ; Hughes et Dragunow, 1999 ; Platenik et al., 2000). De nature complexe et variable en fonction des conditions de stimulations et des types cellulaires impliqués, ces cascades moléculaires liant activation cellulaire rapide et transcription génique ont en commun deux étapes importantes : (i) la première se caractérise par l'activation via des phosphorylations de facteurs de transcription¹⁹ (Fdt) constitutifs. Présents au niveau nucléaire, ceux-ci peuvent à leur tour, en se fixant en amont de certaines séquences codantes, induire; (ii) l'expression de certains gènes précoces (ou *immediate early genes*) codant pour des Fdt inductibles, impliqués dans le développement et le

¹⁷ Il s'agit de potentiels de champs rapides et de large amplitude (*sharp waves ripples*, ~140-200Hz) au niveau des cellules pyramidales CA1 de l'hippocampe qui sont la conséquence d'une forte dépolarisation par les collatérales de Schaffer induite par à une activité synchrone des cellules pyramidales de CA3 (O'Keefe and Nadel, 1978 ; Buzsaki et al., 1992 ; Traub and Bibbig, 2000).

¹⁸ Durant cette phase, si la PLT au niveau de la voie perforante est diminuée (Leonard et al., 1987), l'efficacité de la transmission neuronale au niveau de la région CA1 est accrue (Winson et Abzug, 1977, 1978), ce qui pourrait être une indication d'un transfert d'information vers les structures corticales.

¹⁹ Il existe deux grandes familles de FdT selon le mode d'action : les FdT généraux exprimés de manière constitutive et se liant avec l'ARN polymérase II au niveau de la séquence TATA de l'ADN pour initier la transcription et les FdT régulateurs, constitutifs ou inductibles, qui en se liant au niveau de la région promotrice de certains gènes, en amont de la séquence codante, permettent l'activation ou la répression de leur expression.

fonctionnement cellulaire de nombreuses régions cérébrales (pour revues, Herrera et Robertson, 1996 ; Herdegen et Leah, 1998). Ces derniers sont capables d'induire et/ou de réprimer l'expression de certains gènes tardifs responsables des modifications morphologiques durables des cellules et de leur fonctionnement (Herdegen et Leah, 1998).

4.1. Expression de *c-fos* et *zif268* comme marqueurs de l'activité neuronale

Les gènes précoces les mieux caractérisés sont les gènes *c-fos* et *zif268*, appartenant respectivement aux familles AP-1 et Egr (pour revues, Herrera et Robertson, 1996 ; Beckman et Wilce, 1997 ; Kovacs, 1998 ; Herdegen et Leah, 1998 ; Knapska et Kaczmarek, 2004). Les produits de ces gènes, tant ribonucléiques que protéiques, sont communément utilisés comme marqueurs de l'activation neuronale dans le but d'établir, avec une résolution au niveau cellulaire, une cartographie de l'activité fonctionnelle des différentes régions cérébrales (Sagar et al., 1993 ; Sharp et al., 1993 ; pour revues, Hughes et Dragunow, 1995 ; Chaudhuri, 1997 ; Kaczmarek et Chaudhuri, 1997). Leur induction est fortement liée à l'activation synaptique et les protéines pour lesquelles ils codent, les Fdt Fos et Zif268, sont intimement liés au fonctionnement cellulaire (Chaudhuri et al., 2000). Ces protéines peuvent subir des modifications post-traductionnelles, via des phosphorylations ou des glycosylations qui modifient leur capacité à reconnaître et à se lier à des séquences bien précises de l'ADN correspondant à des gènes cibles (Cao et al., 1990 ; Lemaire et al., 1990).

Fos, produit de l'expression du gène *c-fos*, est une protéine de 55 kDa possédant entre autre un motif « *leucine zipper* » permettant son hétérodimérisation avec une protéine nucléaire de 39 kDa issue de la famille des gènes précoces Jun (pour revue Herdegen et Leah, 1998) pour former un Fdt activateur (AP-1 : *activator protein-1*). Ce complexe a la capacité de moduler l'expression de nombreux gènes en se liant à une séquence de reconnaissance AP-1RE (AP-1 responsive element) présente au niveau de leur région promotrice. Compte tenu du nombre de protéines issues des familles Fos et Jun, le complexe AP-1 peut-être le résultat d'un grand nombre de combinaisons et permettre la stimulation (complexe Fos/c-Jun) ou la répression (complexe Fos/Jun-B) de la transcription de nombreux gènes tardifs impliqués dans les changements phénotypiques durables des cellules (Sheng et Greenberg, 1990 ; Morgan et Curran, 1991). Il est donc important de souligner qu'une cartographie simple de l'expression de l'un ou l'autre des composants du complexe AP-1, si elle permet de savoir si un neurone a été stimulé, ne peut rendre compte des changements transcriptionnels se déroulant au niveau nucléaire (Kovacs, 1998).

Le gène *zif268* a été identifié pour la première fois dans des cultures de fibroblastes via la stimulation de son expression par le sérum et les facteurs de croissance (Milbrandt, 1987). La protéine de 82-88 kDa pour laquelle il code n'est pas présente de façon ubiquitaire au niveau du système nerveux central (Herdegen et al., 1990 ; Beckman et Wilce, 1997). Trois motifs en doigts de zinc au sein de sa structure permettent à cette protéine de localisation nucléaire (Cao et al., 1990) de se lier à la séquence promotrice d'autres gènes afin de moduler leur transcription (Lemaire et al., 1990).

4.2. Voies de signalisation impliquées dans le contrôle de l'expression de *c-fos* et *zif268*

De manière générale, l'activation des gènes *c-fos* et *zif268* résulte de la mise en jeu de différentes cascades de seconds messagers, tels les nucléotides cycliques ou certains ions, capables de déclencher certaines voies de signalisation dans le cytoplasme au travers de multiples réactions enzymatiques, notamment des phosphorylations et des déphosphorylations. Ce signal se propage ensuite au niveau nucléaire et déclenche des processus de transcription et traduction.

Les facteurs neurotrophiques, les neurotransmetteurs et les phénomènes de dépolarisation membranaire, en grande partie responsables de l'augmentation du calcium dans les différents compartiments intracellulaires, sont à l'origine de l'induction des gènes *c-fos* et *zif268* (pour revues, Ghosh et al., 1994 ; van Hassteren et al., 1999). Par l'intermédiaire de différentes voies de signalisation inter-dépendantes, telles les voies des PKA, PKC, CAMK et MAPK, la phosphorylation de Fd_t constitutifs et leur liaison au niveau des séquences régulatrices de la région promotrice des gènes *c-fos* et *zif268* conduit à la modulation de leur expression. Cette région promotrice, en amont de la séquence codante, indispensable à l'initiation de leur transcription, possède plusieurs sites de reconnaissance dont certains sont communs aux deux gènes.

Le site SRE (*Serum Responsive Element*) auquel se lie la phosphoprotéine nucléaire SRF (Serum Responsive Factor) sous forme homodimérique et sa protéine accessoire stabilisatrice TCF/Elk1. Ces deux protéines constituent les principaux effecteurs de la trans-activation des gènes *c-fos* et *zif268* via fixation au site SRE. Ce complexe SRF/TCF/Elk1 subit au préalable des phosphorylations suite à l'activation de différentes voies de signalisation telles PKC, ras/MAPK (ERK) ou JNK (pour revues, Treisman, 1992 ; Hill et Treisman, 1995). Au niveau membranaire, les activations de récepteurs aux facteurs de croissance ou de récepteurs glutamatergiques NMDA induisant une entrée massive de Ca²⁺ sont responsables de l'activation de telles voies (Bading et al., 1993 ; Ghosh et al., 1994).

Le site CRE (*Calcium/cAMP Response Element*) est également présent dans la région promotrice des deux gènes. Considéré comme fonctionnellement distinct de SRE, ce site sous-tend l'induction rapide de l'expression génique par l'AMPc et l'augmentation de Ca²⁺ intracellulaire (Sassone-Corsi et al., 1988a ; Berkowitz et al., 1989). L'activation transcriptionnelle via ce site requiert une phosphorylation sur la sérine 133 de la protéine CREB suite à l'activation de la PKA, elle-même consécutive à une augmentation d'AMPc intracellulaire (Gonzalez et Montminy, 1989). Cette même phosphorylation de CREB consécutive à l'activation de la voie des CaM kinase via une augmentation du signal calcique intracellulaire conduit également à l'activation de la transcription de ces deux gènes (Bito et al., 1996). Ce mode de régulation semble cependant mineur dans le cas de *zif268* puisque des souris mutantes n'exprimant pas les isoformes α et δ de la protéine CREB ont des expressions basales et induites de ce gène normales (Blendy et al., 1995). De plus, quelle que soit l'espèce, la séquence promotrice de *zif268* possède plus de sites SRE que CRE. Ainsi, l'induction du gène *zif268* semble

principalement contrôlée par SRE, la liaison de protéines effectrices aux autres sites de régulation ne semble jouer qu'un rôle modulateur dans la transcription de ce gène (pour revues, Beckman et Wilce, 1997 ; Knapska et Kaczmarek, 2004).

Le site AP1-RE présente une séquence consensus TGACTCA auquel peut se lier le complexe AP-1 ou les Fdt de la famille CREB/ATF (ATF = *activator transcription factor*). Il semble qu'au niveau du gène *c-fos*, il s'agisse d'un site d'autorégulation négative (Sassone-Corsi et al., 1988b). Le site AP-1 se retrouve également dans la région promotrice du gène *zif268*. Cependant, la nature de la régulation transcriptionnelle de ce gène par la protéine Fos (via le complexe AP-1) n'apparaît pas claire. En effet, si certaines études envisagent une modulation positive (Dragunow et al., 1994), l'augmentation de Fos semble réduire l'expression de *Zif268* induite par du sérum (Gius et al., 1990).

Nombre de ces données ont cependant été obtenues lors d'expériences *in vitro*. Dans un organisme intact, l'imbrication des différentes voies de signalisation et les très nombreux stimuli qui contrôlent l'expression de ces gènes ne peut résulter de l'action individuelle d'un seul élément régulateur. Pour exemple, l'inhibition *in vivo* de la voie MAPK/ERK (liée au site SRE) empêche non seulement la phosphorylation de Elk-1, mais également celle de CREB (liée au site CRE), avec pour résultat une décroissance très rapide de la PLT et l'absence d'induction de *zif268* (Davis et al., 2000).

4.3. Plasticité synaptique, *c-fos* et *zif268*

De nombreuses études ont tenté de déterminer si certains Fdt, notamment Fos et *Zif268*, étaient impliqués dans le développement du phénomène de PLT (pour revues, Dragunow, 1996 ; Walton et al., 1999 ; Platenik et al., 2000). Si plusieurs formes de PLT existent en fonction de leurs propriétés pharmacologiques, de leur localisation et du type de stimuli qui les engendrent (Bliss et Collingridge, 1993), *zif268* a été le premier gène pour lequel une augmentation de son expression a été démontrée suite à l'induction d'une PLT de longue durée au niveau de la voie perforante (Cole et al., 1989 ; Wisden et al., 1990). En revanche, ce phénomène n'a pas été observé suite à des stimulations basse fréquence (Cole et al., 1989 ; Worley et al., 1993). Chez l'animal éveillé, l'augmentation de l'expression de *zif268* suite à une PLT a également été observée, et ce de manière concomitante à celle d'autres gènes précoces, tels *c-jun*, *jun-B* ou *Fra*, mais elle n'a pas été décrite pour *c-fos* (Dragunow et al., 1989 ; Demmer et al., 1993). Seule la répétition de nombreuses stimulations à haute fréquence peut engendrer une forte expression de *c-fos*, notamment au niveau des régions cibles de la voie perforante (Worley et al., 1993).

Il a également été démontré que les seuils de stimulation permettant d'induire l'expression de *zif268* et la PLT sont similaires, ces deux processus pouvant être inhibés par l'utilisation d'antagonistes NMDA (Cole et al., 1989 ; Worley et al., 1993). Dès lors, de nombreux travaux ont essayé de déterminer la relation qui pouvait exister entre l'expression de certains gènes précoces et le phénomène de PLT. Il en résulte que les gènes précoces qui jouent un rôle dans le phénomène de PLT semblent plus impliqués dans la persistance et la stabilisation de ce processus (Dragunow et al., 1989 ; Abraham et al., 1993) que

dans son induction (Demmer et al., 1993), notamment pour *zif268* dont l'expression est fortement corrélée à la persistance plutôt qu'à l'amplitude de l'induction de la PLT (pour revues, Walton et al., 1999 ; Knapska et Kacsmarek, 2004).

Suite à des stimulations téaniques au niveau du gyrus denté, on observe une PLT tardive fortement altérée mais une PLT précoce intacte chez des souris mutantes (*knock-out*) dépourvues du gène *zif268* (Jones et al., 2001). Ainsi, l'activation de *zif268* apparaît comme cruciale à la stabilisation des phases de longue durée de la PLT (Bozon et al., 2002 ; Davis et al., 2003). Il est en revanche plus surprenant d'observer que des souris présentant une délétion complète du gène *c-fos* ont une PLT réduite au niveau des voies projetant de la région CA1 vers la région CA3 (Fleischmann et al., 2003). Un tel déficit électrophysiologique se traduisant également au niveau comportemental est attribué à des perturbations du signal sous-tendu par les récepteurs glutamate de type NR2A, selon une action directe (localisation de ces récepteurs) ou indirecte (absence d'autres effecteurs de la voie de signalisation liée à ces récepteurs) (Köhr et al., 2003). De plus, compte tenu que l'injection d'oligodéoxynucléotides antisens (ODN-AS) dirigé contre *c-fos* diminue également l'expression de *zif268* (Dragunow et al., 1994), il est possible que l'altération des phases de la PLT chez les souris *c-fos* mutantes soit liée à une modification de l'expression de *zif268*.

4.4. Les niveaux d'expression basale des gènes *c-fos* et *zif268*

Il est généralement admis que l'induction de l'expression de *c-fos* et *zif268* révèle l'activation des cellules neuronales suite à une stimulation synaptique (Dragunow et Faull, 1989 ; Zangenehpour et Chaudhuri, 2002). Cependant, une dissociation importante et intéressante au niveau de leur expression basale entraîne certaines implications vis-à-vis de leur utilisation pour établir une cartographie de l'activité cérébrale consécutive à la réalisation d'une tâche cognitive.

En effet, chez des animaux éveillés et au repos (condition basale), on observe un niveau d'expression très faible du gène précoce *c-fos* et de sa protéine, même dans des structures présentant un fort niveau d'activité neuronale tonique comme le cortex visuel (pour revues, Kaczmarek et Chaudhuri, 1997 ; Kovacs, 1998). Ainsi, une activité neuronale « basale » ou des stimulations de faible intensité n'induisent pas (Campeau et Watson, 1997) ou peu (Herdegen et al., 1995) d'expression de *c-fos* en fonction des structures cérébrales étudiées. Il semble que la relative instabilité de l'ARNm codant pour la protéine Fos et la présence d'une boucle de rétroaction négative par laquelle Fos régule sa propre transcription soit la cause de son très faible niveau d'expression constitutive (Chaudhuri et al., 2000).

Par contre, une expression basale ou constitutive élevée est observée pour *zif268* en relation avec une activité cellulaire normale et liée au fonctionnement propre de la cellule ou à des messages neurohormonaux et neurotrophiques (pour revues, Beckmann et Wilce, 1997 ; Herdegen et Leah, 1998). Ce niveau d'expression basale élevé de *zif268* est intéressant car il permet, suite à la réalisation d'épreuves comportementales, de détecter des augmentations mais également des réductions de l'expression de ce gène. Cette expression constitutive est dépendante du système noradrénergique (Bhat

et Baraban, 1992), des récepteurs glutamatergiques de type NMDA (Worley et al., 1991 ; Gass et al., 1993) et a été observée, entre autres au niveau du cortex visuel (Kaczmarek et Chaudhuri, 1997), du cortex somato-sensoriel (Bisler et al., 2002) et de l'hippocampe (Hughes et al., 1992). Il est intéressant de noter qu'il existe une expression basale différentielle de *zif268* en fonction des différentes subdivisions au sein même de certaines structures comme l'hippocampe dorsal où le niveau d'expression basale est élevé pour la région CA1 et faible au niveau des champs CA3-CA4 et du gyrus dentelé (Okuno et al., 1995 ; Herdegen et al., 1995).

Au niveau cortical, une expression différentielle est observée en fonction des couches, avec une prépondérance de l'expression des gènes précoces, entre autres *c-fos* et *zif268*, au niveau des couches II/III, IV et VI par rapport à la couche V (Gass et al., 1993 ; Bisler et al., 2002)

4.5. Stimulations non-mnésiques induisant l'expression de *c-fos* et *zif268*

Au niveau cérébral, *c-fos* et *zif268* peuvent être rapidement induits par une large gamme de stimuli, que ce soit des molécules endogènes (neurotransmetteurs, facteurs de croissance, peptides), des modifications physio-pathologiques (dépolariation, nociception et processus inflammatoires, stress comportemental ou cellulaire, ischémie, crises épileptiformes, traumatismes cérébraux) ou des situations comportementales (stimulation sensorielle, exploration et détection de nouveauté, réalisation de tâches cognitives). Ces stimuli entraînent l'activation d'un grand nombre de récepteurs et la mobilisation conséquente de leurs voies de signalisation (pour revues, Hughes et Dragunow, 1995 ; Herrera et Robertson, 1996 ; Herdegen et Leah, 1998 ; Tischmeyer et Grimm, 1999). Tenter d'établir un lien entre l'expression d'un de ces Fdt et un stimulus bien particulier semble ainsi hasardeux. Si on tient compte que toute étude *in vivo* d'imagerie fonctionnelle cérébrale souffre de l'incertitude quant au fait que l'expression d'un gène précoce puisse dépendre à la fois des processus mnésiques étudiés mais également de paramètres aspécifiques inhérents à toute épreuve comportementale, il apparaît alors primordial d'identifier ces paramètres aspécifiques, d'évaluer leur impact sur la synthèse des Fdt et de minimiser leur occurrence au maximum. En effet, les processus d'apprentissage et de mémorisation sont des phénomènes complexes, incorporant de nombreux évènements tels les informations sensorielles et leur traitement, la motivation, les émotions et le stress, les réponses motrices qui sont autant de paramètres difficilement dissociables des processus mnésiques. Il est donc important de garder à l'esprit que les changements dans la synthèse de Fos et Zif268 peuvent être, en partie, dû à ces processus non-mnésiques (Kovacs, 1998 ; Knapska et Kaczmarek, 2004).

Le stress est un facteur modulateur important dans les processus d'apprentissage et de mémorisation. Qu'il soit de nature systémique (hémorragie, hypoglycémie, choc osmotique...) ou neurogénique (psychologique, somatosensoriel/nociceptif, affectif), il peut à lui seul induire l'expression de *c-fos* (Herrera et Robertson, 1996 ; Kovacs, 1998) et de *zif268* (Beckman et Wilce, 1997). L'exposition à la nouveauté, paramètre comparable mais non assimilable à une situation anxiogène (Pace et al., 2005), induit également l'expression de *c-fos* (Montag-Sallaz et al., 1999).

L'expression cérébrale de *c-fos* et *zif268* est aussi induite par des atteintes pathologiques aussi variées que les convulsions (Dragunow et Robertson, 1987 ; Gass et al., 1993), les ischémies (Neumann-Haefelin et al., 1994 ; Wang et al., 1995), les chocs thermiques (Scammell et al., 1993), voir même des lésions mécaniques ou des atteintes cérébrales locales. Ainsi, l'implantation locale d'une aiguille ou l'injection intracérébrale de solution saline engendre une induction massive de *c-fos* et *zif268*, notamment au niveau des cellules gliales (Dragunow et al., 1988, 1993), qui peut être un phénomène dépendant ou non de l'activation des récepteurs NMDA (Belluardo et al., 1995).

Compte tenu de ces observations, il apparaît important, dans le cadre d'études comportementales, d'habituer quotidiennement les animaux au contexte expérimental ou à l'expérimentateur par de fréquentes manipulations. La mise à demeure répétée de canules d'injection avant les injections intracérébrales proprement dites doit également minimiser l'expression cérébrale des gènes précoces liée à cette procédure.

4.6. Implication fonctionnelle de *c-fos* et *zif268* dans les processus cognitifs

a. Les études corrélatives

Le lien qu'il existe entre l'activation neuronale responsable des modifications durables de l'efficacité synaptique et les processus mnésiques implique *de facto* que l'expression de certains gènes précoces soit induite lors de la réalisation de diverses épreuves comportementales. Consécutivement aux activités mnésiques chez les rongeurs, on observe une augmentation de l'expression dans certaines régions des gènes *c-fos* et *zif268* dans des épreuves aussi variées que les conditionnements aversifs contextuels et sonores (Campeau et al., 1991 ; Milanovic et al., 1998 ; Hall et al., 2001 ; Thomas et al., 2002), le conditionnement aversif gustatif (Swank et Bernstein, 1994 ; Lamprecht et Dudai, 1995), le conditionnement opérant (Bertaina-Anglade et al., 2000), les épreuves d'évitement actif (Nikolaev et al., 1992), les apprentissages spatiaux (Fordyce et al., 1994 ; Vann et al., 2000 ; Guzowski et al., 2001 ; Teixeira et al., 2006) ou non spatiaux (Countryman et al., 2005a), les épreuves de discrimination visuelle (Okuno et Miyashita, 1996 ; Tokuyama et al., 2002) et olfactive (Hess et al., 1995 ; Rouillet et al., 2005). L'ensemble de ces observations a permis d'émettre l'hypothèse d'une implication fonctionnelle importante de l'expression des gènes précoces dans les mécanismes de plasticité neuronale impliqués au cours du processus de consolidation mnésique (Dragunow, 1996 ; Tischmeyer et Grimm, 1999).

b. Les études invasives

L'impact fonctionnel de l'expression de *c-fos* et *zif268* aux cours des processus de plasticité associés à l'apprentissage et à la mémorisation peut être évalué en modulant sélectivement le fonctionnement de ces gènes. En accord avec l'hypothèse d'une implication fonctionnelle de ces gènes précoces dans la formation et le stockage des informations à long terme, le blocage de la transcription de *c-fos* et *zif268* entraîne une perturbation du processus de la consolidation mnésique mais est sans effet sur

l'acquisition et la rétention à court terme des informations. Des souris knock-out homozygotes pour le gène *c-fos* présentent ainsi un déficit de rappel des informations à long terme dans des versions spatiales ou indicées dans la piscine de Morris ou dans des épreuves de conditionnement aversif contextuel (Fleischmann et al., 2003). Des souris porteuses d'une délétion complète ou partielle (homozygote/hétérozygote) du gène codant pour la protéine Zif268 présentent des déficits de MLT dans des épreuves telles que la transmission sociale de préférence alimentaire, la reconnaissance d'objet, les apprentissages spatiaux ou l'aversion gustative conditionnée (Jones et al., 2001 ; Bozon et al., 2002).

En bloquant l'induction de ces gènes dans des régions spécifiques par l'utilisation d'ODN-AS, *c-fos* apparaît nécessaire à la consolidation mnésique lors d'une épreuve non spatiale hippocampo-dépendante (Countryman et al., 2005b), lors d'un apprentissage spatial dans un labyrinthe radiaire (He et al., 2002), à l'expression d'un conditionnement aversif sonore (Morrow et al., 1999), d'une mémoire aversive gustative conditionnée (Lamprecht and Dudai, 1996) ou motivée par des chocs électriques (Grimm et al., 1997). De manière similaire, l'injection intra-amygdalienne d'ODN-AS dirigé contre *zif268* perturbe l'expression d'un conditionnement aversif contextuel (Malkani et al., 2004).

Ainsi, les principaux objectifs des études relatives à la neurobiologie des processus d'apprentissage et de mémorisation sont d'identifier les structures cérébrales ou les réseaux neuronaux sous-tendant différents types de mémoire et de déterminer les bases moléculaires du stockage des informations mnésiques. Au vue des données précédemment décrites, l'étude de l'expression des gènes précoces apparaît pertinente pour répondre à ces deux objectifs.

IV. LA MEMOIRE DE TRAVAIL OU LA GESTION TEMPORAIRE DE L'INFORMATION

1. La mémoire de travail

1.1. Définition de la mémoire de travail

Le terme de mémoire de travail appliqué à la cognition animale apparaît au cours des années 70, suite à des études réalisées chez le rat (Olton et Samuelson, 1976) et le pigeon (Honig, 1978). La première de ces expériences permet de démontrer que des rats, placés dans un labyrinthe radiaire à 8 bras au bout desquels se trouve de la nourriture, sont capables de collecter l'ensemble des pastilles de nourriture présentes en commettant un minimum d'erreurs (nombre minimum de visite de bras ≥ 9). En l'absence de toute stratégie alternative non-mnésique, notamment motrice, ces données suggèrent que ces animaux sont capables, au sein d'un essai, de retenir la liste des bras qu'ils viennent d'explorer pour minimiser la durée et le nombre de visites nécessaires à la collecte de toute la nourriture disponible. De la même manière, lors d'une épreuve de reconnaissance différée, des pigeons peuvent garder en mémoire, durant un intervalle de rétention (jusqu'à 1 heure) un stimulus qui leur a été préalablement présenté jusqu'à l'émission d'une réponse correcte lors de la phase de discrimination. Dans ces deux exemples, la rétention des informations stockées en mémoire est temporaire et elle est définie par la durée de l'essai

en cours. Selon Honig, la mémoire de travail est requise quand « ... *différents stimuli conditionnent la réponse à émettre pour différents essais, de telle sorte que l'indice que l'animal doit retenir varie d'un essai à l'autre* ». L'animal doit maintenir une représentation de cet indice informatif, durant une période déterminée, nécessaire à l'émission d'une réponse ultérieure.

Ainsi, selon une définition opérationnelle, la mémoire de travail sous-tend la gestion temporaire d'une quantité relativement limitée d'informations, indexées temporellement, sensibles aux interférences rétroactives ou proactives et valides uniquement pour l'essai en cours (Olton et al., 1979). Elle s'oppose en cela à la mémoire de référence, peu sensible aux interférences, et qui correspond à la mémoire de la règle opératoire d'une épreuve donnée²⁰. Cette règle invariante est acquise progressivement au travers d'un apprentissage (par essais/erreurs) pendant lequel l'information pertinente demeure inchangée au cours du temps et d'un essai à l'autre, permettant ainsi sa consolidation et sa rétention à long terme (d'une journée à plusieurs mois chez les rongeurs).

1.2. Mémoires hippocampe-dépendantes vs. hippocampe-indépendantes

L'identification des substrats neuroanatomiques impliqués est un autre paramètre important permettant d'appréhender les processus cognitifs engagés directement ou indirectement dans la gestion de la mémoire de travail. En effet, à partir des observations faites chez l'homme (Scoville et Milner, 1957) et des études ultérieures des effets sur la mémoire de la lésion de l'hippocampe, cette structure apparaît comme une structure clé dans les processus de mémorisation, permettant de distinguer les mémoires déclaratives (hippocampo-dépendante) et non déclaratives (hippocampo-indépendante). Pour étudier ces différents types de mémoire chez l'animal, on recourt à l'étude systématique des performances dans des épreuves très variées après lésion de l'hippocampe (ou du lobe temporal médian). Les résultats obtenus ont conduit à la proposition d'une dichotomie chez l'animal en terme de processus mnésiques dépendants ou indépendants de l'hippocampe (Hirsch, 1974). Cette dichotomie est appliquée dans un premier temps aux apprentissages spatiaux et non spatiaux (O'Keefe et Nadel, 1978). D'autres auteurs ont observé cette dichotomie concernant les mémoires de travail et de référence chez le rongeur (Olton et al., 1979). Dans ce cas, la mémoire de travail est spécifiquement sous-tendue par l'hippocampe, quel que soit le type d'information traitée (spatiale ou non-spatiale) alors que la lésion hippocampique n'altère pas les performances dans une épreuve de mémoire de référence acquise préalablement.

1.3. Mémoire déclarative épisodique humaine et représentations relationnelles chez l'animal

L'ensemble des résultats expérimentaux relatifs à l'étude de la mémoire déclarative épisodique humaine révèle le caractère critique du lobe temporal médian dans la formation et la gestion de ce type de mémoire. Chez l'animal, la modélisation d'un tel processus mnésique dont l'expression est chez

²⁰ Ce type de mémoire peut également être mise en évidence lors d'une épreuve de reconnaissance différée chez le pigeon (Honig, 1978).

l'homme, par définition, consciente et verbalisable, se révèle beaucoup plus délicate. Néanmoins, certaines caractéristiques de la mémoire épisodique humaine ont été prises en compte dans le cadre de l'expérimentation animale pour examiner l'existence d'une mémoire déclarative épisodique animale (hippocampe dépendante) dissociable d'une mémoire procédurale (hippocampe indépendante). Une des caractéristiques de ce type de mémoire est la capacité à créer des représentations mentales des diverses informations récemment acquises, de pouvoir les mettre en relation et de les utiliser de manière flexible dans de nouvelles situations ou pour la résolution de problèmes complexes²¹ (pour revues, Eichenbaum, 1997 ; Morris, 2001). Le stockage temporaire des informations et leur manipulation active de la part du sujet sont également des caractéristiques de la mémoire de travail animale (Eichenbaum et Cohen, 2001 ; Dudchenko, 2004). Ainsi, outre le fait que chez l'animal, mémoire de travail et mémoire épisodique soient souvent évaluées au moyen d'épreuves semblables basées sur les paradigmes de reconnaissance différée, de réponse différée ou de gestion de l'ordre temporel (que nous définirons par la suite), la durée maximale de rétention de leurs informations respectives sont relativement semblables, de l'ordre de quelques secondes à quelques heures selon l'épreuve utilisée (Beatty et Shavalia, 1980 ; Maki et al, 1984 ; Dunnett et al, 1988; Dunnett et Martel, 1990 ; Durkin et al., 2000a ; Clayton et al., 2003 ; Hampton et Schwartz, 2004). Enfin, l'implication fonctionnelle de la formation hippocampique avérée lors des épreuves de mémoire de travail animale est également cruciale lors des épreuves de mémoire épisodique animale (Fortin et al., 2002 ; Kesner et al., 2002)

2. Les procédures d'évaluation de la mémoire de travail chez les rongeurs

La mémoire de travail peut être décomposée en une séquence d'opérations nécessaires à l'expression de celle-ci. La première de ces phases, dite d'acquisition, permet la perception de l'item informatif lors de la phase de présentation. La phase d'encodage permet ensuite la transformation de cette perception en une représentation interne qui est maintenue par la suite en mémoire au cours du temps lors d'un intervalle de rétention. Survient en dernier lieu une phase de rappel de cette mémoire.

Les épreuves de mémoire de travail sont fréquemment basées sur le paradigme de réponse différée où l'information nécessaire pour déterminer la réponse correcte est présentée avant le délai de rétention. Certaines de ces épreuves peuvent être réalisées au sein de chambres opérantes équipées de deux leviers et utilisant les paradigmes de DMTP/DNMTP (*delayed (non)-matching to position*). Durant la phase d'acquisition, un des leviers apparaît et l'animal doit appuyer dessus pour le faire disparaître. Après un délai de rétention variable, les deux leviers réapparaissent et l'animal doit effectuer un choix en appuyant sur l'un ou l'autre des leviers selon le paradigme utilisé. Ce type d'épreuve permet une automatisation de la procédure et la réalisation de nombreux essais sur une période relativement courte mais limite l'investigation à des délais de rétention courts, de l'ordre de quelques secondes (pour revues, Pontecorvo et al., 1996 ; Dudchenko, 2004). En effet, compte tenu de la fréquence élevée de présentation

²¹ On peut ajouter à cela d'autres critères comme la nécessité de l'acquisition de l'information au travers d'un essai unique, la connaissance par l'animal du contexte spatio-temporel dans lequel l'acquisition de l'information a eue lieu (quoi, quand, où) et une imprédictibilité de la phase de test qui apparaît ainsi comme une situation nouvelle (pour revues, Griffiths et al., 1999 ; Dere et al., 2005).

de ces informations similaires au cours de cette épreuve, les performances mnésiques sont affectées par un fort effet d'interférence proactive qui limite la capacité maximale de rétention (< 30 secondes) et engendre une augmentation du nombre d'omissions de réponses.

Les paradigmes d'appariement ou de non-appariement retardé peuvent également être appliqués en utilisant comme items informatifs des objets (Dix et Aggleton, 1999 ; Mumby, 2001) ou des odeurs (Steele et Rawlins, 1993 ; Otto et Eichenbaum, 1992) avec lesquelles la mémoire de l'ordre temporel des informations peut être étudiée (Fortin et al., 2002 ; Kesner et al., 2002).

De nombreuses études ont également essayé de tirer avantages de la tendance naturelle des rongeurs à explorer des environnements spatiaux. De ces épreuves nécessitant le souvenir de lieux géographiques précis en vue de la réalisation d'une réponse différée découle la notion de mémoire de travail spatiale. La tendance spontanée des rongeurs à choisir la nouveauté, c'est-à-dire à visiter le bras d'un labyrinthe ou une localisation spatiale différents de ceux expérimentés précédemment, a souvent été mise à profit dans des épreuves d'alternance différée, que ce soit au sein d'un labyrinthe en T (Dudchenko, 2001) ou d'autres types de dispositifs expérimentaux (Whishaw, 1995). Cette tendance à l'alternance apparaît comme une stratégie exploratoire²² non motrice où l'animal doit retenir la réponse émise lors de l'essai n en vue de la réalisation n+1 (pour revue, Dember et Fowler, 1958). Une des caractéristiques majeures de l'ensemble de ces épreuves est une délai-dépendance des performances.

D'autres labyrinthes peuvent être utilisés dans des épreuves de réponses différées comme les labyrinthes radiaires (Olton et Samuelson, 1976 ; pour revue, Dudchenko, 2004) et la piscine de Morris (Buresova et al., 1985). En exemple, dans une épreuve classique de mémoire de travail dans le labyrinthe radiaire à 8 bras, l'animal est soumis à une visite forcée de 4 bras lors d'une phase initiale de présentation. Puis, à l'issue d'un intervalle de rétention de durée variable, l'animal est replacé dans le labyrinthe et confronté aux 8 bras ouverts. Suivant le paradigme d'appariement retardé (ou DMTS : *delayed matching to sample*), l'animal doit choisir les bras présentés lors de la phase de présentation alors que dans une épreuve de non-appariement retardé (ou DNMTS : *delayed non-matching to sample*), l'animal doit choisir les bras non préalablement visités pour obtenir le renforcement. Ces deux paradigmes sont couramment utilisés pour déterminer les capacités maximales de rétention (Beatty et Shavalia, 1980 ; Bolhuis et al., 1986) ou évaluer les caractéristiques fonctionnelles régissant un tel type de mémoire (Nelson et Wasserman, 1978 ; Dunnett et al., 1990). Cependant, en fonction des protocoles et dispositifs expérimentaux utilisés, on observe des capacités maximales de rétention des informations en mémoire de travail très variables, de quelques dizaines de secondes (Dudchenko, 2001) à plusieurs heures (Beatty et Shavalia, 1980 ; Durkin et al., 2000a).

V. RESEAUX NEURONAUX SOUS-TENDANT LA MEMOIRE DE TRAVAIL

De nombreuses études ont tenté de déterminer, à la fois sur le plan neuroanatomique et sur le plan moléculaire, les substrats neurobiologiques pouvant sous-tendre la gestion des informations en

²² En fonction de la position spatiale du bras préalablement visité (stratégie spatiale ou « place ») ou du trajet réalisé lors de l'essai précédent (stratégie non spatiale ou « *response* ») (pour revue, Dudchenko, 2001)

mémoire de travail. Les études expérimentales, qu'elles soient lésionnelles, neurophysiologiques ou d'imagerie fonctionnelle font apparaître, à la fois chez l'homme, le primate non humain ou les rongeurs, des résultats relativement similaires. On observe tout d'abord que les réseaux neuronaux impliqués dans la gestion des informations en mémoire de travail sont distribués sur un ensemble assez vaste de structures cérébrales, corticales ou sous-corticales. Il existe également, en fonction du type de mémoire de travail et des modalités sensorielles utilisés (discrimination d'objet ou d'image, mémoire de travail spatiale...), une dissociation fonctionnelle dans le recrutement de ces structures. Parmi celles-ci, le cortex préfrontal (CPF), le cortex pariétal postérieur (CPP) et la formation hippocampique apparaissent primordiales pour ce type de mémoire.

1. Le cortex préfrontal

Le CPF est à l'heure actuelle largement considéré comme une structure clé dans l'expression de la mémoire de travail chez les mammifères (Goldman-Rakic, 1995 ; Delatour et Gisquet-Verrier, 1999 ; Fletcher et Henson, 2001 ; Gisquet-Verrier et Delatour, 2006). Dès les années 30, Jacobsen (1936) démontre, chez le singe, des déficits dans une épreuve de reconnaissance d'objet suite à la lésion bilatérale du CPF. Ce résultat chez le primate non humain a été renforcé par la suite par ceux de nombreuses autres études lésionnelles ou d'enregistrement électrophysiologique (pour revue, Petrides, 1994). Chez l'homme, la lésion du CPF induit également de profonds déficits dans des épreuves similaires faisant appel à la règle d'appariement ou de non appariement retardé (pour revue, Baldo et Shimamura, 2002). Quant aux données plus récentes issues d'études d'imagerie fonctionnelle, elles permettent d'observer une activation importante du CPF lors de la réalisation de ce type d'épreuves mnésiques (D'Esposito et al., 2000; Fletcher and Henson, 2001). On notera par ailleurs que le CPF est impliqué dans la gestion de l'ordre temporel des informations (pour revue, Marshuetz et Smith, 2006).

Le mode de fonctionnement du CPF est souvent considéré comme « domaine-spécifique », c'est-à-dire qu'il existe une organisation fonctionnelle modulaire telle que l'on observe au sein même de cette structure une ségrégation régionale en fonction de la nature sensorielle et du niveau de traitement de l'information en mémoire de travail (pour revues, Owen et al., 1999 ; Levy et Goldman-Rakic, 2000). En exemple, le CPF latéral est impliqué dans certains aspects spatiaux et non-spatiaux de la mémoire de travail. La région ventro-latérale (CPFvl) de cette structure est particulièrement importante dans le traitement des informations liées à la reconnaissance d'objets alors que la gestion temporaire des informations spatiales est sous-tendue par la portion dorso-latérale (CPFdl). Cette implication fonctionnelle du CPFdl en mémoire de travail spatiale a été démontrée suite à des études lésionnelles (pour revues, Petrides, 1994 ; Fuster, 1997) et neurophysiologiques chez le primate non-humain (pour revues, Fuster, 1997 ; Funahashi et Takeda, 2002) comme lors d'études neuropathologiques ou d'imagerie fonctionnelle chez l'homme (pour revues, Smith et Jonides, 1997 ; Stuss et Knight, 2002 ; Muller et Knight, 2006).

D'autres auteurs suggèrent plutôt une ségrégation fonctionnelle au sein du CPF (anatomiquement identique au modèle présenté ci-dessus) en fonction de la nature du traitement (pour revue, Levy et Goldman-Rakic, 2000). Selon ce modèle, le CPFvl serait impliqué dans l'organisation active de séquences de réponses basées sur un rappel explicite ou conscient alors que le CPFdl serait recruté lors de la manipulation active de l'information (Petrides, 1995; Owen et al., 1999).

Quel que soit le modèle proposé, le CPF n'est cependant pas considéré comme un site de stockage de l'information. On lui attribue un rôle plus général de contrôle cognitif sous-tendant des processus non-mnésiques comme la sélection, l'organisation et la manipulation temporaire des informations en mémoire de travail (Miller, 2000 ; Baldo et Shimamura, 2002 ; Funahashi, 2006). Il apparaît en quelque sorte comme l'administrateur central défini dans le modèle de Baddeley (Baddeley, 1986 ; D'Esposito et al., 1995).

Des conclusions similaires peuvent être établies à partir des nombreuses études, lésionnelles et pharmacologiques, réalisées chez le rongeur (pour revues, Heidbreder et Groenewegen, 2003 ; Uylings et al., 2003 ; Dalley et al., 2004). Le CPF apparaît ainsi impliqué dans la sélection des réponses et le traitement temporel de l'information (partie dorsale du CPF médian ou cortex cingulaire antérieur) ou dans les processus attentionnels liés aux caractéristiques des items informatifs et de l'épreuve (partie ventrale du CPF médian ou cortex infralimbique/prélimbique). Il n'apparaît pas, de la même façon que chez les primates, comme un site d'acquisition et de stockage de l'information, mais comme une entité dédiée à son utilisation ou à son rappel. Bien que la controverse demeure quant à l'existence chez les rongeurs d'un CPF comparable à celui des primates (Uylings et al., 2003), certaines capacités cognitives et exécutives se retrouvent chez différentes espèces (Brown et Bowman, 2002) rendant certaines comparaisons ultérieures pertinentes.

2. La formation hippocampique

Le fonctionnement de la formation hippocampique est critique pour le traitement des informations spatiales. Au cours d'épreuves de mémoire de travail utilisant ce type d'informations, l'intégrité fonctionnelle de cet ensemble structurel est requise. Bien que strictement corrélatives, les études d'imagerie cérébrale réalisées chez l'homme (van Asselen et al., 2006) ou le singe (Friedman et Goldman-Rakic, 1988 ; Sybirska et al., 2000) lors d'épreuves de mémoire de travail spatiale montrent une activation importante de la formation hippocampique. Plus précisément, on observe une activation de cette structure lors des phases d'encodage (Monk et al., 2002), de rétention (Ranganath et D'Esposito, 2001 ; Stern et al., 2001 ; Ranganath et al., 2004) et de rappel (Cabeza et al., 2002).

L'implication fonctionnelle de cette région en mémoire de travail est confirmée lors de l'étude de patients cérébro-lésés (Owen et al., 1990) dont les performances sont altérées dans ce type d'épreuves. Des lésions de la région hippocampique induisent également des déficits de performance dans des épreuves d'alternance différée dans un labyrinthe en T chez le rat (Aggleton et al., 1986 ; Bannerman et al., 1999) ou lors d'épreuves de réponses spatiales différées chez le singe (Zola-Morgan et Squire, 1985).

La formation hippocampique semble cependant jouer un rôle distinct de celui du CPFdl et du CPP dans la gestion des informations spatiales (Glabus et al., 2003 ; Constantinidis et Wang, 2004 ; pour revue, Curtis, 2006). Ainsi, le maintien actif d'une information sur une courte période (quelques secondes) dépendrait de l'activation du CPFdl et du CPP alors que le recrutement fonctionnel de la formation hippocampique permettrait d'atteindre des délais de rétention de l'item informatif plus longs (jusqu'à plusieurs minutes ; Suzuki, 1999 ; Davachi et Goldman-Rakic, 2001 ; van Asselen et al., 2006).

3. Autres structures

Comme pour le CPF, le CPP apparaît également fortement impliqué dans la réalisation d'épreuves de mémoire de travail. Cette contribution semble particulièrement importante dans la gestion des informations spatiales (Jonides et al., 1993 ; Walter et al., 2003) pour lesquelles on peut observer une activation concomitante du CPFdl, que ce soit chez le singe (Friedman et Goldman-Rakic, 1994) ou l'homme (Jonides et al., 1993 ; Glabus et al., 2003 ; Constantinidis et Wang, 2004). Cette association fonctionnelle semble également se retrouver dans la gestion de l'ordre des informations puisque l'on observe une activation conjointe du CPFdl et du CPP lors d'épreuves dédiées à l'étude de ce paramètre (pour revue, Marshuetz et Smith, 2006). Les résultats d'études lésionnelles amènent cependant à des conclusions moins nettes. Si l'inactivation ou la destruction du CPFdl perturbe fortement les performances en mémoire de travail spatiale (Bauer et Fuster, 1976 ; Levy et Goldman-Rakic, 1999 ; Sawaguchi et Iba, 2001), l'atteinte du CPP engendre seulement des déficits modérés suggérant que celui-ci serait davantage impliqué dans des aspects sensorimoteurs (Friedman et Goldman-Rakic, 1994).

L'ensemble de ces études, notamment en imagerie fonctionnelle, semblent confirmer l'hypothèse de l'existence d'un large réseau préfronto-parietal impliqué dans la gestion et la manipulation séquentielle des informations spatiales en mémoire de travail (Cavada et Goldman-Rakic, 1989 ; Chafee et Goldman-Rakic, 1998)²³. Le recrutement conjoint de ces deux structures peut, entre autre, s'expliquer par la forte interconnection neuroanatomique existant entre le CPFdl et le CPP (Cavada et Goldman-Rakic, 1989 ; Andersen et al., 1990)

Si l'implication fonctionnelle en mémoire de travail de plusieurs structures corticales demeure importante et largement documentée, la contribution de certaines régions sous-corticales autre que la formation hippocampique émerge depuis quelques années, tant chez l'homme que chez l'animal.

Une des premières régions sous-corticales à avoir été identifiée et impliquée fonctionnellement en mémoire de travail est le noyau caudé, suite à des études lésionnelles (Divac et al., 1967 ; Goldman et Rosvold, 1972) et électrophysiologiques (Stamm, 1969 ; Cohen, 1972) réalisées chez les primates non humains ou chez les rongeurs (Floresco et al., 1999a ; Burk et Mair 2001). En imagerie fonctionnelle chez l'homme, on observe une activation du noyau caudé liée à la manipulation active des informations en comparaison de leur simple maintien et rappel (Postle et D'Esposito, 1999 ; Lewis et al., 2004). Cette

²³ Ce réseau est en réalité plus vaste (Selemon and Goldman-Rakic, 1988). On peut y rajouter les cortex orbitofrontal, cingulaires, temporal supérieur ainsi que certains cortex moteurs et structures sous-corticales (pour revue, Inoue et al., 2004).

activation est d'autant plus importante que l'information est de nature spatiale (Postle et D'Esposito, 1999).

Un recrutement fonctionnel dans la gestion temporaire des informations en mémoire de travail a également été observé pour le pallidum ventral et le striatum (Floresco et al., 1999b ; Kalivas et al., 2001 ; Zhang et al., 2005), certains noyaux thalamiques (Aggleton et al., 1996 ; Burk et Mair, 1998 ; pour revue, Bailey et Mair, 2005) et les corps mamillaires (pour revue, Vann et Aggleton, 2004). En tenant compte des projections neuroanatomiques mettant en relation ces différentes structures, l'hypothèse a été émise que le striatum (et dans une moindre mesure les corps mamillaires) intégrerait les informations issues de l'hippocampe, de l'amygdale et du CPF. Par des projections via notamment le pallidum ventral sur le thalamus, il pourrait moduler en retour l'activité du CPF (Groenewegen et al., 1993, 1999). On découvre ainsi un large réseau striato-pallido-thalamique associé au CPF impliqué dans la mémoire de travail (Kalivas et al., 2001 ; Bailey et Mair, 2005). Cependant, toute perturbation des performances mnésiques suite à l'atteinte de ce réseau ne serait que la manifestation directe du dysfonctionnement préfrontal qui demeure la structure principale à l'origine des processus sous-tendant la gestion temporaire des informations (Zhang et al., 2005).

En étroite relation avec les substrats anatomiques, à savoir les régions cérébrales précédemment citées, les différents systèmes de neurotransmetteurs cérébraux ont également fait l'objet d'une attention particulière afin de déterminer les bases moléculaires de la mémoire de travail. A des degrés divers, les systèmes dopaminergiques (Sawaguchi et Goldman-Rakic, 1991 ; Arnsten, 1997 ; Suri et Schultz 1999 ; Romanides et al. 1999 ; Lisman et Grace, 2005), sérotoninergiques (Wenk et al., 1987 ; pour revues, Cassel et Jeltsch, 1995 ; Steckler et Sahgal, 1995) ou glutamatergiques (Krystal et al., 1994 ; Verma et Moghaddam, 1996 ; Aura et Riekkinen, 1999 ; Romanides et al. 1999) sont impliqués dans les différents processus permettant la gestion temporaire des informations. Mais, dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons tout particulièrement au système cholinergique qui, depuis de nombreuses décennies, suscite un intérêt particulier quant à son implication dans les processus mnésiques.

VI. LE SYSTEME CHOLINERGIQUE CENTRAL

L'acétylcholine (ACh) est une molécule endogène dont le rôle de messenger chimique a pu être mis en évidence par Loewi en 1921. Au niveau cérébral, elle est alors considérée comme l'un des principaux neurotransmetteurs du SNC. Cette molécule est synthétisée au niveau du corps cellulaire à partir de la choline²⁴ et de l'acétylcoenzyme A²⁵ grâce à la choline-acétyl-transférase (ChAT), puis transportée jusqu'aux terminaisons synaptiques via un flux axonal lent. Si la libération de l'ACh peut exister sous une forme non quantique à partir du cytoplasme (Israel et Morel, 1987), elle est principalement vésiculaire, dépendante de la stimulation neuronale. Elle est alors sous le contrôle d'autorécepteurs (Consolo et al., 1984) ou d'hétérorécepteurs pré-synaptiques (Decker et McGaugh,

²⁴ D'origine extrinsèque (apport alimentaire) ou intrinsèque (hydrolyse de phospholipides cellulaires).

²⁵ Produit par la glycolyse dans la voie du cycle de Krebs.

1991). Une fois libérée dans la fente synaptique, l'ACh agit sur le neurone post-synaptique par l'intermédiaire de récepteurs membranaires. Elle est ensuite dégradée par l'acétylcholinestérase (AChE) en acétate et choline. Cette dernière est alors re-capturée par la terminaison cholinergique grâce à un système de transport à haute affinité Na⁺-dépendant²⁶.

1. Données anatomiques

La détection cytochimique de l'AChE fut utilisée pour établir une première cartographie de la distribution cérébrale des neurones cholinergiques et de leurs projections (Lewis et Shute, 1967). Elle permit la détection de neurones cholinergiques au niveau du cerveau antérieur basal mais également au niveau des régions réticulaires et tegmentales du tronc cérébral caractérisées par de longues projections cholinergiques ascendantes. Ces dernières étaient d'ailleurs à cette époque assimilées au système réticulaire activateur ascendant (Moruzi et Magoun, 1949), considéré comme un système exciteur aspécifique maintenant le néocortex dans un état d'éveil nécessaire au traitement des informations afférentes. Couplées à des traceurs neuronaux rétrogrades (Cowan et al., 1972), ces techniques ont permis d'identifier chez les rongeurs et les primates les voies septo-hippocampique et nBM-corticale (Kievit et Kuypers, 1975 ; Swanson et Cowan, 1979). Cependant, la caractérisation des neurones cholinergiques par la détection de l'AChE s'est vite révélée peu fiable, étant donné la présence de cette enzyme au niveau des neurones dopaminergiques (Butcher et al., 1975) et catécholaminergiques (Levey et al., 1984). Les techniques de détection immunocytochimique de la ChAT (Mesulam et al., 1983b ; Levey et al., 1984) et de détection du transporteur vésiculaire de l'ACh (VAcHT ; Roghani et al., 1998) ont permis d'établir une cartographie définitive de la distribution des neurones cholinergiques centraux.

1.1. Les différents sous-groupes de neurones cholinergiques centraux

Les différents sous-groupes de neurones composant le système cholinergique central sont représentés dans la figure 11 et peuvent être classés de la façon suivante (pour revues, Fibiger, 1982 ; Mesulam et al., 1983a ; Semba et Fibiger, 1989 ; Woolf, 1991) :

❖ **Les interneurones cholinergiques** : ils se trouvent en grand nombre dans le striatum mais également dans le noyau accumbens et l'amygdale. Leur présence au niveau cortical demeure controversée. Si une faible population a pu être identifiée (Lauterborn et al., 1993 ; Roghani et al., 1998), d'autres expériences ne détectent aucun interneurone ou neurone cholinergique au niveau cortical (Oh et al., 1992).

❖ **Les neurones de projection cérébrale** : Parmi ceux-ci, un premier groupe de neurones cholinergiques (le plus rostral) se trouve au niveau de la région basale du télencéphale et correspond au *complexe du cerveau basal antérieur (CBA)*. Il s'agit d'un continuum de quatre sous-groupes de cellules cholinergiques (sous-groupes Ch1-Ch4 d'après la terminologie de Mesulam et al., 1983a) qui, selon un

²⁶ Ce système de transport est sélectivement bloqué par l'hémicholinium-3 qui inhibe la synthèse de l'ACh.

axe rostro-caudal, s'étend de la portion médiane du septum jusqu'au pôle caudal du globus pallidus (Figure 11). En son sein, on distingue 1) le septum médian (SM, sous-groupe Ch1) qui constitue la population de cellules cholinergiques la plus antérieure et qui se prolonge ventralement par 2) le bras vertical (vBDB, sous-groupe Ch2) puis 3) le bras horizontal de la bande diagonale de Broca (hBDB, sous-groupe Ch3). Le dernier et le plus caudal des sous-groupes cholinergiques du CBA est 4) le noyau basal magnocellulaire (nBM²⁷, sous-groupe Ch4) qui, chez le rongeur, se distribue parmi plusieurs structures dont la substance innominée, le pallidum ventral et la capsule interne (Wenk et al., 1980 ; Fibiger, 1982). En position plus caudale, au niveau de la région mésopontique du tronc cérébral, on trouve entre autre les noyaux tegmental pédonculo-pontin (sous-groupe Ch5) et tegmental latéro-dorsal (sous-groupe Ch6) (Mesulam et al., 1983a ; Semba et Fibiger, 1989). Bien qu'il existe quelques variations interspécifiques dans la localisation précise des cellules cholinergiques dans le cerveau, les voies de projection et les cibles de ces neurones respectent un principe d'organisation topographique commun à toutes les espèces de vertébrés étudiées.

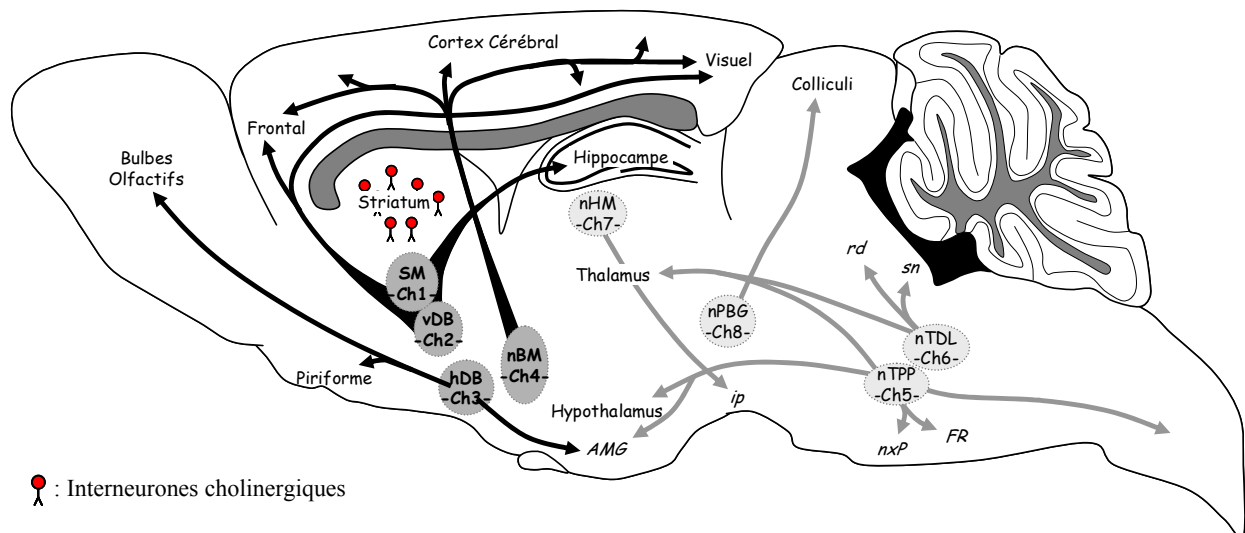


Figure 11 : Représentation schématique des principales voies cholinergiques chez les rongeurs selon la nomenclature Ch1-Ch8 (d'après Mesulam et al., 1983a ; Levey et al., 1984). **AMG** : amygdale ; **hDB (Ch3)** : bras horizontal de la bande diagonale de Broca ; **vDB (Ch2)** : bras vertical de la bande diagonale de Broca ; **FR** : formation réticulée ; **ip** : noyau interpédonculaire ; **nBM (Ch4)** : noyau basal magnocellulaire ; **nHM (Ch7)** : habénula médiane ; **nPBG (Ch8)** : noyau parabigéminale ; **nTDL (Ch6)** : noyau tegmental dorsolatéral ; **nTPP (Ch5)** : noyau tegmental pédonculo-pontin ; **nxP** : noyau pontique ; **rd** : raphé dorsal ; **SM (Ch1)** : septum médian ; **sn** : substance noire.

1.2. Efférences et afférences des sous-groupes de neurones cholinergiques centraux

Le rôle fonctionnel du CBA a été étudié au travers de l'activité des projections cholinergiques ascendantes centrales dont il est l'origine principale. Cependant, du septum médian au nBM, les neurones du CBA (Figure 12) sont hétérogènes²⁸, certains d'entre eux pouvant produire d'autres types de neurotransmetteurs et composés chimiques (pour revue, Semba, 2000). Les projections de nature non-cholinergique (GABAergique par exemple) sont parfois co-distribuées et projettent vers les mêmes cibles

²⁷ Cette région correspond chez l'homme et le primate non-humain au noyau basal de Meynert de localisation plus précise que chez le rongeur.

²⁸ Pour une revue détaillée de l'architecture morphologique et chimique du CBA, ainsi que des efférences et afférences originaires de ce complexe, les travaux de Laszlo Zaborszky sont de tout premier ordre (Zaborszky, 2002 ; Zaborszky et al., 2005).

cérébrales que les neurones cholinergiques. Ces projections, ascendantes et descendantes, sont bien souvent réciproques et permettent de mettre en relation étroite le CBA avec de nombreuses structures cérébrales (Zaborszky, 2002). Ainsi les neurones cholinergiques et non-cholinergiques du CBA projettent massivement sur la formation hippocampique, l'ensemble du manteau cortical, le thalamus, le septum latéral, l'amygdale et les bulbes olfactifs alors que les projections descendantes vers l'hypothalamus et une multitude de noyaux pontiques sont principalement non-cholinergiques. Nous nous intéresserons ici à l'ensemble des cellules du CBA à l'origine de longs axones ascendants innervant le manteau cortical, l'hippocampe, l'amygdale et les bulbes olfactifs.

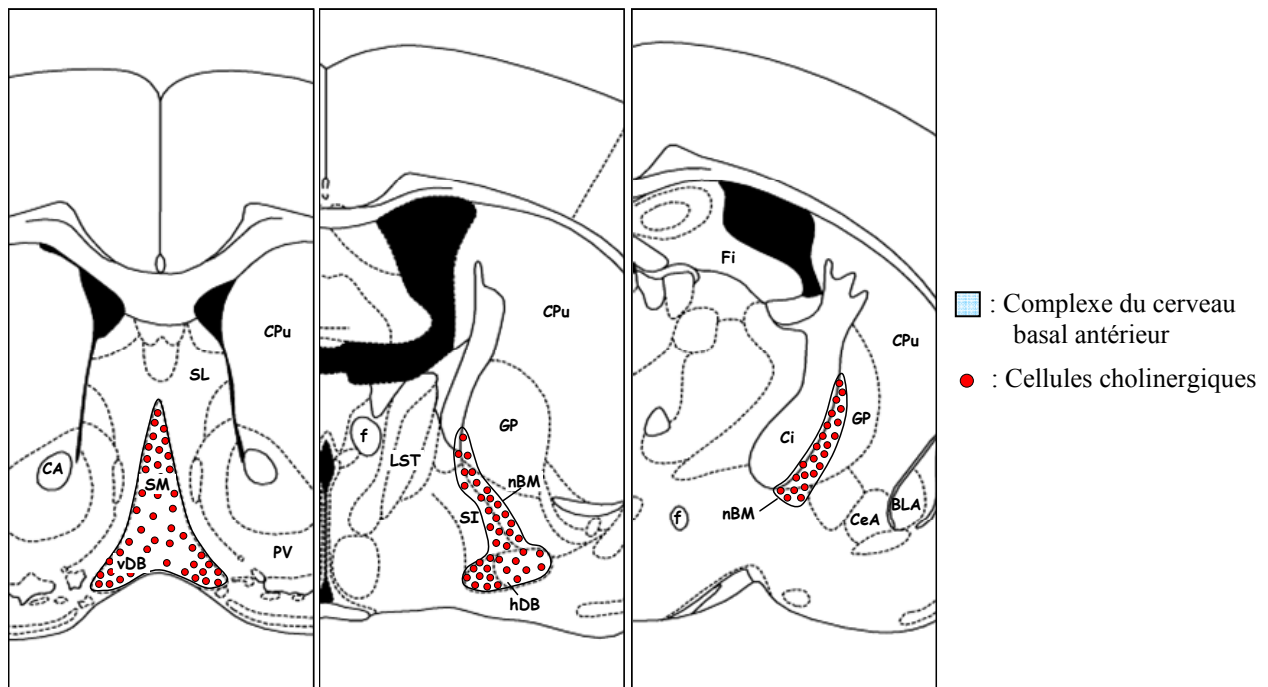


Figure 12 : Représentation de la topographie du complexe cholinergique du cerveau basal antérieur et de la distribution des cellules cholinergiques. Les neurones cholinergiques sont représentés par des points. **BLA/CeA :** noyau basolatéral et central de l'amygdale ; **CA :** commissure antérieure ; **Ci :** capsule interne ; **CPu :** noyau caudé-putamen ; **f :** fornix ; **Fi :** fimbria ; **GP :** globus pallidus ; **LST :** lit de la strie terminale ; **nBM :** noyau basal magnocellulaire ; **PV :** pallidum ventral ; **SI :** substance innominée ; **SL :** septum latéral ; **SM :** septum médian ; **vDB/hDB :** bras vertical et horizontal de la bande diagonale de Broca.

a. Les sous-groupes Ch1 (SM) et Ch2 (vBDB)

Sans tenir compte de la nature chimique des neurotransmetteurs impliqués, ce complexe est réciproquement connecté avec nombre de structures cérébrales dont la plus importante est la formation hippocampique (Gaykema et al., 1991b, 1991c). On notera également par ordre d'importance des projections bi-directionnelles avec le septum latéral et les cortex entorhinal et périrhinal, l'hypothalamus et le noyau supramamillaire, certains cortex (dont le CPF, les cortex cingulaires et occipital) et enfin avec certains noyaux du mésencéphale et du tronc cérébral (Amaral et Kurz, 1985 ; Woolf, 1991).

Les efférences vers l'ensemble de la formation hippocampique (Mesulam et al., 1983a), à savoir les champs amoniques, le gyrus denté, le subiculum et les cortex entorhinaux, se font principalement selon trois voies de projection (Figure 13). Si la majorité des neurones projetant sur l'hippocampe via la

fimbria et le fornix sont issus du SM (Mesulam et al., 1983a), certains neurones, en majorité issus du vDB, transitent ventralement par la région amygdalienne ou dorsalement en longeant la surface dorsale du corps calleux (Milner et Amaral, 1984 ; Peterson, 1994). L'ensemble de ces projections, majoritairement ipsilatérales, sont topographiquement organisées²⁹ (Nyakas et al., 1987 ; Gaykema et al., 1990 ; Jakab et Leranth, 1994) et environ 50% d'entre elles sont de nature non-cholinergique (Rye et al., 1984 ; Amaral et Kurz, 1985), utilisant le GABA et le glutamate comme neurotransmetteur (Freund, 1989 ; Alonso et al., 1990 ; Linke et al., 1994). Des neurones GABAergiques issus du groupe Ch2 projettent également sur certains territoires corticaux (principalement les cortex cingulaire et rétrospécial ; Freund, 1989, 1991). Certaines projections septo-hippocamiques co-libèrent également des neuropeptides comme la galanine (Senut et al., 1989).

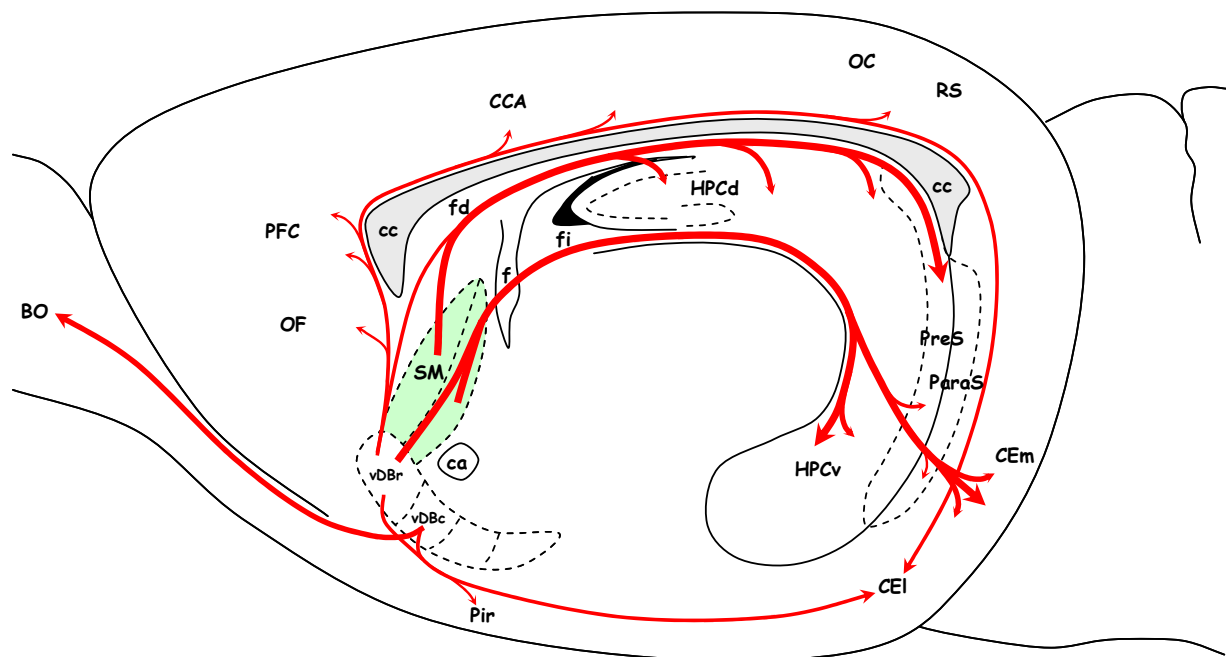


Figure 13 : Représentation schématique des principales voies de projection du complexe SM/vDB vers les bulbes olfactifs, les aires corticales et la formation hippocampique. **BO :** bulbes olfactifs ; **ca :** commissure antérieure ; **cc :** corps calleux ; **CCA :** cortex cingulaire antérieur ; **CEI/m :** cortex entorhinaux latéral et médian ; **f :** fornix ; **fd :** fornix dorsal ; **fi :** fimbria ; **HPCd/v :** hippocampe dorsal et ventral ; **OC :** cortex occipital ; **OF :** cortex orbitofrontal ; **ParaS :** parasubiculum ; **PFC :** cortex préfrontal ; **Pir :** cortex piriforme ; **PreS :** présubiculum ; **RS :** cortex rétrospécial ; **SM :** septum médian ; **vDBr/c :** bras vertical de la bande diagonale de Broca, partie rostrale et caudale.

Au niveau post-synaptique, les cellules cholinergiques contactent les neurones pyramidaux hippocampiques, les cellules granulaires du gyrus denté mais également des interneurons GABAergiques hippocampiques (Frotscher, 1989 ; Dougherty et Milner, 1999) alors que les neurones de projection GABAergiques font principalement contact avec les interneurons GABAergiques (Freund et Antal, 1988 ; Gulyas et al., 1991).

Le complexe septal reçoit en retour des projections de l'hippocampe lui même (Alonso et Köhler, 1982 ; Gaykema et al., 1991c) qui, avec celles de la voie septo-hippocampique, forme une boucle septo-hippocampo-septale qui semble jouer un rôle majeur dans la genèse et le maintien des rythmes

²⁹ Selon un axe médiolatéral, plus un neurone septal est latéral, plus sa projection hippocampique est ventrale. Cette organisation topographique se définit également selon un axe rostrocaudal (Amaral et Kurz, 1985).

hippocampiques (Toth et al., 1993). Si les projections glutamatergiques des cellules pyramidales ont pour cible le septum latéral, on notera qu'il existe des projections de retour issues de cellules non pyramidales (Toth et al., 1993), de nature GABAergique³⁰ (Leranth et Frotscher, 1989) et projetant en grande majorité sur les neurones GABAergiques du SM, appartenant ou non à la voie septo-hippocampique (Freund, 1989 ; Alonso et al., 1990). Des projections issues du CPF contactant directement les neurones cholinergiques du SM et du vBDB sont également observées (Gaykema et al., 1991a).

b. Le sous-groupe Ch3 (hBDB)

La majorité des neurones cholinergiques du hBDB projettent ventralement sur les tubercules olfactifs et dorsalement vers le pallidum ventral, le cortex occipital et le cortex piriforme (pour revue, Mesulam et al., 1983b).

c. Le sous-groupe Ch4 (nBM)

L'organisation topographique des projections efférentes des cellules cholinergiques du nBM (Figure 14) a été étudiée chez de nombreuses espèces et se révèle souvent similaire (Mesulam et al., 1983a, 1983b ; Saper et al., 1984). Les neurones du nBM, à 80% de nature cholinergique (Rye et al., 1984), projettent vers le néocortex et l'amygdale (Wenk et al., 1980 ; Carlsen et al., 1985). Le complexe nBM est la source majeure, topographiquement organisée, de l'innervation cholinergique extrinsèque du manteau cortical (Lehmann et al., 1980 ; Lamour et al., 1982). Ainsi, la destruction sélective de ce complexe induit une baisse importante des niveaux d'ACh corticale (Flicker et al., 1983 ; Baxter et al., 1995). Ces structures corticales cibles sont principalement le cortex frontal, préfrontal et pariétal (Lehmann et al., 1980 ; Mesulam et al., 1983a).

L'utilisation de traceurs rétrogrades chez l'animal démontre que le nBM reçoit également des afférences de certaines aires corticales, du noyau accumbens, de l'amygdale et de l'hypothalamus ainsi que de certains noyaux du tronc cérébral (Vertes,

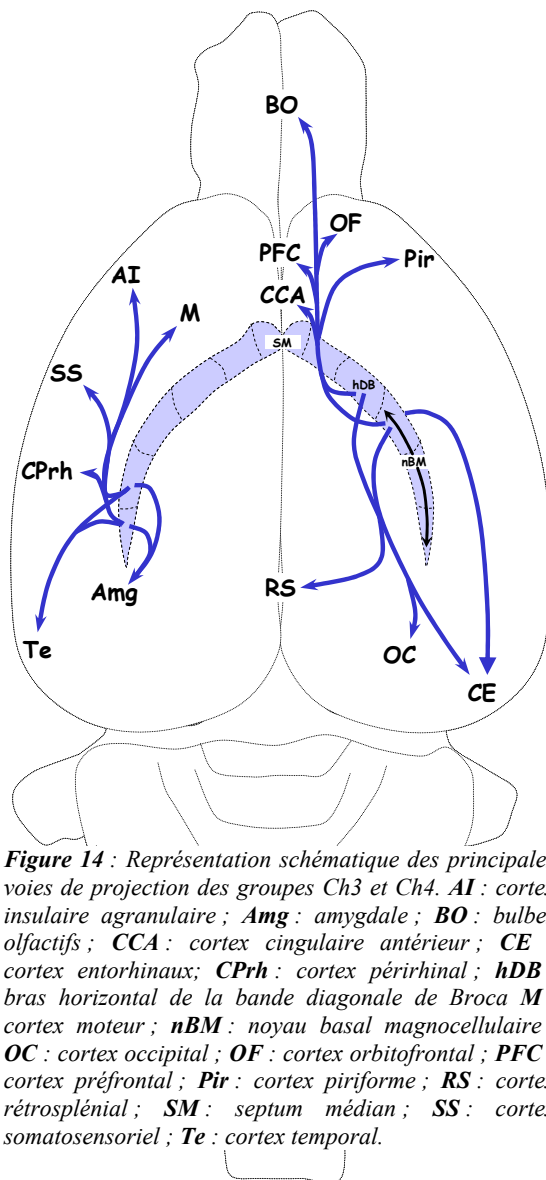


Figure 14 : Représentation schématique des principales voies de projection des groupes Ch3 et Ch4. **AI :** cortex insulaire agranaire ; **Amg :** amygdale ; **BO :** bulbes olfactifs ; **CCA :** cortex cingulaire antérieur ; **CE :** cortex entorhinaux ; **CPrh :** cortex périrhinal ; **hDB :** bras horizontal de la bande diagonale de Broca **M :** cortex moteur ; **nBM :** noyau basal magnocellulaire ; **OC :** cortex occipital ; **OF :** cortex orbitofrontal ; **PFC :** cortex préfrontal ; **Pir :** cortex piriforme ; **RS :** cortex rétrosplénial ; **SM :** septum médian ; **SS :** cortex somatosensoriel ; **Te :** cortex temporal.

³⁰ Cette innervation peut également provenir de collatérales de neurones GABAergiques septo-hippocampiques (Toth et al., 1993).

1988 ; Jones et Cuello, 1989). Les principales projections corticales sur le nBM chez le rat proviennent plus précisément des cortex préfrontal, cingulaires et insulaire (Gaykema et al., 1991a, 1991b), régions impliquées dans la convergence et l'intégration des informations poly-sensorielles (Sarter et al., 2003, 2005).

2. Les récepteurs cholinergiques centraux

Les effets physiologiques de l'acétylcholine en tant que neurotransmetteur au sein des systèmes nerveux central et périphérique sont sous-tendus par deux classes majeures de récepteurs cholinergiques distincts, les récepteurs nicotiques et muscariniques, fonctionnellement impliqués dans de nombreux processus cognitifs (pour revues, Matsui et al., 2004 ; Levin et al., 2006).

2.1. Les récepteurs cholinergiques nicotiques

Les récepteurs nicotiques³¹ (nAChRs) appartiennent à une famille de récepteurs de type canaux cationiques. Des agonistes nicotiques, l'acétylcholine endogène ou encore la nicotine exogène ont pour effet de modifier la conformation de ces récepteurs et de les stabiliser dans un état ouvert, permettant ainsi l'entrée transitoire dans la cellule de Na⁺ et de Ca²⁺ avant de retourner à un état de repos ou à un état désensibilisé, insensible à ces mêmes agonistes. Cette entrée de Ca²⁺ dans la terminaison nerveuse pré-synaptique, via le récepteur nAChR lui-même ou par des canaux calciques voltage-dépendants, est impliquée dans la libération des neurotransmetteurs (Sher et al., 2004 ; Jensen et al., 2005)³². Elle peut également activer au niveau de la membrane post-synaptique des canaux ioniques activateurs ou inhibiteurs sensibles au Ca²⁺ ou stimuler certaines voies de signalisation, via des protéines kinases Ca²⁺-dépendantes comme les PKC ou les MAPK/MEK kinases, permettant la régulation transcriptionnelle de certains gènes au niveau nucléaire (Picciotto et al., 2001 ; Sher et al., 2004).

a. Structure

Historiquement, les nAChRs furent tout d'abord décrits et caractérisés au niveau du système nerveux périphérique (la jonction neuromusculaire) de vertébré et l'organe électrique de torpille (pour revue, Changeux et al., 1998) avant d'être identifiés au niveau du SNC. Ils répondent cependant tous à une structure commune pentamérique, 5 sous-unités transmembranaires délimitant un canal ionique central (Figure 15A ; Cooper et al., 1991). Que ce soit au niveau musculaire ou neuronal, ces sous-unités peptidiques ont en commun un domaine N-terminal extracellulaire impliqué dans la liaison des ligands, 4 domaines hydrophobes transmembranaires (M1-M4 ; pour revue, Hogg et al., 2003), une large boucle cytoplasmique et un domaine C-terminal extracellulaire (Figure 15B).

³¹ Ces récepteurs appartiennent à la super-famille des canaux ioniques activés par un ligand et au sein de laquelle on trouve également les récepteurs GABA_A&C, glycinergiques et sérotoninergiques 5HT₃ (Karlín et Akabas, 1995 ; Changeux et Edelstein, 1998 ; Karlín, 2002).

³² La libération synaptique d'un neurotransmetteur donné peut être modulée par différents types de nAChRs dans différentes régions cérébrales à l'exception des récepteurs $\alpha 7$ qui semblent être les seuls à réguler la libération du glutamate dans l'ensemble du SNC.

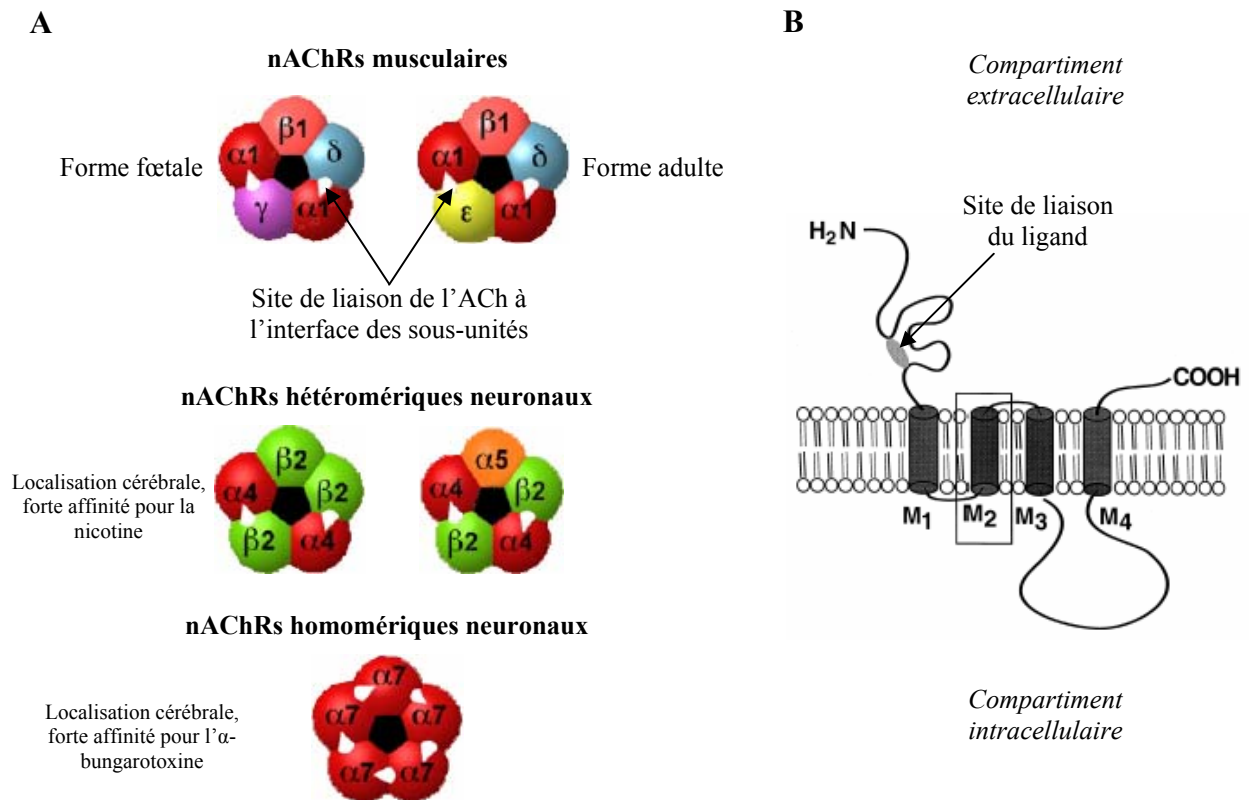


Figure 15 : Représentation schématique des différents sous-types de récepteurs nicotiques et leur structure. (A) Les nAChRs musculaires et quelques exemples de nAChRs cérébraux homomériques et hétéromériques en fonction de la combinaison des sous-unités. (B) Structure générique des nAChRs composée d'un pont di-sulfure dans le domaine N-terminal extracellulaire impliqué dans la liaison des ligands, quatre domaines transmembranaires, une boucle cytoplasmique et une extrémité C-terminale.

La diversité des nAChRs tient à la multitude de combinaisons possibles entre les différentes sous-unités existantes, 17 ayant à l'heure actuelle été clonées chez les vertébrés (α 1- α 10, β 1- β 4, γ , ϵ et δ) et regroupées en quatre familles (I-IV) en fonction de leur structure génique et de la similarité des séquences protéiques (pour revues, Sargent, 1993 ; Lukas et al., 1999). Si l'on exclut ici la forme unique des nAChRs musculaires³³, on distingue 12 sous-types neuronaux³⁴ aux propriétés pharmacologiques et physiologiques très différentes qui se traduisent au niveau de l'efficacité des agonistes ou des antagonistes, de la perméabilité ionique, de leur localisation subcellulaire ainsi que de leur cinétique d'activation et de désensibilisation (Alkondon et Albuquerque, 1993, pour revue, Lindstrom, 1996). Les sous-unités α (2-6) et β (2-4) appartenant à la sous-famille III sont à l'origine de la formation d'hétéropentamères possédant deux sites de liaison pour le ligand cholinergique au niveau des interfaces $\alpha\beta$. La forme majeure est représentée par la combinaison $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ caractérisée par une très forte affinité pour l'ACh (Flores et al., 1992).

Les homopentamères (inhibés de manière compétitive par l' α -bungarotoxine) sont formés à partir des sous-unités α 7- α 9. Possédant cinq sites de liaison pour le ligand cholinergique, leur perméabilité au Ca^{2+} ainsi que leur vitesse de désensibilisation sont largement supérieures à celles des

³³ Appartenant à la sous-famille IV, la composition des récepteurs nicotiques musculaires matures est $(\alpha 1)_2\epsilon\delta\beta, \gamma$ remplaçant ϵ dans la forme fœtale ou le muscle dénervé.

³⁴ On notera que le niveau d'expression des sous-unités nicotiques au niveau du SNC est significativement plus faible (10x) que celui des sous-unités muscariniques (Wada et al., 1989 ; Sargent, 2000).

hétéropentamères nicotiques. Le nAChR ($\alpha 7$)₅ de faible affinité pour l'ACh est la forme homomérique la plus importante au niveau cérébral et ganglionnaire (Gerzanich et al., 1994). Avec la forme ($\alpha 4$)₂($\beta 2$)₃, elle représente 90% des nAChRs du SNC.

b. Distribution anatomique et localisation sub-cellulaire

Bien que l'on observe des différences dans la distribution des différentes sous-unités en fonction des espèces, on observe une très large répartition des nAChRs au niveau cortical, des ganglions de la base, du thalamus, de l'hippocampe et du cervelet (pour revues, Paterson et Nordberg, 2000 ; Gotti et Clementi, 2004, Jensen et al., 2005). Les deux sous-unités les plus représentées, $\alpha 4$ et $\beta 2$, sont co-localisées dans la plupart des régions, notamment au niveau de l'hippocampe, du thalamus, du striatum et des cortex (Sargent, 2000, Picciotto et al., 2001). La sous-unité $\alpha 7$ est également largement exprimée au niveau des structures cérébrales, beaucoup plus fortement au niveau de l'hippocampe et des cortex que du thalamus et des ganglions de la base (Sargent, 2000 ; Picciotto et al., 2001 ; Sher et al., 2004). La distribution des autres sous-unités au niveau du SNC est beaucoup plus limitée avec notamment une prévalence des sous-unités $\alpha 3$ et $\beta 4$ au niveau périphérique (Paterson et Nordberg, 2000).

Au niveau de la localisation subcellulaire, de nombreuses études anatomo-fonctionnelles démontrent que les différents sous-types de nAChRs se trouvent en majorité en position pré-synaptique ou pré-terminale³⁵, permettant ainsi une modulation de la libération d'ACh (Wilkie et al., 1993) ainsi que d'autres neurotransmetteurs au sein du SNC (pour revues, Wonnacott, 1997 ; Dani et al., 2001 ; Sher et al., 2004). Considérant la modulation de la neurotransmission cholinergique, on parle d'autorécepteurs nicotiques alors que les hétérorécepteurs nicotiques en position pré-synaptique/pré-terminale peuvent être observés au niveau de projections dopaminergiques (Grady et al., 1992), noradrénergiques (Clarke et Reuben, 1996), glutamatergiques (McGehee et al., 1995) et GABAergiques (Yang et al., 1996).

Bien qu'un neurone puisse exprimer la majorité des sous-unités ($\alpha 2$ - $\alpha 7$, $\beta 2$ - $\beta 4$) et ainsi posséder la plupart des sous-types de nAChR, seules quelques formes, voire une seule, sont exprimées par neurone (Conroy et Berg, 1995). En revanche, au sein d'une même population cellulaire, des neurones proches peuvent avoir une composition en nAChRs pré- et/ ou post-synaptique très différente (pour revue, Wonnacott, 1997).

2.2. Les récepteurs cholinergiques muscariniques

a. Structure

A l'heure actuelle, 5 types de récepteurs muscariniques³⁶ (mAChRs ; M1-M5) ont été identifiés au niveau du système nerveux central et périphérique (pour revues, Bonner, 1989 ; Buckley et al., 1988), mais également au niveau d'organes cibles du système nerveux autonome (tels le cœur, certaines glandes

³⁵ Une localisation post-synaptique a également été observée, notamment pour les récepteurs $\alpha 7$ et $\alpha 4\beta 2$ (pour revue, Sher et al., 2004).

³⁶ Ils présentent une très importante homologie de séquence et leur pharmacologie est similaire parmi les espèces de mammifères.

exocrines...). Ces récepteurs monomériques à 7 domaines transmembranaires sont couplés à différentes protéines G hétérotrimériques en fonction desquelles on peut distinguer 2 classes récepteurs (Figure 16 ; Wess, 1996 ; Wess et al., 1997). Les récepteurs de type M1, M3 et M5 sont préférentiellement couplés aux protéines Gq/G11 activatrices des phospholipases PLC- β ayant pour substrat le phosphatidylinositol. Les récepteurs de type M2/M4 sont quant à eux couplés aux protéines G de la classe Gi/Go dont la stimulation inhibe l'adénylate cyclase. Par ailleurs, les mAChRs modulent l'activité de plusieurs types de canaux ioniques (Marino et al., 1998 ; Fishan et al., 2002). Ces récepteurs peuvent ainsi activer les MAPKs impliquées dans la survie et la différenciation cellulaire ainsi que dans la plasticité synaptique (Wotta et al., 1998 ; Hamilton et Nathanson, 2001). Ils peuvent également activer certaines GTPases impliquées dans la morphologie du cytosquelette et la croissance neuronale (Kozma et al., 1997 ; Linseman et al., 2000).

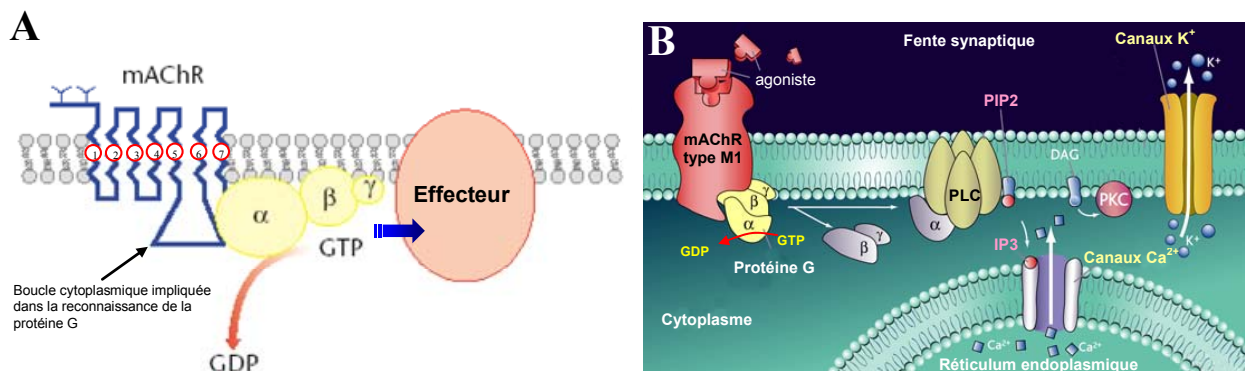


Figure 16 : (A) Structure monomérique à 7 domaines transmembranaires des récepteurs cholinergiques muscariniques. (B) Ils interagissent avec une protéine G hétérotrimérique pour réguler l'activité d'un effecteur.

b. Distribution anatomique et localisation sub-cellulaire

Au niveau cérébral, si l'on exclu les récepteurs de type M3 et M5³⁷ faiblement exprimés, les principaux sous-types de mAChRs sont les récepteurs de type M1, M2 et M4 (Levey et al., 1991 ; van der Zee et al., 1999). On les trouve ainsi dans des régions tel que l'hippocampe (M1>M4>M2), le cortex cérébral (M1/M4>M2), le striatum (M4>M1>M2) ou le cervelet (M2>M1/M4).

Au niveau des régions néocorticales, les sous-types M1, M2 et M4 représentent plus de 90% de la population des mAChRs exprimés (M1 étant souvent majoritaire), chacun dans des proportions variables selon les structures et l'espèce étudiées (Levey et al., 1991 ; Flynn et al., 1995). Ces récepteurs présentent notamment une distribution laminaire corticale bien spécifique et se retrouvent majoritairement au niveau des couches II/III et VI (Levey et al., 1991 ; van der Zee et al., 1999 ; Volpicelli et Levey, 2004). Le sous-type M1 apparaît également légèrement prépondérant dans l'hippocampe où il s'exprime au niveau des corps cellulaires des cellules pyramidales, mais aussi au niveau de leurs dendrites localisées dans le stratum radiatum et le stratum oriens (Levey et al., 1991,

³⁷ Le type M5 est impliqué dans les mécanismes de dilatations des vaisseaux sanguins cérébraux (Araya et al., 2006). Il est localisé dans le télencéphale au niveau de la substance noire et de l'aire tegmentale ventrale (Bymaster et al., 2003).

1995b ; Flynn et al., 1995). En potentialisant les courants NMDA et en activant la MAPK, le sous-type M1 est très impliqué dans la plasticité synaptique, et donc dans les processus d'apprentissage et de mémorisation (Berkeley et al., 2001 ; Volpicelli et Levey, 2004). Le sous-type M2 est exprimé sur les terminaisons pré-synaptiques cholinergiques ou non afférentes aux cellules pyramidales alors que le sous-type M4 est exprimé de façon pré-synaptique au niveau de la couche moléculaire du gyrus denté (Levey et al., 1991, 1995a, 1995b) et des terminaisons des voies commissurales et perforantes (Rouse et al., 1997, 1999). Au niveau striatal, M4 est le sous-type de mAChR prépondérant, avec une localisation pré- ou post-synaptique (Hersch et al., 1994 ; Flynn et al., 1995). Enfin, ces récepteurs se retrouvent au niveau de l'amygdale, du thalamus, du tronc cérébral (Levey et al., 1991 ; Van der Zee et al., 1999 ; Volpicelli et Levey, 2004).

Les sous-types de récepteurs M1, M2 et M4 ont une localisation pré- ou post-synaptique non absolue en fonction des structures cérébrales et du type de neurones (Levey et al., 1995a, 1995b ; Rouse et Levey, 1996 ; van der Zee et al., 1999 ; Volpicelli et Levey, 2004). Cependant, le sous-type M1 apparaît comme le mAChR post-synaptique prépondérant au niveau cortical et hippocampique alors que le sous-type M2 est le mAChR pré-synaptique majeur dans ces deux mêmes structures.

3. L'hypothèse cholinergique dans les dysfonctionnements cognitifs

L'hypothèse d'une implication fonctionnelle du système cholinergique central dans les processus cognitifs relève de nombreuses observations cliniques et expérimentales. Parmi celles-ci, 1) des altérations de la neurotransmission cholinergique au cours du vieillissement normal ou pathologique corrélées à des dysfonctionnements cognitifs (pour revues, Francis et al., 1999 ; Terry et Buccafusco, 2003), 2) une activation de certaines voies ascendantes du système cholinergique central lors d'épreuves d'apprentissage et de mémoire chez l'animal intact (pour revues, Gold, 2003 ; Sarter et al., 2003 ; Parent et Baxter, 2004), 3) une corrélation entre les performances mnésiques et les concentrations extracellulaires d'ACh mesurées par la technique de microdialyse (pour revue, Pepeu et Giovannini, 2004) et 4) une atténuation de certains déficits cognitifs liés à l'âge ou à des traitements pharmacologiques en augmentant la transmission cholinergique (pour revue, Freo et al., 2002).

3.1. La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est la forme la plus commune de démence neuro-dégénérative du SNC chez l'homme (pour revues, Francis et al., 1999 ; Perry et Hodges, 1999 ; Selkoe, 2001). Bien que cette pathologie présente différentes expressions phénotypiques et génotypiques, elle se caractérise communément à l'âge adulte par une altération progressive des fonctions cognitives comme l'attention et certaines formes de mémoire (Hodges et Patterson, 1995 ; Marin et al., 2002). Sur un plan neuroanatomique, on observe une atrophie progressive et irréversible des cortex pariétal, temporal et entorhinal ainsi que de certaines régions sous-corticales comme l'hippocampe ou l'amygdale. Le développement des plaques séniles et d'enchevêtrements neurofibrillaires sont les deux principaux types

de lésions observés. Si les plaques séniles, agrégats extracellulaires contenant le peptide β -amyloïde, sont le résultat du clivage anormal de la protéine transmembranaire APP (Amyloid Precursor Protein ; Beyreuther et al., 1991 ; Selkoe, 1994), les enchevêtrements neurofibrillaires sont des reliquats intracellulaires de microtubules défectueux résultant de la phosphorylation anormale de la protéine Tau associée aux microtubules (Lee, 1996). On observe également une gliose astrocytaire ainsi qu'une perte neuronale et synaptique (pour revues, Selkoe, 2001 ; Schubert et al., 2001). Cependant, la baisse significative des sites de liaison à haute affinité pour la nicotine dans l'hippocampe et le cortex (Newhouse et al., 1997 ; Auld et al., 2002), qui sont le reflet des changements pathophysiologiques (perte de synapses cholinergiques) sous-tendant le déclin cognitif, ouvre des perspectives intéressantes concernant la maladie d'Alzheimer pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques (Levin et Revzani, 2000).

Un des événements physiologiques les plus précoces survenant dans la maladie d'Alzheimer est la dégénérescence des neurones cholinergiques du CBA (Davies et Maloney, 1976 ; Coyle et al., 1983 ; Geula, 1998). Ceci se traduit notamment au niveau hippocampique et cortical par une réduction importante de la quantité et de l'activité des marqueurs cholinergiques pré-synaptiques (Perry et al., 1977 ; Araujo et al., 1988) comme la ChAT (Bowen et al., 1976 ; Davies et Maloney, 1976 ; Coyle et al., 1983 ; Lehericy, 1993) ou le système de recapture à haute affinité de la choline (Pascual et al., 1991). On observe également une diminution de la libération de l'ACh (Nilsson et al., 1986) ou du « binding » de l'ACh aux récepteurs cholinergiques nicotiques et muscariniques (Araujo et al., 1988 ; Whitehouse et al., 1988 ; Nordberg et al., 1992 ; Perry et al., 1995).

Ces altérations du système cholinergique central corrèlent positivement avec les déficits cognitifs observés au cours de la pathologie (Perry et al., 1978 ; Collerton, 1986 ; DeKosky et al., 1992). De plus, le blocage du fonctionnement cholinergique chez des sujets sains a un effet perturbateur sur les performances cognitives (Drachman et Leavitt, 1974 ; Drachman et Sahakian, 1980). L'ensemble de ces observations a conduit au développement de l'hypothèse cholinergique des déficits mnésiques pour laquelle la détérioration des fonctions cognitives associée à la maladie d'Alzheimer, mais également observée chez les personnes âgées, a été attribuée très tôt à un dysfonctionnement de la neurotransmission cholinergique centrale (Davies et Maloney, 1976 ; Bowen et al., 1976 ; Perry et al., 1977 ; Bartus et al., 1982).

3.2. Le vieillissement normal

Le vieillissement normal s'accompagne généralement d'un déficit des capacités mnésiques et attentionnelles que ce soit chez l'homme (Bartus et al., 1982 ; Everitt et Robbins, 1997) ou l'animal (Wallace et al., 1980 ; Muir et al., 1999 ; Burk et al., 2002). Chez le rongeur, le vieillissement est associé à une perturbation des capacités cognitives dans de nombreuses conditions comme les apprentissages spatiaux (Fischer et al., 1992 ; Lee et al., 1994), la MCT (Dunnett et al., 1990 ; Ohta et al., 1991) ainsi que les processus attentionnels (Jones et al., 1995 ; Muir et al., 1999 ; Burk et al., 2002). Ces déficits

cognitifs ne sont pas la conséquence de l'altération des capacités motrices ou sensorimotrices qui peuvent apparaître chez les sujets âgés (Gage et al., 1989 ; Markowska et al., 1989).

Très tôt, certains auteurs considèrent que ces dysfonctionnements cognitifs sont liés à l'atteinte de l'intégrité fonctionnelle des neurones cholinergiques centraux (Drachman et Leavitt, 1974 ; Bartus et al., 1982). Cependant, bien que le vieillissement normal soit associé à des modifications morphologiques et biochimiques du SNC, les différents marqueurs statiques ou structurels des neurones cholinergiques ne sont que peu affectés (pour revues, Decker, 1987 ; Decker et McGaugh, 1991 ; Picciotto et Zoli, 2002). Chez le rat, on n'observe avec l'âge que de faibles changements concernant les marqueurs structurels des neurones cholinergiques du CBA, mais une diminution du nombre et/ou de la taille des neurones cholinergiques dans le SM, le vBDB et le nBM a été observée à plusieurs reprises (De Lacalle et al., 1996), souvent corrélée à des déficits cognitifs (Fischer et al., 1989 ; Altavista et al., 1990). Chez l'homme, le nombre des cellules cholinergiques du CBA, tout comme d'autres marqueurs de l'activité cholinergique centrale (comme l'activité de la ChAT) diminue modérément lors du vieillissement normal (Bigl et al., 1987 ; Geula, 1998). Des observations similaires sont effectuées chez l'animal concernant l'activité de la ChAT³⁸ (Luine et Hearn, 1990 ; Lee et al., 1994).

De nombreuses études ont néanmoins tenté de démontrer l'existence d'une corrélation entre le degré des altérations du système cholinergique central et les déficits cognitifs liés à l'âge (Luine et Hearn, 1990 ; Fischer et al., 1992 ; Smith et al., 1995 ; Baxter et al., 1999). Ainsi, des études longitudinales utilisant des épreuves attentionnelles (Burk et al., 2002) ou spatiales en piscine de Morris (Fischer et al., 1992 ; Baxter et al., 1999) démontrent une corrélation entre le fonctionnement cholinergique, les capacités cognitives et l'âge. Plus précisément, si l'activité du système cholinergique central en condition de repos (conditions basales) ou induite par un traitement pharmacologique (injection systémique aigue de scopolamine) est semblable chez des animaux jeunes ou âgés, on observe un hypofonctionnement du système cholinergique, notamment au niveau frontal et hippocampique, lors de la réalisation d'épreuves comportementales chez les sujets âgés (Decker, 1987 ; Lebrun et al., 1990). Ces résultats montrent toutefois que la capacité d'activation intrinsèque du système cholinergique central chez les sujets âgés est relativement préservée. Ainsi, les déficits mnésiques observés lors du vieillissement seraient plutôt la conséquence d'une hypo-fonctionnalité des signaux trans-synaptiques provenant des afférences (par exemple, noradrénergiques) impliquées dans le recrutement des voies cholinergiques lors de tâches cognitives (Lebrun et al., 1990 ; Marighetto et al., 1989).

Pour tester l'hypothèse cholinergique des dysfonctionnements cognitifs observés au cours du vieillissement normal et pathologique, les études chez l'animal ont pour but d'évaluer de manière précise le rôle de la neurotransmission cholinergique dans les processus d'apprentissage et de mémorisation. Ceci nécessite la modélisation chez l'animal des déficits cognitifs observés qui peuvent être induits par une approche lésionnelle ou pharmacologique afin de mimer respectivement les phénomènes de

³⁸ Certaines études suggèrent que les effets de l'âge sur le comportement sont indépendant d'un dysfonctionnement cholinergique central. En exemple, l'activité ChAT au niveau hippocampique et entorhinal est préservée avec l'âge (Springer et al., 1987) et ne semble pas corrélée avec les déficits cognitifs (Luine et Hearn, 1990).

neurodégénérescence et d'altérations du fonctionnement de la transmission cholinergique centrale observés au cours du vieillissement

3.3. Les études invasives

Au début des années 70, l'injection de drogues affectant la transmission cholinergique mais aussi la mémoire chez l'homme (Deutsch, 1971 ; Drachman et Leavitt, 1974) révéla l'existence d'une relation entre la transmission cholinergique centrale et les processus mnésiques. Ainsi, chez l'homme, l'administration systémique de scopolamine, un antagoniste cholinergique muscarinique, induit des déficits délai- et dose-dépendants dans une épreuve d'appariement retardé de reconnaissance visuelle (Robbins et al., 1997). On observe des déficits similaires chez les rongeurs dans une épreuve de discrimination spatiale (Okaichi et al., 1989 ; Toumane et Durkin, 1993). Chez le primate, l'administration systémique de scopolamine ou d'atropine produit des perturbations de la MCT visuelle et spatiale (Penetar et McDonough, 1983) alors que l'injection intracérébrale de scopolamine dans le cortex périrhinal induit des déficits dans une épreuve de non-appariement retardé de reconnaissance visuelle (Tang et al., 1997).

a. Les études lésionnelles

Au début des années 80 apparaissent les premières études lésionnelles visant à déterminer l'implication fonctionnelle des neurones cholinergiques dans les processus cognitifs. De nature électrolytique ou excitotoxique, par l'injection intracérébrale d'acides aminés excitateurs comme l'acide kainique ou iboténique, elles ont pour but de détruire toute ou partie des différents sous-groupes cholinergiques centraux (notamment les complexes SM/vDB et nBM) et d'induire des déficits dans différents types d'épreuves mnésiques.

La destruction du complexe SM/vDB entraîne des déficits (Hepler et al., 1985 ; pour revue, Winters et Dunnett, 2004), souvent de nature délai-dépendante en mémoire de travail spatiale (Kelsey et Vargas, 1993 ; McAlonan et al., 1995). Si la lésion sélective du nBM entraîne également des perturbations dans des épreuves comportementales (Flicker et al., 1983 ; Hepler et al., 1985 ; pour revues, Dekker et al., 1991 ; Wenk, 1997), et tout particulièrement dans certaines épreuves attentionnelles (Muir et al., 1993, 1994, 1995 ; Everitt et Robbins, 1997), son implication dans les processus mnésiques demeure encore incertaine (Dunnett et al., 1987, Markowska et al., 1990 ; pour revue, Wenk, 1997). De plus, dans les cas où l'on observe des déficits, l'importance de ceux-ci ne corrèle pas toujours avec le niveau d'atteinte des neurones cholinergiques du nBM (Wenk et al., 1992).

L'ensemble de ces résultats demeurent cependant sujet à caution, l'identité des systèmes de neurotransmetteurs impliqués dans les processus cognitifs affectés étant incertaine de par l'action non sélective des agents pharmacologiques utilisés. Ainsi, l'injection d'acides aminés excitateurs, tout en détruisant les cellules cholinergiques, peut affecter d'autres populations neuronales synthétisant d'autres

neurotransmetteurs (SM/vDB : Cahill et Baxter, 2001 ; nBM : Wenk et al., 1989) comme les projections GABAergiques de la voie septo-hippocampique qui co-existent avec les neurones cholinergiques.

Le développement de l'immunotoxine 192IgG-saporine³⁹ a été accueillie comme une avancée technique importante pour l'évaluation du rôle fonctionnel spécifique des neurones cholinergiques centraux dans les processus attentionnels et de mémorisation (Wiley, 1997 ; pour revues, Wrenn et Wiley, 1998 ; McGaughy et al., 2000). Les premières études, utilisant une injection intra-ventriculaire de cette toxine, devaient permettre une atteinte sélective des différents sous-groupes cholinergiques, et notamment des complexes SM/vDB et du nBM, les autres systèmes de neurotransmetteurs et les neurones non-cholinergiques du CBA n'étant pas affectés (Walsh et al., 1995 ; Wiley, 1997). Ces lésions induisent des déficits mnésiques qui n'apparaissent que si un pourcentage important (supérieur à 85%) de neurones cholinergiques centraux est détruit (Wrenn et Wiley, 1998) et ce dans des épreuves aussi variées que la piscine de Morris (Berger-Sweeney et al., 1994 ; Leanza et al., 1995 ; Walsh et al., 1995 ; Leblanc et al., 1999), le labyrinthe radial (Wrenn et al., 1999), des épreuves de DMTP ou de DNMTTP (Leanza et al., 1996 ; Steckler et al., 1995 ; McDonald et al., 1997). Mais certains de ces déficits peuvent être délai-indépendants ou observés dans des épreuves spatiales indicées, suggérant ainsi qu'une partie de ces déficits sont de nature non-mnésique (Berger-Sweeney et al., 1994 ; Walsh et al., 1995 ; Steckler et al., 1995). Cette dernière observation a permis de déterminer que les injections d'immunotoxines dans le système ventriculaire ne permettaient pas d'affecter sélectivement les cellules cholinergiques circonscrites au CBA, ni de déterminer le rôle fonctionnel de chacun des noyaux du CBA (Pizzo et al., 1999). Les résultats comportementaux obtenus, notamment les déficits observés en piscine de Morris, pourraient, en outre, être la conséquence d'une atteinte des cellules de Purkinje du cervelet (Berger-Sweeney et al., 1994 ; Walsh et al., 1995 ; Winters et Dunnett, 2004) qui sont impliquées dans la coordination motrice et qui expriment également le récepteur pour le facteur de croissance p75 (Pioro et Cuello, 1988).

Pour éviter ces inconvénients, des injections intraparenchymateuses ont été réalisées afin de détruire sélectivement les sous-groupes de neurones cholinergiques (Berger-Sweeney et al., 1994 ; Dornan et al., 1996 ; Pizzo et al., 1999). Certaines études où le complexe SM/vDB et/ou le complexe nBM sont détruits sélectivement ne révèlent que peu ou pas d'effets sur des apprentissages spatiaux dans des tests aquatiques (Baxter et al., 1995, Dornan et al., 1996 ; Pizzo et al., 2002) ou en mémoire de travail (Vuckovich et al., 2004 ; Winters et Dunnett, 2004). A l'inverse, certaines données démontrent des déficits d'apprentissage suite à des injections similaires, majoritairement au sein du labyrinthe radiaire (Baxter et al., 1995 ; Lehmann et al., 2002, 2003). Des injections circonscrites au complexe SM/vDB peuvent engendrer des déficits modérés et transitoires⁴⁰ (Berger-Sweeney et al., 1994 ; Dornan

³⁹ L'immunotoxine saporine est couplée à un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur à basse affinité pour le facteur de croissance neuronale p75 qui est spécifiquement localisé au niveau des neurones cholinergiques du CBA (Pioro et Cuello et al., 1990 ; pour revue, Wenk, 1997). Son endocytose, après fixation au récepteur, et son transport rétrograde au niveau du péricaryon permet à cette toxine d'induire une mort neuronale spécifique des neurones cholinergiques en inactivant les ribosomes (Wiley et al., 1991) et en bloquant la synthèse protéique (Taniuchi et Johnson, 1985 ; Wiley, 1992).

⁴⁰ Mais ici encore, d'autres études ne permettent pas d'observer des déficits de mémoire de travail spatiale avec des délais similaires (Chappell et al., 1998) ou de l'ordre de quelques secondes dans des épreuves de DM/DNMTTP en chambre opérante (Winters et Dunnett, 2004).

et al., 1996) ou plus importants (Shen et al., 1996 ; Walsh et al., 1996) dans des épreuves de mémoire de travail spatiale comparativement aux épreuves de mémoire de référence (Walsh et al., 1996). On observe également au sein d'un labyrinthe en T suite à la destruction du complexe SM/vDB des déficits en acquisition lors d'une épreuve de DMTP (Johnson et al., 2002), ce qui n'est pas le cas avec un protocole de DNMTP (Pang et Nocera, 1999). Pourtant, une épreuve de mémoire de travail spatiale⁴¹ utilisant cette même règle de DNMTP mais réalisée dans le labyrinthe radiaire est fortement perturbée suite à la destruction quasi-complète des neurones cholinergiques du complexe SM/vDB (Shen et al., 1996 ; Walsh et al., 1996). L'ensemble des résultats ne donne cependant encore qu'une image confuse du rôle exact du système cholinergique dans les processus cognitifs.

c. Les études pharmacologiques

L'hypothèse d'un rôle fonctionnel des neurones cholinergiques centraux dans les processus mnésiques est également fondée sur les résultats des études utilisant des agonistes ou des antagonistes cholinergiques, comme la scopolamine, permettant soit l'activation, soit le blocage des différents sous-types de récepteurs cholinergiques centraux. L'injection d'agonistes ou d'antagonistes cholinergiques facilitent ou perturbent, respectivement, les performances lors d'épreuves mnésiques chez l'homme ou l'animal (Penetar et McDonough, 1983 ; Aigner et al., 1991 ; Decker et Majchrzak, 1992 ; Toumane et Durkin, 1993 ; Andrews et al., 1994). Les premières études se sont focalisées sur l'implication fonctionnelle au cours des processus mnésiques des récepteurs muscariniques, la famille de récepteurs cholinergiques la plus représentée au niveau du SNC. Ainsi, la scopolamine, antagoniste muscarinique des sous-types de récepteurs cholinergiques M1/M2 injectée de manière systémique, perturbe de manière sélective la mémoire de travail spatiale chez le rat (Beatty et Bierley, 1985). Cet effet « amnésiant » de la scopolamine a depuis lors été largement répliqué et interprété comme le résultat du blocage des récepteurs muscariniques post-synaptiques de type M1 induisant notamment une perturbation du fonctionnement hippocampique en mémoire de travail (Wenk et al., 1987 ; Porter et al., 2002). Les données obtenues suggèrent que le blocage du récepteur muscarinique M1 réplique les déficits mnésiques observés dans la maladie d'Alzheimer et pourrait ainsi constituer un modèle pharmacologique de cette pathologie (Flood et Cherkin, 1986 ; Collerton, 1986 ; Wenk et al., 1987). Cependant, des données plus récentes suggèrent également une implication fonctionnelle des récepteurs cholinergiques centraux de type nicotinique dans les processus attentionnels et de mémorisation (Changeux et al., 1998 ; Levin et Simon, 1998).

Une incertitude demeure cependant concernant l'origine de l'effet amnésiant de la scopolamine. Est-il dû à une atteinte des processus mnésiques proprement dits via une perturbation de l'encodage, des mécanismes impliqués dans la rétention ou le rappel d'une information ou est-il la conséquence d'une perturbation des processus attentionnels lors des phases d'acquisition et de rappel ? (Cheal, 1981 ; Flood

⁴¹ Les rats, après avoir visité 4 bras renforcés, doivent, lors de la phase test qui a lieu de 1 minute à 8 heures après la phase de présentation, choisir les 4 derniers bras parmi les 8 ouverts du labyrinthe radiaire.

et Cherkin, 1986 ; Dunne et Hartley, 1986). Cette dernière hypothèse est en accord avec certaines études lésionnelles (excitotoxiques : Muir et al., 1993, 1994 ; pour revue, Everitt et Robbins, 1997, immunotoxiques : Baxter et al., 1995 ; McGaughy et al., 2000) des voies cholinergiques ascendantes issues du nBM dont le but est de déterminer au moyen de différentes épreuves comportementales les conséquences de telles lésions sur les processus attentionnels et mnésiques. De manière générale, il apparaît que la lésion de la voie nBM-corticale induit des déficits dans des épreuves attentionnelles et que l'ampleur des perturbations est moins marquée sur la performance dans certaines épreuves mnésiques (pour revue, Baxter et Chiba, 1999).

Ainsi, bien que l'idée d'une implication fonctionnelle des neurones cholinergiques centraux dans les processus attentionnels et/ou mnésiques soit largement admise (Olton et al., 1992 ; Hasselmo et al., 1996 ; Everitt et Robbins, 1997 ; Sarter et Bruno, 1997, 2000) et que ces hypothèses ne soient pas nécessairement mutuellement exclusives, un consensus général quant à l'identité des voies cholinergiques ascendantes et des sous-types de récepteurs sous-tendant précisément ces processus cognitifs n'a, pour l'heure, pas été établi avec certitude (pour revue, Baxter et Chiba, 1999).

VII. OBJECTIFS DES TRAVAUX DE THESE

L'objectif de l'ensemble des travaux présentés dans cette thèse est d'identifier les structures cérébrales et les circuits neuroanatomiques impliqués dans deux processus distincts de mémorisation : la mémoire de travail et la mémoire de référence chez la souris C57BL/6. Ces travaux s'inscrivent dans le cadre général de l'étude de « l'évolution spatio-temporelle des substrats neuronaux sous-tendant les traces mnésiques » à différents délais après l'acquisition initiale d'une épreuve de discrimination spatiale. Les types de mémoire étudiés sont définis selon deux axes temporels :

- En fonction de la durée de stockage de l'information requise pour la réalisation d'un essai. Ceci permet de distinguer une mémoire de travail, pour laquelle la validité de l'item informatif est brève (quelques secondes à quelques heures) et varie d'un essai à l'autre, d'une mémoire de référence où l'information utile demeure constante à chaque essai tout au long de l'épreuve.
- En fonction de la durée post-acquisition d'utilisation de ces différentes capacités mnésiques. Cette étude doit nous permettre de déterminer si les réseaux neuronaux impliqués dans la gestion de chacun de ces types de mémoire préalablement cités sont d'ores et déjà configurés à l'issue de la phase d'acquisition initiale ou si ceux-ci subissent des réorganisations neuroanatomiques avec le temps.

Plus précisément, nous proposons de déterminer les caractéristiques spatio-temporelles des corrélats neurobiologiques relevant du stockage et du rappel de différents types de mémoires déclaratives chez la souris C57BL/6. Avant de réaliser cette étude comparative, nous avons développé différentes épreuves permettant d'améliorer l'évaluation de ces deux formes de mémoire au sein d'un nouveau dispositif expérimental : le labyrinthe à cinq bras. Ainsi, notre travail est divisé en deux parties :

La première partie (*Expériences 1, 2, 3*) est consacrée au développement de divers protocoles permettant de réaliser des épreuves de mémoire de travail utilisant la règle d'appariement retardé. La mise en place de celles-ci s'accompagne tout au long des trois expériences d'une caractérisation des processus psychologiques et neurobiologiques dont le but ultime est une validation des processus opérationnels décrits dans la littérature et considérés comme fonctionnellement impliqués dans ce type de mémoire chez la souris.

Ainsi, lors de la première expérience, nous avons mis au point une épreuve de reconnaissance différée (selon la règle de DMTS) permettant le rappel d'une information spatiale simple préalablement présentée (en l'occurrence la position spatiale d'un bras renforcé) parmi plusieurs choix (les cinq bras du labyrinthe) lors d'une phase test. Cette étude vise à définir les nombreux paramètres expérimentaux permettant une acquisition rapide de l'épreuve ainsi que l'obtention de performances stables. L'occasion nous est alors donnée d'observer certaines caractéristiques psychologiques ayant un impact sur la rétention d'une information en mémoire de travail (interférences proactives, délai-dépendance des performances...)

La deuxième expérience permet d'évaluer les capacités cognitives relevant de la mémoire de l'ordre sériel et impliquées dans le stockage concomitant et la gestion d'informations spatiales multiples en mémoire de travail. Cette situation correspond à la présentation successive lors de chaque essai de deux informations spatiales (deux bras distincts) qui peuvent avoir des valences similaires ou opposées (renforcement/non renforcement). Cette expérience permet en outre d'éprouver deux théories concernant les processus cognitifs impliqués dans les mécanismes d'oubli et la gestion de multiples informations stockées en mémoire de travail : les théories de la « force des traces mnésiques » et de la « discrimination temporelle ».

La troisième expérience utilise une approche pharmacologique pour éprouver le rôle du système cholinergique central dans la mémoire de travail. Une littérature abondante décrit l'implication fonctionnelle du système cholinergique central dans les processus d'apprentissage et de mémorisation. En effet, les études lésionnelles ou l'administration d'agents pharmacologiques visant à affecter spécifiquement le fonctionnement des neurones cholinergiques révèlent la sensibilité spécifique de la mémoire de travail à ces types de traitement. Des injections systémiques simples ou combinées d'antagonistes cholinergiques muscariniques ou nicotiniques (la scopolamine et la mécamylamine) sont ainsi réalisées au cours d'épreuves au sein du labyrinthe à cinq bras. En outre, en bloquant sélectivement les récepteurs muscariniques et/ou nicotiniques centraux, ce protocole nous a permis d'examiner l'hypothèse d'une implication fonctionnelle différentielle de ces deux types de récepteurs lors de chacune des phases du processus de mémorisation (encodage, rétention, rappel).

La deuxième partie (*Expériences 4, 5 et 6*) correspond à une étude comparative anatomo-fonctionnelle des réseaux neuronaux sous-tendant la mémoire de travail et la mémoire de référence. Notre hypothèse de travail est issue du concept de consolidation mnésique, et plus particulièrement du

vif débat qui demeure autour de la notion de réorganisation structurelle fonctionnelle qui aurait lieu au cours du processus de consolidation systémique (Dudai, 2004). La principale source de controverse concerne le rôle de la formation hippocampique. L'implication de cet ensemble structurel dans le processus de consolidation et de stockage de l'information à long terme ne serait que temporaire dans le cadre de la théorie classique de la consolidation mnésique (Squire et al., 2001, Frankland et Bontempi, 2005). Le rappel d'une information peu de temps après l'acquisition initiale serait sous-tendu par un dialogue neuronal ayant lieu au sein d'un réseau hippocampo-cortical jusqu'à la mise en place progressive d'un réseau cortico-cortical permettant le rappel d'une information à long terme, indépendamment de tout recrutement hippocampique. En revanche, la théorie des traces multiples postule une implication fonctionnelle permanente de la formation hippocampique dans le rappel des mémoires anciennes quelque soit l'âge du souvenir (Nadel et Moscovitch, 1997 ; Nadel et al., 2000). Si aucun consensus n'existe à l'heure actuelle concernant la durée de l'implication fonctionnelle de la formation hippocampique dans le processus de consolidation systémique, une certaine unanimité apparaît autour du concept de recrutement, lors des phases tardives du processus de consolidation, de certaines régions corticales, bien que leurs identités et rôles n'aient pas été établis de manière claire.

Ainsi, dans le but de déterminer la durée de l'implication fonctionnelle de la formation hippocampique au cours du processus de consolidation systémique et d'identifier dans un même temps les régions corticales qui jouent un rôle critique dans ce phénomène (*Expériences 4*), nous avons développé une épreuve de discrimination spatiale (appariement retardé) en mémoire de référence permettant le rappel d'un souvenir après un court (1 jour) ou long (30 jours) délai après la fin de l'acquisition initiale. De plus, afin de disposer d'une image précise des réseaux neuronaux impliqués dans les processus de rappel d'informations spatiales, nous avons utilisés la détection immunohistochimique de l'expression cérébrale des protéines Fos et Zif268 utilisées comme marqueurs indirects de l'activation neuronale et qui offrent un niveau de résolution cellulaire. Nous avons également tenté de déterminer certains des mécanismes de plasticité neuronale impliqués dans le recrutement de certaines régions néocorticales à long terme.

De nature purement corrélative, ces études ont par ailleurs été couplées à des approches invasives utilisant des inactivations réversibles du fonctionnement neuronal qui permettent d'éviter les phénomènes de réorganisation fonctionnelle inhérents aux techniques de lésions irréversibles. En bloquant de manière transitoire l'activité neuronale de régions cérébrales spécifiques à différents temps après l'acquisition initiale, nous avons pu déterminer la validité fonctionnelle des modifications de l'expression des facteurs de transcription observées dans ces mêmes structures au cours du processus de consolidation systémique. Le but principal de cette analyse est de démontrer que la formation hippocampique ne joue qu'un rôle transitoire et précoce dans la formation de la mémoire à long terme et que certains territoires néocorticaux constituent les sites critiques pour le stockage et le rappel des informations spatiales anciennes.

Au moyen de protocoles adaptés, nous avons comparé, toujours au moyen de l'imagerie fonctionnelle, les réseaux neuronaux sous-tendant le rappel d'une information en mémoire de travail ou

en mémoire de référence (*Expérience 5*). L'étude de l'expression cérébrale régionale des facteurs de transcription a été réalisée à l'issue de la phase d'acquisition initiale (jour 1) mais également 33 jours après cette dernière. Le but de cette étude était de déterminer si les réorganisations fonctionnelles observées au cours du processus de consolidation systémique dépendent du type et de l'âge de l'information encodée. On peut en effet se poser la question de savoir si les éventuels réarrangements structurels observés entre le rappel d'un souvenir à court et à long terme en mémoire de référence ont réellement trait à un processus de consolidation d'un contenu informatif ou ne sont que la conséquence simple du passage du temps. Nous avons alors comparé les ensembles structurels impliqués dans le rappel d'une information stockée à long terme (mémoire de référence) aux réseaux neuronaux sous-tendant la gestion et le rappel d'une information de nature « épisodique » conservée pour un temps limité et qui, par définition, n'est pas soumise systématiquement aux processus de consolidation (Dudai, 1996). Pour cela, nous avons utilisé une épreuve similaire de discrimination spatiale dans le labyrinthe à 5 bras régit également par la règle d'appariement retardé mais dont l'information pertinente est de nature variable et n'est utile que pour un essai donné. La comparaison des structures impliquées dans le rappel d'une information invariante avec celles recrutées lors du rappel d'une information épisodique à différents moments après l'acquisition initiale, permettrait de nous renseigner sur l'importance fonctionnelle et la relevance psychologique des réorganisations observées au cours du processus de consolidation mnésique. Dans le même temps, nous tenterons d'identifier les régions cérébrales, notamment au niveau hippocampique, spécifiquement impliquées dans la gestion temporaire des informations spatiales.

Enfin, dans une dernière expérience (*Expérience 6*), en manipulant les conditions expérimentales (oubli spontané ou modification de l'information pertinente) afin de moduler l'activité de réseaux neuronaux sous-tendant l'expression des souvenirs en mémoire de référence, nous nous proposons de déterminer la dynamique et les processus de contrôle au sein du dialogue hippocampo-cortical.

Matériels et Méthodes

Ce chapitre résume les principes généraux relatifs au dispositif expérimental et à la règle d'appariement retardé, ainsi qu'aux différentes techniques opératoires et immunohistochimiques utilisées au cours de nos études. Les protocoles comportementaux spécifiques à chacune de ces études feront l'objet d'une section Matériels et Méthodes particulière incluse dans chacune des expériences.

I. DISPOSITIF EXPERIMENTAL : LE LABYRINTHE A CINQ BRAS

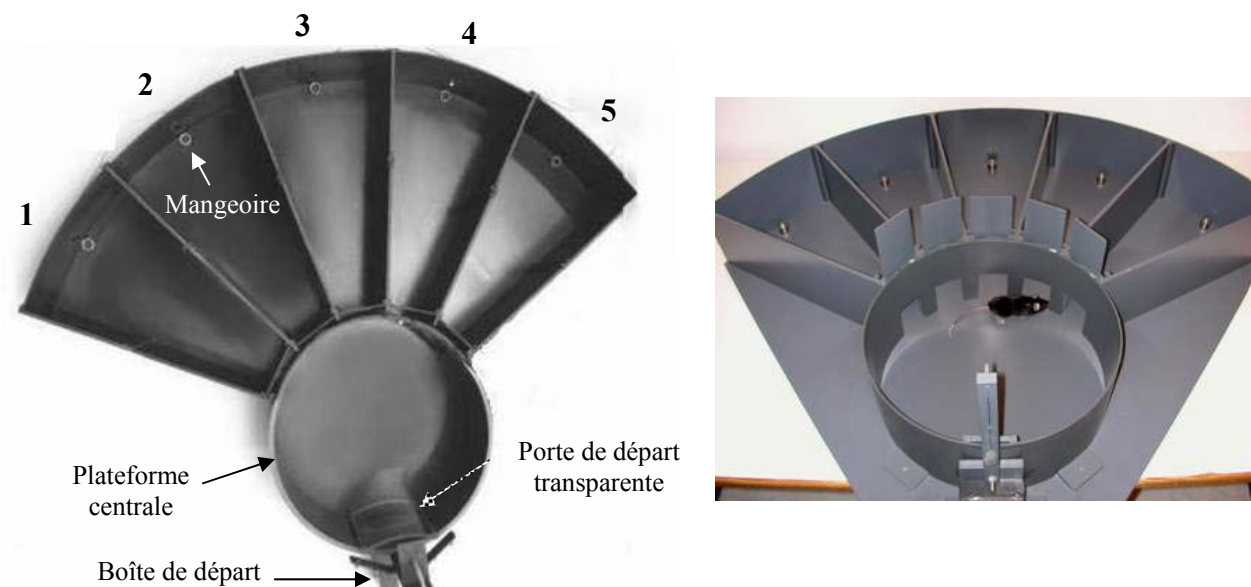


Figure 1: Le labyrinthe à 5 bras permettant l'évaluation de différents types de mémoire.

L'appareil utilisé dans le cadre du développement des épreuves de mémoire de travail et de référence est le labyrinthe à cinq bras (Figure 1). Construit en PVC opaque gris, ce dispositif expérimental comprend une boîte de départ rectangulaire munie à une des extrémités d'une porte transparente coulissant verticalement et donnant accès à une plateforme centrale de 30 cm de diamètre. Situés à l'opposé de la boîte de départ et ce sur un arc de cercle de 120°, se trouvent cinq bras adjacents et symétriques de forme trapézoïdale (large base, 20 cm ; petite base, 7 cm ; longueur, 35 cm et hauteur, 12 cm). Des ouvertures réalisées dans la paroi de la plate forme centrale permettent l'accès à chacun des cinq bras. Chacune de ces ouvertures est munie d'une porte en PVC opaque gris coulissant verticalement, permettant ainsi de condamner individuellement l'accès à chacun des bras. A l'extrémité de chacun des bras et en position centrale, se trouve une petite mangeoire (diamètre de 1 cm) dans laquelle une pastille de lait concentré sucré (Bio-Serv, 20 mg, Frenchtown, NJ) peut être placée. Ce renforcement alimentaire n'est détectable par l'animal qu'une fois celui-ci totalement rentré dans le bras et tout proche de la mangeoire. De par la configuration du dispositif expérimental, la souris a, depuis la boîte de départ, une vue symétrique des cinq bras dans son champ visuel.

L'ensemble du dispositif expérimental est placé dans une pièce fermée et indirectement éclairé par une lampe de faible intensité (25 watts, éclairage diffus, moyenne de 15 lux au niveau de la plateforme centrale) placée au dessus du labyrinthe à cinq bras. S'il permet d'éviter au maximum tout

réfléchissement de lumière au sein de l'appareil pouvant servir de repère interne, ce faible éclairage a également pour but d'éviter tout phénomène de stress inhérent à une illumination trop puissante et d'augmenter le niveau d'activité locomotrice. L'environnement proche du labyrinthe à cinq bras est décoré de divers objets (posters, boîtes, étagères) visibles par l'animal depuis l'intérieur du labyrinthe. Il constitue un environnement stable de divers indices spatiaux utilisables par l'animal. Les animaux sont amenés dans la pièce d'expérimentation une heure avant le début de chaque séance d'habituation ou comportementale et demeurent dans cette pièce jusqu'à la fin de chaque séance expérimentale.

II. SUJETS EXPERIMENTAUX ET CONDITIONS D'ELEVAGE

Les animaux utilisés sont des souris mâles de la lignée consanguine¹ C57BL/6 JiCo (élevage Charles River, L'Arbresle, France). Agées de 8 semaines à leur arrivée au laboratoire par lots d'une vingtaine d'individus, les souris sont immédiatement placées en cage collective dans une animalerie climatisée (21-23°C) régit par un cycle artificiel lumière-obscurité de 12 heures (07:00 light ON, 19:00 light OFF). Elles sont nourries *ad libitum* (sans restriction d'accès à la nourriture et à l'eau de boisson). A l'âge de 12 semaines, les souris sont placées en cage individuelle avec un numéro d'identification et nourries *ad libitum*. L'emplacement des cages individuelles dans l'animalerie demeure constant pour la durée totale de l'expérience. A l'issue de cette nouvelle période d'adaptation d'une semaine à cet environnement, les souris sont pesées à heure fixe le matin (09:00h) durant 3 jours permettant ainsi de définir un poids de référence *ad libitum* (de l'ordre de 26 à 28 grammes). Les épreuves comportementales d'apprentissage et de mémoire utilisées lors de nos expériences impliquant la recherche d'une récompense alimentaire, les animaux sont ensuite soumis à une privation alimentaire. Cette phase de privation définit le début de l'expérimentation proprement dite.

III. EPREUVES COMPORTEMENTALES

Chaque épreuve comportementale est précédée d'une phase de manipulation/privation alimentaire et d'une phase d'habituation au dispositif expérimental qui sont communes aux différents groupes expérimentaux. Les phases d'acquisition et de tests de rétention étant particulières à chacun des groupes expérimentaux, elles seront décrites en détail plus loin.

1. Phase de manipulation/privation alimentaire

Durant 5 jours avant le début de la phase d'habituation, les souris sont manipulées par l'expérimentateur (2-3 min par souris quotidiennement) et soumises à une privation alimentaire partielle et progressive induisant à terme une perte pondérale de 12,5 à 15% de leur poids de référence *ad libitum*. Ensuite, et ce durant toute la durée des expériences (hors période de rétention à long terme), les souris

¹ La consanguinité est une méthode de reproduction dans laquelle on associe des géniteurs de même famille, apparentés par un degré plus ou moins éloigné. Elle permet ainsi d'obtenir des individus présentant plus de 98% d'homologie génétique ainsi que des repères anatomiques et des réactions comportementales très similaires.

sont manipulées et pesées quotidiennement (09:00h) avant chaque séance comportementale. Leur ration alimentaire quotidienne (hors renforcement alimentaire obtenu dans le labyrinthe à cinq bras) est calculée de façon à maintenir un poids constant des animaux aux alentours de 85-87,5% de leur poids de référence au début de la séance journalière suivante. Cette ration est fournie 30 minutes après retour des souris dans l'animalerie à l'issue de la séance comportementale. Cette privation alimentaire permet dans un premier temps d'augmenter puis de maintenir constant le niveau de vigilance et de motivation des animaux durant la durée des épreuves comportementales.

2. Habituation au dispositif expérimental

Avant le début des expériences comportementales proprement dites, les sujets expérimentaux sont soumis durant trois jours à une phase d'habituation comprenant un essai par jour qui leur permet d'explorer librement le dispositif expérimental et de se familiariser à son contexte. Ces 3 séances ont pour but d'atténuer toutes réactions émotionnelles de nouveauté ou d'aversion qui pourraient perturber la vitesse d'acquisition de la règle d'appariement retardé proprement dite. Lors du développement des épreuves de mémoire de travail, nous utiliserons deux protocoles d'habituation distincts afin de déterminer leur impact relatif sur la vitesse d'acquisition de la phase d'apprentissage suivante.

Dans le protocole d'habituation « **classique** », les cinq bras sont tous accessibles et renforcés. La souris, ayant quitté la boîte de départ, explore l'appareil. L'accès d'un bras est condamné lorsque l'animal le quitte après avoir ou non consommé la nourriture. Chaque séance se termine dès que les cinq bras ont été visités, la souris étant confinée pour une dizaine de secondes dans le dernier bras visité. Puisqu'une association bras/nourriture invariante est inhérente à ce type d'habituation et dans le but de mieux préparer les souris aux conditions expérimentales ultérieures dans lesquelles un seul bras sera renforcé, l'influence du protocole « classique » a été comparée à celle d'un protocole alternatif d'habituation, dite « **aléatoire** » vis à vis de la vitesse d'acquisition de la règle d'appariement retardé. Dans ce dernier protocole, bien que tous les bras soient accessibles, seuls deux ou trois, choisis aléatoirement, sont appâtés à chaque séance².

Le chronomètre est déclenché à la sortie de la souris de la boîte de départ. Les différents paramètres comportementaux recueillis sont : (i) le temps d'entrée dans le premier bras visité, (ii) le temps mis pour entrer dans le dernier bras, soit le temps total de la séance, (iii) le nombre de pastilles consommées. La phase d'habituation est achevée quand les animaux explorent les cinq bras et consomment l'ensemble des pastilles présentes en moins de 120 secondes.

A l'issue de l'évaluation des différents protocoles d'habituation au dispositif expérimental lors de l'expérience 1, le protocole « aléatoire » sera retenu et utilisé dans toutes les expériences suivantes.

² Le protocole d'habituation « aléatoire » permettant une acquisition plus rapide lors de la phase d'apprentissage ultérieure, ce protocole sera le seul utilisé lors des expériences suivantes (notamment à partir de l'expérience 2).

3. Epreuve de discrimination spatiale

A l'issue de la phase d'habituation, les animaux sont confrontés à une épreuve de discrimination spatiale (Figure 2) suivant une règle d'appariement retardé dont l'acquisition se déroule sur 10 jours, chaque séance quotidienne comportant 5 essais, chacun séparés de 30 minutes. Chaque essai débute par la visite forcée d'un des bras appâtés. Durant cette **phase de présentation**, l'animal est placé dans la boîte de départ et un seul bras est ouvert. A l'ouverture de la boîte de départ, la souris peut accéder à l'unique bras ouvert et consommer la nourriture s'y trouvant. La souris est alors confinée dans ce bras le temps de consommer la pastille de lait condensé sucrée, puis sortie du labyrinthe et placée dans une cage de rétention proche du dispositif expérimental pour une période (intervalle de rétention : IR) de durée variable en fonction de l'expérience. A l'issue de cet IR, la souris est replacée dans la boîte de départ et les cinq bras sont ouverts. L'animal doit revenir dans le bras précédemment visité et de nouveau appâté lors de cette **phase de test**.

Dans les épreuves utilisant la mémoire de travail, le bras « cible » varie au cours des essais et sessions quotidiennes. Les 5 essais quotidiens permettent que chacun des bras soit utilisé comme bras « cible » une fois par jour. A l'inverse du protocole de mémoire de travail, le bras « cible » demeure constant au cours des essais et sessions quotidiennes lors de l'évaluation de la mémoire de référence. Dans ce cas, à chaque animal est affecté un bras cible de manière pseudo-aléatoire, de sorte qu'un nombre équivalent de souris est testé sur chacun des cinq bras du labyrinthe.

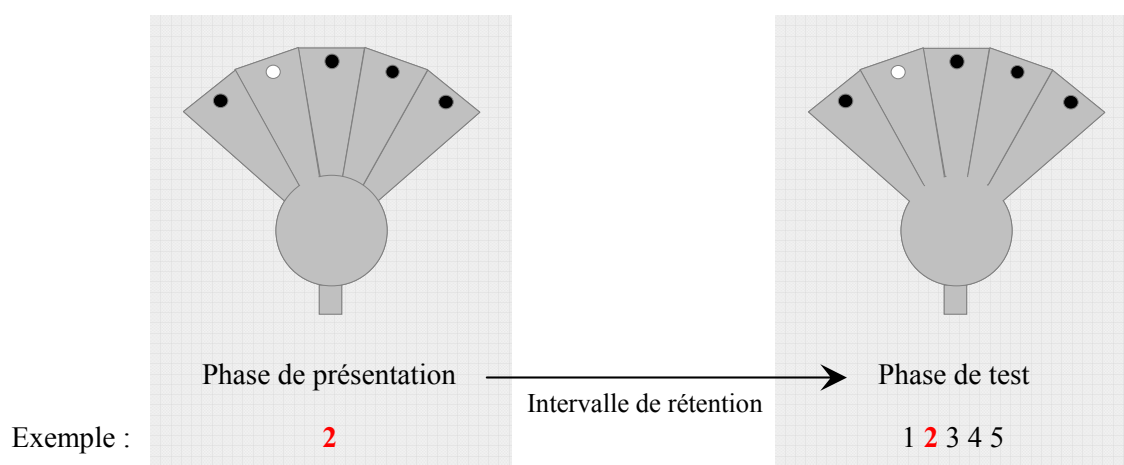


Figure 2 : Le protocole d'appariement retardé.

Afin d'optimiser la vitesse d'acquisition de la règle de reconnaissance différée, 3 protocoles d'acquisition ont été évalués dans le cadre de la mémoire de travail. Dans la première partie de l'expérience 1, deux d'entre eux ont été utilisés successivement. Le premier, classique ou « **non correctif** » n'offre à l'animal qu'un seul choix possible lors de la phase test. Le sujet expérimental est confiné dans le premier bras visité. Le deuxième protocole dit « **correctif** » permet, quant à lui, autant de choix que nécessaire pour retrouver le bras appâté. Si l'animal visite en premier lieu un bras incorrect, il

peut en ressortir (ce bras est aussitôt clos pour éviter toute revisite ultérieure) et choisir de rentrer dans un autre jusqu'à trouver le bras cible. Le pourcentage de réponses correctes est néanmoins calculé en fonction du premier choix émis lors de chaque essai. L'utilisation de ce dernier protocole n'est que transitoire, le protocole non correctif est restauré pour les séances suivantes quand le pourcentage moyen des performances pour l'ensemble du groupe atteint environ 50% de réponses correctes.

Le critère d'acquisition est défini par une moyenne supérieure ou égale à 80% de réponses correctes (RC) lors du premier choix sur 2 séances consécutives. Pour les épreuves utilisant des IR \leq 60min, une séance journalière comporte 5 essais, 3 essais pour un IR de 2h, 2 essais pour un IR de 4h et un seul essai pour un IR de 8h. A l'issue de l'évaluation des différents protocoles d'acquisition de la règle d'appariement retardé lors de l'expérience 1, l'utilisation initiale du protocole « correctif » a été retenu et utilisé dans toutes les expériences suivantes.

4. Epreuves de rétention à court et à long terme après l'acquisition initiale

Afin de déterminer les réseaux neuronaux impliqués dans la gestion des informations « épisodiques » ou invariantes (mémoire de travail et mémoire de référence) peu de temps ou longtemps après l'acquisition initiale (*Expériences 4, 5 et 6*), l'activation neuronale au niveau de différentes structures cérébrales a été mesurée chez différents groupes de souris soumis à une épreuve de rétention 1, 30, 33 ou 90 jours après l'apprentissage initial de la discrimination spatiale. Lors de ce test de rétention, un seul essai est réalisé quelque soit le protocole utilisé afin de prévenir tout engagement des mécanismes de réacquisition.

4.1. Les sujets expérimentaux

Les sujets expérimentaux sont soumis à une épreuve de mémoire de référence ou de mémoire de travail utilisant la règle d'appariement retardé comme décrite précédemment mais avec un IR de 20 minutes. La phase d'acquisition dure 10 jours (5 essais/jour) au terme de laquelle les animaux expriment un niveau de performances supérieur ou égal à 80% de réponses correctes. Ils sont alors soumis, en fonction du type de mémoire évalué, à une épreuve de rétention 1, 30, 33 ou 90 jours après la fin de la phase d'acquisition initiale.

Quatre-vingt-dix minutes après réalisation de l'unique essai de rétention, les animaux sont profondément anesthésiés, décapités, leur cerveau est retiré et préparé pour réaliser le marquage immunohistochimique de l'induction de certains gènes précoces (décrit dans le paragraphe V de ce chapitre). Cependant, lors de la réalisation d'une épreuve comportementale au sein du labyrinthe à 5 bras, différents paramètres annexes autres que les processus d'apprentissage et de mémorisation peuvent induire des modifications de l'activité cérébrale caractérisée par le pattern d'activation des gènes précoces. Parmi ces éléments, on peut distinguer les paramètres environnementaux : la mise en place dans le contexte expérimental (la pièce), la connaissance du labyrinthe en lui-même et la manipulation

fréquente par l'expérimentateur ; et des paramètres physiologiques tels l'état émotionnel de l'individu, les effets physiologiques de la privation alimentaire, la composante locomotrice liée aux déplacements dans le contexte expérimental en vue de la réalisation des épreuves. Ainsi, afin de distinguer les modifications d'activité cérébrale induites par les processus mnésiques par rapport à celles liées à des processus non mnésiques (paramètres environnementaux et physiologiques), des groupes témoins ont été constitués.

4.2. Les sujets témoins

Chaque animal des différents groupes expérimentaux est apparié à un sujet témoin et ce en fonction des différents délais de rétention. Ces sujets témoins sont soumis à deux présentations forcées séparées par un IR de 20 minutes et ne sont donc confrontés à aucun choix lors de la phase test. Le bras présenté correspond au bras « cible » pour lequel l'animal expérimental a été testé (constant en mémoire de référence, variable d'un essai à l'autre en mémoire de travail). La deuxième présentation a lieu dans le même bras que celui visité lors de la première présentation mais cette visite est renforcée ou non en fonction de la réponse (correcte ou incorrecte) de l'animal expérimental apparié. Le niveau d'activité cérébrale révélé par le pattern d'activation des gènes précoces observé chez les sujets expérimentaux est directement comparé à celui observé chez les sujets témoins.

IV. PROCEDURES PHARMACOLOGIQUES

Dans le but de vérifier l'hypothèse d'un rôle différentiel des récepteurs cholinergiques centraux muscariniques et nicotiniques lors des différentes phases composant l'épreuve d'appariement retardé en mémoire de travail (*Expérience 3*), nous avons utilisé des souris ayant atteint le critère de performances (> 80% de RC) avec un IR de 4h. En fonction de leurs performances individuelles durant l'acquisition, elles sont réparties en quatre sous-groupes équivalents.

Selon une procédure en carré latin (*within-subjects repeated paradigm*), chaque sous-groupe reçoit au cours de l'expérience, en injection intrapéritonéale (i.p.), chacun des traitements pharmacologiques que sont 1) la **scopolamine hydrochloride**, un antagoniste muscarinique (0,8 mg/kg ; Sigma, Saint Quentin Fallavier, France), 2) la **mécamylamine hydrochloride**, un antagoniste nicotinique (8,0 mg/kg ; RBI, Natick, NA, USA), et 3) la combinaison de ces deux antagonistes cholinergiques utilisés aux doses précédemment décrites. Les différents sous-groupes reçoivent également pour la moitié des sujets des injections i.p. de liquide physiologique (NaCl : 0,9% ; Sigma, Saint Quentin Fallavier, France) ou, pour l'autre moitié, de scopolamine méthylbromide (0,8 mg/kg ; Sigma, Saint Quentin Fallavier, France), un antagoniste muscarinique à structure quaternaire qui ne traverse que très lentement la barrière hémato-encéphalique rendant ainsi possible le contrôle d'éventuels effets périphériques de l'analogue non méthylé.

Les doses, calculées à partir du poids moléculaire de la forme saline de chacune des drogues, sont dissoutes dans du sérum physiologique (NaCl, 0,9%). Chaque traitement correspond à un volume injecté de 0,1ml/10g de masse corporelle.

Chacun de ces traitements est administré à quatre temps différents, a) 15 minutes avant la phase de présentation, b) 30 secondes après la phase de présentation, c) 15 minutes après la phase de présentation ou d) 15 minutes avant la phase de test (Figure 3). La durée d'efficacité pharmacologique des traitements permettant le blocage des récepteurs cholinergiques centraux, aux doses sélectionnées, est de l'ordre de 2 à 3 heures après injection (Durkin et al., 1992 ; Bymaster et al., 1993). Ainsi, les temps définis pour les injections i.p. sont choisis de manière à affecter de manière préférentielle (a) l'acquisition initiale et l'encodage de l'information durant la phase de présentation (15 min pré-présentation), (b) la période précoce (30 sec post-présentation) ou plus tardive (15 min post-présentation) de la rétention de l'information ou (d) les processus de rappel (225 min post-présentation).

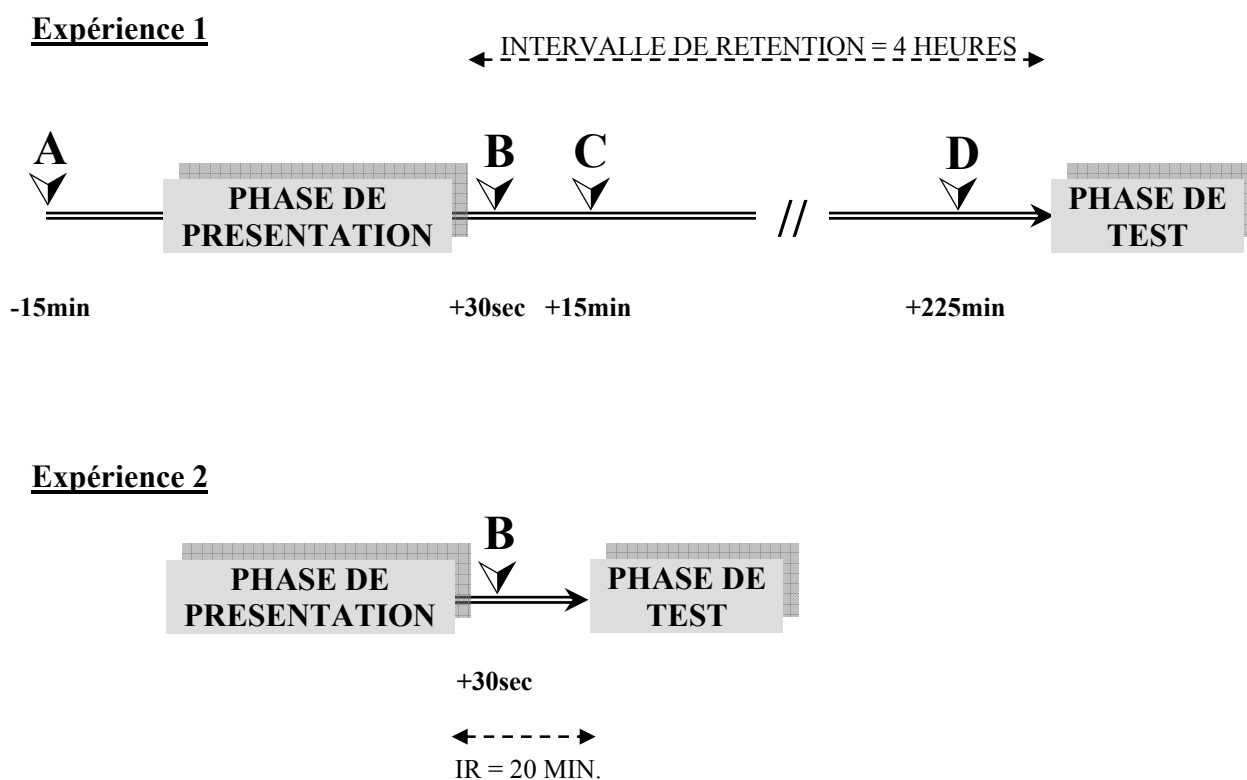


Figure 3 : Schéma des protocoles des deux études pharmacologiques. Les lettres A-D correspondent aux quatre différents temps d'injection. Condition A, 15min avant la phase de présentation ; condition B, 30sec après la phase de présentation ; condition C, 15min après la phase de présentation ; condition D, 15min avant la phase de test.

Le protocole utilisé dans cette expérience permet à chaque sujet expérimental de recevoir chacun des quatre traitements à chacun des quatre temps décrits ci-dessus. Ceci nécessite un total de 16 séances journalières où le sujet expérimental peut être utilisé comme son propre témoin. L'expérience a été répliquée avec les mêmes individus et on obtient au final une expérience comprenant 32 séances journalières au cours desquelles un traitement pharmacologique a été administré. Celles-ci sont séparées l'une de l'autre par une séance journalière sans traitement pharmacologique (un essai unique avec un IR

de 4 heures) dans le but de vérifier la stabilité des niveaux de performance et de contrôler l'absence d'effets à long terme ou cumulatifs des traitements pharmacologiques sur les performances en mémoire de travail.

Pour déterminer s'il existe un effet différentiel des traitements pharmacologiques sur le % de RC en fonction de la durée de rétention d'une information spatiale, nous avons réalisé une expérience supplémentaire où les différents traitements sont administrés 30 secondes après la phase de présentation mais lors d'une épreuve utilisant un IR de 20 minutes (Figure 3).

V. HISTOLOGIE

1. Perfusion, prélèvement des cerveaux et préparation des coupes sériées

Les animaux sont profondément anesthésiés au moyen d'une injection intrapéritonéale d'avertine (300 mg/kg) 90 minutes après réalisation d'un seul essai lors de l'épreuve de rétention. La mise en place d'un cathéter à la base du cœur en regard des oreillettes et ventricules gauches permet de perfuser les animaux, tout d'abord au moyen d'une solution physiologique de chlorure de sodium (100 ml, NaCl 0,9%, vitesse de perfusion de 15 ml/min) puis avec 100 ml de liquide fixateur à 4% de paraformaldéhyde (PFA, Sigma®) dans du tampon phosphate à 0,1M, pH = 7,4 (TP, Sigma®). Les animaux sont ensuite décapités, les cerveaux rapidement prélevés et post-fixés par immersion dans du PFA à 4°C pendant 12 heures. Les cerveaux sont ensuite placés pour 48 heures dans une solution cryoprotectrice (sucrose 30 % dans du TP 0,1M ; pH = 7.4). Quatre jeux de coupes sériées de 50 µm d'épaisseur ont alors été réalisés selon le plan frontal au microtome à congélation (Leica® SM 2400) et sont conservés dans une solution de protection (azide de sodium 0,02% dans du TP 0,1 M ; pH = 7.4).

2. Protocole immunohistochimique du marquage des protéines

2.1. Les protéines Fos et Zif268

Le marquage immunohistochimique des protéines Fos et Zif268 (Figure 4) s'effectue sur des coupes flottantes. Chaque rinçage effectué dans le protocole décrit ci-après s'effectue sous agitation avec du TP et dure 10 minutes.

Les coupes sont réparties dans des plaques 6 puits, rincées 3 fois puis sont placées dans une solution TP + H₂O₂ 0,3 % pendant 30 min afin de bloquer l'activité de la peroxydase endogène. Après 3 nouveaux rinçages, les coupes sont incubées en présence de l'anticorps primaire polyclonal de lapin anti-c-Fos (1/20000 ; Oncogene Research Products, USA) ou anti-Zif268 (1/7500 ; Santa Cruz Biotechnologies, USA) dilué dans un tampon de saturation³ pendant un minimum de 12 heures à température ambiante et sous agitation modérée.

³ Ce tampon est composé de TP 0,1M ; pH = 7,4 contenant 0,1% d'albumine sérique bovine (SAB, Sigma®), 2% de sérum de chèvre (Biowest®) et 0,2% d'un détergent doux, le Triton X100 (Sigma®).

Après 5 rinçages, les coupes sont incubées dans le tampon de saturation pendant 2 heures à température ambiante et sous agitation modérée en présence de l'anticorps secondaire biotinylé de chèvre anti-IgG de lapin (1/2000 ; Jackson Immunoresearch, USA). Après 4 nouveaux rinçages, les coupes sont incubées dans le tampon de saturation avec le complexe avidine-biotine-peroxydase (kit Vectastain® ABC ; Vector Laboratories, USA) pendant 2 heures à température ambiante. L'avidine est une glycoprotéine possédant 4 sites de liaison à très forte affinité ($K_a > 10^{15} \text{mol}^{-1}$) pour la biotine et peut aisément reconnaître celle fixée sur l'anticorps secondaire. L'enzyme peroxydase, elle-même biotinylée, se fixe sur l'avidine par liaison covalente et, par réaction avec le chromogène, va permettre une amplification du marquage.

Les coupes sont de nouveaux rincées 4 fois et incubées dans une solution de TP contenant le chromogène 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB ; 1mg/ml, Sigma) pendant 8 minutes à température ambiante. La réaction colorimétrique rendant compte de l'activité peroxydasique est une réaction d'oxydation de la DAB amorcée par l'ajout d' H_2O_2 (0,03%, 3 gouttes) dans le milieu d'incubation sous agitation forte. Dès que l'intensité du marquage, de couleur brune, est jugé satisfaisant, la réaction est stoppée par 4 rinçages au TP. Les coupes sont ensuite montées sur lame suivant l'axe rostro-caudal et laissées à sécher à température ambiante dans le noir pour un minimum de 24 heures. Les lames sont ensuite immergées dans deux bains successifs de Toluène (minimum 2 x 10 min) et incluses sous lamelle dans un milieu de montage (résine Eukitt®).

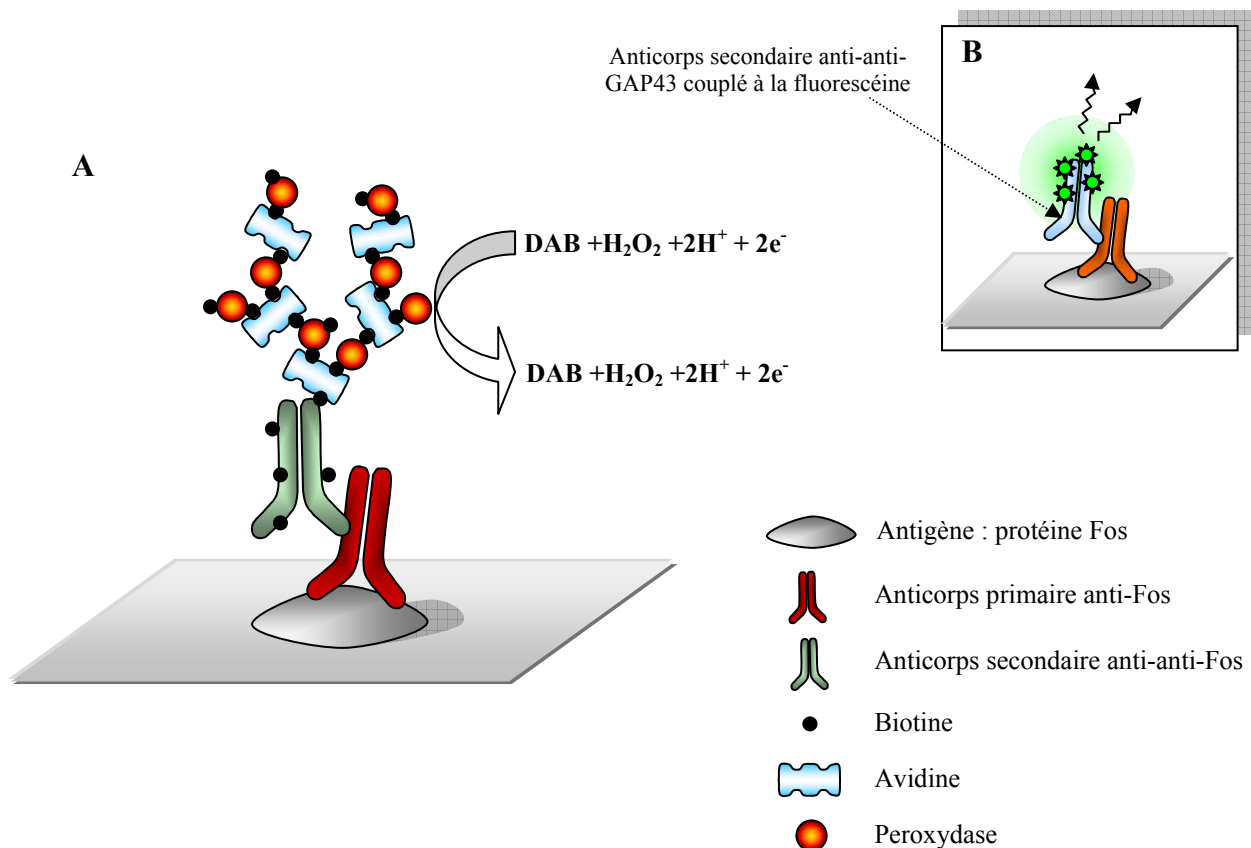


Figure 4 : Principe général de la détection immunohistochemique d'une protéine. **A :** selon la réaction d'oxydation d'un chromogène par la peroxydase (ici l'exemple de la protéine Fos) ; **B :** par détection d'un signal fluorescent (ici, l'exemple de la protéine GAP43).

2.2. La protéine GAP-43

Le marquage immunohistochimique de la protéine GAP-43 (Figure 4) s'effectue également sur des coupes flottantes, issues des mêmes cerveaux utilisés pour le marquage immunohistochimique des protéines Fos et Zif268. On notera que la concentration de SAB dans le tampon de saturation est ici de 1% afin de minimiser au maximum l'intensité du bruit de fond, toujours plus important avec les protocoles immunohistochimiques utilisant la fluorescence. Les différentes incubations et rinçages sont en grande partie identiques à ceux décrits ci-dessus. L'anticorps primaire polyclonal de lapin est ici dirigé contre la forme non phosphorylée de la protéine GAP-43 (1/1000 ; Novus, USA) et l'anticorps secondaire de chèvre anti-IgG de lapin est couplé à la fluorescéine isothiocyanate (1/600 ; Jackson Immunoresearch, USA). Les temps d'incubation sont respectivement de 12 et 2 heures (l'incubation de l'anticorps secondaire est réalisée dans le noir). Les coupes sont ensuite rapidement rincées 4 fois puis aussitôt montées sur lame et laissées à sécher à température ambiante dans le noir pendant 24 heures. Les lames sont ensuite incluses sous lamelle dans un milieu de montage contenant 1,5 µg/ml de 4,6-diamidino-2-phenylindole (DAPI, kit Vectashield, Vector Laboratories, USA) permettant ainsi une co-visualisation avec le compartiment nucléaire.

2.3. Quantification du marquage immunohistochimique

L'analyse quantitative du nombre de cellules Fos ou Zif268 positives a été réalisée à l'aide d'un système muni du logiciel d'acquisition et de traitement d'images Biocom Visiol@b 2000® et couplé à un microscope optique Olympus BX60. Ce microscope est doté d'une caméra (SONY® DXC-950P) permettant ainsi le repérage en deux dimensions des coupes frontales. Après numérisation des images, une macro-commande informatique permet, au moyen d'une série de filtres, la détection et le comptage des noyaux Fos ou Zif268 positifs. Les coordonnées des structures sont définies selon l'atlas de Franklin et Paxinos (1997) et la quantification bilatérale du marquage pour chaque région cérébrale analysée s'effectue sur un minimum de 3 coupes (soit 6 mesures). Le nombre moyen de cellules Fos⁺ (ou Zif268⁺) par mm² pour chaque structure et chaque animal est divisé par la moyenne des cellules Fos⁺ (ou Zif268⁺) par mm² du groupe témoin associé, permettant de générer une moyenne normalisée pour chaque animal. Les résultats pour chaque structure étudiée sont exprimés en pourcentage et moyennés pour donner la valeur finale de chaque groupe expérimental.

VI. INJECTIONS INTRACEREBRALES

1. Interventions chirurgicales

Ces interventions ont pour but la mise en place à demeure dans le cerveau de l'animal de guide-canules nécessaires à la réalisation d'injections intracérébrales. Ces opérations sont réalisées sous anesthésie profonde induite par injection de tribromoéthanol (Avertin®, 300 mg/kg i.p.). Cet agent

anesthésiant à l'action rapide n'engendre pas de gêne respiratoire et un réveil rapide de l'animal à l'issue de la phase opératoire (d'une durée d'environ 40 minutes).

Après prise du poids de l'animal et induction de l'anesthésie (2-3 min.), celui-ci est positionné sur l'appareil stéréotaxique (David Kopf Instruments, modèle 900), sa tête étant maintenue au moyen 1) de la barre d'incisive, 2) des barres d'oreilles faisant contact avec le crâne au niveau du méat auditif externe. La peau du crâne est nettoyée et désinfectée (alcool 70° + bétadine) puis incisée longitudinalement dans l'axe de la suture sagittale afin de mettre l'os crânien à nu. La surface de l'os est nettoyée et asséchée rendant ainsi les différentes sutures évidentes dans le but d'ajuster si nécessaire la position de la tête de telle sorte que la hauteur de la surface crânienne au niveau des référentiels Bregma et Lambda soit la même (Figure 5A). Trois vis d'ancrage sont alors fixées dans l'os crânien (une au niveau de la plaque frontale et deux au niveau de la plaque pariétale) de manière à former un triangle et ainsi conférer une embase stable au ciment dentaire qui servira à consolider le système (Figure 5B).

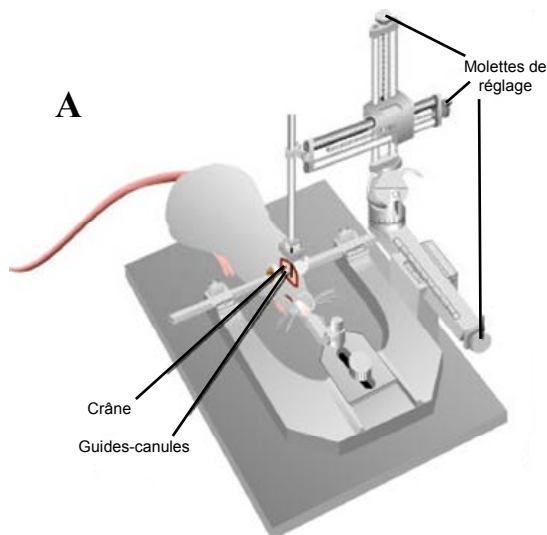
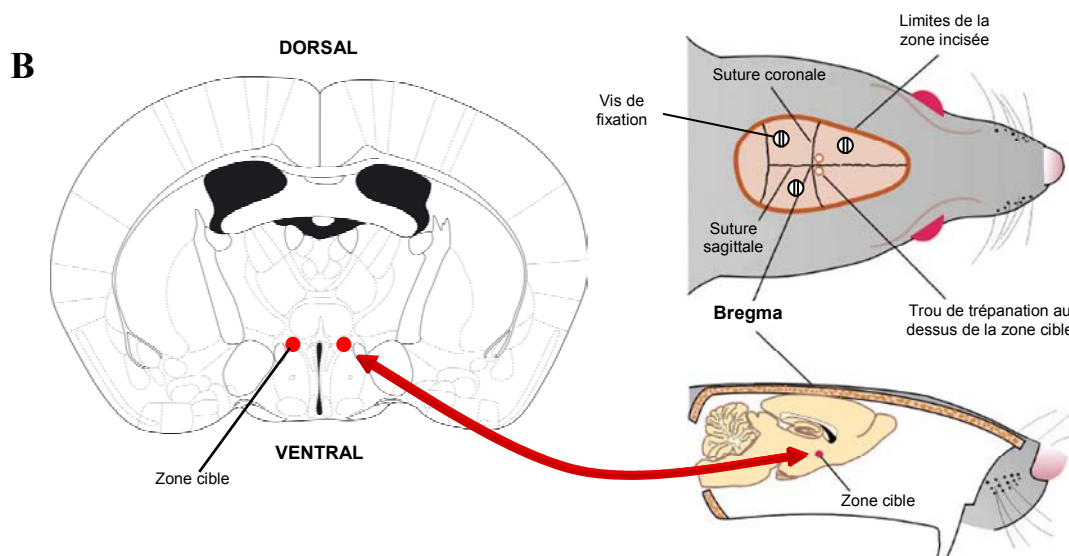


Figure 5 : Matériel utilisé pour la mise en place des guide-canules. **A :** Appareil stéréotaxique permettant la mise à demeure de guide-canules dans le cerveau de l'animal. **B :** Sites de fixation des 3 vis d'ancrage et de trépanation perpendiculaire à la structure cible.



Après repérage des coordonnées d'implantation et trépanation, on dispose deux guide-canules (longueur : 8 mm ; diamètre externe : 0,460 mm ; diamètre interne : 0,255 mm) de sorte que l'extrémité

se trouve au contact, et non au sein, de la zone cible. Les guides-canules sont ensuite fixés au crâne au moyen de ciment dentaire englobant les trois vis d'ancrage. Pour prévenir l'entrée de corps étrangers ou que ceux-ci ne se bouchent, on dispose à l'intérieur des guide-canules des mandrins en tungstène de 8 mm de longueur. Après séchage, la peau du crâne est recousue et l'ensemble est à nouveau désinfecté. L'éveil de l'animal se déroule dans la salle d'opération (température : 27°C) où il demeure pendant 48 heures pour éviter toute hypothermie liée au choc opératoire. De retour dans l'animalerie, une période minimale de 7 jours est observée pour permettre une bonne cicatrisation de la plaie ainsi qu'un retour au poids initial préopératoire.

2. Coordonnées stéréotaxiques et sites d'injection

	<i>CPF</i>	<i>CCA</i>	<i>S1</i>	<i>CCP</i>	<i>CPP</i>	<i>HPCd</i>
AP	+ 2,1	+ 0,9	- 1.8	- 2,0	- 2,0	- 2,0
ML	± 0,3	± 0,3	± 3	± 0,3	± 1,6	± 1,4
DV	- 1,9	- 1	- 0,8	- 0,8	- 0,3	- 1

Tableau 1 : Coordonnées stéréotaxiques (en mm) des structures cibles, exprimées en millimètres (d'après Franklin et Paxinos, 1997)

Les implantations stéréotaxiques ont pour cibles les cortex préfrontal (CPF), cingulaire antérieur (CCA), cingulaire postérieur (CCP), somato-sensoriel primaire (S1), pariétal postérieur associatif (CPP) et l'hippocampe dorsal (HPCd). Les coordonnées stéréotaxiques utilisées pour la mise en place des guides-canules, exprimées en millimètres, sont définies suivant trois axes que sont : (i) l'antéro-postériorité (AP) par rapport au bregma, la latéralité (ML) par rapport à la suture sagittale et la profondeur (DV) par rapport à la surface crânienne (Tableau 1).

3. Drogue et véhicule

3.1. La lidocaïne

Les canaux Na^+ voltage-dépendant (Na^+_{vd}) sont responsables de l'initiation et de la propagation des potentiels d'action dans la plupart des cellules excitables. Par son action sur les courants Na^+ via un blocage de l'ouverture des canaux Na^+_{vd} (Castañeda-Castellanos et al., 2002), la lidocaïne permet d'inactiver de manière temporaire et réversible les structures cibles avec un minimum d'effets secondaires et de diffusion hors des structures cibles (Boehnke et Rasmusson, 2001, Pereira de Vasconcelos, 2006). Dans le cadre de notre étude, nous utiliserons la lidocaïne à 4% ($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$, Sigma®).

3.2. Le liquide céphalorachidien artificiel

Le liquide céphalo-rachidien (LCRa) est injecté aux animaux des groupes témoins comme solution véhicule mais il est également utilisé comme solvant de la lidocaïne. Sa composition est la suivante : 5mM de glucose, 125mM de chlorure de sodium (NaCl), 27mM de carbonate de sodium (NaHCO_3), 2,5mM de chlorure de potassium (KCl), 0,5mM de sodium dihydrogénophosphate ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), 1,2mM d'hydrogénophosphate disodique (Na_2HPO_4), 0,5mM de sulfate de sodium (Na_2SO_4), 1mM de chlorure de magnésium ($\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) et 1mM de chlorure de calcium ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).

4. Procédure d'injection

Avant de réaliser les injections intracérébrales lors de l'épreuve de rétention, les sujets expérimentaux sont d'abord habitués à être maintenu en contention dans la main de l'expérimentateur dans un chiffon pour une durée de 2 à 3 minutes et l'on vérifie par la même occasion que les guide-canules ne sont pas bouchés. Cette phase comporte une période initiale de 3 jours consécutifs où une canule d'injection (longueur : 8 mm ; diamètre externe : 0,229 mm ; diamètre interne : 0,127 mm) est introduite dans le guide-canule, son extrémité ne dépassant pas celle du guide-canule. Ensuite, durant les trois jours suivants, on place une canule d'injection (de diamètres externe et interne similaires à la précédente) de longueur légèrement plus grande en fonction de la structure cible de telle sorte que l'extrémité de la canule d'injection soit positionnée au cœur de la région cérébrale où sont injectés le LCRa ou la lidocaïne 4% (longueur : CPF = 8,76 mm ; CCA/HPCd = 9 mm ; S1/CCP/CP = 8,5 mm). Cette manipulation, outre l'avantage de diminuer les effets mécaniques et les douleurs occasionnées, a pour but de minimiser l'activation aspécifique des gènes précoces suite à des dommages mécaniques.

La procédure d'injection se déroule en deux temps afin d'inactiver complètement la structure cible durant la totalité de l'essai de rétention (Figure 6) : une injection intracérébrale est réalisée 8 minutes avant le début de l'essai de rétention (avant la phase de présentation) et une deuxième injection durant l'IR, 8 minutes avant la phase test. Pour chacune des injections, l'animal est immobilisé dans un chiffon pendant 4 minutes. Durant les 2 premières minutes de chacune de ces injections, la solution est injectée au moyen d'une pompe à perfusion intracérébrale (Harvard Apparatus PhD 2000) puis, pendant les 2 minutes suivantes, les canules d'injection sont laissées à demeure pour permettre une diffusion optimale du composé injecté. En fonction de la structure cible, les volumes injectés ainsi que la vitesse d'injection sont différents : HPCd : ($v = 0,4 \mu\text{l}$, $0,2 \mu\text{l}/\text{min}$) ; CPF/CCA/ S1/CCP/CP : ($v = 0,25 \mu\text{l}$, $0,125 \mu\text{l}/\text{min}$).

Quatre-vingt-dix minutes après réalisation de l'essai de rétention, les animaux sont anesthésiés, perfusés, leur cerveau prélevé et traité pour une révélation immunohistochimique des protéines Fos et Zif268 comme décrit précédemment. Les sites d'injection intracérébrale, ainsi que l'étendue de

l'inactivation correspondant à la zone de blocage de l'expression des protéines étudiées, sont vérifiés au microscope optique. Seuls les animaux dont l'extrémité des canules d'injection se situe au sein de la région cible et dont l'étendue de l'inactivation représente 2/3 de la surface de la structure cible sont incorporés dans l'étude et l'analyse statistique.

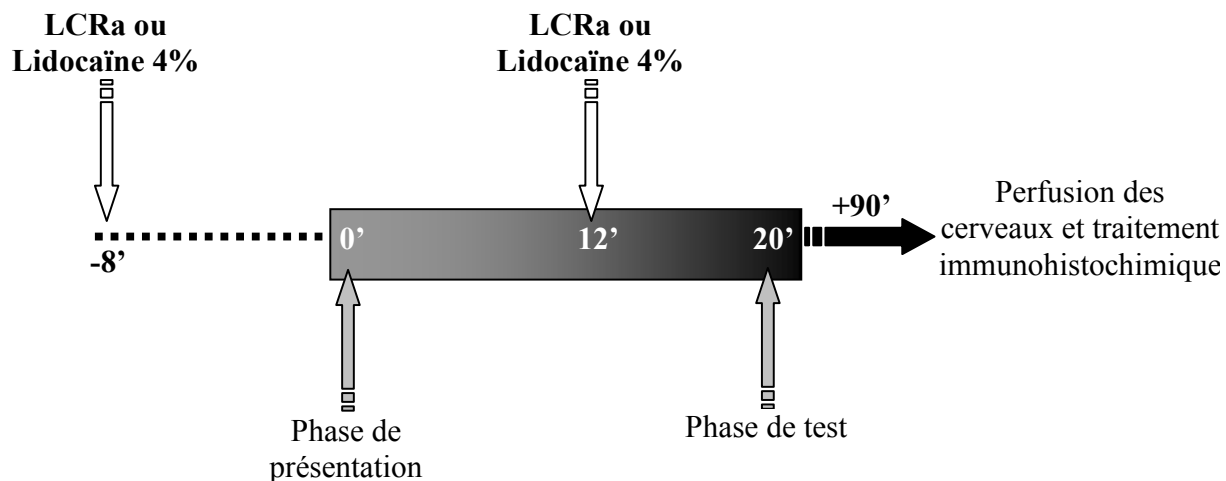


Figure 6 : Protocole d'injection intracérébrale lors de l'essai de rétention. Les différents composés sont injectés 8 minutes avant la phase de présentation et 8 minutes avant la phase de test pour permettre, lors de l'utilisation de la lidocaïne, un blocage complet de la structure sur la durée totale de l'essai.

VI. ANALYSES STATISTIQUES

L'analyse des données comportementales (% de RC et latences) et immunohistochimiques (% de variation / témoin) sont analysées en premier lieu au moyen d'une analyse de variances (ANOVA à mesures répétées ou factorielle) à un ou plusieurs facteurs. Cette analyse est complétée quand cela est justifié par des comparaisons post-hoc inter-groupes en utilisant les tests F de Scheffé ou de Newman-Keuls. Pour toutes les comparaisons effectuées, un intervalle de confiance de 95% ($p < 0,05$) doit être atteint pour que les différences observées soient considérées comme significatives.

Expériences

Expérience 1

Mise au point d'un dispositif et d'un protocole expérimental permettant d'améliorer l'évaluation de la mémoire de travail chez la souris.

Article 1 : Durkin T.P., Beaufort C., Leblond L., Maviel T. (2000). A 5-arm maze enables parallel measures of sustained visuo-spatial attention and spatial working memory in mice. *Behav. Brain Res.* 116: 39-53.

I. CADRE THEORIQUE

L'étude des processus attentionnels et mnésiques chez l'animal a contribué de manière significative à l'amélioration de nos connaissances concernant les structures cérébrales et les mécanismes neuronaux impliqués dans ces processus cognitifs. Depuis quelques décennies, de nombreuses épreuves ont été développées dans le but d'évaluer, chez les rongeurs notamment, différents types de mémoire (Beatty et Shavalia, 1980 ; Olton, 1979 ; Dudchenko, 2004) et d'attention (Muir, 1996 ; Bushnell, 1998 ; Sarter et McGaughy, 1998). L'amélioration continue de ces épreuves chez l'animal, en terme de sensibilité et de reproductibilité, demeure un enjeu important compte tenu de l'intérêt que suscite l'identification des mécanismes neuronaux impliqués dans les déficits attentionnels et mnésiques observés dans le cadre du vieillissement normal ou pathologique, telles que les maladies neurodégénératives de type Alzheimer.

L'évaluation de la mémoire de travail a conduit au développement de protocoles de réponse différée, tels l'appariement (DMTS) ou le non-appariement retardé (DNMTS), réalisés dans une chambre opérante à deux leviers (Dunnett et al., 1989 ; Hampson et Deadwyler, 1996) ou avec divers types de labyrinthes (Olton, 1979 ; Beatty et Shavalia, 1980 ; Maki et al., 1984 ; Hodges, 1996). Cependant, les épreuves existantes souffrent de quelques inconvénients majeurs au rang desquels on trouve un niveau de hasard du pourcentage de réponses correctes qui est de 50% (dû à l'utilisation d'un protocole de DNMTS comportant un choix entre deux items lors de la phase test), bien trop proche des performances maximales observées qui sont de l'ordre de 80%. Ceci ne permet pas une évaluation suffisamment fine des différents niveaux de performances observables en mémoire de travail, ni de l'ampleur des déficits progressifs induits par le vieillissement ou des agents pharmacologiques (Beatty et Shavalia, 1980 ; Maki et al., 1986 ; Levin et al., 1989, 1990). On dénote également l'accumulation rapide des effets du phénomène d'interférence proactive qui est le résultat de l'exposition répétée et sur une courte période à des items semblables (Dunnett et al., 1989 ; Dunnett et Martel., 1990), surtout lors de discrimination à deux choix (comme dans un test automatique à deux leviers) où chaque session journalière peut comprendre jusqu'à 150 essais massés. Ce phénomène d'interférence cumulatif est sans doute à l'origine de la faible durée des capacités maximales de rétention observée dans ce type d'épreuve, la performance atteignant généralement le niveau de hasard au bout d'une vingtaine de secondes de rétention, et ce en dépit d'un entraînement extensif (Dunnett et al., 1989 ; Hampson et Deadwyler, 1996). Pour tenter de répondre à ces inconvénients, nous avons développé le labyrinthe à 5 bras ainsi qu'une épreuve de mémoire de travail selon un protocole d'appariement retardé¹ (DMTS).

II. PRINCIPAUX RESULTATS

Dans le cadre des épreuves de mémoire de travail, notre souci premier a été de développer un

¹ Dans le cadre de ce manuscrit, nous n'exposerons que les principaux résultats relevant du développement des épreuves en mémoire de travail. En ce qui concerne le développement des épreuves attentionnelles, et plus particulièrement l'attention visuo-spatiale soutenue, se référer aux références suivantes (Durkin et al., 2000a ; Leblond et al., 2002).

protocole comportemental permettant une acquisition rapide de la règle d'appariement retardé. L'utilisation transitoire d'un protocole « correctif » lors des premières séances (jusqu'à l'atteinte de 50% de réponses correctes pour le premier choix émis lors de chaque essai) s'est révélé le protocole le plus pertinent pour que les souris acquièrent rapidement l'épreuve et atteignent des performances stables (> 80% de RC sur deux jours consécutifs) avec un niveau de hasard faible de 20% (discrimination d'un item d'information spatiale parmi 5). Par ce protocole « correctif », les animaux ont la possibilité lors de chaque phase test de visiter tous les bras qu'ils souhaitent jusqu'à trouver le renforcement alimentaire présent au bout de l'un des bras. L'utilisation d'un protocole d'habituation dit « aléatoire » se révèle avoir également un effet bénéfique sur la vitesse d'acquisition de l'épreuve ultérieure. Il ne permet pas de créer une association, dès les premières visites d'exploration du labyrinthe, entre la visite de chaque bras et l'obtention systématique d'un renforcement.

Par incrémentation progressive de l'IR, c'est-à-dire du délai de rétention d'une information entre la présentation de celle-ci et la phase de rappel, on obtient des performances au niveau du critère (> 80% de RC) jusqu'à des IR de 4h. En revanche, on observe des performances au niveau du hasard pour un IR de 8h. Dans le cadre de ce dispositif expérimental et des protocoles utilisés, le délai de rétention maximale pour des souris C57BL/6 se situe donc entre 4 et 8 heures.

La gestion temporaire de ce type d'information en mémoire de travail est sensible aux interférences proactives et plus précisément à l'influence de l'essai n-1 sur l'essai n. Dans ce cas, lors d'une réponse incorrecte, les souris ont une forte tendance à visiter, lors de la phase test de l'essai n, le bras cible utilisé lors de l'essai n-1 (Figure 1A). Cependant, cet effet d'interférence proactive disparaît progressivement, le pourcentage d'erreurs de revisite n'étant plus significativement différent de la probabilité d'occurrence de ce type d'erreurs lors de l'utilisation d'IR supérieurs à 30 minutes (ce qui correspond, de par le délai inter-essai de 30 minutes, à 1 heure entre deux phases test, voir Figure 1B).

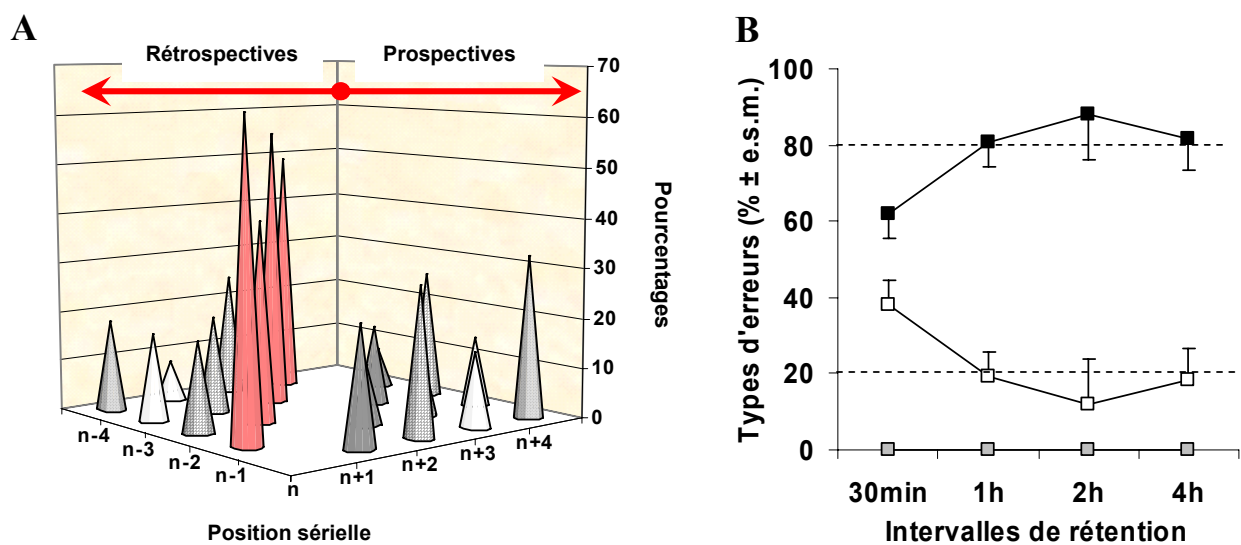


Figure 1 : (A) Distribution sérielle des erreurs rétrospectives et prospectives au cours d'une séance et (B) Evolution des proportions relatives des 3 types d'erreurs (□, revisite ; ■, aléatoire ; ■, persistance) au cours de l'épreuve de mémoire de travail (paragraphe 7.4. de l'article 1).

Il apparaît également primordial, dans le cadre du développement d'un nouveau dispositif expérimental, de vérifier si le taux de réussite d'un essai n'est pas dépendant de la position du bras cible utilisé (Figure 2). En d'autres termes, nous avons essayé de déterminer s'il existait des biais expérimentaux sur le % de RC, résultant de stratégies de préférence de place. On n'observe aucune différence significative entre les % de RC en fonction de la position spatiale du bras cible utilisé ($F_{4,76} = 0,87$; $p = 0,49$). Ainsi, selon les % de RC qui reste le critère majeur pour une bonne reproductibilité des

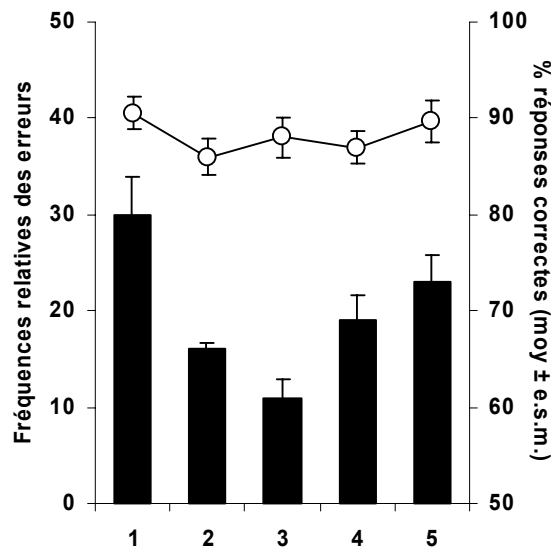


Figure 2 : Distribution des réponses correctes ou incorrectes en fonction du bras cible (1 à 5). On distingue la fréquence de choix d'un bras lors d'une réponse incorrecte (■ ; axe gauche) et le taux de réussite en fonction du bras cible (○ ; axe droit).

performances au cours des différents essais de la journée, les résultats suggèrent qu'il n'existe aucun biais de préférence de position, inhérent à la configuration de l'appareil et aux protocoles utilisés.

En complément des RC, nous avons analysé les 10% de réponses non correctes (RNC) durant la même période, soit un total de 235 erreurs. Théoriquement, tous les bras du labyrinthe à 5 bras ont une probabilité équivalente (20%) d'être choisis lors d'une RNC. On observe cependant au cours de cette expérience 1 une nette tendance de la part des sujets expérimentaux à émettre des réponses incorrectes en choisissant les bras les plus latéraux par rapport à l'axe de la boîte de départ (bras 1 et 5) en comparaison des bras plus médians (bras 2, 3, 4).

III. CONCLUSIONS

Le labyrinthe à 5 bras ainsi que les protocoles d'habituation et d'acquisition de la règle d'appariement retardé que nous avons développés apparaissent comme des outils expérimentaux permettant d'améliorer l'évaluation des capacités en mémoire de travail chez des souris C57BL/6. Le faible niveau de hasard de l'épreuve (20%) associé à des performances élevées (> 80% de RC) et une acquisition rapide nécessitant relativement peu d'essais (30-50 essais) devrait permettre une évaluation plus fine des différents niveaux de performances en mémoire de travail chez des sujets jeunes, adultes ou âgés. Nos résultats expérimentaux obtenus en utilisant le labyrinthe à 5 bras ont été récemment répliqués par une équipe indépendante (He et al., 2006a, 2006b).

De plus, la possibilité qui nous est offerte d'utiliser un IR de 4 heures permet une bonne distinction temporelle des phases d'encodage, de rétention et de rappel des informations. Ceci peut être mis à profit pour identifier les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans chacune de ces phases au moyen de traitements pharmacologiques ou d'études d'imagerie.

Research report

A 5-arm maze enables parallel measures of sustained visuo-spatial attention and spatial working memory in mice

Thomas P. Durkin *, Christine Beaufort, Laurent Leblond, Thibault Maviel

Laboratoire de Neurosciences Cognitives, CNRS UMR 5106, Université de Bordeaux 1, Avenue des Facultés, 33405 Talence, France

Received 22 March 2000; received in revised form 25 May 2000; accepted 25 May 2000

Abstract

A 5-arm maze has been developed to provide parallel tests of sustained visuo-spatial attention and spatial working memory in mice. C57Bl/6 mice were trained to select, either by immediate response (attention) or by delayed-matching response (working memory), one target arm among the five open arms. For attention testing, mice were first trained to acquire the basic task in which one randomly selected baited arm remained lit until a choice was made. Criterion of > 80% correct with a response latency < 5 s was attained in 52–56 trials. Following this, attention was tested by using trials wherein light signal durations of 2, 1 or 0.5 s were intermixed to vary attentional load. In the working memory test, mice were submitted to a forced visit to a randomly selected baited arm during a presentation phase. Following a variable retention interval (R.I.), mice were replaced into the maze and rewarded for choosing this arm. Criterion of > 80% correct was attained in 35–40 trials and mice exhibited high levels of retention for R.I.s up to 4 h. Results validate the 5-arm maze for evaluation of both sustained visuo-spatial attention and spatial working memory in mice. Both the tasks are rapidly acquired and the 20% chance level provides high resolution for evaluating performance. This comparative strategy allows to dissociate attention and memory and to reveal deficits in these processes during ageing or in knockout strains. The high level of retention performance over R.I.s of 4 h enables studies using pharmacological treatments differentially affecting the acquisition, encoding, retention or retrieval phases of working memory. Furthermore, functional brain imaging studies may be used to identify neuronal networks which are differentially activated during these distinct phases. © 2000 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Cognition; Sustained visuo-spatial attention; Spatial working memory; Delayed matching to sample; 5-arm maze; Mouse

1. Introduction

Animal model studies of attention and memory have contributed significantly to our current understanding of the brain structures and neuronal mechanisms implicated in these cognitive processes. Over the past decades, many tests have been developed to evaluate the different types (reference, working) of memory [3,27] and types (selective, [5], divided, [32], sustained, [25,26]) of attention in rodents. However, the continual refinement and develop-

ment of more sensitive and reliable behavioural testing procedures for evaluating attention and memory performance in rodents remains a major objective in neuroscience. This objective is of importance since major current applications of this research are oriented towards the identification the neuronal mechanisms underlying the attentional and memory deficits occurring during ageing or in neurodegenerative diseases in humans, such as Alzheimer's disease. In this context, although many studies have been devoted to examining the hypotheses that attentional and/or memory processes are functionally dependent on ascending central cholinergic projections from the basal forebrain [10,13,24,25,28,30, 31,33–36], the relative degrees of intervention of defined cholinergic pathways in the mediation of attentional and memory functions remain largely undefined to date [1].

Abbreviations: ANOVA, Analysis of variance; 5-CSRT, 5 choice serial reaction time task; I.T.I., Inter-trial interval; PVC, Poly-vinyl chloride; R.I., Retention interval; V, Volt.

* Corresponding author. Tel.: +33-5-56848745; fax: +33-5-56848743.

E-mail address: durkin@neurocog.u-bordeaux.fr (T.P. Durkin).

Studies of cognition in animals have highlighted the tight coupling that exists between attention and memory and the difficulties arising from the extent to which they can be evaluated experimentally as functionally and temporally independent processes. In other words animal studies have raised the issue of demarcating when attention ends and when memory mechanisms begin during the information processing required in operant response tasks. Attention has routinely been evaluated experimentally by the capacity of an animal to detect an unpredictable randomly occurring stimulus and to effect an immediate response to this whereas working memory is evaluated by the ability to effect a delayed response in similar conditions. In spite of this rather simple functional dissociation, recent behavioural studies have continued to focalise on the separate evaluation of attention and working memory processes using very different testing procedures. Indeed, the controversy subsisting as to the roles of central cholinergic projections in cognition and the divergent interpretations derived from animal studies may relate primarily to the lack of equivalence of the protocols which have been used to test attention and working memory.

Attention tests have predominantly been based on measures of sustained visuo-spatial attention using the automated 5-choice serial reaction time (5-CSRT) task in rats, [6,18,24,25], or mice [17]. A major advantage of the 5-CSRT task resides in the low 20% chance level for correct responding. However, the structural configuration of the test apparatus, coupled with the requirement for automation resulting from the fact that many sessions involving 80–150 trials per 30–40 min session are employed, preclude its parallel use for working memory testing via delayed response protocols. In contrast, procedures have been developed to evaluate working memory using either delayed matching or delayed non-matching to sample protocols in either automated two-lever operant response chambers [7,15], or a variety of maze procedures [2,3,16,22,21,27]. Current working memory tests, however, suffer from limitations due to (1) the high 50% chance level for correct responding which does not enable sufficiently high resolution for the evaluation of retention performance [2,3,20,21,23], (2) cumulative proactive interference which results from repetitive testing in a simple 2-choice situation over a short time period [7,8]. This is particularly true for automated 2-lever tests which routinely use sessions comprising up to 150 trials, and probably underlies (3) the short time-window for retention performance, which declines to chance levels in less than 40 s even after extensive periods of testing [7,15]. Each of these problems limit the utility of existing tests for providing a useful animal model of human episodic/declarative memory. We thus sought to elaborate a working memory test for use with mice enabling the study of a wide

range of retention intervals and combining a low chance level with a limited potential for creating proactive interference. To this aim and in order to develop more symmetrical attention and working memory tests with equivalent levels of task complexity, we have constructed a 5-arm maze [11,12,19]. The 5-arm maze enables, for the first time, via a combination of the basic protocol of the 5-CSRT test [6] with the structural features of the radial maze [27], more equivalent comparisons of attentional (immediate response) and working memory (delayed matching response) performance in mice. This goal is achieved as both types of task are carried out using the same apparatus, combine the same test structure with a chance level of 20% for correct responding and employ protocols involving exposure to only a limited number of trials per session in order to avoid build-up of proactive interference. Thus, the principal aim of this study was to evaluate the utility of the 5-arm maze as a multi-purpose research tool to provide parallel and more equivalent measures of both sustained visuo-spatial attention and spatial working memory in mice and to compare these tests to the 5-CSRT attentional task, which has recently been adapted for use with mice [17], and to current procedures used for evaluating spatial working memory in mice.

2. Materials and methods

2.1. Experimental subjects

Subjects were male mice of the C57Bl/6 JiCo strain (Iffa-Credo, Lyon, France) aged 2 months at the beginning of the experiments. Mice were housed individually in a temperature-controlled animal room (21–23°C) on a 12 h light–dark cycle (lights on at 07:00 h) with ad lib access to dry food and water. Three days before the beginning of the experiments and throughout the experimental period mice were partially food-deprived to maintain their body weight at 85–87% of their free feeding weight. All the experiments were conducted during the light phase of the daily cycle between 10:00 and 18:00 h. However, it must be noted that, for both Experiments 1 and 2, all of the experimental subjects were transferred as a group from the animal house to the room housing the 5-arm maze and remained in this room, which was dimly illuminated, during the entire duration of each daily session. The experiments were carried out in accordance with the European Communities Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC) and all efforts were made to minimise animal suffering, to reduce the number of animals used and to utilise alternatives to in vivo techniques, if available.

2.2. Apparatus: the 5-arm maze

The 5-arm maze is constructed of opaque grey PVC (Fig. 1A) and comprises a small rectangular start-box equipped with a transparent, vertically sliding door which allows access to a central circular platform of 30 cm diameter.

Opposite to the start-box and contained at an angle of 120° are located five symmetrical adjacent arms of trapezoidal shape (large base, 20 cm; small base, 7 cm; length, 35 cm and height, 12 cm) which radiate, in a sunburst fashion, from the central platform. Access to the arms is enabled by apertures (5 × 5 cm) cut into the perimeter wall of the central platform and which can be closed individually by vertically sliding doors made of opaque grey PVC. Each arm is equipped, at its distal extremity, with a small circular cup in which food pellet

rewards can be placed such that they are not visible to the subjects until they have fully entered the arm. Thus the position of the start-box offers the mouse a symmetrical view of the five target arms in its visual field.

For the sustained visuo-spatial attention test, the five arms are covered by a PVC roof (Fig. 1B) on which are fixed, at the centre of each arm, a 4 W light bulb connected to a generator of 10 V direct current. A distant control box enables to select the arms to be illuminated and to modulate the intensity and duration of the light signal. The lamps are not directly visible to the mouse placed in the start box and care was also taken to treat any reflective surfaces to prevent any possible interfering light reflections. The maze was housed in a closed room and was indirectly and dimly illuminated, (mean, 15 lux at the level of the central platform) in order to optimise the signal-to-noise ratio.

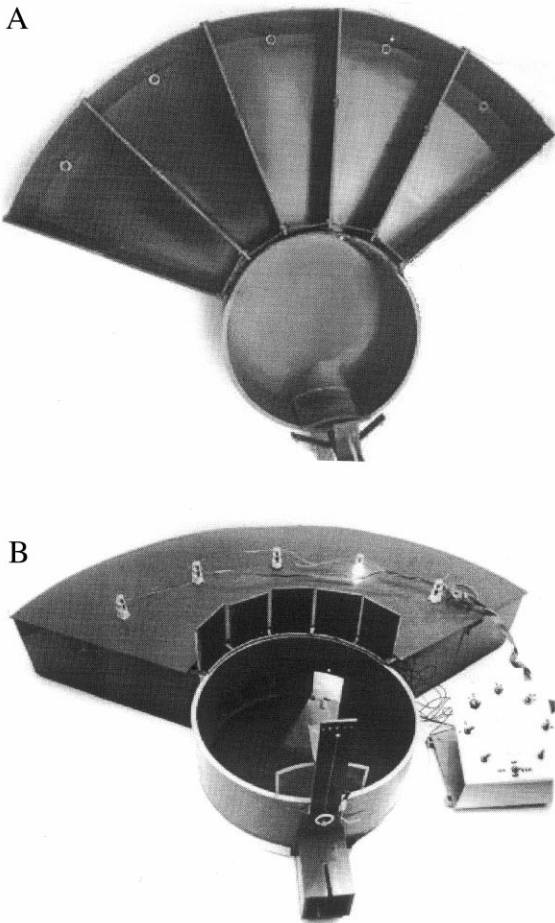


Fig. 1. (A) Upper: photograph showing the structure of the 5-arm maze. The mouse is placed in the small start-box equipped with a transparent vertically sliding door placed opposite to the 5 arms. (B) Lower: photograph showing the 5-arm maze in the variant used for sustained visuo-spatial attention testing. The maze is equipped with a roof covering the arms in which light bulbs are incrustated which enable to illuminate individual arms. The doors giving access to the five arms are shown in the raised position and the light signal in arm 4.

3. Experiment 1

3.1. The sustained visuo-spatial attention test

A pre-requisite for the evaluation of sustained visuo-spatial attention performance in mice is that they first be trained on the basic task to make a rapid choice, among the five open arms, of the single lit and baited arm, the position of which changes pseudo-randomly from trial to trial. The aim of the first phase of the experiment was thus to elaborate habituation and acquisition protocols enabling a rapid acquisition of the basic underlying visual discrimination component of the task before progressing to the attentional testing phase.

3.2. Habituation protocol

During the habituation phase mice ($n = 16$) were submitted to daily sessions of free exploration in order to familiarise them with the experimental context. During this period mice were allowed, on each session, to explore the maze and to discover and consume the five food-pellet rewards (Bio-Serv dustless precision pellets, 20 mg, Frenchtown, NJ).

It must be noted that, following preliminary experiments, it was found to be essential that each of the five arms be constantly illuminated throughout the duration of each habituation session in order to facilitate the acquisition of an association between an entry into a lit arm and the presence of food reward. The alternative situation in which the habituation phase was conducted without the arms being illuminated was observed to result in a resistance of mice to readily enter the lit arm during the subsequent acquisition phase.

For each daily habituation session, which comprised a single trial, food-deprived mice were placed into the

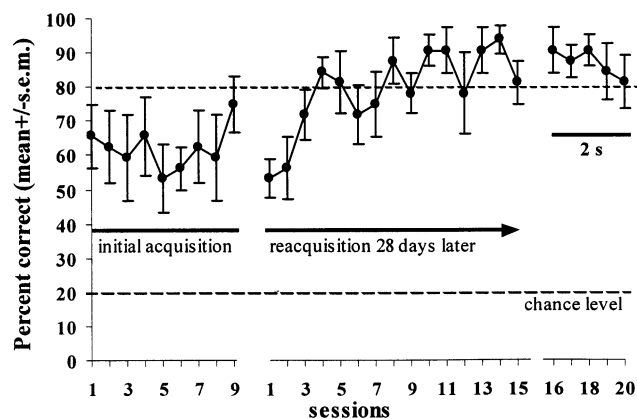


Fig. 2. Performance (mean% correct \pm S.E.M.) during the initial acquisition phase (left), the reacquisition phase (centre) and during the phase of testing with a fixed light signal duration of 2 s (right) of the basic visual discrimination component of the attentional task.

start-box and the five arms were then opened. Following a 10 s delay the five arms were illuminated at equal intensity, the transparent sliding door of the start-box raised and timing started. After leaving, the start box the sliding door was closed and mice explored the maze. Following an arm visit, defined as the entry of all the four paws into an arm, and whether or not the mouse consumed the food pellet contained therein, the door to that arm was closed when the mouse returned to the central platform. Each session terminated when the mouse had visited all the five arms. The habituation phase was considered as terminated when each mouse explored each arm and consumed the five food pellets in a time of less than 60 s.

3.3. Protocol for acquisition of the basic task

Following completion of the habituation phase, the 16 subjects were divided into two groups. One group of mice ($n = 8$) was submitted to sessions for the acquisition of the basic task in which they were required to choose on each trial, among the five open arms, the single illuminated arm and whose position changed from trial to trial. The second group of mice ($n = 8$) was submitted to an alternative 'stepwise' acquisition protocol in order to compare the relative rate of acquisition of the basic task with that of the first group.

Each daily session was composed of five trials each separated by a 30 min inter-trial interval (I.T.I.). The first trial of each session consisted of a 'probe trial' in which only one arm was open and lit in order to evaluate the level of motivation to respond in the absence of a choice. Probe trials began with mice being placed in the start-box and only one quasi-randomly chosen arm then opened. Following a 10 s delay, the open arm was illuminated at maximum intensity, the other four arms being closed. The sliding door was then opened and

timing started. When the subject entered the lit arm, the door was then closed, thus terminating the trial, the light turned off and the probe latency recorded. Entry into the lit arm was rewarded by a food-pellet.

For the next four trials of the session, for subjects of the first group, each trial began with mice being placed in the start-box and all five arms then opened. Following a 10 s delay one quasi-randomly chosen arm was illuminated at the highest intensity used, while the other four open arms were unlit. The sliding door was then opened and timing started. In this protocol the subject was allowed only a single arm choice on each trial. The door giving access to that arm was then closed, thus terminating the trial, the light turned off and the choice latency recorded. A correct choice of the lit arm was rewarded by reception of a food-pellet. The criterion for acquisition was fixed as a group mean in excess of 80% correct over two consecutive sessions. The chance level for correct responding in this situation is 20%. The location of the arm chosen and the choice latency were recorded.

The second group were submitted to a stepwise acquisition protocol where they were first confronted with a choice of two open arms (one lit and one unlit) on each trial. After attaining criterion in this task, they were then trained with a choice between one lit and two unlit open arms and finally submitted to the protocol used for the first group, of a choice between one lit and four unlit open arms on each trial.

3.4. Long-term retention and re-acquisition of the basic task

The initial phase of acquisition was followed by a 4 weeks testing-free period during which mice of both the groups were returned to ad lib feeding and remained in quiet conditions in the animal house. This strategy was used in order, firstly, to avoid mice being submitted to an excessively long period of continuous food-deprivation before being submitted to the attention test proper and secondly, to evaluate the degree of long-term retention and subsequent rate of re-acquisition of the basic task. Following this 4 weeks rest period, the two groups of food-deprived mice were re-trained, using their respective protocols, to attain the criterion level of responding in the basic task. When both the groups had attained criterion and in order to shape mice to effect a rapid response, mice were submitted to trials using a choice between one lit and four unlit arms but where the target arm was lit for only 2 s shortly (1–3 s) after the subject had been placed into the start-box. When mice attained the criterion level of performance on this task variant and with a mean choice latency of less than 5 s (Fig. 2, right) they were submitted over the following sessions to testing in the sustained visuo-spatial attention task proper.

3.5. Protocol for the sustained visuo-spatial attention task

In the sustained visuo-spatial attention task, the experimental protocol was similar to that described above for the task variant where the target arm remained lit for only 2 s but differed in two important aspects in order to specifically tax sustained visuo-spatial attention. Firstly, the target arm was lit, according to a pseudo-random sequence, at any delay between 5 and 35 s after the mouse had been placed into the start-box. Secondly a protocol was used in which trials with light signal durations of either 2, 1 or 0.5 s were also pseudo-randomly intermixed, in a balanced order across stimulus onset delays, within each session in order to increase attentional requirements. During this phase the light signal intensity remained fixed at the same value as that used during task acquisition. Each session comprised five trials separated by a 30 min I.T.I. and commenced with a probe trial with a fixed 2 s light signal duration. The following four trials comprised a pseudo-random sequence of either 2, 1 or 0.5 s light signal durations in order to measure the percentage of correct responses as a function of light signal duration and thus to construct a reference curve for the sustained visual attention performance of C57Bl/6 mice. The maze was cleaned after each trial in order to circumvent any possible use of olfactory cues. During testing the experimenter remained quietly seated at a distance of 0.5 m behind the start box and thus was not visible to, nor otherwise positioned to disturb the experimental subjects. From this position the experimenter manually operated the door opening and closing via a pulley system and also, using a silent stopwatch, executed timing procedures by direct visual observation.

3.6. Statistical analysis

All the measures are expressed as the mean \pm S.E.M. The acquisition of the basic task was analysed using repeated measures analysis of variance (ANOVA). Post-hoc pairwise comparisons were conducted, where appropriate, using the Student's *t*-test. For all the comparisons a 95% confidence level ($P < 0.05$) had to be attained for differences to be considered as significant.

4. Results

4.1. Habituation

The habituation phase required a total of seven daily sessions. On the last session all mice visited all the five arms and consumed the five food-pellets in a total time of less than 60 s.

4.2. Initial acquisition of the basic task

The mean percentages of correct arm choices made by the first group over each of the nine daily sessions of initial acquisition testing are shown in Fig. 2 (left).

It can be seen that, following habituation to the illuminated maze, mice exhibit a strong tendency to choose the lit arm from the outset of the acquisition training. On the first session of testing, mice exhibited a mean of $65.6 \pm 9.4\%$ correct where the chance level for correct responding is 20%. Over the first nine sessions the performance remained stable across sessions 1–8 but showed a slight increase to a mean of $75.0 \pm 8.2\%$ correct, which is just inferior to the criterion level, on the last session of this initial training phase. Mice of the second group attained a similar but slightly lower level of correct responding at the end of this phase (data not shown).

4.3. Long-term retention and re-acquisition of the basic task

The performance of the first group of mice during the re-acquisition phase, four weeks following the initial acquisition phase, is shown in Fig. 2 (centre). A repeated measures ANOVA showed that performance decreased significantly ($F_{1,7} = 8.79$, $P = 0.021$) over the four week rest period from a mean of $75.0 \pm 8.2\%$ correct during the last session of initial acquisition to a mean of $53.1 \pm 5.7\%$ correct on the first session of the re-acquisition phase. These data show that, following the 4-week rest period, performance in the basic visual discrimination task remained higher than the 20% chance level. A complementary repeated measures ANOVA conducted over the re-acquisition phase (sessions 1–15) showed that mean performance increased significantly ($F_{14,98} = 3.52$, $P < 0.0001$) and rapidly, attaining the criterion level ($81.25 \pm 9.15\%$) on the fifth session and thereafter remained stable (mean $83.8 \pm 7.1\%$) over the following ten sessions for mice of this group.

Following acquisition of the basic task, the two groups of mice were pooled ($n = 16$) and submitted to sessions (16–20) comprising an initial probe trial, as described, followed by four trials when the arm was lit for only 2 s (Fig. 2 right). The mean performance ($86.9 \pm 6.4\%$) remained superior to the criterion level on each of these five sessions.

4.4. Response latencies

The mean probe latencies (response time towards a single open lit arm) during the initial acquisition phase were contained within the range 1–3 s for both the groups. At the first acquisition session, the mean choice latency was 1.18 ± 0.08 s, while, at the last session of

this phase, this value increased to 4.44 ± 0.6 s. It can be noted that the choice latencies are very low and contained within the range 1–5 s throughout the initial acquisition phase. Furthermore, there were no significant differences ($P > 0.05$ in all the cases) in the choice latencies for correct as opposed to incorrect arm choices.

During the reacquisition phase, the mean probe latencies were also contained within the range 1–3 s. During the first session of re-acquisition the mean choice latency was 2.0 ± 0.56 s while, on the last session of re-acquisition this value was 2.0 ± 0.70 s. It can be noted that, as for the initial acquisition these, values are very low and remain constant throughout the re-acquisition phase. Furthermore, we again observed that there were no significant differences in choice latency as a function of correct or incorrect arm choices.

4.5. Detection of eventual response bias

An analysis of the relative frequency of correct responses made as a function of arm position was conducted using a repeated measures ANOVA in order to detect the eventual existence of any choice preference bias for particular arms of the maze. This analysis (percent correct per subject per arm \times sessions) showed that, over the 20 sessions of the re-acquisition phase (subdivided into four blocks of five sessions), there was no significant main effect of arm position ($F_{4,28} = 0.374$), thus showing that correct responses were distributed homogeneously over each of the five arms and thus, that each of the arms had an equal probability of being chosen during any given session.

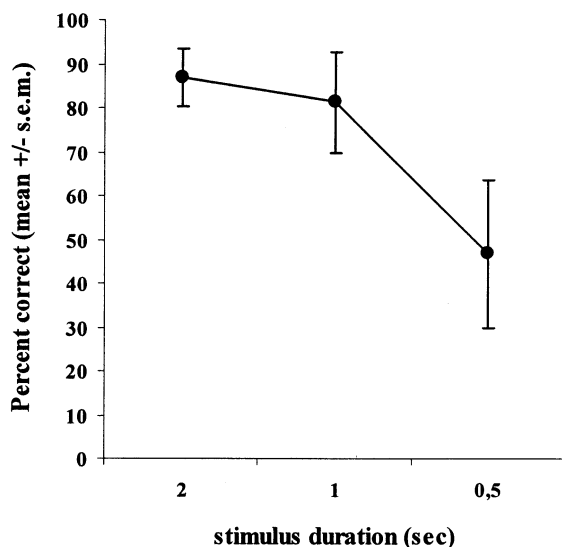


Fig. 3. Reference curve for sustained visuo-spatial attention performance (mean% correct \pm S.E.M.) of C57Bl/6 mice as a function of decreasing (2, 1 or 0.5 s) light signal durations.

4.6. Sustained visuo-spatial attention performance

For sustained visuo-spatial attention testing proper, the 16 mice who had attained mastery in the task using a fixed 2 s light signal were submitted to a series of sessions, each comprising four trials separated by a 30 min I.T.I. Over these trials a pseudo-random sequence of light signal durations of either 2, 1 or 0.5 s was presented unpredictably, but in a balanced order across stimulus onset delays, in a 30 s time-window after the subject was placed into the start-box. The levels of choice accuracy measured as a function of light signal duration are shown in Fig. 3.

It can be seen that when the light signal duration was 2 s the mean performance was $86.9 \pm 6.4\%$ correct. Performance fell slightly to $81.3 \pm 11.6\%$ with a 1 s light signal duration but choice accuracy decreased significantly ($W = 21$, $P = 0.03$) to $46.9 \pm 16.3\%$ for a light signal duration of 0.5 s. The progressively decreasing light signal durations used entail increasing levels of attentional demand and thus enable the construction of a reference curve for the sustained visuo-spatial attention performance of C57Bl/6 mice.

4.7. Discussion

The conception of the present sustained visuo-spatial attention task in the 5-arm maze stems from an hybridisation combining the structural features of the radial maze with the basic protocol of the 5-CSRT task, used to evaluate sustained visual attention performance in rats [6,24,25], and recently in mice [17]. Our present data show that C57Bl/6 mice were able to attain the criterion level of performance ($> 80\%$ correct responses with a mean choice latency of less than 5 s over two consecutive sessions) on the basic task of the attentional test after 52–56 trials. Furthermore, we observed that, following acquisition of the basic task, performance remained stable over repeated testing and also that mice were able to respond rapidly and correctly when the target arm remained lit for only 2 s. If we exclude sessions 6–15 of the re-acquisition phase, which were used to test the stability of performance, mice of group 1 were able to attain criterion performance in the basic task with a light signal duration of 2 s in a total of 60 trials.

Several important points should be noted concerning the acquisition performance of mice in the present sustained visuo-spatial attention task as compared with that of rats [6,24,25] or mice [17] in the 5-CSRT task. Firstly, mice attained mastery of the basic task following a relatively low number of trials. This factor avoids any behavioural adaptation resulting from the over-training inherent to the exposure to the several thousand trials which are necessary to attain criterion in the automated 5-CSRT task [17]. The relatively rapid rate of acquisition of the basic task using the present protocol was attained

even though a 4-week time-out period was programmed in order to limit the duration of continuous food-deprivation endured by the mice before being submitted to the attentional test proper. The results show, however, that the rate of acquisition of the basic task is sufficiently rapid to obviate the use of this time-out procedure in future experiments. Indeed, it may be possible for mice to attain an even more rapid mastery of the basic task using a continuous acquisition schedule in concert with the use of a corrective acquisition protocol from the outset of the initial acquisition phase (see Section 5.3 and Section 9). Furthermore, we chose to employ a protocol using only five trials per 150-min session to limit the possible cumulative proactive interference effects over successive trials. This is to be compared with the 80 trials per 40 min session routinely used in the 5-CSRT task [17] which generates much more interference and which probably explains the much greater number of trials required to attain criterion in the basic 5-CSRT task.

Secondly, analysis of choice latencies revealed that no choice latency exceeded the threshold of 30 s, which is defined in the 5-CSRT task as a response omission. The absence of response omissions in the present sustained visuo-spatial attention test, as compared with the 20% of response omissions, which are routinely tolerated in the 5-CSRT task, primarily results from the structural configuration of the maze. In particular, the position of the start-box orients the subjects such that they have a symmetrical view of the five arms and does not allow the subject to face away from the area in which the light stimuli are presented, thus avoiding the situation where a light signal is presented while the subject is not oriented to perceive it.

Choice latencies during both the acquisition and attention testing phases were observed to be constantly very short, in the range of 1–5 s, and independent of whether a correct or incorrect choice was made. Although, it could be expected that response latencies would be longer for trials on which an error was made than for the correct responses [7], our data show that this is not the case in the present conditions. The range of choice latencies observed is similar to that of probe trials not requiring a choice, thus attesting to a high and constant level of motivation of the subjects to respond on all the trials of a session. The constantly low choice latencies also probably result from the lower number of trials per session used in the present protocol, which attenuates any potential loss of motivation resulting from the consumption of a large number of food rewards in a short time period which could occur if mice were submitted to the large number of trials used in the 5-CSRT task.

Finally, the results concerning the reference curve for the visuo-spatial attentional performance of C57Bl/6 mice in terms of the decrease in correct responding as a

function of decreases in light signal duration are comparable with the data presented for the C57Bl/6 × DBA/2 and C57Bl/6 × 129/sv mouse strains in the 5-CSRT task by Humby et al. [17]. These authors have shown that both strains exhibit a percentage of correct responses superior to 90% for a light signal duration of 0.8 s but that correct responding declines to a plateau level of 70–85% correct, as a function of the strain, for light signal durations of 0.4 s or less. The relatively larger decline in correct responding across stimulus durations (2–0.5 s) observed in the present study is probably related to the fact that mice have to traverse the central platform of 30 cm. in diameter to effect their response. This entails that the overall reaction time is slightly longer than in the 5-CSRT task where a nose-poke on a response panel is required. However, the larger amplitude of decline in correct responding across stimulus durations in the present task enables a finer evaluation of the level of sustained visuo-spatial attention.

In conclusion, the data show that the 5-arm maze we have developed, is well adapted for the evaluation of sustained visuo-spatial attention performance in mice. The 5-arm maze task, although using the basic principle of the 5-CSRT task, offers advantages concerning both the rate of acquisition of the basic task and the absence of response omissions [17] while giving better resolution of performance and also avoiding problems of decreased motivation resulting from submission to a large number of rewarded trials over a short time period.

5. Experiment 2

5.1. The delayed matching spatial working memory test

The aim of this experiment was to develop a parallel spatial working memory test in the 5-arm maze, equivalent in terms of task complexity (selection of one target arm among the five open arms) to the attention test. In order to achieve this aim the only major protocol variations as compared to the visuo-spatial attention test were (1) the use of a forced arm visit rather than a light signal to designate the target arm and (2) the imposition of a retention interval (R.I) following target arm presentation to transform task requirements from an immediate response into a delayed matching response and thus to specifically engage working memory. This experiment was carried out using independent groups of training-naive C57Bl/6 mice of the same age as those used in experiment 1 and comprised three distinct phases.

5.2. Habituation protocols

Partially food-deprived mice were first submitted to daily sessions of free exploration of the maze. In this

experiment light signals were not used and so the roof covering the arms was removed (Fig. 1A). The maze remained, however, in the same room and the ambient lighting conditions were the same as those used in experiment 1. In the classic habituation protocol used in experiment 1, each of the five arms contains a single food pellet. It can be noted that an invariant association between arm visits and the presence of food reward is inherent in this procedure. Thus, with the aim of shaping the subjects of this experiment for the subsequent acquisition phase in which only one arm of the maze will contain food on each trial, we compared the incidence of the classic habituation protocol with that of an alternative 'random' habituation protocol on the subsequent rate of acquisition of the delayed matching rule. In the 'random' protocol, although all the five arms are open, only two or three arms, chosen quasi-randomly on each session, contain food reward. The habituation phase was considered as terminated when each mouse explored each of the five arms and consumed all the food pellets available in a time of less than 60 s.

5.3. Acquisition of the delayed matching rule

The aim of this stage was to elaborate and select the most efficient protocol enabling mice to acquire the delayed matching rule. The basic task comprises two phases. Each trial begins with a presentation phase in which mice are submitted to a forced and rewarded visit to one quasi-randomly chosen arm, the other four arms being closed. After consumption of the food-pellet, the mouse is placed in a holding cage, without food, situated in close proximity to the maze. Following a R.I. of variable duration, the mouse is replaced into the start-box for the test phase and is confronted with the choice of five open arms. A correct choice of the previously visited arm is rewarded. The chance level for correct responding in this situation is 20%.

We also compared two different acquisition protocols. The first (non-corrective) acquisition protocol, used for the attention test in experiment 1, allows the subject only one arm choice during the test phase of each trial. The second protocol, termed 'corrective', allows the subject to make as many arm choices as necessary to find the correct arm on each trial. It should be noted, that the use of the corrective protocol during acquisition is only transitory and the non-corrective protocol is restored for subsequent sessions when the group mean performance level attains 50% correct for the first arm choice on a given session. This strategy was used in order to shape subjects to respond correctly on the first arm choice. The criterion for acquisition of the delayed matching rule is defined as a mean performance level equivalent or superior to 80% correct for the first arm choice over the two successive

sessions. For tests using a R.I. of less than 1 h, each session comprises five trials separated by a constant 30-min I.T.I. For tests using a R.I. of 2 h, sessions comprise three trials, for tests with a 4-h R.I. sessions comprise two trials, while for tests with a R.I. of 8 h a single trial was used on each session. The maze was cleaned between trials.

5.4. Acquisition of the delayed matching rule using a R.I. of 1 min

In a first phase of the experiment we compared two acquisition protocols successively. Two groups of mice which had previously undergone the habituation phase using either the 'classic' ($n = 10$) or the 'random' ($n = 9$) habituation protocols, respectively, were submitted initially to nine successive sessions with a 1 min R.I. and using the non-corrective acquisition protocol described above. This initial 9-day period of training did not result in any significant acquisition of the task with the percentage of correct responses remaining close to chance level. In view of these results the subjects of both the groups were then submitted, over several sessions, to training using the corrective acquisition protocol until the mean percentage of correct responses for the first arm choice attained 50%. The non-corrective protocol was then reinstated on subsequent sessions and training continued until the attainment of criterion levels of responding.

6. Results

6.1. Habituation

Independent of the habituation protocol used (classic or random) this phase was achieved in only three sessions.

6.2. Acquisition of the delayed matching rule using a R.I. of 1 min

The level of working memory performance of each of the two groups (classic or random habituation) over sessions is shown in Fig. 4A.

6.3. Percentage of correct responses

As shown in Fig. 4A the use of the non-corrective acquisition protocol (only one arm choice during the test phase) from the outset of training does not enable the establishment of any acquisition over a period of nine successive sessions (45 trials) for either group. The mean percent correct score remains close to the level of chance responding (20%) over this period.

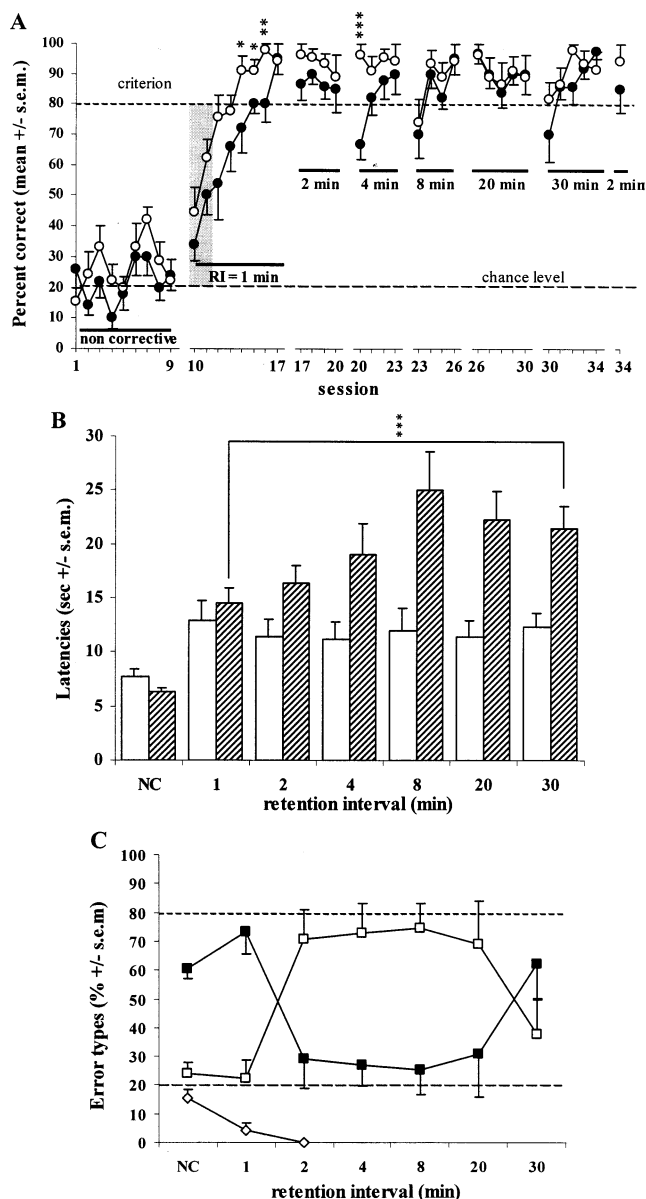


Fig. 4. Evolution of (a) performance (mean% correct \pm S.E.M.), (b) presentation (open bars) and test (shaded bars) latencies (s, mean \pm S.E.M.) and (c) of the relative proportion of persistence (open diamonds), revisit (open squares) and random (filled squares) errors during successive trials for acquisition of the delayed matching rule of the spatial working memory test using a R.I. of 1 min and as a function of stepwise increments of the R.I. up to 30 min. The two curves in (a) represent the performance of the groups submitted to the random (○) or classic (●) habituation protocols. The period of use of the corrective protocol, as opposed to the non-corrective (NC) protocol, is shown by the grey shading. In (b) and (c) data from the random and classic habituation groups have been pooled for analysis. Significant between group differences, * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$, *** $P < 0.0001$.

It can be seen that the transitory use of the corrective acquisition protocol (sessions 10 and 11) results in an immediate increase in correct responding for the first arm choice and resulted in mean scores for each group of at least 50% correct on session 11. The non-corrective

acquisition protocol was thus reinstated in session 12. It can be seen that acquisition continued to progress regularly and that criterion was achieved for both the groups by session 16. A comparison of the rate of attainment of criterion by the two groups, using a repeated measures ANOVA over sessions 10–17, revealed significant main effects of session ($F_{7,119} = 19.1$, $P < 0.0001$), showing a significant gain in acquisition, and of group ($F_{1,17} = 8.2$, $P = 0.01$), with mice of the ‘random’ habituation group attaining the criterion on session 15 as opposed to the ‘classic’ habituation group which required one further session.

Following attainment of the criterion for the delayed matching rule with a R.I. of 1 min, mice of both the groups were submitted, from session 17 onwards to stepwise increments of the R.I. ranging from 2–30 min. An analysis of the performance observed over sessions (including the four last sessions of acquisition 14–17) during this period was conducted using repeated (group \times R.I. \times block of sessions) measures ANOVA. This analysis showed significant main effects of group ($F_{1,17} = 14.4$, $P = 0.0015$), with subjects of the ‘random’ habituation group showing significantly higher scores, and of the interaction R.I. \times block of session ($F_{15,255} = 1.76$, $P = 0.041$) showing that performance of the ‘random’ habituation group was significantly more stable than that of the ‘classic habituation group over each successive increment of the R.I.

In order to verify that the high level of working memory performance observed with the R.I. of 30 min was not due to a training effect, mice were tested on session 34 with two trials using a R.I. of 2 min. In spite of this abrupt reduction in the R.I., the level of retention performance remained above criterion.

6.4. Response latencies

Response latencies observed during both the presentation and test phases over the duration of the experiment are shown in Fig. 4B. There were no significant differences for either presentation or choice latencies whatever the R.I. and no significant difference (all F 's < 1) between latencies for correct or incorrect responses during testing. During the first nine sessions, using the non-corrective acquisition protocol which did not enable any acquisition of the rule, presentation latencies were constantly very short (range 5–8 s). During the following sessions the corrective acquisition protocol was temporarily instated (sessions 10 and 11) and then replaced by the non-corrective protocol. Over acquisition sessions 10–17, we observed a significant increase of both the presentations ($F_{7,126} = 4.29$, $P = 0.0003$) and choice latencies ($F_{7,126} = 7.63$, $P < 0.0001$).

For the following sessions, the analysis of the evolution of response latencies as a function of increasing R.I. was thus conducted using a repeated measures ANOVA for the pooled latencies observed, from the attainment of criterion with a R.I. of 1 min (sessions 14–17), over each of the six blocks of sessions corresponding to the increments of the R.I. This analysis reveals a progressive and significant increase ($F_{5, 90} = 3.95$, $P = 0.0028$) of choice but not presentation latencies as a function of the six increments of the R.I. Presentation latencies attain a plateau level and remain stable during the following sessions using R.I.s of 2–30 min whereas, as shown above, choice latencies exhibit a progressive and significant increase as a function of the increments in the R.I., finally attaining a mean of 21.47 ± 2.05 s with the 30 min R.I. used over sessions 30–34.

6.5. Error analysis

As shown in Fig. 4A, following the attainment of criterion, the mean level of correct responding remained stable at 85–90% throughout the ensuing experimental period. In order to detect any eventual bias resulting from place preference strategies, we analysed the percentage of correct responses made on each of the individual arms of the maze over sessions 10–34. This analysis revealed that there was no significant main effect ($F_{4,76} = 0.87$, $P = 0.488$) of arm, showing that, as was the case in the attention test, correct responses were distributed homogeneously over the five arms.

The temporal distribution of errors within a session (over sessions 10–34) was then analysed in order to detect the existence of proactive or retroactive interference effects. For the first trial of each daily session the frequency of incorrect choices was distributed uniformly over the four arms on which an incorrect response could be made. However, over the next four trials of each session, we observed (Fig. 4C) that a high percentage (range, 40–60%) of errors were made to the arm which was reinforced on the immediately preceding (n-1) trial. This proactive interference of trial n-1 on trial n thus corresponds to a simple recency effect.

As a function of the temporal distribution of incorrect responses during a given session, it is possible to identify three distinct types of error. A ‘persistence’ error corresponds to an incorrect choice, made in a stereotyped manner, of any given arm on at least two successive trials. A ‘revisit’ error corresponds, as described above, to a choice, on any given trial n, of the arm that was rewarded on trial n-1. The third type of error, termed ‘random’, is an incorrect choice, which does not correspond to either of the two previous criteria.

The evolution of the relative proportions of these three types of error during the experimental period is

shown in Fig. 4C. Over the first nine sessions using the non-corrective protocol and during which rule acquisition was not attained, ‘persistence’ errors initially accounted for 15% of incorrect responses but disappeared rapidly. At the end of the initial acquisition phase with the R.I. of 1 min ‘revisit’ and ‘random’ errors were distributed according to the chance levels for their respective frequencies of appearance of 20 and 80%. However over the following sessions, comprising R.I.s of 2–20 min, we observed that the ‘revisit’ errors composed a predominant proportion (range, 60–80%) of incorrect responses. The relative proportion of ‘revisit’ and ‘random’ errors then returned to their chance level frequencies when a 30-min R.I. was used. This observation suggests either the existence of a learning phenomenon leading to the abandon of an inadapted strategy or, more simply, a time-dependence for this proactive interference effect.

6.6. Acquisition of the delayed matching rule with a longer (20 min) R.I.

The results of the first phase of spatial working memory testing revealed the existence of proactive interference between arm choices on successive trials when the R.I. used was equal or inferior to 20 min. Given this observation the possibility was raised as to whether the acquisition of the delayed matching rule by mice might actually be facilitated by the use of a longer 20 min as opposed to a 1 min R.I., from the outset of training. The second objective of this experiment was to determine, in the case of successful rule acquisition, the upper temporal limit for working memory retention.

6.7. Habituation and acquisition protocols

An independent group of 14 C57Bl/6 mice was food-deprived and submitted to the ‘random’ habituation protocol for 3 days as described earlier. The subjects were then submitted to the acquisition phase for the delayed matching rule with a R.I. of 20 min and with the use of the corrective protocol from the outset of acquisition training.

7. Results

7.1. Percentage of correct responses

The mean percentage of correct responses over the sessions is shown in Fig. 5A.

The mean percentage of correct responses on the first session was close to chance level (20%). The performance (mean percentage of correct responses observed for the first arm choice on each trial) using the corrective protocol attained a level close to 50% correct on

the second session of acquisition. Thereafter, following restoration of the non-corrective protocol (session 3 onwards), performance increased steadily to attain criterion on session 7 and remained stable over the following two sessions. A repeated measures ANOVA conducted for the first nine sessions showed a significant ($F_{8, 104} = 23.25$, $P < 0.0001$) gain of performance during the course of the acquisition period.

From session 9 onwards, the R.I. was increased, by successive increments, from 40 min to 8 h. The mean performance level remained superior to criterion for all

R.Is up to 4 h but dropped significantly, to chance level ($22.9 \pm 4.0\%$) for a R.I. of 8 h, despite conducting seven sessions (17–23) of testing.

In order to ascertain whether this decrease in performance at 8 h was due either to an incapacity to retain the correct arm information or to a more global forgetting of the delayed matching rule, the subjects were submitted in session 24 to a R.I. of 20 min. The mean performance level increased to a level superior to criterion ($88.6 \pm 2.7\%$). These results indicate that the upper limit of working memory retention capacity of C57Bl/6 mice in our experimental conditions is situated between 4 and 8 h.

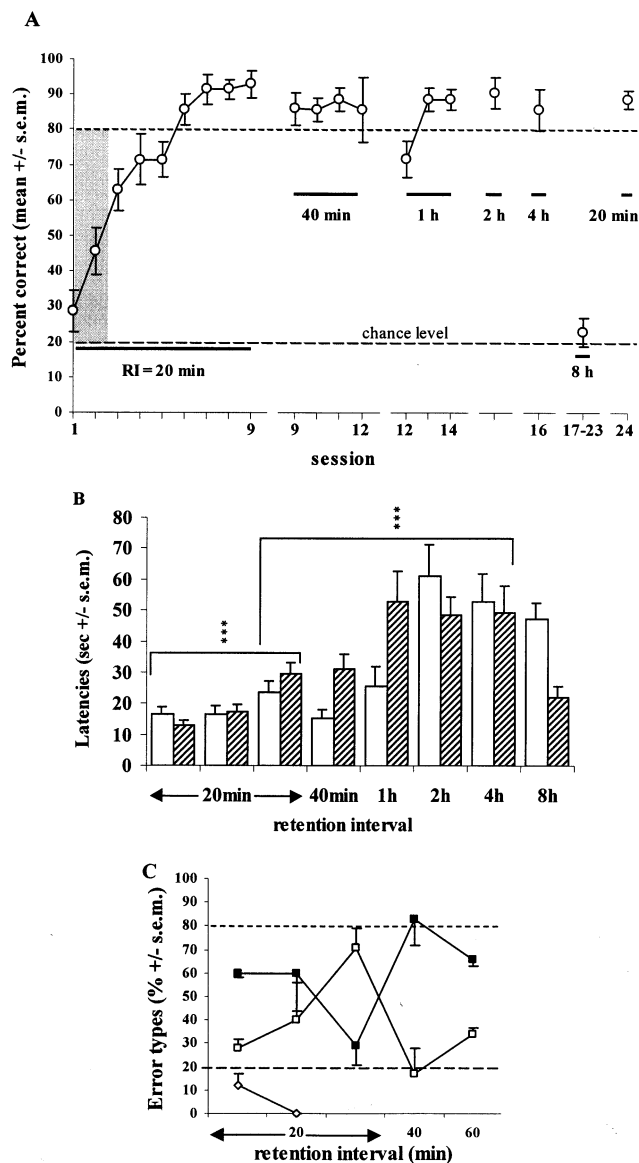


Fig. 5. Evolution of (A) performance (mean% correct \pm S.E.M.), (B) presentation (open bars) and choice test (shaded bars) latencies (s, mean \pm S.E.M.) and (C) of the relative proportion of persistence (open diamonds), revisit (open squares) and random (filled squares) errors during successive trials for acquisition of the delayed matching rule of the spatial working memory test using a R.I. of 20 min. and as a function of stepwise increments of the R.I. up to 8 h. Significant difference, $***P < 0.001$.

7.2. Response latencies

The presentation and test latencies measured over the experimental period are shown in Fig. 5B. During initial acquisition (sessions 1–9, R.I. = 20 min) an analysis using a repeated measures ANOVA revealed a regular and gradual increase in presentation latencies from a mean of 16.39 ± 2.39 s over sessions 1–3 to a mean of 23.64 ± 3.52 s over sessions 7–9, ($F_{8, 104} = 24.9$, $P < 0.0001$). The same analysis revealed that choice latencies increased significantly, ($F_{8, 104} = 23.32$, $P < 0.0001$) over this period, from a mean of 12.97 ± 1.66 s over sessions 1–3 to a mean of 29.74 ± 3.54 s over sessions 7–9. The analysis of the evolution of response latencies was then conducted using a repeated measures ANOVA for the pooled latencies observed from the attainment of criterion with a R.I. of 20 min (sessions 7–9), over each of the five blocks of sessions corresponding to the increments of the R.I. up to 4 h. This analysis reveals a progressive and significant increase of both presentation ($F_{4, 52} = 11.53$, $P < 0.0001$) and choice ($F_{4, 52} = 4.1$, $P = 0.0058$) latencies over this period attaining the values of (presentation, 49.22 ± 8.24 s, test, 58.56 ± 9.34 s) at the 4 h R.I. However, over the six sessions of testing using the 8 h R.I., the mean presentation latency remained stable (47 ± 9.3 s) while test latency (21.9 ± 3.6 s) returned to a value which was closer to that observed at the outset of acquisition.

7.3. Error analysis

The evolution of the relative proportion of the three types of error observed during the experimental period was analysed (Fig. 5C). As was the case in the previous experiment, persistence errors accounted for 10–15% of total errors at the outset of acquisition but disappeared rapidly over subsequent sessions. At the outset of acquisition the revisit and random errors are distributed according to their respective chance levels of appearance. During the course of acquisition, and like the earlier experiment, the proportion of revisit errors ($73 \pm 6\%$) becomes preponderant at the attainment of

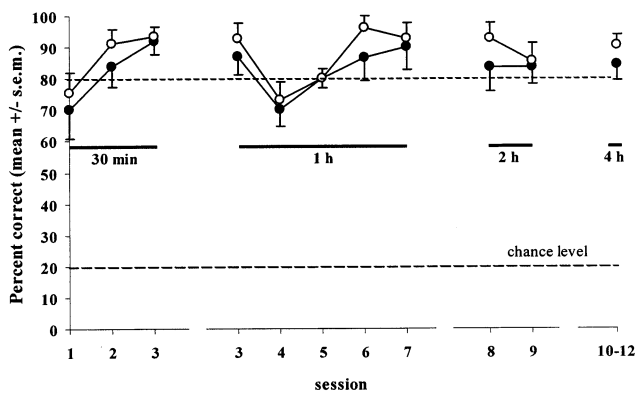


Fig. 6. Evolution of performance, (mean% correct \pm S.E.M.) for re-acquisition of the spatial working memory task using an initial R.I. of 30 min and as a function of stepwise increments in the R.I. up to 4 h. The two curves represent the performance of the groups submitted either to the random (\circ) or classic (\bullet) habituation protocols in Phase 1.

criterion with a R.I. of 20 min. However, the proportions of revisit and random errors return to their respective chance levels of appearance when the R.I. used was superior to 20 min. It is noteworthy that this inversion of error distribution occurs after only ten sessions in this experiment as opposed to the 30 sessions required in the earlier experiment. This observation strongly suggests that the factor involved in the disappearance of the proactive interference effect is not a learning phenomenon but simply the duration of the R.I. and thus the total time separating the two consecutive test phases.

It may also be noted that no proactive interference was observed over successive daily sessions of testing using the 8 h R.I. and that errors were randomly (20%) distributed over arms on the trial of the following day. This absence of any long-term proactive interference indicates that subsequent to the decrease of retention performance observed at 8 h, there is no recovery of the trace and thus that no long-term memory trace was formed.

7.4. Long-term retention and re-acquisition of the delayed matching rule

The first aim of this experiment was to evaluate the degree of long term retention of the delayed matching to sample task in the group of trained subjects used in the first phase of experiment 2. At the end of the initial period of training, these mice were returned to the animal house in quiet conditions and allowed ad libitum feeding for 28 days. Following this period, 19 food-deprived mice were tested with the non-corrective protocol and the last R.I. of 30 min they were previously submitted to. The second aim of this experiment was to verify that the subjects of this group, following

attainment of criterion with a R.I. of 30 min, could also exhibit high levels of retention when the R.I. was increased to 4 h.

8. Results

8.1. Percentage of correct responses

The percentage of correct responses over sessions during the re-acquisition phase is shown in Fig. 6.

The level of correct responding on the first session of re-acquisition for the groups previously submitted to either the classic ($70.7 \pm 1.1\%$) or random ($76.2 \pm 6.5\%$) habituation protocols, respectively, is very close to the criterion, thus reflecting a very good long-term retention of the task. Attainment of the criterion required a total of only three sessions. Thereafter, subjects maintained a high level of retention (global mean $87.8 \pm 2.8\%$) over successive stepwise increments of the R.I. up to 4 h. No significant between-group differences (all $F_s < 1$) were observed.

8.2. Response latencies and error analysis

Response latencies observed during the presentation phase increased progressively and significantly, ($F_{3, 54} = 9.8$, $P < 0.0001$), from a mean of 9.75 ± 1.6 s with the R.I. of 30 min to attain a mean of 23.10 ± 2.38 s at the R.I. of 4 h. In contrast, choice latencies during the test phase remain relatively stable over the duration of this experiment, exhibiting a mean of 22.20 ± 2.54 s at the retention interval of 30 min as compared with a mean of 29.38 ± 3.53 s at the R.I. of 4 h.

Concerning the different types of error, we observed no persistence errors during the re-acquisition period while revisit and random errors were distributed according to their respective chance levels of appearance at each of the stages of testing.

8.3. Discussion

The results of experiment 2 show that the 5-arm maze also constitutes a powerful new tool for the evaluation of spatial working memory capacity in mice. C57Bl/6 mice are able to rapidly acquire the criterion level of performance of the delayed matching to sample rule in 6–8 daily sessions (30–40 trials) and to exhibit a stable and high level of retention performance for up to 4 h in this spatial working memory task.

As for the attentional test the spatial configuration of the 5-arm maze is an important factor in the acquisition of the spatial working memory task in that the start-box orients the subject to provide it with a symmetrical view of the five arms during the choice phase. This avoids problems of orientation inherent to current ra-

dial maze protocols for testing spatial working memory in which the subjects can move freely within the apparatus before the onset of the test phase. Moreover, the reduction of the chance level of 50%, inherent in the majority of existing working memory tasks [2,3,7,14,20,21,27], to 20% enables a finer evaluation of working memory performance by providing a high resolution of correct as opposed to incorrect responding.

The optimisation of the habituation and acquisition protocols constitutes another important element. The data show that the use of the 'random' habituation protocol results in a faster acquisition of the delayed matching rule since subjects are not habituated to find food systematically in all of the arms and thus do not subsequently have to unlearn this during the acquisition phase. Furthermore the results show that the transitory use of corrective acquisition protocols is also necessary in order for the mice to acquire the delayed matching rule. Indeed it has proven difficult to attain rule acquisition in delayed matching as opposed to delayed non-matching to sample protocols because of the spontaneous tendency of rodents to choose novel items in delayed recognition procedures in spatial tasks [37]. The transitory use of the corrective acquisition protocol results in the rapid suppression of the tendency to choose a novel arm.

The fact that mice do not remain in the maze during either short or long R.I.s but are placed in a nearby holding cage obviates any possibility that mice use mediating strategies to guide correct responding. Furthermore, analysis of response latencies, types of error and the temporal distribution of errors did not reveal any motor or place preference strategies enabling the subjects to resolve the task without having recourse to working memory. This conclusion is reinforced by the observations that both presentation and test latencies progressively increase for each increment of the R.I. This phenomenon probably reflects the progressive increase in the level of effortful processing required for encoding the relevant place information as well as for its recall as a function of the increase in length of the R.I.

The analysis of errors also revealed the existence of a proactive interference effect for the information concerning correct responding across successive trials in a session and which constitutes a pure recency effect. This proactive interference effect was observed whenever the time interval separating two successive choices was inferior to 50 min (R.I. of 20 min plus a 30-min I.T.I.) but was not present at longer intervals. The existence of this phenomenon is not in accordance with the operational definition of working memory [27], which states that working memory information is only useful for the ongoing trial and is rapidly reset between trials. In accordance with similar observations in rats

[23,29], our data show that this reset is not immediate and that mice retain information relative to the last reinforced arm for a lengthy time interval after the end of a given trial during repeated trials of working memory testing.

9. General discussion

The major results of the present study show that the 5-arm maze constitutes a powerful and versatile research tool for providing parallel and more equivalent measures of both sustained visuo-spatial attention and spatial working memory capacity in mice. The fact that both the tasks are conducted in the same apparatus, are symmetrical in terms of task complexity and are rapidly mastered, provides a more optimal experimental strategy for the dissociation of these cognitive components in mice. In particular, the rapid acquisition of the basic task rules in both the attentional and working memory protocols enables a gain in the time required for the logistics of cognitive testing procedures in mice and the alignment of the chance level for correct responding to 20% provides high resolution for the evaluation of correct as opposed to random responding in each task.

As concerns the rate of acquisition of the visual discrimination component of the basic task for the attention test, we opted for an acquisition protocol which allowed subjects to make only a single arm choice on each trial. This protocol resulted in a rather flat acquisition curve over the first nine sessions of initial training. In contrast, the data of experiment 2 showed that the acquisition of the delayed matching to sample working memory task in the 5-arm maze is significantly facilitated if the subjects are transiently submitted to a corrective protocol which allows them to make further arm choices if they make an incorrect first arm choice [37]. We observed that the transitory use of the corrective protocol produced a significant booster effect during initial acquisition of the delayed matching to sample rule. It is thus possible that the application of this protocol during the initial acquisition trials of attentional testing might result in a reduction in the number of trials required to achieve the criterion level of performance in the basic attentional task.

The symmetry of the tests and the increased resolution obtained for spatial working memory measures via the use of a delayed matching to sample protocol offering a choice of five spatial locations will now facilitate the comparative study of deficits in attentional and working performance occurring during the course of natural ageing or in knock-out strains of mice lacking genes coding for key molecules involved in central synaptic neurotransmission. The fact that mice exhibit high levels of retention for up to 4 h in the working memory test means that the distinct acquisition, reten-

tion and recall phases are temporally well separated. This possibility of employing working memory tests with a 4-h R.I. enables to conduct studies in which pharmacological treatments can be given in order to affect differentially each of these phases. This pharmacological dissection strategy will enable to investigate the neuronal mechanisms implicated in trace maintenance (retention) as opposed to those involved in modulating attention which are important during the acquisition and recall phases. Future experiments using the 5-arm maze in mice will also enable studies, using functional brain imaging techniques [4,9], aimed at identifying the neuronal circuitry activated during each of these cognitive processes and to explore the therapeutic potential of drug-treatments for improving or stabilising the cognitive deficits observed during natural ageing or in Alzheimer's disease.

Acknowledgements

This project was supported by the CNRS UMR 5106. The authors would like to express their thanks to T. Lafon for his help in the construction and equipment of the 5-arm maze and to France Innovation Scientifique et Transfert (F.I.S.T.), Paris, for their aid in the development of this project. The authors also express their gratitude to Dr C. Destrade, Dr Yoon Cho, Dr Marie-Christine Buhot and Dr Bruno Bontempi for their critical reading of the manuscript and for their constructive comments.

References

- [1] Baxter MG, Chiba AA. Cognitive functions of the basal forebrain. *Cur Opin Neurobiol* 1999;9:178–83.
- [2] Beatty WW, Shavalia DA. Spatial memory in rats: Time course of working memory and effect of anesthetics. *Behav Neural Biol* 1980;28:454–62.
- [3] Beatty WW, Shavalia DA. Rat spatial memory: resistance to retroactive interference at long retention intervals. *Animal Learn Behav* 1980;8:550–2.
- [4] Bontempi B, Laurent-Demir C, Destrade C, Jaffard R. Time-dependent reorganization of brain circuitry underlying long-term memory storage. *Nature* 1999;400:671–4.
- [5] Bushnell PJ. Behavioural approaches to the assessment of attention in animals. *Psychopharmacol* 1998;138:231–59.
- [6] Carli M, Robbins TW, Evenden JL, Everitt BJ. Effects of lesions to ascending noradrenergic neurones on performance of a 5-choice serial reaction task: implications for theories of dorsal noradrenergic bundle function based on selective attention and arousal. *Behav Brain Res* 1983;9:361–80.
- [7] Dunnett SB, Rogers DC, Jones G. Effects of Nucleus Basalis Magnocellularis lesions in rats on delayed matching and non-matching to position tasks: disruption of conditional discrimination learning but not of short-term memory. *Eur J Neurosci* 1989;1:395–406.
- [8] Dunnett SB, Martel FL. Proactive interference effects on short-term memory in rats. I. basic parameters and drug effects. *Behav Neurosci* 1990;104:655–65.
- [9] Durkin TP. Quantitative brain imaging of acute regional changes of cholinergic activity in vivo using high-resolution autoradiography of tritiated hemicholinium-3 binding. *Abs Soc Neurosci* 1994;20:78.
- [10] Durkin TP. Spatial working memory over long retention intervals: dependence on sustained cholinergic activation in the septo-hippocampal or nucleus basalis magnocellularis-cortical pathways. *Neuroscience* 1994;62:681–93.
- [11] Durkin TP, Beaufort C, Maviel T, Leblond L. Do central nicotinic and muscarinic cholinergic receptors play differential roles in attentional and episodic memory mechanisms? A study using a new 5-arm maze protocol. *Proceedings of the 10th International Symposium on Cholinergic Mechanisms. Abstr* 1998;28:429.
- [12] Durkin TP, Cazala P, Garcia R. Trans-synaptic mechanisms controlling cholinergic neuronal activation in the septo-hippocampal and nBM-cortical pathways: differential roles in memory and attentional processes? In: Numan R, editor. *The Behavioral Neuroscience of the Septal Region*. New York: Springer-Verlag, 2000:146–74.
- [13] Everitt BJ, Robbins TW. Central cholinergic systems and cognition. *Ann Rev Psychol* 1997;48:649–84.
- [14] Floresco SB, Seamans JK, Phillips AG. Selective roles for hippocampal, prefrontal cortical and ventral striatal circuits in radial-arm maze tasks with or without a delay. *J Neurosci* 1997;17:1880–90.
- [15] Hampson RE, Deadwyler SA. Ensemble codes involving hippocampal neurons are at risk during delayed performance tests. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:13487–93.
- [16] Hodges H. Maze procedures: the radial-arm and water maze compared. *Cogn Brain Res* 1996;3:167–81.
- [17] Humby T, Laird FM, Davies W, Wilkinson LS. Visuospatial attentional functioning in mice: interactions between cholinergic manipulations and genotype. *Eur J Neurosci* 1999;11:2813–23.
- [18] Jones DNC, Higgins GA. Effects of scopolamine on visual attention in rats. *Psychopharmacol* 1995;120:142–9.
- [19] Leblond L, Maviel T, Durkin TP. A new five arm maze for testing both attention and episodic memory in mice: differential roles for central nicotinic and muscarinic cholinergic receptors? *Soc Neurosci Abs* 1998;24:171.
- [20] Levin ED, McGurk SR, South D, Butcher LL. Effects of combined muscarinic and nicotinic blockade on choice accuracy in the radial-arm maze. *Behav Neural Biol* 1989;51:270–7.
- [21] Levin ED, Rose JE, McGurk SR, Butcher LL. Characterization of the cognitive effects of combined muscarinic and nicotinic blockade. *Behav Neural Biol* 1990;53:103–12.
- [22] Maki WS, Beatty WW, Hoffman N, Bierley RA, Clouse BA. Spatial memory over long retention intervals: nonmemorial factors are not necessary for accurate performance on the radial-arm maze by rats. *Behav Neural Biol* 1984;41:1–6.
- [23] Maki WS, Hoffmann N, Fritsche B. Release from proactive interference by experimental amnesia: electroconvulsive shock improves radial-arm maze performance in rats. *Behav Neural Biol* 1986;45:300–18.
- [24] Muir JL, Page KJ, Sirinathsinghji DJ, Robbins TW, Everitt BJ. Excitotoxic lesions of basal forebrain cholinergic neurones: effects on learning, memory and attention. *Behav Brain Res* 1993;57:123–31.
- [25] Muir JL, Everitt BJ, Robbins TW. AMPA-induced excitotoxic lesions of the basal forebrain: A significant role for the cortical cholinergic system in attentional function. *J Neurosci* 1994;14:2313–26.
- [26] Muir JL. Attention and stimulus processing in the rat. *Cognit Brain Res* 1996;3:215–25.
- [27] Olton DS, Becker JT, Handelemann GE. Hippocampus, space and memory. *Behav Brain Sci* 1979;2:313–65.

- [28] Olton DS, Givens BS, Markowska AM, Shapiro M, Golski S. Mnemonic functions of the cholinergic septo-hippocampal system. In: Squire LR, Weinberger NM, Lynch G, McGaugh JL, editors. *Memory: organization and locus of change*. Oxford: Oxford University Press, 1992:250–69.
- [29] Roberts WA, Dale RH. Remembrance of places lasts: proactive inhibition and patterns of choice in rat spatial memory. *Learn Motiv* 1981;12:261–81.
- [30] Sahakian B, Jones G, Levy R, Gray J, Warburton D. The effects of nicotine on attention, information processing and short-term memory in patients with dementia of the Alzheimer type. *Br J Psychol* 1989;154:797–800.
- [31] Sarter M, Bruno JP. Cognitive functions of cortical acetylcholine: towards a unifying hypothesis. *Behav Brain Res* 1997;23:28–46.
- [32] Sarter M, McGaughy J. Assessment of sustained and divided attention in rats: aspects of validity. *Psychopharmacology* 1998;138:260–2.
- [33] Turchi J, Sarter M. Cortical acetylcholine and processing capacity: effects of cortical cholinergic deafferentation on crossmodal divided attention in rats. *Cognit Brain Res* 1997;6:147–58.
- [34] Voytko ML, Olton DS, Richardson RT, Gorman IK, Tobin JR, Price DL. Basal forebrain lesions in monkeys disrupt attention but not learning and memory. *J Neurosci* 1994;14:167–86.
- [35] Wenk GL, Hughey DS, Olton DS. Basal forebrain cholinergic neurones and Alzheimer's disease. In: Coyle JT, editor. *Animal models of dementia: a synaptic neurochemical perspective*. New York: Alan R. Liss, 1987:187–216.
- [36] Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delong MR. Alzheimer's disease and senile dementia; loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 1982;215:1237–9.
- [37] Wilkie DM, Willson RJ, Carr JA. Errors made by animals in memory paradigms are not always due to failure of memory. *Neurosci Biobehav Revs* 1999;23:451–5.

Expérience 2

Réévaluation des théories de la « force des traces mnésiques » et de la « discrimination temporelle » dans le traitement d'informations spatiales chez la souris.

I. CADRE THEORIQUE

Les tentatives de modélisation chez l'animal de la mémoire déclarative épisodique humaine ont conduit au développement de nombreuses épreuves comportementales, basées en grande majorité sur le paradigme de reconnaissance différée. Comme nous l'avons vu lors de *l'Expérience 1*, dans un paradigme simple de reconnaissance différée (DMTS), on présente à un sujet expérimental à chaque essai un item A renforcé (A^+) et, après un délai ou intervalle de rétention de durée variable, il est confronté à un choix entre l'item A et un ou plusieurs nouveaux items C; seul le choix de l'item préalablement présenté est récompensé (A^+C^-). Dans une variante du paradigme simple, on peut, lors d'un essai, présenter à l'animal un item A^+ suivi par la présentation d'un deuxième item B^+ . Un choix entre ces deux items est ensuite proposé à l'animal lors de la phase test au cours duquel le sujet est récompensé pour le choix de B (A^-B^+). Les performances lors de cette épreuve, bien que significativement différentes du hasard, sont inférieures à celles observées dans le protocole (A^+C^-). Les épreuves classiques d'interférence sont aussi calquées sur ce modèle mais le choix s'effectue entre A^+ et C^- (interférence rétroactive) ou entre B^+ et C^- (interférence proactive). Dans chaque cas de figure, on observe un déclin des performances en fonction de l'augmentation de l'IR.

Ce type d'expériences chez l'animal a été à l'origine, dans les années 70, de deux développements théoriques majeurs concernant les processus cognitifs impliqués dans les mécanismes d'oubli et la gestion d'informations multiples stockées de manière concomitante en mémoire de travail : les théories de la « force des traces mnésiques » (Roberts et Grant, 1974) et de la « discrimination temporelle » (D'Amato, 1973).

1. Les théories de la « force des traces mnésiques » et de la « discrimination temporelle »

La théorie de la « force des traces mnésiques » (*the independent-trace-strength and competition model*, Roberts et Grant, 1974, 1976) présuppose l'existence d'une trace mnésique sous-tendant la rétention temporaire d'un épisode informatif. Ainsi, selon ses auteurs, la force de cette trace mnésique décroît de façon négativement accélérée en fonction de l'augmentation de l'intervalle de rétention mais n'est pas affectée par la présence d'une autre information, donc d'une autre trace mnésique. On conçoit ici que l'oubli spontané, au bout d'un certain temps après l'acquisition initiale, correspondrait à la disparition pure et simple de la force de la trace. Des items successifs correspondant à une série d'items présentés seraient alors encodés comme des traces mnésiques distinctes, déclinant de façon indépendante. Sur la base de cette théorie, le comportement de l'animal lors du choix dans une épreuve d'appariement retardé serait contrôlé par des phénomènes de compétition où l'item ayant la plus grande force de trace est celui qui a la plus forte probabilité d'être rappelé.

La théorie de discrimination temporelle (D'Amato, 1973) offre une approche théorique distincte dans laquelle il est proposé que des items présentés successivement dans une épreuve d'appariement retardé sont encodés et organisés entre eux dans le temps. La capacité de l'animal à discriminer

temporellement les événements serait affectée à la fois par l'augmentation de l'IR mais aussi par le délai séparant la présentation de deux informations (Hogan et al, 1981). Ainsi, si deux items sont présentés de manière très proche dans le temps, la discrimination temporelle (c'est-à-dire identifier lequel des deux items a été présenté en premier ou en dernier) est difficile, et cela même si la phase de choix survient relativement peu de temps après. Cependant, l'hypothèse de discrimination temporelle ne permet en aucun cas d'établir une prédiction réelle quant aux résultats d'une expérience, elle infère seulement à l'animal une capacité de connaître et d'utiliser l'ordre temporel (ou ordre sériel) dans lequel sont survenus ces deux événements. Dans le protocole utilisé par D'Amato (1973), un item d'information A (item interférant) est suivi par la présentation d'un deuxième item d'information B (item cible). Lors de la phase de choix AB survenant après un intervalle de rétention, le sujet est récompensé pour le choix de B (A^-B^+). Selon cette théorie, la stratégie la plus appropriée pour émettre une réponse correcte pourrait être de « choisir l'item présenté le plus récemment » plutôt que « choisir l'item cible ». L'animal effectuerait donc un jugement de récence pour choisir le bras B.

Cette théorie de discrimination temporelle est à rapprocher de nombreuses épreuves chez l'animal visant à effectuer des jugements d'ordre dans le but de résoudre des problèmes lors de la phase de choix. Ainsi, des rats ont la capacité d'utiliser la séquence temporelle de présentation de quatre bras (Kesner et al., 1984). Lors de la phase de test, l'animal est confronté à deux bras et il doit choisir celui qui a été présenté le plus tôt dans la séquence préalablement présentée. Ceci implique à la fois l'existence et la connaissance chez l'animal d'un ordre sériel des informations pour pouvoir résoudre certaines épreuves. D'autres études se sont intéressées au traitement de séquences d'items et ont montré que des pigeons étaient capables de reproduire des séquences d'items ordonnés temporellement (MacDonald, 1993).

2. Une stratégie expérimentale pour confronter les deux théories

Chacune de ces théories permet donc de prédire ou d'interpréter les performances observées dans les épreuves A^+C^- et A^-B^+ précédemment décrites (Jarvik et al, 1969 ; Grant et Roberts, 1973 ; Roberts et Grant, 1976) mais rendent aussi compte de certains phénomènes observés lors des épreuves d'appariement retardé, comme les effets de la durée de l'intervalle de rétention, du nombre d'items présentés (*sample set size*) et des interférences proactives (D'Amato, 1973 ; Dunnett et Martel, 1990 ; Mason et Wilson, 1974 ; Mishkin et Delacour, 1975 ; Roberts et Grant, 1974, 1976 ; Worsham, 1975). Cependant, les différences fondamentales dans les mécanismes respectifs sous-jacents devraient rendre possible le développement de protocoles pour lesquels les prédictions des théories de force des traces et de discrimination temporelle seraient différentes. Dans cet état d'esprit, Reynolds et Medin (1979) ont proposé, chez le singe, une situation expérimentale permettant de confronter ces deux hypothèses. Dans cette épreuve, un item A^+ puis un item B^+ sont présentés mais, cette fois-ci, le choix doit être de type A^+B^- . Cette fois-ci, c'est l'item A qui est la cible et l'item B qui est l'information interférente. Selon la théorie de la « force des traces mnésiques », si A et B sont présentés pour des durées égales, la force de

trace de l'item A serait inférieure ou égale à la force de trace de l'item B au moment du choix. La performance lors des choix A^+B^- ne devrait donc pas excéder le niveau de hasard. Par contre, l'observation d'un niveau de performances supérieur au hasard pour le choix de A est parfaitement compatible avec la théorie de discrimination temporelle où la connaissance de l'ordre sériel et l'utilisation d'un jugement de primauté pourraient permettre à l'animal de répondre correctement. Compte tenu de l'observation lors de cette étude d'un niveau de performances proche du hasard, Reynolds et Medin suggèrent que la théorie de la « force des traces mnésiques » peut rendre compte à elle seule des mécanismes impliqués dans la gestion d'informations multiples stockées en mémoire de travail.

3. Objectifs de l'étude

Pour confronter les théories de force de traces et de discrimination temporelle, nous nous proposons de soumettre des souris, ayant au préalable acquises la règle d'appariement retardé avec un seul item informatif, à une épreuve de mémoire de travail nécessitant la rétention de deux informations spatiales présentées successivement. S'apparentant à un test de reconnaissance ou de rappel libre chez l'homme, l'animal peut effectuer deux choix successifs lors de la phase test pour reconnaître les bras déjà visités et dont la valence des renforcements associés demeure constante tout au long d'un essai (entre les phases de présentation et de rétention). La mise en place d'un tel protocole permet en outre aux sujets d'émettre des choix spontanés, moins tributaires des phénomènes d'apprentissage de règle. Les principaux paramètres étudiés sont, 1) le renforcement associé aux items A et B (A^+/A^- ou B^+/B^-) pour déterminer selon quelle modalité une information est encodée (spatiale ou spatiale + renforçante) et, 2) la distance temporelle séparant la présentation des deux items pour évaluer si les types de réponses émises lors de la phase de choix sont fonction de « l'âge des souvenirs » ou d'un agencement temporel inter-items.

II. MATERIEL ET METHODES

1. Dispositif expérimental : le labyrinthe à 5 bras

L'appareil utilisé dans le cadre de ces épreuves est le labyrinthe à 5 bras décrit dans le chapitre Matériels et Méthodes.

2. Sujets expérimentaux et conditions d'élevage

Les sujets expérimentaux et les conditions d'élevage sont les mêmes que ceux utilisés dans le cadre de nos épreuves visant à développer une épreuve de mémoire de travail lors de l'expérience 1 (cf. chapitre Matériels et Méthodes).

3. Protocoles et groupes expérimentaux

Les phases de manipulation et de privation alimentaire sont les mêmes que celles utilisées lors de l'expérience 1 ainsi que la phase d'habituation au dispositif expérimental qui correspond dans cette expérience au protocole d'habituation « aléatoire ».

3.1. Acquisition de la règle d'appariement retardé

La figure 1 décrit l'évolution des performances pour les souris ($n = 20$) qui constitueront les deux groupes utilisés lors de la première expérience.

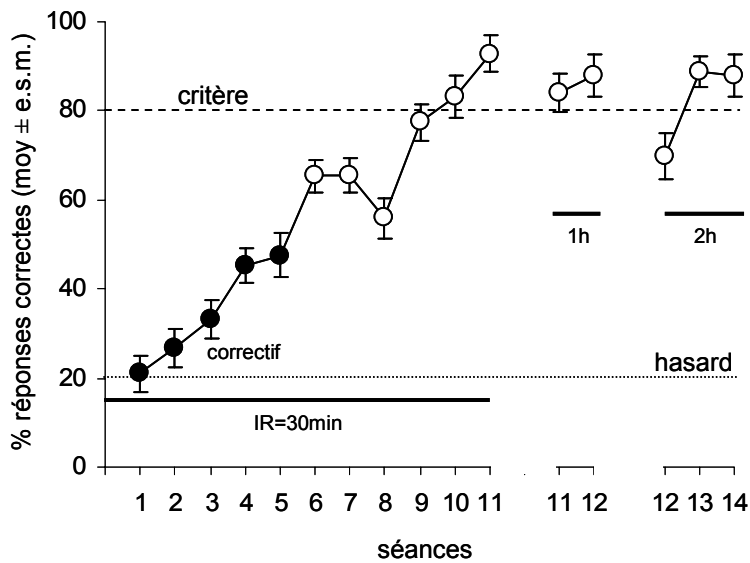


Figure 1 : Evolution des performances au cours de l'acquisition de l'épreuve d'appariement retardé (● : utilisation du protocole correctif; ○ : utilisation du protocole non correctif).

Avant d'être confrontés à une épreuve de mémoire de travail permettant l'utilisation de deux items informatifs, les sujets d'abord sont soumis à l'acquisition d'une épreuve d'appariement retardé avec un seul item informatif. L'acquisition initiale concerne l'apprentissage de la règle d'appariement retardé réalisé avec un IR de 30 min. L'emploi transitoire du protocole correctif (séances 1-5) permet un début d'acquisition de la règle de base d'appariement retardé. A l'atteinte de 50% de réponses correctes (RC) grâce au protocole correctif, le protocole non correctif est restauré. A la fin de l'acquisition initiale (séance 11), les souris réalisent $92,86 \pm 3,91\%$ de RC, reflétant ainsi un bon apprentissage de la règle ($F_{10,200} = 31,60$; $p < 0,001$).

Au cours des essais suivants, une incrémentation progressive des IR permet d'évaluer les capacités d'extension de la rétention jusqu'à l'atteinte du critère de 80% de RC sur deux séances consécutives pour le rappel d'un seul item avec un IR de 2 heures.

3.2. Epreuve de compétition entre deux items présentés successivement

Lors de cette nouvelle phase expérimentale, les sujets sont confrontés à une série de 24 séances journalières (un essai/jour) où, cette fois-ci, deux bras (correspondant à deux items informatifs distincts) sont présentés (A puis B).

Selon le schéma des protocoles utilisés (Figure 2), chaque essai commence par une phase de présentation durant laquelle un seul bras (A), choisi aléatoirement lors de chaque essai, est accessible. Après la visite de ce bras, la porte donnant accès à ce bras est fermée. La souris est retirée de l'appareil et placée dans une cage de rétention, proche du dispositif expérimental. La présentation d'un deuxième bras (B) est effectuée après un intervalle variable de 5, 15 ou 105 min après présentation de A, définissant ainsi un délai inter-item (DII). Après la visite de ce bras B, la porte donnant accès à ce bras est fermée et la souris est replacée dans sa cage de rétention. Lors de la phase test qui se déroule invariablement 2 heures après la présentation de A, le sujet est replacé dans la boîte de départ et confronté aux cinq bras ouverts et accessibles que sont A, B et les trois autres bras, nommés C et non préalablement présentés. Dans ce protocole, le sujet ne peut effectuer un maximum de deux choix successifs que si, lors de la première visite, l'animal choisit le bras A ou le bras B. Dans ce cas, la souris visite lors de son premier choix un de ces deux bras et l'accès en est condamné dès qu'elle en ressort. Une fois sur la plate-forme centrale, elle peut de nouveau effectuer un choix parmi les quatre bras qui restent ouverts. Par contre, un premier choix correspondant à l'un des trois autres bras non présentés C entraîne la fin de l'essai.

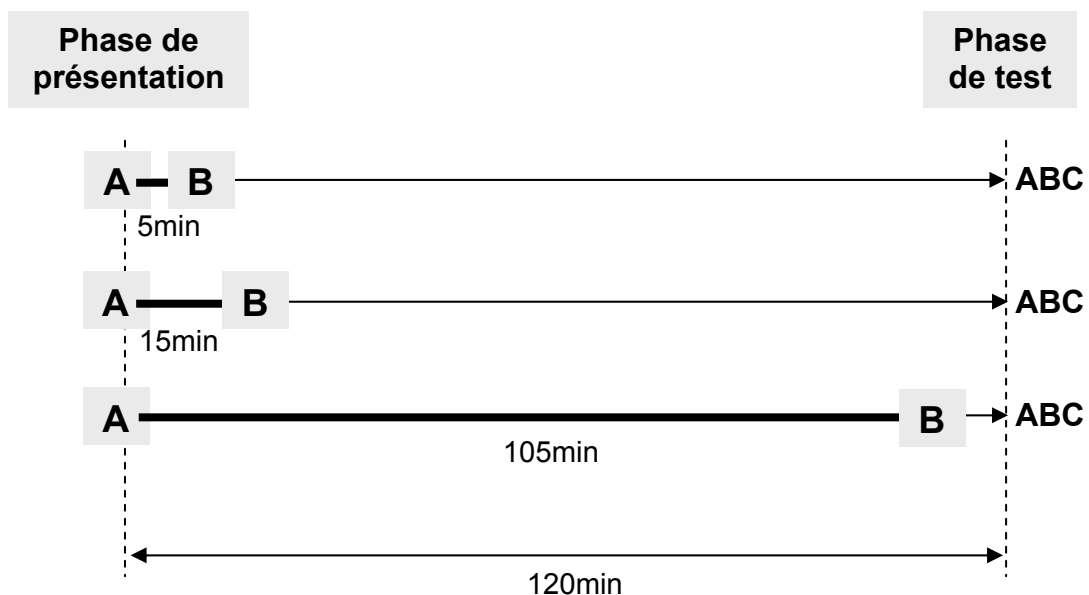


Figure 2: Schéma récapitulatif des différents protocoles de délai inter-item (DII) pour la présentation des 2 informations A et B.

Afin d'évaluer l'importance d'un renforcement associé à un item spatial, nous avons comparé les configurations suivantes A^+B^+ , A^+B^- et A^-B^+ où l'indice (+) signale la présence d'un renforcement alimentaire dans le bras présenté et l'indice (-) son absence. On notera que le type de renforcement associé à chaque item lors de la phase de présentation est le même lors de la phase de choix (Tableau 1).

Trois groupes indépendants de souris ($n = 10$) ont été constitués et soumis, lors de chaque essai, à un seul des trois protocoles de renforcement en fonction des trois DII. Un quatrième groupe contrôle ($n = 10$) a été soumis de façon aléatoire, aux protocoles A^+B^+ et A^+B^- lors de chaque essai afin de rendre imprévisible le renforcement associé à B.

Présentation des items et renforcements associés	Renforcements associés aux items lors de la phase test
A^+B^+	$A^+B^+C^-$
A^+B^-	$A^+B^-C^-$
A^-B^+	$A^-B^+C^-$

Tableau 1 : Schéma récapitulatif des différents protocoles de renforcements associés aux deux informations A et B.

Lors de chaque essai, différentes mesures sont effectuées définissant les variables dépendantes de l'expérience : (i) les latences d'entrée (en secondes) dans les bras A et B lors des phases de présentation, (ii) le pourcentage des différents types de réponses possibles (séquence du choix de bras) lors de la phase test et (iii) les latences d'entrée (en secondes) pour chacun des bras choisis lors de la phase test.

3.3. Configuration spatiale des paires d'items présentés

Outre le fait que la distance temporelle peut varier (les différents DII) entre la présentation des deux informations, la distance spatiale (angle) entre les deux items peut également être différente. En effet, la présentation de deux items A et B constitue une paire d'items pour laquelle, étant donné la configuration particulière du labyrinthe à cinq bras, on peut faire varier la distance spatiale, en termes d'angle (30°, 60°, 90° ou 120°), entre les bras A et B.

Le labyrinthe utilisé comprend cinq bras dont les bras 1 et 5 sont les bras extérieurs. La constitution des paires de bras permet d'obtenir des angles de 30° (8 configurations), 60° (6 configurations), 90° (4 configurations) et 120° (2 configurations). Pour chaque cas de figure, une paire possède une "image miroir" qui ne relève que de la présentation des items dans l'ordre inverse. Ceci a pour but de vérifier qu'il n'existe aucun biais inhérent à la configuration du labyrinthe et qu'aucun bras n'est choisi préférentiellement par les sujets lors de la phase de test (Tableau 2).

5 – 4	4 – 3	3 – 2	2 – 1	30°	1 – 2	2 – 3	3 – 4	4 – 5
	5 – 3	4 – 2	3 – 1	60°	1 – 3	2 – 4	3 – 5	
		5 – 2	4 – 1	90°	1 – 4	2 – 5		
			5 – 1	120°	1 – 5			

Tableau 2 : Paires ou "images miroir" et angles associés.

Ainsi, pour les trois groupes soumis à un seul protocole, chaque animal est confronté, pour chaque DII (3) à deux paires de bras (une paire et son image miroir) pour chacun des quatre angles possibles. Les sujets réalisent donc 24 essais au cours d'une épreuve.

Pour harmoniser le nombre de séances auquel sont soumis les différents groupes étudiés, le groupe soumis aux protocoles combinés (A+B+ / A+B-) n'a pas été confronté au DII de 15 min. Un total de 24 séances a donc été réalisé mais seulement 12 séances par protocole (A⁺B⁺ et A⁺B⁻). On ne dispose ainsi que de 6 observations par individu pour chaque DII. L'utilisation systématique des images miroir n'est donc dans ce cas pas possible et seul le paramètre « angle » a été respecté.

4. Analyses statistiques

Les données portant sur la fréquence relative (%) des différents types de réponses possibles sont analysées en fonction de différentes variables indépendantes que sont : les différents protocoles de renforcement (A⁺B⁺, A⁺B⁻ et A⁻B⁺ : facteur groupe, **GR** pour des groupes indépendants et **protocole** pour des groupes appariés), les 5 séquences de choix possibles (AB, BA, AC, BC ou C, facteur **SEQ**), les différents délais inter-item (5, 15 et 105 mn : facteur **DII**) ainsi que la distance spatiale (angle : 30°, 60°, 90° ou 120°) entre les bras A et B. Les analyses statistiques portant sur les latences d'entrée (secondes) observées en phase de présentation et de test utilisent 3 variables indépendantes : les facteurs **GR** et **DII** ainsi que le paramètre présentation (**PRE**) qui permet de distinguer la 1^{ère} présentation (bras A) de la seconde (bras B). Ces statistiques sont effectuées par une analyse de variance ANOVA après transformation arcsin√x des données. Cette analyse est complétée, quand cela est approprié, par des comparaisons post-hoc intergroupes en utilisant le test F de Scheffe.

En préambule, on notera que l'analyse statistique effectuée en fonction de la distance spatiale (angle) entre les items A et B ne révèle aucun effet significatif ($F < 1$) de cette variable sur les types de réponses effectuées, et ce quel que soit le protocole utilisé. L'aspect de discrimination spatiale dans le labyrinthe à 5 bras n'engendre aucune difficulté particulière pour les sujets. Il en est de même pour les analyses statistiques globales portant sur les latences de réponses en phase test. Les résultats ne montrent aucune différence significative entre les latences de la première et de la deuxième réponse quelle que soit l'expérience et indépendamment des cinq types de réponses possibles. Cette observation souligne la nature spontanée de la réponse, quel que soit le choix de bras effectué.

III. RESULTATS

1. Effet du délai inter-item et du renforcement sur les réponses émises

Les buts de cette expérience sont, 1) de comparer les patterns des réponses émises lors de la phase test par deux groupes de sujets indépendants (n = 10) soumis respectivement aux protocoles A⁺B⁺ et A⁺B⁻, 2) de déterminer s'il existe une évolution des pourcentages des réponses AB et BA pour le protocole A⁺B⁺ en fonction du DII et 3) de vérifier si les sujets du groupe A⁺B⁻ retiennent de manière équivalente la valence positive ou négative d'un renforcement associé à un item de nature spatiale.

Selon la théorie de la « force des traces mnésiques », pour le DII de 5 min, la différence entre les forces des traces A et B étant minimale au moment de la phase de rappel, le taux de réponses BA devrait être égal ou légèrement supérieur au taux de réponses AB. Par contre, avec un DII de 105 min, la force de trace de l'item B étant plus importante que celle de A lors de la phase test, il devrait y avoir une augmentation du taux de réponses BA qui deviendrait le pattern de réponse significativement prédominant. La présence du groupe A^+B^- dans cette expérience constitue un groupe contrôle pour déterminer si l'item spatial seul, sans renforcement (B^-), est aussi bien encodé que l'item B^+ et donc de savoir si cette trace constitue, néanmoins, une source d'interférence pour le choix de A.

Un total de 24 séances quotidiennes (un essai/jour) a été réalisé, on dispose ainsi de 8 observations par sujet pour chaque DII. Les résultats sont décrits dans la figure 3.

1.1. Analyse des fréquences relatives des différents types de réponses

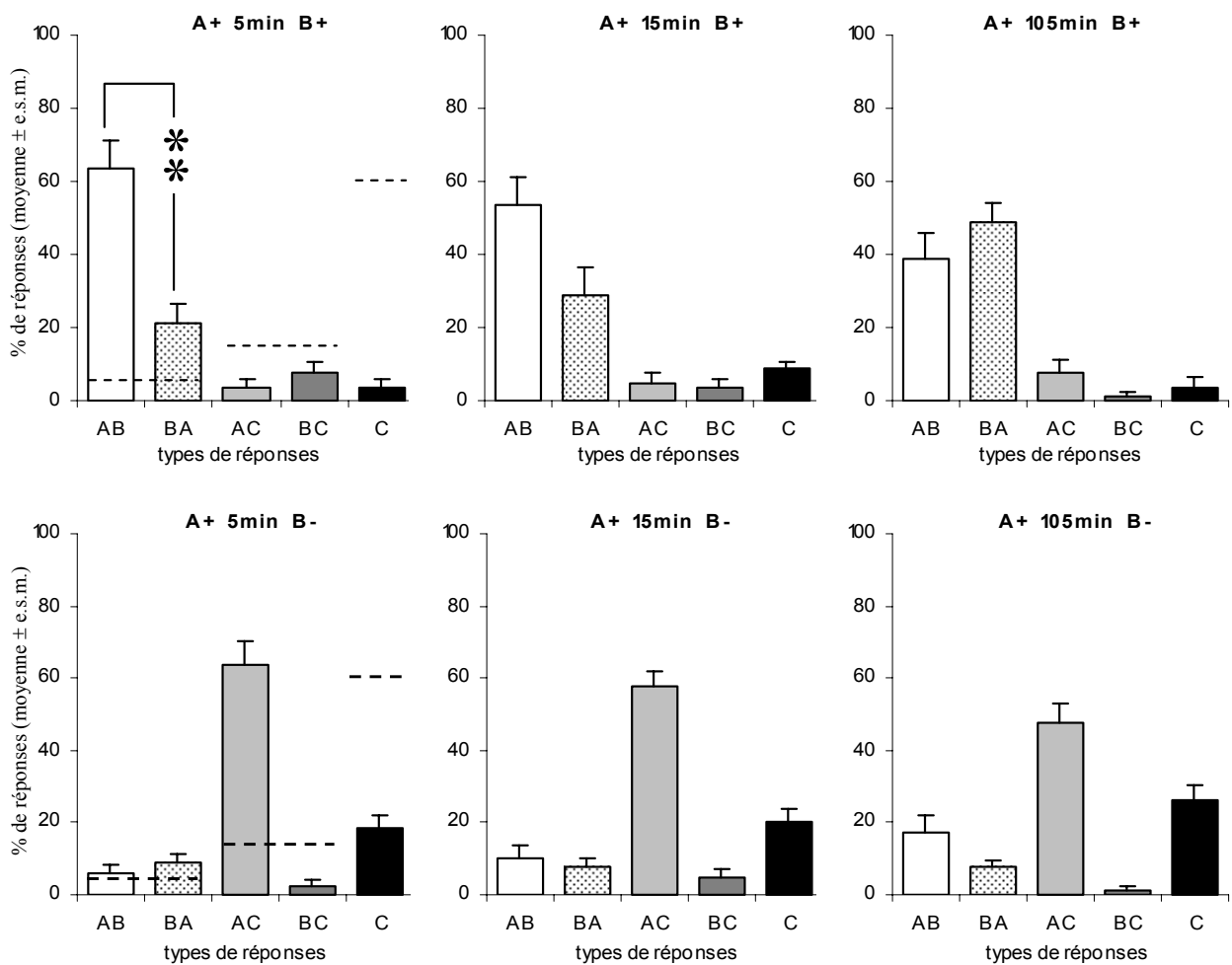


Figure 3 : Fréquences relatives des différents types de réponses émises lors de la phase test pour 2 groupes indépendants soumis respectivement au protocole A^+B^+ (haut) et A^+B^- (bas) en fonction des 3 délais inter-item (DII) (gauche : 5 min ; centre : 15 min ; droite : 105 min). Les lignes en pointillé représentent les probabilités respectives de chaque type de réponse.

L'analyse globale montre une différence significative dans les réponses émises lors de la phase test (effet **SEQ**, $F_{4,72} = 33,86$; $p < 0,001$), une interaction significative **GR** × **SEQ** ($F_{4,72} = 76,86$; $p < 0,001$) ainsi qu'une interaction **GR** × **DII** × **SEQ** ($F_{8,144} = 4,12$; $p < 0,001$). Une analyse globale

supplémentaire ne portant que sur les réponses de type C montre un fort effet **GR** ($F_{1,18} = 26,47$; $p < 0,001$), effet dû à un plus fort taux de réponses C effectuées par le groupe A^+B^- , et ce indépendamment du DII.

Pour le groupe soumis au protocole A^+B^+ , l'analyse globale révèle un effet **DII** ($F_{2,18} = 105,00$; $p < 0,001$), une différence importante dans les réponses émises lors de la phase test (effet **SEQ**, $F_{4,36} = 45,87$; $p < 0,001$) ainsi qu'une interaction significative **DII** \times **SEQ** ($F_{8,72} = 3,47$; $p = 0,002$). Lorsque le DII est de 5 min, les réponses AB ($63,75 \pm 7,56\%$) sont significativement supérieures ($t_9 = 3,55$; $p < 0,001$) aux réponses BA ($21,25 \pm 5,29\%$). La somme de ces réponses (85%) montre clairement que les sujets ont bien retenu les 2 items d'informations et continuent à appliquer spontanément la règle d'appariement retardé, préalablement apprise, malgré la présentation d'un deuxième item. Les réponses de type AC ($3,75 \pm 1,91\%$), BC ($7,50 \pm 3,33\%$) et C ($3,75 \pm 1,91\%$) sont très minoritaires.

On peut noter que lorsque le DII est de 15 min, la fréquence des réponses AB ($53,75 \pm 7,69\%$) diminue tandis que les réponses de type BA augmente ($28,75 \pm 7,92\%$) de telle sorte que la différence entre les 2 types de réponses n'est plus significative ($t_9 = 1,65$; $p = 0,13$). Les autres types de réponses restent mineurs (AC : $5,00 \pm 2,76\%$; BC : $3,75 \pm 1,91\%$; C : $8,75 \pm 1,91\%$).

Ce changement dans le pattern des réponses AB et BA est encore accentué lorsque le DII est de 105 min où l'on observe une prépondérance des réponses BA ($48,75 \pm 5,09\%$) par rapport aux réponses AB ($38,75 \pm 7,32\%$).

Pour le groupe soumis au protocole A^+B^- , l'analyse globale montre un effet significatif **DII** ($F_{2,18} = 93,51$; $p < 0,001$) et un effet **SEQ** ($F_{4,36} = 70,22$; $p < 0,001$). Lorsque le DII est de 5 min, le taux de réponses de type C est de $18,75 \pm 3,36\%$ tandis que les fréquences relatives des réponses observées, lors de la phase test, AB ($6,25 \pm 2,08\%$), BA ($8,75 \pm 2,67\%$) et BC ($2,50 \pm 1,67\%$) sont très faibles en comparaison du pattern de réponses majeur observé AC ($63,75 \pm 6,31\%$). Les sujets évitent donc de choisir le bras B qui n'était pas renforcé pendant la phase de présentation.

Ce même profil de réponse est retrouvé lorsque le DII est de 15 min ou de 105 min en dépit d'une augmentation légère des réponses de type AB/BA (25%) et de C ($26,25 \pm 4,35\%$) au dépend des réponses de type AC ($47,50 \pm 5,20\%$).

1.2. Analyse des latences en phase de présentation

Il est intéressant d'analyser les latences en phase de présentation car si chaque groupe est soumis à un protocole de renforcement invariant² en phase de présentation au cours des 24 séances journalières, on peut se poser la question de savoir si les sujets expérimentaux appréhendent ou non de façon différentielle la visite d'un bras renforcé et d'un bras non renforcé ? L'évolution des latences en phase de présentation (temps en secondes pris pour entrer dans chacun des bras A et B) est décrite dans la figure 4.

² A savoir deux présentations toujours renforcées pour le groupe A^+B^+ alors que la deuxième présentation pour le groupe A^+B^- ne l'est jamais.

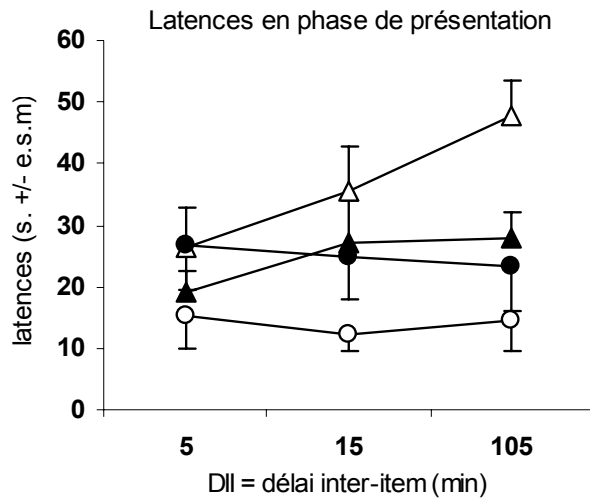


Figure 4 : Evolution des latences en phase de présentation en fonction du délai inter-item. Latences de présentation du bras A (●) et du bras B (▲) pour le groupe A^+B^+ et latences de présentation du bras A (○) et du bras B (△) pour le groupe A^+B^- .

Une ANOVA globale révèle un fort effet **PRE** ($F_{1,18} = 16,19$; $p < 0,001$), une interaction significative **GR × PRE** ($F_{1,18} = 17,34$; $p < 0,001$) ainsi qu'une interaction **PRE × DII** ($F_{2,36} = 6,19$; $p = 0,005$). Cette dernière interaction observée est principalement due au groupe A^+B^- pour lequel on observe un effet significatif **PRE** ($F_{1,9} = 29,07$; $p = 0,0004$), un effet significatif **DII** ($F_{2,18} = 3,85$; $p = 0,04$) ainsi qu'une interaction **PRE × DII** ($F_{2,18} = 6,14$; $p < 0,01$). Pour le DII de 105 min, si tous les sujets sont habitués à être soumis à une phase de test 2 heures après le début d'un essai, il est sans doute plus contraignant pour l'animal de visiter un bras (-), ne présentant aucun aspect attractif, quand il sait que le choix est proche.

2. Utilisation aléatoire des protocoles A^+B^+ / A^+B^-

Les résultats de l'expérience précédente révèlent des latences significativement différentes en phase de présentation des bras A et B pour les sujets du groupe A^+B^- . Cette appréhension différentielle des deux items, résultant du non renforcement systématique du bras B, peut-elle expliquer en partie le plus grand nombre de choix de type C (erreurs) observée pour le groupe A^+B^- ?

Afin de rendre imprédictible le renforcement (+ ou -) associé à l'item B, nous avons utilisé un groupe de souris contrôle ($n = 10$) soumis aléatoirement, lors de chaque essai, aux deux protocoles A^+B^+ ou A^+B^- précédemment décrits.

2.1. Analyse des fréquences relatives des différents types de réponses

Pour harmoniser le nombre de séances auquel sont soumis les différents groupes étudiés, le groupe contrôle n'a pas été soumis au DII de 15 min. Un total de 24 séances a donc été réalisé, comme dans la première étude, mais 12 séances ont été réalisées pour chacun des 2 DII utilisés (5 et 105 min). Les résultats sont résumés dans la figure 5. Une ANOVA globale montre un effet **SEQ** ($F_{4,36} = 24,64$; $p < 0,001$), une interaction significative **protocole × SEQ** ($F_{4,36} = 70,93$; $p < 0,001$) et **DII × SEQ** ($F_{4,36} = 7,35$; $p < 0,001$) ainsi qu'une interaction **protocole × DII × SEQ** ($F_{4,36} = 3,38$; $p = 0,019$).

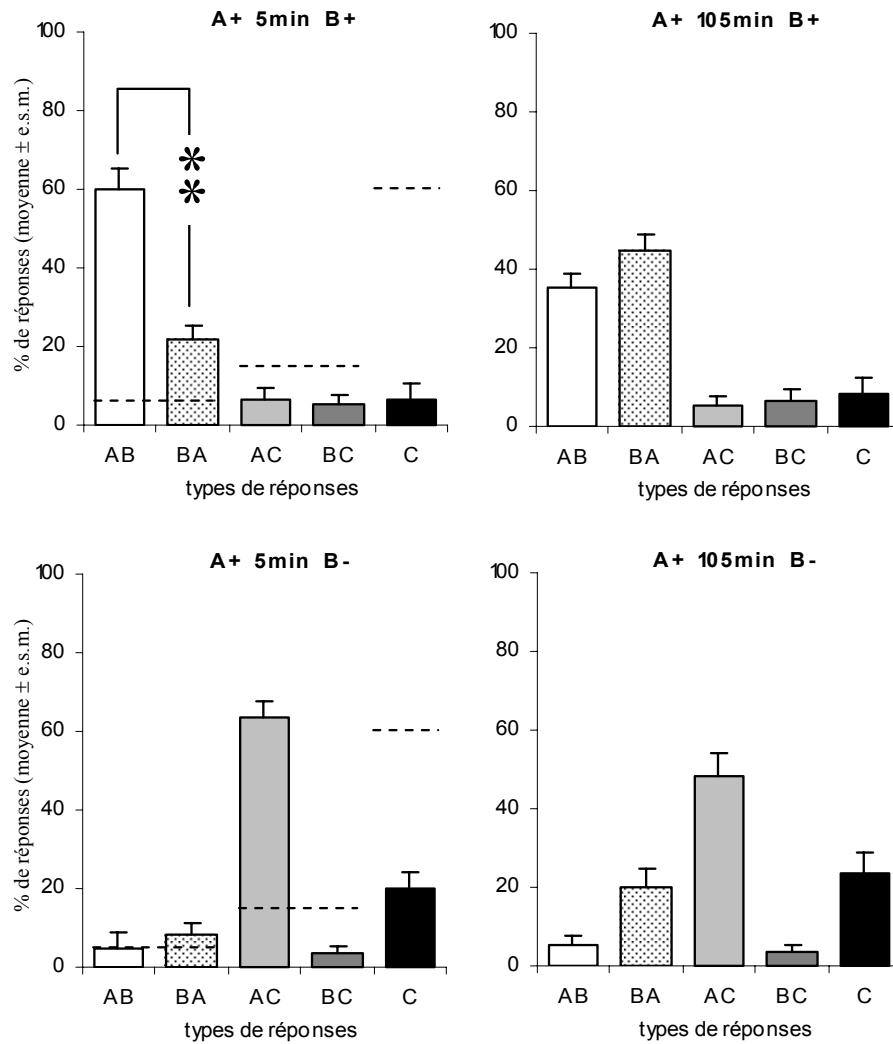


Figure 5 : Fréquences relatives des différents types de réponses émises lors de la phase test pour le groupe contrôle soumis soit au protocole A^+B^+ (haut), soit au protocole A^+B^- (bas) en fonction des deux délais inter-itém (DII) (gauche : 5 min ; droite : 105 min). Les lignes en pointillé représentent les probabilités respectives de chaque type de réponse.

Lorsque le groupe contrôle est soumis au protocole A^+B^+ , une ANOVA révèle un effet **SEQ** significatif ($F_{4,36} = 39,79$; $p < 0,001$) ainsi qu'une interaction significative **DII** \times **SEQ** ($F_{4,36} = 12,80$; $p < 0,001$). Comme dans l'expérience précédente, quand le DII est de 5 min, les réponses AB ($60,00 \pm 5,09\%$) sont significativement supérieures ($t_9 = 5,13$; $p < 0,001$) aux réponses BA ($21,67 \pm 3,55\%$). Les réponses de type AC ($6,68 \pm 2,73\%$), BC ($5,01 \pm 2,55\%$) et C ($6,67 \pm 3,68\%$) sont minoritaires.

Quand le DII est de 105 min, nous observons, comme dans l'expérience précédente, la même inversion des réponses lors de la phase de test puisqu'il existe une prépondérance des réponses BA ($44,99 \pm 3,56\%$) par rapport aux réponses AB ($35,11 \pm 3,88\%$).

Lorsque le groupe contrôle est soumis au protocole A^+B^- , l'analyse globale ne montre qu'une différence significative dans les types de réponses ($F_{4,36} = 56,93$; $p < 0,001$). Quand le DII est de 5 min, les fréquences relatives des réponses observées lors de la phase test, AB ($5,00 \pm 3,56\%$), BA ($8,35 \pm 2,78\%$) et BC ($3,34 \pm 2,22\%$) sont très faibles en comparaison du pattern de réponses majeur observé AC ($63,38\% \pm 4,11$). Cette observation montre clairement que les sujets du groupe contrôle évitent également de choisir le bras B qui n'était pas renforcé pendant la phase de présentation.

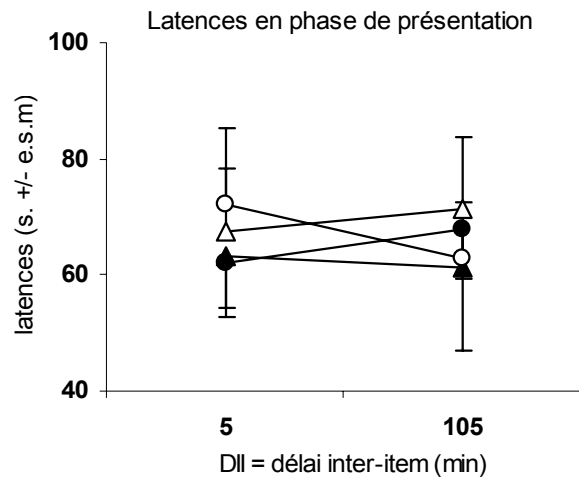
Le même profil de réponse est retrouvé lorsque le DII est de 105 min en dépit d'une légère tendance à l'augmentation des réponses de type AB/BA (25%) et de C ($23,34 \pm 5,66\%$) au dépend des réponses de type AC ($48,36 \pm 5,83\%$).

Globalement, l'ensemble de ces données obtenues sur le pattern des réponses émises par le groupe contrôle confirme les résultats obtenus avec des groupes indépendants dans l'expérience précédente.

2.2. Analyse des latences en phase de présentation

Contrairement aux résultats de l'expérience précédente, l'analyse statistique globale des latences en phase de présentation du groupe contrôle ne révèle aucun effet significatif ($F < 1$) entre les présentations des bras A et B (Figure 6) confirmant ainsi l'hypothèse que l'appréhension différentielle du bras B par rapport au bras A dans l'expérience précédente était dû au non renforcement systématique et donc prévisible du bras B.

Figure 6 : Evolution des latences en phase de présentation en fonction du délai inter-item. Latences de présentation du bras A (●) et du bras B (▲) lors du protocole A^+B^+ et latences de présentation du bras A (○) et du bras B (△) lors du protocole A^+B^- .



3. Non-renforcement du premier bras présenté (A^-B^+)

Le troisième type de protocole de renforcement utilisé (A^-B^+) vise à explorer un effet différentiel dû au non-renforcement du premier item présenté. En d'autres termes, cette expérience cherche à répondre à la question de l'existence d'un encodage préférentiel (semblable à un effet de primauté) du bras présenté en premier indépendamment de sa valeur renforçante. En outre, nous avons voulu comparer cette configuration avec le protocole "inverse" A^+B^- utilisé lors de l'expérience 1. Dans cette expérience, les animaux sont soumis à 24 séances journalières (un essai/jour) sur les trois DII (5, 15 et 105 min) utilisés dans la première expérience. Les résultats sont représentés dans la figure 7.

3.1. Analyse des fréquences relatives des différents types de réponses

L'analyse globale montre un effet SEQ significatif ($F_{4,36} = 70,95$; $p < 0,001$) mais pas d'effet significatif du DII, ni de l'interaction types de SEQ \times DII.

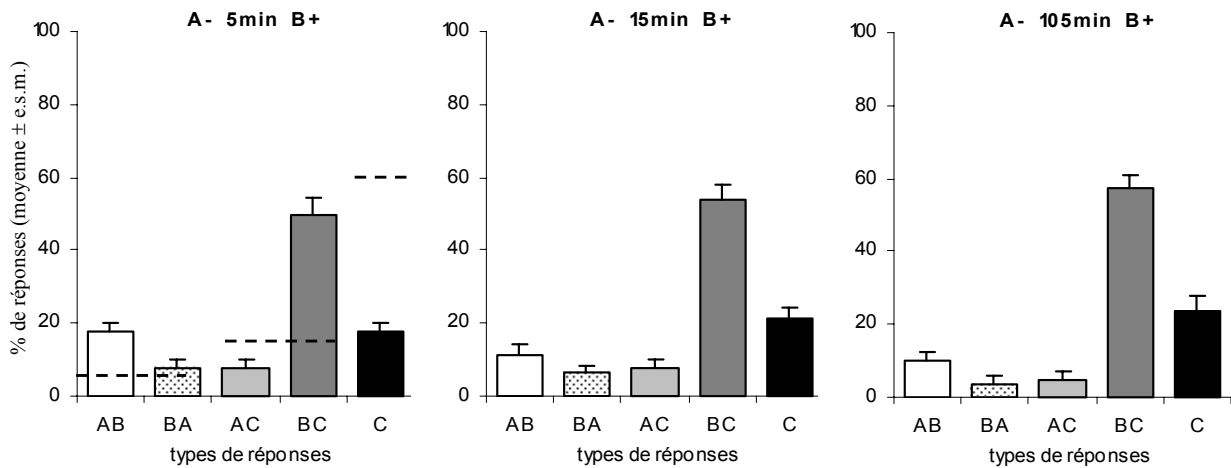


Figure 7 : Fréquences relatives des différents types de réponses émises lors de la phase test pour le groupe soumis au protocole A^-B^+ en fonction des 3 délais inter-item (DII) (gauche : 5min ; centre : 15min ; droite : 105min). Les lignes en pointillé représentent les probabilités respectives de chaque type de réponse.

Lorsque le DII est de 5 min, les fréquences relatives des réponses observées lors de la phase test, AB ($17,50 \pm 2,76\%$), BA ($7,50 \pm 2,76\%$) et AC ($7,50 \pm 2,76\%$) sont très faibles en comparaison du pattern de réponses majeur observé BC ($50,00 \pm 4,17\%$). Cette observation montre clairement que les sujets évitent de choisir le bras A qui n'était pas renforcé pendant la phase de présentation.

Ce même pattern de réponses est retrouvé lorsque le DII est de 15 min ou de 105 min avec cependant une diminution significative ($F_{1,9} = 3.69$; $p < 0,05$) des réponses de type AB/BA ($13,75\%$) associée à une légère augmentation de C ($23,75 \pm 3,93\%$) et des réponses de type BC ($57,50 \pm 3,33\%$).

Une analyse comparative entre les protocoles de renforcement A^+B^- et A^-B^+ ne révèle aucune différence significative quant au taux de réponses de type C en fonction des différents DII. Si l'on considère qu'une réponse de type C constitue une erreur, ces données montrent que les difficultés relatives induites par les deux protocoles de renforcement sont similaires.

3.2. Analyse des latences en phase de présentation.

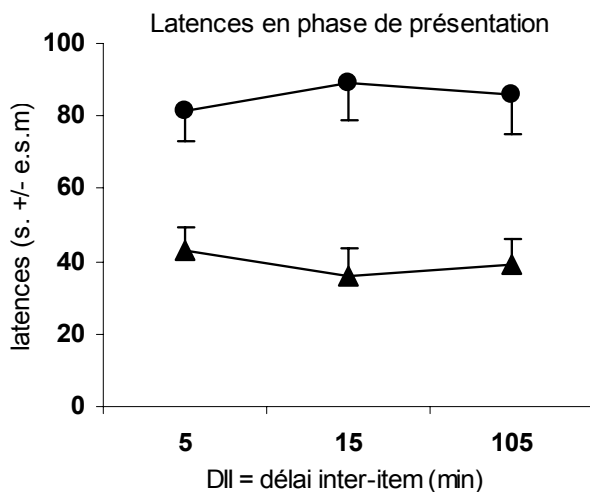


Figure 8 : Evolution des latences en phase de présentation en fonction du délai inter-item. Latences de présentation du bras A (●) et du bras B (▲) pour le groupe A^+B^- .

L'évolution des latences en phase de présentation est décrite dans la figure 8. L'analyse globale révèle un fort effet **PRE** ($F_{1,9} = 29,29$; $p = 0,0004$) mais pas d'interaction significative **PRE** × **DII**. Ce résultat montre que les sujets appréhendent de façon différentielle le bras B du bras A, dû au non-renforcement systématique de ce dernier. Une observation similaire avait été rapportée dans l'expérience 1 pour le groupe soumis au protocole A^+B^- .

IV. DISCUSSION

A l'aide de nouveaux protocoles expérimentaux inspirés des études classiques d'interférence, l'objectif principal de cette étude était de confronter les théories de la « force des traces mnésiques » (Roberts et Grant, 1974, 1976) et de la « discrimination temporelle » (D'Amato, 1973) au sein du labyrinthe à 5 bras. L'avantage majeur que nous octroyons ce dispositif expérimental est de pouvoir tester la rétention ou la reconnaissance de deux informations parmi cinq items, les trois autres informations pouvant être considérées comme des items neutres. Ce facteur est important car, contrairement aux protocoles classiques d'appariement retardé, où un seul choix est possible lors de la phase test, le présent protocole nous permet d'interroger sur le statut concomitant en mémoire de travail de deux items cibles par rapport aux trois items neutres avec un faible niveau de hasard pour la détection de ces deux items. Il sous-tend en plus des capacités mnésiques spontanées, l'animal n'est soumis à aucune contrainte liée à l'épreuve pour obtenir une récompense.

Une analyse générale des résultats obtenus démontrent que les souris retiennent parfaitement deux items d'informations spatiales que ce soit, 1) dans le cadre d'un protocole A^+B^+ au cours duquel les animaux réalisent une moyenne de plus de 80% de réponses de type AB ou BA, 2) dans le cadre des protocoles A^+B^- et A^-B^+ où l'on observe un choix massif du seul bras renforcé et un évitement significatif du bras (-) présenté, reflétant à la fois un encodage spatial de l'item mais aussi une bonne mémoire pour le type de renforcement qui lui est associé. Mais ce sont surtout les patterns des réponses au cours des différents DII qui sont source de réflexion.

Les principaux résultats obtenus avec le protocole A^+B^+ révèlent plusieurs phénomènes intéressants. Tout d'abord, dans le cas où les deux items A et B sont présentés proches temporellement (DII = 5 min) et où la phase test se déroule 115 min plus tard, on observe qu'à 60%, les sujets restituent l'ordre sériel de la présentation des deux items, A puis B. Cette observation est incompatible avec la prédiction faite par la théorie de la force des traces qui prédit une fréquence relative des réponses de type BA égale, voire légèrement supérieure à celle des réponses de type AB. Par contre, on peut considérer que cette observation est explicable dans les termes de la théorie de discrimination temporelle si l'on infère aux animaux la capacité d'effectuer un jugement de primauté suivant un encodage privilégié du premier bras présenté.

Quand les deux items A et B sont présentés éloignés temporellement l'un de l'autre (DII = 105 min), on observe que la fréquence relative des réponses de type BA est supérieure à celle observée lors du DII de 5 min. Cette différence pourrait trouver une explication de par une force de la trace de B plus grande lors de la phase de rappel au DII de 105 min par rapport à celle au DII de 5 min (la durée de rétention de B lors de l'utilisation du DII de 5 min est de 115 min alors qu'elle est de 15 min pour le DII de 105 min). Cependant, au DII de 105 min, le taux de réponses de type BA est égal au taux de réponses AB. La théorie de la force des traces ne peut pas à elle seule expliquer ce résultat car la différence entre la force des traces des 2 items avec un DII = 105 min devrait être, dans le cadre d'un IR de 2h, maximale

et la fréquence relative des réponses BA significativement supérieure à celle des réponses AB. Dans le cadre de la théorie de discrimination temporelle, Hogan et al. (1981) suggèrent que l'augmentation du DII rend la possibilité de se référer à un ordre sériel beaucoup plus problématique. Ainsi, les animaux ne pourraient effectuer de jugement de récence ou de primauté, expliquant les résultats obtenus. Cependant, selon la même étude, l'augmentation du DII facilite la discrimination temporelle. Ainsi, les résultats obtenus³ avec le protocole A^+B^+ sont difficilement interprétables selon l'une ou l'autre des théories mais ils pourraient trouver un éclaircissement si l'on conçoit que les deux théories sont ici applicables.

En effet, à l'issue de cette expérience, on peut envisager d'autres perspectives relevant de l'application conjointe de ces deux théories. La théorie de force des traces mnésiques relève de la différence entre la force des traces des deux items respectifs. Il s'agit là d'un phénomène évolutif au cours de l'IR puisque suivant le DII utilisé, cette différence entre la force des traces peut être minimale (DII de 5 min) ou importante (DII de 105 min). Si l'on infère à l'animal la capacité, tout au long de l'IR de 2h, de connaître l'ordre sériel sans pour autant avoir à effectuer un quelconque jugement de récence ou de primauté, les différents patterns de réponses observés seraient fonction de l'importance de la différence de force des traces. Avec un DII de 5 min, la connaissance et l'utilisation de l'ordre sériel (dans le sens AB dans ce cas) est prépondérante par rapport aux phénomènes ou processus issus d'une différence de force des traces (force de la trace A proche de celle de B). En revanche, pour un DII de 105 min, les processus cognitifs sous-jacents seraient antagonistes et d'importance relativement équivalente (ordre sériel AB mais force de trace de $B >$ à celle de A), engendrant un taux similaire de réponses AB ou BA. Une des conclusions majeures de cette étude pourraient être que la variation de la différence de force des traces au cours de l'IR est responsable de la modification des patterns de réponses observés au cours de l'expérience et que l'encodage de l'ordre sériel est fortement associé à l'encodage de l'item A (jugement de primauté).

Cette conclusion peut être appuyée par certains résultats obtenus lors de l'utilisation des protocoles A^+B^- et A^-B^+ . Dans le protocole A^+B^- , on observe une diminution légère des taux de réponses de type AC associés à une augmentation de l'ensemble des réponses de type AB et BA en fonction de l'augmentation du DII. Cet effet est sans doute dû à une plus grande force de la trace B, qui en dépit du fait que le bras ne soit pas renforcé, constitue une source d'interférences, de par sa présentation récente (dans le sens de la théorie de la « force des traces mnésiques »). Lors de l'utilisation du protocole A^-B^+ , un phénomène semblable est observé. Le taux de réponse de type BC augmente en fonction du DII tandis que l'ensemble des réponses de type AB et BA diminue significativement. L'interprétation de ce dernier phénomène semble souligner l'importance du premier item présenté A pour l'encodage de l'ordre sériel (dans le sens de la théorie de discrimination temporelle) mais n'est pas facilement interprétable par la théorie de force des traces qui aurait prédit une augmentation avec le DII des réponses comportant le choix de B.

³ On notera que l'observation de ces mêmes résultats dans l'expérience utilisant de manière aléatoire les protocoles A^+B^+ / A^+B^- montre que ces résultats ne semblent pas constituer un artéfact de procédure, mais une réelle expression spontanée des informations contenues en mémoire de travail.

V. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Nos résultats montrent clairement qu'il existe bien des phénomènes de compétition, non pas dans le stockage concomitant en mémoire de travail de deux items d'information, mais dans les processus cognitifs sous-tendant le rappel de telles informations. L'observation la plus surprenante est le fait que les sujets restituent de façon fortement significative l'ordre sériel de la présentation des items A⁺B⁺ lors de la phase de choix spontané quand le DII est court (5 min). La stratégie expérimentale proposée par Reynolds et Medin (1979) pour confronter les théories de la « force des traces mnésiques » et de la « discrimination temporelle », même avec les améliorations que nous avons apportées, ne permet pas de trancher entre ces deux théories. Nos résultats suggèrent plutôt que les processus de rappel relevant de ces deux alternatives coexistent lors des épreuves de mémoire de travail.

Etant donné les résultats obtenus, il est possible d'envisager d'autres expériences futures pour poursuivre cette problématique. Tout d'abord, l'utilisation d'un IR de 4 heures peut se révéler intéressante pour vérifier notre hypothèse selon laquelle les processus liés à la force des traces et à la connaissance de l'ordre sériel ont lieu de manière concomitante lors de la gestion temporaire d'informations multiples en mémoire de travail. Nous avons précédemment montré que des souris pouvaient, au sein du labyrinthe à 5 bras, retenir une information en mémoire de travail avec des performances supérieures au critère de 80% de RC pendant 4h (Durkin et al., 2000a). L'emploi d'un tel IR peut permettre d'accroître les différences en termes de force des traces de telle sorte que les processus de rappel dépendant de la force des traces mnésiques soient prépondérants par rapport à ceux liés à la discrimination temporelle. Ainsi, pourrait-on obtenir avec un DII plus important, de l'ordre de 235 min entre la présentation du premier item A et du second item B, un taux de réponses BA lors de la phase test significativement supérieur au taux de réponse AB.

Nous avons également observé que la rétention d'une seule information en mémoire de travail décroît significativement entre 4 et 8h (*Expérience 1* ; Durkin et al., 2000a). S'il existe un lien temporel entre deux items, on peut se demander si la présentation d'un deuxième item présenté loin temporellement du premier item aiderait à la récupération de ce dernier qui, au moment du test, ne serait rappelé que partiellement ? Si cela était le cas, les processus inhérents à de tels phénomènes supporteraient la théorie de "*study phase retrieval*" de Tzeng et Cotton (1980). Ce modèle décrit les principes neuropsychologiques par lesquels s'effectue une relation d'ordre. Par exemple, lors du codage d'un item B, le sujet rappellerait un item A précédemment présenté et encoderait ensemble les deux items. A étant l'item rappelé au moment où B est codé, il s'établirait une relation d'ordre entre ces deux événements. Par ailleurs, ce modèle peut rendre compte d'un effet de primauté relativement important. Ainsi, dans une première expérience, il serait important d'évaluer la probabilité de rappel d'un item seul A après un IR de 6 heures. Si l'on fait l'hypothèse d'un rappel partiel (% de RC \approx 50) de l'item informatif A, une deuxième expérience utilisant le même IR mais où l'on présente une seconde information B proche temporellement de la phase de test (en exemple 5 min avant la phase de test) devrait nous permettre de déterminer si l'encodage d'une information affecte le stockage d'une autre

information préalablement acquise. Dans le cadre de l'utilisation d'un protocole de type A^+B^+ , si le % de réponses comportant l'item A (somme des réponses AB, BA, AC) est significativement supérieur à la probabilité de rappel de l'item seul avec un IR de 6 heures (de l'ordre de 50%), il serait possible de conclure que l'encodage de toute nouvelle information en mémoire de travail influe sur le stockage d'une information préalablement acquise en réactivant (et en augmentant la force) la trace mnésique de cette dernière, et ce en accord avec la théorie de Tzeng et Cotton. En revanche, si le % de réponses comportant l'item A demeure aux alentours de 50%, on pourrait considérer que l'encodage d'informations multiples en mémoire de travail s'effectue de manière indépendante.

Les théories actuelles proposent que le traitement de l'ordre sériel dans la fonction mnésique soit effectué par le cortex préfrontal tandis que la reconnaissance différée simple serait une fonction dépendante de l'hippocampe (Lee et Kesner, 2003). Cette implication du cortex préfrontal a souvent été mise en évidence lors d'épreuves où un jugement d'ordre devait être effectué (Kesner et al, 1984 ; Milner et al, 1991 ; Zorrilla et al, 1996). Les patients ayant des lésions frontales éprouvent des difficultés à rappeler l'ordre, il en est de même chez le rat ayant subi une lésion frontale dans des épreuves de jugement d'ordre. Dans nos expériences, lorsque la différence entre la force des traces est faible (DII = 5 min), les souris répondent suivant un ordre AB (effet de primauté). Aucune « consigne » n'est donnée à l'animal pour émettre une telle réponse, le choix de l'ordre BA étant également renforcé. L'animal utilise spontanément, peut être de manière automatique, la séquence dans laquelle les items ont été présentés.

Il serait intéressant, au moyen d'une étude d'imagerie fonctionnelle (Fos, 2-DG, Zif268), de déterminer l'implication de ces deux structures dans une telle épreuve (rappel non dirigé) mais également dans une épreuve basée sur un protocole similaire (à développer) où le rappel de l'ordre sériel est explicitement requis (par exemple, obtention d'un renforcement alimentaire uniquement pour des réponses de type AB). Cette expérience pourrait être complétée par l'étude de l'effet de l'inactivation transitoire des régions frontales chez la souris C57BL/6 lors de telles épreuves et leurs conséquences sur la restitution de l'ordre sériel.

On peut également envisager des expériences pharmacologiques utilisant des injections, soit systémiques, soit intracérébrales, d'agonistes ou d'antagonistes cholinergiques après la présentation de l'item A et avant la présentation de l'item B dans le but de déterminer si ces traitements modulent la séquence des réponses obtenues lors de la phase de choix. Compte tenu de l'implication fonctionnelle du cortex préfrontal dans le traitement de l'ordre sériel et de l'hippocampe dans la reconnaissance différée des informations, on peut émettre l'hypothèse que des manipulations pharmacologiques de la voie cholinergique nBM-corticale moduleraient surtout l'effet de l'ordre sériel tandis que des manipulations pharmacologiques de la voie septo-hippocampique affecteraient plutôt le taux de reconnaissance des items cibles. Il serait également intéressant de répéter ces expériences sur des souris âgées présentant une hypersensibilité aux interférences dans ce type d'épreuve.

Expérience 3

Implication fonctionnelle différentielle des récepteurs cholinergiques centraux muscariniques et nicotiniques dans la mémoire de travail spatiale chez la souris

Article 2 : Maviel T., Durkin T.P. (2003). Role of central cholinergic receptor sub-types in spatial working memory: a five-arm maze task in mice provides evidence for a functional role of nicotinic receptors in mediating trace access processes. *Neuroscience*. 120(4): 1049-59.

I. CADRE THEORIQUE

L'injection d'antagonistes cholinergiques muscariniques ou nicotiniques induit des perturbations lors de la réalisation d'épreuves mnésiques (Viscardi et Heise, 1986 ; Elrod et Buccafusco, 1988 ; Ohno et al., 1993 ; Moran, 1993 ; Andrews et al., 1994 ; Granon et al., 1995). De l'ensemble de ces travaux est issu le concept que les récepteurs ionotropiques nicotiniques, rapidement activables mais également rapidement désensibilisés, seraient plus impliqués dans la modulation des processus attentionnels tandis que les récepteurs métabotropiques muscariniques, dont l'activation est plus lente mais de plus longue durée que celles des récepteurs nicotiniques, seraient plus adaptés pour assurer le maintien des traces mnésiques durant la phase de rétention (pour revue, Jones et al., 1999). Ce concept d'une implication fonctionnelle différentielle des différents sous-types de récepteurs cholinergiques provient en outre d'études démontrant que les effets perturbateurs des antagonistes muscariniques et nicotiniques dans une épreuve de mémoire de travail spatiale sont au moins additifs (Levin et al., 1989, 1990, 1991, 1997 ; Cozzolino et al., 1994). Ces données suggèrent que le blocage des récepteurs muscariniques ou nicotiniques pourrait affecter des mécanismes neuronaux distincts impliqués dans la gestion d'une information en mémoire de travail.

II. PRINCIPAUX RESULTATS

1. Implication fonctionnelle différentielle des récepteurs cholinergiques muscariniques et nicotiniques centraux dans la mémoire de travail spatiale

Dans le but de tester l'hypothèse d'un rôle fonctionnel différentiel des récepteurs cholinergiques centraux muscariniques et nicotiniques au cours des processus impliqués dans la gestion des informations en mémoire de travail spatiale, nous avons soumis en premier lieu des souris C57BL/6 à une épreuve de mémoire de travail pour laquelle l'information cible varie d'un essai à l'autre. Cette épreuve consiste en l'apprentissage d'une discrimination visuo-spatiale selon un protocole d'appariement retardé dans le labyrinthe à cinq bras. A l'issue de l'acquisition initiale, les souris sont capables de retenir en mémoire une information visuo-spatiale durant un IR de 4 heures et de rappeler celle-ci lors d'une phase test (% de réponses correctes $\geq 80\%$; Durkin et al., 2000a). Nous avons ensuite effectué une « dissection pharmacologique » de l'effet de l'injection systémique d'un antagoniste cholinergique muscarinique (la scopolamine) ou nicotinique (la mécamylamine) à différents moments permettant d'affecter de manière prépondérante chacune des différentes phases du traitement d'une information (encodage, rétention, rappel). Lors de chaque essai journalier avec un IR de 4 heures, les drogues sont injectées à quatre temps différents : 15 min avant la phase de présentation (permettant d'affecter les phases d'encodage et de rétention, condition a) ; 30 sec et 15 min après la phase de présentation (perturbation plus ou moins précoce de la phase de rétention, conditions b et c) et 15 min avant la phase de test (condition d) où la phase de rappel est ciblée majoritairement. Les doses de scopolamine (0,8 mg/kg i.p.) et de mécamylamine (8,0 mg/kg i.p.) utilisées lors de cette étude ont été choisies sur la base d'études

comportementales antérieures (amplitude des effets et de leur durée) chez des souris C57BL/6 jeunes (Toumane et Durkin, 1993 ; Leblond et al., 2002). A ces doses, les antagonistes cholinergiques utilisés produisent environ 75% de leur effet biologique maximal et ce sur une période de 1 à 2h après leur injection (Durkin et al., 1992 ; Bymaster et al., 1993 ; Leblond et al., 2002).

Que la scopolamine soit injectée avant (condition a) ou après l'encodage de l'information (conditions b et c), ainsi qu'avant la phase de rappel (condition d), on observe un % de RC lors de la phase test au niveau du hasard de 20%. L'effet « amnésiant » de la scopolamine injectée seule sur la performance en rétention est donc indépendant du moment de l'injection. En revanche, la mécamylamine, antagoniste non-spécifique des différents sous-types de récepteurs canaux nicotiques, a un effet perturbateur d'autant plus important que l'injection est réalisée proche de la phase de rappel (lors de l'utilisation d'un IR de 4 heures). Si l'antagoniste nicotinique, injecté 15 min avant la présentation d'une information, ne perturbe pas la performance en rétention, les performances mnésiques sont d'autant plus proches du hasard de 20% que l'injection systémique est réalisée peu de temps avant la phase test (injection 15 minutes avant la phase test ; % de RC = $32,3 \pm 7,3\%$). Nos données suggèrent que l'effet perturbateur croissant du blocage nicotinique central en fonction du moment de l'injection ne peut s'expliquer que par une perturbation des processus engagés lors de la phase de rappel alors que l'effet « amnésiant » de la scopolamine serait principalement la conséquence de la perturbation des mécanismes impliqués dans le maintien temporaire des traces mnésiques en mémoire.

2. Nature de l'amnésie induite par la scopolamine

Il a été longtemps considéré que les déficits cognitifs, notamment l'amnésie, induits par l'injection de scopolamine serait un bon modèle pharmacologique des déficits observés lors de la maladie d'Alzheimer (Flood et Cherkin, 1986). Cependant, compte tenu de la baisse significative du nombre de récepteurs nicotiques centraux observée dans cette pathologie (pour revue, Newhouse et al., 1997 ; Perry et al., 2000), il a été proposé que l'administration combinée d'un antagoniste muscarinique et d'un antagoniste nicotinique, afin d'induire un blocage complet de la neurotransmission cholinergique centrale, constituerait un meilleur modèle pharmacologique des déficits cognitifs observés dans cette pathologie que l'injection d'un seul antagoniste (Levin et al., 1989, 1990). Nous avons ainsi réalisé l'injection combinée de scopolamine et de mécamylamine aux mêmes doses et aux mêmes temps que décrit précédemment. L'injection combinée de ces deux antagonistes n'a un effet délétère significatif sur la performance en rétention que lorsqu'elle est réalisée avant la phase de test (c'est à dire 15 min avant le rappel de l'information). Dans les trois autres conditions, la mécamylamine atténue significativement les effets amnésiants de la scopolamine (tout en augmentant de manière importante les latences de réponse lors de la phase de rappel) puisque l'on observe des performances non significativement différentes de celles obtenues après injection systémique de solution saline. Compte tenu de la libération massive d'acétylcholine induite au niveau cérébral par l'injection systémique de scopolamine via le blocage des récepteurs muscariniques présynaptiques de type M2 (Durkin et al., 1992 ; Vannuchi et Pepeu, 1995),

nos données suggèrent que l'effet amnésiant de la scopolamine n'est pas exclusivement interprétable en termes de blocage sélectif des récepteurs muscariniques centraux de type M1 mais pourrait être en partie le résultat d'une activation indirecte des récepteurs nicotiniques centraux avoisinants.

3. Force des traces mnésiques et système cholinergique

Afin de déterminer une implication fonctionnelle différentielle des récepteurs cholinergiques centraux muscariniques et nicotiniques dans la gestion temporaire des informations en fonction du délai de rétention, nous avons utilisé dans une deuxième épreuve un IR de 20 minutes. Les antagonistes cholinergiques précédemment utilisés sont injectés, seuls ou en combinaison, 30 secondes après la phase de présentation. Si l'on observe une perturbation des performances lors de la phase de rappel après injection de scopolamine ou de la combinaison scopolamine + mécamylamine, la mécamylamine injectée seule n'induit pas de déficit. L'ensemble de ces données suggère que l'effet perturbateur du blocage nicotinique central sur les performances en rétention est la conséquence de l'altération des processus attentionnels engagés lors du rappel d'une information. Ces processus attentionnels semblent d'autant plus sensibles au blocage nicotinique central que la durée de rétention d'une information est importante.

L'effet « amnésiant » délai-indépendant de la scopolamine que nous observons lors de l'utilisation des IR de 20 min et 4 heures a souvent été décrit dans la littérature comme étant la conséquence de l'atteinte de processus non-mnésiques nécessaires à la réalisation de l'épreuve (par exemple, l'attention) et non de l'altération de processus mnésiques impliqués dans la rétention temporaire d'informations en mémoire de travail (Flood et Cherkin, 1986 ; Collerton, 1986 ; Hagan et Morris, 1988 ; Kikusui et al., 2000). Cependant, l'utilisation d'une dose plus faible de scopolamine n'engendrant que des déficits modérés (Levin et al., 1989) pourrait révéler une éventuelle interaction délai-dépendante entre l'effet amnésiant de la scopolamine et la force des traces mnésiques en mémoire de travail. De plus, cette étude devrait être réalisée en utilisant des IR entre 0 et 8 heures, période au cours de laquelle la courbe de l'oubli spontané est une fonction négativement accélérée pour atteindre au bout de 8 heures de rétention des performances au niveau du hasard (Durkin et al., 2000a).

III. CONCLUSIONS

L'ensemble de ces données révèle le caractère critique du recrutement fonctionnel du système cholinergique central et notamment des récepteurs cholinergiques nicotiniques lors du rappel d'une information stockée en mémoire de travail. En outre, ces données suggèrent que l'effet perturbateur induit par le blocage des récepteurs nicotiniques centraux sur le rappel de ce type d'information est d'autant plus important que l'âge de la trace mnésique est grand. Ceci révèle une interaction entre la force des traces mnésiques et leur accessibilité lors de la phase de rappel, processus qui semble soutenu par l'activation des récepteurs nicotiniques centraux.

ROLE OF CENTRAL CHOLINERGIC RECEPTOR SUB-TYPES IN SPATIAL WORKING MEMORY: A FIVE-ARM MAZE TASK IN MICE PROVIDES EVIDENCE FOR A FUNCTIONAL ROLE OF NICOTINIC RECEPTORS IN MEDIATING TRACE ACCESS PROCESSES

T. MAVIEL AND T. P. DURKIN*

Laboratoire de Neurosciences Cognitives, CNRS UMR 5106, Université de Bordeaux 1, Avenue des Facultés, 33405 Talence, France

Abstract—A delayed-matching spatial working memory protocol in a 5-arm maze was used to test the hypothesis of differential roles for central nicotinic and muscarinic cholinergic receptors in mediating task performance. In experiment 1, using a within subjects-repeated design, groups of C57Bl/6 mice, previously trained to criterion with a 4 h retention interval separating presentation and test phases, received i.p. injections of either saline, scopolamine (0.8 mg/kg), mecamylamine (8.0 mg/kg), or the combination of scopolamine and mecamylamine before re-testing. Injections were given either, a) 15 min pre-presentation or, b) 30 s, c) 15 min, d) 3 h 45 min post-presentation in order to differentially affect the acquisition, trace maintenance and recall phases. Significant decreases in correct responses were observed for each drug treatment but the effects were a function of the time of treatment. Results of condition d), (i.e. 15 min before retention test) confirm previous reports of severe disruption by each antagonist and their combination on retention. However, conditions a–c) show a constant disruption by scopolamine, increasing disruption by mecamylamine, whereas the combined treatment was without effect. Although the data show that central nicotinic and muscarinic antagonists both modulate working memory performance, they indicate first, that scopolamine-induced “amnesia” results, not from selective post-synaptic M1 muscarinic blockade but from indirect over-activation of nicotinic receptors. Second, the observation of high levels of retention although nicotinic and muscarinic receptors had undergone combined blockade during a large part of the retention interval is incompatible with the concept that test-induced activation of central cholinergic neurones mediates memory trace maintenance. Finally, taken with data from experiment 2, using a short (20 min) treatment-to-test interval, we conclude that central nicotinic receptors play a key role in attentional processes enabling working memory trace access during retrieval. © 2003 IBRO. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Key words: mecamylamine, muscarinic receptors, scopolamine, attention, retrieval.

The concept of a role for central cholinergic neurones in memory processes derived from studies showing that cho-

linergic agonists or antagonists, such as scopolamine, facilitate or disrupt, respectively, retention performance in animals and humans (Penetar and McDonough, 1983; Elrod et al., 1988; Rusted and Warburton, 1988; Sahakian et al., 1989; Aigner et al., 1991; Jones et al., 1992; Decker and Majchrzak, 1992; Toumane and Durkin, 1993; Andrews et al., 1994; Park et al., 2000). Early studies focussed on the role of the more numerous central muscarinic cholinergic receptor subtype in memory processes and it was shown that scopolamine, injected acutely and systemically, selectively disrupts spatial working memory in rats (Bohdanecky et al., 1967; Beatty and Bierley, 1985, 1986; Pilcher et al., 1997). This now well-replicated “amnesic” effect of scopolamine has been interpreted as resulting principally from a blockade of post-synaptic muscarinic M1 transmission leading to disruption of the functional role of the hippocampus in working memory, (Wenk et al., 1987; Olton et al., 1992; Ohno et al., 1993; Porter et al., 2002). The data suggested that post-synaptic M1 muscarinic receptor blockade mimics the memory deficit observed in Alzheimer’s disease and could thus constitute a useful pharmacological model (revs, Flood and Cherkin, 1986; Haroutunian et al., 1985; Collerton, 1986; Beatty et al., 1986; Wenk et al., 1987; Broks et al., 1988). However, it is now being more widely recognised that central nicotinic receptors are also implicated in attention and working memory (revs in Changeux et al., 1998; Levin and Simon, 1998).

Indeed controversy subsists as to whether the “amnesic” effect of scopolamine is exerted on memory processes per se, via a disruption of encoding, trace maintenance or retrieval mechanisms or whether the retention deficit results from a disruption of attentional processes (Cheal, 1981; Beatty et al., 1986; Flood and Cherkin, 1986; Dunne and Hartley, 1986). This latter possibility is in line with data from studies using either excitotoxic (Muir et al., 1993, 1994; Voytko et al., 1994; rev Everitt and Robbins, 1997) or selective immunotoxic 192-IgG-saporin lesions (McGaughy et al., 1994; Turchi and Sarter 1997; Baxter et al., 1995) of basal forebrain cholinergic pathways aimed at measuring changes in attention and/or memory using different behavioural testing procedures. In general, such studies have reported large and persistent deficits in attention tests but less severe impairments of retention in various memory tasks. The data have been interpreted as indicating a predominant role for ascending cholinergic pathways to the neocortex in attentional processes rather

*Corresponding author. Tel: +33-5-5684-8745; fax: +33-5-5684-8743.

E-mail address: durkin@neurocog.u-bordeaux.fr (T. P. Durkin).

Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; DMTP, delayed matching to place; I.T.I., inter-trial interval; NBM, nucleus basalis magnocellularis; PVC, polyvinyl chloride; R.I., retention interval.

than in memory per se (rev, Baxter and Chiba, 1999). Thus, although central cholinergic neurones are widely held to play a role in attention and/or memory processes (Haroutunian et al., 1985; Olton et al., 1992; Hasselmo et al., 1996; Everitt and Robbins, 1997; Sarter and Bruno, 1997, 2000; Durkin et al., 2000a) and, although these hypotheses are not necessarily mutually exclusive, general consensus as to the role of defined central cholinergic pathways and receptor sub-types in attention and memory processes, respectively, has not yet been achieved (Baxter and Chiba, 1999).

In this context, it is clear that one potential source of the divergent interpretations generated by lesion or pharmacological studies in animals concerns the lack of equivalence of the behavioural procedures which have been used to test attention and memory. In order to achieve better equivalence and resolution for attention and memory tests in mice we have constructed a five-arm maze (Durkin et al., 2000b). The development of parallel testing protocols for evaluating attention and memory in the five-arm maze has enabled us to conduct comparative studies in order to re-examine the hypothesis of differential roles for central nicotinic and muscarinic cholinergic receptors in sustained visuo-spatial attention (Leblond et al., 2002) and spatial working memory (present study).

Central nicotinic and muscarinic antagonists have been observed to produce different profiles of perturbation in memory tasks (Elrod et al., 1988; Andrews et al., 1994; Ohno et al., 1993; Moran, 1993; Granon et al., 1995; Viscardi and Heise 1986). The hypothesis has thus been generated that the rapidly activating ionotropic central nicotinic receptors may be more adapted to modulate attentional processes required during acquisition and/or recall, whilst the slower onset but more durable activation of metabotropic muscarinic receptors would be better adapted for memory trace maintenance processes (rev in Jones et al., 1999). This concept of functional differentiation for central cholinergic receptor sub-types in mediating cognitive processes has received support from studies (Levin et al., 1989, 1990, 1991, 1997; Cozzolino et al., 1994), showing that the disruptive effects of nicotinic and muscarinic antagonists on spatial working memory are at least additive in rats. The data suggest that nicotinic and muscarinic blockade affect distinct neuronal mechanisms underlying working memory task performance, respectively.

In view of the significant loss of nicotinic receptors that occurs in Alzheimer's disease (Newhouse et al., 1997; Perry et al., 2000) it has been proposed (Levin et al., 1990; Little et al., 1998) that combined treatment with a nicotinic and a muscarinic antagonist constitutes a more complete pharmacological model of the cognitive deficits observed in Alzheimer's disease than that of the more routinely used strategy of injecting a single cholinergic antagonist. In accordance with this proposition, the principal aim of this study was to use the five-arm maze to re-evaluate the hypothesis of differential roles for nicotinic and muscarinic antagonists in mediating working memory and to extend this investigation by conducting a more complete pharma-



Fig. 1. The five-arm maze. Photograph of the five-arm maze in the configuration used for testing spatial working memory in mice (see Durkin et al., 2000b for details).

logical dissection of the effects of these antagonists on the different phases (acquisition, encoding, retention or retrieval) of the test. This strategy was thus aimed at detecting differential effects of single and/or combined muscarinic and nicotinic blockade as a function of the different cognitive demands required during each of the distinct phases of the test.

EXPERIMENTAL PROCEDURES

Experimental subjects

Subjects were 20 male mice of the C57Bl/6 JiCo strain (Iffa-Credo, Lyon, France) aged 2 months at the beginning of the experiments. Mice were isolated and housed individually in a climatized animal room (21–23 °C), maintained on a 12-h light/dark cycle (lights on at 07:00 h), with initial *ad libitum* access to dry food and water. During the ensuing experimental period mice were partially food-deprived to maintain their body weights at 85–87% of their free feeding weights. On each session, all of the subjects were transferred as a group from the animal room to the experiment room and remained in this room, which was dimly lit, throughout the entire duration (10:00–17:00 h) of each daily session. Experiments were carried out in accordance with the European Communities Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC). Furthermore all efforts were made to minimise animal suffering, to reduce the number of animals used and to utilise alternatives to *in vivo* techniques, if available.

Apparatus: the five-arm maze

The five-arm maze is constructed of opaque grey polyvinyl chloride (PVC; Fig. 1) and comprises a small rectangular start-box equipped with a transparent, vertically sliding door which allows access to a central circular platform of 30 cm in diameter.

Opposite to the start-box, and contained in a total angle of 120°, are situated 5 symmetrical, adjacent arms of trapezoidal shape (large base, 20 cm, small base, 7 cm, length, 35 cm and height, 12 cm) which radiate in a sunburst fashion from the central platform. The position of the start-box offers the mouse a symmetrical view of the five arms, access to which is afforded by square apertures (5 cm) cut into the perimeter wall of the central platform and which can be

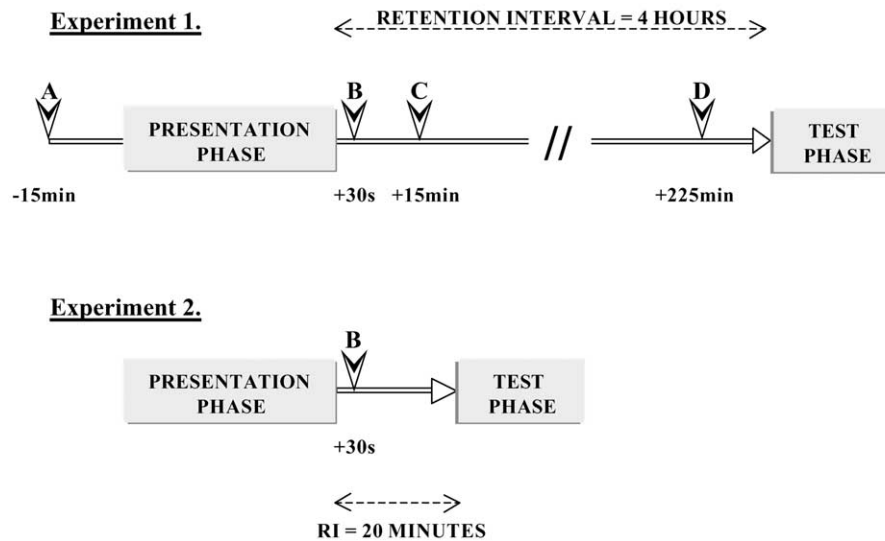


Fig. 2. Schema of the protocols for the pharmacological studies: experiment 1 (upper) and experiment 2 (lower). The letters A–D (see also Figs. 3–5) refer to the four different times of treatment. Condition A, 15 min before presentation; Condition B, 30 s following presentation; Condition C, 15 min following presentation; Condition D, 225 min following presentation.

closed individually by vertically sliding doors made of opaque grey PVC. Each of the arms is equipped at its distal extremity with a circular food cup. The maze is housed in a dimly illuminated (mean, 15 lux at the level of the central platform) room.

Protocol for the delayed matching to sample working memory test

A detailed description of the protocol of the delayed matching to place (DMTP) working memory test is given in Durkin et al. (2000b). Briefly, following habituation (three daily sessions), mice were submitted to sessions for acquisition of the delayed matching rule. The task comprises two phases. Each trial begins with a presentation phase in which mice are submitted to a rewarded visit to one, quasi-randomly chosen arm, the other four arms being closed. After consumption of the food pellet, the mouse is lifted out of the maze and placed in a holding cage, without food, situated in close proximity to the maze. Following a retention interval (R.I.) of 20 min the mouse is replaced into the start-box for the test phase and is confronted with the choice of five open arms. The choice of the arm visited during the presentation phase of that trial was rewarded. Chance level for correct responding is thus 20%. The criterion for acquisition is defined as a mean performance level equal or superior to 80% correct for the first arm choice over two successive sessions and was attained in 10 sessions. Over subsequent sessions the R.I. was increased to 1, 2 and finally 4 h following attainment of criterion performance at each prior R.I. For tests using a R.I. of 1 h or less, each daily session comprised five trials, each separated by a 30 min inter-trial interval (I.T.I.). For the 2 h R.I., each session comprised two trials separated by a 1 h I.T.I. whereas for the R.I. of 4 h, a single trial was given per daily session.

Experiment 1: effects of nicotinic and muscarinic antagonists in working memory tests with a 4 h R.I.

In order to examine the hypothesis of differential roles for central nicotinic and muscarinic receptors in the different phases of the DMTP spatial working memory test, mice which had previously attained criterion performance with a R.I. of 4 h were divided, on the basis of their individual performance scores during acquisition, into four equivalent sub-groups.

According to a within-subjects (Latin-square) repeated design, these sub-groups received one of four different treatments

on each pharmacological session using i.p. injection of either 1) scopolamine hydrochloride, muscarinic antagonist (0.8 mg/kg; Sigma, Saint Quentin Fallavier, France), 2) mecamlamine hydrochloride, nicotinic antagonist (8.0 mg/kg; RBI, Natick, MA, USA), 3) the cocktail mixture of these same doses of and scopolamine and mecamlamine (combined cholinergic blockade), or 4) the control group received either physiological saline (half of the subjects) or scopolamine methylbromide (0.8 mg/kg; Sigma), for the remaining subjects. Drug doses, calculated as the weight of the salt, were dissolved in physiological saline. Injections were made in volumes of 0.1 ml/10 g body weight for all treatments.

These treatments were administered at one of four times, a) 15 min before presentation, b) 30 s following presentation, c) 15 min following presentation or d) 3 h 45 min following the presentation phase (see schema, Fig. 2). The duration of efficacy of these drug treatments, at the doses used, as concerns functional blockade of central cholinergic receptors *in vivo* is of the order of 2–3 h (Durkin et al., 1992; Bymaster et al., 1993). These treatment times were thus chosen in order to differentially and predominantly affect (a) initial acquisition and encoding of the information during the presentation phase (15 min pre-presentation), (b) early (30 s post-presentation) or (c) later (15 min post-presentation) maintenance phases of the R.I., or (d) the recall (3 h 45 min post-presentation) phase.

The protocol used in this experiment entailed that each of the subjects received each of the four treatments at each of the four times of treatment. This required a total of 16 pharmacological sessions and the protocol enabled each subject to be used as its own control. The entire experiment was then repeated using the same subjects thus requiring a total of 32 pharmacological sessions. Each pharmacological session was followed, the next day, by a single session with a R.I. of 4 h, without treatment, in order to verify recovery of performance levels and also to control for the absence of long-term or cumulative effects of the treatments on working memory performance.

Experiment 2

In order to investigate the possible existence of a differential effect of treatments on retention as a function of treatment-to-test interval, we conducted a complementary experiment in which the drug treatments were given 30 s following presentation and retention testing conducted, not 4 h later, but only 20 min later (see schema,

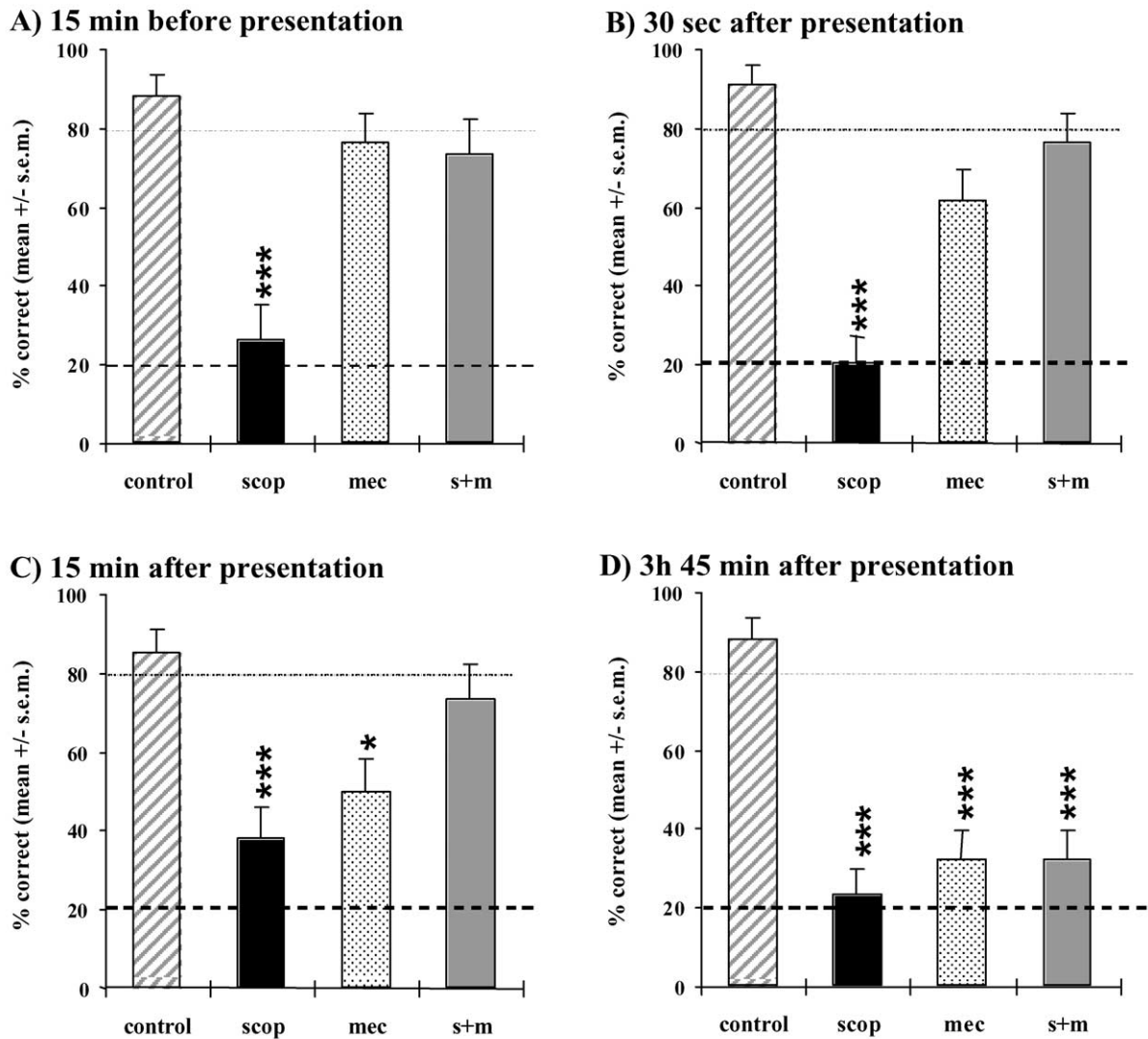


Fig. 3. Effects of treatments on correct responses in experiment 1. Mean percent correct responses (\pm S.E.M.) at the 4 h R.I. for the different drug treatments (scopolamine, scop; mecamlamine, mec; scopolamine+mecamlamine, s+m) as a function of the time of treatment during the test: A) 15 min before the presentation phase, B) 30 s following presentation, C) 15 min following presentation and D) 3 h 45 min following presentation (i.e. 15 min before retention testing). The upper hatched line represents the 80% criterion level of retention performance whereas the lower hatched line represents the 20% chance level. Significant differences versus controls: * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$.

Fig. 2), at a time when ongoing levels of cholinergic receptor blockade would be maximal.

Statistical analysis

All measures are expressed as the mean \pm S.E.M. Data were first analysed using analysis of variance (ANOVA) and followed, where appropriate, by Neuman-Keuls post hoc comparisons of group means (Statview software, version 5.0.1; SAS Institute Inc, Cary, NC, USA). A 95% confidence level ($P < 0.05$) had to be attained for differences to be considered as significant.

RESULTS

Experiment 1: effects of treatments on the percentage of correct responses

The effects of the different drug treatments on the percentage of correct responses made at the 4 h R.I. as a function of the

four times of treatment are shown in Fig. 3. Data represent measures obtained for 17 mice since two subjects died during the experimental period and one subject did not attain criterion performance levels during the acquisition period.

No significant differences were observed between mice treated with saline or scopolamine methylbromide (all F 's < 1). Their scores (percentage correct or response latencies) were thus pooled to constitute a single control group. Repeated measures ANOVA with two factors (treatment (four levels) \times time (four levels)) on the percentage of correct responses showed significant main effects of treatment ($F(3,48) = 44.7$, $P < 0.001$), time of treatment ($F(3,48) = 9.5$, $P = 0.001$), as well their interaction ($F(9,111) = 2.8$, $P = 0.0044$).

Whatever the time of treatment, the mean percentage correct score for the control treatment remained stable

(range, 84–90%) at a level which was not significantly different from that observed using the 4 h R.I. in non-treated mice (Fig. 3). In comparison to controls, when injected 15 min before presentation (condition a), scopolamine induced a highly significant decrease ($P < 0.001$), in the percentage of correct responses to a mean of $26.5 \pm 8.7\%$, which is not significantly different from chance level. For the same time of treatment, only slight and non-significant decreases in correct responding were observed following injection with either mecamlamine alone ($76.5 \pm 7.6\%$) or combined treatment with mecamlamine and scopolamine ($73.5 \pm 8.7\%$).

When injections were made 30 s following presentation (condition b), a quite similar profile was observed in which scopolamine produced a significant ($P < 0.001$), and severe deficit ($20.6 \pm 6.1\%$) in correct responding. The effect of mecamlamine increased slightly ($61.8 \pm 8.0\%$) but remained non-significant and the effect of the combined treatment ($76.5 \pm 7.6\%$) also remained non-significant.

At 15 min following presentation (condition c), the disruptive effect of scopolamine was slightly attenuated ($38.2 \pm 8.1\%$) but remained significant ($P < 0.001$). Mecamlamine produced a further decrease ($50.0 \pm 8.6\%$) in correct responding which attained significance ($P < 0.05$), whereas the effect of the combined treatment of scopolamine and mecamlamine ($73.5 \pm 8.7\%$) remained non-significant.

In contrast to the three previous conditions, injections made at 3 h 45 min following presentation, (that is 15 min before the retention test, condition d), produced a different profile in which all of the treatments produced a significant decrease in correct responding. Thus, scopolamine produced a significant ($P < 0.001$) decrease of correct responses to a mean of $23.5 \pm 6.2\%$, mecamlamine produced a significant decrease ($P < 0.001$) of correct responding to a mean of $32.3 \pm 7.3\%$, whilst the combination of scopolamine and mecamlamine now also produced a significant ($P < 0.001$) decrease of correct responses to a mean of $32.3 \pm 7.3\%$.

It is noteworthy that, whatever the time of treatment, the effect of mecamlamine alone was not significantly different from that of the combined treatment with scopolamine and mecamlamine. In contrast, for the first three times of treatment (conditions a–c), the disruptive effect of scopolamine alone on retention performance was significantly greater than that of the combination of scopolamine and mecamlamine, (15 min before presentation ($P < 0.001$), 30 s after presentation ($P < 0.001$), 15 min after presentation ($P = 0.001$). Injection of mecamlamine in combination with scopolamine thus attenuated the deficit in correct responding produced by scopolamine alone in these three conditions.

Experiment 1: effects of treatments on response latencies

A global repeated-measures ANOVA of response latencies during the presentation phase showed significant main effects of treatment ($F(3,48) = 8.2$, $P < 0.001$), time of treatment ($F(3,48) = 74.6$, $P < 0.001$) and their interaction

($F(9,144) = 10$, $P < 0.001$). In contrast, analysis of response latencies during the test phase revealed significant main effects of treatment ($F(3,48) = 19.1$, $P < 0.001$), but not of time of treatment, whereas the interaction ($F(9,144) = 5.8$, $P < 0.001$) was significant.

Response latencies observed during the presentation phase for all treated mice (range 45–75 s), although somewhat greater than those in non-treated mice, were similar to controls for the last three times of treatment. In contrast, in the first treatment condition (a), i.e. 15 min before presentation, and in the absence of any choice situation, the injection of scopolamine alone produced a very large (174 ± 11.5 s) and significant, ($P < 0.001$), increase in response latency during the presentation phase. A very similar (137 ± 11.5 s) and significant ($P = 0.001$), increase in presentation latency was also produced by the combined treatment with scopolamine and mecamlamine.

Response latencies during the test phase (Fig. 4) showed a very similar profile for each of the first three times of treatment (conditions a–c) in which scopolamine alone as well as the combination of scopolamine and mecamlamine, but not mecamlamine alone, produced large and highly significant increases as compared with the values (range 60–75 s) observed for controls. Thus, when injected at 15 min before presentation (condition a), scopolamine alone produced a significant ($P = 0.001$) increase in test latency to 125 ± 16 s, whilst the combination of scopolamine and mecamlamine produced ($P = 0.023$) a mean test latency of 118.0 ± 12 s.

Injected at 30 s following presentation, (condition b), scopolamine alone produced, ($P < 0.001$), a mean test latency of 139.4 ± 11 s, whilst the combination of scopolamine and mecamlamine produced ($P < 0.001$) a mean test latency of 136.0 ± 13 s.

When injections were made 15 min following presentation (condition c), scopolamine alone produced ($P < 0.001$) a mean test latency of 154 ± 18 s, whilst the combination of scopolamine and mecamlamine produced ($P < 0.01$) a mean test latency of 132.6 ± 10.3 s. In marked contrast, when injections were made 3 h 45 min following presentation; i.e. 15 min before the retention test (condition d), neither scopolamine, nor the combination of scopolamine and mecamlamine produced significant increases in test latency, whereas the injection of mecamlamine alone resulted in a significant ($P < 0.001$), increase to a mean of 141.2 ± 13.2 s.

Experiment 2: drug injections given 30 s after presentation, retention test conducted 20 min later

The results of experiment 1 showed markedly different profiles for the disruptive effects of the three drug treatments as a function of the time interval separating injections from the retention test. Specifically, in comparison to controls, the profile of disruption of the percentage of correct responses was similar for all three treatments when a delay of at least 3 h 45 min separated treatment and retention testing. However, when a short (15 min) treatment-to-test interval was used the profile of disruption of correct responding was quite different, especially as con-

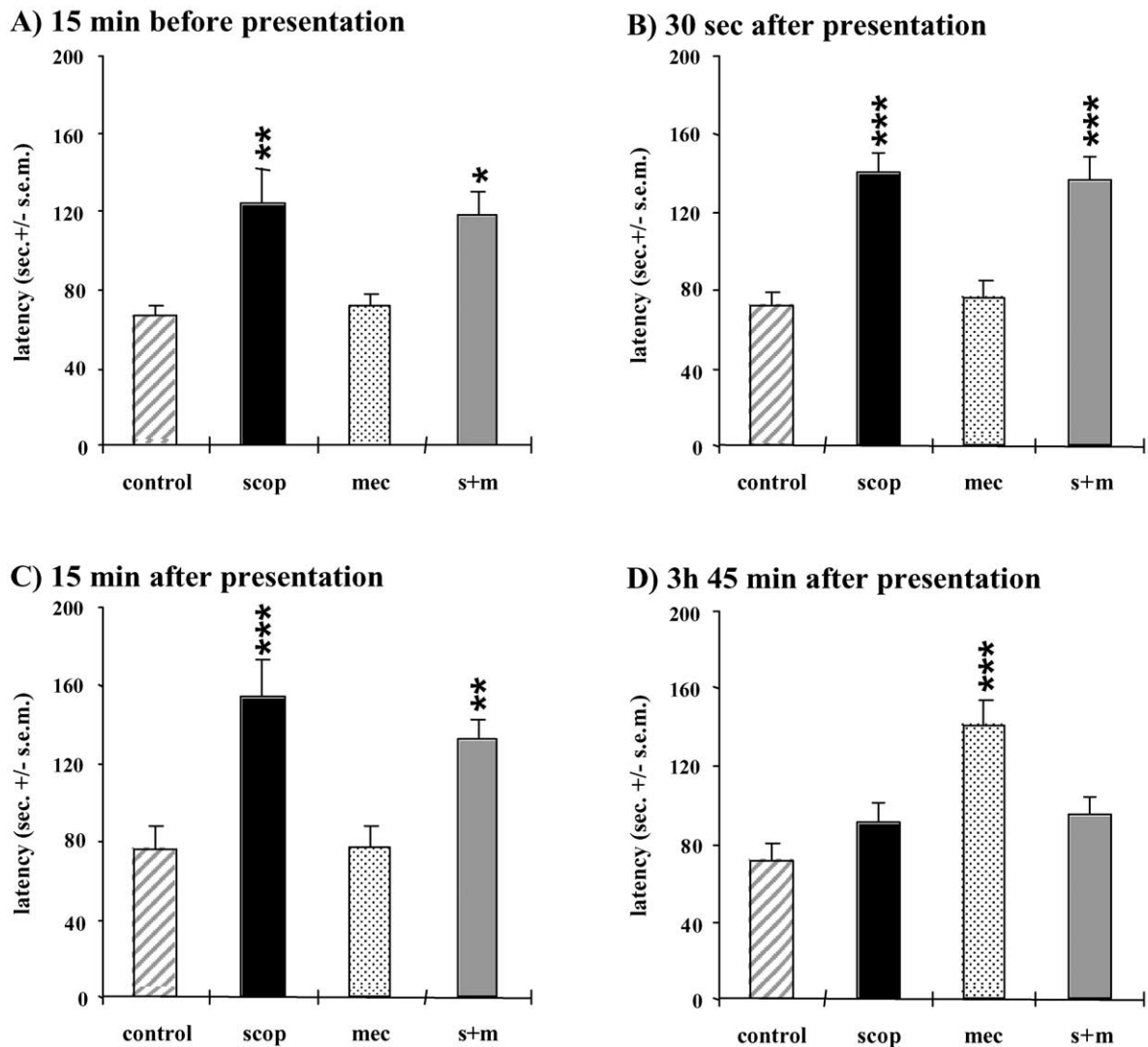


Fig. 4. Effects of treatments on response latencies in experiment 1. Mean choice latencies ($s \pm$ S.E.M.) during the test phase for the four different treatments (scopolamine, scop; mecamlamine, mec; scopolamine+mecamlamine, s+m) as a function of the time of treatment during the test: A) 15 min before the presentation phase, B) 30 s following presentation, C) 15 min following presentation and D) 3 h 45 min following presentation (i.e. 15 min before retention testing). Significant differences versus controls: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

cerns the effect of combined cholinergic receptor blockade. The main difference is that, for short treatment-to-test intervals, each of the antagonists would be producing ongoing and maximal levels of receptor blockade at the moment of retention testing whereas, for the longer treatment-to-test intervals, due to intervening washout and drug clearance, the degree of receptor blockade would have regressed to levels enabling near to normal cholinergic synaptic functioning at the time of the retention test.

With the aim of confirming a differential effect of treatments on retention as a function of treatment-to-test interval, we conducted experiment 2, in which the drug treatments were given 30 s following presentation and retention testing was conducted, not 4 h later, but only 20 min later (see schema, Fig. 2), at a time when ongoing levels of cholinergic receptor blockade would be maximal.

Experiment 2: effects of treatments on the percentage of correct responses

The effects of the different treatments on the percentage of correct responses when injections were made at 30 s post-presentation and retention testing was conducted 20 min after injection are shown in Fig. 5a.

ANOVA revealed a significant main effect of treatment ($F(3,48) = 8.6$, $P < 0.001$). In comparison to the performance of controls ($88 \pm 8\%$), scopolamine resulted in a significant ($P < 0.001$) decrease of correct responding to chance level ($23.5 \pm 10.6\%$), whilst mecamlamine produced only a moderate disruption of correct responding ($71 \pm 11\%$, n.s.). In these conditions the combined treatment of scopolamine and mecamlamine resulted in a significant ($P = 0.0011$, disruption of correct responding to a mean of $29 \pm 11\%$, a value which was not

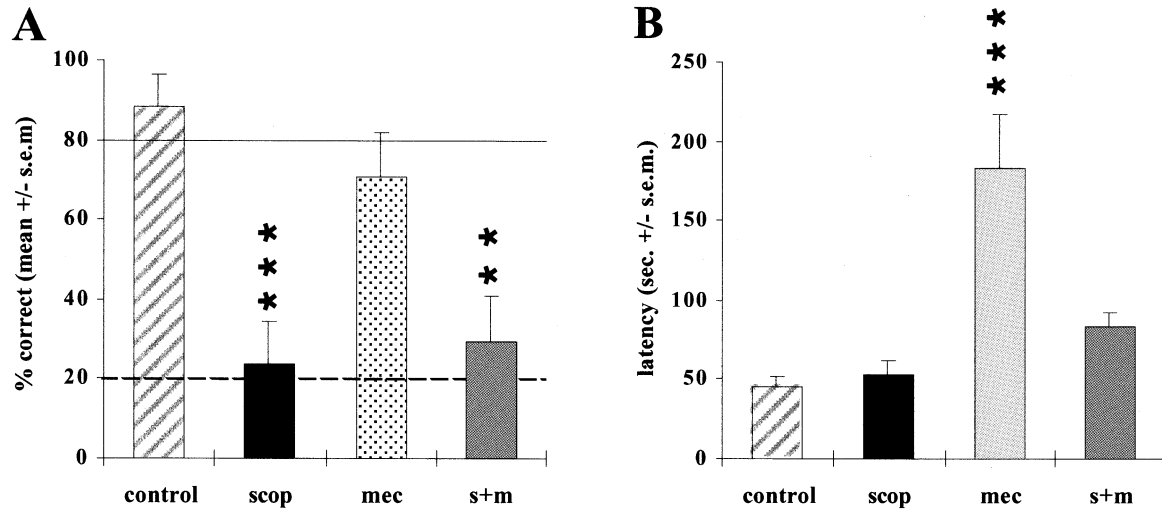


Fig. 5. Effects of treatments on correct responses and response latencies in experiment 2. 5a, mean percent correct responses (\pm S.E.M.). The upper hatched line represents the 80% criterion level of retention performance whereas the lower hatched line represents the 20% chance level. 5b, mean choice latencies (\pm S.E.M.) during the test phase at the 20 min R.I. observed for the four different treatments (scopolamine, scop; mecamlamine, mec; scopolamine+mecamlamine, s+m) when injections were given 30 s following presentation. Significant differences versus controls: ** $P < 0.001$, *** $P < 0.0001$.

significantly different to that produced by scopolamine alone.

Experiment 2: effects of treatments on response latencies

Response latencies recorded during the presentation phase, (i.e. drug-free conditions), showed no significant between groups differences and exhibited mean values (range 50–70 s) similar to those observed in the same conditions in experiment 1. In contrast, response latencies observed during the test phase (Fig. 5b) were dependent on the treatment ($F(3.48)=11.8$, $P < 0.001$). A large and highly significant increase in choice latency (183 ± 34 s) was observed following mecamlamine injection ($P < 0.001$), whereas the combined injection of scopolamine and mecamlamine produced a more moderate increase in test latency (83 ± 9.5 s) which was not significant. This profile of drug effects on test latencies resembles that of experiment 1 (condition d), when injections were made at 3 h 45 min following the presentation phase (i.e. 15 min before retention testing) but is different to that observed when injections were made 30 s following presentation (condition b) and where retention was tested 4 h later.

DISCUSSION

The present study was designed to test the hypothesis of differential functional roles for central muscarinic and nicotinic cholinergic receptors in mediating spatial working memory performance using a food-reinforced DMTP protocol in a five-arm maze at both short (20 min) and long (4 h) R.I.'s in mice. The main results show that the disruptive (amnesiant) effects produced by the muscarinic antagonist, scopolamine, are independent of the time of treatment, during the different phases (acquisition, trace main-

tenance and recall) of the DMTP task. In contrast, the disruptive effects of the nicotinic antagonist, mecamlamine injected singly, as well as the effects of combined injection of scopolamine and mecamlamine are functions of the time of treatment during the task. The different profiles observed for each drug treatment on retention performance and their consequences as concerns the respective functional roles of central cholinergic receptor subtypes in mediating working memory processes will be discussed in turn.

The fact that C57Bl/6 mice exhibit criterion retention performance in the five-arm maze DMTP task with R.I.'s. of up to 4 h (Durkin et al., 2000b), coupled with the fact that the maximum observable time-courses of functional disruption of acute systemic injections of scopolamine and mecamlamine, at the doses used, on behavioural measures are of the order of 2–3 h in rodents (Durkin et al., 1992; Bymaster et al., 1993; Leblond et al., 2002) enabled us to use a more complete experimental design. Since the different phases (acquisition/encoding, trace maintenance and recall) of the DMTP task are temporally well separated, when a long (4 h) R.I. was used, this enabled us to conduct a "pharmacological dissection" of the treatments on the cognitive processes involved in each phase by carrying out injections shortly (15 min) before each of these phases. This strategy enabled that the drug treatments produced a predominant and differential effect on each of the separate phases during each pharmacological session. The particular doses of scopolamine (0.8 mg/kg) and mecamlamine (8.0 mg/kg) used in this study were chosen primarily on the basis of our previous experience of the behavioural effects (amplitude and time course) of these antagonists in young adult C57Bl/6 mice (Toumane and Durkin, 1993; Leblond et al., 2002). On the basis of these data, the doses of the cholinergic antagonists used were considered as producing in excess of 75% of the

maximal biological response as concerns their effects on cognitive measures during a 1–2 h period following their single or combined injection.

The effects of mecamlamine alone on working memory

The results of experiment 1 showed that the disruptive effect of mecamlamine alone on retention performance was a function of the time of treatment and that the highest level of disruption was observed in condition (d), when injection was given at 3 h 45 min following the presentation phase (i.e. 15 min before the recall phase). In this condition, when central nicotinic receptors were undergoing maximal levels of blockade, mecamlamine-treated mice showed a highly significant decrease of correct responses which was associated with a large increase in test latency. In contrast, no significant disruptive effect on retention performance was observed when mecamlamine was injected in condition (a), 15 min before the presentation phase. This result signifies that, if antagonism of nicotinic receptors by mecamlamine disrupts attention, then, at the dose used, the antagonism is insufficient to disrupt correct acquisition of target arm information. In this context the progressive increase in presentation latency observed in mice tested using long R.I.'s strongly suggests that the mice take time to study the target arm on presentation, thus attenuating the importance of the attentional factor during acquisition. However, the results of experiment 2 show that when mecamlamine was injected 30 s after the presentation phase and a short (20 min) treatment-to-test interval was used (similar to condition (d) in experiment 1), this produced a profile of a three- to four-fold increase in test latency but only marginal disruption of retention performance.

Taken together, the results indicate that mecamlamine disrupts processes involved in the recall of remotely acquired (4 h) target information but a similar level of central nicotinic receptor blockade results in less disruption when the target information was acquired more recently (20 min). We conclude that the disruptive effects of central nicotinic blockade on retention performance result from a disruption of effortful attentional processes engaged during recall which enable trace access and that the degree of disruption is a function of the "age" of the working memory trace. The data also highlight the dissociation between response speed and response accuracy in that the long test latency observed for mecamlamine-treated mice in experiment 2 is, nevertheless, associated with accurate retention performance.

The effects of scopolamine alone on working memory

The disruptive (amnesiant) effects of scopolamine alone on retention performance in both experiments 1 and 2 were constantly very severe with correct responding decreasing to chance level independently of time of treatment during the task. It is noteworthy that scopolamine produced a similar degree of disruption of retention when the injection was given after the presentation phase has ended

(condition b), as compared with the more routinely used pre-test procedure (condition a) of injecting the drug before presentation. This shows that "scopolamine-induced amnesia" is not simply the result of disruption of attentional processes operating during presentation, thereby degrading the quality of acquisition of the to-be-remembered target arm information (Cheal, 1981). In consequence, the present data indicate that scopolamine disrupts memory processing by interfering with central cholinergic mechanisms operating during the R.I. (Toumane and Durkin, 1993).

Our present results are in accordance with a number of previous studies reporting a delay-independent amnesiant effect of scopolamine in working memory tasks (Flood and Cherkin, 1986; Collerton, 1986; Hagan and Morris, 1988; Kikusui et al., 2000). Such data have been frequently interpreted to indicate that the retention deficits result from a general performance deficit and not from a memory deficit. The reasoning is that since there is no apparent time-dependence for scopolamine-induced deficits during the post-acquisition period there is, thus, no interaction between the amnesiant effect of scopolamine and the spontaneous decrease in working memory trace strength over time. However, in our previous (Durkin et al., 2000b) and present experiments, mice exhibited high (>80% correct) levels of retention performance over a 4 h R.I. but performance fell to chance (20%) level (spontaneous forgetting) for an 8 h R.I. These data show that the spontaneous forgetting of working memory information is not a simple, linear process after acquisition and that it follows a more complex, negatively-accelerated function, with performance remaining elevated (>80% correct) over a 4 h R.I. and then only declining to chance level over the ensuing 4 h period. Thus, any significant time-dependent interaction between the amnesiant effects of scopolamine and working memory trace strength would be observed only over this late 4–8 h post-acquisition time-window where trace strength declines significantly. In the absence of this demonstration, we conclude that the present data cannot be interpreted as indicating that the disruptive effects of scopolamine are exerted on general performance variables and not on memory processes.

The effect of combined injection of scopolamine and mecamlamine on working memory

In experiment 1, using a long (4 h) R.I., when combined injection of scopolamine and mecamlamine was given in condition d) 3 h 45 min following the presentation phase (i.e. 15 min before the recall phase) we observed that this treatment produced a severe retention deficit, with correct responding falling close to chance levels. This profile of disruption of retention performance is similar to those produced by the injection of either scopolamine or mecamlamine alone in the same condition and no significant between-treatments differences were observed for the percentage of correct responses. Thus, in our present experimental conditions, which were not specifically designed for this purpose, we were unable to confirm previous reports of additive disruptive effects resulting from

combined blockade of central muscarinic and nicotinic receptors on retention performance in delayed recognition spatial working memory tasks in rats (Levin et al., 1989, 1990; Levin and Rose 1991; Andrews et al., 1994; Cozzolino et al., 1994). This is mainly due to the fact that the disruption produced by scopolamine alone, at the dose of 0.8 mg/kg, was so great that a floor effect was created, rendering impossible the detection of any further response decrement due to combined treatment. It may be possible in future experiments to investigate the existence of additive disruptive effects of muscarinic and nicotinic antagonists on working memory by combining somewhat lower doses of each antagonist alone.

However, in condition (d), there was a significant between-treatments difference for mice injected either with mecamylamine alone or combined treatment of scopolamine and mecamylamine, with mecamylamine-injected mice showing significantly increased test latency. Unlike the data of experiment 2, mecamylamine-injected mice, although showing a similar increase of test latency, exhibited a severe deficit in retention performance, showing once again that response speed and response accuracy are dissociable.

In marked contrast to the concept of additivity, we observed in experiment 1, conditions a–c, that the combined treatment of scopolamine and mecamylamine produced no significant deficit in retention performance in any condition, whereas the injection of scopolamine alone always produced significant disruption. Thus, the combined treatment significantly reversed or attenuated the retention deficit induced by scopolamine alone. These unexpected results are of fundamental importance for our understanding of the neuronal mechanisms underlying scopolamine-induced amnesia since they indicate that this comprises a component which is sensitive to nicotinic receptor blockade. They also indicate that the amnesic effect of scopolamine is not interpretable, as previously considered, in terms of a simple and selective blockade of post-synaptic M1 muscarinic receptors. It is now well established, but often overlooked, that the injection of scopolamine alone, at doses similar to those used in the present study produces, via blockade of release-controlling presynaptic M2 muscarinic receptors, a massive and long-lasting (2–3 h) increase in the release of acetylcholine in rat brain *in vivo* (Durkin et al., 1992). This released acetylcholine cannot significantly activate M1 muscarinic postsynaptic receptors, which are undergoing blockade by scopolamine, but could be able, via diffusion, to activate neighbouring central nicotinic receptors, which, as pointed out by Jones et al. (1999) are located both pre and post-synaptically. Indeed this same mechanism was proposed to explain the locomotor activating effects of scopolamine in training-naive rodents, where diffusion of the released acetylcholine stimulates nicotinic receptors located post-synaptically on the dopaminergic neurones of the ventral tegmental area which project to the nucleus accumbens (Musco and Wise, 1990), thereby activating this projection. Accordingly, scopolamine can act simultaneously both as a muscarinic antagonist and as an indirect nicotinic agonist. The

amnesia produced by scopolamine alone could thus be the result of a similar, abnormal and unstructured over-activation of central nicotinic receptors located post-synaptically on, as yet unidentified neurones. This nicotinically mediated neuronal activation could produce a jamming effect on the mechanisms involved in the maintenance of, or access to, the memory trace by inducing a decrease of the signal-to-noise ratio (Muir et al., 1994; Everitt and Robbins, 1997).

This mechanism is at variance with that usually invoked for explaining the reversal of scopolamine-induced amnesia reported for a large variety of drugs. The data from such studies have frequently been interpreted to indicate that reversal of scopolamine-induced amnesia is due either to a drug-induced release of acetylcholine or protection of released acetylcholine from enzymatic degradation, which then attenuates, via competition, the blockade of postsynaptic M1 muscarinic receptors (Terry et al., 1993; Ballard and McAllister, 1999). Such interpretations do not reconcile with the fact that scopolamine itself, via blockade of presynaptically located release-controlling M2 muscarinic receptors, already induces a massive liberation of acetylcholine into the brain.

CONCLUSIONS

The present data show that combined treatment with scopolamine and mecamylamine, whether given before presentation or up to 15 min following the presentation phase, did not produce any performance deficit during the retention test in experiment 1. Indeed mice receiving the combined treatment exhibited near-normal levels of retention performance despite of the fact that central nicotinic and muscarinic receptors had undergone combined blockade for a significant portion (2–3 h) of the R.I. These data show clearly that the information (memory trace) concerning the correct (target) arm can survive a period of prolonged and combined blockade of central cholinergic receptors during the R.I. Similar observations of an absence of disruption of retention performance in rats which had been submitted to a period of general anesthesia during a 4 h R.I. in a DNMTS working memory protocol in an eight-arm radial maze have also been reported (Beatty and Shavalia, 1980). The effect of combined treatment of scopolamine and mecamylamine as a function of different treatment-to-test intervals thus suggests a significant role for central nicotinic mechanisms in neuronal processes governing trace access as opposed to the alternative concept of a role for post-synaptic M1 muscarinic receptor activation in trace maintenance processes.

Previous studies have investigated the role of the ascending cholinergic projections from the basal forebrain to the prefrontal cortex in working memory and have highlighted a differential role for nicotinic and muscarinic receptors in this brain region in the neuronal mechanisms implicated in response selection and effortful processing, (Granon et al., 1995). Taken together, our observations and those of Beatty and Shavalia (1980) are incompatible with the hypothesis that sustained test-induced activation

of cholinergic neurones and receptors in either the septo-hippocampal or nucleus basalis magnocellularis (NBM)-cortical pathways is necessary for the temporary maintenance of working memory traces during the R.I. (Durkin, 1994). However, the severe disruption of retention produced by combined treatment with scopolamine and mecamylamine, when injections are given shortly (15–20 min) before the test phase (experiment 1, condition d and experiment 2), shows clearly that normal activation of central cholinergic receptors is functionally required for processes governing trace access and recall during the retention test. In conclusion, our data provide evidence for a functional role for central nicotinic receptor-mediated mechanisms in effortful attentional processes during recall in working memory tasks and suggest that research into the therapeutic potential of novel nicotinic agonists (Brioni et al., 1997; Sarter and Bruno, 1997, 2000; Levin and Simon, 1998; Levin and Revzani, 2000) should be oriented toward the verification of this hypothesis.

Acknowledgements—This project was supported by the CNRS, UMR 5106. The authors would like to express their thanks to T. Lafon and Imetric sari, 156 av. Jean Jaures, Pessac, France for their help in the construction and equipment of the five-arm maze, to the France Innovation Scientifique et Transfert (F.I.S.T.), Paris, for their aid in the development of this project.

REFERENCES

- Aigner TG, Walker DL, Mishkin M (1991) Comparison of the effects of scopolamine administered before and after acquisition in a test of visual recognition memory in monkeys. *Behav Neural Biol.* 55:61–67.
- Andrews JS, Jansen JHM, Linders S, Princen A (1994) Effects of disrupting the cholinergic system on short-term spatial memory in rats. *Psychopharmacology* 115:485–494.
- Ballard TM, McAllister KH (1999) The acetylcholinesterase inhibitor, ENA 713 (Exelon), attenuates the working memory impairment induced by scopolamine in an operant DNMT task in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 146:10–18.
- Baxter MG, Bucci DJ, Gorman LK, Wiley RG, Gallagher M (1995) Selective immunotoxic lesions of basal forebrain cholinergic cells: effects on learning and memory in rats. *Behav Neurosci* 109:714–722.
- Baxter MG, Chiba AA (1999) Cognitive functions of the basal forebrain. *Curr Opin Neurobiol* 9:178–183.
- Beatty WW, Shavalia AD (1980) Spatial memory in rats: time course of working memory and effect of anesthetics. *Behav Neural Biol* 28:454–462.
- Beatty WW, Bierley RA (1985) Scopolamine degrades spatial working memory but spares spatial reference memory: dissimilarity of anticholinergic effects and restriction of distal visual cues. *Pharmacol Biochem Behav* 23:1–6.
- Beatty WW, Bierley RA (1986) Scopolamine impairs encoding and retrieval of spatial working memory in rats. *Physiol Psychol* 14:82–86.
- Beatty WW, Butters N, Janowsky DS (1986) Patterns of memory failure after scopolamine treatment: implications for cholinergic hypotheses of dementia. *Behav Neural Biol* 45:196–211.
- Bohdanecky Z, Jarvik M, Carley J (1967) Differential impairment of delayed matching in monkeys by scopolamine and scopolamine methylbromide. *Psychopharmacologia* 11:293–299.
- Brioni JD, Decker MW, Sullivan JP, Arneric SP (1997) The pharmacology of (–) nicotine and novel cholinergic channel modulators. *Adv Pharmacol* 37:153–214.
- Broks P, Preston GC, Traub M, Poppleton P, Ward C, Staub SM (1988) Modelling dementia: effects of scopolamine on memory and attention. *Neuropsychologia* 26:685–700.
- Bymaster FP, Heath I, Hendrix JC, Shannon HE (1993) Comparative behavioral and neurochemical activities of cholinergic antagonists in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 267:16–24.
- Changeux JP, Bertrand D, Corringer PJ, Dehaene S, Edelstein S, Léna C, Le Novère N, Marubio L, Piciotto M, Zoli M (1998) Brain nicotinic receptors: structure and regulation, role in learning and reinforcement. *Brain Res Rev* 26:198–216.
- Cheal M (1981) Scopolamine disrupts maintenance of attention rather than memory processes. *Behav Neural Biol* 33:163–187.
- Collerton D (1986) Cholinergic function and intellectual decline in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 19:1–28.
- Cozzolino R, Guaraldi D, Giuliani A, Ghirardi O, Ramacci MT, Angelucci L (1994) Effect of concomitant nicotinic and muscarinic blockade on spatial memory disturbance in rats are purely additive: evidence from the Morris water maze task. *Physiol Behav* 56:111–114.
- Decker MW, Majchrzak MJ (1992) Effects of systemic and intracerebroventricular administration of mecamylamine, a nicotinic cholinergic antagonist, on spatial memory in rats. *Psychopharmacology* 107:530–534.
- Dunne MP, Hartley LR (1986) Scopolamine and the control of attention in humans. *Psychopharmacology* 89:94–97.
- Durkin TP, Messier C, De Boer P, Westerink BHC (1992) Raised glucose levels enhance scopolamine-induced acetylcholine overflow from the hippocampus: an in vivo microdialysis study in the rat. *Behav Brain Res.* 49:181–188.
- Durkin TP (1994) Spatial working memory over long retention intervals: dependence on sustained cholinergic activation in the septohippocampal or nucleus basalis magnocellularis-cortical pathways. *Neuroscience* 62:681–693.
- Durkin TP, Cazala P, Garcia R (2000a) Trans-synaptic mechanisms controlling cholinergic neuronal activation in the septo-hippocampal and NBM-cortical pathways: differential roles in memory and attentional processes? In: *The behavioral neuroscience of the septal region.* (Numan R, ed), pp 146–174. New York: Springer-Verlag.
- Durkin TP, Beaufort C, Leblond L, Maviel T (2000b) A five-arm maze enables parallel measures of sustained visuo-spatial attention and spatial working memory in mice. *Behav Brain Res.* 116:39–53.
- Elrod K, Buccafusco JJ, Jackson WJ (1988) Nicotine enhances delayed matching to sample performance by primates. *Life Sci* 43:277–287.
- Everitt BJ, Robbins TW (1997) Central cholinergic systems and cognition. *Annu Rev Psychol* 48:649–684.
- Flood JF, Cherkin A (1986) Scopolamine effects on memory retention in mice: a model of dementia? *Behav Neural Biol* 45:169–184.
- Granon S, Poucet B, Thinus-Blanc C, Changeux J-P, Vidal C (1995) Nicotinic and muscarinic receptors in the rat prefrontal cortex: differential roles in working memory, response selection and effortful processing. *Psychopharmacology* 119:139–144.
- Hagan JJ, Morris RGM (1988) The cholinergic hypothesis of memory: a review of animal experiments. In: *Handbook of psychopharmacology, Vol. 20* (Iversen LL, Iversen SD, Snyder SH, eds), pp 237–323. New York: Plenum.
- Haroutunian V, Barnes E, Davis KL (1985) Cholinergic modulation of memory in rats. *Psychopharmacology* 87:266–271.
- Hasselmo ME, Wyble BP, Wallenstein GV (1996) Encoding and retrieval of episodic memories: role of cholinergic and GABAergic modulation in the hippocampus. *Hippocampus* 6:693–708.
- Jones GMM, Sahakian BJ, Levy R, Warburton DM, Gray JA (1992) Effects of acute subcutaneous nicotine on attention, information processing and short-term memory in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology* 108:485–494.
- Jones S, Sudweeks S, Yakel JL (1999) Nicotinic receptors in the brain: correlating physiology with function. *Trends Neurosci* 22:555–561.
- Kikusui T, Tonohiro T, Kaneko T (2000) The allocentric place discrim-

- ination task is selectively and highly dependent on the central muscarinic system in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 65:131–139.
- Leblond L, Beaufort C, Delerue F, Durkin TP (2002) Differential roles for nicotinic and muscarinic cholinergic receptors in sustained visuo-spatial attention? A study using a five-arm maze protocol in mice. *Behav Brain Res* 128:91–102.
- Levin ED, McGurk S, South D, Butcher LL (1989) Effects of combined muscarinic and nicotinic blockade on choice accuracy in the radial-arm maze. *Behav Neural Biol* 51:270–271.
- Levin ED, Rose JE, McGurk S, Butcher LL (1990) Characterization of the cognitive effects of combined muscarinic and nicotinic blockade. *Behav Neural Biol* 53:103–112.
- Levin ED, Rose J (1991) Nicotinic and muscarinic interactions and choice accuracy in the radial-arm maze. *Brain Res Bull* 27:125–128.
- Levin ED, Kaplan S, Boardman A (1997) Acute nicotine interactions with nicotinic and muscarinic antagonists: working and reference memory effects in the 16-arm radial maze. *Behav Pharmacol* 8:236–242.
- Levin ED, Simon BB (1998) Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology (Berl)* 138:217–230.
- Levin ED, Revzani AH (2000) Development of nicotinic drug therapy for cognitive disorders. *Eur J Pharmacol* 393:141–146.
- Little JT, Johnson DN, Minichiello M, Weingartner H, Sunderland T (1998) Combined nicotinic and muscarinic blockade in elderly normal volunteers: cognitive, behavior, and physiologic responses. *Neuropsychopharmacology* 19:60–69.
- McGaughy J, Turchi J, Sarter M (1994) Crossmodal divided attention in rats: effects of chlordiazepoxide and scopolamine. *Psychopharmacology* 115:213–220.
- Moran PM (1993) Differential roles of scopolamine and mecamylamine on working and reference memory in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 45:533–538.
- Muir JL, Page KJ, Sirinathsinghji DJ, Robbins TW, Everitt BJ (1993) Excitotoxic lesions of basal forebrain cholinergic neurones: effects on learning, memory and attention. *Behav Brain Res* 57:123–131.
- Muir JL, Everitt BJ, Robbins TW (1994) AMPA-induced excitotoxic lesions of the basal forebrain: a significant role for the cortical cholinergic system in attentional function. *J Neurosci* 14:2313–2326.
- Musco E, Wise RA (1990) Locomotion induced by ventral tegmental micro-injections of a nicotinic agonist. *Pharmacol Biochem Behav* 35:735–737.
- Newhouse PA, Potter A, Levin ED (1997) Nicotinic system involvement in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: implications for therapeutics. *Drugs Aging* 11:206–228.
- Ohno M, Yamamoto T, Watanabe S (1993) Blockade of hippocampal nicotinic receptors impairs working memory but not reference memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 45:89–93.
- Olton DS, Givens BS, Markowska AM, Shapiro M, Golski S (1992) Mnemonic functions of the cholinergic septo-hippocampal system. In: *Memory: organization and locus of change* (Squire LR, Weinberger NM, Lynch G, McGaugh JL, eds), pp 250–269. Oxford: Oxford University Press.
- Park S, Knopick C, McGurk S, Meltzer HY (2000) Nicotine impairs spatial working memory while leaving spatial attention intact. *Neuropsychopharmacology* 22:200–209.
- Penetar DM, McDonough JH (1983) Effects of cholinergic drugs on delayed match-to-sample performance of rhesus monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 19:963–967.
- Perry E, Martin-Ruiz C, Lee M, Griffiths M, Johnson M, Piggott M, Haroutunian V, Buxbaum JD, Näslund J, Davis K, Gotti C, Clementi F, Tzartos S, Cohen O, Soreq H, Jaros E, Perry R, Ballard C, McKeith I, Court J (2000) Nicotinic receptor sub-types in human brain ageing, Alzheimer and Lewy body diseases. *Eur J Pharmacol* 393:215–222.
- Pilcher J, Sessions G, McBride S (1997) Scopolamine impairs spatial working memory in the radial maze: an analysis by error type and arm choice. *Pharmacol Biochem Behav* 58:449–459.
- Porter A, Bymaster F, DeLapp N, Yamada M, Wess J, Hamilton S, Nathanson N, Felder C (2002) M1 muscarinic receptor signaling in mouse hippocampus and cortex. *Brain Res* 944:82–89.
- Rusted JM, Warburton DM (1988) Effects of scopolamine on working memory of healthy young adults. *Psychopharmacology* 96:145–152.
- Sahakian B, Jones G, Levy R, Gray J, Warburton D (1989) The effects of nicotine on attention, information processing and short-term memory in patients with dementia of the Alzheimer type. *Br J Psychol* 154:797–800.
- Sarter M, Bruno JP (1997) Cognitive functions of cortical acetylcholine: toward a unifying hypothesis. *Brain Res Revs* 23:28–46.
- Sarter M, Bruno JP (2000) Cortical cholinergic inputs mediating arousal, attentional processing and dreaming: differential afferent regulation of the basal forebrain by telencephalic and brainstem afferents. *Neuroscience* 95:933–952.
- Terry AV Jr, Buccafusco JJ, Jackson WJ (1993) Scopolamine reversal of nicotine enhanced delayed matching-to-sample performance in monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 45:925–929.
- Toumane A, Durkin TP (1993) Time gradient for post-test vulnerability to scopolamine-induced amnesia following the initial acquisition session of a spatial reference memory task in mice. *Behav Neural Biol* 60:139–151.
- Turchi J, Sarter M (1997) Cortical acetylcholine and processing capacity: effects of cortical cholinergic deafferentation on cross-modal divided attention in rats. *Cogn Brain Res* 6:147–158.
- Viscardi AP, Heise GA (1986) Effects of scopolamine on components of delayed response performance in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 25:633–639.
- Voytko ML, Olton DS, Richardson RT, Gorman IK, Tobin JR, Price DL (1994) Basal forebrain lesions in monkeys disrupt attention but not learning and memory. *J Neurosci* 14:167–186.
- Wenk GL, Hughey DS, Olton DS (1987) Basal forebrain cholinergic neurones and Alzheimer's disease. In: *Animal models of dementia: a synaptic neurochemical perspective* (Coyle JT, ed), pp 187–216. New York: Alan R. Liss.

Expérience 4

Réorganisations néocorticales impliquées dans le stockage et le rappel des informations anciennes

Article 3 : Maviel T., Durkin T.P., Menzaghi F., Bontempi B. (2004). Sites of neocortical reorganization critical for remote spatial memory. *Science*. 305(5680): 96-9.

I. CADRE THEORIQUE

L'un des concepts centraux de la théorie dite « classique » de la consolidation mnésique (Alvarez et Squire, 1994) est que le temps modifie les substrats cérébraux sous-tendant les mémoires déclaratives dites dépendantes de l'hippocampe. Avec le temps, la formation et l'expression de ce type de mémoire qui initialement repose sur des relations cortico-hippocampo-corticales, devient progressivement indépendante de cette architecture pour, à terme, ne plus dépendre que d'un réseau cortico-cortical. L'un des arguments les plus forts, mais aussi un des plus anciens, sous-tendant cette théorie nous vient de la neuropsychologie humaine et notamment de la démonstration de l'existence du gradient de Ribot. Ce gradient a été révélé par des études anatomo-cliniques (Williams et Zangwill, 1952 ; Scoville et Milner, 1957 ; Kapur, 1999) pour lequel des atteintes du lobe temporal médian engendrent des perturbations sévères des souvenirs récents tout en épargnant les souvenirs plus anciens. Suite à ces premières observations chez des patients cérébro-lésés apparaissent les premières études lésionnelles chez l'animal qui, au cours du temps, se sont progressivement perfectionnées. De l'apport de la stéréotaxie par Victor Horsley et Robert Clarke en 1908 aux lésions à l'acide iboténique épargnant les fibres et axones transitant au sein des structures ciblées (Coyle et al., 1981), ces études ont finalement permis de confirmer l'existence de gradients d'amnésie rétrograde, que ce soit après lésion de l'hippocampe chez le singe (Zola-Morgan et Squire, 1990) et les rongeurs (Anagnostaras et al., 1999 ; Kim et Fanselow, 1992 ; Clark et al., 2002), ou du cortex entorhinal (Cho et al., 1993 ; Cho et Kesner, 1996).

Cependant, ces dernières expériences ont utilisé des techniques lésionnelles irréversibles dans le but de détruire toute ou partie d'une structure appartenant à l'ensemble fonctionnel que représente le cerveau, sans tenir compte des interactions existantes entre structures dans un cerveau intact, ni du phénomène de vicariance (réorganisations fonctionnelles et transfert de fonction) induit consécutivement à ce type de lésion (Grady et Kapur, 1999 ; Muñoz-Cespedes et al., 2005). Il est possible qu'en réponse à la destruction de certaines structures, des réseaux neuronaux non atteints soient sujets à des phénomènes de réorganisation avec le temps. Outre les considérations structurelles, ces réorganisations peuvent permettre de compenser fonctionnellement les effets de la lésion (Ambrogio Lorenzini et al., 1999). Cependant, même si on observe des déficits de rappel suite à des lésions, l'interprétation de la cause de ceux-ci reste problématique. En effet, les conséquences des lésions irréversibles, qu'elles soient réalisées en pré- ou post-acquisition, sont uniquement mises en évidence au travers d'un déficit de rappel alors qu'elles peuvent également affecter d'autres processus comme l'encodage, la consolidation ou le stockage des informations. Ainsi, les perturbations mnésiques observées peuvent être la résultante de l'atteinte sélective de l'un ou l'autre de ces processus. De plus, comme le fait remarquer à juste titre Lynn Nadel (1991), les approches lésionnelles qui conduisent à la destruction de la formation hippocampique ne donnent pas d'indication sur le « statut » réel de la contribution hippocampique dans les processus mnésiques. En d'autres termes, on peut toujours se demander quelle aurait été la participation de l'hippocampe si celui-ci avait été fonctionnel lors du rappel des informations.

Ainsi, afin d'éprouver la validité fonctionnelle d'une telle réorganisation, notre premier objectif a été d'étudier, chez la souris, l'évolution spatio-temporelle des traces mnésiques et de leur support cérébral au cours du processus de consolidation mnésique nécessaire à l'établissement d'une mémoire à long terme stable. Pour cela, nous avons utilisé dans un premier temps une approche immunohistochimique (approche non-invasive) qui nous a permis d'identifier les structures cérébrales impliquées dans le rappel des souvenirs via l'évaluation des modifications de l'expression des protéines Fos et Zif268. Ces protéines sont impliquées dans les phénomènes de plasticité synaptique (Jones et al., 2001 ; Fleischmann et al., 2003) et classiquement utilisées comme corrélats indirects de l'activité neuronale liée aux processus mnésiques (Vann et al., 2000 ; Hall et al., 2001).

II. PRINCIPAUX RESULTATS

1. Réorganisation des réseaux neuronaux hippocampiques et corticaux impliqués dans le stockage et le rappel des informations visuo-spatiales

Des souris C57BL/6 ont tout d'abord été soumises à l'apprentissage d'une discrimination visuo-spatiale dans le labyrinthe à 5 bras. Dans cette épreuve, les animaux devaient mémoriser la position spatiale de l'un des bras toujours appâté lors de chaque essai. A l'issue de l'acquisition initiale, nous avons examiné chez ces souris les activations neuronales induites lors du rappel des informations récentes (délai de rétention de 1 jour) ou anciennes (délai de rétention de 30 jours). En passant de la récupération d'un acquis récent à un acquis ancien, nous avons observé une augmentation significative du nombre de neurones activés au sein de plusieurs régions corticales, comme les cortex préfrontal (régions prélimbique et infralimbique), cingulaire antérieur et rétrosplénial.

Nous avons également cherché à déterminer si cette réorganisation au niveau cortical au cours du processus de consolidation mnésique était accompagnée de modifications structurales au sein de ces réseaux neuronaux. Nous avons pour cela examiné le niveau d'expression de la protéine GAP-43 (*growth-associated protein 43*), une protéine pré-synaptique impliquée dans la croissance axonale et utilisée comme marqueur des synapses nouvellement formées (pour revue, Benowitz et Routtenberg, 1997). Nous avons pu mettre en évidence une synaptogénèse au niveau des cortex préfrontal et cingulaire antérieur où ce phénomène est positivement corrélé au niveau d'expression des protéines Fos et Zif268. Ainsi, l'augmentation de l'expression de ces protéines lors du rappel des informations au jour 30 pourrait être la conséquence, au moins en partie, d'un processus de synaptogénèse responsable de changements dans l'étendue et la complexité des réseaux neuronaux corticaux impliqués dans le stockage des informations à long terme.

Les modèles connectionnistes de la consolidation mnésique suggèrent par ailleurs que le stockage des informations à long terme puisse être réalisé sans recrutement neuronal supplémentaire mais via des modifications de la force et de la stabilité de connexions cortico-corticales pré-existantes (McClelland et al., 1995). En accord avec cette prédiction, un tel phénomène a été observé au niveau du

cortex pariétal postérieur associatif qui, bien que ne présentant pas d'augmentation significative de l'activité globale au cours du temps, est soumis à une redistribution laminaire de l'activité neuronale au sein des différentes couches lors du rappel des informations et ce en fonction de l'âge des souvenirs. Ainsi, lors du rappel d'informations récemment acquises, on observe une activation préférentielle des couches corticales profondes (couches V-VI) alors que seules les couches superficielles (II/III-IV) sont activées lors du rappel d'informations anciennes. Ce processus de réorganisation laminaire suggère un rôle privilégié des couches corticales superficielles dans la formation de connexions cortico-corticales qui pourraient participer de façon active au stockage à long terme des informations spatiales. Sur le plan fonctionnel, les modifications d'activité neuronale observées au niveau des cortex pariétal postérieur associatif mais aussi rétrosplénial pourraient refléter la formation de cartes spatiales extra-hippocampiques impliquées dans le traitement d'informations visuo-spatiales à long terme (Teng et Squire, 1999 ; Kesner, 2000).

En accord avec les prédictions faites par le modèle classique de la consolidation mnésique (pour revue, Squire et Alvarez, 1995), nous avons observé une diminution de l'activité neuronale au sein de la formation hippocampique (hippocampe, subiculum et cortex entorhinaux) ainsi que du cortex cingulaire postérieur en fonction de l'intervalle de rétention. Ces résultats confirment ainsi le rôle transitoire joué par la formation hippocampique dans le stockage à long terme des informations et démontre l'implication fonctionnelle d'un réseau hippocampo-cortical dans les stades précoces du processus de consolidation mnésique. On notera que lors du rappel des informations à long terme, l'activité neuronale mesurée au niveau de la formation hippocampique, via le niveau d'expression de la protéine Zif268, est significativement inférieure à celle observée chez les sujets témoins appariés. Ceci pourrait refléter l'existence d'un phénomène d'inhibition active sur le fonctionnement hippocampique empêchant cette structure de ré-encoder des informations déjà stockées en mémoire.

Enfin, on observe également une participation différentielle en fonction du délai de rétention de plusieurs structures sous-corticales, notamment au niveau de la région septale et du thalamus antérieur. Si le septum latéral et le noyau thalamique antéro-ventral semblent spécifiquement recrutés lors du rappel à court terme des informations spatiales, les noyaux thalamiques antéro-dorsal et antéro-médian sont recrutés lors du rappel des informations anciennes au jour 30.

2. Des régions corticales spécifiques nécessaires au rappel des informations anciennes

Les approches par imagerie cérébrale n'étant que corrélatives, il apparaît important de tester de manière directe la validité fonctionnelle des modifications de l'expression des Fdt au sein des réseaux hippocampiques et corticaux observées lors du rappel des informations spatiales. Nous avons pour cela choisi une approche invasive, différente des études lésionnelles classiques, visant à inactiver de manière sélective et transitoire l'activité neuronale au sein d'une structure précise via l'injection intracérébrale d'un anesthésique, la lidocaïne. Cette technique permet d'éviter les phénomènes de vicariance et peut s'avérer très utile pour définir une topographie fonctionnelle et temporelle des régions cérébrales sous-

tendant tel ou tel processus mnésique. Si l'utilisation d'inactivations transitoires réversibles a permis une meilleure connaissance des mécanismes mis en jeu dans le cadre de la consolidation cellulaire (pour revues, Ambrogio Lorenzini et al., 1999 ; Izquierdo et McGaugh, 2000), peu d'expériences ont utilisé cette stratégie expérimentale lors de l'étude du phénomène de la consolidation systémique (Izquierdo et al., 1997 ; Riedel et al., 1999 ; Frankland et al., 2004).

Les souris ont été soumises à l'épreuve de discrimination visuo-spatiale précédemment décrite. L'injection de lidocaïne a été réalisée immédiatement avant chacune des séances de rétention (1 ou 30 jours après l'acquisition initiale). Les résultats confirment ceux obtenus à l'aide de l'approche corrélative utilisant l'expression des gènes précoces. L'inactivation temporaire de l'hippocampe et du cortex cingulaire postérieur, qui s'est traduit par un blocage quasi-total de l'expression des protéines Fos et Zif268 dans ces structures, a induit une perturbation du rappel des informations récentes (délai de 1 jour) mais s'est avérée être sans effet sur le rappel des informations anciennes (délai de 30 jours). A l'inverse, l'inactivation des cortex préfrontal ou cingulaire antérieur a perturbé le rappel des informations anciennes sans affecter celui des informations récentes.

III. CONCLUSIONS

L'ensemble de ces résultats démontre une bascule dans l'implication fonctionnelle entre l'hippocampe et certains cortex au cours du processus de consolidation mnésique. La formation et le stockage des souvenirs au niveau cortical nécessitent un « dialogue » temporaire entre l'hippocampe et les aires corticales et s'accompagne d'une modification progressive de l'architecture des réseaux neuronaux corticaux. A terme, cette réorganisation neuronale permet à certains territoires néocorticaux spécifiques d'assurer de façon indépendante le rappel ainsi que l'utilisation des informations anciennes. Ces régions corticales constituent des cibles intéressantes au niveau desquelles il serait intéressant de déterminer les mécanismes cellulaires et moléculaires précis impliqués dans les modifications de la plasticité synaptique responsables de la formation et du stockage des informations à long terme.

mitosis was linked to this BARS-induced Golgi fragmentation.

To verify the link between entry into mitosis and Golgi fragmentation, we tried to bypass the block caused by p50-2 by forcing the dispersion of the Golgi membranes with either the microtubule disrupting drug nocodazole, which disperses the Golgi ribbon into ministacks (18), or BFA, which induces disassembly of the Golgi complex and causes it to fuse with the endoplasmic reticulum (19). Indeed, in cells injected with p50-2, both nocodazole and BFA completely restored mitotic progression (Fig. 3B), indicating that the prevention of entry into mitosis caused by p50-2 or by SBD was due to the block of Golgi dispersal. Blocking Golgi fragmentation with antibodies to the Golgi-stacking protein GRASP-65 also prevents entry into mitosis (16).

To further characterize the role of BARS in mitosis *in vivo*, we treated NRK cells with antisense BARS oligonucleotides (14). These reduced the levels of endogenous BARS by more than 80% (Fig. 4A). Treated cells grew more slowly, were larger and flatter but viable, and had a well-spread and highly tubulated perinuclear Golgi (Fig. 4C). When examined for alterations in the cell cycle, most of these cells (>70%) were arrested in G₂, as shown by the immunofluorescence pattern of antibodies to phosphorylated histones H1 and H3 (Fig. 4B). When these cells were injected with recombinant BARS, the Golgi morphology was rapidly restored and the cells resumed mitotic progression (Fig. 4C). Furthermore, when they were treated with nocodazole or BFA, their Golgi became dispersed and they entered mitosis 5 to 6 hours after drug addition (Fig. 4D), albeit less efficiently than with the BARS injection.

In conclusion, we find two activities in mitotic cytosol: one resulting in the transformation of the Golgi stacks into tubular networks, the other resulting in the BARS-dependent fission/fragmentation of these networks. This agrees with, and partly explains, previous morphological observations *in vivo* (4). We propose that the initial Golgi tubuloreticular transformation is due to the loss of structural restrictions imposed by the "Golgi matrix" proteins, such as GRASP-65 and GM130, which are phosphorylated during mitosis (20–23). The function(s) of this tubular disassembly may be to facilitate the effect of BARS by providing a more suitable geometry for fission than that of a Golgi stack, and/or to expose BARS receptors or activators in the Golgi membranes. The mechanisms of the BARS-dependent fission, and whether BARS is activated specifically during mitosis, remain to be elucidated. We find that BARS is active also in the fission of transport carriers during interphase traffic (24), but this activity may be enhanced by

mitotic phosphorylation (25). Also of note, BARS has a slow acyltransferase (ACT) activity that has been associated with fission (15); however, a BARS point mutant (G172) devoid of ACT activity still induced fission, albeit with a potency lower than that of native BARS by a factor of ~20 (fig. S1), which suggests that the ACT activity may have a facilitating rather than a necessary role.

Finally, the observation that BARS-induced Golgi fission is required for the G₂-prophase transition supports the generality of Golgi fragmentation as a regulator of the cell cycle, possibly through the centrosome (16). This suggests that drugs acting on BARS (26) should have the potential to control the G₂-prophase transition stage of this cycle.

References and Notes

1. D. Corda, C. Hidalgo Carcedo, M. Bonazzi, A. Luini, S. Spanò, *Cell. Mol. Life Sci.* **59**, 1819 (2002).
2. J. Shorter, G. Warren, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **18**, 379 (2002).
3. R. Jahn, T. Lang, T. C. Südhof, *Cell* **112**, 519 (2003).
4. T. Misteli, G. Warren, *J. Cell Sci.* **108**, 2715 (1995).
5. K. J. Zaal *et al.*, *Cell* **99**, 589 (1999).
6. J. Thyberg, S. Moskalewski, *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* **24**, 495 (1992).
7. M. A. Axelsson, G. Warren, *Mol. Biol. Cell* **15**, 1843 (2004).
8. M. Y. Pecot, V. Malhotra, *Cell* **116**, 99 (2004).
9. S. Spanò *et al.*, *J. Biol. Chem.* **274**, 17705 (1999).
10. U. Acharya, A. Mallabiabarrena, J. K. Acharya, V. Malhotra, *Cell* **92**, 183 (1998).
11. A. Colanzi, T. J. Deerinck, M. H. Ellisman, V. Malhotra, *J. Cell Biol.* **149**, 331 (2000).
12. M. Nardini *et al.*, *EMBO J.* **22**, 3122 (2003).
13. C. Hidalgo Carcedo *et al.*, unpublished data.

14. See supporting data at Science Online.
15. R. Weigert *et al.*, *Nature* **402**, 429 (1999).
16. C. Sutterlin, P. Hsu, A. Mallabiabarrena, V. Malhotra, *Cell* **109**, 359 (2002).
17. N. Altan-Bonnet, R. D. Phair, R. S. Polishchuk, R. Weigert, J. Lippincott-Schwartz, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **100**, 13314 (2003).
18. N. B. Cole, N. Sciaky, A. Marotta, J. Song, J. Lippincott-Schwartz, *Mol. Biol. Cell* **7**, 631 (1996).
19. J. Lippincott-Schwartz, L. C. Yuan, J. S. Bonifacio, R. D. Klausner, *Cell* **56**, 801 (1989).
20. Y. Wang, J. Seemann, M. Pypaert, J. Shorter, G. Warren, *EMBO J.* **22**, 3279 (2003).
21. M. Lowe *et al.*, *Cell* **94**, 783 (1998).
22. C. Sutterlin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **98**, 9128 (2001).
23. J. Seemann, E. J. Jokitalo, G. Warren, *Mol. Biol. Cell* **11**, 635 (2000).
24. M. Bonazzi *et al.*, in preparation.
25. J. M. Boyd *et al.*, *EMBO J.* **12**, 469 (1993).
26. R. Weigert *et al.*, *J. Biol. Chem.* **272**, 14200 (1997).
27. We thank M. A. De Matteis and R. Polishchuk for critical reading of the manuscript; H. P. Hauri and K. Moremen for antibodies; M. Sallèse and T. Pulvirenti for constructs; C. P. Berrie for editorial assistance; F. Mirabella, C. Valente, and P. Liberali for construct purification; C. Cericola for technical assistance; and E. Fontana for figure preparation. Supported by an Alfredo Leonardi fellowship (Istituto Mario Negri) (C.H.C.), by fellowships from Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (Milan) (M.B. and S.S.), and by the Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (Milan), Telethon Italy, and Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca.

Supporting Online Material

www.sciencemag.org/cgi/content/full/305/5680/93/DC1

Materials and Methods

Figs. S1 to S3

Table S1

References

11 March 2004; accepted 30 April 2004

Sites of Neocortical Reorganization Critical for Remote Spatial Memory

Thibault Maviel, Thomas P. Durkin, Frédérique Menzagli, Bruno Bontempi*

The hippocampus is crucial for spatial memory formation, yet it does not store long-lasting memories. By combining functional brain imaging and region-specific neuronal inactivation in mice, we identified prefrontal and anterior cingulate cortex as critical for storage and retrieval of remote spatial memories. Imaging of activity-dependent genes also revealed an involvement of parietal and retrosplenial cortices during consolidation of remote memory. Long-term memory storage within some of these neocortical regions was accompanied by structural changes including synaptogenesis and laminar reorganization, concomitant with a functional disengagement of the hippocampus and posterior cingulate cortices. Thus, consolidation of spatial memory requires a time-dependent hippocampal-cortical dialogue, ultimately enabling widespread cortical networks to mediate effortful recall and use of cortically stored remote memories independently.

Memory consolidation is the process whereby recently acquired information gradually transforms from an initially labile state into enduring stable memories (1–3). The hippocampus is crucial for the formation of new declarative memories (2, 4, 5). However, its role as a consolidation organizing device is

time-limited (2, 6, 7); after a time, brain regions, not yet identified but presumably neocortical sites, independently mediate retrieval of remote memories (2, 6–8).

To identify these extrahippocampal regions involved in processing remote spatial memories, we mapped the regional expres-

sion of the inducible immediate early genes (IEGs) *zif268* and *c-fos* during memory processing in mice (fig. S1). These IEGs are required for synaptic plasticity and memory formation (9–11) and are used as an index of neuronal activation (9–11). Independent groups of C57BL/6 mice were trained to locate the invariant position of a baited arm in a five-arm maze (12, 13). Either 1 day (recent) or 30 days (remote) after memory acquisition, all groups were tested by using a single trial of memory retention (13). In order to control for nonmnemonic aspects (e.g., contextual arousal, locomotor activity) of the spatial reference memory procedure that could affect gene expression, we used additional paired control mice exposed to the same stimuli but not confronted with any arm choice during testing. Gene expression specifically induced by memory processing was evaluated by normalizing IEG counts from experimental animals with respect to paired controls tested either 1 or 30 days after acquisition. We found a significant group \times time \times brain region interaction [Zif268 staining: $F(13,504) = 5.48, P < 0.001$; Fos staining: $F(20,756) = 5.08, P < 0.001$], indicating that region-specific changes in neuronal activation occurred as a function of the retention intervals. Between recent (1 day later) and remote (30 days later) memory testing, a significant increase in the number of Zif268

immunoreactive neurons was seen in widespread cortical regions including the prefrontal, anterior cingulate, and retrosplenial cortices (Fig. 1, A and B). Increases were also observed when Fos expression was examined in the prefrontal and anterior cingulate cortices (fig. S2), indicating that the observed changes in Zif268 expression generalized to another activity-dependent gene involved in memory formation (11). Response accuracy in animals tested on either day 1 or 30 was similar [$80.0 \pm 13.3\%$ versus 70.0 ± 15.3 , respectively, $F(1,18) = 0.24, P > 0.62$; fig. S3], which showed that the observed changes in gene expression were not simply related to the level of memory performance but reflected an increased functional implication of specific neocortical regions in long-term memory storage and retrieval.

We then asked whether this cortical reorganization during memory consolidation was also accompanied by structural changes within neuronal networks. We thus examined, as a function of the retention interval, the cortical expression of growth-associated protein 43 (GAP-43), a presynaptic protein that controls axon growth and sprouting (14) and that is used as a marker of newly formed synapses (14, 15). We found that animals from the 30-day memory retention group exhibited increased GAP-43 labeling in the anterior cingulate cortex as compared with the 1-day retention group [42.58 ± 3.31 versus 22.71 ± 3.59 , respectively; $F(1,13) = 16.61, P < 0.01$; Fig. 1B], which positively correlated with the number of Zif268 immunopositive neurons [$r = 0.94; F(1,7) = 48.48, P < 0.001$; fig. S4]. The enhanced Zif268 expres-

sion observed after 30 days may thus be attributed, at least in part, to synaptogenesis, which increases the complexity and extent of cortical networks involved in memory storage. Indeed, increased GAP-43 labeling was also observed in the prefrontal cortex on day 30 [18.50 ± 2.38 versus 9.0 ± 2.27 on day 1, $F(1,6) = 7.08, P < 0.05$], although changes in synaptic remodeling were not analyzed systematically in all cortical regions that showed increased IEG expression. In addition to promoting experience-dependent synaptic growth during the 30-day retention interval, the maintenance of elevated levels of GAP-43 proteins observed at the time of remote memory testing may have facilitated synaptic function via increased neurotransmitter release and enhanced long-term potentiation within the reorganized neocortical neuronal networks (14, 15).

Current connectionist models of memory consolidation predict that remote memory storage via strengthening of cortico-cortical connections could be accomplished without necessarily requiring any additional neuronal activity (6, 8). In accordance with this prediction, we observed, in the parietal cortex, a shift in the distribution pattern of neuronal activation from deep cortical layers V and VI to superficial layers II, III, and IV in experimental, but not in control, subjects retrieving remote versus recent memory [Zif268 staining: delay \times layer interaction, $F(3,72) = 46.72, P < 0.001$, Fig. 1C; Fos staining: $F(3,72) = 81.30, P < 0.001$; fig. S4]. Although based solely on correlative data (i.e., altered levels of IEG expression), this laminar reorganization is consistent with the sug-

Laboratoire de Neurosciences Cognitives, CNRS UMR 5106, Université de Bordeaux 1, Avenue des Facultés, 33405 Talence, France.

*To whom correspondence should be addressed. E-mail: b.bontempi@inc.u-bordeaux1.fr

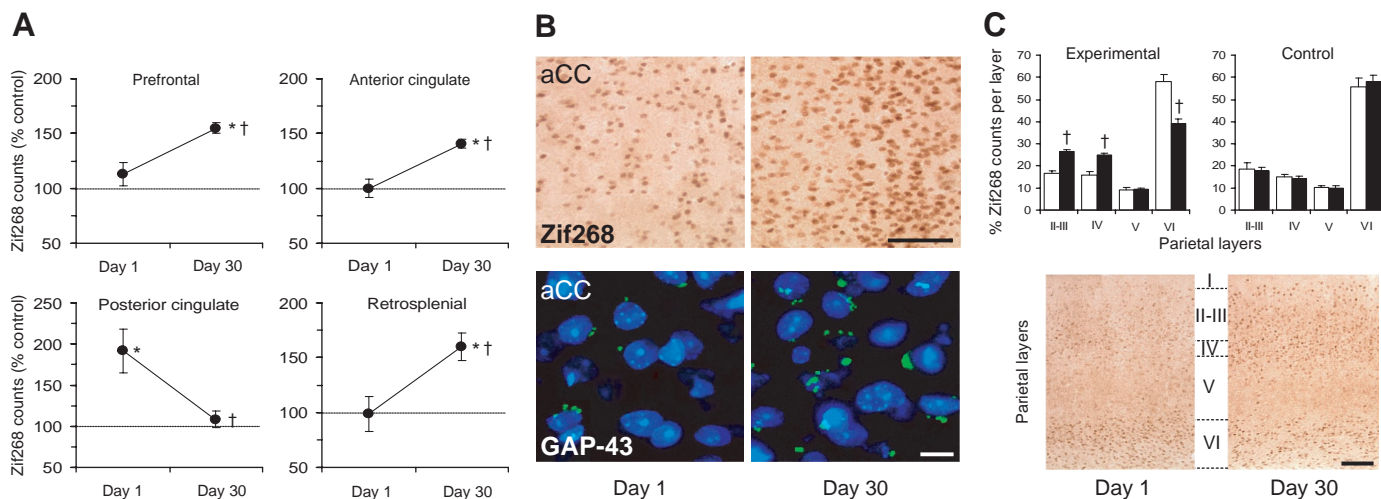


Fig. 1. Cortical reorganization during remote spatial memory processing. (A) Zif268 counts relative to paired controls in the prefrontal, anterior cingulate, posterior cingulate, and retrosplenial cortices after testing for recent (day 1) or remote (day 30) memory retention. (B) Photomicrographs showing increased Zif268 (top) and GAP-43 (bottom) labeling in anterior cingulate cortex (aCC) on day 30 as compared with day 1. Nuclei were stained with 4',6'-diamidino-2-phenylindole (DAPI) (blue); GAP-43 labeling appears in green. (C) A time-dependent redistribution of Zif268

immunopositive nuclei within parietal layers II, III, IV, and VI occurred in experimental animals (top left) between day 1 (white bars) and day 30 (black bars). This laminar redistribution was not observed in paired control subjects (top right). Corresponding photomicrographs of Zif268 staining within parietal cortical layers of experimental animals tested on day 1 or day 30 are shown below. * $P < 0.01$ versus respective controls (100% line); † $P < 0.01$ versus day 1; $n = 10$ mice per group. Scale bars, (B), top, 100 μm ; bottom, 10 μm ; (C), 100 μm .

REPORTS

gested implication of laminae II and III in catalyzing the formation of cortico-cortical neural assemblies and thereby constituting major sites of storage of encoded information

(16). The laminar reorganization of activity within the parietal cortex, together with the recruitment of the retrosplenial cortex, may thus reflect functional participation of these

regions in the associative processing of complex visuospatial representations (17), including the gradual establishment of extrahippocampal spatial maps (17, 18).

Consistent with a transitory role of hippocampal formation in memory consolidation (2, 6–8, 10), the reorganization in cortical regions was associated with a concomitant decrease of Zif268 immunoreactivity induced by remote memory testing in the dorsal [$F(1,36) = 34.56, P < 0.001$] and ventral hippocampus [$F(1,36) = 25.43, P < 0.001$], as well as the entorhinal cortex [$F(1,36) = 6.12, P < 0.05$] (Fig. 2, A and B; fig. S5). It should be noted that Zif268 expression in the hippocampus was significantly lower than that of paired control subjects (Fig. 2A), which raises the possibility that inhibitory influences may ultimately control the level of engagement of the hippocampal formation in memory consolidation (7). A similar decrease was also observed in the posterior cingulate cortex [Fig. 1A; $F(1,36) = 6.70, P < 0.05$], which suggests a conjoint involvement of hippocampal and certain cortical networks during early memory processing (7). Hippocampal disengagement was specifically related to memory consolidation, since mice tested over the same time period in a working memory paradigm in which information changes from trial to trial (and is thus stored only temporarily) did not show decreased Zif268 expression in the hippocampus [Fig. 2C and fig. S5, memory type \times time interaction: $F(1,34) = 31.67, P < 0.001$].

We next infused the anesthetic lidocaine into selected brain regions before testing for memory retention to transiently silence neuronal activity and thereby to minimize any possible compensatory mechanisms within memory systems associated with irreversible lesions (13). Inactivation of hippocampus or posterior cingulate cortex disrupted recent, but not remote, memory retrieval (Fig. 3, A and B; fig. S6), which indicated that these two interconnected brain regions (19) mediate information processing in parallel during early stages of memory consolidation (7). In contrast, silencing neuronal activity in prefrontal or anterior cingulate cortex selectively disrupted retrieval of remote memories (Fig. 3, A and B; fig. S6). These findings provide evidence for a critical requirement for specific neocortical regions in remote spatial memory retrieval and indicate that the hippocampus does not play a permanent role for as long as memories remain viable (6–8, 20). They are consistent with two observations: that functional disruption of cortical plasticity preferentially disrupts the establishment of enduring memories in CaMKII knockout mice (21, 22) and that in semantic

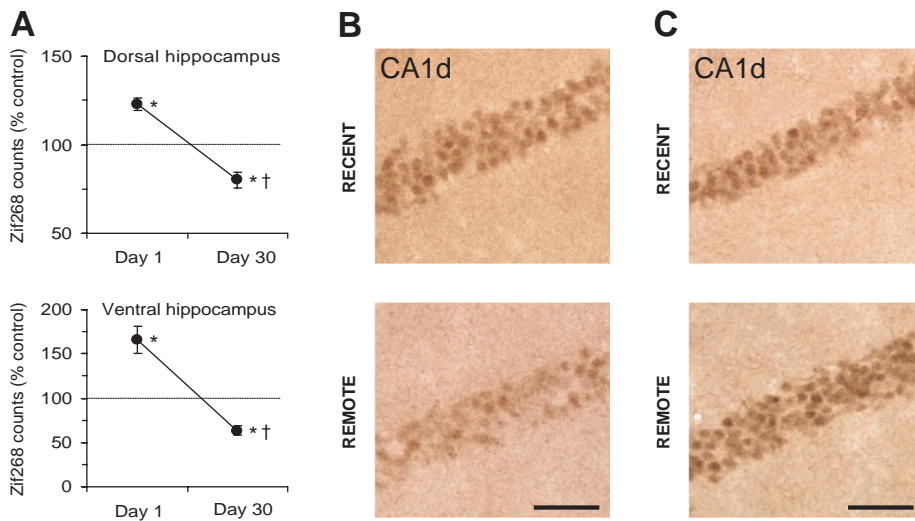


Fig. 2. Time-limited role of hippocampus in remote spatial memory storage and retrieval. (A) Zif268 counts relative to controls in dorsal (top) and ventral (bottom) hippocampus after testing for recent (day 1) versus remote (day 30) memory retention. Zif268 expression was elevated in these structures after testing recent memory but, in contrast, was decreased below control levels after testing remote memory. (B) Photomicrographs of Zif268 labeling in dorsal hippocampus (CA1d) after testing for spatial reference memory, recent (top) as compared to remote (bottom). (C) Hippocampal disengagement, shown in (B), was not observed in animals tested for working memory. * $P < 0.01$ versus respective controls (100% line); † $P < 0.01$ versus day 1; $n = 10$ mice per group. Scale bars, 50 μm .

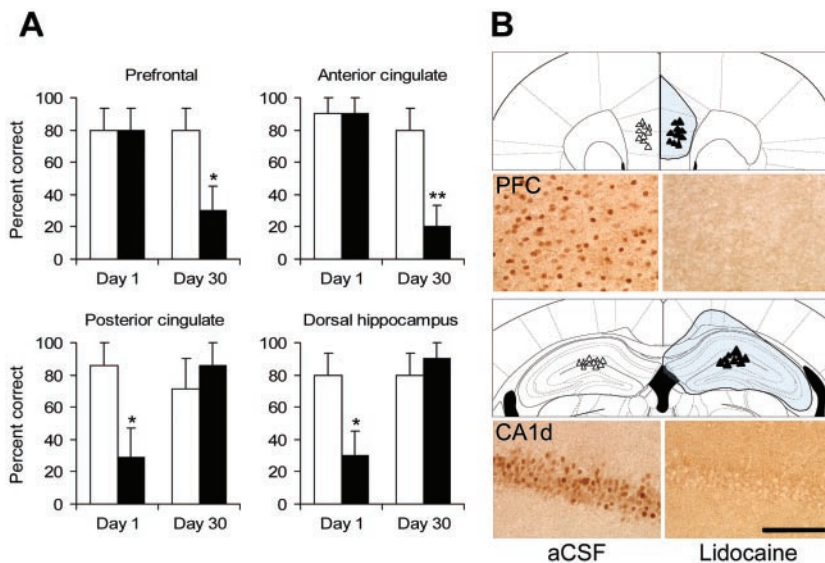


Fig. 3. (A) Effects of neuronal inactivation of the prefrontal, anterior or posterior cingulate cortices, or dorsal hippocampus by lidocaine (black bars) as compared with vehicle [artificial cerebrospinal fluid (aCSF), white bars] on recent (day 1) and remote (day 30) memory retrieval. (B) Coronal diagrams [adapted from (30)] showing the location of injection sites in prefrontal cortex (top) and dorsal hippocampus (CA1d, bottom) plotted onto a single plane (AP +1.7 mm and -2.0 mm, respectively). Efficacy of lidocaine inactivation was verified by assessing the area exhibiting blockade of Zif268 staining. Injection sites for subjects receiving vehicle (open triangles) are plotted on the left; the injection sites (black triangles) and maximum extent (shaded blue area) of lidocaine inactivation are shown on the right of each section. Animals were included in the study only if cannula tips were correctly located within targeted structures and complete IEG inactivation was circumscribed to the region of interest with minimal diffusion spread along the guide cannula track. * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$ versus vehicle-injected controls; $n = 7$ to 10 mice per group. Scale bar, 100 μm .

dementia in humans, neocortical atrophy selectively disrupts the retrieval of remote memories (23). Our data further reveal the progressive establishment of a cortical memory store during the consolidation process, in which spatial information is slowly embedded within distributed but structured cortical networks. Conscious recollection and offline reactivation of hippocampal-cortical networks during phases of sleep (24) have been proposed as possible mechanisms ensuring memory processing and reconsolidation of memory traces (25), which could thereby enable the updating of preexisting cortical memory representations. The recruitment of prefrontal, anterior cingulate, and retrosplenial cortices we report here may reflect the integrative and evolving roles of these areas in memory storage (22), effortful recall (26), performance monitoring (27), and use of consolidated remote memories (22, 28, 29).

In summary, our findings point to a shift in hippocampal and neocortical roles during the course of memory consolidation that ultimately enables specific cortical areas to assume responsibility for remote spatial memory retrieval. The key cortical sites we have identified constitute primary targets for unveiling the precise cellular and molecular bases of the changes occurring in cortical synaptic connectivity as memories consolidate.

References and Notes

- J. L. McGaugh, *Science* **287**, 248 (2000).
- L. R. Squire, *Psychol. Rev.* **99**, 195 (1992).
- Y. Dudai, *Annu. Rev. Psychol.* **55**, 51 (2004).
- E. R. Kandel, *Science* **294**, 1030 (2001).
- H. Eichenbaum, *Nature Rev. Neurosci.* **1**, 41 (2000).
- L. R. Squire, P. Alvarez, *Curr. Opin. Neurobiol.* **5**, 169 (1995).
- B. Bontempi, C. Laurent-Demir, C. Destrade, R. Jaffard, *Nature* **400**, 671 (1999).
- J. L. McClelland, B. L. McNaughton, R. C. O'Reilly, *Psychol. Rev.* **102**, 419 (1995).
- M. W. Jones *et al.*, *Nature Neurosci.* **4**, 289 (2001).
- J. Hall, K. L. Thomas, B. J. Everitt, *J. Neurosci.* **21**, 2186 (2001).
- A. Fleischmann *et al.*, *J. Neurosci.* **23**, 9116 (2003).
- T. P. Durkin, C. Beaufort, L. Leblond, T. Maviel, *Behav. Brain Res.* **116**, 39 (2000).
- Materials and methods are available as supporting material on Science online.
- L. I. Benowitz, A. Routtenberg, *Trends Neurosci.* **20**, 84 (1997).
- A. Routtenberg, I. Cantalops, S. Zaffuto, P. Serrano, U. Namgung, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **97**, 7657 (2000).
- R. Miller, *Biol. Cybern.* **75**, 253 (1996).
- E. Save, B. Poucet, *Hippocampus* **10**, 491 (2000).
- R. P. Kesner, G. Farnsworth, B. V. DiMattia, *Behav. Neurosci.* **103**, 956 (1989).
- J. Sif, M. Meunier, C. Messier, A. Calas, C. Destrade, *Neurosci. Lett.* **101**, 223 (1989).
- M. Moscovitch, L. Nadel, *Curr. Opin. Neurobiol.* **8**, 297 (1998).
- P. W. Frankland, C. O'Brien, M. Ohno, A. Kirkwood, A. J. Silva, *Nature* **411**, 309 (2001).
- P. W. Frankland, B. Bontempi, L. Talton, L. Kaczmarek, A. J. Silva, *Science* **304**, 881 (2004).
- J. M. Murre, K. S. Graham, J. R. Hodges, *Brain* **124**, 647 (2001).

- K. L. Hoffman, B. L. McNaughton, *Science* **297**, 2070 (2002).
- M. P. Walker, T. Brakefield, J. A. Hobson, R. Stickgold, *Nature* **425**, 616 (2003).
- K. Takehara, S. Kawahara, Y. Kirino, *J. Neurosci.* **23**, 9897 (2003).
- A. W. MacDonald III, J. D. Cohen, V. A. Stenger, C. S. Carter, *Science* **288**, 1835 (2000).
- H. J. Markowitsch, *Brain Res. Brain Res. Rev.* **21**, 117 (1995).
- N. Takahashi, M. Kawamura, J. Shiota, N. Kasahata, K. Hirayama, *Neurology* **49**, 464 (1997).
- K. B. J. Franklin, G. Paxinos, *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates* (Academic Press, San Diego, CA, 1997).
- We are grateful to J.-M. Edeline, P. W. Frankland, A.

Grottick, B. Poucet, and A. J. Silva for comments on earlier drafts of this manuscript. This study was supported by the CNRS (UMR CNRS 5106, B.B., T.P.D., T.M.), the Ministère de la Recherche (Projet ACI NIC0005, B.B., T.P.D.), and Arena Pharmaceuticals, Inc. (B.B., F.M., T.M.).

Supporting Online Material

www.sciencemag.org/cgi/content/full/305/5680/96/DC1

Materials and Methods

Figs. S1 to S6

References and Notes

22 March 2004; accepted 21 May 2004

Neural Activity Triggers Neuronal Oxidative Metabolism Followed by Astrocytic Glycolysis

Karl A. Kasischke,¹ Harshad D. Vishwasrao,¹ Patricia J. Fisher,² Warren R. Zipfel,¹ Watt W. Webb^{1*}

We have found that two-photon fluorescence imaging of nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) provides the sensitivity and spatial three-dimensional resolution to resolve metabolic signatures in processes of astrocytes and neurons deep in highly scattering brain tissue slices. This functional imaging reveals spatiotemporal partitioning of glycolytic and oxidative metabolism between astrocytes and neurons during focal neural activity that establishes a unifying hypothesis for neurometabolic coupling in which early oxidative metabolism in neurons is eventually sustained by late activation of the astrocyte-neuron lactate shuttle. Our model integrates existing views of brain energy metabolism and is in accord with known macroscopic physiological changes in vivo.

Functional neuroimaging techniques such as functional magnetic resonance imaging (fMRI) and positron emission tomography (PET) have provided valuable insights into the working brain and are widely used in both neuroscience and clinical neurology. However, fundamental questions related to the cellular and molecular aspects of neurometabolic and neurovascular coupling are still unresolved. For example, a PET study has demonstrated nonoxidative glucose consumption during focal neural activity (1), whereas other in vivo studies have reported oxidative metabolism (2, 3). Many of the discordant results might be related to methodological issues, differing stimulation protocols, and the restricted measurement of either oxidative or glycolytic metabolic signatures.

The in vitro observation that glutamate uptake stimulates astrocytic lactate secretion to feed neurons provides a mechanism for the coupling of neuronal activity to glucose utilization (4) and is supported by ex vivo and in vivo studies (5–7). However,

the astrocyte-neuron lactate shuttle model has been challenged (8, 9), and the ability to resolve astrocytic from neuronal metabolism is needed to verify this hypothesis (6, 8, 10). Multiphoton microscopy (11) provides subcellular metabolic imaging (12, 13) by utilizing the intrinsic fluorescence of β -nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) as a sensitive indicator of both oxidative (14) and glycolytic (15, 16) energy metabolism.

Our measurements were done on the well-known hippocampal slice preparation. The emission spectrum (Fig. 1A) and dynamics of the intrinsic tissue fluorescence seen upon pharmacological manipulation of the respiratory chain activity (Fig. 1B) show that the reduced form of the protein-bound pyridine nucleotides NADH and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) (17) are the dominant fluorophores in the hippocampal neuropil. Taking into account analytical measurements of [NADH] and [NADPH] in rodent brain under resting (18) and under activated conditions (19, 20), we conclude that both the resting fluorescence and the fluorescence fluctuations are dominated by NADH. Although the two-photon action cross section of NADH in solution (Fig. 1A) is 1/100 to 1/1000 the magnitude of conventional fluorophores, direct two-photon excita-

¹School of Applied and Engineering Physics, Cornell University, Ithaca, NY 14853, USA. ²Department of Biomedical Sciences, College of Veterinary Medicine, Cornell University, Ithaca, NY 14853, USA.

*To whom correspondence should be addressed. E-mail: www2@cornell.edu

Science Supporting Online Material

Sites of Neocortical Reorganization Critical for Remote Spatial Memory

Thibault Maviel, Thomas P. Durkin, Frédérique Menzaghi, Bruno Bontempi*

Laboratoire de Neurosciences Cognitives, CNRS UMR 5106, Université de Bordeaux 1, Avenue des Facultés, 33405 Talence, France.

*To whom correspondence should be addressed. E-mail: b.bontempi@inc.u-bordeaux1.fr

doi: 10.1126/science.1098180

Materials and Methods

Animals and surgery

Male C57BL/6 ByJICo mice (2 months) were used. Certain animals were implanted bilaterally under deep general anesthesia (0.73% avertin i.p.) with stainless steel guide cannulae using the following stereotaxic coordinates (*S1*): (i) Hippocampus: anteroposterior (AP) relative to bregma, -2.0 mm; lateral (L) to midline, ± 1.4 mm; ventral (V) from the skull surface, -1.0 mm. (ii) Prefrontal cortex: AP, $+2.1$ mm; L, ± 0.3 mm; V, -1.9 mm; (iii) Anterior cingulate cortex: AP, $+0.9$ mm; L, ± 0.3 mm; V, -1.0 mm; (iv) Posterior cingulate cortex: AP, -2.0 mm; L, ± 0.3 mm; V, -0.8 mm. Mice were allowed one week to recover. All experimental procedures were conducted in accordance with the official European Guidelines for the care and use of laboratory animals (86/609/EEC).

Behavioral protocol

Spatial memory testing was conducted using a 5-arm maze (*S2*). Food-deprived mice (85–87% of their free feeding weights) were submitted to three daily free exploration sessions of the maze and then trained for acquisition over 10 daily sessions (5 trials/day). Each trial began with a presentation phase in which mice were submitted to a forced and rewarded visit to one target arm. Mice were then placed in a holding cage situated next to the maze. After completion of a 20-min retention interval (R.I.), subjects were submitted to a test phase where they were confronted with the choice of five open arms. Only choice of the previously visited arm was rewarded. For reference memory testing, the target arm remained constant over all trials whereas for working memory testing, the position of target arm varied on each trial. Subjects from each experimental group were paired with control subjects submitted to two forced presentation phases separated by a 20-min R.I., and therefore not confronted to any choice. The second presentation phase for paired animals was always given to the same arm as that used for the first presentation of the ongoing trial, but was either reinforced or not as a function of the response (correct or incorrect) of the paired experimental subjects. Similar acquisition rates and levels of performance on the tenth session were observed for all groups (fig. S3). Animals were then tested for retention either 1 or 30 days after acquisition and submitted to a single retention trial to prevent retrieval from being contaminated by reacquisition processes.

Injection procedure

Artificial cerebrospinal fluid (aCSF) or the sodium channel blocker lidocaine (4% solution in aCSF, pH 7.4) were infused using an injection cannula projecting 0.5 (posterior cingulate cortex), 0.8 (prefrontal cortex) or 1 mm (hippocampus and anterior cingulate cortex) beyond the tip of the guide cannula. For hippocampus, 0.4 μ l was injected at a rate of 0.2 μ l/min, whereas

for cortical areas, 0.25 μ l was injected at a rate of 0.125 μ l/min. To ensure inactivation of the targeted regions over the entire duration of the retention test at either 1 or 30 days after acquisition, lidocaine was infused twice: 8 min before both presentation and test phases. Only animals with cannula tips correctly located within targeted structures, and whose extent of neuronal inactivation was verified to be circumscribed to the region of interest via control of IEG expression, were included in the study (Fig. 3 and Fig. S6).

Immunocytochemistry and imaging

Mice were transcardially perfused 90 min after completion of retention testing. Brains were prepared for immunocytochemistry using Fos-specific (1:20000; Ab-5) and Zif268-specific (1:7500) primary rabbit polyclonal antibodies. A biotinylated goat anti-rabbit antibody (1:2000) was used as secondary. Staining was revealed using the avidin-biotin peroxidase method (ABC kit) coupled to diaminobenzidine as chromogen. GAP-43 immunofluorescence was processed by using a primary rabbit polyclonal antibody (1:1000) and a fluorescein isothiocyanate (FITC)-conjugated goat anti-rabbit secondary antibody (1:600). For covisualization of nuclei, 1.5 μ g/ml of 4,6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) was included in the mounting medium. Quantitative analyses of Fos- and Zif268-positive nuclei were performed by using a computerized image-processing system coupled to an optical microscope. Structures were defined according to the Franklin and Paxinos (*S1*) atlas (Fig. S1). Immunoreactive neurons were counted bilaterally using a minimum of three sections. The mean count in each structure for each animal was divided by the mean count in that region for the respective control group to generate a normalized count for each animal. Results expressed as a percentage were averaged to give the final means of each group.

Data analysis

Results are expressed as means \pm SEM. Statistical analyses were performed using analyses of variance (ANOVAs) followed by post hoc paired comparisons using the Newman-Keuls *F* test.

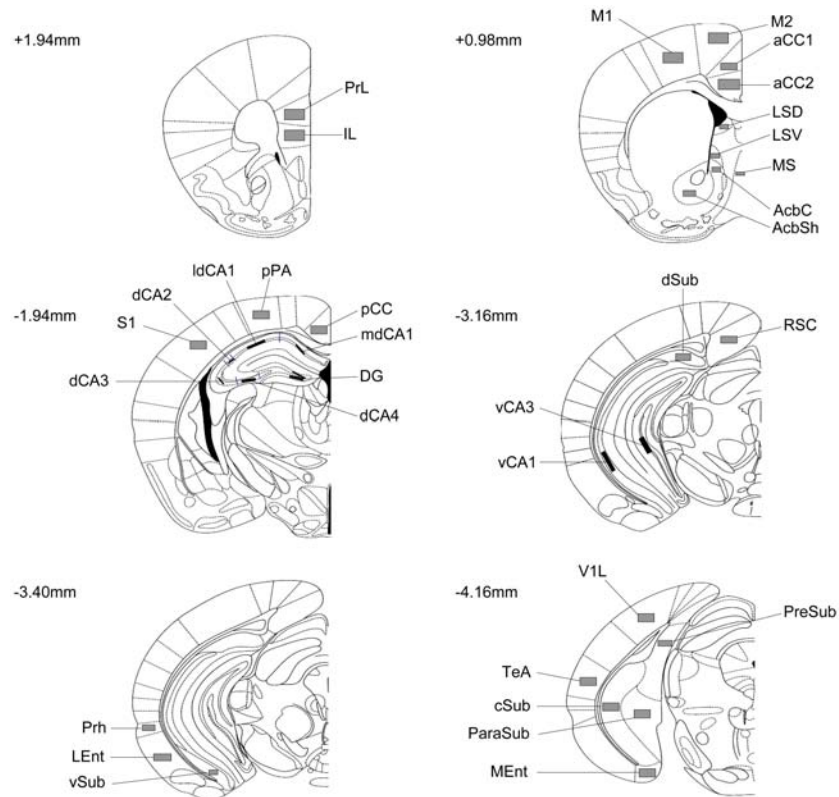


Fig. S1. Schematic drawings of mouse brain coronal sections [adapted from (S1)] showing the regions of interest (filled areas) selected for measurement of IEG-positive nuclei. Numbers indicate the distance (in millimeters) of the sections from bregma. AcbC: accumbens nucleus, core; AcbSh: accumbens nucleus, shell; ldCA1: CA1 field of dorsal hippocampus, lateral part; mdCA1: CA1 field of dorsal hippocampus, medial part; dCA2: CA2 field of dorsal hippocampus; dCA3: CA3 field of dorsal hippocampus; dCA4: CA4 field of dorsal hippocampus; vCA1: CA1 field of ventral hippocampus; vCA3: CA3 field of ventral hippocampus; aCC1: anterior cingulate cortex, area 1; aCC2: anterior cingulate cortex, area 2; pCC: posterior cingulate cortex; DG: dentate gyrus; LEnt: lateral entorhinal cortex; MEnt: medial entorhinal cortex; IL: infralimbic cortex; M1: primary motor cortex; M2: secondary motor cortex; PrL: prelimbic cortex; LSD: lateral septal nucleus, dorsal part; LSV: lateral septal nucleus, ventral part; MS: medial septal nucleus; S1: primary somatosensory cortex; cSub: caudal subiculum; dSub: dorsal subiculum; vSub: ventral subiculum; ParaSub: Parasubiculum; PreSub: presubiculum; pPA: posterior parietal cortex; Prh: perirhinal cortex; RSC: retrosplenial cortex; TeA: temporal association cortex; V1: primary visual cortex. IEG counts for the following brain regions were expressed as the pooled means of the listed subregions:

Prefrontal cortex : IL, PrL.

Anterior cingulate cortex : aCC1, aCC2.

Dorsal hippocampus : ldCA1, mdCA1, dCA2, dCA3, dCA4, DG.

Ventral hippocampus : vCA1, vCA3.

Entorhinal cortex : LEnt, MEnt.

Subiculum : cSub, dSub, vSub.

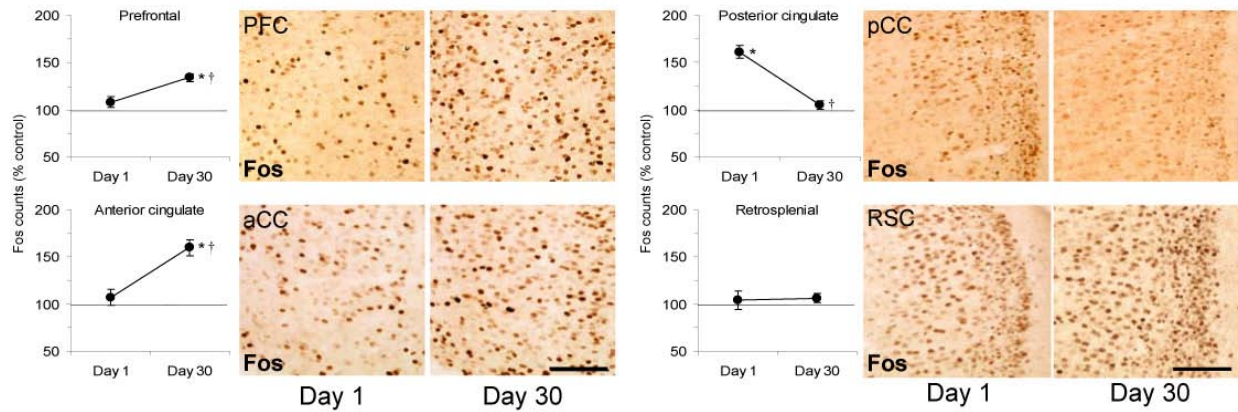


Fig. S2. Fos counts relative to controls in prefrontal (PFC), anterior cingulate (aCC), posterior cingulate (pCC) and retrosplenial cortices (RSC) after recent (day 1) or remote (day 30) retention testing with corresponding photomicrographs of Fos labeling. The patterns of Fos expression mimicked those of Zif268 in all brain region analyzed except in the retrosplenial cortex for which only the Zif268 data revealed an enhanced involvement of this brain region in remote spatial memory (see main text). This may be because these two IEGs are differentially implicated in synaptic plasticity-related mechanisms (*S3*). * $P < 0.01$ versus respective controls (100% line); † $P < 0.01$ versus day 1; $n = 10$ mice per group. Scale bar, 100 μ m.

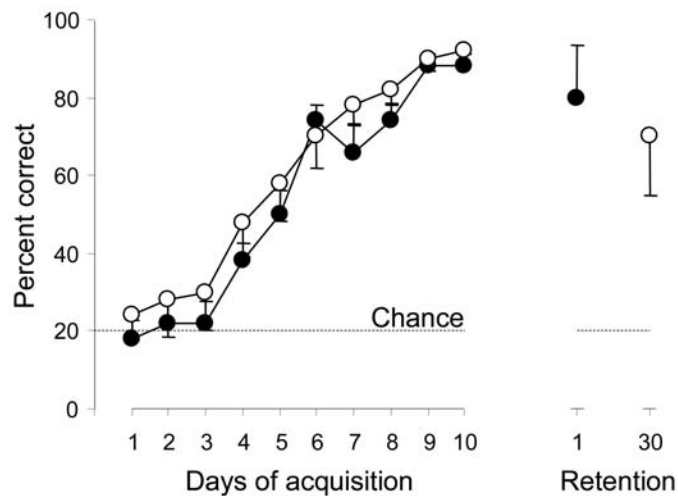


Fig. S3. Acquisition curves exhibited by the two experimental groups of mice trained over 10 daily sessions in the spatial reference memory task and their respective levels of performance during retention testing on day 1 (recent memory, black circles) or day 30 (remote memory, white circles). There were no significant differences between groups as concerns the profile of the initial acquisition [$F(1, 198) = 1.77$, $P = 0.18$; $n = 10$ per group].

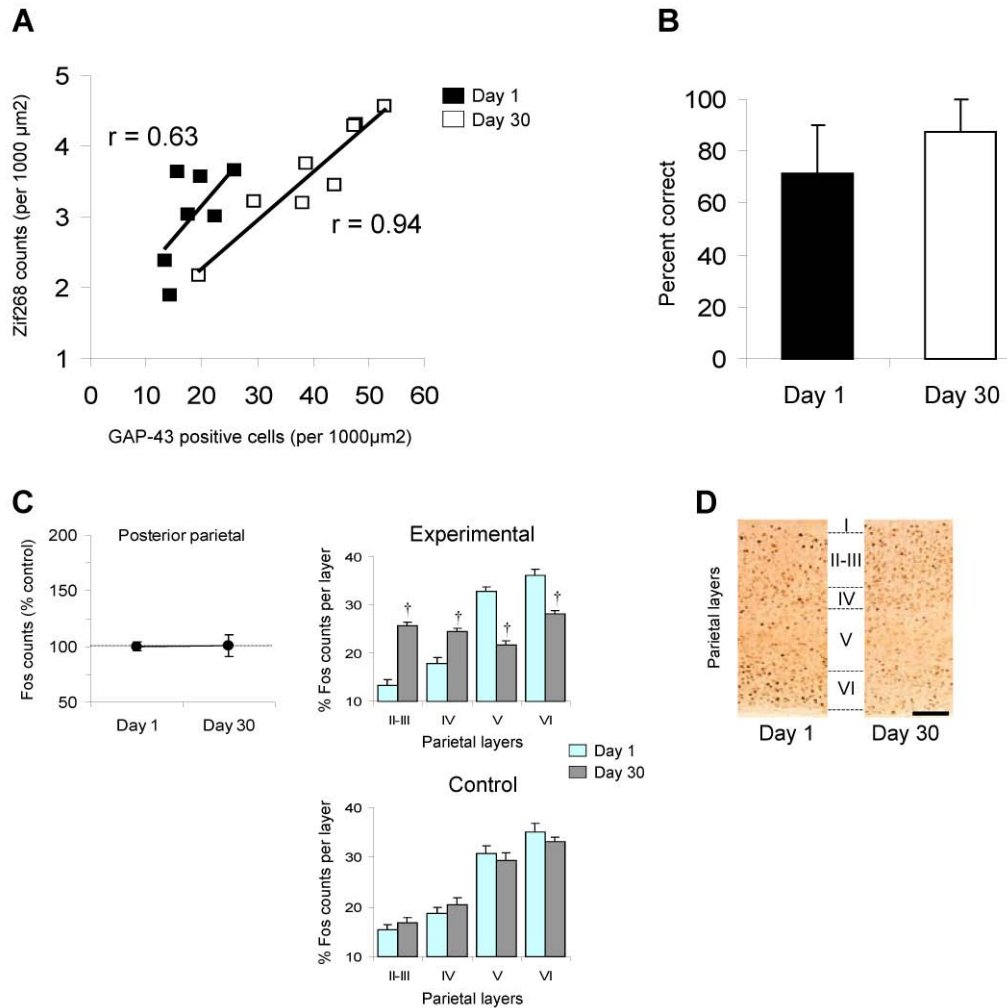


Fig. S4. (A) Regression analysis showing the correlation between Zif268 counts and GAP-43-positive cells in the anterior cingulate cortex on day 1 and day 30. While a significant correlation was found in the remote testing condition [$r = 0.94$; $F(1,7) = 48.48$; $P < 0.001$], no such correlation was observed in animals tested for recent memory [$r = 0.63$; $F(1,6) = 3.24$; $P > 0.13$]. (B) Mean levels of performance during retention testing on day 1 or day 30 exhibited by animals for which GAP-43 staining was examined. (C) Although no increase in normalized Fos counts was observed for the whole parietal cortex on day 30 as compared with day 1 (left), a time-dependent redistribution of Fos-positive nuclei within parietal layers II–III, IV, and V–VI occurred in experimental animals between day 1 and day 30 (top right). This laminar redistribution was not observed in paired control subjects (bottom right). (D) Representative photomicrographs of Fos staining within parietal cortex layers of experimental animals on day 1 and day 30, $\dagger P < 0.01$ versus day 1; $n = 7$ –10 per group. Scale bar, 100 μm .

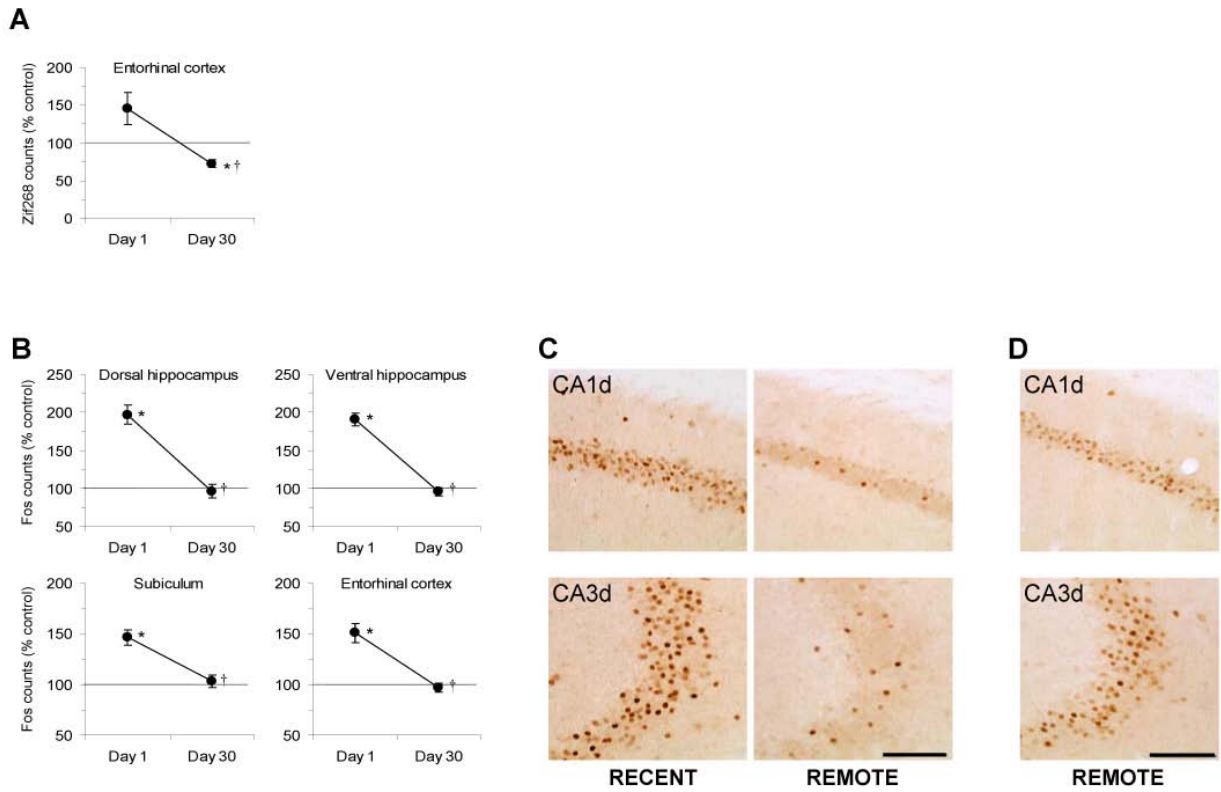


Fig. S5. (A) Zif268 counts relative to controls in entorhinal cortex after recent (day 1) or remote (day 30) retention testing. (B) Fos counts relative to controls in dorsal and ventral hippocampus, subiculum and entorhinal cortex after recent (day 1) or remote (day 30) retention testing. (C) Representative photomicrographs of Fos labeling in dorsal hippocampus (CA1d and CA3d) after recent versus remote spatial reference memory testing. (D) Hippocampal disengagement was not observed in animals submitted to working memory testing [dorsal hippocampus: $F(1,34) = 21,67$, $P < 0.001$]. * $P < 0.01$ versus respective controls (100% line); † $P < 0.01$ versus day 1; $n = 10$ mice per group. Scale bar, 100 μm .

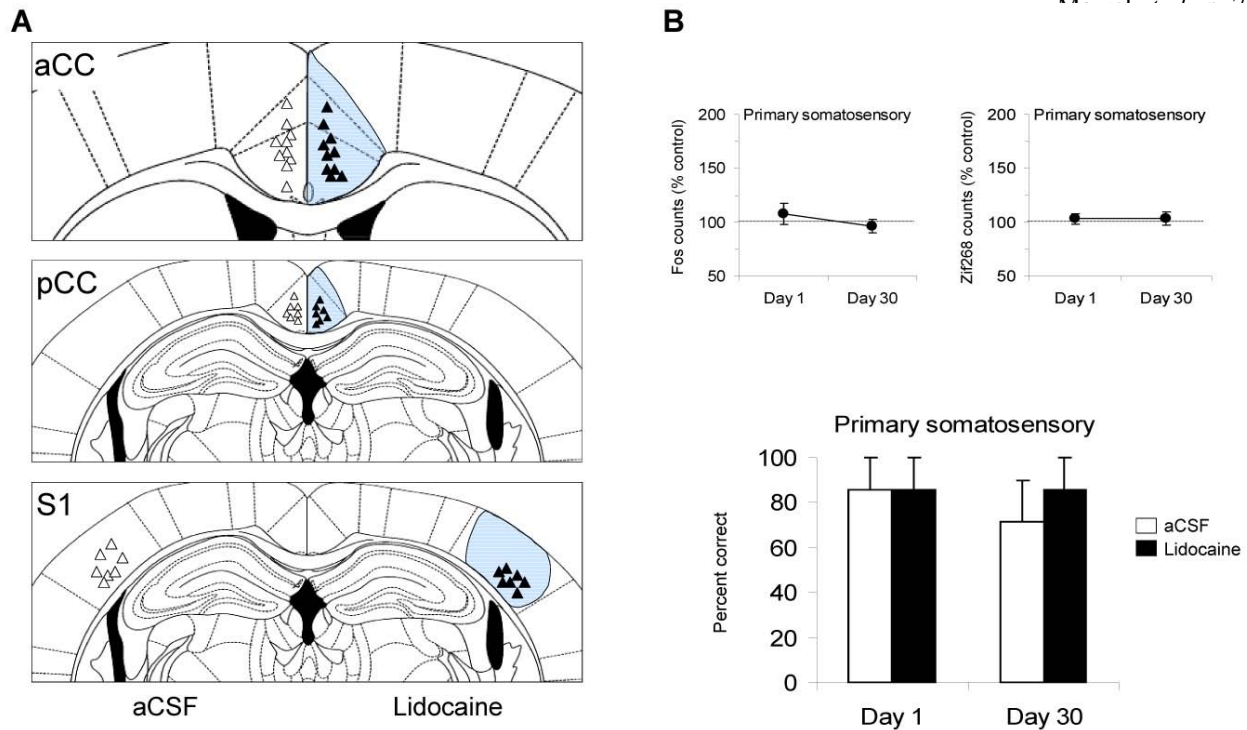


Fig. S6. (A) Coronal diagrams of mouse brain sections [adapted from (*S1*)] showing the location of the injection sites in anterior cingulate (aCC: AP +0.9 mm), posterior cingulate (pCC: AP -2.0 mm) and primary somatosensory cortices (S1: AP -2.0 mm). Injection sites for subjects receiving vehicle (aCSF, white triangles) are plotted on the left while the injection sites (black triangles) and maximum extent (shaded blue area) of lidocaine inactivation are shown on the right of each section. **(B)** No time-dependent changes in either Fos (top left) or Zif268 (top right) expression were observed in the primary somatosensory cortex. Accordingly, lidocaine inactivation of this brain region (bottom) was without effect on recent (day 1) or remote (day 30) memory retrieval. $n = 7-10$ per group.

References and Notes

- S1. K. B. J. Franklin, G. Paxinos, *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates* (Academic Press, San Diego, CA, 1997).
- S2. T. P. Durkin, C. Beaufort, L. Leblond, T. Maviel, *Behav. Brain Res.* **116**, 39 (2000).
- S3. Davis *et al.*, *Behav. Brain Res.* **142**, 17, (2003).

Données supplémentaires à l'expérience 4

IV. DONNEES COMPORTEMENTALES SUPPLEMENTAIRES

1. Comparaison des performances en acquisition des groupes expérimentaux soumis aux injections intracérébrales.

Les courbes reflétant les vitesses d'acquisition de la discrimination spatiale sont représentées dans la figure 1 pour les différents groupes destinés à recevoir une injection intracérébrale (hippocampe, cortex préfrontal, cingulaire antérieur et postérieur, somatosensoriel). Sur chacun de ces blocs, une analyse statistique globale (ANOVA) a été réalisée.

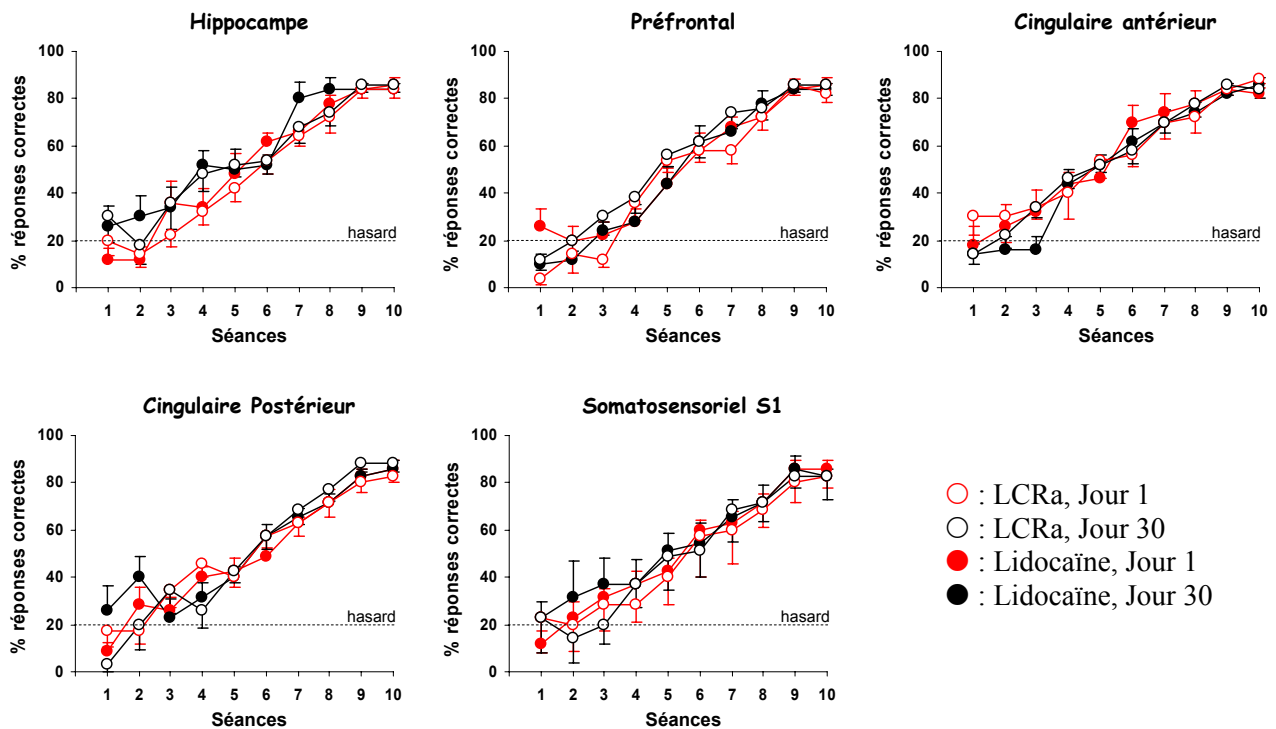


Figure 1 : Evolution du % de réponses correctes (moyenne \pm e.s.m.) au cours des 10 séances d'acquisition de la discrimination spatiale pour les groupes définis en fonction de la localisation de l'injection intracérébrale, du traitement pharmacologique et du délai de rétention ($n = 7-10$ souris par groupe).

L'ensemble des sujets de chaque groupe acquiert l'épreuve de discrimination spatiale ($p < 0.001$) en 10 séances quotidiennes de 5 essais/jour pour atteindre à l'issue de cette phase un % de RC aux alentours de 80%. On ne constate aucune interaction groupe x acquisition quelle que soit la structure cible (hippocampe, cortex préfrontal et cortex cingulaire antérieur : $F_{27,324} < 1$; NS ; cortex cingulaire postérieur : $F_{27,216} = 1.34$; $p = 0.13$; cortex somato-sensoriel S1 : $F_{27,216} < 1$; NS)

V. DONNEES IMMUNOHISTOCHEMISTIQUES SUPPLEMENTAIRES

1. Expression cérébrale régionale des protéines Fos et Zif268 lors du rappel d'une information récente (Jour 1) ou ancienne (Jour 30)

1.1. Au niveau de la formation hippocampique

Une analyse plus détaillée au sein même de l'hippocampe (Figure 2) de l'expression de la protéine Fos révèle un recrutement préférentiel des champs amoniques dorsaux ou ventraux lors du rappel d'une information à court terme en comparaison du gyrus denté où seule la bande supérieure semble spécifiquement activée. On observe un désengagement de toutes ces structures lors du rappel de l'information à long terme.

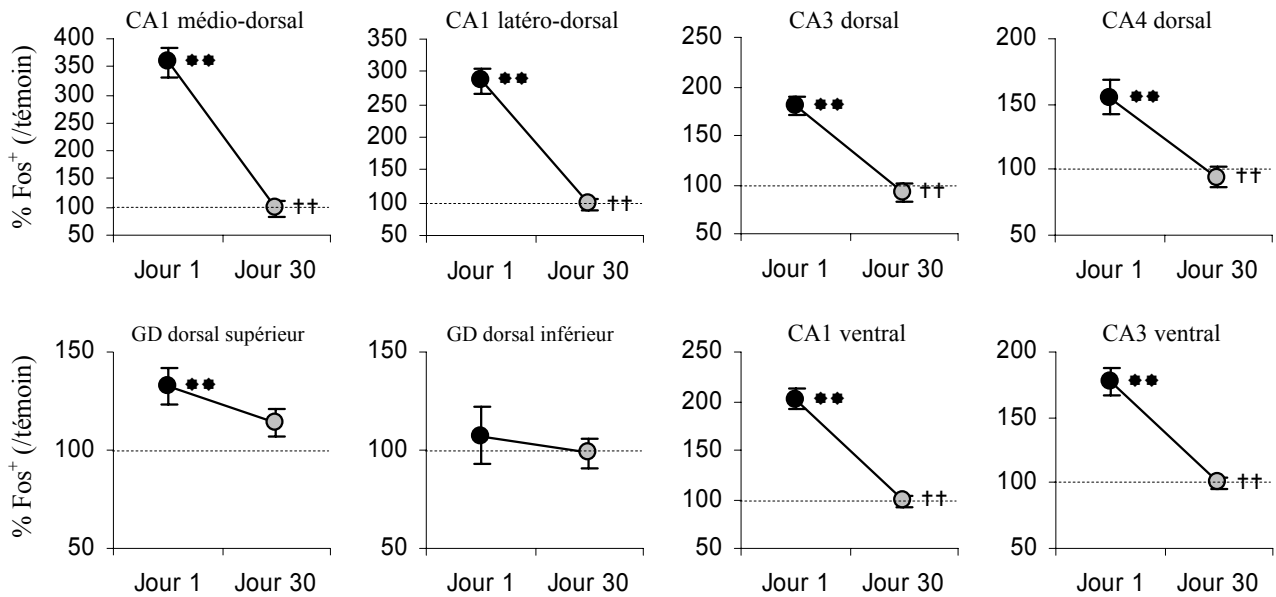


Figure 2 : % de cellules Fos⁺ exprimés par rapport aux groupes témoins pour les différentes sous-régions de l'hippocampe. ** p < 0,01 versus groupes témoins respectifs (100%) ; †† p < 0,01 versus Jour 1 ; n = 10 souris par groupe.

L'expression de la protéine Zif268 au niveau de l'hippocampe dorsal (Figure 3) révèle un recrutement des différentes sous-régions (CA1, CA3 et gyrus denté dorsaux) lors du rappel d'une information récente. Si le désengagement des trois sous-structures est observé lors du rappel au jour 30, on peut noter que l'expression de la protéine Zif268 au niveau des régions CA1 et CA3 est significativement moins importante que celle observée chez les animaux témoins.

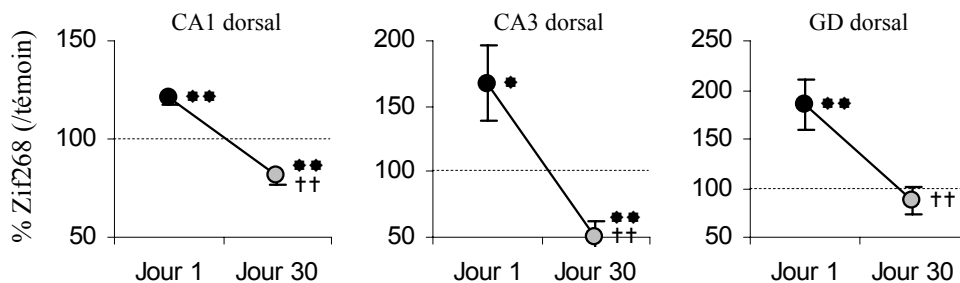


Figure 3 : % de cellules Zif268⁺ exprimés par rapport aux groupes témoins pour les différentes sous-régions de l'hippocampe dorsal. * p < 0,05 ; ** p < 0,01 versus groupes témoins respectifs (100%) ; †† p < 0,01 versus Jour 1 ; n = 10 souris par groupe.

On peut également distinguer au sein de la région subiculaire et des cortex appartenant à la formation hippocampique plusieurs sous-structures et observer un désengagement global, via

l'expression de la protéine Fos, de l'ensemble de ces régions lors du rappel de l'information spatiale à long terme (Figure 4).

On notera que l'activation du cortex périrhinal, en comparaison des sujets témoins, semble décroître avec le temps. Cependant, on n'observe pas de recrutement de cette structure, notamment lors du rappel des informations récentes. Une explication possible tient de la grande variabilité de l'expression de la protéine Fos au jour 1 chez les animaux témoins (expérimentaux : $151,11 \pm 13,55\%$ vs témoins : $100,00 \pm 26,47\%$), empêchant toute détection d'un recrutement fonctionnel.

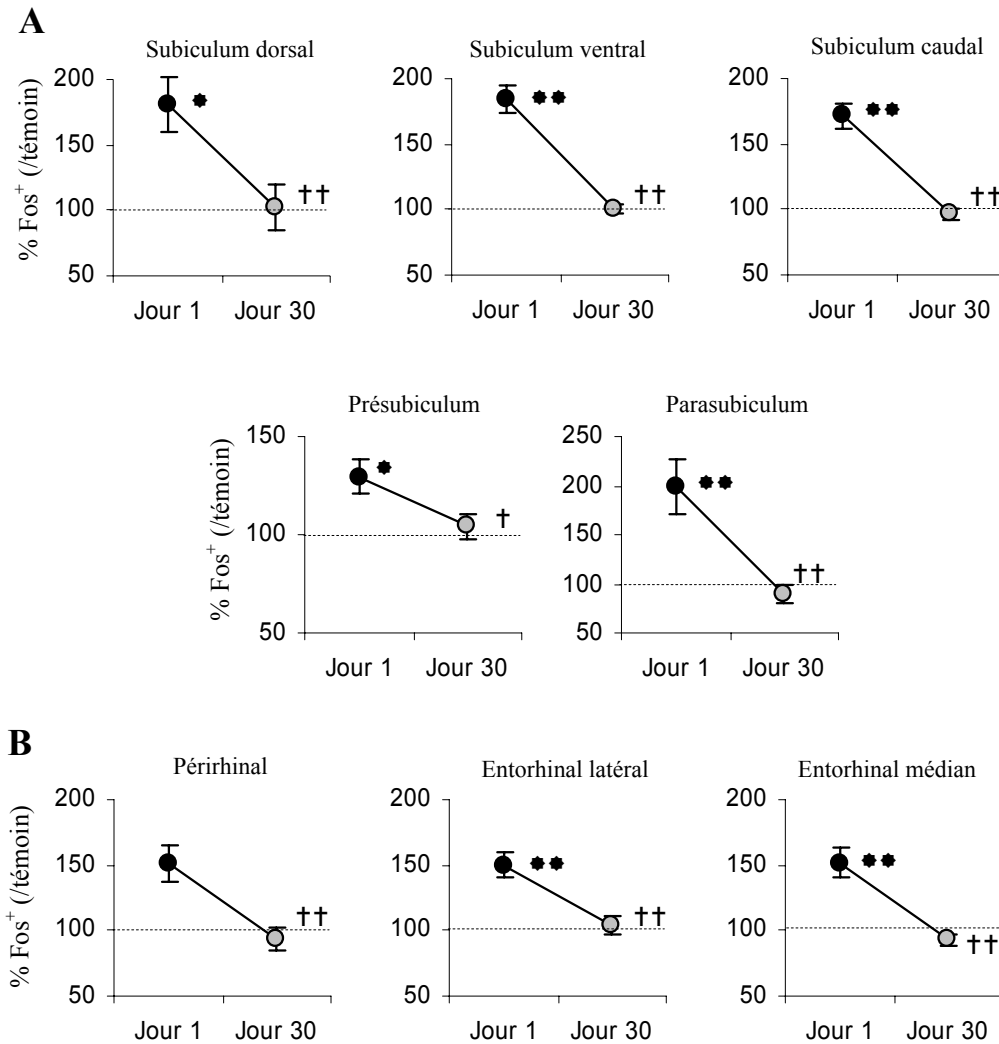


Figure 4 : % de cellules Fos⁺ exprimés par rapport aux groupes témoins pour les différentes régions subiculaires (A), les cortex périrhinal et entorhinaux (B). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ versus groupes témoins respectifs (100%) ; † $p < 0,05$; †† $p < 0,01$ versus Jour 1 ; $n = 10$ souris par groupe.

L'analyse de l'expression de la protéine Zif268 au niveau des cortex entorhinaux et périrhinal semble confirmer l'absence d'activation, lors du rappel à court ou à long terme, du cortex périrhinal (Figure 5). Lors du rappel au jour 1, seul le cortex entorhinal médian est activé alors que lors du rappel de l'information à long terme, ce dernier et le cortex entorhinal latéral semblent inhibés, leur niveau d'activation Fos étant inférieur à celui observé chez les sujets témoins.

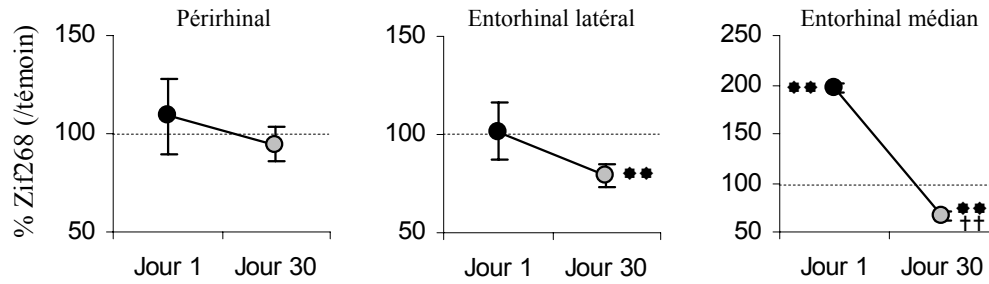


Figure 5 : % de cellules Zif268⁺ exprimés par rapport aux groupes témoins pour les cortex pérrhinal et entorhinaux. ** p < 0,01 versus groupes témoins respectifs (100%) ; †† p < 0,01 versus Jour 1 ; n = 10 souris par groupe.

1.2. Au niveau du thalamus antérieur

L'expression de la protéine Fos lors des épreuves de rétention à court et à long terme révèle une dissociation fonctionnelle en fonction du temps entre les différents noyaux du thalamus antérieur (Figure 6). Ainsi, si le rappel d'une information à court terme induit l'activation du noyau thalamique antéro-ventral (AV), les noyaux thalamiques antéro-dorsal (AD) et antéro-médian (AM) semblent impliqués dans le rappel d'une information à long terme⁴.

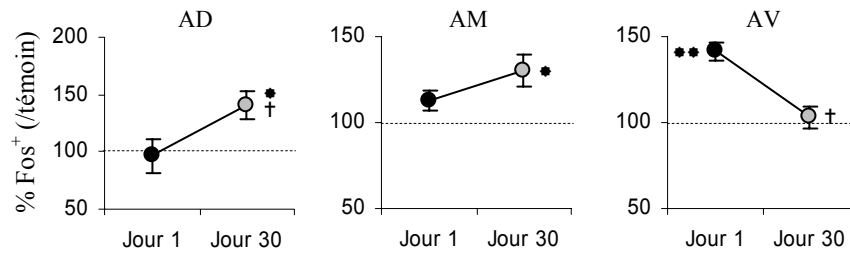


Figure 6 : % de cellules Fos⁺ exprimés par rapport aux groupes témoins pour les différents noyaux du thalamus antérieur (AD : antéro-dorsal ; AM : antéro-médian ; AV : antéro-ventral). * p < 0,05 ; ** p < 0,01 versus groupes témoins respectifs (100%) ; † p < 0,05 ; †† p < 0,01 versus Jour 1 ; n = 10 souris par groupe.

1.3. Au niveau de la région septale

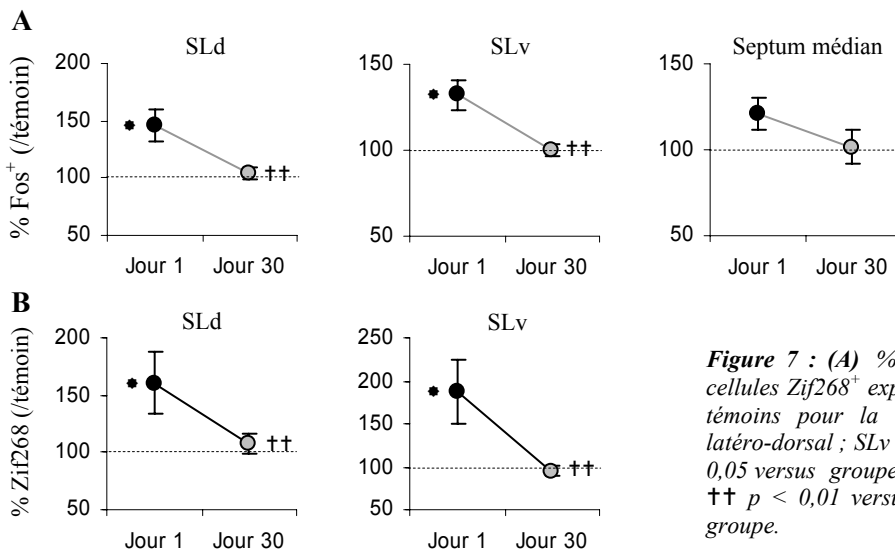


Figure 7 : (A) % de cellules Fos⁺ et **(B)** % de cellules Zif268⁺ exprimés par rapport aux groupes témoins pour la région septale (SLd : septum latéro-dorsal ; SLv : septum latéro-ventral). * p < 0,05 versus groupes témoins respectifs (100%) ; †† p < 0,01 versus Jour 1 ; n = 10 souris par groupe.

⁴ On notera qu'aucune expression de la protéine Zif268 au niveau des différents noyaux du thalamus antérieur, quelque soit le groupe et même dans des conditions basales, n'a pu être détectée.

L'expression des protéines Fos et Zif268 lors du rappel au jour 1 d'une information récente révèle un recrutement de la région septale⁵, et plus précisément au niveau des régions dorsales et ventrales du septum latéral (Figure 7A et B). Bien que l'on observe une activation du septum médian au jour 1 chez les animaux expérimentaux ($121,34 \pm 9,42\%$) en comparaison des animaux témoins ($100,00 \pm 12,96\%$), celle-ci demeure non significative. Par contre, lors de la phase de rappel au jour 30, on ne détecte aucun recrutement de cette région.

1.4. Au niveau du noyau accumbens

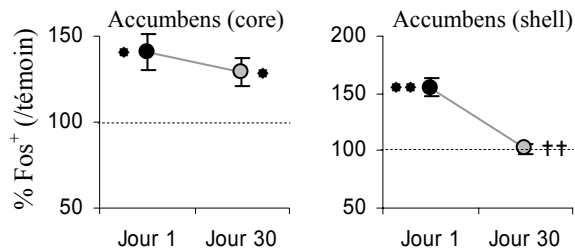


Figure 8 : % de cellules Fos⁺ exprimés par rapport aux groupes témoins pour le noyau accumbens (core+shell). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ versus groupes témoins respectifs (100%); ++ $p < 0,01$ versus Jour 1; $n = 10$ souris par groupe.

L'analyse de l'expression de la protéine Fos révèle un recrutement permanent du core du noyau accumbens, lors du rappel des informations anciennes ou récentes (Figure 8). En revanche, si l'on observe une activation du shell du noyau accumbens lors de la phase de rappel au jour 1, il s'en suit un désengagement progressif et une absence de recrutement au jour 30.

⁵ Aucune expression de la protéine Zif268 n'a été détecté au niveau du septum médian, quelques soient les conditions expérimentales.

Expérience 5

Comparaison des réseaux neuronaux sous-tendant la gestion temporaire ou permanente d'une information spatiale chez la souris

I. CADRE THEORIQUE

Le stockage d'informations en mémoire à long terme requiert un processus de consolidation systémique induisant, au cours du temps suivant l'acquisition initiale, de nombreuses réorganisations fonctionnelles au niveau du système nerveux central. Par un dialogue hippocampo-cortical récurrent au cours de ce processus, le renforcement progressif des connexions synaptiques cortico-corticales permettrait à terme à des réseaux néocorticaux de gérer l'information indépendamment de l'activation hippocampique (Frankland et Bontempi, 2005). En revanche, un tel processus de consolidation est considéré comme étant non pertinent dans la gestion temporaire des items informatifs en mémoire de travail qui, par définition, ne sont pas systématiquement stockés en mémoire à long terme (Olton, 1979). Ce type de représentation mnésique est issu de la combinaison d'informations « *on-line* » et « *off-line* » (Dudai, 1996). Ces dernières peuvent correspondre entre autres à la règle opératoire selon laquelle les sujets utilisent les items informatifs acquis pour répondre lors des phases de choix. Plus précisément, dans le cadre de notre épreuve de mémoire de travail, l'assimilation et l'utilisation de la règle d'appariement retardé s'acquièrent progressivement au cours de 10 séances journalières. Si l'information « épisodique » encodée et gérée temporairement en mémoire de travail est spécifique et variable à chaque essai (cf. *Expériences 1, 2 et 3*), la règle d'appariement retardé demeure constante au cours de l'apprentissage et constitue, avec les paramètres environnementaux qui composent le contexte expérimental, un des éléments invariants de l'épreuve. Compte tenu du niveau de performance significativement supérieur au hasard ($\approx 75\%$ de RC ; *Expérience 1*) des souris C57/BL6, et ce 28 jours après la fin de l'acquisition initiale (point 7.4 ; article 1) dans une épreuve de mémoire de travail avec un IR de 30 minutes, on peut supposer que la représentation mnésique sous-tendant la règle opératoire puisse également être soumise à un processus de consolidation systémique permettant sa rétention et son utilisation à long terme. De ce fait, on peut émettre l'hypothèse que les réseaux neuronaux impliqués dans le traitement des informations en mémoire de travail soient, du moins en partie, eux aussi soumis à des processus de réorganisation fonctionnelle au cours du temps, à l'instar de ceux observés au cours de l'étude des réseaux neuronaux sous-tendant la formation, le stockage et le rappel à court et à long terme de traces mnésiques en mémoire de référence (*Expérience 4*).

En comparant à différents délais après l'acquisition initiale les substrats neuronaux sous-tendant la mémoire de travail avec ceux impliqués dans le stockage et le rappel des informations invariantes en mémoire de référence (Dudai, 1996), nous nous proposons, dans le cadre de cette expérience, de distinguer plus précisément du point de vue anatomique les régions cérébrales spécifiquement impliquées dans la rétention temporaire d'une information « *on-line* » de celles liées à la formation et au stockage des informations à long terme « *off-line* », avec une attention plus particulière aux régions préfrontales médianes et hippocampiques qui sont considérées comme particulièrement impliquées dans ces deux processus (Olton et Papas, 1979 ; Goldman-Rakic, 1995 ; Frankland et Bontempi, 2005).

Dans ce but, nous avons soumis différents groupes de souris C57/BL6 à des épreuves de mémoire de travail ou de référence. Après une phase d'acquisition initiale de 10 jours (5 essais par jour

avec, pour chacun, une phase de présentation suivie 20 minutes plus tard d'une phase de test) des épreuves respectives, les animaux sont soumis à une séance de rétention 1 ou 33 jours après l'acquisition initiale ne comportant qu'un seul essai en mémoire de travail ou de référence. L'analyse de l'expression cérébrale régionale des protéines Fos et Zif268 lors de ces essais de rétention doit nous permettre de déterminer si les réseaux neuronaux impliqués dans la gestion temporaire des informations sont soumis à des processus de réorganisation fonctionnelle au cours du temps. Au délai de 33 jours et après consolidation de la règle d'appariement retardé utilisée en mémoire de travail, nous nous proposons d'identifier les structures neuroanatomiques, notamment au niveau hippocampique, sous-tendant de manière spécifique ce type de mémoire. Cette étude doit dans le même temps nous permettre de déterminer si les réorganisations fonctionnelles observées entre le rappel d'une information récente ou ancienne en mémoire de référence (*Expérience 4*) demeurent après une phase de réacquisition de 3 jours.

En dernier lieu, afin de vérifier si toute réorganisation de l'activité neuronale observée au cours du temps est liée ou non à un processus mnésique, nous avons également utilisé deux groupes de souris (un groupe expérimental et un groupe témoin apparié) dont les performances (% d'obtention d'un renforcement lors du premier choix) lors de l'acquisition initiale et des phases test au jour 1 et 33 ne sont soumises à l'utilisation d'aucune règle opératoire, notamment d'appariement retardé. L'analyse de l'expression cérébrale régionale de la protéine Fos lors des différentes phases test doit nous permettre de déterminer si le passage du temps seul peut engendrer des modifications du fonctionnement cérébral.

II. MATERIELS ET METHODES

1. Groupes expérimentaux

L'appareil utilisé lors de cette expérience est le labyrinthe à cinq bras et les conditions d'élevage des souris C57BL/6 sont les mêmes que pour les expériences décrites précédemment. Chaque épreuve comportementale est précédée d'une phase de manipulation/privation alimentaire et d'une phase d'habituation au dispositif expérimental qui sont communes aux différents groupes expérimentaux (voir chapitre Matériels et Méthodes).

1.1. Les sujets expérimentaux (R1, R33, W1, W33)

Les sujets expérimentaux utilisés lors de cette expérience sont divisés en quatre groupes (R1, W1, R33 et W33 ; Figure 1). Deux de ces groupes sont soumis à une épreuve de mémoire de référence utilisant la règle d'appariement retardé (groupes R) alors que les deux groupes restants sont soumis à une épreuve de mémoire de travail suivant la même règle (groupes W). A l'issue de la phase d'acquisition de 10 jours (5essais/jour), les souris des 4 groupes acquièrent la règle d'appariement retardé avec l'atteinte d'un % de RC supérieures à 80% sur 2 jours consécutifs. La moitié des sujets en mémoire de référence (groupe R1) ou de travail (groupe W1) est alors soumise à un test de rétention ayant lieu 1 jour après la phase d'acquisition (1seul essai). L'autre moitié des individus est mise au repos durant 30 jours et

soumise à une phase de réacquisition (5essais/jour) se déroulant du 30^{ème} au 32^{ème} jour après la fin de l'acquisition initiale dans le but d'obtenir des performances comparables en mémoire de travail et de référence. Dès lors, on réalise au jour 33 une épreuve de rétention comprenant un seul essai (groupes R33 et W33 ; Figure 1). L'essai de rétention correspond à un essai classique comportant une phase de présentation suivie d'un IR de 20 minutes puis d'une phase de test.

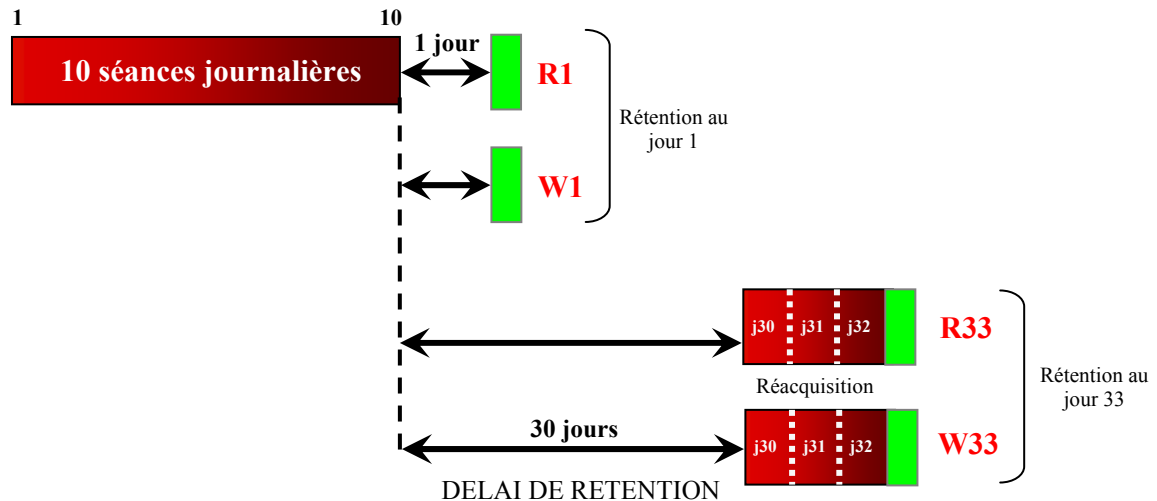


Figure 1 : Protocole expérimental des différentes épreuves de mémoire de travail et de référence pour les groupes R1, R33, W1 et W33 ($n = 9$ par groupe).

1.2. Les sujets témoins (TR1, TR33, TW1, TW33)

Chaque animal des groupes R1, R33, W1 et W33 est apparié à un animal témoin en termes de quantité et de fréquence des renforcements obtenus (respectivement TR1, TR33, TW1, TW33). Ces sujets témoins, lors de chaque essai, sont soumis à deux présentations forcées séparées d'un IR de 20 minutes comme décrit dans l'expérience 4. Le bras cible reste invariant au cours des 5 essais journaliers pour les groupes témoins en mémoire de référence alors qu'il change à chaque essai pour les groupes témoins en mémoire de travail.

1.3. Les sujets « sans règle » (SR1 et SR33) et leurs témoins (TSR1 et TSR33)

Afin de déterminer si toute réorganisation de l'activité neuronale observée entre les épreuves de rétention au jour 1 et 33 est liée à la rétention d'une information spatiale et de la règle d'appariement retardé ou à la rétention du souvenir du contexte expérimental et au passage du temps seul, deux nouveaux groupes ont été constitués.

a. Les sujets « sans règle » (SR1 et SR33)

Lors de chaque essai, ces sujets sont soumis à une présentation forcée d'un bras appâté. Puis à l'issue d'un IR de 20 min, les animaux doivent effectuer un choix parmi les 5 bras. Dans ce cas, aucune

règle opératoire ne régit l'épreuve, l'animal peut émettre la réponse qu'il souhaite. La quantité et la fréquence des renforcements obtenus chaque jour par ces sujets correspond à la moyenne des renforcements obtenus quotidiennement par les groupes R1 et W1 ou R33 et W33.

b. Les témoins « sans règle » (TSR1 et TSR33)

Ces animaux sont associés, en terme de quantité de renforcements obtenus, aux sujets des groupes SR1 et SR33. Chaque essai comprend deux présentations forcées séparées par un IR de 20 min. Si la première de ces présentations est toujours renforcée, la délivrance d'une pastille alimentaire lors de la seconde présentation dépend de l'obtention ou non d'un renforcement par l'animal qui lui est associé des groupes SR. Le deuxième bras présenté est, de manière pseudo-aléatoire, identique ou non à celui visité lors de la première présentation. Ainsi, à la différence des sujets SR, les souris des groupes TSR n'ont pas de choix à émettre lors de la phase de test.

2. Détection de l'expression cérébrale régionale des protéines Fos et Zif268

Les animaux sont profondément anesthésiés 90 minutes après la réalisation d'un seul essai de rétention. Ils sont décapités, leur cerveau est retiré et préparé pour le marquage immunohistochimique des protéines Fos et Zif268 (voir chapitre Matériels et Méthodes).

III. RESULTATS EXPERIMENTAUX

1. Comparaison des performances pour les groupes R1, R33, W1 et W33

Les performances (% de réponses correctes) observées lors des 10 jours de l'acquisition initiale, des 3 jours de réacquisition ainsi que lors du test en rétention pour les groupes R1, R33, W1 et W33 sont représentés dans la figure 2.

Lors de la phase d'acquisition, on observe une augmentation significative de la performance au cours de 10 jours de la phase d'apprentissage ($F_{9,27} = 69,17$; $p < 0.001$) mais aucune différence significative entre les groupes expérimentaux R1, R33, W1 et W33 ($F_{3,33} < 1$; NS). Cette vitesse d'acquisition est identique pour les 4 groupes (interaction jours x groupes $F_{27,297} < 1$; NS). Ainsi, les animaux des différents groupes expérimentaux en mémoire de travail et en mémoire de référence atteignent une bonne maîtrise de leurs tâches respectives à l'issue de la phase d'acquisition.

La performance observée lors de l'essai de rétention n'est pas dépendante du délai ($F_{3,33} < 1$; NS). En revanche, si l'on compare pour les groupes R33 et W33 les performances obtenues lors du dernier jour d'acquisition avec celles observées lors du jour 30, il existe une baisse significative (R33 : $t_8 = 3,41$; $p < 0,01$; W33 : $t_8 = 4,44$; $p < 0,01$) qui est suivie par une réacquisition significative lors des jours 30 à 32 ($F_{2,32} = 8,64$; $p = 0,001$) et identique pour les groupes R33 et W33 ($F_{2,32} < 1$; NS). Lors de

l'essai de rétention au jour 33, on n'observe aucune différence significative dans les performances des groupes R33 et W33 ($F_{1,16} < 1$; NS).

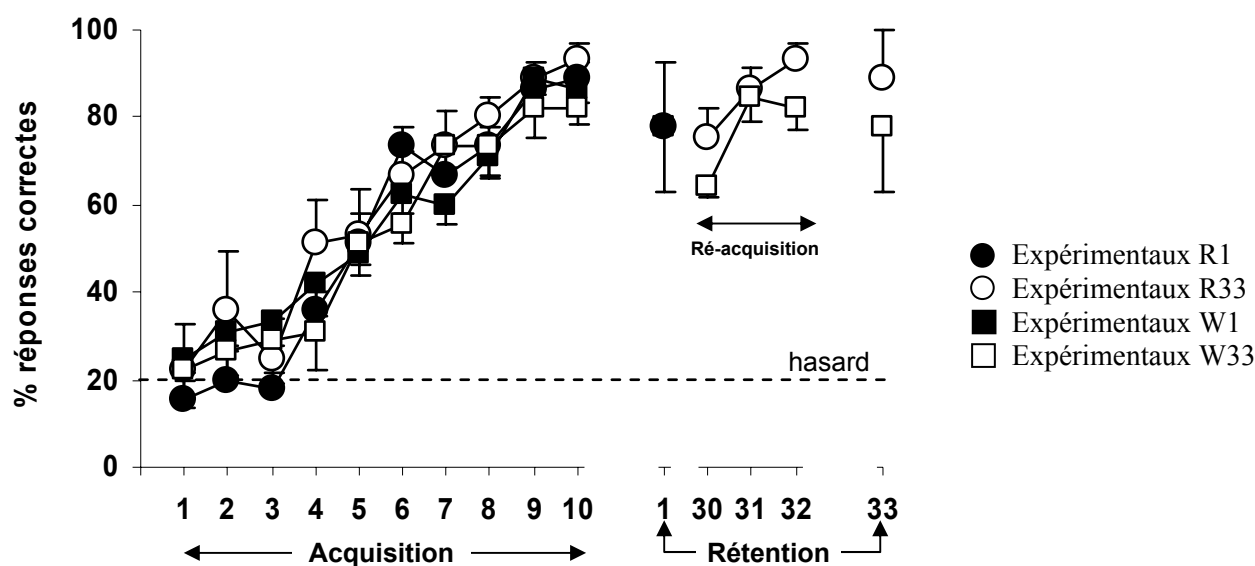


Figure 2 : Evolution des performances (% de RC ; moy. \pm e.s.m.) lors de l'acquisition, de la ré-acquisition et de l'essai de rétention pour les groupes R1, R33, W1 et W33 ($n = 9$ souris par groupe).

2. Expression cérébrale régionale de la protéine Fos lors du rappel d'une information en mémoire de référence ou de travail, 1 ou 33 jours après l'acquisition initiale

L'expression de la protéine Fos a été analysée au niveau de 21 structures cérébrales ou ensembles structuraux d'intérêt. Ceux-ci sont définis dans le tableau 1.

Hippocampe	Cortex du lobe temporal médian	Cortex associatifs	Cortex primaires	Autres structures sous-corticales
CA1 dorsal	Entorhinal latéral	Préfrontal	Cortex moteurs	Accumbens (core)
CA1 ventral	Entorhinal médian	Cingulaire antérieur	Somatosensoriel S1	Accumbens (shell)
CA3 dorsal	Périorhinal	Cingulaire postérieur	Cortex visuel V1	Septum latéro-dorsal
CA3 ventral		Rétrosplénial		Septum latéro-ventral
Gyrus dorsal		Temporal associatif		Septum médian
				Thalamus antérieur ⁶

Tableau 1 : Ensemble des structures corticales et sous-corticales pour lesquelles l'expression de la protéine Fos a été mesurée.

Le niveau d'expression de la protéine Fos induite par le rappel d'une information, dans une région cérébrale donnée, est évalué en normalisant le nombre de cellules Fos⁺/mm² observées chez les animaux expérimentaux (R1, R33, W1, W33) par le nombre moyen de cellules Fos⁺/mm² observées chez

⁶ Le thalamus antérieur comporte les noyaux antéro-dorsal (AD), antéro-médian (AM) et antéro-ventral (AV).

leurs témoins respectifs (TR1, TR33, TW1, TW33). L'analyse globale des 21 régions anatomiques étudiées révèle une interaction significative groupe x temps x structure ($F_{60,1344} = 2,74$; $p < 0,001$). Ainsi, des modifications significatives de l'activité cérébrale « région-spécifiques » surviennent au cours du temps et sont relatives au rappel des informations en mémoire de travail ou de référence.

2.1. Au niveau de la formation hippocampique

Le rappel d'une information acquise récemment (jour 1) en mémoire de référence induit une activation de la totalité de l'hippocampe, dorsal et ventral (Figure 3). Ce recrutement neuronal se retrouve dans toutes les sous-régions hippocampiques, notamment les régions CA1 et CA3, ainsi que dans le gyrus denté dorsal. En revanche, un désengagement de l'ensemble des sous-régions hippocampiques est observé lors du rappel des informations spatiales stockées à long terme en mémoire de référence.

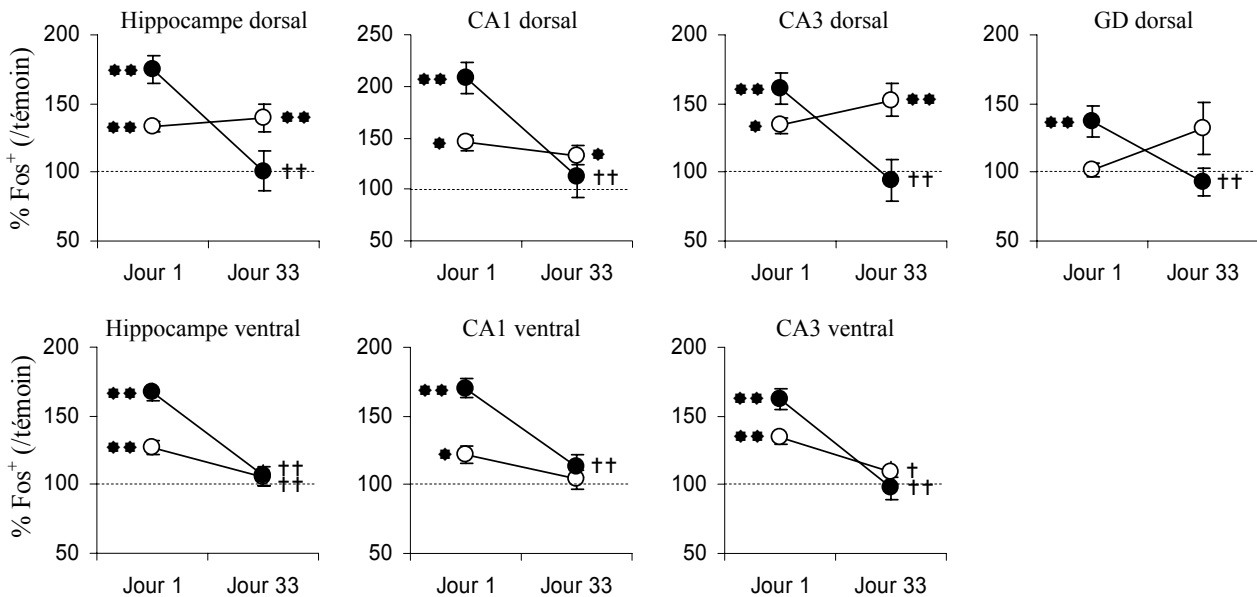


Figure 3 : % de cellules Fos⁺ exprimés par rapport aux groupes témoins dans différentes régions de l'hippocampe pour les groupes mémoire de référence (●) et de travail (○). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ versus groupes témoins respectifs (100%) ; † $p < 0,05$, †† $p < 0,01$ versus Jour 1 ($n = 9$ souris par groupe).

Les données obtenues à partir des épreuves de mémoire de travail démontrent en revanche des dissociations fonctionnelles au cours du temps au sein de l'hippocampe. Si l'hippocampe dorsal est globalement activé quelque soit le délai de rétention (régions CA1 et CA3), on observe un désengagement des différents champs amoniques de l'hippocampe ventral lors de l'essai de rétention au jour 33 (semblable à la mémoire de référence). On n'observe en revanche aucun recrutement du GD en mémoire de travail en comparaison de l'implication à court terme de cette structure en mémoire de référence.

Une analyse de l'expression de la protéine Zif268 au niveau de l'hippocampe démontre que le désengagement hippocampique au jour 33 en mémoire de référence correspond à une inhibition de cette

structure puisque l'expression de la protéine chez les sujets expérimentaux est significativement inférieure à celle observée chez les sujets témoins (Figure 4).

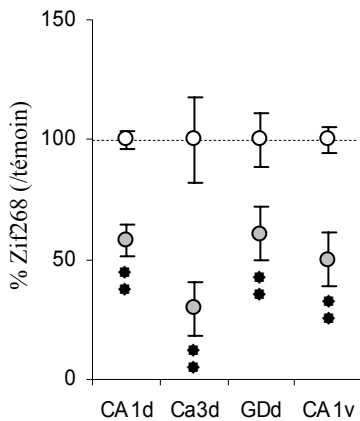


Figure 4 : % de cellules Zif268⁺ exprimés au jour 33 chez les animaux expérimentaux R33 testés en mémoire de référence (●) par rapport au groupe témoin TR33 (○) au niveau de l'hippocampe. *** $p < 0,01$ versus groupe témoin (100%) ($n = 9$ souris par groupe).

2.2. Au niveau des cortex périrhinal et entorhinaux

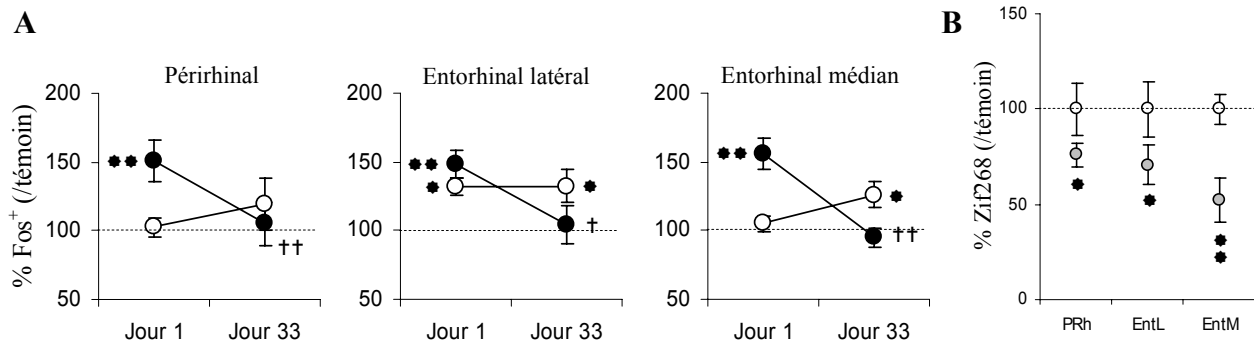


Figure 5 : (A) % de cellules Fos⁺ exprimés par rapport aux groupes témoins dans les cortex périrhinal et entorhinaux pour les groupes mémoire de référence (●) et de travail (○). (B) % de cellules Zif268⁺ exprimés au jour 33 chez les animaux expérimentaux R33 testés en mémoire de référence (●) par rapport au groupe témoin TR33 (○) au niveau de ces mêmes cortex. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ versus groupes témoins respectifs (100%) ; † $p < 0,05$, †† $p < 0,01$ versus Jour 1 ($n = 9$ souris par groupe).

En ce qui concerne la mémoire de référence, les cortex périrhinal et entorhinaux semblent également jouer un rôle temporaire dans le stockage des informations à long terme puisqu'une activation de ces cortex n'est observée que lors de la phase de rappel au jour 1 (Figure 5A). Le niveau d'expression de la protéine Zif268 chez les sujets expérimentaux R33 est même inférieur à celui observé chez les sujets témoins correspondants (Figure 5B). Lors de l'épreuve de rétention en mémoire de travail, on observe une activation du cortex entorhinal latéral quel que soit le délai de rétention de l'épreuve alors que le cortex entorhinal médian n'est activé que lors de l'essai de rétention au jour 33. En revanche, on ne détecte aucune activation du cortex périrhinal, quel que soit le délai de rétention.

2.3. Au niveau cortical

Lors de l'épreuve de rétention au jour 1, on observe une activation similaire du cortex cingulaire postérieur chez les sujets testés en mémoire de référence et de travail. Au délai de 33 jours, on ne détecte plus d'activation de ce cortex, et ce dans les deux conditions expérimentales (Figure 6).

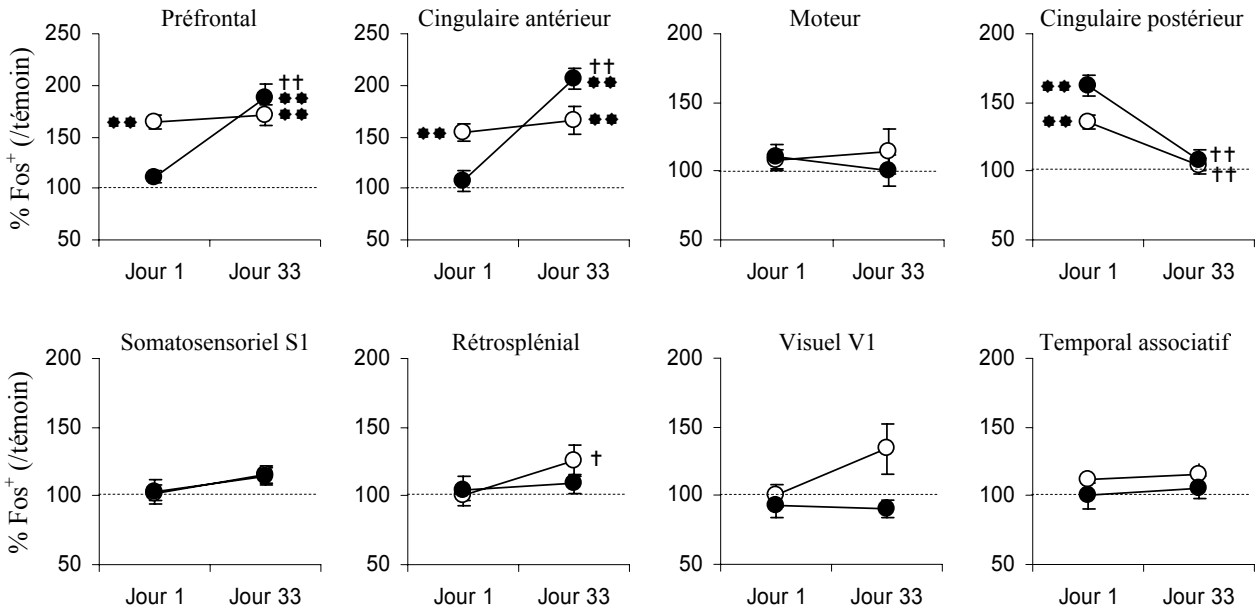


Figure 6 : % de cellules Fos⁺ exprimés par rapport aux groupes témoins dans différentes régions corticales associatives et primaires pour les groupes mémoire de référence (●) et de travail (○). ** p < 0,01 versus groupes témoins respectifs (100%) ; † p < 0,05, †† p < 0,01 versus Jour 1 (n = 9 souris par groupe).

En mémoire de référence, on observe un recrutement progressif des cortex préfrontal et cingulaire antérieur en fonction de l'augmentation du délai de rétention alors que ces deux structures sont activées de la même manière lorsque les sujets réalisent une épreuve de mémoire de travail et ce, quel que soit le délai de rétention. D'autres cortex, notamment primaires (moteur, visuel V1, somatosensoriel S1) ne présentent pas d'activation spécifique liée au délai de rétention et ce quel que soit le protocole utilisé. On notera que le cortex rétrosplénial lors d'une épreuve de mémoire de travail, s'il ne présente pas une activation significative au jour 33, est significativement plus activé qu'au jour 1.

2.4. Au niveau de la région septale

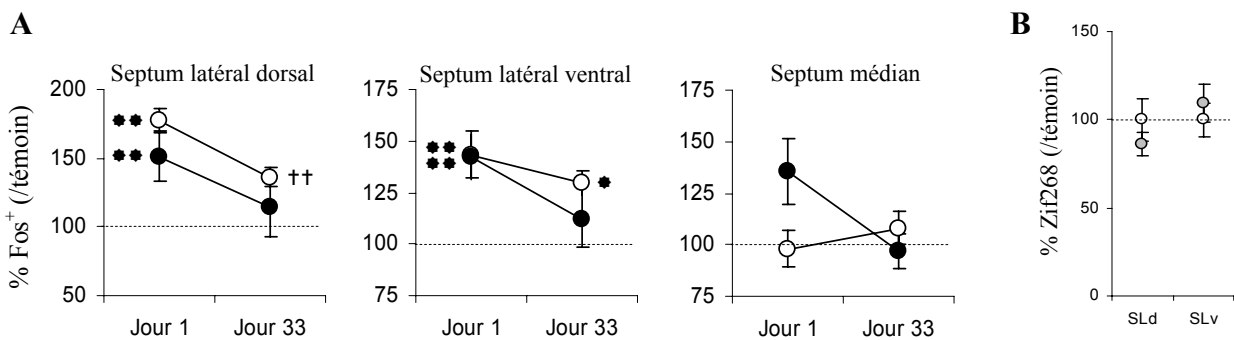


Figure 7 : % de cellules Fos⁺ exprimés par rapport aux groupes témoins dans différentes sous-régions du septum pour les groupes mémoire de référence (●) et de travail (○) et de travail (B) % de cellules Zif268⁺ exprimés au jour 33 chez les animaux expérimentaux R33 testés en mémoire de référence (●) par rapport au groupe témoin TR33 (○) au niveau du septum latéral. * p < 0,05 ; ** p < 0,01 versus groupes témoins respectifs (100%) ; † p < 0,05, †† p < 0,01 versus Jour 1 (n = 9 souris par groupe).

Suite au test de rétention au jour 1, on observe un recrutement similaire du septum en mémoire de travail et de référence, et plus précisément au niveau du septum latéral (Figure 7A). Cet engagement n'est que transitoire en mémoire de référence puisque lors de l'épreuve de rétention au jour 33, on ne

détecte plus de recrutement de la région septale par rapport aux animaux témoins (Figures 7A et 7B). Le septum médian, à l'origine des projections cholinergiques et GABAergiques vers l'hippocampe, présente une densité de neurones Fos⁺ non significativement différente de celle des témoins, et ce quel que soit le protocole ou le délai de rétention utilisé.

2.5. Au niveau du noyau accumbens

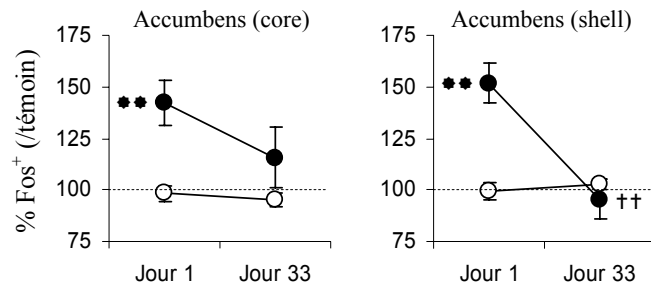


Figure 8 : % de cellules Fos⁺ exprimés par rapport aux groupes témoins au niveau du noyau accumbens, pour les groupes mémoire de référence (●) et de travail (○). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ versus groupes témoins respectifs (100%) ; †† $p < 0,01$ versus Jour 1 ($n = 9$ souris par groupe).

En mémoire de travail, aucun recrutement du noyau accumbens (core ou shell) n'est détecté, que ce soit lors de la phase de rappel au jour 1 ou au jour 33 alors que celui-ci semble fonctionnellement impliqué lors du rappel à court terme des informations en mémoire de référence (Figure 8).

2.6. Au niveau du thalamus antérieur

L'expression régionale de la protéine Fos lors des épreuves de rétention au jour 1 ou au jour 33 révèle une dissociation fonctionnelle en fonction du temps entre les différents noyaux du thalamus antérieur lors de l'épreuve de mémoire de référence (Figure 9). Ainsi, le rappel d'une information acquise récemment induit le recrutement du noyau thalamique antéro-ventral (AV). Par contre, les noyaux thalamiques antéro-dorsal (AD) et antéro-médian (AM) sont impliqués dans le rappel d'une information ancienne. On notera que ces résultats sont similaires avec ceux obtenus dans l'expérience 4 et qu'aucune expression de la protéine Zif268 au niveau du thalamus antérieur n'a encore pu être détectée.

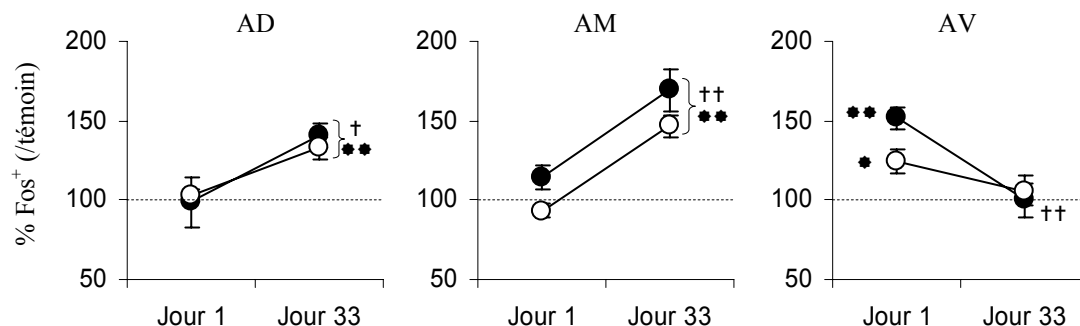


Figure 9 : % de cellules Fos⁺ exprimés par rapport aux groupes témoins dans différents noyaux du thalamus antérieur (AD : antéro-dorsal ; AM : antéro-médian ; AV : antéro-ventral) pour le groupe mémoire de référence (●) et de travail (○). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ versus groupes témoins respectifs (100%) ; † $p < 0,05$, †† $p < 0,01$ versus Jour 1 ($n = 9$ souris par groupe).

Cette absence d'expression de la protéine Zif268 se retrouve au cours des expériences utilisant la

mémoire de travail. En revanche, les données obtenues à partir de l'expression de la protéine Fos lors de ce type d'épreuve confirment les dissociations fonctionnelles observées au sein du thalamus antérieur lors des épreuves de mémoire de référence lors de l'expérience 4. Ainsi, le rappel d'une information au jour 1 induit une activation du noyau AV alors qu'aucun recrutement des noyaux AD et AM n'est constaté. Lors de l'essai de rétention au jour 33, on observe un recrutement des noyaux AD et AM alors que le noyau AV ne semble plus activé.

3. Expression cérébrale régionale de la protéine Fos lors de l'utilisation d'aucune règle (groupes SR et TSR)

L'analyse de l'expression régionale de la protéine Fos (Figure 10) nous permet de constater que le temps n'a aucune influence sur les patterns d'activation observés lors des phases de test au jour 1 ou au jour 33 (interaction structure x groupe x temps : $F_{6,224} < 1$; NS). En revanche, seules certaines structures sont activées lors de ces mêmes phases de rappel (interaction structure x groupe : $F_{6,224} = 7,14$; $p < 0,001$). Ainsi, au niveau de l'hippocampe, seule la région CA1 est activée alors que l'expression de la protéine Fos au niveau de la région CA3 et du gyrus denté dorsal demeure comparable à celle des sujets témoins et ce quel que soit le délai de rétention. Au niveau du cortex préfrontal médian, on observe une activation importante des cortex préfrontal et cingulaire antérieur quel que soit le délai de rétention.

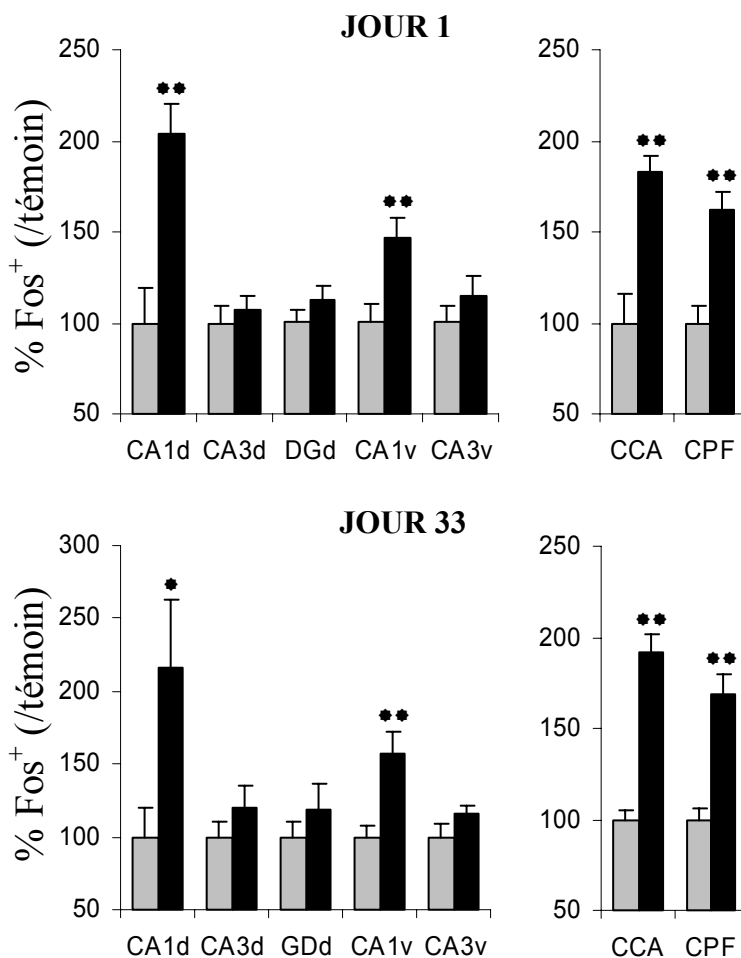


Figure 10 : % de cellules Fos⁺ exprimés par rapport aux groupes témoins (■ : TSR1 et TSR33) dans différentes sous-régions de l'hippocampe et du cortex préfrontal médian (cortex préfrontal et cingulaire antérieur) pour les groupes sans règle (■ : SR1 et SR33). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ versus groupes témoins respectifs (100%) ($n = 9$ souris par groupe).

IV. DISCUSSION

Les principaux résultats de cette expérience permettent de dégager deux conclusions majeures. Tout d'abord, ils démontrent que l'expression de la mémoire de travail et de la mémoire de référence est sous-tendue, en partie, par des réseaux neuronaux distincts, notamment en fonction de l'âge et du type des informations stockées, ainsi que du délai entre l'acquisition initiale de la tâche d'appariement retardé et son utilisation ultérieure. De plus, ils permettent de conclure que les réorganisations neuroanatomiques de l'activité cérébrale observées plusieurs semaines après l'acquisition initiale des épreuves en mémoire de travail et de référence sous-tendent le stockage et le rappel d'informations nécessaires à l'expression de ces mémoires, et ne sont pas le résultat du passage du temps seul.

1. Dissociations fonctionnelles intra-hippocampiques dans la gestion de la mémoire spatiale

Le processus de consolidation des traces mnésiques impliqué dans la formation et le stockage à long terme des informations en mémoire de référence est considéré comme non pertinent pour des informations stockées en mémoire de travail. Ce dernier type de mémoire permet l'expression d'un souvenir de nature « épisodique », dont la gestion en mémoire n'est que temporaire et qui n'a pas vocation à être stocké en permanence en mémoire à long terme (Dudai, 1996). A l'issue de la phase de rappel et de l'expression de ce type de mémoire, la représentation mnésique de l'information n'est plus utile et elle est « désactivée ou effacée » (*re-set*) en vue de l'acquisition ultérieure de nouvelles informations plus pertinentes (Olton, 1979). On observe cependant, dans le cadre de nos épreuves en mémoire de travail, une baisse de l'activation hippocampique ventrale lors du rappel de l'information au jour 33 en comparaison de l'activation détectée au jour 1. En effet, si l'hippocampe dorsal demeure constamment recruté au cours du temps, on observe une baisse significative de l'activation des régions CA1 et CA3 ventrales au jour 33.

De nombreuses expériences ont démontré le caractère critique de l'hippocampe dans des épreuves de mémoire de travail mais également dans des épreuves de mémoire spatiale (Olton, 1979 ; Jarrard, 1983 ; pour revue, Jarrard, 1993). Cependant, plusieurs études suggèrent chez les rongeurs une dissociation fonctionnelle selon un axe septo-temporal de l'hippocampe (pour revue, Bannerman et al., 2004). La lésion ou l'inactivation de l'hippocampe dorsal induit des déficits de mémoire spatiale dans la piscine de Morris (Moser et al., 1993, 1995 ; Bannerman et al., 2002 ; Zhang et al., 2004), dans le labyrinthe en T (Hock et Bunsey, 1998 ; Maruki et al., 2001 ; Bannerman et al., 2002 ; Zhang et al., 2004) ou dans une épreuve de mémoire de travail/référence dans le labyrinthe radiare (Pothuizen et al., 2004). L'hippocampe dorsal est également critique à l'expression de la mémoire de travail spatiale (Bannerman et al., 1999, 2002). En revanche, la lésion ou l'inactivation transitoire de l'hippocampe ventral perturbe sélectivement des apprentissages de peur conditionnée sans affecter les performances dans des épreuves de mémoire spatiale (Bast et al., 2001 ; Bannerman et al., 2003 ; McHugh et al., 2004).

Outre cette dissociation fonctionnelle au sein de l'hippocampe, on observe des dissociations neuroanatomiques relatives aux projections efférentes/afférentes corticales et sous-corticales selon un axe également septo-temporal. C'est notamment le cas des projections massives des cortex entorhinaux sur l'ensemble de l'hippocampe (Dolorfo et Amaral, 1998, Remondes et Schuman, 2002 ; van Groen et al., 2002 ; Witter et Moser, 2006). De plus, si l'hippocampe dorsal a des connexions directes réciproques avec le cortex cingulaire postérieur (Sif et al., 1989), seule la région CA1 médio-ventrale est à la fois à l'origine des projections directes sur les cortex associatifs tel le cortex préfrontal (CPF ; Jay et Witter, 1991 ; Carmichael et Price, 1995) et le site des projections efférentes/afférentes avec l'amygdale (pour revue, Pitkanen et al., 2000).

En comparaison de ces données issues de littérature, l'analyse de l'expression régionale cérébrale de la protéine Fos lors de nos épreuves de mémoire de travail suggère également une dissociation fonctionnelle au sein de l'hippocampe en fonction du type d'opérations mnésiques, et ce à deux niveaux : un axe dorso-ventral (ou septo-temporal) et un axe régional CA1-CA3. Seules les régions CA1 et CA3 dorsales voient leur activité maintenue lors des deux phases de rétention, elles semblent donc sous-tendre un processus constant dans le temps au cours de l'épreuve. On a attribué aux réseaux neuronaux de la région CA3 la capacité de permettre une acquisition rapide d'une unique association et de stocker l'information organisée en provenance du gyrus denté ou du cortex entorhinal pour une courte période de temps (Rolls et Kesner, 2006). De nombreux modèles computationnels suggèrent également que les réseaux auto-associatifs de la région CA3 sont impliqués dans le maintien temporaire des représentations mnésiques en mémoire de travail (Treves et Rolls, 1992 ; Wiebe et al., 1997 ; Kesner et al., 2000 ; Kesner et Rolls, 2001). Enfin, dans le cadre de la mémoire spatiale, le recrutement de cette structure sous-tend la mémoire de travail (Gilbert et Kesner, 2006) ou l'acquisition et la consolidation mnésique d'épreuves dans la piscine de Morris (Stupien et al., 2003 ; Florian et Rouillet, 2004). Cependant, compte tenu de l'implication temporaire de la région CA3 dorsale dans la formation et le stockage des informations spatiales à long terme (désengagement au jour 33 en mémoire de référence) et des changements morphologiques synaptiques qui y sont observés au cours de l'acquisition et de la rétention d'épreuves similaires (Ramirez-Amaya et al., 2001), l'activation délai-indépendante des réseaux neuronaux auto-associatifs de la région CA3 dorsale semble donc impliquée dans deux processus distincts avec une spécificité au jour 33 pour la gestion temporaire de l'item épisodique dont les mécanismes neuronaux sous-jacents ne semblent pas soumis à un processus de réorganisation au cours du temps. Au jour 1, on ne peut exclure que cette région soit impliquée dans un processus de consolidation de certains éléments de l'épreuve.

Un raisonnement similaire peut être appliqué à la région CA1 dorsale dont l'activation perdure quel que soit le délai de rétention en mémoire de travail, en comparaison du désengagement progressif de la région CA1 ventrale. La région CA1 dorsale projette massivement sur le septum latéral (van Groen et Wyss, 1990) qui lui-même projette vers l'hypothalamus (Risold et Swanson, 1996). L'organisation topographique précise de ces voies de projections et l'activation de la région CA1 dorsale et du septum

latéral au cours des différentes phases de rappel suggère une implication commune de ces structures dans la gestion de la mémoire de travail. De par l'implication du septum latéral dans le traitement et l'intégration des informations spatiales (Zhou et al., 1999), il est possible que l'activation concomitante de ces deux structures soit liée à des modifications permanentes du comportement en relation avec le traitement d'une information spatiale. En mémoire de référence, si l'on considère que cette composante spatiale est moindre qu'en mémoire de travail, compte tenu de l'invariance de la localisation géographique du bras cible, le dialogue hippocampo-septal lié à l'intégration des informations spatiales ne serait que temporaire, jusqu'à ce qu'un processus de réorganisation fonctionnelle puisse permettre à d'autres structures, notamment corticales, de sous-tendre le traitement de l'information spatiale invariante, notamment lors du rappel 33 jours après la fin de l'acquisition

Il apparaît ainsi que la gestion temporaire des items informatifs et la navigation spatiale sont spécifiquement sous-tendues par la région dorsale de l'hippocampe, confirmant ainsi certaines données issues de la littérature (pour revue, Bannerman et al., 2004).

Concernant l'hippocampe ventral, on peut se poser la question du rôle fonctionnel de l'activation de cette structure en mémoire de travail lors du rappel des informations un jour après l'acquisition initiale. Bien qu'un tel phénomène ait également été observé dans le labyrinthe radiaire via l'étude du niveau d'expression de la protéine Fos (Vann et al., 2000), de nombreuses données ne suggèrent pas de rôle fonctionnel majeur de cette structure dans le traitement des informations spatiales dans ce type d'épreuves (pour revue, Bannerman et al., 2004). Il est alors possible que le recrutement uniquement lors du rappel à court terme des champs CA1 et CA3 ventraux, également observés en mémoire de référence, relève plus d'une implication temporaire de ces structures dans le dialogue hippocampo-cortical lié à la stabilisation et au stockage des traces mnésiques au niveau cortical. Cette hypothèse est étayée par les données de Gusev et al. (2005) qui ont étudié les substrats neuroanatomiques, notamment au niveau de la formation hippocampique, impliqués dans le rappel d'une information spatiale en piscine de Morris un jour ou un mois après la phase d'acquisition initiale. Les résultats obtenus montrent une persistance de l'activité des régions CA3 et de l'hippocampe dorsal ainsi que du cortex entorhinal alors que le niveau d'activité de l'hippocampe ventral et de la région CA1 diminue fortement avec le temps. Dans ce type d'épreuve, hippocampo-dépendante mais soumise à des processus de réorganisation fonctionnelle faisant intervenir le recrutement de certains cortex (Teixeira et al., 2006), il pourrait exister un dialogue hippocampo-cortical direct « *on-line* » mais temporaire entre le CPF et l'hippocampe via la région CA1 ventrale de la même manière que dans notre étude en mémoire de travail, reflétant ainsi un rôle critique et spécifique de cette dernière structure dans la consolidation des informations. Ainsi, il est possible de concevoir que l'activation des régions CA3 et CA1 ventrales en mémoire de travail au jour 1 n'ait pas de relevance fonctionnelle pour le traitement de l'information à court terme mais fasse partie d'une activité hippocampo-corticale préparatoire liée à la consolidation et au stockage au niveau cortical de certains éléments invariants de l'expérience (Figure 12). S'il apparaît tout à fait probable que l'hippocampe ventral puisse participer à la stabilisation des traces mnésiques au niveau cortical via les projections

réciroques et un dialogue avec les cortex entorhinaux (comme l'hippocampe dorsal), il pourrait également être plus spécifiquement impliqué dans le transfert d'un rôle d'intégration des informations spatiales distribuées au niveau cortical en vue du rappel de certaines informations à long terme de par les projections directes de cette structure vers le CPF.

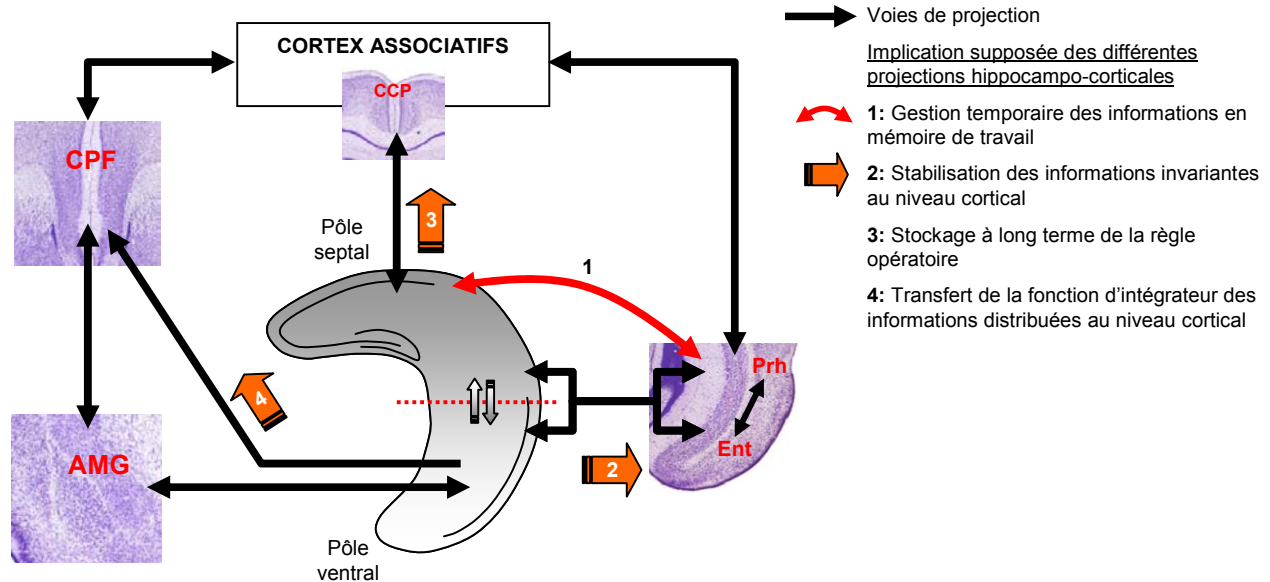


Figure 12 : Les différents types de dialogue hippocampo-cortical dans le traitement des informations spatiales. La gestion temporaire des informations spatiales en mémoire de travail semble sous-tendue par un dialogue entre les cortex entorhinaux et l'hippocampe dorsal (■, 1), et ce quel que soit le délai de rétention. Egalement en relation avec ces mêmes cortex, les régions dorsales et ventrales de l'hippocampe participeraient à la formation et au stockage à long terme des informations invariantes au niveau cortical (2). Ce processus pourrait être aussi sous-tendu par un dialogue hippocampe dorsal-CCP (3), notamment dans le cadre du stockage à long terme de la règle opératoire d'appariement retardé commune aux deux types de mémoire étudiés. En revanche, l'hippocampe ventral, à partir du traitement effectué par la partie dorsale, pourrait participer à la formation d'un index au niveau du CPF permettant l'intégration par cette structure lors du rappel à long terme l'intégration des informations corticales distribuées en une représentation mnésique cohérente (4). On ne peut cependant pas exclure la possibilité que cette voie sous-tende également la formation et au stockage des mémoires à long terme.

Notre hypothèse selon laquelle l'hippocampe ventral n'a qu'un rôle temporaire dans le traitement des informations spatiales, et ce quel que soit le type de mémoire, ne peut s'appuyer que sur très peu d'études où le fonctionnement de l'hippocampe ventral est affecté sélectivement au cours du processus de consolidation mnésique. Il n'existe par exemple, à l'heure actuelle, aucune donnée concernant les effets d'une inactivation transitoire spécifique de cette région sur la formation, le stockage ainsi que le rappel des informations anciennes. En premier lieu, il serait intéressant de vérifier si, en mémoire de travail, l'inactivation transitoire de l'hippocampe ventral affecte les performances mnésiques lors de la phase de rappel au jour 1. Des résultats récents démontrent que l'injection de muscimol dans l'hippocampe ventral affecte les performances dans une épreuve d'alternance spontanée différée chez le rat (Wang et Cai, 2006). Il est possible cependant qu'une telle injection affecte également le fonctionnement de l'hippocampe dorsal compte tenu de la large diffusion du muscimol et induise de ce fait des déficits mnésiques (Edeline et al., 2002). En mémoire de référence, Martin et al., (2005) ont réalisé des épreuves spatiales dans la piscine de Morris. Des lésions post-acquisition « sélectives » de l'hippocampe dorsal (pôle septal) ou ventral (pôle ventral) ont été réalisées 1 ou 42 jours après l'acquisition initiale (test de rétention 13 et 14 jours après, respectivement) et induisent respectivement

des déficits modérés lors du rappel à court terme et engendrent des performances au niveau du hasard lors du rappel à long terme (Figure 13). Les effets délétères à long terme de la lésion de l'hippocampe ventral lors de la phase de rappel semblent en contradiction avec notre hypothèse selon laquelle l'hippocampe ventral participerait à la consolidation des informations mais non à leur expression à long terme. Il faut cependant noter que les lésions réalisées par Martin et al., si elles permettent de détruire presque totalement le pôle hippocampique cible, affectent également environ 30% de l'autre pôle. Ajouter à cela des performances lors du rappel à long terme chez les sujets témoins significativement plus faible que lors du test de rétention à court terme, il est possible que la destruction d'une partie de l'hippocampe dorsal lors des lésions du pôle ventral soit suffisante pour induire des performances au niveau du hasard. Si l'on peut supposer l'existence d'une relative compensation fonctionnelle entre l'hippocampe dorsal et ventral lors du rappel des informations à court terme, une épreuve de rétention à long terme où les performances des sujets témoins sont comparables avec celles obtenues à court terme (par exemple 30 jours) devrait permettre d'obtenir des perturbations plus ou moins importantes selon le site lésionnel et peut être d'observer une dissociation fonctionnelle au sein de l'hippocampe lors de l'expression de la mémoire spatiale à long terme. Il serait ainsi intéressant de déterminer si la lésion de la région dorsale n'induit pas des déficits plus importants que la lésion de la partie ventrale, suggérant ainsi un rôle critique de l'hippocampe dorsal dans l'expression des mémoires spatiales anciennes (Figure 13A).

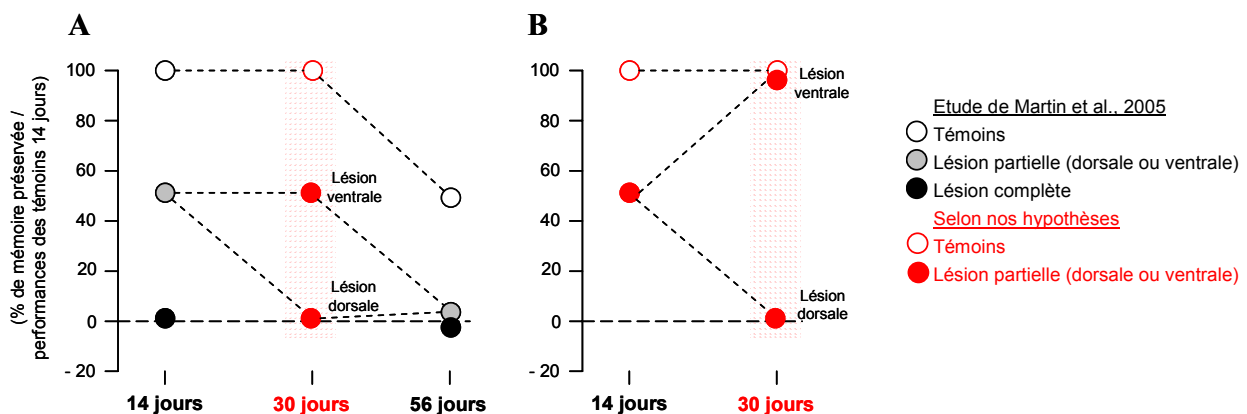


Figure 13: Implication fonctionnelle de l'hippocampe dans le rappel des informations spatiales récentes ou anciennes. **A)** Selon Martin et al., 2005⁷, les lésions de l'hippocampe dorsal ou ventral perturbent de manière similaire les performances lors du rappel à long terme. Lors d'une épreuve de rétention plus précoce (30 jours), la lésion du pôle septal devrait induire une chute des performances (rôle dans l'expression) alors que celle de région temporale ne devrait engendrer que des déficits modérés de par l'atteinte de la région dorsale. **B)** Dans le cas de lésions strictement restreintes à un pôle hippocampique déterminé. Selon nos hypothèses, si les régions dorsale et ventrale peuvent sous-tendre le rappel des informations spatiales récentes, seul l'hippocampe dorsal serait impliqué dans le rappel des informations spatiales anciennes. Il est en revanche très probable que les deux régions participent de concert à la stabilisation des traces corticales dans le cadre de la consolidation mnésique.

Une autre stratégie pour éprouver notre hypothèse serait d'effectuer une lésion définitive de l'hippocampe ventral à différents moments en post-acquisition (à condition que cette structure ne soit pas impliquée dans l'expression de la mémoire spatiale à long terme) associée à un essai de rétention à long terme. Au regard des performances en mémoire de travail significativement différentes du hasard lors des premiers essais de la phase de réacquisition au jour 30 ou en mémoire de référence, on devrait observer,

⁷ Les données de Martin et al., concernant les effets de la lésion de l'hippocampe dorsal, ont été corroborées au sein de l'équipe (Stéphanie Alaux, données non publiées) dans une évolution de labyrinthe à 5 bras : le labyrinthe à 7 bras, que nous présenterons dans la discussion générale. Nos hypothèses présentées ci-dessus pourront être vérifiées au sein de ce nouveau dispositif expérimental.

si notre hypothèse s'avère exacte, un déficit en mémoire de référence ainsi qu'un oubli de la règle d'appariement retardé en mémoire de travail d'autant plus importants que la lésion a eue lieu peu de temps après la fin de l'acquisition initiale. Plus sûrement, une inactivation transitoire de cette région durant quelques jours au cours du délai de rétention (n'affectant pas l'intégrité fonctionnelle de cette structure lors du rappel à long terme) devrait donner des résultats similaires.

Le désengagement fonctionnel de l'hippocampe ventral observé lors du rappel des informations spatiales 33 jours après l'acquisition initiale, que ce soit en mémoire de travail ou de référence, pose cependant la question du caractère spécifique de ces modifications de l'activité neuronale vis-à-vis de l'utilisation de tel ou tel type de mémoire. Afin de vérifier notre hypothèse d'une implication temporaire de l'hippocampe ventral dans la formation et le stockage à long terme d'items informatifs invariants, nous avons soumis des groupes de souris à une épreuve comportementale qui n'est sous-tendue par aucune règle opératoire et au cours de laquelle le pourcentage de renforcement obtenu lors de chaque séance (d'acquisition, de réacquisition et de test) est calculé selon la moyenne des performances observées pour les groupes R et W. L'étude du niveau d'expression de la protéine Fos révèle que seule la région CA1 (dorsale et ventrale) est activée et ce, quelque soit le délai de rétention. Cette activation massive est à mettre en relation avec l'implication de cette structure dans la détection de la nouveauté ou de la familiarité d'un contexte (pour revue, Nakazawa et al., 2004), compte tenu que la position du bras appâté est variable et imprédictible dans cette épreuve. En revanche, aucune activation de la région CA3 (dorsale et ventrale) n'a été détectée, suggérant qu'aucun traitement de l'information n'est réalisé de par l'absence de règle opératoire dans cette épreuve. Ainsi, l'absence de désengagement fonctionnel au sein de l'hippocampe entre les phases de rappel au jour 1 et au jour 33 pour les groupes n'étant pas soumis à l'utilisation d'une règle opératoire (groupes SR) nous permet de suggérer que les réorganisations des circuits neuronaux observées lors des épreuves de mémoire de référence et de travail ne sont pas la conséquence du passage du temps seul mais sont également liées à une modification de l'architecture des réseaux neuronaux sous-tendant des processus mnésiques. Néanmoins, ce désengagement hippocampique se produit en l'absence, au cours du délai de rétention de 30 jours, de réactivations hippocampo-corticales « *on-line* » liées à la réalisation d'essais comportementaux. On peut alors se demander si la poursuite des essais quotidiens à l'issue de l'acquisition initiale jusqu'aux délais de rétention J30 ou J33 ne permettrait pas un maintien plus important dans le temps du dialogue hippocampo-cortical conduisant à l'absence de désengagement fonctionnel de l'hippocampe lors du rappel des informations anciennes.

Au niveau du CPF médian, on observe une activation délai-indépendante dans les épreuves de mémoire de travail, conforme à l'implication fonctionnelle de cette structure dans la gestion temporaire des informations « épisodiques » (pour revue, Dalley et al., 2004). Cette activation pourrait être liée à l'implication fonctionnelle de la voie hippocampo-préfrontale dans la mémoire de travail spatiale (pour revue, Laroche et al., 2000). On observe notamment une DLT de la voie hippocampo-préfrontale durant l'IR et après réalisation de l'épreuve (Burette et al., 2000). Compte tenu que de nombreux neurones

préfrontaux ont un niveau de décharge élevé durant l'IR, la réduction de l'efficacité synaptique entre l'hippocampe et le CPF pourrait accroître le rapport signal/bruit pour la transmission de signaux pertinents aux neurones préfrontaux, notamment en provenance des cortex entorhinaux (Wiig et Burwell, 1998), leur permettant de « manipuler » les informations en mémoire de travail. Ce phénomène pourrait également constituer un mécanisme permettant de ne pas consolider l'information stockée temporairement en mémoire de travail (Laroche et al., 2000). Si un tel mécanisme ne peut être exclu lors de la phase de rappel au jour 1, la question demeure lors du rappel des informations au jour 33. De plus, il n'est pas exclu qu'une faible partie des fibres hippocampo-préfrontales expriment une PLT (Laroche et al., 2000). En effet, il est possible d'observer une PLT de longue durée (plusieurs jours) au niveau de ces projections après stimulation de l'hippocampe (Jay et al., 1996). Dans des épreuves mnésiques, cette PLT se développe après l'acquisition initiale, suggérant que cet augmentation de l'efficacité synaptique au niveau des synapses hippocampo-préfrontales puisse refléter, du moins en partie, un processus de consolidation au cours duquel l'hippocampe est impliqué dans la stabilisation des traces mnésiques corticales (Jay et al., 1995). Ceci pourrait se traduire notamment par le transfert ou la formation au niveau du CPF d'un index des différentes traces mnésiques distribuées au niveau cortical, permettant ainsi, lors du rappel à long terme, leur intégration pour former une représentation mnésique cohérente.

2. Réorganisation hippocampo-corticale à long terme en mémoire de référence

Lors du rappel des informations spatiales en mémoire de référence à long terme au jour 33, on observe via l'expression des protéines Fos et Zif268 l'absence de recrutement fonctionnel de la formation hippocampique, voir même une inhibition tonique de cet ensemble structurel, que ce soit au niveau des différents champs amoniques ou des cortex parahippocampiques. Ces résultats sont en tous points comparables à ceux obtenus lors du rappel des informations en mémoire de référence à long terme au jour 30 (*Expérience 4*). La phase de réacquisition réalisée pendant les jours 30 à 32 permet une réactualisation des informations préalablement stockées et une augmentation significative des performances mais n'induit pas pour autant une réactivation de ces structures. Par rapport au rappel des informations récentes en mémoire de référence au jour 1, on observe également au jour 33 un désengagement du cortex cingulaire postérieur, du septum latéral et du noyau thalamique antéro-ventral, avec des niveaux d'expression des protéines Fos et Zif268 similaires à ceux détectés au jour 30.

Dans le même temps, les cortex préfrontal et cingulaire antérieur sont fonctionnellement recrutés. Certains auteurs attribuent le « *shift* » dans les niveaux d'activation du lobe temporal médian et de certains cortex au cours du temps à une diminution de la performance lors du rappel à long terme (oubli partiel). Dans ce cas, le recrutement cortical ne correspondrait pas à un simple transfert de la trace mnésique depuis le lobe temporal médian mais serait lié à une modification de la valeur qualitative de l'information (Nadel et Bohbot, 2001). Le contenu informatif relatif à un épisode géré par des réseaux néocorticaux serait moins « riche » que lorsque celui-ci est sous-tendu par l'activation de réseaux hippocampo-corticaux. Si l'on observe effectivement une baisse de la performance au jour 30

(*Expérience 4*) ou lors du premier jour de la phase de réacquisition ($p < 0,01$) par rapport à la fin de l'acquisition, les résultats de notre étude au jour 33 nous permettent de réfuter l'idée que l'implication fonctionnelle corticale, tout comme la baisse de l'activation hippocampique, observées à long terme soient corrélées positivement avec une baisse des performances lors du test de rétention.

Il est cependant plus délicat dans notre étude de conclure sur la « qualité » de l'information rappelée, à savoir la richesse du contenu informatif en termes de détails. Certaines données chez l'animal suggèrent que des rongeurs ayant subi une lésion de l'hippocampe peuvent rappeler une information spatiale ancienne (Kubie et al., 1999) ou apprendre une nouvelle épreuve spatiale (Pearce et al., 1998) en utilisant une stratégie basée sur l'utilisation de vecteurs plutôt que d'une représentation intégrée de l'environnement spatial (carte spatiale). Ces données sont appuyées par les résultats de McDonald et White (1995) qui démontrent l'implication fonctionnelle de l'hippocampe et du noyau caudé dans les apprentissages spatiaux de type « *place* » et « *response* », respectivement. Au fur et à mesure de l'apprentissage, les animaux passent d'une stratégie « *place* » dépendante de l'hippocampe à une stratégie « *response* » dépendante du noyau caudé (Packard et McGaugh, 1996). A cet endroit, si la répétition des essais avec une information invariante (sur-apprentissage) peut conduire à un tel changement de stratégie et de structures impliquées, la question est de savoir si de telles réorganisations fonctionnelles pourraient avoir lieu au cours du temps (délai non occupé). Il a également été démontré récemment que des modifications du contexte lors de la phase de rappel par rapport au contexte originel d'acquisition perturbe la récupération des informations récentes sans affecter celle des informations anciennes (Winocur et al., 2007). Selon les auteurs, il s'opère au cours du temps un changement du format des traces mnésiques, les mémoires récentes contexte-dépendantes (« épisodiques ») et liées à l'activation d'un réseau hippocampo-cortical devenant progressivement contexte-indépendantes (« sémantiques ») et sous-tendues par des réseaux extra-hippocampiques (cortico-corticaux).

Les résultats de l'imagerie fonctionnelle chez l'homme tendent à confirmer les observations issues de l'expérimentation animale. Il apparaît ainsi que chez des patients ayant subi une lésion du lobe temporal médian, la qualité des informations rappelées, en terme de détails notamment, est inférieure à celle observée chez des sujets témoins (Rosenbaum et al., 2000 ; Viskontas et al., 2000 ; Nadel et al., 2000). Seuls les traits les plus saillants relatifs à une information spatiale seraient enregistrés au niveau cortical et permettrait le rappel de l'information ancienne chez des sujets amnésiques. Ces observations sont à rapprocher de la théorie de la sémantisation qui propose une modification du contenu informatif des traces mnésiques stockées au cours du temps (Moscovitch et al., 2005). Cependant, compte tenu de certains résultats expérimentaux ne détectant aucun déficit de rappel des informations anciennes, ni de détérioration du contenu informatif relatif à la mémoire spatiale ou à la mémoire autobiographique chez des sujets amnésiques (Teng et Squire, 1999 ; Bayley et al., 2003, 2005), une des stratégies envisageables pour répondre à ces contradictions demeure dans le développement, chez l'animal, d'une épreuve permettant de tester la mémoire épisodique à long terme (de l'ordre de plusieurs semaines).

3. Rôle fonctionnel du recrutement à long terme du cortex préfrontal médian

Dans le cadre de la théorie standard de la consolidation mnésique, l'hippocampe est considéré comme une structure clé dans l'acquisition rapide de nouvelles informations et dans leur stabilisation progressive à long terme au niveau cortical (Squire et Alvarez, 1995 ; Frankland et Bontempi, 2005). A l'issue du processus de consolidation systémique, ces informations devenues anciennes peuvent être rappelées par des réseaux néocorticaux, indépendamment de toute implication fonctionnelle de l'hippocampe (Figure 14A). Parmi ces structures corticales, le CPF semble jouer un rôle important dans le rappel des informations anciennes similaire à celui de l'hippocampe lors du rappel des informations récentes. Selon la théorie standard de la consolidation mnésique, ni le CPF, ni l'hippocampe ne sont des sites de stockage de l'information mais permettent de coordonner, lors des phases de rappel, l'activité neuronale d'autres régions corticales impliquées dans le stockage distribué des informations. Ces considérations s'appuient notamment sur la similarité qu'il existe concernant les régions corticales et sous-corticales ayant des connexions directes (projections afférentes et efférentes) avec le CPF et l'hippocampe. Cependant, pour certains auteurs, l'activation préfrontale observée lors du rappel des informations anciennes n'est pas liée à une intégration du contenu informatif distribué au niveau cortical pour permettre une représentation cohérente de l'information mais serait induite par l'effort nécessaire au rappel des informations (Nadel et Bohbot, 2001 ; Rudy et al., 2005). La force des traces mnésiques relatives à des informations anciennes seraient plus faibles, ces souvenirs seraient donc moins prégnants et plus difficiles à rappeler. Leur récupération nécessiterait un effort et une attention accrues sous-tendus par le CPF (Figure 14B). Ainsi, le recrutement fonctionnel du CPF serait la conséquence d'un oubli partiel, par estompage ou interférence, des informations stockées en mémoire à long terme (Rudy et al., 2005).

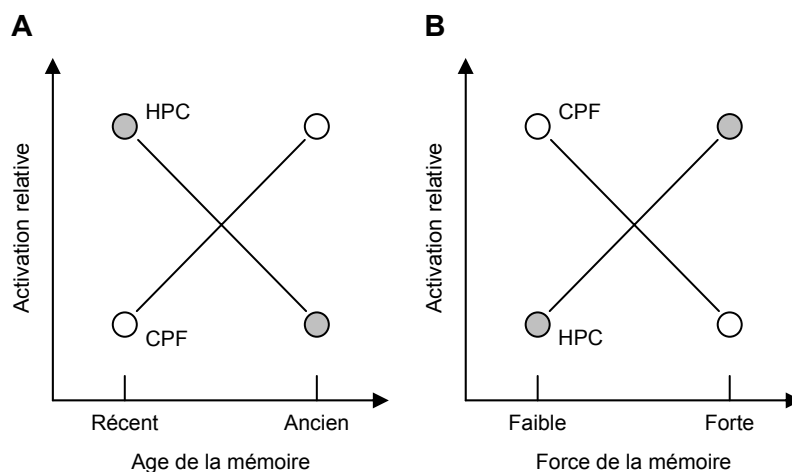


Figure 14 : L'activité neuronale relative dans l'hippocampe (HPC) et le cortex préfrontal (CPF) lors du rappel d'une information en fonction de son âge (A, modèle de Frankland et Bontempi, 2005) ou de sa force (B, modèle de Rudy et al., 2005). D'après Rudy et al., 2005.

Rudy et al., (2005) s'appuient sur plusieurs résultats expérimentaux chez l'homme démontrant l'implication fonctionnelle du CPF dans la planification des réponses (Fletcher et al., 2001 ; Miyashita,

2004 ; Ranganath et al., 2004) ainsi que le recrutement du cortex cingulaire antérieur en réponse à un échec possible lors de la phase de rappel de l'information (Botvinick et al., 2001). L'activité neuronale du cortex cingulaire antérieur serait négativement corrélée à celle de l'hippocampe et serait maximale lorsque le taux de réussite lors de la phase de rappel est faible (Bunge et al., 2004). Ainsi, le recrutement fonctionnel du CPF médian serait lié à la détection d'un échec probable de rappel des informations anciennes dégradées. Selon ces auteurs, le CPF serait « à l'origine d'un signal permettant de booster l'activité des régions corticales depositaires de la trace mnésique ». Si une telle hypothèse ne peut être écartée lors du rappel des informations anciennes au jour 30 (*Expérience 4*), elle devient plus sujette à caution au regard de nos résultats au jour 33. En effet, on peut concéder que les traces mnésiques au jour 30 sont plus faibles ou plus dégradées que celles relatives aux informations récentes et que l'activation du CPF soit liée à un effort accru pour permettre la récupération des informations lors de la phase de rappel. Cependant, après trois jours de réacquisition (soit 15 essais supplémentaires) et un essai de rétention au jour 33, les performances lors de l'essai de rétention sont supérieures à celles observées lors de l'essai de rétention au jour 1 (Jour 1 : $80,00 \pm 13,33\%$ vs. Jour 33 : $91,11 \pm 3,51\%$). La trace mnésique sous-tendant l'information ne peut alors être considérée comme dégradée ou plus faible que celle existante au jour 1. Bien qu'une mise à jour de l'information a ainsi été effectuée au jour 33, les données d'imagerie fonctionnelle au jour 33 via le niveau d'expression des gènes précoces confirment les résultats obtenus au jour 30. Que ce soit au travers de l'expression de la protéine Fos (Jour 30 : $139,99 \pm 3,92\%$; Jour 33 : $187,23 \pm 14,43\%$ vs. témoins respectifs) ou de la protéine Zif268 (Jour 30 : $155,01 \pm 4,78\%$; Jour 33 : $144,36 \pm 13,74\%$), on observe un recrutement du CPF⁸ qui, s'il peut être en partie relatif à un nouvel effort lors du rappel, permet de synthétiser les informations distribuées au niveau de modules corticaux. Ainsi, lors du rappel des informations anciennes, le CPF aurait selon Frankland et Bontempi (2005) un rôle intégratif comparable à celui joué par l'hippocampe lors du rappel des informations récentes.

D'après Rudy et al., (2005), la récupération de traces mnésiques fortes serait liée au recrutement fonctionnel de l'hippocampe alors que lors de la récupération de trace mnésiques faibles, on observe une activation du CPF mais pas de l'hippocampe. Ce modèle est comparable à celui de Frankland et Bontempi si l'on infère que toute trace mnésique récente est forte et que les plus anciennes sont faibles. Il ne peut cependant pas rendre compte du gradient d'amnésie rétrograde pour lequel des informations de très longue durée sont conservées et peuvent être rappelées de façon détaillée malgré la destruction de toute ou partie du lobe temporal médian (Bayley et al., 2003, 2005 ; pour revue, Squire et Bayley, 2007) . Seule la force de la trace mnésique est prise en compte et ce modèle ne tient pas compte du caractère dynamique et temporel du processus de consolidation. Pour éprouver cette hypothèse, il serait intéressant de mettre en place un protocole expérimental permettant de tester le rappel d'une information récente « faible ». Ceci pourrait être réalisé via une acquisition partielle de l'information (un apprentissage de 10 jours avec seulement 2/3 essais par jour dans le cadre du labyrinthe à 5 bras). D'après Rudy et al., (2005)

⁸ La validité fonctionnelle du recrutement du CPF au jour 33 devra être vérifiée en observant l'effet de l'inactivation transitoire de cette structure par la lidocaïne.

on devrait observer dès l'essai de rétention au jour 1 une activation significative du CPF. En revanche, selon la théorie standard de la consolidation, on ne devrait observer aucun recrutement de cette structure, les processus de réorganisation permettant la stabilisation progressive et la gestion des informations au niveau cortical étant un processus lent, nécessitant plusieurs jours.

Expérience 6

**Dynamique du dialogue hippocampo-cortical lors du
rappel des informations anciennes**

I. CADRE THEORIQUE

Les résultats obtenus lors des études de l'expression des protéines Fos et Zif268 au niveau hippocampique ou de l'inactivation transitoire et réversible de l'hippocampe dorsal lors des phases de rappel à long terme de l'information en mémoire de référence (*Expériences 4 et 5*) montrent que les performances mnésiques au jour 30 ou au jour 33 ne sont plus dépendantes de l'activation de l'hippocampe. Plus précisément, on observe que l'activité hippocampique, via le niveau d'expression de la protéine Zif268, est même significativement inférieure à celle observée chez les animaux témoins respectifs. Ce phénomène a également été observé lors du rappel d'informations aversives contextuelles anciennes (Frankland et al., 2004) ou dans une épreuve de discrimination spatiale réalisée 25 jours après l'acquisition initiale au cours de laquelle l'activité métabolique hippocampique est inférieure à celle d'animaux au repos (Bontempi et al., 1999). Cette diminution du niveau d'activité ne semble pas seulement être la conséquence de la réduction du nombre de neurones impliqués dans le rappel des informations anciennes ou de la plus grande dispersion de ces mêmes neurones à travers l'ensemble de la région hippocampique (Moscovitch et Nadel, 1998) mais pourrait également refléter l'expression d'un processus actif d'inhibition sur le fonctionnement hippocampique lors du rappel des informations anciennes (Bontempi et al., 1999). Si la source de cette inhibition fonctionnelle demeure à l'heure actuelle inconnue, il a été démontré que le CPF peut exercer un contrôle descendant (« *top-down control* ») sur certaines régions corticales postérieures au cours de traitements sensoriels (pour revue, Miller et Cohen, 2001 ; Miller et D'Esposito, 2005) ou lors du rappel mnésique (Tomita et al., 1999). Il est ainsi possible que le CPF exerce une influence similaire, dans ce cas inhibitrice, sur le fonctionnement hippocampique lors du rappel correct à long terme des informations spatiales (Maviel et al., 2004 ; Frankland et Bontempi, 2005). Neuroanatomiquement, ce contrôle inhibiteur éventuel sur l'engagement hippocampique lors du rappel des informations anciennes ne peut être qu'indirect, étant donné l'absence de projections préfrontales directes sur l'hippocampe (Laroche et al., 2000). En revanche, il pourrait s'exercer via des projections efférentes directes issues du CPF contactant des structures impliquées dans le contrôle trans-synaptique du fonctionnement hippocampique comme la région septale (Gabbott et al., 2005) via la voie septo-hippocampique ou les cortex entorhinaux (Apergis-Schoute et al., 2006) via les voies perforante (Dolorfo et Amaral, 1998) ou temporo-amonique (Remondes et Schuman, 2002). On observe d'ailleurs, lors du rappel à long terme des informations spatiales, une baisse significative du niveau d'activation de la région septale et des cortex périrhinal et entorhinaux (cf. *Expérience 4 & 5*) qui pourrait traduire, à partir de ces deux ensembles structurels, une diminution des stimulations excitatrices entrantes vers l'hippocampe. Dans ce cas, l'inactivation réversible du CPF lors du rappel des informations anciennes devrait lever cette inhibition et induire une réactivation des différentes sous-régions appartenant à l'hippocampe ainsi que des ensembles structurels impliqués dans le contrôle trans-synaptique de son activité.

Le succès ou l'échec au moment du rappel d'une information est supposé moduler le dialogue hippocampo-cortical, notamment au travers du système dopaminergique mésocortical impliqué dans les

processus de renforcement (pour revues, Schultz, 2000 ; Jay, 2003 ; Lisman et Grace, 2005). Ainsi, afin de déterminer la dynamique du dialogue hippocampo-cortical lors du processus de rappel des informations mnésiques, nous avons mis au point et comparé deux situations expérimentales différentes induisant chacune un échec lors de la phase de rappel et donc l'absence de renforcement. Dans la première condition, l'échec est induit expérimentalement par la présentation lors des phases de rappel, au jour 30 ou 33 après l'acquisition initiale, d'un nouvel item cible. Dans la deuxième condition, la rétention à très long terme de l'information (jour 90) induit un oubli spontané lors de la phase de rappel. Au cours de ces épreuves de rétention particulières, l'expression régionale cérébrale des protéines Fos et Zif268 a été mesurée au niveau des structures de la formation hippocampique et de certaines structures corticales d'intérêt.

II. MATERIELS ET METHODES

1. Sujets expérimentaux, conditions d'élevage et dispositif expérimental

L'appareil utilisé dans le cadre de cette expérience est le labyrinthe à cinq bras. Les sujets expérimentaux, les conditions d'élevage, les phases de manipulation et de privation alimentaire sont les mêmes que ceux utilisés dans les expériences précédentes et décrits dans le chapitre Matériels et Méthodes.

2. Protocoles et groupes expérimentaux

Les protocoles d'habituation au dispositif expérimental (protocole « aléatoire ») et d'acquisition de la règle d'appariement retardé (protocole transitoire « correctif ») sont décrits dans le chapitre Matériels et Méthodes.

2.1. Les sujets expérimentaux et témoins J90

Les sujets expérimentaux J90 sont soumis à une épreuve de mémoire de référence utilisant la règle d'appariement retardé comme décrit dans le chapitre Matériels et Méthodes. La phase d'acquisition dure 10 jours (5 essais/jour) au terme de laquelle les animaux expriment un niveau de performance supérieur ou égal à 80% de réponses correctes avec un IR de 20 minutes. Ils sont alors soumis à un seul essai de rétention 90 jours après la fin de la phase d'acquisition. Chacun de ces animaux expérimentaux est apparié à un sujet témoin qui est soumis à deux présentations forcées séparées par un IR de 20 minutes. La deuxième présentation a lieu dans le même bras que celui visité lors de la première présentation mais cette visite est renforcée ou non en fonction de la réponse (correcte ou incorrecte) de l'animal expérimental apparié.

2.2. Les sujets des groupes « Changement de bras cible » (ChgB30 et ChgB33)

Ces animaux sont également soumis à une épreuve de mémoire de référence suivant une règle d'appariement retardé. Les sujets du groupe ChgB30 sont soumis à la même phase d'acquisition que les sujets du groupe J30 (*Expérience 4*) et les animaux du groupe ChgB33 sont soumis aux mêmes phases d'acquisition et de réacquisition que les individus du groupe R33 (*Expérience 5*). La seule différence apparaît lors de l'essai de rétention au jour 30 (groupe ChgB30) ou au jour 33 (groupe ChgB33). Lors de la phase de présentation de l'unique essai, un nouveau bras (différent de celui auquel l'animal a été confronté jusqu'alors) est présenté. Puis, à l'issue de l'IR de 20 minutes, les animaux doivent effectuer un choix parmi les 5 bras ouverts. Une réponse correcte dans cette situation correspond au choix de ce nouveau bras cible. Le niveau d'expression des protéines Fos et Zif268 induit dans une région cérébrale donnée par la tentative de rappel de cette nouvelle information est évalué en normalisant le nombre de cellules Fos⁺ ou Zif268⁺/mm² observé chez les sujets ChgB30 et ChgB33 par le nombre moyen de cellules Fos⁺ ou Zif268⁺/mm² observé chez les sujets expérimentaux J30 et R33, respectivement, et exprimé en pourcentage (moyenne ± e.s.m.).

III. RESULTATS EXPERIMENTAUX

1. Analyse comportementale

1.1. Comparaison des performances en acquisition et en rétention des groupes J1, J30 et J90

Les performances (% de réponses correctes) observées lors des 10 jours de l'acquisition ainsi que lors du test en rétention pour les groupes J1, J30 et J90 sont représentés dans la figure 1.

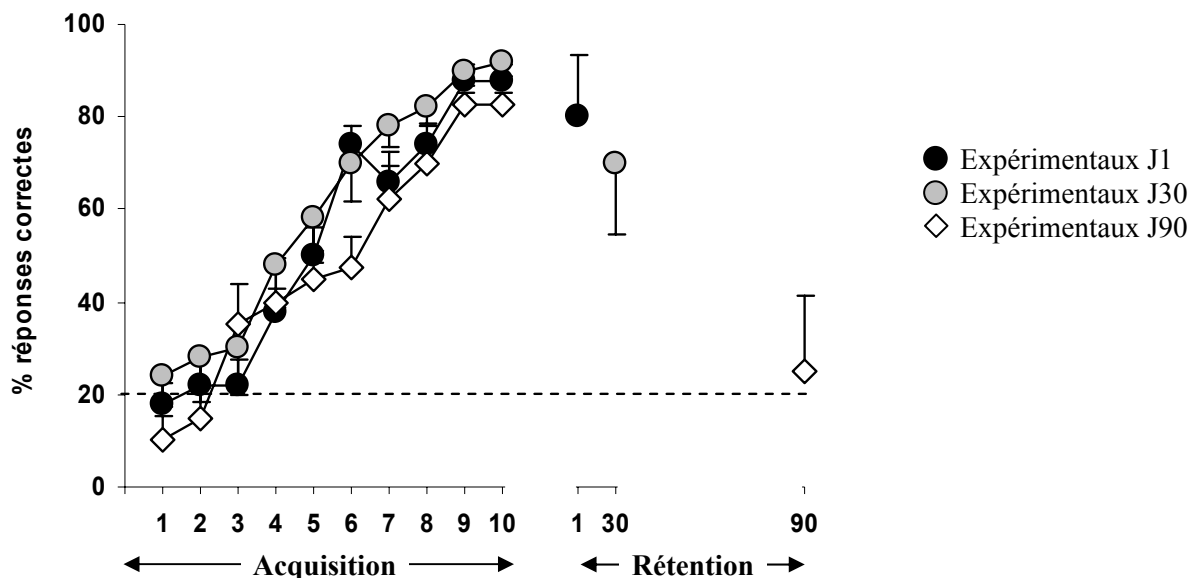


Figure 1 : Evolution des performances en acquisition et lors de l'épreuve de rétention pour les groupes J1, J30 et J90 ($n = 10$ souris pour les groupes J1 et J30, $n = 8$ souris pour le groupe J90).

Lors de la phase d'acquisition, on observe une augmentation significative de la performance au cours des 10 jours de cette phase ($F_{9,225} = 61,63$; $p < 0,0001$) mais aucune différence significative entre les groupes expérimentaux J1, J30 et J90 ($F_{2,25} = 2,90$; $p = 0,07$). La vitesse d'acquisition est identique pour les 3 groupes (interaction jours x groupes : $F_{18,225} < 1$; NS) qui expriment un niveau de maîtrise similaire de la tâche à l'issue de la phase d'acquisition.

La performance lors de l'essai de rétention est dépendante du délai ($F_{2,25} = 3,55$; $p = 0,04$). Si l'on n'observe pas de baisse significative de la performance ($p = 0,64$) entre les délais de 1 ($80,00 \pm 13,33\%$) et de 30 jours ($70,00 \pm 15,33\%$), la performance observée à 90 jours est proche du hasard ($25,00 \pm 16,42\%$) et significativement plus faible que la performance des deux groupes précédents ($p = 0,04$), traduisant ainsi un oubli significatif des informations spatiales préalablement acquises.

1.2. Comparaison des performances en acquisition et en rétention des groupes J30 et ChgB30

Les % de réponses correctes observées lors des 10 jours de l'acquisition ainsi que lors du test en rétention pour les groupes J30 et ChgB30 sont représentés dans la figure 2.

On observe une augmentation significative des % de réponses correctes au cours des 10 jours de la phase d'acquisition ($F_{9,153} = 34,56$; $p < 0,001$) mais aucune différence significative entre les groupes J30 et ChgB30 ($F_{1,17} = 2,72$; $p = 0,12$). La vitesse d'acquisition est identique pour les deux groupes (interaction jours x groupes : $F_{9,225} < 1$; NS).

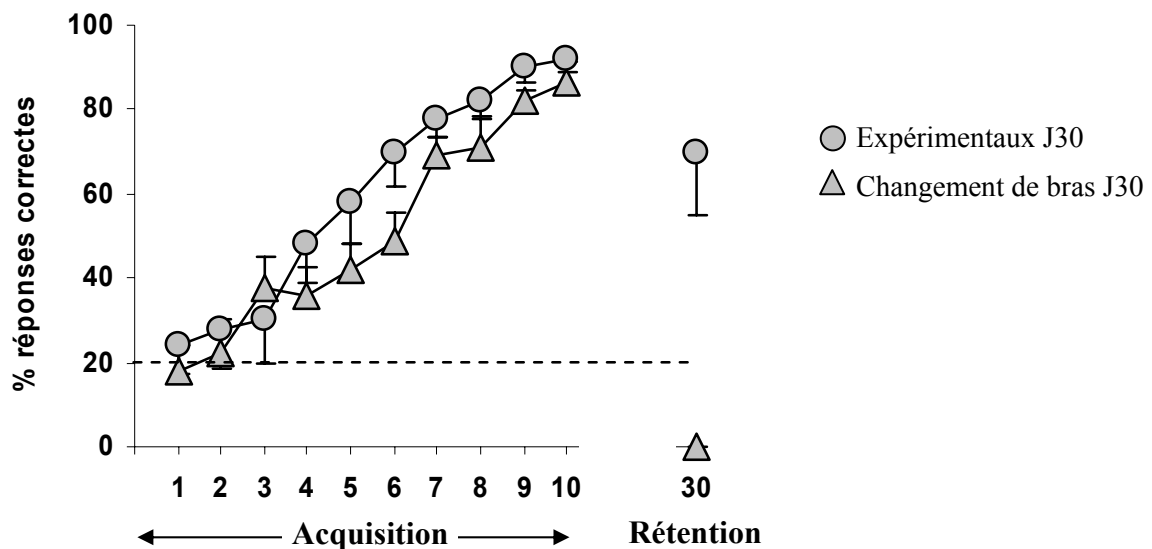


Figure 2 : Evolution des performances en acquisition et lors de l'épreuve de rétention pour les groupes J30 ($n = 10$ souris) et ChgB30 ($n = 9$ souris).

Les sujets du groupe ChgB30 sont soumis lors de l'essai de rétention à la présentation d'un nouveau bras cible (appâté) qui n'a jamais été utilisé en phase de présentation et n'a jamais été renforcé tout au long de la phase d'acquisition. On observe qu'une seule présentation (donc un seul essai) n'est pas suffisante pour que l'animal choisisse ce nouveau bras pour obtenir le renforcement lors de la phase

test (0% de RC). A titre indicatif, on notera que sur les neuf individus du groupe ChgB30 soumis à un seul essai lors de la phase de rétention, trois visitent lors de la phase test le bras cible qui leur était assigné lors de la période d'acquisition et quatre choisissent un bras contigu à ce dernier. On observe ainsi une différence très significative entre les performances lors de la phase test ($p < 0,001$).

Les mauvaises performances des sujets du groupe ChgB30 lors du test en rétention au jour 30 ne sont pas imputables à une acquisition différentielle vis-à-vis du groupe J30 puisque l'ensemble des animaux atteint une bonne maîtrise de l'épreuve à l'issue de la phase d'acquisition. Seule la visite forcée lors de la phase de présentation d'un nouveau bras cible, qui constitue une source de conflit (interférence) avec ce que l'animal a appris précédemment, peut rendre compte de ce phénomène.

L'utilisation des groupes ChgB30 et J90, dans le sens où l'ensemble des sujets expriment des performances au niveau du hasard, répondent à des objectifs bien distincts. Le groupe ChgB30 est particulièrement intéressant puisque celui-ci est soumis, de par le changement dans le protocole du bras cible appâté, à un début d'apprentissage d'une nouvelle information par rapport à ce que l'animal a précédemment acquis. Le but de la mise en œuvre de ce groupe est de déterminer, notamment au niveau de la formation hippocampique, les régions susceptibles de détecter et de s'activer suite à des modifications de l'information cible.

L'oubli total constaté pour les sujets expérimentaux lors de l'épreuve de rétention à 90 jours se révèle être une condition de choix pour déterminer s'il existe une modification des réseaux neuronaux activés dans une situation conduisant à un oubli vrai. Les animaux du groupe J90 ne présentent aucun signe d'aversion ou de peur au contexte après 90 jours, ce qui suggère que les individus possèdent un très bon souvenir du contexte expérimental. Si l'on compare les latences de choix⁹ lors des phases de présentation et de test des différents groupes précédemment cités (Figure 3), on observe que celles émises par le groupe J90 sont les plus faibles.

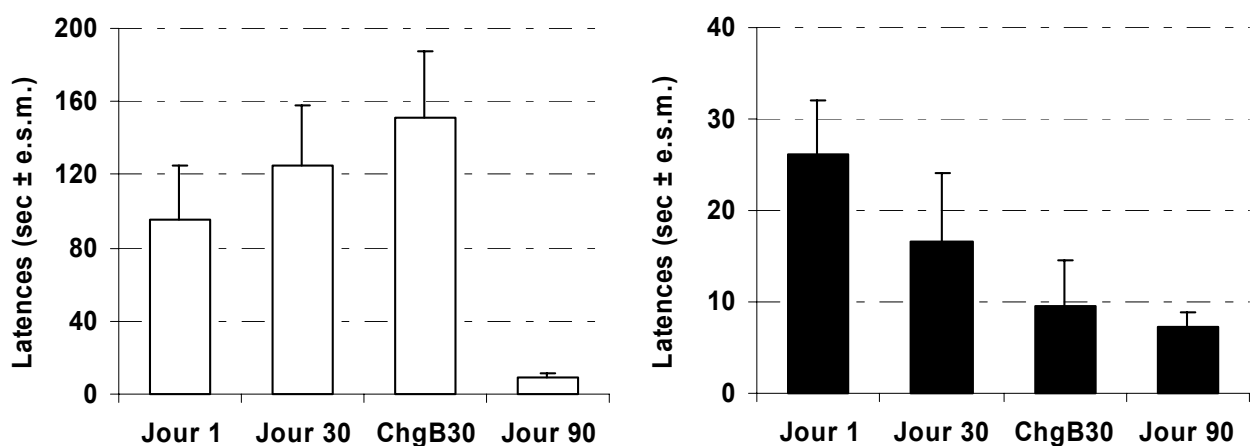


Figure 3 : Latences de choix (secondes \pm e.s.m.) lors des phases de présentation (□) et de test (■) pour l'essai de rétention réalisé 1, 30 ou 90 jours après l'acquisition initiale. Les latences observés suite à la présentation d'un nouveau bras cible et lors du choix pendant la phase test sont également représentées (ChgB30).

⁹ La variabilité observée de celles-ci tient au fait qu'un seul essai a été réalisé lors du test de rétention (et non 5 comme lors de la phase d'acquisition) pour éviter tout phénomène de réacquisition pouvant induire des modifications de l'expression génique, contaminant en cela l'expression de la protéine Fos induite par les mécanismes de rappel qui sont l'objet de notre étude décrite par la suite.

Ainsi, lors de la phase de présentation, le temps d'entrée dans le bras cible du groupe J90 ($9,13 \pm 2,33$ sec) est significativement plus faible que celui du groupe J1 ($95,70 \pm 28,87$ sec, $t_{16} = 2,66$; $p < 0,05$), du groupe J30 ($125,00 \pm 33,42$ sec, $t_{16} = 3,08$; $p < 0,01$) ou du groupe ChgB30 ($151,00 \pm 35,98$ sec, $t_{15} = 3,69$; $p < 0,01$). Ces observations vont également dans le sens d'une connaissance par l'animal du contexte expérimental et même de la possibilité de recevoir un renforcement alimentaire délivré en bout de bras.

Des observations similaires peuvent être faites lors du choix émis lors de la phase test puisque les sujets du groupe J90 ($7,25 \pm 1,51$ sec) sont beaucoup plus rapides à émettre un choix lors de la phase test en comparaison du groupe J1 ($26,10 \pm 5,88$ sec, $t_{16} = 2,79$; $p < 0,05$). Bien que non significatif, ils sont également plus prompts à émettre un choix que les sujets des groupes J30 ($16,60 \pm 7,49$ sec) et ChgB30 ($9,56 \pm 4,98$ sec).

Suite à ces observations, on peut émettre l'hypothèse qu'au bout de 90 jours, l'animal ne conserve qu'une représentation très partielle des informations relatives à l'épreuve elle-même, à savoir des éléments les plus saillants comme le contexte expérimental et la présence possible de nourriture au bout des bras.

1.3. Comparaison des performances en acquisition et en rétention des groupes R33 et ChgB33

Les performances (% de réponses correctes) observées lors des 10 jours de l'acquisition, des 3 jours de réacquisition ainsi que lors du test de rétention pour les groupes R33 et ChgB33 sont représentées dans la figure 4.

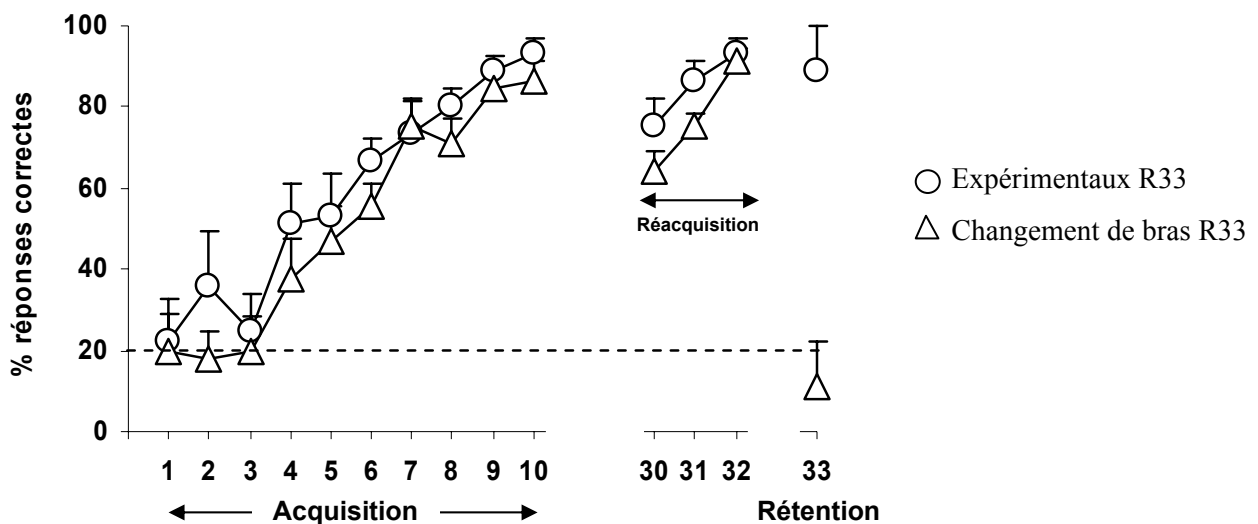


Figure 4 : Evolution des performances (% de RC ; moy \pm e.s.m.) en acquisition, en réacquisition et lors de l'épreuve de rétention pour les groupes J33 et ChgB33 ($n = 9$ souris par groupe).

Durant les 10 séances quotidiennes de la phase d'acquisition, on observe une augmentation significative des % de RC ($F_{9,144} = 28,28$; $p < 0,001$ mais aucune différence significative entre les groupes R33 et ChgB33 ($F_{1,16} = 1,45$; $p = 0,25$). La vitesse d'acquisition est identique pour les deux

groupes (interaction jours x groupes $F_{9,144} < 1$; NS). De plus, on n'observe aucune différence significative entre ces deux groupes lors des 3 jours de la phase réacquisition ($F_{1,16} = 3,61$; $p = 0,07$; interaction jours x groupes $F_{2,32} < 1$; NS) et une augmentation significative des % de RC lors de cette phase ($F_{2,32} = 16,22$; $p < 0,001$).

Les sujets du groupe ChgB33 sont soumis lors de l'essai de rétention à la présentation d'un nouveau bras cible (appâté) qui n'a jamais été utilisé en phase de présentation et n'a jamais été renforcé tout au long de la phase d'acquisition. On observe qu'une seule présentation (donc un seul essai) n'est pas suffisante pour que l'animal choisisse ce nouveau bras pour obtenir le renforcement lors de la phase test (11% de RC). Si un seul animal parmi les neuf sujets de cette expérience choisit lors de la phase test le nouveau bras présenté, on notera que sur les huit autres individus du groupe ChgB33 soumis à un seul essai de rétention, cinq visitent, lors de la phase test, le bras cible qui leur était assigné lors des phases d'acquisition et de réacquisition et deux choisissent un bras contigu à ce dernier. On observe ainsi une différence très significative entre les performances lors de la phase test entre les groupes R33 et ChgB33 ($p < 0,001$).

La mauvaise performance pour les sujets du groupe ChgB33 lors du test de rétention n'est pas imputable à une acquisition initiale différentielle de la tâche vis-à-vis du groupe R33, ni à une réacquisition différentielle puisque l'ensemble des animaux atteignent une bonne maîtrise de l'épreuve à l'issue de la phase de réacquisition. Seule la visite forcée d'un nouveau bras cible lors de phase de présentation et interférant avec ce que l'animal a appris précédemment peut expliquer les performances observées lors du test de rétention. L'utilisation de ce groupe ChgB33, comme pour le groupe ChgB30, doit permettre de déterminer, notamment au niveau de la formation hippocampique, les régions susceptibles de détecter et de s'activer suite à des modifications de l'information préalablement mémorisée (situation de non concordance).

2. Analyse immunohistochimique

2.1. Expression cérébrale régionale des protéines Fos et Zif268 au niveau de la formation hippocampique et du septum après inactivation transitoire du cortex préfrontal au jour 30

L'inactivation transitoire au jour 30 des cortex préfrontal et cingulaire antérieur perturbe significativement les performances ($30,00 \pm 15,28\%$ et $20,00 \pm 13,33\%$, respectivement) lors du rappel des informations anciennes. Après inactivation du CPF et réalisation de la phase test, on observe une réactivation de l'ensemble de l'hippocampe dorsal, des cortex entorhinal latéral et médian (Ent) ainsi que du septum. Une telle réactivation de ces différentes structures n'a pas été observée consécutivement à l'inactivation du cortex cingulaire antérieur (Figure 5).

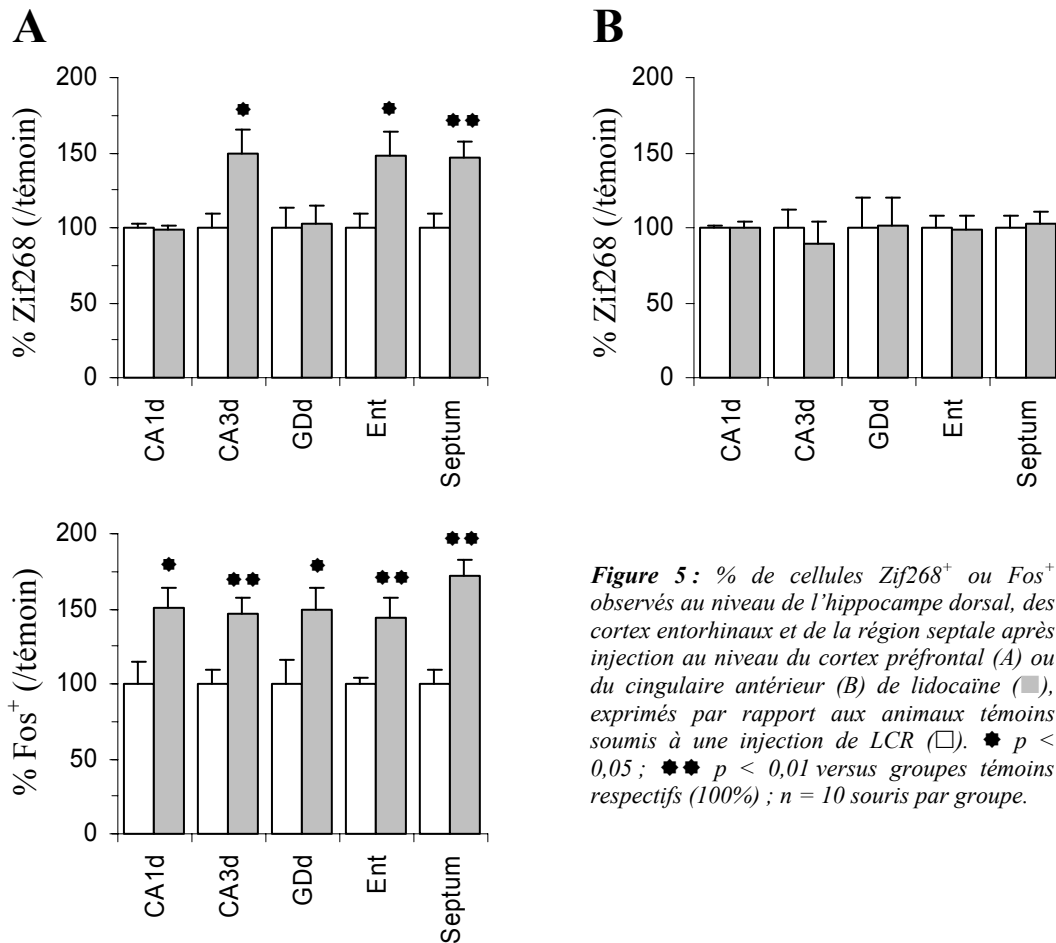


Figure 5 : % de cellules Zif268⁺ ou Fos⁺ observés au niveau de l'hippocampe dorsal, des cortex entorhinaux et de la région septale après injection au niveau du cortex préfrontal (A) ou du cingulaire antérieur (B) de lidocaïne (■), exprimés par rapport aux animaux témoins soumis à une injection de LCR (□). * p < 0,05 ; ** p < 0,01 versus groupes témoins respectifs (100%) ; n = 10 souris par groupe.

2.2. Expression cérébrale régionale des protéines Fos et Zif268 lors du changement du bras cible (groupe ChgB30)

L'analyse globale révèle, quel que soit le Fdt examiné, une forte interaction groupe x structure (Fos : $F_{17,306} = 1,92$, $p < 0,0001$; Zif268 : $F_{15,272} = 6,18$, $p < 0,0001$). Au niveau de l'hippocampe proprement dit, on observe une activation préférentielle de la région CA1 (dorsale ou ventrale) suite à la présentation et au rappel d'une nouvelle information (Figure 6). On observe également une relative similitude des résultats (Fos et Zif268) concernant les cortex, avec un recrutement important des cortex moteur et cingulaire postérieur suite au changement du bras cible au jour 30. Une différence majeure existe cependant concernant les régions corticales appartenant à la formation hippocampique. Si on ne détecte aucune activation de ces cortex via l'expression de la protéine Fos, l'expression de la protéine Zif268 induite par la modification de l'information cible est fortement accrue dans les cortex périrhinal, entorhinal latéral et entorhinal médian par rapport à l'expression de cette protéine observée chez les sujets n'ayant pas été soumis au changement de l'information cible. On notera enfin une activation du septum latéral (données Zif268 : ChgB30 = $159,17 \pm 10,18\%$ vs. J30 = $100,00 \pm 10,70\%$; $p < 0,01$).

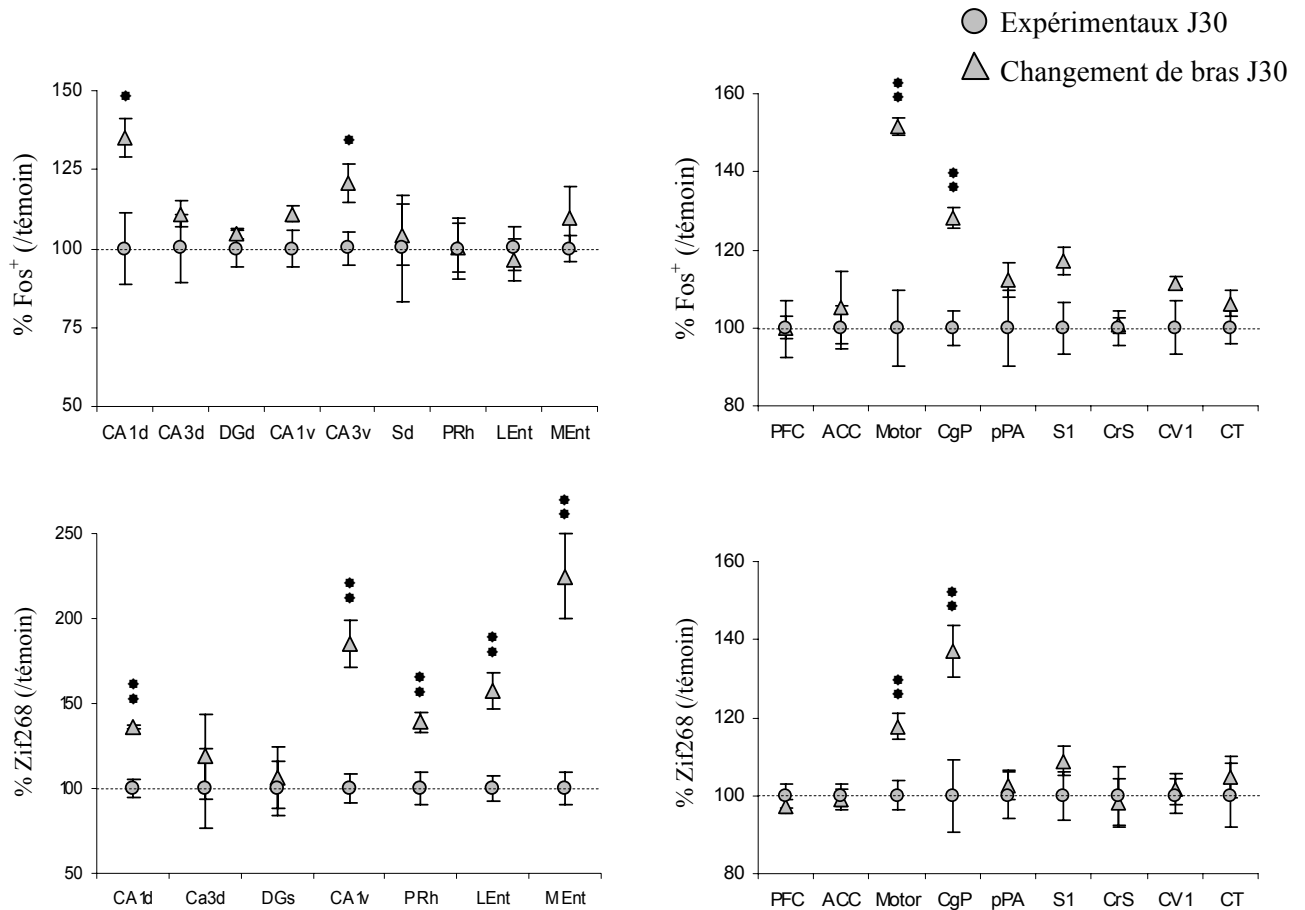


Figure 6 : % de cellules Fos⁺ (haut) et Zif268⁺ (bas) exprimés par rapport au groupe expérimental J30 pour différentes régions de la formation hippocampique (gauche) ou corticales (droite). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ versus groupe expérimental J30 (100%); $n = 9-10$ souris par groupe.

2.3. Expression cérébrale régionale des protéines Fos et Zif268 lors du changement du bras cible (groupe ChgB33)

L'analyse globale révèle, quel que soit le Fdt utilisé, une forte interaction groupe x structure (Fos : $F_{10,176} = 11,92$, $p < 0,0001$; Zif268 : $F_{8,144} = 6,93$, $p < 0,0001$). Au niveau de l'hippocampe, on observe une activation préférentielle de la région CA1 (dorsale ou ventrale) suite à la présentation et au test sur une nouvelle information (Figure 7). Si l'on ne détecte aucune activation supplémentaire (via l'expression de la protéine Fos) au niveau cortical pour le groupe ChgB33 par rapport au groupe R33, on observe une forte baisse du marquage immunohistochimique en utilisant la protéine Zif268. Une comparaison avec une situation comportementale où les cortex préfrontal et cingulaire antérieur ne sont pas fonctionnellement impliqués (Jour 1) révèle que les sujets ChgB33 ont un niveau d'expression de la protéine Zif268 encore inférieur (CPF : $31,44 \pm 7,05\%$; CCA : $79,17 \pm 10,31$ vs 100% Jour1). Enfin, au niveau des régions corticales de la formation hippocampique, en fonction du Fdt utilisé, on observe une réactivation des cortex périrhinal et entorhinal latéral (Fos) ou des cortex entorhinaux latéral et médian (Zif268) induite par la modification de l'information cible.

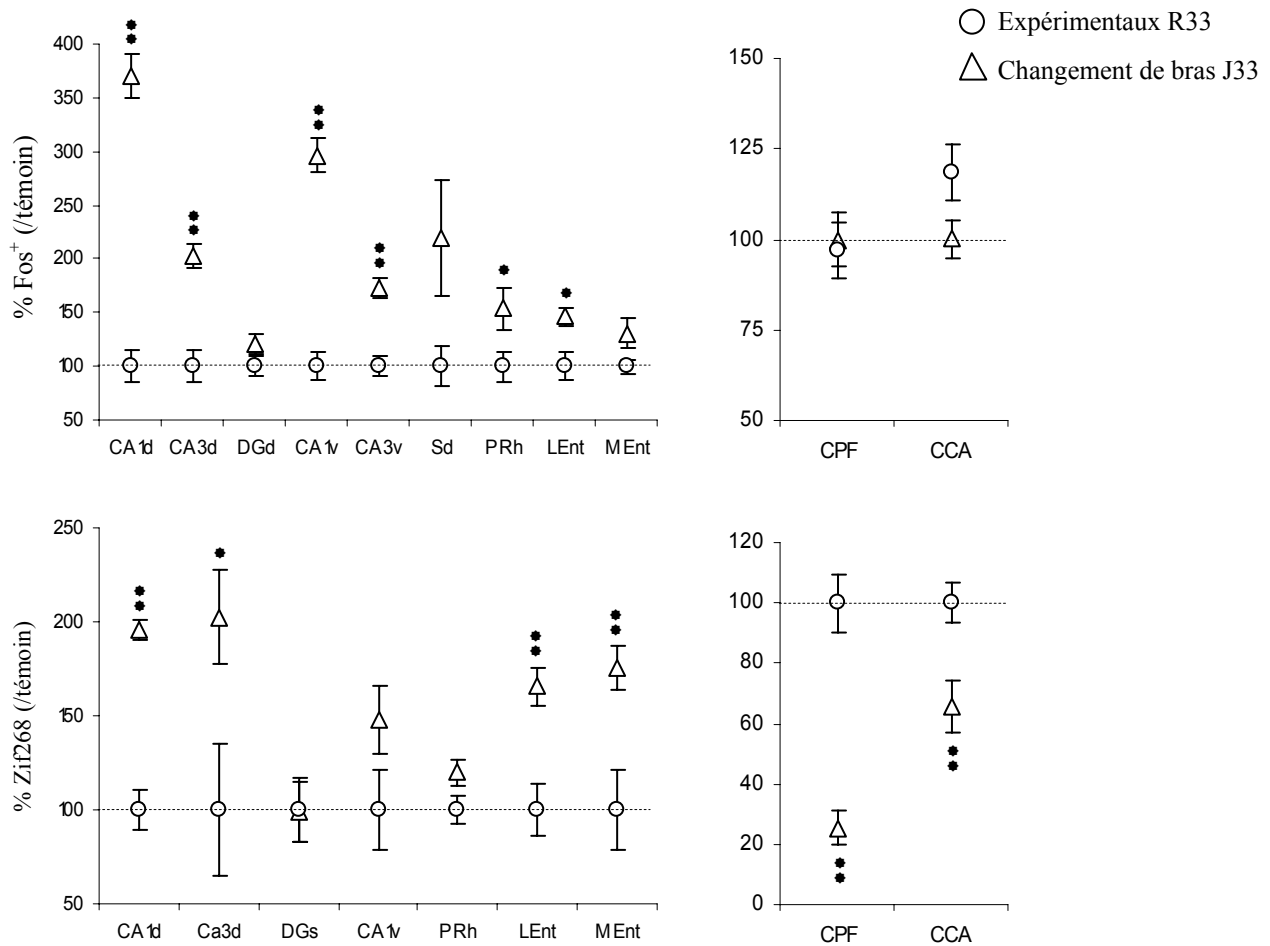


Figure 7 : % de cellules Fos⁺ (haut) et Zif268⁺ (bas) exprimés par rapport au groupe expérimental J33 dans différentes régions de la formation hippocampique (gauche) ou corticales (droite). * p < 0,05 ; ** p < 0,01 versus groupe expérimental J33 (100%) ; n = 9 souris par groupe.

2.4. Expression cérébrale régionale des protéines Fos et Zif268 lors du rappel d'une information très ancienne (Jour 90)

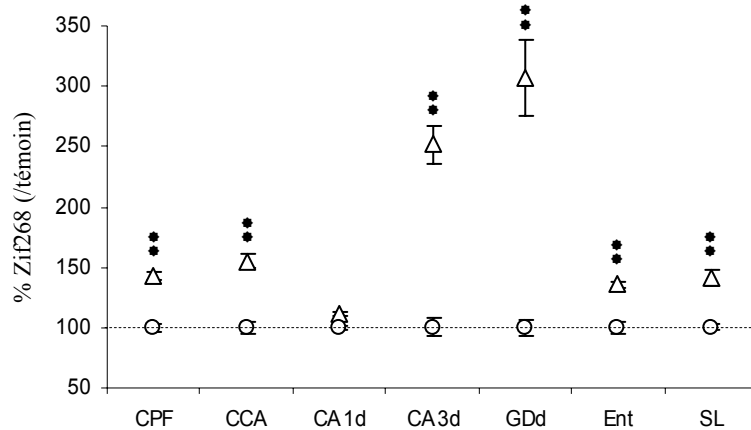


Figure 8 : % de cellules Zif268⁺ exprimés par rapport au groupe témoin pour différentes régions corticales, l'hippocampe dorsal et le septum. * p < 0,01 versus groupe témoin (n = 8 souris par groupe).

La tentative de rappel d'une information à très long terme (Jour 90) se caractérise par des performances au niveau du hasard ($25,00 \pm 16,42\%$; traduisant un oubli total de l'information cible) et induit une activation de plusieurs régions corticales, notamment du cortex préfrontal médian (cortex préfrontal + cortex cingulaire antérieur) et des cortex entorhinaux (Figure 8). Si on observe également

une activation du septum latéral (SL), seules les régions CA3d et le gyrus denté dorsal de l'hippocampe dorsal s'activent. On ne détecte aucune activation de la région CA1d. Les données issues de l'expression de la protéine Fos étant préliminaires, nous ne présenterons ici que les données issues de l'expression de la protéine Zif268. Cependant, les premiers résultats semblent confirmer les résultats présentés ci-dessus, avec notamment une activation importante des cortex et une dissociation CA1d/CA3d-GDd au sein de l'hippocampe dorsal.

IV. DISCUSSION

En manipulant le niveau de performance lors du rappel à long terme des informations spatiales au moyen d'une approche pharmacologique et comportementale, le principal objectif de cette étude a été de déterminer la dynamique du dialogue hippocampo-cortical, non pas au cours du processus de consolidation systémique permettant la formation et le stockage à long terme des informations, mais lors des phases de rappel de ces informations anciennes permettant ainsi leur réactualisation.

1. Un contrôle inhibiteur du cortex préfrontal sur le fonctionnement hippocampique lors du rappel des informations anciennes

Suite à l'inactivation transitoire du CPF lors du rappel des informations au jour 30, on observe, via l'expression régionale de la protéine Zif268, une réactivation de la région CA3 dorsale, des cortex entorhinaux et de la région septale par rapport à des animaux injectés dans cette même structure avec du LCRa. L'étude du niveau d'expression de la protéine Fos montre de surcroît une réactivation de la région CA1 dorsale et du gyrus denté. Compte tenu que ces animaux ont des performances au niveau du hasard ($30,00 \pm 15,28\%$), nous avons voulu déterminer si la réactivation des différentes régions de la formation hippocampique était la résultante de la levée du contrôle inhibiteur supposé du CPF ou la conséquence de l'échec lors de la phase test. Consécutivement à l'inactivation transitoire lors de la phase de rappel au jour 30 du CCA, aucune réactivation de la formation hippocampique et de la région septale n'a été détectée par rapport à des animaux injectés avec du LCR. Etant donné que ces sujets ont également des performances au niveau du hasard théorique ($20,00 \pm 13,33\%$), la réactivation au niveau hippocampique apparaît être la conséquence directe de la levée d'un contrôle inhibiteur exercé par le CPF sur le fonctionnement hippocampique. Ainsi, les structures corticales impliquées dans le rappel des informations mnésiques à long terme ne constituent pas de simples sites de stockage passif de l'information. Le CPF notamment ne semble pas uniquement impliqué dans l'intégration en une représentation mnésique cohérente des informations distribuées au niveau cortical mais il semble également activement impliqué dans la modulation du fonctionnement hippocampique en fonction des informations préalablement stockées. Il faut cependant noter qu'il est surprenant de ne pas observer d'augmentation de l'activité hippocampique suite à l'inactivation du CCA, bien que cette manipulation induise un échec. A la vue des données comportementales, des souris ayant été soumises à une injection de lidocaïne au niveau du CPF ont des latences de réponses très longues alors que l'inactivation

transitoire du CCA n'altère pas les latences de choix par rapport à des animaux non opérés. Compte tenu de l'absence d'effets moteurs ou sensoriels suite à l'inactivation de ces structures (Izaki et al., 2001), on peut supposer que les baisses de performances liées à l'inactivation transitoire du CPF et du CCA sont la conséquence de l'atteinte de mécanismes et de processus psychologiques distincts.

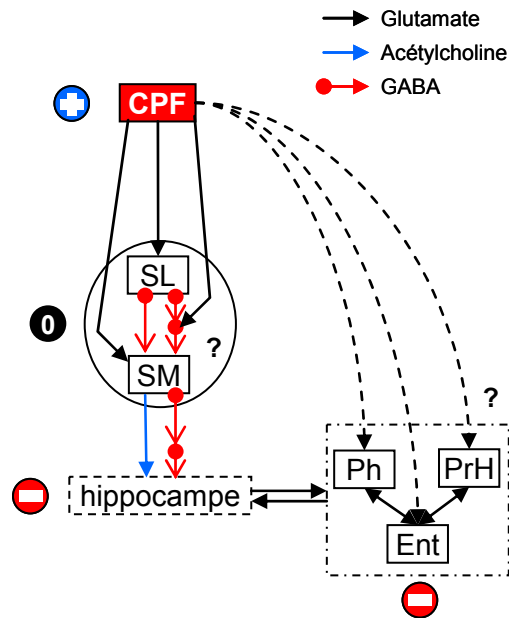


Figure 9 : Voies de projections pouvant soutenir le contrôle trans-synaptique du CPF sur le fonctionnement hippocampique lors du rappel des informations anciennes dans une situation de concordance

Consécutivement à l'inactivation transitoire du CPF, on observe une réactivation de la région septale et des cortex entorhinaux. Nous émettons à cet endroit l'hypothèse que ces deux ensembles structuraux fassent partie d'un réseau neuronal impliqué dans le contrôle trans-synaptique du fonctionnement hippocampique lors du rappel des informations anciennes (Figure 9). Le CPF envoie notamment des projections glutamatergiques au niveau de la région septale. Cette structure, et plus particulièrement le septum médian, est à l'origine de certaines efférences excitatrices sur les cellules pyramidales de l'hippocampe (voie septo-hippocampique), soit directes via des neurones cholinergiques, soit indirectes par un neurone GABAergique contactant un interneurone GABAergique (pour revue, Frotscher, 1989). L'activation du CPF lors du

rappel des informations à long terme pourrait-elle induire la baisse d'activité observée de la région septale et conduire à une inhibition du fonctionnement hippocampique, bloquant ainsi l'encodage de toute nouvelle information interférente ? Ce mécanisme d'inhibition reste à vérifier, compte tenu notamment des imprécisions existantes concernant le nombre et la connectivité précise des interneurons GABAergiques au niveau du septum latéral, ainsi que les connexions CPF-septum (Risold et Swanson, 1997a, 1997b). En parallèle, un contrôle descendant du CPF sur les cortex faisant partie de la formation hippocampique pourrait permettre également de diminuer le flot des informations entrantes au niveau des cortex entorhinaux et ainsi de moduler le fonctionnement hippocampique (pour revue, Miller et D'Esposito, 2005).

2. Le dialogue hippocampo-cortical lors de l'échec du rappel des informations

Si le CPF peut être à l'origine d'un contrôle inhibiteur descendant sur le fonctionnement hippocampique lors du rappel des informations à long terme dans une situation de « concordance » (« match » ; *Expérience 4*), il est également possible que ce mécanisme soit levé et que le CPF lui-même fasse l'objet d'un tel processus inhibiteur lors du changement de l'information cible ou, plus généralement, dans une situation de « non-concordance » (« mismatch »). Les situations expérimentales où l'information cible est modifiée lors de l'essai de rétention à long terme (groupes ChgB30 et ChgB33)

ont été développées pour déterminer les structures cérébrales impliquées dans la détection des modifications de l'information pertinente. Cependant, de par l'utilisation d'une phase de présentation au cours de laquelle l'animal peut visiter le nouveau bras cible, suivi d'un IR et d'une phase de test, on ne peut exclure la mise en place de mécanismes neurobiologiques, même à leur stade initial, sous-tendant un nouvel apprentissage ou la réactualisation des informations précédemment acquises.

La modification de la localisation du renforcement lors des essais en rétention au jour 30 et 33 induit une réactivation de la formation hippocampique, notamment au niveau de la région CA1 dorso-ventrale. Des résultats similaires ont été obtenus lors d'une discrimination spatiale dans le labyrinthe radiaire (Bontempi et al., 1999) ou lors d'une épreuve de mémoire spatiale en piscine de Morris (« *reversal learning* » ; Guzowski et al., 2001). Dans le même temps, on observe une absence de recrutement supplémentaire, voir même une baisse de l'activation du cortex préfrontal médian (CPF + CCA) par rapport à celle détectée chez les animaux témoins (que sont les sujets expérimentaux J30 et R33 dans ces conditions). De plus, le niveau d'expression de la protéine Zif268 au niveau du cortex préfrontal médian lors du changement de bras au jour 33 est significativement plus faible que celui observé lors du rappel des informations à court terme (jour 1), que ce soit chez les sujets expérimentaux ou les sujets témoins. Il semble donc qu'à son tour et dans cette situation expérimentale, le CPF soit sous l'influence d'un contrôle inhibiteur, probablement issu des structures impliquées dans les mécanismes de réacquisition comme l'hippocampe lui-même.

Il existe des projections directes de l'hippocampe sur le CPF, que ce soit chez le rat (Jay et al., 1991) ou le primate (Carmichael et Price, 1995). Ces projections de nature glutamatergique (Jay et Witter, 1991) ont pour origine les régions CA1 médio-ventrale et ventrale de l'hippocampe et projettent entre autre sur l'ensemble des couches du CPF. Ces synapses hippocampo-préfrontales peuvent exprimer différentes formes de plasticité comme la PLT (Laroche et al., 1990), la dépotentialisation (Burette et al., 1997) mais également la DLT (Takita et al., 1999). Elles peuvent établir des contacts directs mono-synaptiques avec les cellules pyramidales préfrontales et leur stimulation induit des potentiels post-synaptiques excitateurs (Dégenétais et al., 2003). On peut également enregistrer au niveau de ces cellules pyramidales des potentiels post-synaptiques inhibiteurs qui sont la conséquence de l'activation d'interneurones GABAergiques par des collatérales des cellules pyramidales préfrontales elles mêmes, correspondant ainsi à un mécanisme de rétrocontrôle (Dégenétais et al., 2003). Mais le mécanisme d'inhibition prépondérant de ces cellules est sous-tendu par les projections glutamatergiques de la voie hippocampo-préfrontale qui contactent directement les interneurones GABAergiques préfrontaux inhibiteurs (contact trans-synaptique ; Gabbott et al., 2002 ; Tierney et al., 2004). Bien que l'existence d'un tel mécanisme reste à démontrer dans nos conditions expérimentales, il pourrait être à l'origine, lors de la modification des informations cibles et de la réactivation hippocampique, notamment de la région CA1 ventrale, de l'inhibition du fonctionnement préfrontal (Figure 10).

De la même manière, les nombreuses projections glutamatergiques des cortex entorhinaux vers le CPF contactent les mêmes cibles (cellules pyramidales et interneurones GABAergiques) que celles de

la voie hippocampo-préfrontales (Insausti et al., 1997). L'activation des cortex entorhinaux observées lors du changement de l'information cible au jour 30 ou au jour 33 via le niveau d'expression de la protéine Zif268 permet de supposer que le recrutement de ces projections puisse moduler le fonctionnement préfrontal.

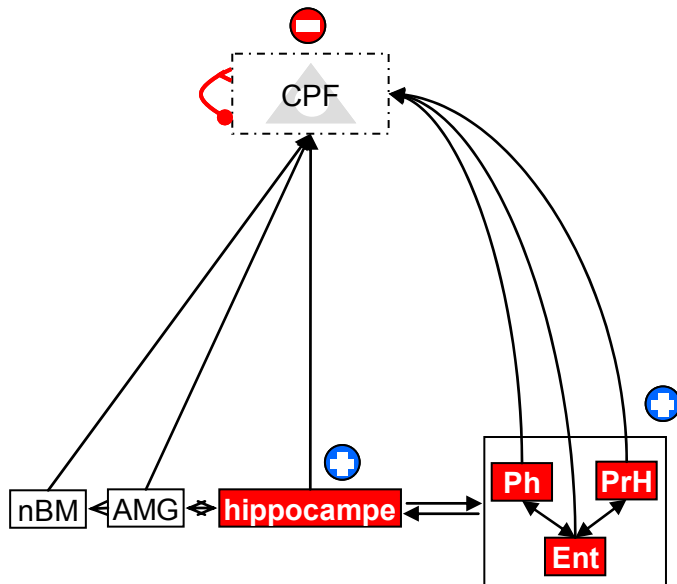


Figure 10 : Les différentes voies impliquées dans l'inhibition de l'activité préfrontale lors de la modification de l'information cible (situation de non-concordance).

L'amygdale, à l'instar de l'aire tegmentale ventrale (Swanson, 1982) peut moduler, via le noyau central, le fonctionnement du noyau basal magno-cellulaire (Jolkkonen et al., 2002). L'activation des mAChRs corticaux, et particulièrement des récepteurs de type M1, pouvant induire une forte inhibition du fonctionnement des neurones pyramidaux néocorticaux (blocage de l'émission de potentiels d'action ; Gullledge et Stuart ; 2005), la modulation de l'activité de la voie nBM-corticale pourrait également être impliquée dans le contrôle inhibiteur sur le CPF observé lors de la modification de l'information cible.

Quelles que soient les voies de projections impliquées dans le contrôle inhibiteur du fonctionnement des neurones préfrontaux, le changement de l'information cible conduit à la réactualisation et à la transformation de la représentation mnésique distribuée au niveau cortical. La mise en place d'un nouveau dialogue hippocampo-cortical, quelque peu similaire à celui observé au jour 1, est nécessaire à la formation et au stockage à long terme d'une information partiellement modifiée (contexte expérimental et règle opératoire inchangée mais localisation spatiale de l'information cible différente). Ce type de situation s'apparente aux épreuves de « *reversal learning* » au cours desquelles le CPF a une importance fonctionnelle importante (Ragozino et al., 1999 ; pour revues, Clark et al., 2004 ; Dalley et al., 2004). Cependant, dans ces expériences, les sujets sont soumis à des essais multiples dans le but de déterminer la flexibilité comportementale et les substrats neuronaux sous-tendant l'apprentissage par essai/erreur d'une nouvelle information. Dans notre étude, nous n'avons réalisé qu'un seul essai qui

permet à l'animal de détecter la modification de l'information cible mais pas d'appréhender la mise en place d'un nouvel apprentissage. On peut cependant émettre l'hypothèse que la répétition des essais utilisant la nouvelle information cible au sein du labyrinthe à 5 bras induirait progressivement une réactivation du CPF. Un tel recrutement cortical pourrait dans ce cas représenter la réactivation des substrats neuronaux sous-tendant des schémas néocorticaux préexistants (relatifs à la connaissance du contexte et à la règle d'appariement retardé) permettant une acquisition et une consolidation plus rapide de la nouvelle information entrante (Morris, 2006 ; Tse et al., 2007).

Cette situation s'apparenterait quelque peu à la condition expérimentale où l'animal est soumis à un essai de rétention 90 jours après l'acquisition initiale. Compte tenu que l'information cible est représentée lors de la phase de présentation, il est possible que l'animal n'ait plus souvenir de la règle opératoire d'appariement retardé et il n'y aurait donc pas de comparaison entre une représentation mnésique ancienne de l'information cible et les différentes informations perçues lors de l'essai de rétention. L'animal s'engagerait alors dès le premier essai dans un nouvel apprentissage. Bien que nous soyons dans une situation de « concordance », nous n'observons pas de contrôle inhibiteur du CPF sur le fonctionnement hippocampique mais une activation concomitante du CPF, du CCA et des différentes structures de la formation hippocampique. Ces activations pourraient être sous-tendues par des mécanismes liés aux processus de récompense et qui sont impliqués dans la modulation du dialogue hippocampo-cortical.

3. Modulation du dialogue hippocampo-cortical par le système dopaminergique

L'origine principale des projections dopaminergiques impliquées dans la modulation du fonctionnement hippocampo-cortical se situe au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV). Le recrutement fonctionnel de ces voies, que ce soit la voie dopaminergique mésolimbique (projections de l'ATV sur le noyau accumbens) ou mésocorticale (projections de l'ATV sur le CPF), est particulièrement important dans le traitement de l'information lié à la probabilité d'obtention de renforcements (Robbins et Everitt, 1996 ; Wise, 2005) et ces neurones, au niveau cortical, innervent à la fois les cellules pyramidales et les interneurones. La proximité au niveau du CPF des terminaisons dopaminergiques et des terminaisons des projections issues de l'hippocampe (Carr et Sesack, 1996) a permis d'émettre l'hypothèse que la dopamine (DA) est impliquée dans le contrôle de l'efficacité synaptique de la voie hippocampo-préfrontale (pour revue, Jay et al., 2003). Ainsi, si des stimulations de l'ATV induisent une libération de DA au niveau du CPF, des stimulations de la voie hippocampo-préfrontale induisent également une libération transitoire mais importante de DA au sein de cette structure. Compte tenu que la DA, en fonction de la durée et de la quantité de neurotransmetteur libérée, peut avoir des effets facilitateurs ou inhibiteurs sur l'activité hippocampique et corticale via le développement de PLT ou de DLT (pour revue, Jay, 2003), on peut émettre l'hypothèse que les différents types de dialogue hippocampo-corticaux rencontrés au cours de nos différentes épreuves soient en grande partie contrôlés par l'activation des systèmes impliqués dans les processus de récompense.

Ainsi, la vérification de l'information mémorisée et l'obtention d'un renforcement dans une situation de concordance pourrait conduire à l'activation des voies mésolimbiques et mésocorticales permettant la modulation de réseaux hippocampo-corticaux. Dans le cas d'une situation non congruente, la détection d'éléments nouveaux lors de la modification de l'information cible ou lors du rappel d'une information très ancienne induit l'activation de différentes régions de la formation hippocampique et notamment de l'hippocampe. Ce signal pourrait être transféré à l'ATV (via le noyau accumbens et le pallidum ventral) permettant l'activation des cellules dopaminergiques en relation avec la détection de la nouveauté (Lisman et Grace, 2005). En retour, le recrutement des projections dopaminergiques issues de l'ATV pourrait moduler le fonctionnement hippocampique et préfrontal (Durkin et al., 2000b). La quantité de DA libérée au niveau de ces structures cibles serait elle-même dépendante du type de nouveauté rencontré (De Leonibus et al., 2006) ou du caractère stressant des épreuves (Jay et al., 2004). Dans tous les cas, des mesures de la libération de ce neurotransmetteur, notamment au niveau du CPF et de la formation hippocampique, couplées à des mesures de l'activité de ces différentes structures, nous permettrait de définir l'impact du fonctionnement du système de récompense sur les interactions hippocampo-corticales lors du rappel des informations anciennes.

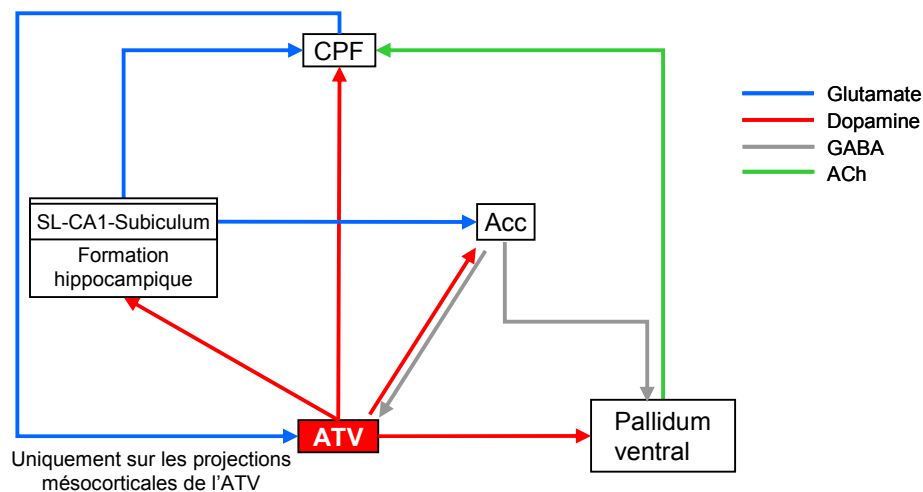


Figure 11 : Schéma des différentes voies de projections dopaminergiques impliquées dans la modulation du dialogue hippocampo-cortical lors de l'échec du rappel des informations.

4. Dissociations région-spécifiques de la formation hippocampique dans la détection des modifications de l'information spatiale

Il a été suggéré que la comparaison de l'environnement dans lequel se trouve l'animal avec une représentation mnésique de cet environnement acquise peu de temps auparavant soit sous-tendue par l'activation d'un réseau CA3-DG alors que la région CA1 sous-tendrait la comparaison de l'environnement présent avec une représentation mnésique ayant été soumise à un processus de consolidation cellulaire (Lee et al., 2005). Il est possible que ces deux réseaux neuronaux hippocampiques, dans le cadre de la consolidation systémique, soient également recrutés de manière

différentielle lors du changement de l'information cible en fonction de l'âge des souvenirs. Dans notre étude, lors du changement du bras cible au jour 30, la dernière mise en présence du contexte expérimental de l'animal remonte à 30 jours, la comparaison de l'environnement présent s'effectue donc par rapport à une représentation mnésique ancienne. Consécutivement à la phase test, on observe majoritairement une augmentation du nombre de cellules Fos⁺ ou Zif268⁺ au niveau de la région CA1. En revanche, lors du changement de l'information cible au jour 33, l'animal a été confronté les jours précédents (jours 30 à 32) au dispositif expérimental pour la séance de réacquisition, il possède donc une représentation mnésique récente du contexte. Dans ce cas, on observe effectivement une augmentation de l'activité au niveau de la région CA3. Il est intéressant de noter que les augmentations observées du niveau d'expression des gènes précoces au niveau hippocampique mais également cortical ne seraient pas la conséquence du caractère stressant de la nouveauté (Pace et al., 2005)

Le rappel des informations à très long terme constitue une situation un peu particulière dans le sens où la baisse des performances mnésiques révèle un oubli spontané. Il est possible dans ces conditions que la comparaison entre l'environnement au jour 90 correspondant à une représentation mnésique très ancienne et altérée de ce contexte et de l'information cible soit la cause de l'absence d'activation de la région CA1 au cours de cette épreuve.

Alors que le cortex périrhinal est impliqué dans la détection d'éléments nouveaux dans un contexte (Wan et al., 1999), on observe un recrutement fonctionnel uniquement de l'hippocampe (via l'expression de la protéine Fos) et non du cortex périrhinal consécutivement au réarrangement d'éléments spatiaux familiers conduisant à l'élaboration de nouvelles situations expérimentales (Jenkins et al., 2004 ; Kohler et al., 2005). Ces données sont à rapprocher de nos résultats expérimentaux obtenus lors du changement du bras cible au jour 30 et 33. On observe ainsi une augmentation importante de l'activation des différents champs amoniques de l'hippocampe en comparaison de la faible activation détectée au niveau du cortex périrhinal, voir nulle en fonction du délai de rétention et du gène précoce utilisé. Le changement du bras cible lors de la phase de rappel ne constitue pas en effet une nouveauté absolue, celui-ci est familier puisque l'animal a pu l'explorer lors des phases d'habituation, d'acquisition ou de réacquisition.

5. Conclusions

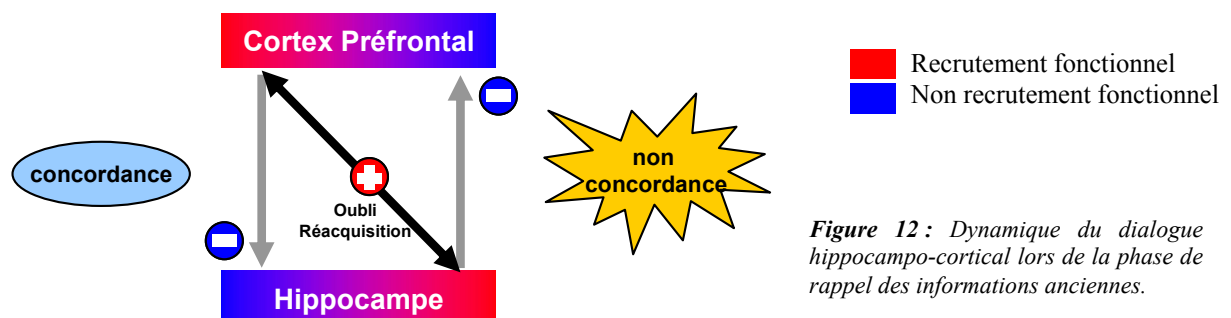


Figure 12 : Dynamique du dialogue hippocampo-cortical lors de la phase de rappel des informations anciennes.

Outre le dialogue hippocampo-cortical crucial à la formation et au stockage des mémoires à long terme, des interactions hippocampo-corticales apparaissent également importantes pour sous-tendre le

rappel des informations à long terme. Dans ce dernier cas, la nature de ce dialogue et des interactions sous-jacentes dépendent à la fois de la comparaison entre les informations préalablement stockées et les informations recueillies lors de la phase de rappel (concordance/non concordance), mais également de l'état des traces mnésiques anciennes et corticalisées (Figure 12).

Discussion générale

La mise au point d'un nouveau dispositif expérimental, le labyrinthe à 5 bras, et le développement de protocoles comportementaux originaux permettant d'améliorer l'évaluation de la mémoire de travail chez la souris ont constitué la première phase de nos travaux. Au travers d'une approche combinée comportementale et pharmacologique, nous avons pu définir les différents paramètres expérimentaux permettant de moduler les capacités de rétention en mémoire de travail ainsi que les processus psychologiques sous-tendant ce type de mémoire. Nous avons également pu mettre en évidence une implication fonctionnelle différentielle des récepteurs cholinergiques centraux muscariniques et nicotiques dans la gestion temporaire des informations en mémoire de travail. Cette étude a permis de révéler un rôle majeur des récepteurs nicotiques dans l'accès et le rappel des traces mnésiques. L'ensemble de ces données nous a amené à proposer certaines améliorations à apporter au labyrinthe à 5 bras en tant que dispositif permettant d'évaluer la mémoire spatiale ainsi qu'à préciser l'implication différentielle des récepteurs cholinergiques centraux muscariniques et nicotiques au cours des processus mnésiques étudiés.

Dans une deuxième phase, nous nous sommes intéressés à l'évolution spatio-temporelle des substrats neuronaux sous-tendant la mémoire de travail et la mémoire de référence. Concernant la mémoire de référence, nous avons pu mettre en évidence, en combinant études d'imagerie fonctionnelle et inactivations réversibles « région-spécifiques », l'implication d'un réseau hippocampo-cortical lors de la phase initiale du processus de consolidation mnésique permettant la formation et le stockage en mémoire à long terme des informations spatiales. Parallèlement au désengagement progressif de la formation hippocampique, des réseaux cortico-corticaux deviennent alors capables de gérer indépendamment le stockage et le rappel des traces mnésiques à long terme. Certaines de ces réorganisations des réseaux neuronaux ont également été observées lors des épreuves de mémoire de travail même si le stockage temporaire et le rappel des informations spatiales en mémoire de travail semble être géré de manière permanente dans le temps par un réseau hippocampo-cortical (hippocampe dorsal – cortex préfrontal médian). En outre, l'ensemble de ces travaux a permis de révéler différents aspects du dialogue hippocampo-cortical, concernant à la fois le traitement de certains types d'informations, mais également lors des processus sous-tendant la formation, le stockage et le rappel des traces mnésiques.

Il demeure cependant nombre de questions relatives au processus de consolidation mnésique, notamment concernant sa cinétique et la finalité de ce phénomène ainsi que la nature des facteurs permettant la modulation du fonctionnement hippocampique.

I. LE LABYRINTHE A 5 BRAS

Les résultats de l'ensemble de ces expériences démontrent que le labyrinthe à 5 bras constitue un nouvel outil expérimental permettant d'améliorer l'évaluation des capacités mnésiques chez la souris. Avec environ une dizaine de séances journalières (≤ 50 essais), des souris de la lignée C57BL/6 sont capables d'acquérir la règle d'appariement retardé et d'exprimer un niveau de performance stable et

élevé (> 80% de réponses correctes). Si en mémoire de travail, les souris peuvent retenir une information variante durant au moins 4 heures, la capacité de rétention d'informations invariantes en mémoire de référence peut atteindre au moins 30 jours après l'acquisition initiale du critère.

La configuration spatiale du labyrinthe à 5 bras est un élément important pour faciliter l'acquisition des épreuves de mémoire spatiale. En effet, la position de la boîte de départ permet d'orienter les sujets de telle sorte que ceux-ci ont une vue symétrique de l'ensemble des 5 bras durant la phase de choix. De plus, la réduction du niveau de hasard à 20% permet une évaluation plus fine des processus mnésiques par une meilleure discrimination des performances observées en comparaison des dispositifs et protocoles expérimentaux couramment utilisés basés sur les paradigmes d'appariement ou de non-appariement retardé comportant un choix binaire et donc un niveau de hasard élevé de 50% (Olton et al., 1979 ; Beatty et Shavalia, 1980, Dunnett et al., 1989 ; Green et Stanton, 1989 ; Packard et White, 1990).

Les études sur la cognition animale ont révélé la forte imbrication existant entre processus attentionnels et mnésiques (pour revue, Everitt et Robbins, 1997). Ce constat soulève une question importante : ces deux processus cognitifs peuvent-ils être évalués expérimentalement comme deux entités fonctionnellement et temporellement distinctes ? En d'autres termes, est-il possible de déterminer quand les processus attentionnels se terminent et quand les processus mnésiques se mettent en place au cours du traitement de l'information dans des épreuves mnésiques utilisant le paradigme de réponse différée ? Si l'attention est communément évaluée en observant la capacité d'un animal à détecter un stimulus bref, imprévisible, et à effectuer une réponse immédiate, la mémoire de travail est évaluée aux travers de la capacité des sujets expérimentaux à émettre une réponse différée après la présentation d'un stimulus dans des conditions expérimentales similaires. En dépit de cette dissociation fonctionnelle simple, les études comportementales récentes (pour revue, Muir, 1996) ont appréhendé de manière séparée les processus attentionnels et mnésiques via l'utilisation de dispositifs et de protocoles expérimentaux très différents. De nombreuses études sur les processus attentionnels ont porté plus précisément sur l'attention visuo-spatiale soutenue en utilisant un appareil automatique, le « *5-choice serial reaction time task* » (5-CSRT) que ce soit chez le rat (Jones et al., 1995 ; Muir et al., 1993, 1994) ou la souris (Humby et al., 1999). La phase d'acquisition de l'épreuve nécessite 30 à 40 séances de 80 à 150 essais journaliers chacune et d'une durée de 40 à 60 minutes selon une procédure automatisée. Il demeure cependant une controverse quant à une implication fonctionnelle différentielle des voies cholinergiques centrales au cours des processus attentionnels et mnésiques. Les interprétations et conclusions divergentes issues de l'expérimentation animale pourraient être dues en premier lieu à l'absence d'équivalence entre les différentes épreuves utilisées pour évaluer les processus attentionnels et mnésiques.

L'optimisation des phases d'habituation et d'acquisition constitue un autre élément clé de l'étude. Les données démontrent que l'utilisation du protocole d'habituation « aléatoire » engendre par la suite une acquisition plus rapide de la règle d'appariement retardé car les souris ne sont pas habituées, dès cette phase, à obtenir de la nourriture de manière systématique dans tous les bras. Elles n'ont donc

pas à désapprendre ceci lors de la phase d'acquisition suivante. De plus, l'utilisation transitoire du protocole d'acquisition correctif est nécessaire pour que les souris acquièrent progressivement la règle d'appariement retardé. Il a été démontré que l'acquisition d'une telle règle est plus difficile que celle d'une épreuve de non-appariement retardé de par la tendance spontanée des rongeurs à choisir les items spatiaux nouveaux dans des épreuves de reconnaissance différée (Wilkie et al., 1999). Le protocole correctif permet de circonvenir à cette tendance naturelle qui est contreproductive dans notre épreuve d'appariement retardé.

Le fait que les sujets expérimentaux ne restent pas dans le dispositif expérimental au cours des différents IR séparant les phases de présentation et de test mais soient placés dans des cages de rétention proches du labyrinthe enlève toute possibilité aux animaux d'adopter des stratégies simples d'orientation (« *mediating strategies* ») permettant de résoudre l'épreuve. De plus, l'analyse des latences de réponses, des types d'erreurs et de leur distribution temporelle au cours des différentes épreuves ne révèle aucune stratégie motrice ou de préférence de place permettant aux souris de répondre correctement lors de la phase de test sans utiliser leur mémoire. Ces observations sont renforcées par le fait que les latences en phase de présentation et de test augmentent progressivement en fonction de l'incrément de l'IR en mémoire de travail. Ce phénomène reflète probablement l'augmentation progressive à la fois de l'effort attentionnel nécessaire lors de l'encodage de l'information pertinente mais également de l'effort attentionnel lors du rappel d'informations « épisodiques » de plus en plus anciennes.

En mémoire de travail, l'analyse des types d'erreurs commises révèle l'existence d'un phénomène d'interférence proactive au cours des essais successifs d'une séance qui constitue un effet de récence strict. En effet, lors d'une réponse incorrecte, les sujets ont une forte tendance à choisir le bras qui a été renforcé lors de l'essai précédent (n-1). Ce phénomène n'est observable que si l'intervalle de temps séparant deux phases de test est inférieur ou égal à 50 minutes (un DII de 30 min + un IR de 20 min). L'existence d'un phénomène d'interférence proactive de si longue durée n'est pas compatible avec la définition opérationnelle de la mémoire de travail chez l'animal (Olton et al., 1979) pour laquelle une information stockée en mémoire de travail n'est utile que pour l'essai en cours et doit disparaître (« *reset* ») très rapidement après chaque essai. En accord avec des observations similaires chez le rat (Roberts et Dale, 1981 ; Maki et al., 1986), nos données suggèrent que cet effacement de la trace mnésique en mémoire de travail n'est pas immédiat et que les souris se souviennent pendant une période relativement longue du dernier bras renforcé lors des essais successifs.

II. SYSTEME CHOLINERGIQUE CENTRAL ET PROCESSUS MNESIQUES

L'ensemble de nos données révèle le caractère critique du recrutement fonctionnel du système cholinergique central et notamment des récepteurs cholinergiques nicotiques lors du rappel des informations stockées en mémoire de travail. En revanche, une interrogation demeure quant au rôle fonctionnel des récepteurs cholinergiques centraux de type muscarinique (mAChRs) dans ce type d'épreuve. Compte-tenu de l'atténuation des effets délétères de la scopolamine sur les performances

mnésiques par l'injection concomitante d'un antagoniste nicotinique et ce en fonction du moment d'injection, nous nous sommes interrogés sur le mode d'action de l'antagoniste muscarinique ainsi que sur l'implication fonctionnelle des mAChRs au cours des processus mnésiques.

1. L'effet « amnésiant » de la scopolamine en mémoire de travail

L'effet « amnésiant » de la scopolamine lors des épreuves de mémoire de travail ne semble pas être spécifiquement lié à l'une des différentes phases du traitement de l'information de l'épreuve (acquisition, rétention, rappel). Lorsque l'antagoniste muscarinique est injecté peu de temps après la phase de présentation, les effets délétères observés sur les performances mnésiques peuvent être interprétés en terme d'une perturbation sélective des processus impliqués dans le maintien des traces mnésiques au cours de l'IR (Toumane et Durkin, 1993). Ainsi, l'amnésie induite par la scopolamine n'est pas uniquement interprétable en terme d'une éventuelle perturbation des processus attentionnels mis en jeu au cours de la phase de présentation et conduisant au stockage d'une information qui n'a pas été encodée de manière optimale (Cheal, 1981). Cette dernière hypothèse peut cependant être évoquée comme argument explicatif des effets perturbateurs sur les performances en rétention de la scopolamine lorsque celle-ci est injectée peu de temps avant les phases de présentation ou de rappel de l'information. Mais, on ne peut pas formellement exclure ici aussi une « perturbation » des processus permettant le maintien de la trace mnésique en début ou en fin de rétention. De manière surprenante, on n'observe plus d'effet perturbateur de la scopolamine sur les performances en rétention lorsque celle-ci est injectée de manière combinée avec un antagoniste des récepteurs canaux nicotiques, la mécamylamine. Ces données suggèrent ainsi que l'amnésie induite par la scopolamine, souvent interprétée comme la conséquence d'un simple blocage de la neurotransmission cholinergique via les récepteurs muscariniques de type M1, présente également une composante nicotinique importante. Outre le blocage fonctionnel des récepteurs cholinergiques muscariniques pré- (M2) ou post-synaptiques (M1), il apparaît primordial de prendre en considération les conséquences physiologiques de l'injection de la scopolamine pour expliquer ces résultats.

Le débit de libération de l'ACh au niveau de la fente synaptique est régulée à la fois par les autorécepteurs nicotiques et muscariniques présents au niveau de la terminaison synaptique (Quirion et al., 1994). Ainsi, l'injection d'agonistes nicotiques amplifie la libération de l'ACh¹ alors que les agonistes muscariniques inhibent ce processus. Ce mécanisme d'auto-inhibition pré-synaptique est soutenu par l'activation de récepteurs couplés à une protéine Gi. Au niveau de l'hippocampe et du néocortex chez la souris, il est lié à l'activation des mAChRs de type M2 alors que les mAChRs de type M4 sont impliqués au niveau striatal (Zhang et al., 2002). Si la scopolamine perturbe la neurotransmission cholinergique en bloquant les mAChRs de type M1 au niveau post-synaptique, elle

¹ Des études en microdialyse démontrent que l'injection intrapéritonéale de (-)-nicotine produit une augmentation dose-dépendante (courbe en U inversée) massive de la libération d'ACh au niveau de l'hippocampe et du cortex frontal. Cette augmentation est inhibée par l'injection intrapéritonéale de mécamylamine (1mg/kg) mais non par celle d'hexaméthonium (5mg/kg) suggérant ainsi une action centrale de la nicotine (Tani et al., 1998).

agit également sur les autorécepteurs muscariniques pré-synaptiques de type M2. En bloquant le mécanisme de rétrocontrôle inhibiteur, elle induit une libération accrue et massive de ce neurotransmetteur au niveau cortical et hippocampique (Sethy et Francis, 1988 ; Vannucchi et Pepeu, 1995). En exemple, l'injection systémique chez le rat (1mg/kg) de scopolamine engendre une augmentation quasi-immédiate de la libération d'ACh, dans des proportions de 400 à 1000% par rapport au niveau basal au sein du cortex pariétal et de l'hippocampe (Durkin et al., 1992 ; Scali et al., 1995). Dans ces expériences, cette augmentation est encore observable 2 heures après injection. Il en est de même lors d'une injection intracérébrale où l'application locale chez le rat de scopolamine (0,1-1,0 μ M) au niveau cortical ou hippocampique engendre une augmentation dose-dépendante de l'ordre de 200 à 300% de la libération d'acétylcholine par rapport au niveau basal (Vannucchi et al., 1997).

Ces résultats sont à comparer à ceux des nombreuses études démontrant également, mais avec une amplitude plus faible, une augmentation de la neurotransmission cholinergique centrale et ce dans de nombreuses aires cérébrales suite à différentes situations comportementales, épreuves mnésiques ou attentionnelles (pour revue, Pepeu et Giovannini, 2004). Ainsi, la simple présentation de stimuli sensoriels augmente la transmission cholinergique frontale et hippocampique (Inglis et Fibiger, 1995) alors que l'activité exploratoire augmente la libération corticale d'ACh d'environ 70% (Giovannini et al., 1998). Un accroissement de la transmission cholinergique corticale est également observé consécutivement à la réalisation d'épreuves attentionnelles comme dans le 5-CSRT (Pasetti et al., 2000) ou lors de l'évaluation de l'attention soutenue (Himmelheber et al., 2000). L'augmentation de la libération d'ACh observée lors de la réalisation d'épreuves mnésiques (Toumane et al., 1988 ; Lebrun et al., 1990) est de l'ordre de 20 à 50% par rapport au niveau basal comme, par exemple, au niveau hippocampique ou striatal lors d'épreuves d'alternance spontanée (Pych et al., 2005).

Compte tenu de la différence importante qu'il existe entre la quantité d'ACh libérée lors des épreuves comportementales ou consécutivement à l'injection de scopolamine, on peut émettre l'hypothèse que la libération d'ACh induite par l'antagoniste muscarinique entraîne une activation très importante des récepteurs nicotiques pré- et/ou post-synaptiques situés à proximité (Jones et al., 1999). Ainsi, la scopolamine agirait également comme un agoniste indirect des récepteurs nicotiques centraux. Cette sur-activation nicotinique induirait un « brouillage » (diminution du rapport signal/bruit) ou une perturbation des mécanismes impliqués dans le maintien et/ou l'accès des traces mnésiques (Everitt et Robbins, 1997).

L'activation des projections cholinergiques est également impliquée dans la modulation de l'activité d'autres systèmes de neurotransmetteurs (pour revue, voir Levin et Simon, 1998 ; Dani, 2001 ; Sher et al., 2004). Ainsi, l'administration d'antagonistes cholinergiques ne se résumerait pas uniquement à la perturbation du fonctionnement cholinergique mais pourraient affecter de manière concomitante la libération d'autres neurotransmetteurs. En exemple, l'injection systémique ou intracérébrale de la scopolamine augmente la libération de dopamine au niveau du striatum (Chapman et al., 1997) ou du cortex préfrontal (Ichikawa et al., 2002). Elle affecte également la libération de glutamate (Rawls et McGinty, 1998) ou de GABA (Alreja et al., 2000). Compte-tenu de l'implication de ces

neurotransmetteurs dans les processus d'apprentissage et de mémorisation (pour revue, Myhrer, 2003), les effets délétères de la scopolamine sur les performances en rétention pourraient en partie être médiés par l'atteinte de l'intégrité fonctionnelle de ces systèmes de neurotransmission.

2. Quelle implication pour les mAChRs dans les processus cognitifs ?

De par la faible sélectivité des ligands actuellement disponibles pour évaluer le rôle fonctionnel de chaque sous-type de mAChRs au cours des processus cognitifs (Caulfield et Birdsall, 1998), les approches pharmacologiques ont été récemment complétées par des études utilisant des souris mutantes, déficientes pour un type de mAChR spécifique ($M1^{-/-}$).

Les premières études se sont focalisées sur le sous-type M1, très largement représenté au niveau cérébral, et pour lequel de nombreuses études pharmacologiques ont rapporté l'implication dans les processus cognitifs (pour revue, Volpicelli et Levey, 2004). Les mAChRs de type M1, colocalisés avec les récepteurs NMDA au niveau des cellules pyramidales de l'hippocampe, participent à l'induction et à l'amplification des phénomènes de PLT et de plasticité synaptique (Marino et al., 1998). Leur stimulation est également nécessaire à l'activation de la voie de la MAPK au niveau cortical (Hamilton et Nathanson, 2001). De manière surprenante, des souris $M1^{-/-}$, qui par ailleurs ont une PLT modérément altérée, ne présentent des déficits que dans certaines épreuves comportementales (pour revue, Wess, 2004). On n'observe aucun déficit dans une épreuve de mémoire de référence spatiale en piscine de Morris, un conditionnement au contexte ou une épreuve de DMTS (*entries to repeat*). En revanche, les souris $M1^{-/-}$ présentent des déficits dans des épreuves de DNMTS (mémoire de travail) ou dans la consolidation à long terme d'un conditionnement aversif sonore ou contextuel (Miyakawa et al., 2001 ; Anagnostaras et al., 2003). Il apparaît ainsi que les épreuves comportementales utilisant des informations invariantes au cours des essais successifs soient moins sensibles à la délétion du gène $m1$ que les épreuves de mémoire de travail utilisant le paradigme de non-appariement retardé. Ces dernières épreuves relèvent notamment de l'intégrité fonctionnelle du cortex préfrontal (Dias et Aggleton, 2000). Ainsi, certains auteurs concluent que l'activation des récepteurs de type M1 ne serait pas cruciale aux processus d'encodage ou de formation de la mémoire au niveau de l'hippocampe mais que ces récepteurs seraient impliqués dans des processus nécessitant une interaction hippocampo-corticale (Anagnostaras et al., 2003). Pour illustration, le stockage à long terme des informations dans le cadre du conditionnement aversif requiert initialement un dialogue hippocampo-cortical au cours du processus de consolidation mnésique jusqu'à ce que certaines structures néocorticales soient capables de sous-tendre seules l'expression de cette peur conditionnée (Anagnostaras et al., 1999 ; Frankland et al., 2004). Le déficit dans le stockage des informations à long terme observé chez les souris $M1^{-/-}$ serait ainsi la conséquence d'un dysfonctionnement cortical ou du dialogue hippocampo-cortical, tout comme les déficits observés lors des épreuves de mémoire de travail. Cependant, l'ensemble de ces données ne décrit que des perturbations modérées des processus d'acquisition et/ou de maintenance de l'information consécutivement au blocage du fonctionnement des mAChRs de type M1 chez des souris KO. Il a alors

été suggéré que les déficits importants induits par la scopolamine ne seraient pas uniquement attribuables à un blocage des récepteurs de type M1.

De ce fait, les mAChRs de type M2 pourraient également sous-tendre certains des effets perturbateurs de la scopolamine. Ceux-ci semblent impliqués dans la modulation des processus d'apprentissage et de mémorisation bien que les données de la littérature soient souvent contradictoires (pour revue, Wess, 2004). Chez des souris M2^{-/-}, on observe des déficits dans une épreuve d'évitement passif (Tzavara et al., 2003) ainsi que des déficits de flexibilité comportementale ou lors d'épreuves de mémoire de travail (Seeger et al., 2004). Ces déficits comportementaux sont associés à une réduction importante de la PLT au niveau hippocampique et une augmentation importante de la libération d'ACh qui pourraient être la cause directe des déficits cognitifs observés. Ici encore, ces perturbations ne peuvent être uniquement attribuées au blocage de ce seul sous-type de mAChRs (Wess, 2004). Ces observations rejoignent ainsi notre hypothèse selon laquelle la libération massive d'ACh et l'activation concomitante des récepteurs nicotiques centraux puisse être la cause des déficits mnésiques induits par la scopolamine en mémoire de travail.

3. Dissociations fonctionnelles au sein du système cholinergique central

L'effet perturbateur induit par le blocage des nAChRs centraux sur le rappel des informations en mémoire de travail est d'autant plus important que l'âge de la trace mnésique est grand. Ceci révèle l'existence d'une interaction entre la force des traces mnésiques et les mécanismes nicotiques permettant leur accessibilité lors de la phase de rappel. En revanche, nos résultats ne nous ont pas permis d'attribuer aux mAChRs un rôle fonctionnel spécifique dans une des phases du traitement de l'information. Certains résultats expérimentaux suggèrent une implication différentielle des deux types de récepteurs cholinergiques centraux lors des épreuves de mémoire de travail. En exemple, l'injection combinée de la scopolamine et de la mécamylamine peut engendrer des déficits mnésiques significativement plus importants que ceux induits par les mêmes doses de chacun de ces deux antagonistes injectés séparément (principe d'additivité), suggérant ainsi que les deux types de récepteurs cholinergiques centraux sont impliqués dans des mécanismes distincts lors de la gestion des informations en mémoire de travail (Levin et al., 1990, 1991). Cependant, au cours de ces expériences, les antagonistes ont été systématiquement injectés peu de temps avant la phase test. Les récepteurs sont donc bloqués au moment du rappel des informations. Cette situation particulière s'apparente à notre condition expérimentale pour laquelle la scopolamine et la mécamylamine injectées seules 15 minutes avant la phase test induisent des performances au niveau du hasard. Pour détecter l'existence éventuelle du phénomène d'additivité, il nous faudrait utiliser une dose plus faible de scopolamine (< 0,8mg/kg) et de mécamylamine (< 8mg/kg) induisant séparément des déficits comportementaux plus modérés et déterminer si l'injection combinée des deux drogues engendrent des déficits plus importants (voire additifs).

Du point de vue neuroanatomique, de nombreuses études ont également tenté de mettre à l'épreuve l'hypothèse d'une implication fonctionnelle différentielle des projections cholinergiques centrales ascendantes en provenance du cerveau basal antérieur dans les processus attentionnels et mnésiques (Muir et al., 1993 ; Durkin, 1994 ; Everitt et Robbins, 1997). Cependant, aucun consensus clair n'a été obtenu à ce jour concernant une implication différentielle des voies cholinergiques septo-hippocampique et nBM-corticales dans ces différents processus cognitifs (pour revue, Baxter et Chiba, 1999).

Des déficits attentionnels résultant de la destruction des neurones cholinergiques de la voie nBM-corticale sont plus fréquemment observés (pour revues, Sarter et al., 2003, 2005). En exemple, la lésion des projections cholinergiques nBM-corticales perturbe les performances dans des épreuves attentionnelles (McGaughy et al., 2002 ; Lehmann et al., 2003) mais n'induit que peu de déficits dans certaines épreuves mnésiques (Baxter et al., 1995 ; Dornan et al., 1996 ; Galani et al., 2002). De ce fait, il est possible que les épreuves mnésiques nécessitant un niveau d'attention soutenue important pour le traitement de l'information soient les plus sensibles aux perturbations du fonctionnement cholinergique central (Turchi et Sarter, 2000). Dans notre étude, on ne peut interpréter les effets perturbateurs de la scopolamine et de la mécamylamine comme la conséquence de l'atteinte sélective de la voie septo-hippocampique ou de la voie nBM-corticale. On peut cependant émettre l'hypothèse que les processus attentionnels sont plus sollicités lors de la phase test où l'animal doit effectuer une discrimination parmi plusieurs choix en comparaison de la phase de présentation, expliquant ainsi les effets prépondérants de la mécamylamine lorsque celle-ci est présente lors du rappel des informations.

4. Perspectives

Les récepteurs cholinergiques muscariniques et nicotiniques présentent une très large distribution au niveau du système nerveux central. De plus, la distribution pré- et/ou post-synaptique de ces différents sous-types de récepteurs peut varier d'un neurone à l'autre au sein d'une même structure cérébrale (cf. Introduction générale). Compte tenu de ces observations, il apparaît prématuré d'attribuer les effets amnésiants observés au cours de notre étude au blocage d'un sous-type de récepteur cholinergique particulier, à l'altération de l'activation d'une population neuronale précise ou à la perturbation du fonctionnement sélectif de certaines structures cérébrales. Des injections intracérébrales d'agonistes ou d'antagonistes cholinergiques spécifiques des différents sous-types de récepteurs muscariniques et nicotiniques au niveau de structures anatomiques données pourraient nous permettre de mieux rendre compte des mécanismes sous-tendant les phénomènes observés, tant en rapport avec l'effet amnésiant de la scopolamine qu'à l'implication fonctionnelle des récepteurs nicotiniques centraux dans le rappel des informations. Ainsi, dans un premier temps, l'approche pharmacologique systémique que nous avons utilisée lors de cette étude devrait être menée de concert avec une étude d'imagerie fonctionnelle (expression régionale de gènes précoces tels *c-fos* ou *zif268*) afin de déterminer les régions cérébrales dont l'activation est altérée par l'injection systémique de scopolamine, de mécamylamine ou de leur

combinaison. Les structures et les populations neuronales ainsi identifiées constitueraient ainsi des cibles intéressantes permettant de mener à posteriori des investigations pharmacologiques utilisant des injections intracérébrales locales pour confirmer le rôle des différents sous-types de récepteurs cholinergiques dans la gestion de la mémoire de travail.

Nous disposons cependant de quelques indications, via l'étude du niveau d'expression de la protéine Fos, concernant les structures clés impliquées en mémoire de travail. Nos données confirment ainsi l'importance fonctionnelle du cortex préfrontal médian et de l'hippocampe dans la gestion temporaire des informations spatiales. Cependant, elles soulignent également les limites de cette technique, notamment concernant l'interprétation de l'implication fonctionnelle de la voie septo-hippocampique. En effet, lors du rappel des informations « épisodiques » 1 ou 33 jours après l'acquisition initiale, on ne détecte aucun recrutement supplémentaire des neurones du septum médian à l'origine des projections cholinergiques vers l'hippocampe impliquées dans les processus de mémorisation (Parent et Baxter, 2004). L'absence de différence entre le niveau d'expression de la protéine Fos chez les sujets expérimentaux et les sujets témoins montre simplement que le même nombre de neurones est activé dans ces deux conditions mais ne signifie pas que ces deux populations neuronales aient un niveau d'activité identique. L'utilisation de techniques permettant de quantifier l'amplitude de l'activité neuronale (microdialyse + électrophysiologie) sera nécessaire afin de vérifier cette possibilité au niveau du septum médian, mais également au niveau d'autres structures pour lesquelles nous n'observons pas de recrutement.

Le septum médian est également à l'origine de projections GABAergiques vers l'hippocampe. La protéine Fos pouvant être exprimée au niveau des neurones cholinergiques et GABAergiques, on ne peut distinguer d'éventuelles dissociations fonctionnelles quant au recrutement de ces deux populations neuronales entre les sujets expérimentaux et témoins lors des épreuves de mémoire de travail ou de référence. L'étude du niveau d'expression des gènes précoces associée à un phénotypage des neurotransmetteurs utilisés par les neurones Fos⁺ ou Zif268⁺ pourrait nous permettre de répondre à cette question. Au niveau du cortex préfrontal médian impliqué en mémoire de référence lors du rappel des informations anciennes ou en mémoire de travail en permanence, une telle étude permettrait de déterminer s'il existe un fonctionnement différentiel des différents types de neurones composant cet ensemble structurel lors de ces deux processus mnésiques ainsi que les mécanismes neuronaux sélectivement impliqués dans la gestion temporaire ou le stockage permanent d'une information.

III. UN DIALOGUE HIPPOCAMPO-CORTICAL IMPLIQUE DANS LA FORMATION ET LE STOCKAGE DE LA MEMOIRE A LONG TERME

1. Un réseau hippocampo-cortical impliqué dans la formation de la mémoire à long terme

Au sein de l'ensemble des régions composant la formation hippocampique, on observe une forte induction de l'expression des gènes *c-fos* et *zif268* lors du rappel des informations récentes alors que ce

phénomène n'est pas observé lors du rappel des informations anciennes. Ce résultat ne peut être expliqué par une baisse relative de la performance à long terme (oubli partiel) comparé à celle observée à court terme (Nadel et Bohbot, 2001) puisque l'on observe un niveau de performance non significativement différent 1 ou 30 jours après l'acquisition initiale. Dans notre étude, la validité fonctionnelle de ces observations a été éprouvée au niveau de l'hippocampe dorsal via l'inactivation transitoire de cette structure qui perturbe sélectivement le rappel des informations récentes. Ces données sont à rapprocher d'autres résultats expérimentaux d'études lésionnelles obtenus au sein de labyrinthes à 4- ou 8 bras suggérant un rôle temporaire de l'hippocampe (Ramos, 1998 ; Cho et al., 1995) ou du cortex entorhinal (Cho et al., 1993, 1995) dans le processus de consolidation mnésique. Un tel désengagement de l'hippocampe a également été observé dans des épreuves de conditionnement aversif au contexte, que ce soit suite à des lésions (Kim et Fanselow, 1992), des inactivations réversibles (Holt et Maren, 1999) ou des études d'imagerie (Hall et al., 2001 ; Frankland et al., 2004) réalisées au niveau de cette structure.

De nombreuses études chez l'homme mais également chez l'animal ont démontré une durée d'implication fonctionnelle différentielle des structures composant le lobe temporal médian lors de la formation et le stockage des informations à long terme. Cette différenciation concerne notamment l'hippocampe et les cortex adjacents appartenant au lobe temporal médian. Ainsi, si l'hippocampe est impliqué pour une courte durée après l'acquisition (quelques jours à quelques semaines), le recrutement des cortex entorhinaux demeure critique pour de plus longues durées, de quelques semaines à quelques mois (Haist et al., 2001 ; pour revue, Squire et al., 2001). En revanche, aucune étude chez l'animal n'a tenté, à l'heure actuelle, de déterminer s'il existe une implication fonctionnelle différentielle des divers champs amoniques et du gyrus denté en fonction du temps. Nos données ne permettant pas de répondre à une telle question, des études futures, via des inactivations transitoires spécifiques de ces différentes structures anatomiques et l'utilisation de différents délais de rétention (entre 1 et 30 jours) devraient nous permettre de déterminer s'il existe au cours du processus de consolidation une cinétique de désengagement commune ou différentielle des différents étages hippocampiques, notamment en relation avec les différentes voies de projections afférentes et efférentes de ces structures.

Le champ amonique CA1 apparaît être la structure dont l'activation est la plus importante au sein de l'hippocampe lors du rappel des informations récentes. Cette forte activation des cellules pyramidales de la région CA1 a également été observée lors d'une épreuve de peur conditionnée au contexte (Hall et al., 2001) et l'implication temporaire de cette structure dans la formation des souvenirs à long terme a été décrite aussi bien chez l'animal (Frankland et al., 2004) que chez l'homme (Rempel-Clower et al., 1996). Cette région apparaît également critique pour le dialogue hippocampo-cortical nécessaire au stockage à long terme des informations spatiales. En effet, la destruction de la voie temporo-amonique chez le rat, affectant sélectivement le fonctionnement des cellules pyramidales de la région CA1, ou le blocage de l'expression de la sous-unité NR1 des récepteurs glutamatergiques NMDA au niveau de CA1 durant la semaine consécutive à l'apprentissage chez la souris perturbe la formation de la mémoire à long terme dans des épreuves comme la piscine de Morris ou le conditionnement de peur au contexte (Shimizu et al., 2000 ; Remondes et Schumann, 2004). De plus, compte tenu de ses nombreuses connexions corticales et

sous-corticales (Carr et Sesack, 1996 ; pour revues, Wyss et van Groen, 1992 ; Thierry et al., 2000 ; van Groen et al., 2002), la région CA1 apparaît comme un centre clé du dialogue inter-structurel fonctionnellement impliqué dans les processus sous-tendant l'encodage et le rappel des informations mnésiques (Guzowski et al., 1999 ; Hall et al., 2001). Ainsi, dès 1937, James Papez décrivait un circuit anatomique en boucle impliqué dans la gestion des émotions qui commençait et se terminait par l'hippocampe, et notamment la région CA1 (ce circuit comprenait la FH, les corps mamillaires, le thalamus antérieur, le cortex cingulaire postérieur et le gyrus parahippocampique). S'il représente un des premiers schémas de connectivité fonctionnelle à avoir été établi, ce circuit a été ensuite affiné par de nombreuses données neuroanatomiques. Ainsi, la région CA1 dorsale a notamment des connexions réciproques avec le CCP (partie rostrale du cortex rétrosplénial ; Sif et al., 1989 ; Wyss et van Groen, 1992 ; van Groen et Wyss ; 2003). Au sein de ce cortex peut apparaître un rythme thêta, synchronisé et modulé par le rythme thêta hippocampique dorsal (Talk et al., 2004). D'autre part, les corps mamillaires apparaissent comme un relai du rythme thêta hippocampique² vers les noyaux du thalamus antérieur (pour revue, Vann et Aggleton, 2004) et plus précisément vers le noyau antéro-ventral dont 75% des cellules déchargent de manière synchrone avec le rythme thêta hippocampique³ (Vertes et al., 2001). Ce noyau thalamique antéro-ventral a également des projections réciproques avec le CCP (Shibata, 1993 ; van Groen et Wyss ; 2003). Nos données démontrent un recrutement de l'hippocampe et du CCP et suggèrent une implication fonctionnelle du noyau thalamique antéro-ventral lors du rappel des informations spatiales récentes. Le rythme thêta hippocampique, impliqué dans les processus mnésiques (pour revues, Buzsaki, 2002 ; Kirk et Mackay, 2003 ; Vertes, 2005 ; Hasselmo, 2005) pourrait ainsi se propager au sein du système limbique via un réseau mamillo-thalamo-cortical et participer, du moins lors de l'acquisition et des phases précoces du processus de consolidation, à la formation et au stockage des mémoires à long terme (Figure 1).

Il reste cependant à déterminer précisément le rôle fonctionnel de la voie hippocampo-cingulaire postérieur au cours du processus de la consolidation mnésique. Il a été démontré que les neurones du cortex cingulaire postérieur chez le singe encodent les informations visuo-spatiales selon des coordonnées allocentriques (Dean et Platt, 2006) ou que la lésion de cette structure induit des déficits importants dans des épreuves nécessitant l'utilisation de stratégies allocentriques ou égocentriques (Whishaw et al., 2001). Neuroanatomiquement, le CCP est fortement interconnecté avec le cortex pariétal postérieur associatif (Kolb et Walkey, 1987 ; Cavada et Goldman-Rakic, 1989) qui est impliqué dans les représentations égocentriques des informations spatiales chez le singe (Colby et Goldberg, 1999), l'homme (Vallar, 1998 ; Galati et al., 2000) et les rongeurs (Save et Poucet 2000 ; Kesner, 2000). Le CCP pourrait ainsi servir de relais pour le transfert d'informations entre l'hippocampe et le cortex pariétal postérieur, permettant ainsi la création de cartes spatiales extra-hippocampiques à long terme et la modification progressive de la stratégie prépondérante utilisée lors du rappel des informations à court et à long terme. A l'instar des cortex entorhinaux permettant la mise en relation et un dialogue entre

² Il s'agit d'un signal extracellulaire oscillatoire sinusoïdal de 4 à 12 Hz .

³ Un tel phénomène n'a pas été observé pour les noyaux thalamiques antéro-dorsal et antéro-médian (Vertes et al., 2001).

différents territoires néocorticaux et l'hippocampe, le CCP pourrait également servir de relais entre l'hippocampe et les cortex cingulaire antérieur et rétrosplénial, compte tenu des nombreuses connections réciproques observées entre ces cortex et le CCP (Jones et al., 2005).

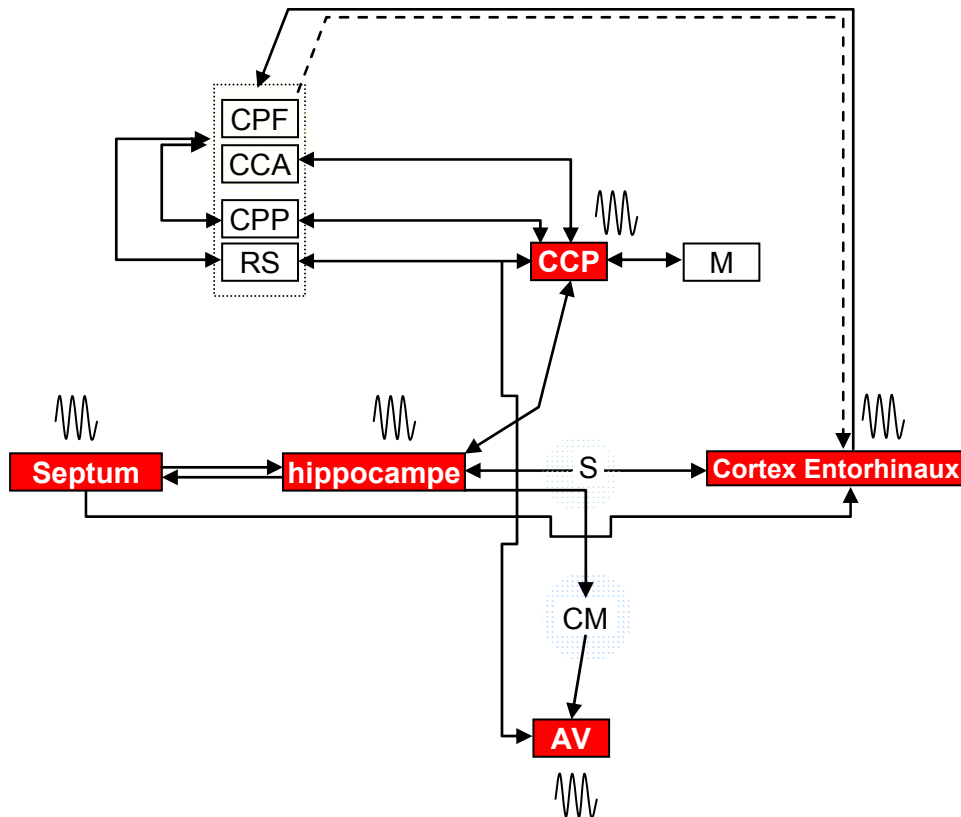


Figure 1 : Un réseau hippocampo-thalamo-cortical impliqué dans les stades précoces de la formation et du stockage des mémoires à long terme. Outre le dialogue hippocampo-cortical médié par les cortex entorhinaux, le cortex cingulaire postérieur pourrait constituer une interface permettant la mise en relation plus directe de certains territoires néocorticaux avec l'hippocampe.

Si de nombreuses structures cérébrales chez l'homme sont impliquées dans le traitement conscient des informations, certaines d'entre elles semblent particulièrement critiques à l'expression d'un tel processus. Il a été ainsi suggéré que le cortex cingulaire postérieur fasse partie intégrante d'un réseau neuronal sous-tendant différents paramètres de la conscience : le niveau de conscience (éveil, vigilance) et son contenu (connaissance de l'environnement et des relations avec l'individu ; pour revue, Vogt et Laureys, 2005). Plus précisément, la stimulation des projections méso-pontiques cholinergiques (noyaux Ch5 et Ch6) activant le noyau thalamique antéro-ventral (Sofroniew et al., 1985) pourrait être à l'origine de l'éveil cortical au niveau du CCP (Curro Dossi et al., 1991) et sous-tendre un traitement cognitif conscient des informations. Si l'attribution au CCP d'un tel rôle chez l'animal est hautement spéculative, certains auteurs assimilent traitement conscient de l'information, rappel des informations en mémoire déclarative épisodique et traitement de l'information spatiale selon une stratégie allocentrique comme dépendant du fonctionnement hippocampique (Moscovitch et al., 2005). Il est possible que ces fonctions soient sous-tendues par un réseau plus vaste, incorporant le cortex cingulaire postérieur et le noyau thalamique antéro-ventral.

Le CCP envoie également de nombreuses projections vers les aires motrices M1 et M2 (Shibata et al., 2004) qui sont impliquées dans le contrôle de la contraction musculaire, des mouvements oculaires et de la constriction pupillaire (Guandalini, 1998, 2003). La synchronisation de ces fonctions étant importantes dans les processus attentionnels (Crowne et Pathria, 1982), il est possible que le CCP fournisse des informations spatiales nécessaires aux aires motrices pour le traitement de nouveaux stimuli saillants et la mise en place de nouveaux programmes moteurs. Ces données pourraient rendre compte de l'activation synergique importante des cortex moteurs et cingulaire postérieur (ainsi que de l'augmentation des latences en phase de présentation) observée lors du changement de l'information cible au jour 30.

2. La mémoire spatiale et l'hippocampe

Dans le cadre de l'étude de la mémoire de référence spatiale, le désengagement fonctionnel hippocampique que nous observons lors du rappel des informations anciennes, bien qu'étant conforme aux prédictions de la théorie standard de la consolidation mnésique, est en contradiction avec les résultats d'autres études. En effet, il existe chez l'homme de nombreux cas d'amnésies rétrogrades non graduelles consécutives à l'atteinte de l'hippocampe ou plus généralement du lobe temporal médian (pour revue, Moscovitch et al., 2005). Chez l'animal, ces expériences relèvent également de l'étude de la mémoire spatiale et ont utilisé des labyrinthes au sein desquels l'animal doit localiser et atteindre une position géographique précise en utilisant pour cela des repères distaux disposés hors du dispositif expérimental. Dans ces épreuves, l'atteinte du fonctionnement hippocampique, que ce soit consécutivement à une lésion (Mumby et al. 1999; Sutherland et al. 2001; Clark et al. 2005a, 2005b; Martin et al. 2005) ou à une inactivation réversible (Broadbent et al., 2006 ; Teixeira et al., 2006), induit d'importants déficits lors du rappel des informations, qu'elles soient récentes ou anciennes. Dans des épreuves où les sujets utilisent les informations spatiales non pour atteindre une localisation spatiale précise mais pour discriminer un bras parmi d'autres, on observe un désengagement fonctionnel hippocampique au cours du temps (Bontempi et al., 1999 ; Maviel et al., 2004) et une mémoire spatiale à long terme intacte après lésion de l'hippocampe (Ramos, 1998). Une des interprétations possibles à ces observations divergentes pourrait être que la préservation de la mémoire spatiale à long terme après lésion de l'hippocampe se fasse au détriment de la « qualité » des informations stockées en mémoire (Clark et al., 2005a ; Moscovitch et al., 2005). Le contenu informatif préservé serait suffisant pour discriminer un bras parmi d'autres ou réactiver une peur conditionnée à un contexte (Kim et Fanselow, 1992 ; Anagnostaras, 1999 ; Hall et al., 2001 ; Frankland et al., 2004) mais insuffisant pour se diriger vers une position spatiale précise.

L'organisation de la navigation spatiale est sous-tendue par l'utilisation de différents types d'informations (O'Keefe et Nadel, 1978). L'orientation dans l'espace nécessitant l'utilisation de cartes cognitives pour lesquelles il existe des relations spatiales entre les différents indices environnementaux correspond à une stratégie allocentrique. Ces cartes sont des représentations flexibles qui ne dépendent pas d'un seul indice spatial ou d'une trajectoire déterminée pour se diriger d'une localisation à une autre

(Moscovitch et al., 2005). La stratégie égocentrique fait quant à elle référence à l'utilisation de coordonnées calculées selon différents indices spatiaux par rapport à la position du corps de l'individu (informations proprioceptives) et permettant de déterminer des trajectoires ou une direction (par exemple, tourner à gauche à cet endroit). Les représentations spatiales en terme de direction sont peu flexibles et des modifications des indices spatiaux ou des obstacles obligeant l'animal à effectuer des détours conduisent à une désorientation. En fonction du type d'informations utilisées, plusieurs paradigmes expérimentaux ont été développés, notamment chez les rongeurs, et ont permis de démontrer une implication de la formation hippocampique et des ganglions de la base dans la gestion des mémoires allocentriques et égocentriques, respectivement (pour revues, Packard et Knowlton, 2002 ; White et McDonald, 2002). Ainsi la destruction de l'hippocampe ou de la voie fimbria/fornix perturbe les performances dans des tests allocentriques⁴ (Morris et al., 1982 ; Packard et al., 1989). La stratégie égocentrique est relativement épargnée suite à des lésions de l'hippocampe mais elle est dépendante de l'intégrité fonctionnelle du striatum dorsal, notamment dans des épreuves où l'animal doit tourner toujours à gauche dans un labyrinthe en T (Packard et McGaugh, 1996) ou retrouver une plateforme fixe immergée dans la piscine de Morris avec un point de départ constant (de Bruin et al., 2001). Ces dernières études démontrent également qu'une même épreuve peut être résolue par l'utilisation de l'une ou l'autre des stratégies (McDonald et White, 1994 ; Packard et McGaugh, 1996 ; Chang et Gold, 2003). Cependant, par la répétition des essais lors de la phase d'apprentissage, les animaux passent progressivement d'une stratégie allocentrique à une stratégie égocentrique (Packard et McGaugh, 1996). La répétition des essais d'acquisition d'une information invariante conduit à un surentraînement responsable de ce changement de stratégie. Dans le cadre de notre épreuve en mémoire de référence au sein du labyrinthe à 5 bras, on observe un recrutement fonctionnel de l'hippocampe uniquement lors du rappel à court-terme des informations. Cependant, compte-tenu des positions de départ (la boîte de départ) et d'arrivée (le bras cible) demeurant constantes au cours des différents essais, on peut émettre l'hypothèse que la mise en place d'une stratégie égocentrique (basée sur l'utilisation d'une trajectoire) puisse être utilisée pour la réalisation de l'épreuve. Ainsi, est-ce qu'un changement de stratégie, d'une stratégie allocentrique (hippocampo-dépendante) vers une stratégie égocentrique (hippocampo-indépendante), entre le rappel à court terme (1 jour) et long terme (30 jours) peut être à l'origine des résultats que nous avons obtenus. Une question se pose alors : est-ce que le passage du temps seul (délai inoccupé de 30 jours de rétention) a induit à lui seul un changement de stratégie pour résoudre l'épreuve ?

Une autre explication possible à l'observation des gradients d'amnésies rétrogrades plats serait que les traces mnésiques sous-tendant les informations anciennes demeurent intactes après une lésion hippocampique mais que les mécanismes permettant l'accès ou le rappel de ce type d'informations soient sélectivement perturbés. Les sujets seraient alors incapables de réaliser l'épreuve, la destruction de l'hippocampe affectant l'expression de la mémoire (effet performance) plus que le maintien de l'information en mémoire (Clark et al., 2005b). Dans le cadre de l'expression d'une mémoire spatiale,

⁴ L'atteinte du cortex pariétal associatif perturbe également les performances mnésiques lors de ces épreuves (Kolb et Walkey, 1987).

l'animal doit être capable de savoir où il se trouve (réactualisation de sa position dans l'espace) pour pouvoir exprimer sa mémoire spatiale relative à l'essai en cours. Cette connaissance extéroceptive serait plutôt une mémoire à court terme qui est constamment remise à jour et qui serait sélectivement perturbée par la lésion hippocampique. Elle serait en revanche non cruciale à la réalisation d'une discrimination entre plusieurs bras. En exemple, Remondes et Schumann démontrent qu'après déconnexion de l'hippocampe des cortex parahippocampiques via une lésion de la voie temporo-amonique⁵ (projections des cellules de la couche III de l'entorhinal vers la région CA1), des sujets peuvent acquérir une épreuve de mémoire spatiale dans la piscine de Morris et rappeler ces informations 1 jour après acquisition (Remondes et Schumann, 2004). Par contre, le rappel 28 jours après acquisition est sélectivement perturbé. Compte tenu que des rats ayant subi une lésion pré-apprentissage de l'hippocampe ont un déficit d'acquisition et de rappel des informations spatiales, on peut alors distinguer une double implication de l'hippocampe dans les apprentissages spatiaux : une implication « *off-line* » dans le dialogue hippocampo-cortical permettant la stabilisation au niveau cortical des informations spatiales à long terme et une implication « *on-line* » dans la navigation spatiale.



Figure 2 : le labyrinthe à 7 bras.

Dans le but de répondre aux interrogations concernant les stratégies spatiales utilisées par les souris pour résoudre les épreuves, un nouveau dispositif expérimental est en cours de développement au sein du laboratoire : le labyrinthe à 7 bras (Figure 2). Ce dispositif se distingue tout d'abord du labyrinthe à 5 bras par l'absence de parois verticales opaques ce qui permet une meilleure vision du contexte expérimental et l'utilisation plus prégnante d'indices environnementaux distaux. En outre, deux nouveaux

bras en position latérale ont été ajoutés. Ceux-ci sont toujours accessibles (pas de porte condamnant leur accès) et ne sont jamais renforcés. La mise en place de ces bras résulte de l'observation que dans le labyrinthe à 5 bras, les performances mnésiques lors de l'utilisation des bras latéraux (bras 1 et 5) sont légèrement supérieures (non significatif) à celles de bras en position plus centrale (bras 2, 3 et 4) et que lors de choix incorrects, les bras 1 et 5 sont significativement plus visités que les autres bras. Ainsi, dans le labyrinthe à 7 bras, les 5 bras cibles utilisés ont, de part et d'autre, un bras adjacent et sont donc en cela devenus équivalents en comparaison du labyrinthe à 5 bras.

Dans le but de tester l'effet de l'utilisation de stratégies allocentriques et égocentriques sur le fonctionnement hippocampique lors du rappel des informations spatiales à court et à long terme, la position de la boîte de départ peut être modifiée à volonté. Elle peut avoir une position fixe au cours des différents essais d'une séance, permettant l'utilisation d'une stratégie égocentrique pour émettre un choix

⁵ La lésion de cette voie perturbe également le fonctionnement de la voie de sortie l'hippocampe CA1-subiculum-cortex

ou avoir une position différente à chacun de ces essais, nécessitant de la part de l'animal l'utilisation d'une stratégie allocentrique pour résoudre l'épreuve.

3. Le cortex périrhinal et la mémoire spatiale

Si l'on n'observe aucun recrutement fonctionnel supplémentaire du cortex périrhinal lors du rappel des informations à long terme, et ce quel que soit le délai de rétention (30 ou 33 jours) et le gène précoce étudié, l'implication de cette structure dans le rappel des informations récentes est équivoque. En effet, si l'expression régionale au jour 1 de la protéine Fos suggère un recrutement fonctionnel du cortex périrhinal, on ne détecte pas d'augmentation de la protéine Zif268. En l'absence de concordance entre les résultats relatifs au niveau d'expression des gènes précoces, l'inactivation transitoire de cette structure lors des phases de rappel à court et à long terme reste l'unique moyen de déterminer l'existence d'une implication fonctionnelle de cette structure dans le rappel des informations récentes ou anciennes.

Le cortex périrhinal est un site de convergence des informations uni- ou polymodales en provenance de cortex associatifs et sensoriels comme les cortex piriforme, cingulaire, insulaire, temporal, pariétal et occipital (Deacon et al., 1983 ; Burwell et al., 1995). Les principales projections efférentes de cette structure sont dirigées vers les cortex entorhinaux (Burwell et Amaral., 1998 ; Burwell, 2000). Le cortex périrhinal a également des projections réciproques avec le subiculum (Kosel et al., 1983), le champ CA1 de l'hippocampe (Suzuki et Amaral, 1990) et l'amygdale (Shi et Cassell, 1999 ; Pikkarainen et Pitkanen, 2001). Cette structure apparaît fortement impliquée dans les épreuves de reconnaissance d'objet (Winters et Bussey, 2005 ; pour revues, Brown et Aggleton, 2001 ; Murray et Richmond, 2001) mais également lors du rappel des informations spatiales puisque des lésions post-apprentissage du cortex périrhinal induisent des déficits de rappel des informations à court terme (amnésie rétrograde graduelle) dans la piscine de Morris (Mumby et Glenn, 2000 ; Glenn et al., 2003). De manière surprenante, les résultats expérimentaux ayant pour but d'évaluer son implication dans l'acquisition de différents types de processus mnésiques demeurent quant à eux équivoques, notamment en fonction des épreuves comportementales et des techniques lésionnelles utilisées (Glenn et al., 2003, pour revue, Aggleton et al., 2004). Compte tenu des relations anatomiques importantes existantes entre le cortex périrhinal et l'hippocampe, l'hypothèse d'une implication fonctionnelle commune de ces deux structures dans les processus mnésiques pourrait être avancée. Cependant, de nombreuses études lésionnelles ou d'imagerie fonctionnelle contredisent cette prédiction (pour revue, voir Aggleton et Brown, 2005). En exemple, on observe lors d'épreuves de mémoire spatiale une amnésie rétrograde graduelle après destruction post-apprentissage du cortex périrhinal et non-graduelle après des lésions similaires de l'hippocampe (Sutherland et al. 2001 ; Martin et al. 2005). Il semble donc que l'hippocampe et le cortex périrhinal aient une contribution différentielle dans le traitement des informations spatiales. Selon Aggleton et al. (2004), la destruction du cortex périrhinal perturberait relativement peu le fonctionnement de l'hippocampe, ce dernier pouvant recevoir par d'autres voies de projections des informations sensorielles des cortex entorhinal ou rétrosplénial. Ainsi, lorsqu'ils existent, les déficits cognitifs

consécutifs à la lésion du cortex périrhinal sont moins sévères que ceux induits par la destruction de l'hippocampe. Dans notre étude au jour 33, le désengagement fonctionnel du cortex périrhinal au cours du temps ne serait donc pas lié directement à celui de l'hippocampe.

IV. RECRUTEMENT CORTICAL LORS DU STOCKAGE ET DU RAPPEL DES INFORMATIONS A LONG TERME

1. Cortex préfrontal médian et rétrosplénial lors du rappel des informations à long terme

Lors du rappel des informations anciennes, on observe un recrutement de plusieurs structures corticales, parmi lesquelles les cortex préfrontal et cingulaire antérieur. L'inactivation transitoire de ces deux structures lors de la phase test au jour 30 confirme les résultats obtenus à partir de l'étude de l'expression des gènes précoces en perturbant sélectivement le rappel à long terme des informations spatiales. Ceci suggère que, parallèlement au désengagement hippocampique, ces deux territoires néocorticaux fortement interconnectés (Heidbreder et Groenewegen, 2003) constituent des structures critiques pour la mémoire spatiale à long terme. Le rappel de ces informations peut ainsi être réalisé indépendamment de l'activation de l'hippocampe via le recrutement de ces structures corticales spécifiques (Frankland et Bontempi, 2005).

De nombreuses études démontrent que le cortex préfrontal est impliqué dans les fonctions exécutives (pour revues, Miller et Cohen, 2001 ; Dalley et al., 2004) et la mémoire de travail (pour revues, Passingham et Sakai, 2004 ; Funahashi, 2006). Il est possible qu'au cours du processus de consolidation le CPF joue un rôle similaire en organisant la formation et le stockage des mémoires à long terme (Wiltgen et al., 2004). Compte tenu du caractère critique des phénomènes de plasticité synaptique au niveau préfrontal (Takehara-Nishiuchi et al., 2006) et hippocampique (Riedel et al., 1999 ; Shimizu et al., 2000) durant la première semaine post-apprentissage pour la formation de mémoires durables, le CPF pourrait avoir, à l'instar de l'hippocampe, un rôle dans l'organisation et la stabilisation des informations spatiales à long terme via la réactivation concomitante de traces mnésiques aux niveaux cortical et hippocampique.

Le CPF est également impliqué dans le rappel des informations stockées en mémoire (pour revues, Markowitsch, 1995 ; Fuster, 2001 ; Simons et Spiers, 2003) en fonction de l'effort cognitif requis (Buckner et al., 1998). Etant donné les nombreuses relations neuroanatomiques qu'entretient le CPF avec des structures corticales et sous corticales impliquées dans les processus mnésiques (Uylings et al., 2003 ; Gabbott et al., 2005 ; Morgane et al., 2005), l'activation du CPF serait nécessaire à la réactivation et à l'intégration de traces mnésiques distribuées au niveau cortical en une représentation cohérente de l'information. Cette activation serait d'autant plus importante et cruciale que les mémoires sont anciennes et donc plus difficiles à rappeler (pour revue, Schacter et al., 1998).

Un recrutement fonctionnel du CCA spécifiquement lors du rappel des informations à long terme a également été démontré lors d'une épreuve de conditionnement aversif au contexte (Frankland et al.,

sous-tendant le rappel des informations à court terme, les noyaux thalamiques antéro-dorsal et antéro-médian pourraient jouer un rôle majeur dans le recrutement progressif de certaines régions corticales et un rôle modulateur sur le dialogue hippocampo-cortical nécessaire à la formation et au stockage au niveau cortical des informations spatiales à long terme (Figure 3). De la même façon, compte-tenu des connexions réciproques existantes entre les structures corticales et thalamiques impliquées lors du rappel des informations à court et à long terme, un dialogue « *off-line* » entre ces différentes régions durant les périodes et de sommeil pourrait sous-tendre les réorganisations neuronales cortico-corticales observées au cours du processus de consolidation mnésique et la stabilisation des traces mnésiques. Une implication temporelle différentielle des différents noyaux du thalamus antérieur ainsi que des projections topographiquement organisées avec les différentes régions corticales impliquées dans le rappel des informations à court et à long terme pourraient expliquer que la formation de la mémoire spatiale soit dépendante du recrutement de l'intégralité du thalamus antérieur.

L'étude d'autres noyaux thalamiques pourrait être d'un intérêt majeur dans la compréhension des mécanismes impliqués dans le processus de consolidation systémique. Parmi ceux-ci, les noyaux thalamiques reuniens (RE) et rhomboïde ont un pattern de projections efférentes unique parmi les différents noyaux thalamiques. De par leurs projections glutamatergiques massives et relativement communes vers le lobe temporal médian, les cortex préfrontal, cingulaire, rétrospécial, pariétal, temporal et de nombreux cortex sensoriels (Vertes et al., 2006), ces noyaux peuvent moduler simultanément de nombreuses régions cérébrales impliquées dans les processus mnésiques, et notamment le dialogue hippocampo-cortical au cours du processus de consolidation. Il existe également des projections glutamatergiques importantes du CPF sur le RE qui est la principale, voir l'unique source de projections excitatrices thalamiques vers l'hippocampe (Vertes, 2002 ; Vertes et al., 2006). Ce noyau constituerait un relais critique pour le transfert d'informations du CPF à l'hippocampe et pourrait être ainsi impliqué dans la modulation du fonctionnement hippocampique (Vertes, 2002). Compte tenu que nombre de ces projections sont réciproques, ces différents noyaux thalamiques, à l'instar des noyaux du thalamus antérieur, ne peuvent être considérés comme de simples modulateurs du fonctionnement cortical mais comme des relais permettant un dialogue cortico-cortical ou hippocampo-cortical. Les différentes voies afférentes à ces noyaux en provenance de l'hypothalamus, de l'amygdale, du cerveau basal antérieur et de différentes structures du tronc cérébral confèrent à ces noyaux une position centrale dans le transfert des informations viscérales et émotionnelles permettant de moduler l'activité des différentes structures corticales et hippocampiques (Vertes et al., 2007).

V. LES DIFFERENTS ASPECTS DU DIALOGUE HIPPOCAMPO-CORTICAL AU COURS DU PROCESSUS DE CONSOLIDATION MNESIQUE

Pendant une durée limitée après l'acquisition initiale, le rappel des informations est dépendant de l'activation et de l'intégrité fonctionnelle de l'hippocampe. Cependant, sa contribution dans ce processus diminue au cours du temps jusqu'à ce que certaines aires corticales puissent sous-tendre à elles seules le

rappel des informations précédemment acquises. La conversion de nouvelles mémoires en mémoires durables et stables implique des réactivations répétées de réseaux neuronaux et la mise en relation des différentes représentations mnésiques distribuées au travers du manteau cortical (Frankland et Bontempi, 2005). Dans les premiers stades du processus de consolidation systémique, ce phénomène est sous-tendu par un dialogue hippocampo-cortical, notamment au cours des phases de sommeil ou de repos (cf. Introduction générale). Pour exemple, durant les phases de sommeil, des décharges synchrones des neurones de la région CA3 « rejouent » les représentations stockées à ce niveau et via l'activation synchrone des cortex parahippocampiques, réactivent les neurones corticaux représentant les différents éléments d'un épisode. A terme, cette réactivation conduirait à des modifications synaptiques à long terme renforçant certaines connexions au sein de réseaux neuronaux des cortex associatifs (Buzsaki, 1989 ; Pennartz et al., 2002).

De nombreux gènes sont régulés durant les phases de repos et de sommeil (Cirelli et al., 2004). Compte-tenu que le remodelage des réseaux hippocampo-corticaux au cours du processus de consolidation est sous-tendu par des modifications de la plasticité synaptique et de nouvelles synthèses protéiques, on peut supposer que certains gènes participent à la stabilisation des modifications d'efficacité synaptique impliquées dans la formation de la mémoire à long-terme (Frankland et Bontempi, 2005). Parmi ceux-ci, l'expression du gène *zif268*, impliqué dans la PLT et la mémoire à long terme (Jones et al., 2001 ; Lee et al., 2004) est régulée par la réalisation de tâches comportementales durant les phases de sommeil ultérieures. Après induction d'une PLT au niveau hippocampique (Ribeiro et al., 2002) ou exploration d'un nouvel environnement (Ribeiro et al., 1999), on observe, au cours des phases de sommeil suivantes, une augmentation de l'expression de ce gène au niveau de différentes structures, notamment de l'hippocampe et du cortex préfrontal. De plus, l'inactivation de l'hippocampe avant la survenue des phases de sommeil paradoxal bloque l'augmentation de l'expression de *zif268* au cours du sommeil dans de nombreuses structures. Ainsi, l'expression génique corticale et le remodelage des réseaux corticaux impliqués dans la formation de la mémoire à long terme semblent dépendant de l'activité hippocampique, du moins lors des premiers stades.

Dans le but de déterminer l'importance fonctionnelle des récepteurs NMDA dans la formation des mémoires à long terme, d'autres expériences ont également démontré l'implication concomitante de certains cortex et de l'hippocampe au cours du processus de consolidation systémique (Wittenberg et Tsien, 2002 ; Cui et al., 2004). L'activation de ces récepteurs durant les deux premières semaines consécutives à l'apprentissage, que ce soit au niveau de la région CA1 de l'hippocampe (Shimizu et al., 2000) ou du cortex préfrontal médian (Takehara et al., 2006), est nécessaire à la formation des mémoires à long terme. En revanche, le caractère critique de l'implication fonctionnelle de ces récepteurs dans les deux semaines suivantes (semaines 3 et 4) n'apparaît plus. Le phénomène de PLT étant sous-tendu par l'activation des récepteurs NMDA, certains auteurs ont émis l'hypothèse que les récepteurs NMDA hippocampiques initient un processus de renforcement synaptique (« *synaptic reentry reinforcement* ») permettant de consolider les traces mnésiques nouvellement acquises au niveau synaptique (Shimizu et al., 2000 ; Wang et al., 2006). La fenêtre temporelle d'activation de ces récepteurs commune à

l'hippocampe et au cortex préfrontal médian pourrait ainsi refléter un transfert d'informations entre ces deux structures sous-tendant les réorganisations néocorticales post-apprentissage. Cette notion est renforcée par la réactivation cohérente des traces mnésiques au niveau cortical et hippocampique pendant un certain temps après acquisition des informations (Qin et al., 1997 ; Ribeiro et al., 2004). Les études génétiques se sont également focalisées sur les protéines impliquées dans les cascades moléculaires déclenchées par l'activation des récepteurs NMDA et notamment l' α -calcium/calmodulin-dépendent protein kinase II (α CaMKII ; pour revues, Malinow et al., 1989 ; Silva et al., 1992 ; Mayford et al., 1995 ; Giese et al., 1998 ; Lisman et al., 2002). Des souris mutantes constitutives dépourvues de cette enzyme au niveau cortical (Frankland et al., 2001) ou la surexpression transitoire (mutante inductible) de cette protéine au niveau du cerveau antérieur lors de la première semaine post-apprentissage (Wang et al., 2004) ont un déficit de performances spécifiquement lors du rappel des informations anciennes. L'ensemble de ces résultats soulignent l'importance des mécanismes de plasticité et de l'intégrité fonctionnelle de l'hippocampe et du cortex, notamment au travers d'un dialogue entre ces deux ensembles structurels, lors de la formation et du stockage des mémoires à long terme au niveau cortical. De multiples réactivations des traces mnésiques induisent des modifications de plasticité dépendante de l'activité NMDA/ α CaMKII permettant de re-stabiliser les traces mnésiques au niveau hippocampique et de les réorganiser au niveau cortical (Wittenberg et Tsien, 2002 ; Frankland et Bontempi, 2005).

Du point de vue électrophysiologique, il a été montré que, chez des rats éveillés, l'activité des neurones du cortex préfrontal est synchronisée (avec un décalage de 50 msec) avec le rythme thêta hippocampique (Siapas et al., 2005). L'activité néocorticale peut également moduler l'activité hippocampique puisque chez l'animal anesthésié l'activité des interneurons de la région CA1 de l'hippocampe est synchronisée (avec un retard d'environ 100 msec) avec les oscillations lentes⁶ des cellules pyramidales du cortex pariétal (Hahn et al., 2006). Au niveau du dialogue entre le néocortex et l'hippocampe, l'entraînement de l'activité de cellules d'une structure par l'activité des cellules d'une autre structure pourrait avoir des conséquences fonctionnelles importantes lors de la formation et du stockage des informations à long terme. Tout d'abord, le sens de l'entraînement de l'activité cellulaire (ordre d'activation des structures) serait un indicateur du transfert d'informations d'une structure vers une autre. La répétition de ces différents patterns d'activité au cours de l'acquisition et de la consolidation des informations mnésiques pourrait aussi conduire au renforcement (ou à l'affaiblissement) de certaines connexions synaptiques et à la création progressive de réseaux neuronaux cortico-corticaux spécifiques dont les activités réverbérantes et coordonnées seraient responsables, à terme, de la formation et du stockage de représentations mnésiques durables au niveau cortical (Hoffman et McNaughton, 2002).

Ainsi, de nombreux résultats expérimentaux ont révélé l'existence et l'importance fonctionnelle d'un dialogue hippocampo-cortical dans la formation et le stockage des mémoires à long terme. Si, sur le plan neuroanatomique, l'identité des structures différenciellement impliquées au cours du processus de

⁶ Caractéristiques de l'état de repos et de certaines phases de sommeil (Steriade et al., 2001)

consolidation systémique commence à se préciser, sur le plan moléculaire, les substrats permettant le maintien des informations pendant plusieurs mois restent encore à déterminer. Les voies de signalisation impliquées dans le processus de consolidation cellulaire que nous avons abordées dans l'introduction générale ont des cinétiques très différentes de celles rencontrées au cours du processus de consolidation systémique. En effet, si les événements moléculaires liés à la consolidation rapide, que ce soit au niveau cortical ou hippocampique, se déroulent en quelques heures après l'acquisition initiale des informations (pour revue, Dudai, 2004 ; Izquierdo et al., 2006), le processus de consolidation systémique peut durer quelques semaines (Kim et Fanselow, 1992 ; Frankland et al., 2004 ; Maviel et al., 2004), voir des mois ou des années chez l'homme (Squire et al., 1989 ; Haist et al., 2001). Il existe donc une incompatibilité des cinétiques entre les deux processus. De plus, toutes les molécules de la machinerie synaptique sont remplacées progressivement via un « *turn-over* » des protéines et des récepteurs (Shimizu et al., 2000). Ceci pose la question de savoir comment les modifications de l'efficacité synaptique peuvent se maintenir dans un cerveau en perpétuel renouvellement (Wittenberg et Tsien, 2002). Une des hypothèses les plus pertinentes fait appel aux mécanismes permettant de réguler le trafic et donc le nombre de récepteurs AMPA au niveau de la membrane synaptique (Malinow et Malenka, 2002). Un des mécanismes sous-jacents est subordonné à l'existence d'un phénomène de PLT, permettant l'insertion des récepteurs AMPA et des molécules associées au niveau de la densité post-synaptique, avec pour conséquence la croissance et/ou la maturation des synapses pour la formation de nouvelles mémoires (Lisman et Zhabotinsky, 2001). Un second mécanisme, perpétuellement actif, permettrait la stabilisation de ces changements dans le temps. Sur le plan moléculaire, les différences entre ces deux mécanismes seraient en rapport avec les propriétés respectives des sous-unités GluR1/4 et GluR2/3 des récepteurs AMPA et de leurs interactions avec différentes molécules permettant le trafic à la membrane (Barco et al., 2006). Les propriétés d'autophosphorylation et d'autoactivation de la CaMKII, en plus de sa capacité à se lier aux récepteurs NMDA, pourraient également permettre la création de nouveaux sites d'ancrage à la membrane pour les récepteurs AMPA et participer à la stabilisation des modifications structurelles synaptiques impliquées dans la formation de la mémoire à long terme (Lisman et Zhabotinsky, 2001).

Le dialogue hippocampo-cortical auquel nous faisons référence ici relève d'une interaction réelle entre ces deux structures, dans le sens où un transfert bidirectionnel d'informations nécessaire à la formation des mémoires à long terme a lieu. Mais ce dialogue hippocampo-cortical peut faire également référence à l'action d'une structure sur une autre dans le but de moduler le fonctionnement ou le traitement des informations mnésiques relevant de la seconde structure. Ce type d'interaction fait communément référence à un contrôle ascendant (« *bottom-up* ») ou descendant (« *top-down* »), selon que cette modulation dépende du stade précoce ou tardif du traitement de l'information. Une telle influence peut être excitatrice ou inhibitrice par nature, et bénéfique ou essentielle aux performances mnésiques (Simmons et Spiers, 2003). Cet aspect du dialogue hippocampo-cortical a été abordé lors de la discussion de l'expérience 6.

VI. DE NOUVEAUX SOUVENIRS DANS DE NOUVELLES SYNAPSES.

1. Synaptogénèse, hippocampe et mémoire spatiale

Le concept d'une modification du nombre ou de la structure des synapses comme substrat neuroanatomique de la mémoire est ancien. De tels changements impliqueraient la création de nouvelles connections synaptiques ou le remodelage de synapses préexistantes pour accroître l'efficacité du dialogue cellulaire (Ramon y Cajal, 1894). Et bien que des informations puissent être stockées dans le cerveau via des modifications de l'efficacité synaptique au niveau de synapses préexistantes, la formation de nouvelles synapses peut être considérée comme un substrat alternatif du stockage mnésique (Moser, 1999). Récemment, il a été démontré que l'induction d'une PLT tardive est associée, au niveau de l'hippocampe, au réarrangement de synapses excitatrices existantes ou à la formation de nouvelles synapses fonctionnelles et actives (Liao et al., 1995, 2001 ; Toni et al., 1999 ; Maletic-Savatic et al., 1999 ; Geinisman et al., 2000). Compte tenu de la relation qu'il existe entre les phénomènes de plasticité synaptique et les processus d'apprentissage et de mémorisation, une conséquence de l'implication fonctionnelle de l'hippocampe dans les processus mnésiques serait des modifications de la taille, de la forme et du nombre des synapses hippocampiques considérées comme cruciales pour ces phénomènes (pour revues, Bailey et Kandel, 1993 ; Andersen et Soleng, 1998 ; Geinisman, 2000 ; Shors, 2004). Ainsi, de nombreux résultats expérimentaux montrent que des réarrangements synaptiques (Rusakov et al., 1997) ou la formation de nouvelles synapses (pour revue, Andersen et Soleng, 1998) peuvent avoir lieu au niveau hippocampique lors de la réalisation d'apprentissages spatiaux. En exemple, la polysialylation de la NCAM (*neural cell adhesion molecule*), une protéine impliquée dans la formation de synapses, est observée au niveau hippocampique après un apprentissage spatial (O'Connell et al., 1997). Cette polysialylation est impliquée dans le phénomène de PLT et s'avère cruciale à l'intégrité fonctionnelle des capacités mnésiques (Becker et al., 1996). Dans le même sens, l'acquisition d'une épreuve de mémoire de référence spatiale dans la piscine de Morris induit une synaptogénèse ectopique au niveau du stratum oriens de la région CA3 de l'hippocampe dorsal chez le rat et ce au bout de 3 à 4 séances journalières d'acquisition (Ramirez-Amaya et al., 1999, 2001). Ces synapses⁷ nouvellement formées au niveau des fibres moussues perdurent dans le temps et leur nombre corrèle positivement avec les performances observées 7 ou 30 jours après la phase d'acquisition (Ramirez-Amaya et al., 2001). Ce phénomène est observé uniquement au niveau de l'hippocampe dorsal rostral dont la lésion perturbe, à l'inverse de l'hippocampe ventral, les apprentissages spatiaux (Bannerman et al., 1999). Il a également été démontré que la densité des fibres moussues rostrales diminue chez les sujets âgés présentant des déficits de mémoire spatiale (Rapp et al., 1999).

Cependant, dans les épreuves mnésiques utilisant la piscine de Morris, on n'observe pas de désengagement hippocampique au cours du temps, le recrutement fonctionnel de l'hippocampe étant

⁷ Elle peut également être une conséquence de l'induction d'une PLT (Adams et al., 1997).

nécessaire au rappel des informations quel que soit leur âge (Broadbent et al., 2006 ; Teixeira et al., 2006). La complexification de réseaux hippocampiques préexistants via le mécanisme de synaptogénèse pourrait être à l'origine du stockage en mémoire de représentations spatiales et de l'établissement d'une mémoire spatiale à long terme. De ce fait, on peut donc comprendre pourquoi ces synapses néo-formées sont toujours observables longtemps après la fin de l'acquisition. On peut alors se poser la question de la durée de survie de ces nouvelles synapses lors d'épreuves où l'hippocampe n'a qu'un rôle transitoire dans le processus de consolidation à long terme des informations. Dans notre étude, si l'hippocampe est activé lors du rappel des informations récentes, on n'observe pas de recrutement fonctionnel de cette structure lors du rappel des informations anciennes. Il serait alors intéressant dans un premier temps de déterminer si, au niveau des régions CA1 et CA3 de l'hippocampe, des processus de synaptogénèse axonique (GAP-43) ou dendritique (synaptophysine) ont lieu au cours de l'acquisition de la règle d'appariement retardé. Dans une deuxième phase, la persistance des synapses néo-formées lors des épreuves de rappel à long terme devrait être évaluée. Pourrait-on observer une disparition progressive, complète ou partielle, de ces mêmes synapses selon une cinétique comparable à celle du désengagement hippocampique au cours du processus de consolidation systémique ? Lors de la phase de réacquisition (jours 30 à 32) et la réactualisation de la représentation mnésique ancienne, est-ce qu'un processus de synaptogénèse pourrait être observé malgré la non-implication fonctionnelle de l'hippocampe au jour 33 ?

Il a été démontré, sur des tranches d'hippocampe, une réduction progressive de l'efficacité synaptique⁸ ainsi qu'une baisse significative du nombre de synapses après inductions répétées durant plusieurs heures d'une DLT par l'activation des récepteurs métabotropiques glutamatergiques (Zhou et al., 2004 ; Shinoda et al., 2005). Si l'on considère qu'une DLT puisse être induite au niveau du gyrus denté, des fibres moussues de la région CA3 et des synapses de la région CA1 (pour revues, Bortolotto et al., 1999 ; Roman et al., 1999), un tel mécanisme pourrait-il être observé *in vivo* et induire une diminution de l'efficacité synaptique et du nombre de synapses au niveau hippocampique au cours du temps ? En résumé, est-ce qu'au cours du dialogue hippocampo-cortical impliqué dans le processus de consolidation systémique (réactivations *on-line* et *off-line*), un tel mécanisme pourrait être responsable du désengagement progressif de l'hippocampe ?

2. Synaptogénèse et recrutement cortical à long terme

En tant que mécanisme cellulaire potentiel permettant le stockage à long terme des informations au sein de certains territoires néocorticaux, nous nous sommes également intéressés au processus de synaptogénèse⁹ via la détection de l'expression de la protéine GAP43¹⁰, notamment au niveau du CPF et

⁸ Un tel phénomène est également observé au niveau cortical chez le rat (Froc et al., 2000)

⁹ Pour une description des mécanismes moléculaires impliqués dans le processus de synaptogénèse, voir Garner et al., 2002.

¹⁰ La GAP-43 est une protéine pré-synaptique hautement exprimée au niveau des cônes de croissance et souvent utilisée comme marqueur des synapses nouvellement formées. Sa phosphorylation par la PKC consécutivement à l'induction d'une PLT est impliquée dans la régénération axonique et le développement de l'arborisation neuronale (pour revue, Benowitz et Routtenberg, 1997). Son expression varie considérablement au cours du développement et de la formation des réseaux neuronaux. A l'âge adulte, son expression décroît excepté dans certaines structures comme le néocortex et l'hippocampe (pour revue, Neve et al., 1987).

du CCA. Lors de l'expérience 4, nous avons observé l'existence d'un tel phénomène concomitant au recrutement fonctionnel de ces deux cortex lors du rappel à long terme des informations. A cet instant, le niveau d'expression de la GAP43 au sein du CCA est positivement corrélé au nombre de noyaux Zif268⁺. Ainsi, l'augmentation de l'expression régionale néocorticale de cette protéine observée au bout de 30 jours peut être attribuée, au moins en partie, au phénomène de synaptogénèse axonique via un accroissement de la complexité et de l'étendue des réseaux néocorticaux impliqués dans la formation et le stockage des informations spatiales en mémoire à long terme (Maviel et al., 2004).

L'apprentissage d'une aptitude motrice peut induire une synaptogénèse aux niveaux cortical et cérébelleux (Kleim et al., 1996). Une augmentation du nombre de synapses en fonction du délai de rétention a également été décrite au niveau du CCA suite à l'acquisition d'une épreuve de peur conditionnée au contexte (Frankland et al., 2004). Dans cette étude, on n'observe pas d'augmentation du niveau d'expression de la protéine GAP43 chez des souris mutantes α -CAMKII^{+/-}. Ces souris présentent également une PLT corticale altérée et des déficits cognitifs majeurs lors du rappel à long terme des informations contextuelles. Ce résultat est explicable compte tenu de l'implication fonctionnelle de la CAMKII dans les mécanismes de plasticité synaptique à l'origine des phénomènes de synaptogénèse et de remodelage synaptique (Menegon et al., 2002 ; Shi et al., 2006). Quelle est cependant l'origine de ces nouvelles synapses : sont-elles issues de neurones intrinsèques au CPF médian, d'autres structures corticales ou de structures sous-corticales ? Dans tous les cas, cette synaptogénèse serait impliquée dans la mise en relation directe ou indirecte de différents territoires néocorticaux ou la complexification des réseaux cortico-corticaux préexistants et pourraient être ainsi un des mécanismes neuronaux permettant, du moins en partie, le stockage des informations en mémoire à long terme (Maviel et al., 2004 ; Chklovskii et al., 2004). En revanche, on peut se poser la question du devenir de ces synapses à long terme voir même de leur persistance lors de la tentative de rappel des informations à très long terme (jour 90) au cours de laquelle on observe des performances mnésiques au niveau du hasard théorique (20%), caractérisant un oubli spontané.

Outre son implication dans la croissance axonique, la GAP-43 peut également faciliter la fonction synaptique en modulant directement la libération de neurotransmetteurs (pour revue, Iannazzo, 2001). La GAP-43¹¹ phosphorylée, en permettant une interaction avec certaines protéines impliquées dans les mécanismes d'exocytose, comme la SNAP-25, la syntaxine, la synaptobrevine ou la synaptotagmine, induit une augmentation de la libération de neurotransmetteurs (Hens et al., 1995 ; Haruta et al., 1997). De ce fait, il serait intéressant, au niveau des cibles corticales que nous avons identifiées, et notamment du CPF médian, de déterminer le niveau de phosphorylation de la GAP-43 comme index du niveau d'activation des synapses néoformées.

De nombreuses autres molécules, telle la synapsine, peuvent être associées à la formation de nouvelles synapses au niveau de l'arborisation dendritique (pour revue, Garner et al., 2002). Il serait

¹¹ Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à la détection de la forme non-phosphorylée dont le niveau d'expression immédiat n'est pas affecté par la réalisation d'une épreuve comportementale (Benowitz et Routtenberg, 1997). La détermination du niveau d'expression de la GAP-43 1 ou 30 jours après acquisition de la règle d'appariement retardé mais sans réalisation d'un essai de rétention (animaux au repos) devrait donner des résultats similaires.

intéressant de déterminer l'existence d'un tel mécanisme de synaptogénèse au niveau cortical et s'il est antérieur et/ou concomitant à la synaptogénèse axonique que nous avons observée. Des modifications de la morphologie synaptique sont également sous-tendues en grande partie par un remodelage des filaments d'actine qui est modulé par une famille de protéine sérine-thréonine kinase : les p21-activated kinase (PAK). La sur-expression au niveau cortical de ces kinases chez des souris mutantes engendre des déficits de rappel à long terme, mais aucun déficit à court-terme ou d'apprentissage dans une épreuve de mémoire spatiale (piscine de Morris) ou de conditionnement aversif au contexte (Hayashi et al., 2004). Sur le plan physiologique, cette mutation se traduit par une altération bidirectionnelle des phénomènes de plasticité synaptique (PLT accrue et DLT diminuée), une baisse significative du nombre d'épines dendritiques et une augmentation du nombre de synapses larges. Il existe ainsi différents mécanismes de remodelage synaptique contribuant à la consolidation des informations mnésiques. Il reste cependant à préciser si ceux-ci ont des significations fonctionnelles différentielles et s'ils sont mis en place dès l'apprentissage. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, une synaptogénèse hippocampique a été rapportée dans de nombreuses études au cours de l'acquisition d'épreuves mnésiques (pour revue, Shors, 2004). Compte-tenu du dialogue hippocampo-cortical nécessaire lors de l'encodage, du stockage et du rappel des informations spatiales (Rolls, 2000 ; Banquet et al., 2005), on peut se poser la question de l'existence d'un tel phénomène au cours de l'acquisition d'épreuves mnésiques au niveau des cortex impliqués dans le rappel des informations à court terme (tel le CCP) ou au niveau du cortex préfrontal médian, en préparation du rôle fonctionnel tardif joué par cet ensemble structurel dans le rappel des informations anciennes (Figure 4).

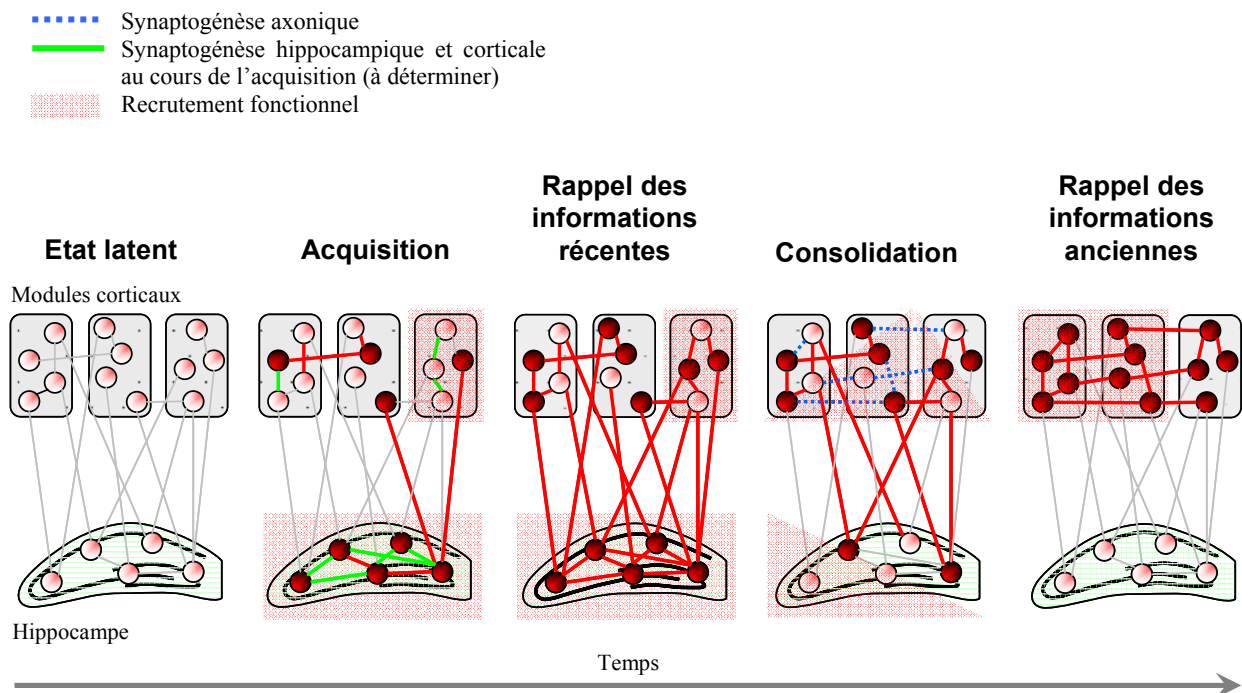


Figure 4 : Le modèle standard de la consolidation mnésique revisité.

3. Une implication de la neurogénèse dans le processus de consolidation mnésique ?

A l'instar des modifications de l'architecture neuronale et du processus de synaptogénèse, la découverte de la genèse de nouveaux neurones à l'âge adulte au niveau du gyrus denté associé au rôle fonctionnel important joué par l'hippocampe dans la mémoire a permis très tôt de considérer la neurogénèse comme un autre mécanisme susceptible de sous-tendre, du moins en partie, les processus d'apprentissage et de mémorisation (pour revue, Nottebohm, 1985). Bien que l'ensemble des données issues de la littérature puisse présenter des résultats contradictoires (pour revues, Gould et al., 1999a ; Leuner et al., 2006), des données expérimentales montrent que le blocage par des agents antimitotiques ou des irradiations de la neurogénèse peut, dans certaines conditions, perturber les processus mnésiques (pour revues, Wojtowicz, 2006 ; Leuner et al., 2006). Dans le même sens, certaines études font apparaître une corrélation positive entre le nombre et/ou le taux de survie des nouveaux neurones et l'apprentissage consécutive à l'application de différents facteurs¹² (pour revues, van Praag et al., 2000 ; Bizon et Gallagher, 2003 ; Taupin, 2005 ; Mirescu et Gould, 2006). En exemple, on observe, consécutivement à un apprentissage spatial en piscine de Morris, une augmentation du taux de survie de neurones nouvellement formés au niveau du GD et contactant de manière importante la région CA3 (Hastings et Gould, 1999 ; Ambrogini et al., 2000). Compte tenu de la synaptogénèse observée au niveau des fibres mossues de la région CA3 consécutivement à ce type d'apprentissage (Ramirez-Amaya et al., 2001), il pourrait exister une relation de cause à effet entre ces deux phénomènes ainsi qu'un lien fonctionnel avec la formation et le stockage de nouvelles informations. Au sein de ces réseaux hippocampiques DG-CA3, la formation de réseaux neuronaux sous-tendant les représentations mnésiques d'évènements distincts mais proches temporellement nécessiterait au moment de l'encodage l'incorporation fonctionnelle de nouveaux neurones issus d'une même population, permettant à terme une intégration des diverses informations au sein de réseaux neuronaux de la région CA3 en partie communs. En revanche, l'incorporation fonctionnelle de neurones néoformés appartenant à des populations distinctes serait impliquée dans la formation de réseaux neuronaux sous-tendant les représentations mnésiques d'évènements temporellement éloignés et conduirait à terme à la création de circuits neuronaux distincts. Dans les deux cas, le processus de neurogénèse apparaît comme un mécanisme intéressant d'étiquetage permettant de coder temporellement et de mettre en relation les informations encodées (Aimone et al., 2006).

Outre le débat qui demeure concernant le rôle fonctionnel de la neurogénèse au cours des processus de mémorisation, l'implication de ce phénomène lors de la consolidation systémique et du stockage des informations à long terme reste peu étudiée. Des données récentes suggèrent que les nouveaux neurones matures au niveau du gyrus denté sont préférentiellement incorporés dans les réseaux neuronaux sous-tendant la mémoire spatiale par rapport à des neurones matures plus anciens (Ramirez-Amaya et al., 2006 ; Kee et al., 2007). Il serait alors intéressant de déterminer la durée de survie de ces

¹² Parmi ces facteurs, on trouve le stress, le taux de glucocorticoïdes circulants, l'exposition à un environnement enrichi, l'exercice physique, l'injection de drogues et l'âge.

nouveaux neurones en relation avec les performances en rétention lors d'épreuves hippocampo-dépendantes ou hippocampo-indépendantes à long terme. Bien que l'existence d'une neurogénèse corticale à l'âge adulte demeure sujette à caution (Gould et al., 1999b), un tel processus pourrait-il être le substrat cellulaire du stockage à long terme des informations ?

Ce domaine de recherche fait à l'heure actuel l'objet d'un intense débat quant à la réelle implication fonctionnelle de la neurogénèse dans les processus mnésiques. Les nombreux facteurs modulant la neurogénèse pouvant également affecter l'architecture dendritique, la synaptogénèse et la plasticité synaptique qui sont des mécanismes impliqués dans les apprentissages hippocampo-dépendant, le rôle fonctionnel des neurones néo-formés demeurent peu évident. Des études futures devront notamment permettre de moduler spécifiquement le fonctionnement de ces nouveaux neurones afin de déterminer si et quand le processus de neurogénèse peut sous-tendre le stockage de nouvelles informations acquises.

VII. REORGANISATION LAMINAIRE DE L'ACTIVITE CORTICALE

Certains modèles connexionnistes suggèrent que le stockage des informations à long terme via le renforcement des connexions cortico-corticales peut être accompli sans recrutement neuronal supplémentaire par rapport à celui observé lors du rappel à court terme (Squire et Alvarez, 1995 ; McClelland et al., 1995). En accord avec cette proposition, nous n'observons pas, globalement, au niveau du cortex pariétal postérieur de recrutement fonctionnel lors du rappel des informations spatiales récentes ou anciennes. En revanche, l'étude de l'expression laminaire des protéines Fos et Zif268 au sein de cette structure révèle une activation prépondérante des couches profondes (couches V et VI) associée au rappel à court terme des informations alors qu'une activation des couches superficielles (couches II/III et IV) est détectée lors du rappel des informations anciennes. Cette réorganisation de l'activité neuronale au sein des différentes couches du cortex pariétal postérieur pourrait être le reflet d'un recrutement fonctionnel à long terme¹³ de cette structure au sein d'un réseau cortico-cortical. En effet, les couches superficielles sont à l'origine ou constituent la cible majeure des projections cortico-corticales (Miller, 1996). Il est possible que la réorganisation laminaire observée au niveau des différentes couches du cortex pariétal postérieur soit le reflet d'un dialogue accru avec d'autres aires corticales au cours du processus de consolidation. Une de ces aires pourrait être le cortex préfrontal avec lequel le cortex pariétal postérieur est interconnecté (Cavada et Goldman-Rakic, 1989 ; Thinus-Blanc et al., 1998) et qui est également recruté lors du rappel à long terme des informations. De plus, les densités de récepteurs NMDA les plus fortes au niveau cortical sont détectées au niveau des couches II/III (Monaghan et Cotman, 1985). Ainsi, l'activation de ces récepteurs, impliqués dans le phénomène de PLT, pourrait contribuer au renforcement des connexions synaptiques au sein des couches II/III et être à l'origine de la stabilisation et du stockage des informations spatiales à long terme au niveau cortical. Il est également possible que le phénomène de

¹³ Des données préliminaires, via l'inactivation transitoire de cortex pariétal postérieur lors des phases de test aux jours 1 et 30, tendent à confirmer une implication fonctionnelle spécifique de cette structure lors du rappel des informations spatiales à long terme.

réorganisation laminaire au niveau du cortex pariétal soit en partie lié à la formation de nouveaux contacts synaptiques au niveau des couches II/III/IV issues de structures corticales ou sous-corticales éloignées, compte tenu de la dépendance du processus de synaptogénèse vis-à-vis de l'activation des récepteurs NMDA et de la PLT (pour revue, Geinisman, 2000).

De nombreux résultats expérimentaux suggèrent une implication fonctionnelle du cortex pariétal postérieur de concert avec l'hippocampe dans l'acquisition et le rappel des informations spatiales (Kesner et al., 1989 ; Rosenbaum et al., 2004 ; Goodrich-Hunsaker et al., 2005 ; Rogers et Kesner, 2006 ; Nitz, 2006). Cependant, des doubles dissociations existent entre ces deux structures en fonction de la façon dont est traitée l'information spatiale et de la durée de l'implication fonctionnelle au cours du processus de consolidation (Kesner, 2000 ; Save et Poucet, 2000). Tout d'abord, si l'hippocampe apparaît impliqué dans le traitement allocentrique des informations spatiales, le cortex pariétal postérieur sous-tendrait l'utilisation d'une stratégie égocentrique (Save et Poucet, 2000). Plus précisément, la formation de la mémoire spatiale serait sous-tendue, dès la phase d'acquisition, par un dialogue hippocampo-pariétal¹⁴ au cours duquel le cortex pariétal postérieur permettrait l'élaboration via l'utilisation d'indices proximaux (égocentrique) d'une carte spatiale hippocampique permettant l'utilisation des informations spatiales de manière allocentrique. Dans notre étude, il est possible qu'à l'issue de l'acquisition une telle carte spatiale hippocampique ait été élaborée et soit fonctionnelle. Ainsi, l'effet perturbateur de l'inactivation hippocampique spécifiquement sur le rappel des informations spatiales récentes pourrait traduire l'altération d'une stratégie allocentrique utilisée par les sujets. D'autre part, les informations spatiales seraient traitées initialement par l'hippocampe et le cortex pariétal postérieur alors que le transfert en mémoire à long terme et le rappel des informations anciennes seraient sous-tendus par le cortex pariétal postérieur (Kesner, 2000). En effet, il a été démontré que l'activité des cellules pyramidales du cortex pariétal postérieur au cours du sommeil lent est identique à celle observée au niveau des cellules de lieux hippocampiques lors des épreuves comportementales qui précèdent les phases de sommeil¹⁵ (Qin et al., 1997). De plus, si l'inactivation transitoire de l'hippocampe perturbe uniquement le rappel 1 jour après l'acquisition d'une épreuve d'évitement passif, l'inactivation du cortex pariétal postérieur perturbe jusqu'à 60 jours après l'acquisition initiale (Izquierdo et al., 1997). Dans cette même expérience, l'inactivation transitoire des cortex entorhinaux perturbe le rappel des informations jusqu'à 31 jours après l'acquisition initiale. Compte tenu des déficits en mémoire spatiale observés consécutivement à la lésion des cortex entorhinaux (pour revue, Kesner, 2000), ceux-ci apparaissent comme des sites de stockage intermédiaires permettant un transfert des informations de l'hippocampe vers le cortex pariétal, à la fois lors de la réactivation des traces mnésiques au cours des états de repos et de sommeil (Dickson et al., 2000 ; Lorincz et Buzsaki, 2000) mais également lors de la formation et du stockage des informations à long terme (Witter et al., 2000 ; Squire et al., 2004)

¹⁴ Il serait intéressant de vérifier dans notre épreuve la coopération fonctionnelle entre l'hippocampe et le cortex pariétal postérieur via des inactivations transitoires, simples ou combinées de ces deux structures, lors de chaque session d'apprentissage.

¹⁵ En complément de la note précédente, il serait également intéressant de réaliser les inactivations transitoires au cours des différentes phases de sommeil pour affecter le processus de consolidation et déterminer s'il existe une dissociation fonctionnelle en terme de processus entre l'hippocampe et le cortex pariétal postérieur.

Ainsi, au cours des différentes phases du traitement de l'information, le recrutement fonctionnel du cortex pariétal postérieur semble toujours consécutif à celui de l'hippocampe. Le recrutement concomitant de cette structure corticale avec le cortex rétrosplénial lors du rappel au jour 30 pourrait être le reflet de la formation progressive dans ces régions de cartes spatiales extra-hippocampiques permettant le traitement ou l'utilisation d'informations spatiales à long terme (Frankland et Bontempi, 2005). Associé au désengagement progressif de l'hippocampe et du cortex cingulaire postérieur, la signification fonctionnelle de l'activation de ces cortex pourrait relever d'un changement de stratégie utilisée lors du rappel des informations récentes ou anciennes.

VIII. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'objectif principal de nos travaux, centré sur l'étude de l'évolution au cours du temps des substrats neuroanatomiques sous-tendant l'expression de différents types de mémoire, a été de déterminer, via l'utilisation combinée d'études d'imagerie cérébrale et de techniques d'inactivation réversible région-spécifique : (i) l'existence de réorganisations anatomo-fonctionnelles au cours du processus de consolidation systémique sous-tendant le rappel d'informations récentes ou anciennes, (ii) l'identité des structures et mécanismes neuronaux néocorticaux impliqués dans le dialogue hippocampo-cortical initial et dans le stockage des informations à long terme, (iii) la dynamique du dialogue hippocampo-cortical lors du rappel des informations anciennes en fonction de la réussite ou de l'échec des réponses émises et (iiii) l'existence éventuelle de réorganisations fonctionnelles spatio-temporelles au sein de réseaux neuronaux permettant le rappel d'informations spatiales stockées temporairement.

Pris dans leur ensemble, nos résultats montrent que le processus de consolidation systémique ne peut être considéré comme un phénomène passif lié au passage du temps seul mais apparaît comme un phénomène dynamique impliquant des réorganisations neuronales au sein de réseaux corticaux, hippocampiques, et plus largement sous-corticaux. L'ensemble de ces régions identifiées, notamment corticales, constituent des cibles privilégiées pour déterminer les mécanismes neurobiologiques et les voies de signalisation sous-jacents au processus de consolidation. Nos données suggèrent, par ailleurs, que certaines régions néocorticales ne constituent pas de simples sites de stockage de l'information mais qu'elles participent activement, comme pour le CPF, à la modulation du fonctionnement hippocampique et à la modification ou non des traces mnésiques déjà corticalisées en fonction des informations nouvellement acquises.

Une question demeure cependant concernant la durée de la consolidation systémique. S'agit-il d'un processus qui se termine à l'issue de la formation des réseaux cortico-corticaux capables d'assurer le stockage et le rappel des souvenirs indépendamment d'un recrutement hippocampique ? Alternativement, s'agit-il d'un processus sans fin formelle et qui permet que les informations stockées puissent être réactualisées et stabilisées à nouveau. Cette idée relève d'une question majeure relative à la nature même des déficits mnésiques observés lors du phénomène d'amnésie rétrograde. Dans cette situation, les modifications neuronales sous-tendant habituellement les représentations mnésiques

pourraient ne pas se développer ou être partiellement dégradées, correspondant ainsi à un déficit de stockage de l'information. D'un autre côté, si ces mécanismes neuronaux demeurent intacts, les cas d'amnésie observés pourraient correspondre à un déficit de rappel des traces mnésiques. Cette dernière hypothèse est supportée par de nombreux résultats expérimentaux montrant une récupération progressive de la mémoire après la survenue d'un traitement ou d'un épisode amnésiant (Russell et Nathan, 1946 ; Lewis et al., 1968 ; Squire et al., 1975). Si les souvenirs relatifs à une grande partie du passé semblent perdus après la survenue de l'amnésie, on observe au cours des semaines suivantes une récupération progressive, tout d'abord des informations les plus anciennes puis des plus récentes (pour revue, Miller et Matzel, 2006). Il s'agirait alors plus d'un problème d'accessibilité aux traces mnésiques, seuls les souvenirs relatifs aux quelques minutes ou heures précédant le traumatisme étant définitivement perdus. Il apparaît également que longtemps après la survenue d'une amnésie rétrograde, la présentation d'un indice de rappel issu du contexte originel d'apprentissage ou l'administration d'un traitement amnésiant puisse aider à la récupération des souvenirs (pour revues, Squire, 2006 ; Riccio et al., 2006).

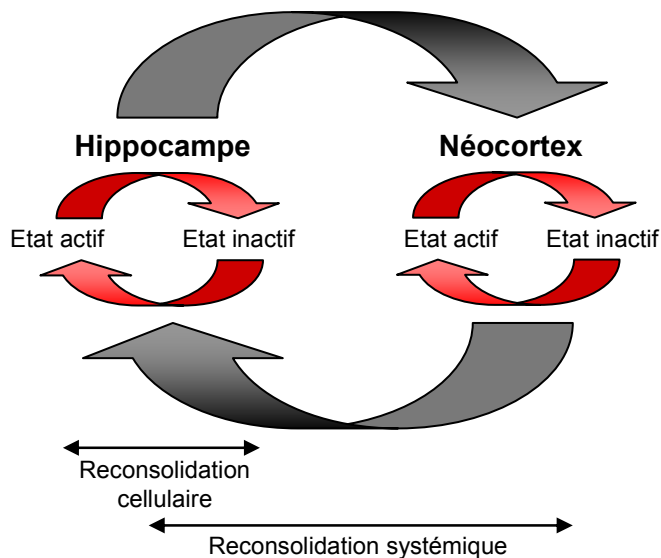


Figure 5 : Le modèle de la reconsolidation cellulaire et systémique : une nouvelle mémoire hippocampo-dépendante subit un processus de consolidation cellulaire. Avec le temps, cette mémoire devient hippocampo-indépendante, le cortex pouvant sous-tendre à lui seul la représentation mnésique. Dans un état inactif, cette mémoire corticale consolidée peut, après réactivation, revenir à un état actif où elle redevient dépendante de l'hippocampe (d'après Nader, 2003).

Des données récentes démontrant la labilité de certaines mémoires réactivées ont relancé le débat sur la stabilité des traces mnésiques une fois consolidées. Ainsi, une amnésie sévère peut être induite longtemps après une acquisition si un agent amnésiant, comme un inhibiteur de synthèse protéique, est administré peu de temps après la présentation d'un indice de rappel issu du contexte originel d'apprentissage. En revanche, cet agent amnésiant n'a aucun effet si la mémoire n'a pas été au préalable réactivée (Artinian et al., 2007 ; pour revues, Nader, 2003 ; Dudai et Eisenberg, 2004). Ainsi, dans le cadre de mémoires hippocampo-dépendantes, une information consolidée au niveau cortical peut redevenir dépendante de l'hippocampe et subir à

nouveau un processus de stabilisation à long terme correspondant au phénomène de reconsolidation¹⁶ (Figure 5). Les effets déstabilisants de cette réactivation ne durent au maximum que 5 heures, période de vulnérabilité pendant laquelle si un processus de reconsolidation n'est pas mis en place, la trace mnésique peut être dégradée irrémédiablement (pour revue, Stickgold et Walker, 2005). En revanche, si un processus de reconsolidation issu d'une réactivation mnésique se produit lors de la fenêtre temporelle

¹⁶ Du point de vue neurobiologique, les mécanismes moléculaires sous-tendant les processus de consolidation et de reconsolidation sont en majorité différents (même si certains sont comparables à ceux impliqués dans la PLT). De plus la cinétique de ceux-ci apparaît différente ainsi que les structures cérébrales impliquées dans chacun de ces processus (pour revues, Alberini, 2005 ; Alberini et al., 2006)

informations. A cet endroit, est-il possible de concevoir l'existence d'un seul système de mémoire dont les différentes composantes interconnectées (corticaux, hippocampiques, thalamiques...) peuvent ou non être recrutées ensemble en fonction des processus psychologiques mis en jeu (Gaffan, 2002) ? Certaines configurations neuronales et structurelles seraient alors sélectionnées en fonction de la durée de rétention des informations, de la « qualité » des souvenirs exprimés ainsi qu'en fonction de la réussite ou de l'échec de la phase de rappel. Dans tous les cas, la réponse à ces questions nécessitera la mise en place d'une approche intégrative réalisée à la fois sur plusieurs espèces et combinant de nouvelles approches comportementales, moléculaires, électrophysiologiques et d'imagerie cérébrale permettant d'appréhender le fonctionnement non plus d'un seul réseau (notamment hippocampique), mais de plusieurs réseaux neuronaux fonctionnant en synergie.

Références bibliographiques

- A -

- Abel, T., Nguyen, P. V., Barad, M., Deuel, T. A., Kandel, E. R., & Bourchouladze, R. (1997). Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. *Cell*, **88**, 615-26.
- Abraham, W. C., & Bear, M. F. (1996). Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci*, **19**, 126-30.
- Abraham, W. C., Mason, S. E., Demmer, J., Williams, J. M., Richardson, C. L., Tate, W. P., Lawlor, P. A., & Dragunow, M. (1993). Correlations between immediate early gene induction and the persistence of long-term potentiation. *Neuroscience*, **56**, 717-27.
- Adams, B., Lee, M., Fahnestock, M., & Racine, R. J. (1997). Long-term potentiation trains induce mossy fiber sprouting. *Brain Res*, **775**, 193-7.
- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci*, **22**, 425-44; discussion 444-89.
- Aggleton, J. P., Hunt, P. R., Nagle, S., & Neave, N. (1996). The effects of selective lesions within the anterior thalamic nuclei on spatial memory in the rat. *Behav Brain Res*, **81**, 189-98.
- Aggleton, J. P., Hunt, P. R., & Rawlins, J. N. (1986). The effects of hippocampal lesions upon spatial and non-spatial tests of working memory. *Behav Brain Res*, **19**, 133-46.
- Agranoff, B. W., Davis, R. E., & Brink, J. J. (1966). Chemical studies on memory fixation in goldfish. *Brain Res*, **1**, 303-9.
- Aigner, T. G., Walker, D. L., & Mishkin, M. (1991). Comparison of the effects of scopolamine administered before and after acquisition in a test of visual recognition memory in monkeys. *Behav Neural Biol*, **55**, 61-7.
- Aimone, J. B., Wiles, J., & Gage, F. H. (2006). Potential role for adult neurogenesis in the encoding of time in new memories. *Nat Neurosci*, **9**, 723-7.
- Alarcon, J. M., Malleret, G., Touzani, K., Vronskaya, S., Ishii, S., Kandel, E. R., & Barco, A. (2004). Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP^{+/-} mice: a model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration. *Neuron*, **42**, 947-59.
- Albert, M. S., Butters, N., & Brandt, J. (1981). Patterns of remote memory in amnesic and demented patients. *Arch Neurol*, **38**, 495-500.
- Alkondon, M., & Albuquerque, E. X. (1993). Diversity of nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal neurons. I. Pharmacological and functional evidence for distinct structural subtypes. *J Pharmacol Exp Ther*, **265**, 1455-73.
- Alonso, A., & Kohler, C. (1982). Evidence for separate projections of hippocampal pyramidal and non-pyramidal neurons to different parts of the septum in the rat brain. *Neurosci Lett*, **31**, 209-14.
- Alonso, J. R., Covenas, R., Lara, J., & Aijon, J. (1990). Distribution of parvalbumin immunoreactivity in the rat septal area. *Brain Res Bull*, **24**, 41-8.
- Alreja, M., Wu, M., Liu, W., Atkins, J. B., Leranth, C., & Shanabrough, M. (2000). Muscarinic tone sustains impulse flow in the septohippocampal GABA but not cholinergic pathway: implications for learning and memory. *J Neurosci*, **20**, 8103-10.
- Altavista, M. C., Rossi, P., Bentivoglio, A. R., Crociani, P., & Albanese, A. (1990). Aging is associated with a diffuse impairment of forebrain cholinergic neurons. *Brain Res*, **508**, 51-9.
- Alvarez, P., & Squire, L. R. (1994). Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **91**, 7041-5.

- Alvarez, P., Zola-Morgan, S., & Squire, L. R. (1995). Damage limited to the hippocampal region produces long-lasting memory impairment in monkeys. *J Neurosci*, **15**, 3796-807.
- Amaral, D. G., & Kurz, J. (1985). An analysis of the origins of the cholinergic and noncholinergic septal projections to the hippocampal formation of the rat. *J Comp Neurol*, **240**, 37-59.
- Amaral, D. G., & Witter, M. P. (1989). The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience*, **31**, 571-91.
- Ambrogio Lorenzini, C. G., Baldi, E., Bucherelli, C., Sacchetti, B., & Tassoni, G. (1999). Neural topography and chronology of memory consolidation: a review of functional inactivation findings. *Neurobiol Learn Mem*, **71**, 1-18.
- Ambrogini, P., Cuppini, R., Cuppini, C., Ciaroni, S., Cecchini, T., Ferri, P., Sartini, S., & Del Grande, P. (2000). Spatial learning affects immature granule cell survival in adult rat dentate gyrus. *Neurosci Lett*, **286**, 21-4.
- Anagnostaras, S. G., Maren, S., & Fanselow, M. S. (1999). Temporally graded retrograde amnesia of contextual fear after hippocampal damage in rats: within-subjects examination. *J Neurosci*, **19**, 1106-14.
- Anagnostaras, S. G., Murphy, G. G., Hamilton, S. E., Mitchell, S. L., Rahnama, N. P., Nathanson, N. M., & Silva, A. J. (2003). Selective cognitive dysfunction in acetylcholine M1 muscarinic receptor mutant mice. *Nat Neurosci*, **6**, 51-8.
- Andersen, P., & Soleng, A. F. (1998). Long-term potentiation and spatial training are both associated with the generation of new excitatory synapses. *Brain Res Brain Res Rev*, **26**, 353-9.
- Andersen, R. A., Asanuma, C., Essick, G., & Siegel, R. M. (1990). Corticocortical connections of anatomically and physiologically defined subdivisions within the inferior parietal lobule. *J Comp Neurol*, **296**, 65-113.
- Andrews, J. S., Jansen, J. H., Linders, S., & Princen, A. (1994). Effects of disrupting the cholinergic system on short-term spatial memory in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, **115**, 485-94.
- Araujo, D. M., Lapchak, P. A., Robitaille, Y., Gauthier, S., & Quirion, R. (1988). Differential alteration of various cholinergic markers in cortical and subcortical regions of human brain in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, **50**, 1914-23.
- Araya, R., Noguchi, T., Yuhki, M., Kitamura, N., Higuchi, M., Saïdo, T. C., Seki, K., Itohara, S., Kawano, M., Tanemura, K., Takashima, A., Yamada, K., Kondoh, Y., Kanno, I., Wess, J., & Yamada, M. (2006). Loss of M(5) muscarinic acetylcholine receptors leads to cerebrovascular and neuronal abnormalities and cognitive deficits in mice. *Neurobiol Dis*.
- Arnsten, A. F. (1997). Catecholamine regulation of the prefrontal cortex. *J Psychopharmacol*, **11**, 151-62.
- Artinian, J., De Jaeger, X., Fellini, L., de Saint Blanquat, P., & Roulet, P. (2007). Reactivation with a simple exposure to the experimental environment is sufficient to induce reconsolidation requiring protein synthesis in the hippocampal CA3 region in mice. *Hippocampus*, **17**, 181-91.
- Atkinson, R. C. S. R. M. (1968). Human Memory: A proposed system and its control processes. In K. W. Spence, & J. T. Spence (Eds.), *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory* (pp. 89-105). New York: Academic Press.
- Auld, D. S., Kornecook, T. J., Bastianetto, S., & Quirion, R. (2002). Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition, and treatment strategies. *Prog Neurobiol*, **68**, 209-45.
- Aura, J., & Riekkinen, P., Jr. (1999). Blockade of NMDA receptors located at the dorsomedial prefrontal cortex impairs spatial working memory in rats. *Neuroreport*, **10**, 243-8.

- B -

- Baddeley, A. (1986). Modularity, mass-action and memory. *Q J Exp Psychol A*, **38**, 527-33.
- Baddeley, A. (1996). The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **93**, 13468-72.
- Baddeley, A. (2003). Working memory and language: an overview. *J Commun Disord*, **36**, 189-208.
- Baddeley, A., & Warrington, E. K. (1970). Amnesia and the distinction between long- and short-term memory. *J Verb Learn Verb Behav*, **9**, 176-89.
- Baddeley, A. D. (1982). Implications of neuropsychological evidence for theories of normal memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, **298**, 59-72.
- Baddeley, A. D. (1993). Verbal and visual subsystems of working memory. *Curr Biol*, **3**, 563-5.
- Baddeley, A. H., G. (1974). Working memory. In G. Bower (Ed.), *Recent advances in learning and motivation* (pp. 47-90). New York: Academic Press.
- Bading, H., Ginty, D. D., & Greenberg, M. E. (1993). Regulation of gene expression in hippocampal neurons by distinct calcium signaling pathways. *Science*, **260**, 181-6.
- Bailey, C. H., & Chen, M. (1989). Structural plasticity at identified synapses during long-term memory in Aplysia. *J Neurobiol*, **20**, 356-72.
- Bailey, C. H., & Kandel, E. R. (1993). Structural changes accompanying memory storage. *Annu Rev Physiol*, **55**, 397-426.
- Bailey, K. R., & Mair, R. G. (2005). Lesions of specific and nonspecific thalamic nuclei affect prefrontal cortex-dependent aspects of spatial working memory. *Behav Neurosci*, **119**, 410-9.
- Baldo, J. V., & Shimamura, A. P. (2002). Frontal lobes and memory. In A. D. Baddeley, M. D. Kopelman, & B. A. Wilson (Eds.), *The Handbook of Memory Disorders* (pp. 363-379). N.Y.: John Wiley & Sons.
- Bannerman, D. M., Deacon, R. M., Offen, S., Friswell, J., Grubb, M., & Rawlins, J. N. (2002). Double dissociation of function within the hippocampus: spatial memory and hyponeophagia. *Behav Neurosci*, **116**, 884-901.
- Bannerman, D. M., Grubb, M., Deacon, R. M., Yee, B. K., Feldon, J., & Rawlins, J. N. (2003). Ventral hippocampal lesions affect anxiety but not spatial learning. *Behav Brain Res*, **139**, 197-213.
- Bannerman, D. M., Rawlins, J. N., McHugh, S. B., Deacon, R. M., Yee, B. K., Bast, T., Zhang, W. N., Pothuizen, H. H., & Feldon, J. (2004). Regional dissociations within the hippocampus--memory and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev*, **28**, 273-83.
- Bannerman, D. M., Yee, B. K., Good, M. A., Heupel, M. J., Iversen, S. D., & Rawlins, J. N. (1999). Double dissociation of function within the hippocampus: a comparison of dorsal, ventral, and complete hippocampal cytotoxic lesions. *Behav Neurosci*, **113**, 1170-88.
- Banquet, J. P., Gaussier, P., Quoy, M., Revel, A., & Burnod, Y. (2005). A hierarchy of associations in hippocampo-cortical systems: cognitive maps and navigation strategies. *Neural Comput*, **17**, 1339-84.
- Barbas, H., & Mesulam, M. M. (1985). Cortical afferent input to the principalis region of the rhesus monkey. *Neuroscience*, **15**, 619-37.
- Barbizet, J., Chappon, C., Fuchs, D., & Cany, E. (1970). [Evaluation of mnesic abilities in cranial injuries]. *Acta Psychiatr Belg*, **70**, 157-83.
- Barco, A., Alarcon, J. M., & Kandel, E. R. (2002). Expression of constitutively active CREB protein facilitates the late phase of long-term potentiation by enhancing synaptic capture. *Cell*, **108**, 689-703.

- Barco, A., Bailey, C. H., & Kandel, E. R. (2006). Common molecular mechanisms in explicit and implicit memory. *J Neurochem*, **97**, 1520-33.
- Barondes, S. H., & Cohen, H. D. (1966). Puromycin effect on successive phases of memory storage. *Science*, **151**, 594-5.
- Barr, W. B., Goldberg, E., Wasserstein, J., & Novelly, R. A. (1990). Retrograde amnesia following unilateral temporal lobectomy. *Neuropsychologia*, **28**, 243-55.
- Bartlett, F. (1932). *Remembering: A Study in Experimental and Social Psychology*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Bartus, R. T., Dean, R. L., 3rd, Beer, B., & Lippa, A. S. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, **217**, 408-14.
- Bast, T., Zhang, W. N., & Feldon, J. (2001). The ventral hippocampus and fear conditioning in rats. Different anterograde amnesias of fear after tetrodotoxin inactivation and infusion of the GABA(A) agonist muscimol. *Exp Brain Res*, **139**, 39-52.
- Bauer, R. H., & Fuster, J. M. (1976). Delayed-matching and delayed-response deficit from cooling dorsolateral prefrontal cortex in monkeys. *J Comp Physiol Psychol*, **90**, 293-302.
- Baxter, M. G., Bucci, D. J., Gorman, L. K., Wiley, R. G., & Gallagher, M. (1995). Selective immunotoxic lesions of basal forebrain cholinergic cells: effects on learning and memory in rats. *Behav Neurosci*, **109**, 714-22.
- Baxter, M. G., & Chiba, A. A. (1999). Cognitive functions of the basal forebrain. *Curr Opin Neurobiol*, **9**, 178-83.
- Baxter, M. G., Frick, K. M., Price, D. L., Breckler, S. J., Markowska, A. L., & Gorman, L. K. (1999). Presynaptic markers of cholinergic function in the rat brain: relationship with age and cognitive status. *Neuroscience*, **89**, 771-9.
- Bayley, P. J., Gold, J. J., Hopkins, R. O., & Squire, L. R. (2005). The neuroanatomy of remote memory. *Neuron*, **46**, 799-810.
- Bayley, P. J., Hopkins, R. O., & Squire, L. R. (2003). Successful recollection of remote autobiographical memories by amnesic patients with medial temporal lobe lesions. *Neuron*, **38**, 135-44.
- Bear, M. F., & Abraham, W. C. (1996). Long-term depression in hippocampus. *Annu Rev Neurosci*, **19**, 437-62.
- Beatty, W. W., & Bierley, R. A. (1985). Scopolamine degrades spatial working memory but spares spatial reference memory: dissimilarity of anticholinergic effect and restriction of distal visual cues. *Pharmacol Biochem Behav*, **23**, 1-6.
- Beatty, W. W., Salmon, D. P., Butters, N., Heindel, W. C., & Granholm, E. L. (1988). Retrograde amnesia in patients with Alzheimer's disease or Huntington's disease. *Neurobiol Aging*, **9**, 181-6.
- Beatty, W. W., & Shavalia, D. A. (1980). Spatial memory in rats: time course of working memory and effect of anesthetics. *Behav Neural Biol*, **28**, 454-62.
- Becker, C. G., Artola, A., Gerardy-Schahn, R., Becker, T., Welzl, H., & Schachner, M. (1996). The polysialic acid modification of the neural cell adhesion molecule is involved in spatial learning and hippocampal long-term potentiation. *J Neurosci Res*, **45**, 143-52.
- Beckmann, A. M., & Wilce, P. A. (1997). Egr transcription factors in the nervous system. *Neurochem Int*, **31**, 477-510; discussion 517-6.
- Belluardo, N., Mudo, G., Dell'Albani, P., Jiang, X. H., & Condorelli, D. F. (1995). NMDA receptor-dependent and -independent immediate early gene expression induced by focal mechanical brain injury. *Neurochem Int*, **26**, 443-53.

- Benington, J. H., & Frank, M. G. (2003). Cellular and molecular connections between sleep and synaptic plasticity. *Prog Neurobiol*, **69**, 71-101.
- Bennett, M. R. (2000). The concept of long term potentiation of transmission at synapses. *Prog Neurobiol*, **60**, 109-37.
- Benowitz, L. I., & Routtenberg, A. (1997). GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. *Trends Neurosci*, **20**, 84-91.
- Benzer, S. (1967). Behavioral mutants of *Drosophila* isolated by countercurrent distribution. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **58**, 1112-1119.
- Berger-Sweeney, J., Heckers, S., Mesulam, M. M., Wiley, R. G., Lappi, D. A., & Sharma, M. (1994). Differential effects on spatial navigation of immunotoxin-induced cholinergic lesions of the medial septal area and nucleus basalis magnocellularis. *J Neurosci*, **14**, 4507-19.
- Bergson, H. L. (1910). *Matter and Memory*. London: Allen.
- Berkeley, J. L., Gomeza, J., Wess, J., Hamilton, S. E., Nathanson, N. M., & Levey, A. I. (2001). M1 muscarinic acetylcholine receptors activate extracellular signal-regulated kinase in CA1 pyramidal neurons in mouse hippocampal slices. *Mol Cell Neurosci*, **18**, 512-24.
- Berkowitz, L. A., Riabowol, K. T., & Gilman, M. Z. (1989). Multiple sequence elements of a single functional class are required for cyclic AMP responsiveness of the mouse c-fos promoter. *Mol Cell Biol*, **9**, 4272-81.
- 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. *Eur J Neurosci*, **12**, 3803-12.
- Beyreuther, K., Bush, A. I., Dyrks, T., Hilbich, C., König, G., Monning, U., Multhaup, G., Prior, R., Rumble, B., Schubert, W., & et al. (1991). Mechanisms of amyloid deposition in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*, **640**, 129-39.
- Bhat, R. V., & Baraban, J. M. (1992). High basal expression of zif268 in cortex is dependent on intact noradrenergic system. *Eur J Pharmacol*, **227**, 447-8.
- Bianchin, M., Walz, R., Ruschel, A. C., Zanatta, M. S., Da Silva, R. C., Bueno e Silva, M., Paczko, N., Medina, J. H., & Izquierdo, I. (1993). Memory expression is blocked by the infusion of CNQX into the hippocampus and/or the amygdala up to 20 days after training. *Behav Neural Biol*, **59**, 83-6.
- Bigl, V., Arendt, T., Fischer, S., Werner, M., & Arendt, A. (1987). The cholinergic system in aging. *Gerontology*, **33**, 172-80.
- Bisler, S., Schleicher, A., Gass, P., Stehle, J. H., Zilles, K., & Staiger, J. F. (2002). Expression of c-Fos, ICER, Krox-24 and JunB in the whisker-to-barrel pathway of rats: time course of induction upon whisker stimulation by tactile exploration of an enriched environment. *J Chem Neuroanat*, **23**, 187-98.
- Bito, H., Deisseroth, K., & Tsien, R. W. (1996). CREB phosphorylation and dephosphorylation: a Ca(2+)- and stimulus duration-dependent switch for hippocampal gene expression. *Cell*, **87**, 1203-14.
- Bizon, J. L., & Gallagher, M. (2003). Production of new cells in the rat dentate gyrus over the lifespan: relation to cognitive decline. *Eur J Neurosci*, **18**, 215-9.
- Blendy, J. A., Schmid, W., Kiessling, M., Schutz, G., & Gass, P. (1995). Effects of kainic acid induced seizures on immediate early gene expression in mice with a targeted mutation of the CREB gene. *Brain Res*, **681**, 8-14.
- Bliss, T. V., & Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, **361**, 31-9.
- 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. *J Physiol*, **232**, 331-56.

- Bloodgood, B. L., & Sabatini, B. L. (2005). Neuronal activity regulates diffusion across the neck of dendritic spines. *Science*, **310**, 866-9.
- Blum, S., Hebert, A. E., & Dash, P. K. (2006). A role for the prefrontal cortex in recall of recent and remote memories. *Neuroreport*, **17**, 341-4.
- Boehnke, S. E., & Rasmusson, D. D. (2001). Time course and effective spread of lidocaine and tetrodotoxin delivered via microdialysis: an electrophysiological study in cerebral cortex. *J Neurosci Methods*, **105**, 133-41.
- Bolhuis, J. J., Bijlsma, S., & Ansmink, P. (1986). Exponential decay of spatial memory of rats in a radial maze. *Behav Neural Biol*, **46**, 115-22.
- Bolhuis, J. J., Stewart, C. A., & Forrest, E. M. (1994). Retrograde amnesia and memory reactivation in rats with ibotenate lesions to the hippocampus or subiculum. *Q J Exp Psychol B*, **47**, 129-50.
- Bonner, T. I. (1989). New subtypes of muscarinic acetylcholine receptors. *Trends Pharmacol Sci*, **Suppl**, 11-5.
- Bontempi, B., Laurent-Demir, C., Destrade, C., & Jaffard, R. (1999). Time-dependent reorganization of brain circuitry underlying long-term memory storage. *Nature*, **400**, 671-5.
- Bortolotto, Z. A., Fitzjohn, S. M., & Collingridge, G. L. (1999). Roles of metabotropic glutamate receptors in LTP and LTD in the hippocampus. *Curr Opin Neurobiol*, **9**, 299-304.
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev*, **108**, 624-52.
- Botvinick, M. M., Cohen, J. D., & Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends Cogn Sci*, **8**, 539-46.
- Bowen, D. M., Smith, C. B., White, P., & Davison, A. N. (1976). Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain*, **99**, 459-96.
- 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**, 570-7.
- Bradshaw, K. D., Emptage, N. J., & Bliss, T. V. (2003). A role for dendritic protein synthesis in hippocampal late LTP. *Eur J Neurosci*, **18**, 3150-2.
- Brady, J. V. (1951). The effect of electro-convulsive shock on a conditioned emotional response: the permanence of the effect.
- Broadbent, D. E. (1958). *Perception and communication*. New York: Pergamon Press.
- Broadbent, N. J., Squire, L. R., & Clark, R. E. (2006). Reversible hippocampal lesions disrupt water maze performance during both recent and remote memory tests. *Learn Mem*, **13**, 187-91.
- Broca, P. (1861). Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphémie (perte de la parole). *Bulletin de la Société Anatomique*, **6**, 330-57.
- Brown, J. (1958). Some Tests of the Decay Theory of Immediate Memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, **10**, 12-21.
- Brown, V. J., & Bowman, E. M. (2002). Rodent models of prefrontal cortical function. *Trends Neurosci*, **25**, 340-3.
- Bruner, J. S. (1969). Modalities of memory. In G. A. Talland, & N. C. Waugh (Eds.), *The pathology of memory* (pp. 253-259). New York: Academic Press.
- Buckley, N. J., Bonner, T. I., & Brann, M. R. (1988). Localization of a family of muscarinic receptor mRNAs in rat brain. *J Neurosci*, **8**, 4646-52.

- Buckner, R. L., Koutstaal, W., Schacter, D. L., Wagner, A. D., & Rosen, B. R. (1998). Functional-anatomic study of episodic retrieval using fMRI. I. Retrieval effort versus retrieval success. *Neuroimage*, **7**, 151-62.
- Bunge, S. A., Burrows, B., & Wagner, A. D. (2004). Prefrontal and hippocampal contributions to visual associative recognition: interactions between cognitive control and episodic retrieval. *Brain Cogn*, **56**, 141-52.
- Buresova, O., Krekule, I., Zahalka, A., & Bures, J. (1985). On-demand platform improves accuracy of the Morris water maze procedure. *J Neurosci Methods*, **15**, 63-72.
- Burette, F., Jay, T. M., & Laroche, S. (1997). Reversal of LTP in the hippocampal afferent fiber system to the prefrontal cortex in vivo with low-frequency patterns of stimulation that do not produce LTD. *J Neurophysiol*, **78**, 1155-60.
- Burette, F., Jay, T. M., & Laroche, S. (2000). Synaptic depression of the hippocampal to prefrontal cortex pathway during a spatial working memory task. *Curr. Psychol. Lett.*, **1**, 9-23.
- Burgess, N., Maguire, E. A., & O'Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*, **35**, 625-41.
- Burk, J. A., Herzog, C. D., Porter, M. C., & Sarter, M. (2002). Interactions between aging and cortical cholinergic deafferentation on attention. *Neurobiol Aging*, **23**, 467-77.
- Burk, J. A., & Mair, R. G. (1998). Thalamic amnesia reconsidered: excitotoxic lesions of the intralaminar nuclei, but not the mediodorsal nucleus, disrupt place delayed matching-to-sample performance in rats (*Rattus norvegicus*). *Behav Neurosci*, **112**, 54-67.
- Burk, J. A., & Mair, R. G. (2001). Effects of dorsal and ventral striatal lesions on delayed matching trained with retractable levers. *Behav Brain Res*, **122**, 67-78.
- Burnham, W. H. (1903). Retroactive amnesia: Illustrative cases and a tentative explanation. *Am. J. Psychol.*, **14**, 382-96.
- Bushnell, P. J. (1998). Behavioral approaches to the assessment of attention in animals. *Psychopharmacology (Berl)*, **138**, 231-59.
- Butcher, L. L., Talbot, K., & Bilezikjian, L. (1975). Acetylcholinesterase neurons in dopamine-containing regions of the brain. *J Neural Transm*, **37**, 127-53.
- Buzsaki, G. (1989). Two-stage model of memory trace formation: a role for "noisy" brain states. *Neuroscience*, **31**, 551-70.
- Buzsaki, G. (2002). Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron*, **33**, 325-40.
- Buzsaki, G., Horvath, Z., Urioste, R., Hetke, J., & Wise, K. (1992). High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science*, **256**, 1025-7.
- Bymaster, F. P., Heath, I., Hendrix, J. C., & Shannon, H. E. (1993). Comparative behavioral and neurochemical activities of cholinergic antagonists in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, **267**, 16-24.
- Byrne, J. H., & Kandel, E. R. (1996). Presynaptic facilitation revisited: state and time dependence. *J Neurosci*, **16**, 425-35.

- C -

- Cabeza, R., Dolcos, F., Graham, R., & Nyberg, L. (2002). Similarities and differences in the neural correlates of episodic memory retrieval and working memory. *Neuroimage*, **16**, 317-30.
- Cahill, J. F., & Baxter, M. G. (2001). Cholinergic and noncholinergic septal neurons modulate strategy selection in spatial learning. *Eur J Neurosci*, **14**, 1856-64.

- Cahill, L. (1996). Neurobiology of memory for emotional events: converging evidence from infra-human and human studies. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, **61**, 259-64.
- Campeau, S., Hayward, M. D., Hope, B. T., Rosen, J. B., Nestler, E. J., & Davis, M. (1991). Induction of the c-fos proto-oncogene in rat amygdala during unconditioned and conditioned fear. *Brain Res*, **565**, 349-52.
- Campeau, S., & Watson, S. J. (1997). Neuroendocrine and behavioral responses and brain pattern of c-fos induction associated with audiogenic stress. *J Neuroendocrinol*, **9**, 577-88.
- Cao, X. M., Koski, R. A., Gashler, A., McKiernan, M., Morris, C. F., Gaffney, R., Hay, R. V., & Sukhatme, V. P. (1990). Identification and characterization of the Egr-1 gene product, a DNA-binding zinc finger protein induced by differentiation and growth signals. *Mol Cell Biol*, **10**, 1931-9.
- Carew, T., Castellucci, V. F., & Kandel, E. R. (1979). Sensitization in Aplysia: restoration of transmission in synapses inactivated by long-term habituation. *Science*, **205**, 417-9.
- Carew, T. J., & Sahley, C. L. (1986). Invertebrate learning and memory: from behavior to molecules. *Annu Rev Neurosci*, **9**, 435-87.
- Carlsen, J., Zaborszky, L., & Heimer, L. (1985). Cholinergic projections from the basal forebrain to the basolateral amygdaloid complex: a combined retrograde fluorescent and immunohistochemical study. *J Comp Neurol*, **234**, 155-67.
- Carmichael, S. T., & Price, J. L. (1995). Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol*, **363**, 615-641.
- Carr, D. B., & Sesack, S. R. (1996). Hippocampal afferents to the rat prefrontal cortex: synaptic targets and relation to dopamine terminals. *J Comp Neurol*, **369**, 1-15.
- Cassel, J. C., & Jeltsch, H. (1995). Serotonergic modulation of cholinergic function in the central nervous system: cognitive implications. *Neuroscience*, **69**, 1-41.
- Castaneda-Castellanos, D. R., Nikonorov, I., Kallen, R. G., & Recio-Pinto, E. (2002). Lidocaine stabilizes the open state of CNS voltage-dependent sodium channels. *Brain Res Mol Brain Res*, **99**, 102-13.
- Castellucci, V., Pinsker, H., Kupfermann, I., & Kandel, E. R. (1970). Neuronal mechanisms of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in Aplysia. *Science*, **167**, 1745-8.
- Castellucci, V. F., Carew, T. J., & Kandel, E. R. (1978). Cellular analysis of long-term habituation of the gill-withdrawal reflex of Aplysia californica. *Science*, **202**, 1306-8.
- Castellucci, V. F., Frost, W. N., Goelet, P., Montarolo, P. G., Schacher, S., Morgan, J. A., Blumenfeld, H., & Kandel, E. R. (1986). Cell and molecular analysis of long-term sensitization in Aplysia. *J Physiol (Paris)*, **81**, 349-57.
- Caulfield, M. P., & Birdsall, N. J. (1998). International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev*, **50**, 279-90.
- Cavada, C., & Goldman-Rakic, P. S. (1989). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J Comp Neurol*, **287**, 422-45.
- Cavallaro, S., Schreurs, B. G., Zhao, W., D'Agata, V., & Alkon, D. L. (2001). Gene expression profiles during long-term memory consolidation. *Eur J Neurosci*, **13**, 1809-15.
- Cermak, L. S. (1984). The episodic/semantic distinction in amnesia in humans. In L. R. S. N. Butters (Ed.), *The Neuropsychology of memory* (pp. 55-62). New York, NY: Guilford Press.
- Chafee, M. V., & Goldman-Rakic, P. S. (1998). Matching patterns of activity in primate prefrontal area 8a and parietal area 7ip neurons during a spatial working memory task. *J Neurophysiol*, **79**, 2919-40.

- Chang, Q., & Gold, P. E. (2003). Intra-hippocampal lidocaine injections impair acquisition of a place task and facilitate acquisition of a response task in rats. *Behav Brain Res*, **144**, 19-24.
- Changeux, J. P., Bertrand, D., Corringer, P. J., Dehaene, S., Edelman, S., Lena, C., Le Novère, N., Marubio, L., Picciotto, M., & Zoli, M. (1998). Brain nicotinic receptors: structure and regulation, role in learning and reinforcement. *Brain Res Brain Res Rev*, **26**, 198-216.
- Changeux, J. P., & Edelman, S. J. (1998). Allosteric receptors after 30 years. *Neuron*, **21**, 959-80.
- Chapman, C. A., Yeomans, J. S., Blaha, C. D., & Blackburn, J. R. (1997). Increased striatal dopamine efflux follows scopolamine administered systemically or to the tegmental pedunculo-pontine nucleus. *Neuroscience*, **76**, 177-86.
- Chappell, J., McMahan, R., Chiba, A., & Gallagher, M. (1998). A re-examination of the role of basal forebrain cholinergic neurons in spatial working memory. *Neuropharmacology*, **37**, 481-7.
- Chaudhuri, A. (1997). Neural activity mapping with inducible transcription factors. *Neuroreport*, **8**, v-ix.
- Chaudhuri, A., Zangenehpour, S., Rahbar-Dehgan, F., & Ye, F. (2000). Molecular maps of neural activity and quiescence. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, **60**, 403-10.
- Cheal, M. L. (1981). Scopolamine disrupts maintenance of attention rather than memory processes. *Behav Neural Biol*, **33**, 163-87.
- Chklovskii, D. B., Mel, B. W., & Svoboda, K. (2004). Cortical rewiring and information storage. *Nature*, **431**, 782-8.
- Cho, Y. H., Beracochea, D., & Jaffard, R. (1993). Extended temporal gradient for the retrograde and anterograde amnesia produced by ibotenate entorhinal cortex lesions in mice. *J Neurosci*, **13**, 1759-66.
- Cho, Y. H., & Jaffard, R. (1995). Spatial location learning in mice with ibotenate lesions of entorhinal cortex or subiculum. *Neurobiol Learn Mem*, **64**, 285-90.
- Cho, Y. H., & Kesner, R. P. (1996). Involvement of entorhinal cortex or parietal cortex in long-term spatial discrimination memory in rats: retrograde amnesia. *Behav Neurosci*, **110**, 436-42.
- Chorover, S. (1976). An experimental critique of the "consolidation studies" and an alternative "model-systems" approach to the biophysiology of memory. In M. L. R. E. L. Bennett (Ed.), *Neural mechanisms of learning and memory* (pp. 561-82). Cambridge, MA: MIT Press.
- Chrobak, J. J., & Buzsáki, G. (1994). Selective activation of deep layer (V-VI) retrohippocampal cortical neurons during hippocampal sharp waves in the behaving rat. *J Neurosci*, **14**, 6160-70.
- Cipolotti, L., Shallice, T., Chan, D., Fox, N., Scahill, R., Harrison, G., Stevens, J., & Rudge, P. (2001). Long-term retrograde amnesia...the crucial role of the hippocampus. *Neuropsychologia*, **39**, 151-72.
- Clark, L., Cools, R., & Robbins, T. W. (2004). The neuropsychology of ventral prefrontal cortex: decision-making and reversal learning. *Brain Cogn*, **55**, 41-53.
- Clark, R. E., Broadbent, N. J., & Squire, L. R. (2005a). Hippocampus and remote spatial memory in rats. *Hippocampus*, **15**, 260-72.
- Clark, R. E., Broadbent, N. J., & Squire, L. R. (2005b). Impaired remote spatial memory after hippocampal lesions despite extensive training beginning early in life. *Hippocampus*, **15**, 340-6.
- Clark, R. E., Broadbent, N. J., Zola, S. M., & Squire, L. R. (2002). Anterograde amnesia and temporally graded retrograde amnesia for a nonspatial memory task after lesions of hippocampus and subiculum. *J Neurosci*, **22**, 4663-9.
- Clarke, P. B., & Reuben, M. (1996). Release of [3H]-noradrenaline from rat hippocampal synaptosomes by nicotine: mediation by different nicotinic receptor subtypes from striatal [3H]-dopamine release. *Br J Pharmacol*, **117**, 595-606.

- Clayton, N. S., Bussey, T. J., & Dickinson, A. (2003). Can animals recall the past and plan for the future? *Nat Rev Neurosci*, **4**, 685-91.
- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, **210**, 207-10.
- Cohen, S. M. (1972). Electrical stimulation of cortical caudate pairs during delayed successive visual discrimination in monkeys. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, **32**, 211-33.
- Colby, C. L., & Goldberg, M. E. (1999). Space and attention in parietal cortex. *Annu Rev Neurosci*, **22**, 319-49.
- Cole, A. J., Saffen, D. W., Baraban, J. M., & Worley, P. F. (1989). Rapid increase of an immediate early gene messenger RNA in hippocampal neurons by synaptic NMDA receptor activation. *Nature*, **340**, 474-6.
- Collerton, D. (1986). Cholinergic function and intellectual decline in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, **19**, 1-28.
- Collingridge, G. L., Isaac, J. T., & Wang, Y. T. (2004). Receptor trafficking and synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci*, **5**, 952-62.
- Conroy, W. G., & Berg, D. K. (1995). Neurons can maintain multiple classes of nicotinic acetylcholine receptors distinguished by different subunit compositions. *J Biol Chem*, **270**, 4424-31.
- Consolo, S., Wang, J. X., Fusi, R., Vinci, R., Forloni, G., & Ladinsky, H. (1984). In vitro and in vivo evidence for the existence of presynaptic muscarinic cholinergic receptors in the rat hippocampus. *Brain Res*, **309**, 147-51.
- Constantinidis, C., & Wang, X. J. (2004). A neural circuit basis for spatial working memory. *Neuroscientist*, **10**, 553-65.
- Cooper, E., Couturier, S., & Ballivet, M. (1991). Pentameric structure and subunit stoichiometry of a neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Nature*, **350**, 235-8.
- Corkin, S. (2002). What's new with the amnesic patient H.M.? *Nat Rev Neurosci*, **3**, 153-60.
- Countryman, R. A., Kaban, N. L., & Colombo, P. J. (2005b). Hippocampal c-fos is necessary for long-term memory of a socially transmitted food preference. *Neurobiol Learn Mem*, **84**, 175-83.
- Countryman, R. A., Orłowski, J. D., Brightwell, J. J., Oskowitz, A. Z., & Colombo, P. J. (2005a). CREB phosphorylation and c-Fos expression in the hippocampus of rats during acquisition and recall of a socially transmitted food preference. *Hippocampus*, **15**, 56-67.
- Cowan, W. M., Gottlieb, D. I., Hendrickson, A. E., Price, J. L., & Woolsey, T. A. (1972). The autoradiographic demonstration of axonal connections in the central nervous system. *Brain Res*, **37**, 21-51.
- Coyle, J. T., Bird, S. J., Evans, R. H., Gulley, R. L., Nadler, J. V., Nicklas, W. J., & Olney, J. W. (1981). Excitatory amino acid neurotoxins: selectivity, specificity, and mechanisms of action. Based on an NRP one-day conference held June 30, 1980. *Neurosci Res Program Bull*, **19**, 1-427.
- Coyle, J. T., Price, D. L., & DeLong, M. R. (1983). Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science*, **219**, 1184-90.
- Cozzolino, R., Guaraldi, D., Giuliani, A., Ghirardi, O., Ramacci, M. T., & Angelucci, L. (1994). Effects of concomitant nicotinic and muscarinic blockade on spatial memory disturbance in rats are purely additive: evidence from the Morris water task. *Physiol Behav*, **56**, 111-4.
- Crowne, D. P., & Pathria, M. N. (1982). Some attentional effects of unilateral frontal lesions in the rat. *Behav Brain Res*, **6**, 25-39.
- Curro Dossi, R., Pare, D., & Steriade, M. (1991). Short-lasting nicotinic and long-lasting muscarinic depolarizing responses of thalamocortical neurons to stimulation of mesopontine cholinergic nuclei. *J Neurophysiol*, **65**, 393-406.
- Curtis, C. E. (2006). Prefrontal and parietal contributions to spatial working memory. *Neuroscience*, **139**, 173-80.

- D -

- Dalley, J. W., Cardinal, R. N., & Robbins, T. W. (2004). Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neurosci Biobehav Rev*, **28**, 771-84.
- Damasio, A. R., Eslinger, P. J., Damasio, H., Van Hoesen, G. W., & Cornell, S. (1985). Multimodal amnesic syndrome following bilateral temporal and basal forebrain damage. *Arch Neurol*, **42**, 252-9.
- D'Amato, M. R. (1973). Delayed matching and short-term memory in monkeys. In G. H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation*. N.Y.: Academic Press.
- Dani, J. A. (2001). Overview of nicotinic receptors and their roles in the central nervous system. *Biol Psychiatry*, **49**, 166-74.
- Davachi, L., & Goldman-Rakic, P. S. (2001). Primate rhinal cortex participates in both visual recognition and working memory tasks: functional mapping with 2-DG. *J Neurophysiol*, **85**, 2590-601.
- Davies, P., & Maloney, A. J. (1976). Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*, **2**, 1403.
- Davis, H. P., & Squire, L. R. (1984). Protein synthesis and memory: a review. *Psychol Bull*, **96**, 518-59.
- Davis, S., Bozon, B., & Laroche, S. (2003). How necessary is the activation of the immediate early gene zif268 in synaptic plasticity and learning? *Behav Brain Res*, **142**, 17-30.
- Davis, S., & Laroche, S. (2006). Mitogen-activated protein kinase/extracellular regulated kinase signalling and memory stabilization: a review. *Genes Brain Behav*, **5 Suppl 2**, 61-72.
- Davis, S., Vanhoutte, P., Pages, C., Caboche, J., & Laroche, S. (2000). The MAPK/ERK cascade targets both Elk-1 and cAMP response element-binding protein to control long-term potentiation-dependent gene expression in the dentate gyrus in vivo. *J Neurosci*, **20**, 4563-72.
- de Biran, M. (1804). *The influence of habit on the faculty of thinking*: Williams & Wilkins.
- de Bruin, J. P., Moita, M. P., de Brabander, H. M., & Joosten, R. N. (2001). Place and response learning of rats in a Morris water maze: differential effects of fimbria fornix and medial prefrontal cortex lesions. *Neurobiol Learn Mem*, **75**, 164-78.
- De Lacalle, S., Cooper, J. D., Svendsen, C. N., Dunnett, S. B., & Sofroniew, M. V. (1996). Reduced retrograde labelling with fluorescent tracer accompanies neuronal atrophy of basal forebrain cholinergic neurons in aged rats. *Neuroscience*, **75**, 19-27.
- De Leonibus, E., Verheij, M. M., Mele, A., & Cools, A. (2006). Distinct kinds of novelty processing differentially increase extracellular dopamine in different brain regions. *Eur J Neurosci*, **23**, 1332-40.
- Dean, H. L., & Platt, M. L. (2006). Allocentric spatial referencing of neuronal activity in macaque posterior cingulate cortex. *J Neurosci*, **26**, 1117-27.
- Decker, M. W. (1987). The effects of aging on hippocampal and cortical projections of the forebrain cholinergic system. *Brain Res*, **434**, 423-38.
- Decker, M. W., & Majchrzak, M. J. (1992). Effects of systemic and intracerebroventricular administration of mecamylamine, a nicotinic cholinergic antagonist, on spatial memory in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, **107**, 530-4.
- Decker, M. W., & McGaugh, J. L. (1991). The role of interactions between the cholinergic system and other neuromodulatory systems in learning and memory. *Synapse*, **7**, 151-68.

- Degenetais, E., Thierry, A. M., Glowinski, J., & Gioanni, Y. (2003). Synaptic influence of hippocampus on pyramidal cells of the rat prefrontal cortex: an in vivo intracellular recording study. *Cereb Cortex*, **13**, 782-92.
- Dekker, A. J., Connor, D. J., & Thal, L. J. (1991). The role of cholinergic projections from the nucleus basalis in memory. *Neurosci Biobehav Rev*, **15**, 299-317.
- Dekker, L. V., De Graan, P. N., Spierenburg, H., De Wit, M., Versteeg, D. H., & Gispen, W. H. (1990). Evidence for a relationship between B-50 (GAP-43) and [3H]noradrenaline release in rat brain synaptosomes. *Eur J Pharmacol*, **188**, 113-22.
- DeKosky, S. T., Harbaugh, R. E., Schmitt, F. A., Bakay, R. A., Chui, H. C., Knopman, D. S., Reeder, T. M., Shetter, A. G., Senter, H. J., & Markesbery, W. R. (1992). Cortical biopsy in Alzheimer's disease: diagnostic accuracy and neurochemical, neuropathological, and cognitive correlations. Intraventricular Bethanecol Study Group. *Ann Neurol*, **32**, 625-32.
- Delacour, J. (1987). *Apprentissage et mémoire*. Paris: Masson.
- Delatour, B., & Gisquet-Verrier, P. (1999). Lesions of the prelimbic-infralimbic cortices in rats do not disrupt response selection processes but induce delay-dependent deficits: evidence for a role in working memory? *Behav Neurosci*, **113**, 941-55.
- Dember, W. N., & Fowler, H. (1958). Spontaneous alternation behavior. *Psychol Bull*, **55**, 412-28.
- Demmer, J., Dragunow, M., Lawlor, P. A., Mason, S. E., Leah, J. D., Abraham, W. C., & Tate, W. P. (1993). Differential expression of immediate early genes after hippocampal long-term potentiation in awake rats. *Brain Res Mol Brain Res*, **17**, 279-86.
- Dere, E., Huston, J. P., & De Souza Silva, M. A. (2005). Integrated memory for objects, places, and temporal order: evidence for episodic-like memory in mice. *Neurobiol Learn Mem*, **84**, 214-21.
- D'Esposito, M., Detre, J. A., Alsop, D. C., Shin, R. K., Atlas, S., & Grossman, M. (1995). The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, **378**, 279-81.
- D'Esposito, M., Postle, B. R., & Rypma, B. (2000). Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Exp Brain Res*, **133**, 3-11.
- Deutsch, J. A. (1971). The cholinergic synapse and the site of memory. *Science*, **174**, 788-94.
- Diamond, D. M., Park, C. R., Campbell, A. M., & Woodson, J. C. (2005). Competitive interactions between endogenous LTD and LTP in the hippocampus underlie the storage of emotional memories and stress-induced amnesia. *Hippocampus*, **15**, 1006-25.
- Dias, R., & Aggleton, J. P. (2000). Effects of selective excitotoxic prefrontal lesions on acquisition of nonmatching- and matching-to-place in the T-maze in the rat: differential involvement of the prelimbic-infralimbic and anterior cingulate cortices in providing behavioural flexibility. *Eur J Neurosci*, **12**, 4457-66.
- Divac, I. (1967). Behavioral effects of selective ablation of the caudate nucleus. *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, **63**, 184-90.
- Dix, S. L., & Aggleton, J. P. (1999). Extending the spontaneous preference test of recognition: evidence of object-location and object-context recognition. *Behav Brain Res*, **99**, 191-200.
- Dolorfo, C. L., & Amaral, D. G. (1998). Entorhinal cortex of the rat: topographic organization of the cells of origin of the perforant path projection to the dentate gyrus. *J Comp Neurol*, **398**, 25-48.
- Dornan, W. A., McCampbell, A. R., Tinkler, G. P., Hickman, L. J., Bannon, A. W., Decker, M. W., & Gunther, K. L. (1996). Comparison of site-specific injections into the basal forebrain on water maze and radial arm maze performance in the male rat after immunolesioning with 192 IgG saporin. *Behav Brain Res*, **82**, 93-101.

- Dougherty, K. D., & Milner, T. A. (1999). Cholinergic septal afferent terminals preferentially contact neuropeptide Y-containing interneurons compared to parvalbumin-containing interneurons in the rat dentate gyrus. *J Neurosci*, **19**, 10140-52.
- Drachman, D. A., & Leavitt, J. (1974). Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging? *Arch Neurol*, **30**, 113-21.
- Drachman, D. A., & Sahakian, B. J. (1980). Memory and cognitive function in the elderly. A preliminary trial of physostigmine. *Arch Neurol*, **37**, 674-5.
- Dragunow, M. (1996). A role for immediate-early transcription factors in learning and memory. *Behav Genet*, **26**, 293-9.
- Dragunow, M., Abraham, W. C., Goulding, M., Mason, S. E., Robertson, H. A., & Faull, R. L. (1989). Long-term potentiation and the induction of c-fos mRNA and proteins in the dentate gyrus of unanesthetized rats. *Neurosci Lett*, **101**, 274-80.
- Dragunow, M., & Faull, R. (1989). The use of c-fos as a metabolic marker in neuronal pathway tracing. *J Neurosci Methods*, **29**, 261-5.
- Dragunow, M., & Hughes, P. (1993). Differential expression of immediate-early proteins in non-nerve cells after focal brain injury. *Int J Dev Neurosci*, **11**, 249-55.
- Dragunow, M., & Robertson, H. A. (1987). Generalized seizures induce c-fos protein(s) in mammalian neurons. *Neurosci Lett*, **82**, 157-61.
- Dragunow, M., & Robertson, H. A. (1988). Brain injury induces c-fos protein(s) in nerve and glial-like cells in adult mammalian brain. *Brain Res*, **455**, 295-9.
- Dragunow, M., Tse, C., Glass, M., & Lawlor, P. (1994). c-fos antisense reduces expression of Krox 24 in rat caudate and neocortex. *Cell Mol Neurobiol*, **14**, 395-405.
- Dudai, Y. (1996). Consolidation: fragility on the road to the engram. *Neuron*, **17**, 367-70.
- Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol*, **55**, 51-86.
- Dudai, Y., & Eisenberg, M. (2004). Rites of passage of the engram: reconsolidation and the lingering consolidation hypothesis. *Neuron*, **44**, 93-100.
- Dudai, Y., & Morris, R. G. (2000). *To consolidate or not to consolidate: what are the questions?* Oxford: Oxford University Press.
- Dudchenko, P. A. (2001). How do animals actually solve the T maze? *Behav Neurosci*, **115**, 850-60.
- Dudchenko, P. A. (2004). An overview of the tasks used to test working memory in rodents. *Neurosci Biobehav Rev*, **28**, 699-709.
- Duncan, C. P. (1949). The retroactive effect of electroshock on learning. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **42**, 32-44.
- Dunne, M. P., & Hartley, L. R. (1986). Scopolamine and the control of attention in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, **89**, 94-7.
- Dunnett, S. B., Evenden, J. L., & Iversen, S. D. (1988). Delay-dependent short-term memory deficits in aged rats. *Psychopharmacology (Berl)*, **96**, 174-80.
- Dunnett, S. B., & Martel, F. L. (1990). Proactive interference effects on short-term memory in rats: I. Basic parameters and drug effects. *Behav Neurosci*, **104**, 655-65.
- Dunnett, S. B., Martel, F. L., & Iversen, S. D. (1990). Proactive interference effects on short-term memory in rats: II. Effects in young and aged rats. *Behav Neurosci*, **104**, 666-70.

- Dunnett, S. B., Rogers, D. C., & Jones, G. H. (1989). Effects of Nucleus Basalis Magnocellularis Lesions in Rats on Delayed Matching and Non-Matching to Position Tasks. *Eur J Neurosci*, **1**, 395-406.
- Dunnett, S. B., Whishaw, I. Q., Jones, G. H., & Bunch, S. T. (1987). Behavioural, biochemical and histochemical effects of different neurotoxic amino acids injected into nucleus basalis magnocellularis of rats. *Neuroscience*, **20**, 653-69.
- Durkin, T. P. (1994). Spatial working memory over long retention intervals: dependence on sustained cholinergic activation in the septohippocampal or nucleus basalis magnocellularis-cortical pathways? *Neuroscience*, **62**, 681-93.
- Durkin, T. P., Beaufort, C., Leblond, L., & Maviel, T. (2000a). A 5-arm maze enables parallel measures of sustained visuo-spatial attention and spatial working memory in mice. *Behav Brain Res*, **116**, 39-53.
- Durkin, T. P., Cazala, P., & Garcia, R. (2000b). Transsynaptic mechanism controlling cholinergic neuronal activation in the septohippocampal and nbm cortical pathways: differential roles in memory and attentional processes? In R. Numan (Ed.), *The behavioral neuroscience of the septal region* (pp. 146-174). New York: Springer-Verlag.
- Durkin, T. P., Messier, C., de Boer, P., & Westerink, B. H. (1992). Raised glucose levels enhance scopolamine-induced acetylcholine overflow from the hippocampus: an in vivo microdialysis study in the rat. *Behav Brain Res*, **49**, 181-8.

- E -

- Edeline, J. M., Hars, B., Hennevin, E., & Cotillon, N. (2002). Muscimol diffusion after intracerebral microinjections: a reevaluation based on electrophysiological and autoradiographic quantifications. *Neurobiol Learn Mem*, **78**, 100-24.
- Eichenbaum, H. (1997). Declarative memory: insights from cognitive neurobiology. *Annu Rev Psychol*, **48**, 547-72.
- Eichenbaum, H. (2004). Hippocampus: cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron*, **44**, 109-20.
- Eichenbaum, H., & Cohen, N. J. (2001). *From Conditioning to Conscious Recollection: Memory Systems of the Brain*. New York: Oxford University Press.
- Eldridge, L. L., Knowlton, B. J., Furmanski, C. S., Bookheimer, S. Y., & Engel, S. A. (2000). Remembering episodes: a selective role for the hippocampus during retrieval. *Nat Neurosci*, **3**, 1149-52.
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (1997). Central cholinergic systems and cognition. *Annu Rev Psychol*, **48**, 649-84.

- F -

- Fibiger, H. C. (1982). The organization and some projections of cholinergic neurons of the mammalian forebrain. *Brain Res*, **257**, 327-88.
- Fink, C. C., & Meyer, T. (2002). Molecular mechanisms of CaMKII activation in neuronal plasticity. *Curr Opin Neurobiol*, **12**, 293-9.
- Fisahn, A., Yamada, M., Duttaroy, A., Gan, J. W., Deng, C. X., McBain, C. J., & Wess, J. (2002). Muscarinic induction of hippocampal gamma oscillations requires coupling of the M1 receptor to two mixed cation currents. *Neuron*, **33**, 615-24.
- Fischer, W., Chen, K. S., Gage, F. H., & Bjorklund, A. (1992). Progressive decline in spatial learning and integrity of forebrain cholinergic neurons in rats during aging. *Neurobiol Aging*, **13**, 9-23.

- Fischer, W., Gage, F. H., & Bjorklund, A. (1989). Degenerative Changes in Forebrain Cholinergic Nuclei Correlate with Cognitive Impairments in Aged Rats. *Eur J Neurosci*, **1**, 34-45.
- Fleischmann, A., Hvalby, O., Jensen, V., Strekalova, T., Zacher, C., Layer, L. E., Kvello, A., Reschke, M., Spanagel, R., Sprengel, R., Wagner, E. F., & Gass, P. (2003). Impaired long-term memory and NR2A-type NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in mice lacking c-Fos in the CNS. *J Neurosci*, **23**, 9116-22.
- Fletcher, P. C., & Henson, R. N. (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*, **124**, 849-81.
- Flexner, J. B., Flexner, L. B., & Stellar, E. (1963). Memory in mice as affected by intracerebral puromycin. *Science*, **141**, 57-9.
- Flicker, C., Dean, R. L., Watkins, D. L., Fisher, S. K., & Bartus, R. T. (1983). Behavioral and neurochemical effects following neurotoxic lesions of a major cholinergic input to the cerebral cortex in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, **18**, 973-81.
- Flood, J. F., & Cherkin, A. (1986). Scopolamine effects on memory retention in mice: a model of dementia? *Behav Neural Biol*, **45**, 169-84.
- Flores, C. M., Rogers, S. W., Pabreza, L. A., Wolfe, B. B., & Kellar, K. J. (1992). A subtype of nicotinic cholinergic receptor in rat brain is composed of alpha 4 and beta 2 subunits and is up-regulated by chronic nicotine treatment. *Mol Pharmacol*, **41**, 31-7.
- Floresco, S. B., Braaksma, D. N., & Phillips, A. G. (1999a). Thalamic-cortical-striatal circuitry subserves working memory during delayed responding on a radial arm maze. *J Neurosci*, **19**, 11061-71.
- Floresco, S. B., Braaksma, D. N., & Phillips, A. G. (1999b). Involvement of the ventral pallidum in working memory tasks with or without a delay. *Ann N Y Acad Sci*, **877**, 711-6.
- Florian, C., & Roulet, P. (2004). Hippocampal CA3-region is crucial for acquisition and memory consolidation in Morris water maze task in mice. *Behav Brain Res*, **154**, 365-74.
- Flynn, D. D., Ferrari-DiLeo, G., Mash, D. C., & Levey, A. I. (1995). Differential regulation of molecular subtypes of muscarinic receptors in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, **64**, 1888-91.
- Fodor, J. (1983). *The Modularity of Mind*. Cambridge: MIT Press.
- Fordyce, D. E., Bhat, R. V., Baraban, J. M., & Wehner, J. M. (1994). Genetic and activity-dependent regulation of zif268 expression: association with spatial learning. *Hippocampus*, **4**, 559-68.
- Forloni, G., Grzanna, R., Blakely, R. D., & Coyle, J. T. (1987). Co-localization of N-acetyl-aspartyl-glutamate in central cholinergic, noradrenergic, and serotonergic neurons. *Synapse*, **1**, 455-60.
- Fortin, C., & Rousseau, R. (1989). *Psychologie Cognitive: Une approche du traitement de l'information*. Quebec: Presses de l'université du Québec.
- Fortin, N. J., Agster, K. L., & Eichenbaum, H. B. (2002). Critical role of the hippocampus in memory for sequences of events. *Nat Neurosci*, **5**, 458-62.
- Francis, P. T., Palmer, A. M., Snape, M., & Wilcock, G. K. (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **66**, 137-47.
- Frankland, P. W., & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci*, **6**, 119-30.
- Frankland, P. W., & Bontempi, B. (2006). Fast track to the medial prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **103**, 509-10.
- Frankland, P. W., Bontempi, B., Talton, L. E., Kaczmarek, L., & Silva, A. J. (2004). The involvement of the anterior cingulate cortex in remote contextual fear memory. *Science*, **304**, 881-3.

- Frankland, P. W., Ding, H. K., Takahashi, E., Suzuki, A., Kida, S., & Silva, A. J. (2006). Stability of recent and remote contextual fear memory. *Learn Mem*, **13**, 451-7.
- Franklin, K. B. J., & Paxinos, G. (1997). *The mouse brain in stereotaxic coordinates*. San Diego, C.A.: Academic Press.
- Freo, U., Pizzolato, G., Dam, M., Ori, C., & Battistin, L. (2002). A short review of cognitive and functional neuroimaging studies of cholinergic drugs: implications for therapeutic potentials. *J Neural Transm*, **109**, 857-70.
- Freund, T. F. (1989). GABAergic septohippocampal neurons contain parvalbumin. *Brain Res*, **478**, 375-81.
- Freund, T. F., & Antal, M. (1988). GABA-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. *Nature*, **336**, 170-3.
- Freund, T. F., & Gulyas, A. I. (1991). GABAergic interneurons containing calbindin D28K or somatostatin are major targets of GABAergic basal forebrain afferents in the rat neocortex. *J Comp Neurol*, **314**, 187-99.
- Frey, U., Krug, M., Reymann, K. G., & Matthies, H. (1988). Anisomycin, an inhibitor of protein synthesis, blocks late phases of LTP phenomena in the hippocampal CA1 region in vitro. *Brain Res*, **452**, 57-65.
- Frey, U., & Morris, R. G. (1998). Synaptic tagging: implications for late maintenance of hippocampal long-term potentiation. *Trends Neurosci*, **21**, 181-8.
- Friedman, H. R., & Goldman-Rakic, P. S. (1988). Activation of the hippocampus and dentate gyrus by working-memory: a 2-deoxyglucose study of behaving rhesus monkeys. *J Neurosci*, **8**, 4693-706.
- Friedman, H. R., & Goldman-Rakic, P. S. (1994). Coactivation of prefrontal cortex and inferior parietal cortex in working memory tasks revealed by 2DG functional mapping in the rhesus monkey. *J Neurosci*, **14**, 2775-88.
- Froc, D. J., Chapman, C. A., Trepel, C., & Racine, R. J. (2000). Long-term depression and depotentiation in the sensorimotor cortex of the freely moving rat. *J Neurosci*, **20**, 438-45.
- Frotscher, M. (1989). Central cholinergic synapses: the septohippocampal system as a model. *Exs*, **57**, 33-41.
- Funahashi, S. (2006). Prefrontal cortex and working memory processes. *Neuroscience*, **139**, 251-61.
- Funahashi, S., & Takeda, K. (2002). Information processes in the primate prefrontal cortex in relation to working memory processes. *Rev Neurosci*, **13**, 313-45.
- Fuster, J. M. (1997). *The Prefrontal Cortex*. Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Fuster, J. M. (2001). The prefrontal cortex--an update: time is of the essence. *Neuron*, **30**, 319-33.

- G -

- Gabbott, P., Headlam, A., & Busby, S. (2002). Morphological evidence that CA1 hippocampal afferents monosynaptically innervate PV-containing neurons and NADPH-diaphorase reactive cells in the medial prefrontal cortex (Areas 25/32) of the rat. *Brain Res*, **946**, 314-22.
- Gabbott, P. L., Warner, T. A., Jays, P. R., Salway, P., & Busby, S. J. (2005). Prefrontal cortex in the rat: projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers. *J Comp Neurol*, **492**, 145-77.
- Gabrieli, J. D., Corkin, S., Mickel, S. F., & Growdon, J. H. (1993). Intact acquisition and long-term retention of mirror-tracing skill in Alzheimer's disease and in global amnesia. *Behav Neurosci*, **107**, 899-910.
- Gaffan, D. (2002). Against memory systems. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, **357**, 1111-21.

- Gage, F. H., Dunnett, S. B., & Bjorklund, A. (1989). Age-related impairments in spatial memory are independent of those in sensorimotor skills. *Neurobiol Aging*, **10**, 347-52.
- Gais, S., & Born, J. (2006). Declarative memory consolidation: Mechanisms acting during human sleep. *Learn Mem*, **11**, 679-85.
- Gais, S., Plihal, W., Wagner, U., & Born, J. (2000). Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nat Neurosci*, **3**, 1335-9.
- Galani, R., Lehmann, O., Bolmont, T., Aloy, E., Bertrand, F., Lazarus, C., Jeltsch, H., & Cassel, J. C. (2002). Selective immunolesions of CH4 cholinergic neurons do not disrupt spatial memory in rats. *Physiol Behav*, **76**, 75-90.
- Galati, G., Lobel, E., Vallar, G., Berthoz, A., Pizzamiglio, L., & Le Bihan, D. (2000). The neural basis of egocentric and allocentric coding of space in humans: a functional magnetic resonance study. *Exp Brain Res*, **133**, 156-64.
- Galef, B. G., Jr., Wigmore, S. W., & Kennett, D. J. (1983). A failure to find socially mediated taste aversion learning in Norway rats (*R. norvegicus*). *J Comp Psychol*, **97**, 358-63.
- Garcia, R., Vouimba, R. M., Baudry, M., & Thompson, R. F. (1999). The amygdala modulates prefrontal cortex activity relative to conditioned fear. *Nature*, **402**, 294-6.
- Garner, C. C., Zhai, R. G., Gundelfinger, E. D., & Ziv, N. E. (2002). Molecular mechanisms of CNS synaptogenesis. *Trends Neurosci*, **25**, 243-51.
- Gass, P., Herdegen, T., Bravo, R., & Kiessling, M. (1993). Spatiotemporal induction of immediate early genes in the rat brain after limbic seizures: effects of NMDA receptor antagonist MK-801. *Eur J Neurosci*, **5**, 933-43.
- Gaykema, R. P., Gaal, G., Traber, J., Hersh, L. B., & Luiten, P. G. (1991b). The basal forebrain cholinergic system: efferent and afferent connectivity and long-term effects of lesions. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, **366**, 14-26.
- Gaykema, R. P., Luiten, P. G., Nyakas, C., & Traber, J. (1990). Cortical projection patterns of the medial septum-diagonal band complex. *J Comp Neurol*, **293**, 103-24.
- Gaykema, R. P., van der Kuil, J., Hersh, L. B., & Luiten, P. G. (1991c). Patterns of direct projections from the hippocampus to the medial septum-diagonal band complex: anterograde tracing with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin combined with immunohistochemistry of choline acetyltransferase. *Neuroscience*, **43**, 349-60.
- Gaykema, R. P., van Weeghel, R., Hersh, L. B., & Luiten, P. G. (1991a). Prefrontal cortical projections to the cholinergic neurons in the basal forebrain. *J Comp Neurol*, **303**, 563-83.
- Geinisman, Y. (2000). Structural synaptic modifications associated with hippocampal LTP and behavioral learning. *Cereb Cortex*, **10**, 952-62.
- Geinisman, Y., Disterhoft, J. F., Gundersen, H. J., McEchron, M. D., Persina, I. S., Power, J. M., van der Zee, E. A., & West, M. J. (2000). Remodeling of hippocampal synapses after hippocampus-dependent associative learning. *J Comp Neurol*, **417**, 49-59.
- Genoux, D., Haditsch, U., Knobloch, M., Michalon, A., Storm, D., & Mansuy, I. M. (2002). Protein phosphatase 1 is a molecular constraint on learning and memory. *Nature*, **418**, 970-5.
- Gerard, R. W. (1955). Biological roots of psychiatry. *Science*, **122**, 225-30.
- Gerzanich, V., Anand, R., & Lindstrom, J. (1994). Homomers of alpha 8 and alpha 7 subunits of nicotinic receptors exhibit similar channel but contrasting binding site properties. *Mol Pharmacol*, **45**, 212-20.
- Geula, C. (1998). Abnormalities of neural circuitry in Alzheimer's disease: hippocampus and cortical cholinergic innervation. *Neurology*, **51**, S18-29; discussion S65-7.

- Ghosh, A., Ginty, D. D., Bading, H., & Greenberg, M. E. (1994). Calcium regulation of gene expression in neuronal cells. *J Neurobiol*, **25**, 294-303.
- Gilbert, P. E., & Kesner, R. P. (2006). The role of the dorsal CA3 hippocampal subregion in spatial working memory and pattern separation. *Behav Brain Res*, **169**, 142-9.
- Giovannini, M. G., Bartolini, L., Kopf, S. R., & Pepeu, G. (1998). Acetylcholine release from the frontal cortex during exploratory activity. *Brain Res*, **784**, 218-27.
- Gisquet-Verrier, P., & Alexinsky, T. (1990). Facilitative effect of pretest exposure to the CS: Analysis and implications for the memory trace. *Animal Learn Behav*, **18**, 323-331.
- Gisquet-Verrier, P., Botreau, F., Venero, C., & Sandi, C. (2004). Exposure to retrieval cues improves retention performance and induces changes in ACTH and corticosterone release. *Psychoneuroendocrinology*, **29**, 529-56.
- Gisquet-Verrier, P., & Delatour, B. (2006). The role of the rat prelimbic/infralimbic cortex in working memory: not involved in the short-term maintenance but in monitoring and processing functions. *Neuroscience*, **141**, 585-96.
- Gius, D., Cao, X. M., Rauscher, F. J., 3rd, Cohen, D. R., Curran, T., & Sukhatme, V. P. (1990). Transcriptional activation and repression by Fos are independent functions: the C terminus represses immediate-early gene expression via CArG elements. *Mol Cell Biol*, **10**, 4243-55.
- Glabus, M. F., Horwitz, B., Holt, J. L., Kohn, P. D., Gerton, B. K., Callicott, J. H., Meyer-Lindenberg, A., & Berman, K. F. (2003). Interindividual differences in functional interactions among prefrontal, parietal and parahippocampal regions during working memory. *Cereb Cortex*, **13**, 1352-61.
- Glanzer, M., & Cunitz, A. R. (1966). Two storage mechanisms in free recall. *J Verb Learn Verb Behav*, **5**, 351-60.
- Glenn, M. J., Nesbitt, C., & Mumby, D. G. (2003). Perirhinal cortex lesions produce variable patterns of retrograde amnesia in rats. *Behav Brain Res*, **141**, 183-93.
- Golet, P., Castellucci, V. F., Schacher, S., & Kandel, E. R. (1986). The long and the short of long-term memory--a molecular framework. *Nature*, **322**, 419-22.
- Gold, P. E. (2003). Acetylcholine modulation of neural systems involved in learning and memory. *Neurobiol Learn Mem*, **80**, 194-210.
- Gold, P. E. M., J.L. (1975). A single trace, two-process view of memory storage processes. In D. D. J. A. Deutsch (Ed.), *Short-term memory*. New York, NY: Academic Press.
- Goldman, P. S., & Rosvold, H. E. (1972). The effects of selective caudate lesions in infant and juvenile Rhesus monkeys. *Brain Res*, **43**, 53-66.
- Goldman-Rakic, P. S. (1995). Cellular basis of working memory. *Neuron*, **14**, 477-85.
- Gonzales, C., & Chesselet, M. F. (1990). Amygdaloniigral pathway: an anterograde study in the rat with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L). *J Comp Neurol*, **297**, 182-200.
- Gonzalez, G. A., & Montminy, M. R. (1989). Cyclic AMP stimulates somatostatin gene transcription by phosphorylation of CREB at serine 133. *Cell*, **59**, 675-80.
- Gotti, C., & Clementi, F. (2004). Neuronal nicotinic receptors: from structure to pathology. *Prog Neurobiol*, **74**, 363-96.
- Gotti, C., Fornasari, D., & Clementi, F. (1997). Human neuronal nicotinic receptors. *Prog Neurobiol*, **53**, 199-237.
- Gould, E., Reeves, A. J., Graziano, M. S., & Gross, C. G. (1999b). Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science*, **286**, 548-52.

- Gould, E., Tanapat, P., Hastings, N. B., & Shors, T. J. (1999a). Neurogenesis in adulthood: a possible role in learning. *Trends Cogn Sci*, **3**, 186-92.
- Govindarajan, A., Kelleher, R. J., & Tonegawa, S. (2006). A clustered plasticity model of long-term memory engrams. *Nat Rev Neurosci*, **7**, 575-83.
- Grady, C. L., & Kapur, S. (1999). The use of neuroimaging in neurorehabilitative research. In D. T. Stuss, G. Winocur, & I. H. Robertson (Eds.), *Cognitive Neurorehabilitation* (pp. 47-58). London: Cambridge Univ. Press.
- Grady, S., Marks, M. J., Wonnacott, S., & Collins, A. C. (1992). Characterization of nicotinic receptor-mediated [3H]dopamine release from synaptosomes prepared from mouse striatum. *J Neurochem*, **59**, 848-56.
- Graf, P. S., D.L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal subjects and amnesic patients. *J. Exp. Psychol.: Learning, Memory and Cognition*, **11**, 501-18.
- Granon, S., Poucet, B., Thinus-Blanc, C., Changeux, J. P., & Vidal, C. (1995). Nicotinic and muscarinic receptors in the rat prefrontal cortex: differential roles in working memory, response selection and effortful processing. *Psychopharmacology (Berl)*, **119**, 139-44.
- Grant, D. S., & Roberts, W. A. (1973). Trace interaction in pigeon short-term memory. *Journal of Experimental Psychology*, **101**, 21-29.
- Grant, S. G., O'Dell, T. J., Karl, K. A., Stein, P. L., Soriano, P., & Kandel, E. R. (1992). Impaired long-term potentiation, spatial learning, and hippocampal development in fyn mutant mice. *Science*, **258**, 1903-10.
- Green, R. J., & Stanton, M. E. (1989). Differential ontogeny of working memory and reference memory in the rat. *Behav Neurosci*, **103**, 98-105.
- Greenstein, Y. J., Pavlides, C., & Winson, J. (1988). Long-term potentiation in the dentate gyrus is preferentially induced at theta rhythm periodicity. *Brain Res*, **438**, 331-4.
- Griffiths, D., Dickinson, A., & Clayton, N. (1999). Episodic memory: what can animals remember about their past? *Trends Cogn Sci*, **3**, 74-80.
- Grimm, R., Schicknick, H., Riede, I., Gundelfinger, E. D., Herdegen, T., Zuschratter, W., & Tischmeyer, W. (1997). Suppression of c-fos induction in rat brain impairs retention of a brightness discrimination reaction. *Learn Mem*, **3**, 402-13.
- Groenewegen, H. J., Berendse, H. W., & Haber, S. N. (1993). Organization of the output of the ventral striatopallidal system in the rat: ventral pallidal efferents. *Neuroscience*, **57**, 113-42.
- Groenewegen, H. J., Wright, C. I., Beijer, A. V., & Voorn, P. (1999). Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs. *Ann N Y Acad Sci*, **877**, 49-63.
- Guandalini, P. (1998). The corticocortical projections of the physiologically defined eye field in the rat medial frontal cortex. *Brain Res Bull*, **47**, 377-85.
- Guandalini, P. (2003). The efferent connections of the pupillary constriction area in the rat medial frontal cortex. *Brain Res*, **962**, 27-40.
- Gulledge, A. T., & Stuart, G. J. (2005). Cholinergic inhibition of neocortical pyramidal neurons. *J Neurosci*, **25**, 10308-20.
- Gulyas, A. I., Seress, L., Toth, K., Acsady, L., Antal, M., & Freund, T. F. (1991). Septal GABAergic neurons innervate inhibitory interneurons in the hippocampus of the macaque monkey. *Neuroscience*, **41**, 381-90.
- Gusev, P. A., Cui, C., Alkon, D. L., & Gubin, A. N. (2005). Topography of Arc/Arg3.1 mRNA expression in the dorsal and ventral hippocampus induced by recent and remote spatial memory recall: dissociation of CA3 and CA1 activation. *J Neurosci*, **25**, 9384-97.

- Guzowski, J. F., McNaughton, B. L., Barnes, C. A., & Worley, P. F. (1999). Environment-specific expression of the immediate-early gene Arc in hippocampal neuronal ensembles. *Nat Neurosci*, **2**, 1120-4.
- Guzowski, J. F., Setlow, B., Wagner, E. K., & McGaugh, J. L. (2001). Experience-dependent gene expression in the rat hippocampus after spatial learning: a comparison of the immediate-early genes Arc, c-fos, and zif268. *J Neurosci*, **21**, 5089-98.
- H -**
- Haist, F., Bowden Gore, J., & Mao, H. (2001). Consolidation of human memory over decades revealed by functional magnetic resonance imaging. *Nat Neurosci*, **4**, 1139-45.
- Hall, J., Thomas, K. L., & Everitt, B. J. (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. *J Neurosci*, **21**, 2186-93.
- Hamann, S. B., & Squire, L. R. (1997). Intact perceptual memory in the absence of conscious memory. *Behav Neurosci*, **111**, 850-4.
- Hamilton, S. E., & Nathanson, N. M. (2001). The M1 receptor is required for muscarinic activation of mitogen-activated protein (MAP) kinase in murine cerebral cortical neurons. *J Biol Chem*, **276**, 15850-3.
- Hampson, R. E., & Deadwyler, S. A. (1996). Ensemble codes involving hippocampal neurons are at risk during delayed performance tests. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **93**, 13487-93.
- Hampton, R. R., & Schwartz, B. L. (2004). Episodic memory in nonhumans: what, and where, is when? *Curr Opin Neurobiol*, **14**, 192-7.
- Handwerker, H. O., Iggo, A., & Zimmermann, M. (1975). Segmental and supraspinal actions on dorsal horn neurons responding to noxious and non-noxious skin stimuli. *Pain*, **1**, 147-65.
- Haruta, T., Takami, N., Ohmura, M., Misumi, Y., & Ikehara, Y. (1997). Ca²⁺-dependent interaction of the growth-associated protein GAP-43 with the synaptic core complex. *Biochem J*, **325 (Pt 2)**, 455-63.
- Hasselmo, M. E. (1999). Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn Sci*, **3**, 351-59.
- Hasselmo, M. E. (2005). What is the function of hippocampal theta rhythm?--Linking behavioral data to phasic properties of field potential and unit recording data. *Hippocampus*, **15**, 936-49.
- Hastings, N. B., & Gould, E. (1999). Rapid extension of axons into the CA3 region by adult-generated granule cells. *J Comp Neurol*, **413**, 146-54.
- Hayashi, M. L., Choi, S. Y., Rao, B. S., Jung, H. Y., Lee, H. K., Zhang, D., Chattarji, S., Kirkwood, A., & Tonegawa, S. (2004). Altered cortical synaptic morphology and impaired memory consolidation in forebrain-specific dominant-negative PAK transgenic mice. *Neuron*, **42**, 773-87.
- Hayashi, Y., & Majewska, A. K. (2005). Dendritic spine geometry: functional implication and regulation. *Neuron*, **46**, 529-32.
- He, F., Lidow, I. A., & Lidow, M. S. (2006a). Consequences of paternal cocaine exposure in mice. *Neurotoxicol Teratol*, **28**, 198-209.
- He, F., Lidow, I. A., & Lidow, M. S. (2006b). Inhalational model of cocaine exposure in mice: neuroteratological effects. *Neurotoxicol Teratol*, **28**, 181-97.
- 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*, **26**, 259-68.

- Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior: A neuropsychological theory*. New York: Wiley.
- Heidbreder, C. A., & Groenewegen, H. J. (2003). The medial prefrontal cortex in the rat: evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. *Neurosci Biobehav Rev*, **27**, 555-79.
- Heindel, W. C., Salmon, D. P., Shults, C. W., Walicke, P. A., & Butters, N. (1989). Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. *J Neurosci*, **9**, 582-7.
- Hens, J. J., De Wit, M., Boomsma, F., Mercken, M., Oestreicher, A. B., Gispen, W. H., & De Graan, P. N. (1995). N-terminal-specific anti-B-50 (GAP-43) antibodies inhibit Ca²⁺-induced noradrenaline release, B-50 phosphorylation and dephosphorylation, and calmodulin binding. *J Neurochem*, **64**, 1127-36.
- Hepler, D., Wenk, G., Olton, D., & Coyle, J. (1985). Lesions in nucleus basalis magnocellularis and medial septal area of rats produce similar memory impairments in appetitive and non-appetitive behavioral tasks. *Ann N Y Acad Sci*, **444**, 518-9.
- Herdegen, T., Kovary, K., Buhl, A., Bravo, R., Zimmermann, M., & Gass, P. (1995). Basal expression of the inducible transcription factors c-Jun, JunB, JunD, c-Fos, FosB, and Krox-24 in the adult rat brain. *J Comp Neurol*, **354**, 39-56.
- Herdegen, T., & Leah, J. D. (1998). Inducible and constitutive transcription factors in the mammalian nervous system: control of gene expression by Jun, Fos and Krox, and CREB/ATF proteins. *Brain Res Brain Res Rev*, **28**, 370-490.
- Herdegen, T., Walker, T., Leah, J. D., Bravo, R., & Zimmermann, M. (1990). The KROX-24 protein, a new transcription regulating factor: expression in the rat central nervous system following afferent somatosensory stimulation. *Neurosci Lett*, **120**, 21-4.
- Herrera, D. G., & Robertson, H. A. (1996). Activation of c-fos in the brain. *Prog Neurobiol*, **50**, 83-107.
- Hersch, S. M., Gutekunst, C. A., Rees, H. D., Heilman, C. J., & Levey, A. I. (1994). Distribution of m1-m4 muscarinic receptor proteins in the rat striatum: light and electron microscopic immunocytochemistry using subtype-specific antibodies. *J Neurosci*, **14**, 3351-63.
- Hess, U. S., Lynch, G., & Gall, C. M. (1995). Changes in c-fos mRNA expression in rat brain during odor discrimination learning: differential involvement of hippocampal subfields CA1 and CA3. *J Neurosci*, **15**, 4786-95.
- Hill, C. S., Marais, R., John, S., Wynne, J., Dalton, S., & Treisman, R. (1993). Functional analysis of a growth factor-responsive transcription factor complex. *Cell*, **73**, 395-406.
- Hill, C. S., & Treisman, R. (1995). Transcriptional regulation by extracellular signals: mechanisms and specificity. *Cell*, **80**, 199-211.
- Himmelheber, A. M., Sarter, M., & Bruno, J. P. (2000). Increases in cortical acetylcholine release during sustained attention performance in rats. *Brain Res Cogn Brain Res*, **9**, 313-25.
- Hirsh, R. (1974). The hippocampus and contextual retrieval of information from memory: A theory. *Behavioral Biology*, **12**, 421-44.
- Hock, B. J., Jr., & Bunsey, M. D. (1998). Differential effects of dorsal and ventral hippocampal lesions. *J Neurosci*, **18**, 7027-32.
- Hodges, H. (1996). Maze procedures: the radial-arm and water maze compared. *Brain Res Cogn Brain Res*, **3**, 167-81.
- Hodges, J. R., & Patterson, K. (1995). Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia*, **33**, 441-59.

- Hodges, J. R., & Ward, C. D. (1989). Observations during transient global amnesia. A behavioural and neuropsychological study of five cases. *Brain*, **112** (Pt 3), 595-620.
- Hoffman, K. L., & McNaughton, B. L. (2002). Coordinated reactivation of distributed memory traces in primate neocortex. *Science*, **297**, 2070-3.
- Hogan, D. E., Edwards, C. A., & Zental, T. R. (1981). Delayed matching in the pigeon: Interference produced by the prior delayed matching trial. *Animal Learn Behav*, **9**, 395-400.
- Hogg, R. C., Raggenbass, M., & Bertrand, D. (2003). Nicotinic acetylcholine receptors: from structure to brain function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, **147**, 1-46.
- Holt, W., & Maren, S. (1999). Muscimol inactivation of the dorsal hippocampus impairs contextual retrieval of fear memory. *J Neurosci*, **19**, 9054-62.
- Honig, W. K. (1978). Studies of working memory in the pigeon. In H. F. W. K. H. S.H. Hulse (Ed.), *Cognitive processes in animal behavior* (pp. 211-48). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., & Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, **430**, 78-81.
- Huerta, P. T., Sun, L. D., Wilson, M. A., & Tonegawa, S. (2000). Formation of temporal memory requires NMDA receptors within CA1 pyramidal neurons. *Neuron*, **25**, 473-80.
- Hughes, P., & Dragunow, M. (1995). Induction of immediate-early genes and the control of neurotransmitter-regulated gene expression within the nervous system. *Pharmacol Rev*, **47**, 133-78.
- Hughes, P., Lawlor, P., & Dragunow, M. (1992). Basal expression of Fos, Fos-related, Jun, and Krox 24 proteins in rat hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res*, **13**, 355-7.
- Hughes, P. E., Alexi, T., Walton, M., Williams, C. E., Dragunow, M., Clark, R. G., & Gluckman, P. D. (1999). Activity and injury-dependent expression of inducible transcription factors, growth factors and apoptosis-related genes within the central nervous system. *Prog Neurobiol*, **57**, 421-50.
- Humby, T., Laird, F. M., Davies, W., & Wilkinson, L. S. (1999). Visuospatial attentional functioning in mice: interactions between cholinergic manipulations and genotype. *Eur J Neurosci*, **11**, 2813-23.

- I -

- Iannazzo, L. (2001). Involvement of B-50 (GAP-43) phosphorylation in the modulation of transmitter release by protein kinase C. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, **28**, 901-4.
- Ichikawa, J., Chung, Y. C., Li, Z., Dai, J., & Meltzer, H. Y. (2002). Cholinergic modulation of basal and amphetamine-induced dopamine release in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Brain Res*, **958**, 176-84.
- Inglis, F. M., & Fibiger, H. C. (1995). Increases in hippocampal and frontal cortical acetylcholine release associated with presentation of sensory stimuli. *Neuroscience*, **66**, 81-6.
- Insausti, R., Herrero, M. T., & Witter, M. P. (1997). Entorhinal cortex of the rat: cytoarchitectonic subdivisions and the origin and distribution of cortical efferents. *Hippocampus*, **7**, 146-83.
- Israel, M., & Morel, N. (1987). Cholinergic chemical transmission. Mechanisms of control. *Rev Neurol (Paris)*, **143**, 89-97.
- Izaki, Y., Maruki, K., Hori, K., & Nomura, M. (2001). Effects of rat medial prefrontal cortex temporal inactivation on a delayed alternation task. *Neurosci Lett*, **315**, 129-32.

- Izquierdo, I., Bianchin, M., Silva, M. B., Zanatta, M. S., Walz, R., Ruschel, A. C., Da Silva, R. C., Paczko, N., & Medina, J. H. (1993). CNQX infused into rat hippocampus or amygdala disrupts the expression of memory of two different tasks. *Behav Neural Biol*, **59**, 1-4.
- Izquierdo, I., & Cammarota, M. (2004). Neuroscience. Zif and the survival of memory. *Science*, **304**, 829-30.
- Izquierdo, I., & McGaugh, J. L. (2000). Behavioral pharmacology and its contribution to the molecular basis of memory consolidation. *Behav Pharmacol*, **11**, 25-8.
- Izquierdo, I., & Medina, J. H. (1997). Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. *Neurobiol Learn Mem*, **68**, 285-316.
- Izquierdo, I., Quillfeldt, J. A., Zanatta, M. S., Quevedo, J., Schaeffer, E., Schmitz, P. K., & Medina, J. H. (1997). Sequential role of hippocampus and amygdala, entorhinal cortex and parietal cortex in formation and retrieval of memory for inhibitory avoidance in rats. *Eur J Neurosci*, **9**, 786-93.
- Izquierdo, L. A., Barros, D. M., Vianna, M. R., Coitinho, A., deDavid e Silva, T., Choi, H., Moletta, B., Medina, J. H., & Izquierdo, I. (2002). Molecular pharmacological dissection of short- and long-term memory. *Cell Mol Neurobiol*, **22**, 269-87.

- J -

- Jacobsen, C. F. (1936). Studies of cerebral function in primates. I. The functions of the frontal associations areas in monkeys. *Comp. Psychol. Monogr.*, **13**, 3-60.
- Jaffard, R., & Meunier, M. (1993). Role of the hippocampal formation in learning and memory. *Hippocampus*, **3 Spec No**, 203-17.
- Jakab, R. L., & Leranth, C. (1994). Septum. In G. Paxinos (Ed.), *The Rat Nervous System, 2nd ed.* (pp. 405-42). New York: Academic Press.
- James, W. (1890). *Principles of psychology*. New York: Holt.
- Jarrard, L. E. (1983). Selective hippocampal lesions and behavior: effects of kainic acid lesions on performance of place and cue tasks. *Behav Neurosci*, **97**, 873-89.
- Jarrard, L. E. (1993). On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. *Behav Neural Biol*, **60**, 9-26.
- Jarvik, M. E., Goldfard, T. L., & Carley, J. L. (1969). Influence of interference on delayed matching in monkeys. *Journal of Experimental Psychology*, **81**, 1-6.
- Jay, T. M. (2003). Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. *Prog Neurobiol*, **69**, 375-90.
- Jay, T. M., Burette, F., & Laroche, S. (1995). NMDA receptor-dependent long-term potentiation in the hippocampal afferent fibre system to the prefrontal cortex in the rat. *Eur J Neurosci*, **7**, 247-50.
- Jay, T. M., Burette, F., & Laroche, S. (1996). Plasticity of the hippocampal-prefrontal cortex synapses. *J Physiol Paris*, **90**, 361-6.
- Jay, T. M., Rocher, C., Hotte, M., Naudon, L., Gurden, H., & Spedding, M. (2004). Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses is impaired by loss of dopamine and stress: importance for psychiatric diseases. *Neurotox Res*, **6**, 233-44.
- Jay, T. M., & Witter, M. P. (1991). Distribution of hippocampal CA1 and subicular efferents in the prefrontal cortex of the rat studied by means of anterograde transport of Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *J Comp Neurol*, **313**, 574-86.

- Jenkins, T. A., Amin, E., Pearce, J. M., Brown, M. W., & Aggleton, J. P. (2004). Novel spatial arrangements of familiar visual stimuli promote activity in the rat hippocampal formation but not the parahippocampal cortices: a c-fos expression study. *Neuroscience*, **124**, 43-52.
- Jensen, A. A., Frolund, B., Liljefors, T., & Krogsgaard-Larsen, P. (2005). Neuronal nicotinic acetylcholine receptors: structural revelations, target identifications, and therapeutic inspirations. *J Med Chem*, **48**, 4705-45.
- Jerusalinsky, D., Ferreira, M. B., Walz, R., Da Silva, R. C., Bianchin, M., Ruschel, A. C., Zanatta, M. S., Medina, J. H., & Izquierdo, I. (1992). Amnesia by post-training infusion of glutamate receptor antagonists into the amygdala, hippocampus, and entorhinal cortex. *Behav Neural Biol*, **58**, 76-80.
- Ji, D., & Wilson, M. A. (2007). Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nat Neurosci*, **10**, 100-7.
- Johnson, D. A., Zambon, N. J., & Gibbs, R. B. (2002). Selective lesion of cholinergic neurons in the medial septum by 192 IgG-saporin impairs learning in a delayed matching to position T-maze paradigm. *Brain Res*, **943**, 132-41.
- Jolkkonen, E., Miettinen, R., Pikkarainen, M., & Pitkanen, A. (2002). Projections from the amygdaloid complex to the magnocellular cholinergic basal forebrain in rat. *Neuroscience*, **111**, 133-49.
- Jones, B. E., & Cuello, A. C. (1989). Afferents to the basal forebrain cholinergic cell area from pontomesencephalic--catecholamine, serotonin, and acetylcholine--neurons. *Neuroscience*, **31**, 37-61.
- Jones, B. F., Groenewegen, H. J., & Witter, M. P. (2005). Intrinsic connections of the cingulate cortex in the rat suggest the existence of multiple functionally segregated networks. *Neuroscience*, **133**, 193-207.
- Jones, D. N., Barnes, J. C., Kirkby, D. L., & Higgins, G. A. (1995). Age-associated impairments in a test of attention: evidence for involvement of cholinergic systems. *J Neurosci*, **15**, 7282-92.
- Jones, M. W., Errington, M. L., French, P. J., 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. *Nat Neurosci*, **4**, 289-96.
- Jonides, J., Smith, E. E., Koeppe, R. A., Awh, E., Minoshima, S., & Mintun, M. A. (1993). Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature*, **363**, 623-5.

- 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 Res Brain Res Rev*, **23**, 237-56.
- Kalivas, P. W., Jackson, D., Romanidies, A., Wyndham, L., & Duffy, P. (2001). Involvement of pallidothalamic circuitry in working memory. *Neuroscience*, **104**, 129-36.
- Kandel, E. R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, **294**, 1030-8.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. M. (2000). Principles of Neural Science. New York: McGraw-Hill.
- Kapur, N. (1993). Focal retrograde amnesia in neurological disease: a critical review. *Cortex*, **29**, 217-34.
- Kapur, N. (1999). Syndromes of retrograde amnesia: a conceptual and empirical synthesis. *Psychol Bull*, **125**, 800-25.
- Kapur, N., & Brooks, D. J. (1999). Temporally-specific retrograde amnesia in two cases of discrete bilateral hippocampal pathology. *Hippocampus*, **9**, 247-54.
- Karlin, A. (2002). Emerging structure of the nicotinic acetylcholine receptors. *Nat Rev Neurosci*, **3**, 102-14.

- Karlin, A., & Akabas, M. H. (1995). Toward a structural basis for the function of nicotinic acetylcholine receptors and their cousins. *Neuron*, **15**, 1231-44.
- Karni, A., Tanne, D., Rubenstein, B. S., Askenasy, J. J., & Sagi, D. (1994). Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*, **265**, 679-82.
- Kee, N., Teixeira, C. M., Wang, A. H., & Frankland, P. W. (2007). Preferential incorporation of adult-generated granule cells into spatial memory networks in the dentate gyrus. *Nat Neurosci*, **10**, 355-62.
- Kelsey, J. E., & Vargas, H. (1993). Medial septal lesions disrupt spatial, but not nonspatial, working memory in rats. *Behav Neurosci*, **107**, 565-74.
- Kelso, S. R., Ganong, A. H., & Brown, T. H. (1986). Hebbian synapses in hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **83**, 5326-30.
- Kemp, A., & Manahan-Vaughan, D. (2004). Hippocampal long-term depression and long-term potentiation encode different aspects of novelty acquisition. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **101**, 8192-7.
- Kemp, A., & Manahan-Vaughan, D. (2007). Hippocampal long-term depression: master or minion in declarative memory processes? *Trends Neurosci*, **30**, 111-8.
- Kemp, N., & Bashir, Z. I. (2001). Long-term depression: a cascade of induction and expression mechanisms. *Prog Neurobiol*, **65**, 339-65.
- Keppel, G. (1984). Consolidation and forgetting. In H. W. E. S. Parker (Ed.), *Memory consolidation: Psychobiology of cognition* (pp. 149-61). Hillsdale, NJ.: Lawrence Erlbaum Associates.
- Keppel, G., & Underwood, B. J. (1962). Retroactive inhibition of R-S associations. *J Exp Psychol*, **64**, 400-4.
- Kesner, R. P. (2000). Behavioral analysis of the contribution of the hippocampus and parietal cortex to the processing of information: interactions and dissociations. *Hippocampus*, **10**, 483-90.
- Kesner, R. P., Farnsworth, G., & DiMattia, B. V. (1989). Double dissociation of egocentric and allocentric space following medial prefrontal and parietal cortex lesions in the rat. *Behav Neurosci*, **103**, 956-61.
- Kesner, R. P., Gilbert, P. E., & Barua, L. A. (2002). The role of the hippocampus in memory for the temporal order of a sequence of odors. *Behav Neurosci*, **116**, 286-90.
- Kesner, R. P., Gilbert, P. E., & Wallenstein, G. V. (2000). Testing neural network models of memory with behavioral experiments. *Curr Opin Neurobiol*, **10**, 260-5.
- Kesner, R. P., Measom, M. O., Forsman, S. L., & Holbrook, T. H. (1984). Serial-position curves in rats: Order memory for episodic spatial events. *Animal Learn Behav*, **12**, 378-82.
- Kesner, R. P., & Rolls, E. T. (2001). Role of long-term synaptic modification in short-term memory. *Hippocampus*, **11**, 240-50.
- Kievit, J., & Kuypers, H. G. (1975). Basal forebrain and hypothalamic connection to frontal and parietal cortex in the Rhesus monkey. *Science*, **187**, 660-2.
- Kim, J. J., Clark, R. E., & Thompson, R. F. (1995). Hippocampectomy impairs the memory of recently, but not remotely, acquired trace eyeblink conditioned responses. *Behav Neurosci*, **109**, 195-203.
- Kim, J. J., & Fanselow, M. S. (1992). Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science*, **256**, 675-7.
- Kinsbourne, M., & Wood, F. (1975). Short-term memory processes and the amnesic syndrome. In D. Deutsch, & J. A. Deutsch (Eds.), *Short-term memory* (pp. 258-91). New York: Academic Press.

- Kishi, T., Tsumori, T., Yokota, S., & Yasui, Y. (2006). Topographical projection from the hippocampal formation to the amygdala: a combined anterograde and retrograde tracing study in the rat. *J Comp Neurol*, **496**, 349-68.
- Kleim, J. A., Lussnig, E., Schwarz, E. R., Comery, T. A., & Greenough, W. T. (1996). Synaptogenesis and Fos expression in the motor cortex of the adult rat after motor skill learning. *J Neurosci*, **16**, 4529-35.
- Knapska, E., & Kaczmarek, L. (2004). A gene for neuronal plasticity in the mammalian brain: Zif268/Egr-1/NGFI-A/Krox-24/TIS8/ZENK? *Prog Neurobiol*, **74**, 183-211.
- Knowlton, B. J., & Fanselow, M. S. (1998). The hippocampus, consolidation and on-line memory. *Curr Opin Neurobiol*, **8**, 293-6.
- Knowlton, B. J., Mangels, J. A., & Squire, L. R. (1996). A neostriatal habit learning system in humans. *Science*, **273**, 1399-402.
- Kohler, S., Danckert, S., Gati, J. S., & Menon, R. S. (2005). Novelty responses to relational and non-relational information in the hippocampus and the parahippocampal region: a comparison based on event-related fMRI. *Hippocampus*, **15**, 763-74.
- Kohr, G., Jensen, V., Koester, H. J., Mihaljevic, A. L., Utvik, J. K., Kvello, A., Ottersen, O. P., Seeburg, P. H., Sprengel, R., & Hvalby, O. (2003). Intracellular domains of NMDA receptor subtypes are determinants for long-term potentiation induction. *J Neurosci*, **23**, 10791-9.
- Kolb, B., & Walkey, J. (1987). Behavioural and anatomical studies of the posterior parietal cortex in the rat. *Behav Brain Res*, **23**, 127-45.
- Kopelman, M. D. (1989). Remote and autobiographical memory, temporal context memory and frontal atrophy in Korsakoff and Alzheimer patients. *Neuropsychologia*, **27**, 437-60.
- Korzus, E., Rosenfeld, M. G., & Mayford, M. (2004). CBP histone acetyltransferase activity is a critical component of memory consolidation. *Neuron*, **42**, 961-72.
- Kovacs, K. J. (1998). c-Fos as a transcription factor: a stressful (re)view from a functional map. *Neurochem Int*, **33**, 287-97.
- Kozma, R., Sarner, S., Ahmed, S., & Lim, L. (1997). Rho family GTPases and neuronal growth cone remodelling: relationship between increased complexity induced by Cdc42Hs, Rac1, and acetylcholine and collapse induced by RhoA and lysophosphatidic acid. *Mol Cell Biol*, **17**, 1201-11.
- Kubie, J. L., Sutherland, R. J., & Muller, R. U. (1999). Hippocampal lesions produce a temporally graded retrograde amnesia on a dry version of the Morris swimming task. *Psychobiology*, **27**, 313-30.
- Kudrimoti, H. S., Barnes, C. A., & McNaughton, B. L. (1999). Reactivation of hippocampal cell assemblies: effects of behavioral state, experience, and EEG dynamics. *J Neurosci*, **19**, 4090-101.

- L -

- Lamour, Y., Dutar, P., & Jobert, A. (1982). Topographic organization of basal forebrain neurons projecting to the rat cerebral cortex. *Neurosci Lett*, **34**, 117-22.
- Lamprecht, R., & Dudai, Y. (1995). Differential modulation of brain immediate early genes by intraperitoneal LiCl. *Neuroreport*, **7**, 289-93.
- Lamprecht, R., & Dudai, Y. (1996). Transient expression of c-Fos in rat amygdala during training is required for encoding conditioned taste aversion memory. *Learn Mem*, **3**, 31-41.
- Lamprecht, R., & LeDoux, J. (2004). Structural plasticity and memory. *Nat Rev Neurosci*, **5**, 45-54.

- Lanahan, A., & Worley, P. (1998). Immediate-early genes and synaptic function. *Neurobiol Learn Mem*, **70**, 37-43.
- Lang, C., Barco, A., Zablow, L., Kandel, E. R., Siegelbaum, S. A., & Zakharenko, S. S. (2004). Transient expansion of synaptically connected dendritic spines upon induction of hippocampal long-term potentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **101**, 16665-70.
- Laroche, S., Davis, S., & Jay, T. M. (2000). Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses: dual roles in working memory and consolidation. *Hippocampus*, **10**, 438-46.
- Laroche, S., Jay, T. M., & Thierry, A. M. (1990). Long-term potentiation in the prefrontal cortex following stimulation of the hippocampal CA1/subicular region. *Neurosci Lett*, **114**, 184-90.
- Lashley, K. S. (1950). In search of the engram. *Symposia of the Society of Experimental Biology*, **4**, 454-482.
- Lauri, S. E., Bortolotto, Z. A., Bleakman, D., Ornstein, P. L., Lodge, D., Isaac, J. T., & Collingridge, G. L. (2001). A critical role of a facilitatory presynaptic kainate receptor in mossy fiber LTP. *Neuron*, **32**, 697-709.
- Lauterborn, J. C., Isackson, P. J., Montalvo, R., & Gall, C. M. (1993). In situ hybridization localization of choline acetyltransferase mRNA in adult rat brain and spinal cord. *Brain Res Mol Brain Res*, **17**, 59-69.
- Lavenex, P., & Amaral, D. G. (2000). Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity. *Hippocampus*, **10**, 420-30.
- Leanza, G., Muir, J., Nilsson, O. G., Wiley, R. G., Dunnett, S. B., & Bjorklund, A. (1996). Selective immunolesioning of the basal forebrain cholinergic system disrupts short-term memory in rats. *Eur J Neurosci*, **8**, 1535-44.
- Leanza, G., Nilsson, O. G., Wiley, R. G., & Bjorklund, A. (1995). Selective lesioning of the basal forebrain cholinergic system by intraventricular 192 IgG-saporin: behavioural, biochemical and stereological studies in the rat. *Eur J Neurosci*, **7**, 329-43.
- LeBlanc, C. J., Deacon, T. W., Whatley, B. R., Dinsmore, J., Lin, L., & Isaacson, O. (1999). Morris water maze analysis of 192-IgG-saporin-lesioned rats and porcine cholinergic transplants to the hippocampus. *Cell Transplant*, **8**, 131-42.
- Leblond, L., Beaufort, C., Delerue, F., & Durkin, T. P. (2002). Differential roles for nicotinic and muscarinic cholinergic receptors in sustained visuo-spatial attention? A study using a 5-arm maze protocol in mice. *Behav Brain Res*, **128**, 91-102.
- Lebrun, C., Durkin, T. P., Marighetto, A., & Jaffard, R. (1990). A comparison of the working memory performances of young and aged mice combined with parallel measures of testing and drug-induced activations of septo-hippocampal and nbm-cortical cholinergic neurones. *Neurobiol Aging*, **11**, 515-21.
- Lechner, H. A., Squire, L. R., & Byrne, J. H. (1999). 100 years of consolidation--remembering Muller and Pilzecker. *Learn Mem*, **6**, 77-87.
- LeDoux, J. E. (1995). Emotion: clues from the brain. *Annual Review of Psychology*, **46**, 209-235.
- Lee, I., Hunsaker, M. R., & Kesner, R. P. (2005). The role of hippocampal subregions in detecting spatial novelty. *Behav Neurosci*, **119**, 145-53.
- Lee, I., & Kesner, R. P. (2003). Time-dependent relationship between the dorsal hippocampus and the prefrontal cortex in spatial memory. *J Neurosci*, **23**, 1517-23.
- Lee, J. M., Ross, E. R., Gower, A., Paris, J. M., Martensson, R., & Lorens, S. A. (1994). Spatial learning deficits in the aged rat: neuroanatomical and neurochemical correlates. *Brain Res Bull*, **33**, 489-500.
- Lee, V. M. (1996). Regulation of tau phosphorylation in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*, **777**, 107-13.

- Lehericy, S., Hirsch, E. C., Cervera-Pierot, P., Hersh, L. B., Bakchine, S., Piette, F., Duyckaerts, C., Hauw, J. J., Javoy-Agid, F., & Agid, Y. (1993). Heterogeneity and selectivity of the degeneration of cholinergic neurons in the basal forebrain of patients with Alzheimer's disease. *J Comp Neurol*, **330**, 15-31.
- Lehmann, J., Nagy, J. I., Atmadia, S., & Fibiger, H. C. (1980). The nucleus basalis magnocellularis: the origin of a cholinergic projection to the neocortex of the rat. *Neuroscience*, **5**, 1161-74.
- Lehmann, O., Grottick, A. J., Cassel, J. C., & Higgins, G. A. (2003). A double dissociation between serial reaction time and radial maze performance in rats subjected to 192 IgG-saporin lesions of the nucleus basalis and/or the septal region. *Eur J Neurosci*, **18**, 651-66.
- Lehmann, O., Jeltsch, H., Lazarus, C., Tritschler, L., Bertrand, F., & Cassel, J. C. (2002). Combined 192 IgG-saporin and 5,7-dihydroxytryptamine lesions in the male rat brain: a neurochemical and behavioral study. *Pharmacol Biochem Behav*, **72**, 899-912.
- Lemaire, P., Vesque, C., Schmitt, J., Stunnenberg, H., Frank, R., & Charnay, P. (1990). The serum-inducible mouse gene Krox-24 encodes a sequence-specific transcriptional activator. *Mol Cell Biol*, **10**, 3456-67.
- Leonard, B. J., McNaughton, B. L., & Barnes, C. A. (1987). Suppression of hippocampal synaptic plasticity during slow-wave sleep. *Brain Res*, **425**, 174-7.
- Leplow, B., Dierks, C., Herrmann, P., Pieper, N., Annecke, R., & Ulm, G. (1997). Remote memory in Parkinson's disease and senile dementia. *Neuropsychologia*, **35**, 547-57.
- Leranth, C., & Frotscher, M. (1989). Organization of the septal region in the rat brain: cholinergic-GABAergic interconnections and the termination of hippocampo-septal fibers. *J Comp Neurol*, **289**, 304-14.
- Leukel, F. (1957). A comparison of the effects of ECS and anesthesia on acquisition of the maze habit. *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, **50**, 300-306.
- Leuner, B., Gould, E., & Shors, T. J. (2006). Is there a link between adult neurogenesis and learning? *Hippocampus*, **16**, 216-24.
- Levey, A. I., Edmunds, S. M., Hersch, S. M., Wiley, R. G., & Heilman, C. J. (1995). Light and electron microscopic study of m2 muscarinic acetylcholine receptor in the basal forebrain of the rat. *J Comp Neurol*, **351**, 339-56.
- Levey, A. I., Edmunds, S. M., Koliatsos, V., Wiley, R. G., & Heilman, C. J. (1995). Expression of m1-m4 muscarinic acetylcholine receptor proteins in rat hippocampus and regulation by cholinergic innervation. *J Neurosci*, **15**, 4077-92.
- Levey, A. I., Kitt, C. A., Simonds, W. F., Price, D. L., & Brann, M. R. (1991). Identification and localization of muscarinic acetylcholine receptor proteins in brain with subtype-specific antibodies. *J Neurosci*, **11**, 3218-26.
- Levey, A. I., Wainer, B. H., Rye, D. B., Mufson, E. J., & Mesulam, M. M. (1984). Choline acetyltransferase-immunoreactive neurons intrinsic to rodent cortex and distinction from acetylcholinesterase-positive neurons. *Neuroscience*, **13**, 341-53.
- Levin, E. D., Kaplan, S., & Boardman, A. (1997). Acute nicotine interactions with nicotinic and muscarinic antagonists: working and reference memory effects in the 16-arm radial maze. *Behav Pharmacol*, **8**, 236-42.
- Levin, E. D., McClernon, F. J., & Rezvani, A. H. (2006). Nicotinic effects on cognitive function: behavioral characterization, pharmacological specification, and anatomic localization. *Psychopharmacology (Berl)*, **184**, 523-39.
- Levin, E. D., McGurk, S. R., South, D., & Butcher, L. L. (1989). Effects of combined muscarinic and nicotinic blockade on choice accuracy in the radial-arm maze. *Behav Neural Biol*, **51**, 270-7.
- Levin, E. D., & Rezvani, A. H. (2000). Development of nicotinic drug therapy for cognitive disorders. *Eur J Pharmacol*, **393**, 141-6.

- Levin, E. D., & Rose, J. E. (1991). Nicotinic and muscarinic interactions and choice accuracy in the radial-arm maze. *Brain Res Bull*, **27**, 125-8.
- Levin, E. D., Rose, J. E., McGurk, S. R., & Butcher, L. L. (1990). Characterization of the cognitive effects of combined muscarinic and nicotinic blockade. *Behav Neural Biol*, **53**, 103-12.
- Levin, E. D., & Simon, B. B. (1998). Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology (Berl)*, **138**, 217-30.
- Levy, R., & Goldman-Rakic, P. S. (1999). Association of storage and processing functions in the dorsolateral prefrontal cortex of the nonhuman primate. *J Neurosci*, **19**, 5149-58.
- Levy, R., & Goldman-Rakic, P. S. (2000). Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res*, **133**, 23-32.
- Lewes, G. H. (1879). *The Study of Psychology*. Boston: Houghton.
- Lewis, P. R., & Shute, C. C. (1967). The cholinergic limbic system: projections to hippocampal formation, medial cortex, nuclei of the ascending cholinergic reticular system, and the subfornical organ and supra-optic crest. *Brain*, **90**, 521-40.
- Lewis, S. J., Dove, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2004). Striatal contributions to working memory: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *Eur J Neurosci*, **19**, 755-60.
- Liao, D., Hessler, N. A., & Malinow, R. (1995). Activation of postsynaptically silent synapses during pairing-induced LTP in CA1 region of hippocampal slice. *Nature*, **375**, 400-4.
- Liao, D., Scannevin, R. H., & Huganir, R. (2001). Activation of silent synapses by rapid activity-dependent synaptic recruitment of AMPA receptors. *J Neurosci*, **21**, 6008-17.
- Lindstrom, J. (1996). Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Ion Channels*, **4**, 377-450.
- Linke, R., Schwegler, H., & Boldyreva, M. (1994). Cholinergic and GABAergic septo-hippocampal projection neurons in mice: a retrograde tracing study combined with double immunocytochemistry for choline acetyltransferase and parvalbumin. *Brain Res*, **653**, 73-80.
- Linseman, D. A., Hofmann, F., & Fisher, S. K. (2000). A role for the small molecular weight GTPases, Rho and Cdc42, in muscarinic receptor signaling to focal adhesion kinase. *J Neurochem*, **74**, 2010-20.
- Lisman, J., Schulman, H., & Cline, H. (2002). The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory. *Nat Rev Neurosci*, **3**, 175-90.
- Lisman, J. E., & Grace, A. A. (2005). The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron*, **46**, 703-13.
- Liu, L., Wong, T. P., Pozza, M. F., Lingenhoehl, K., Wang, Y., Sheng, M., Auberson, Y. P., & Wang, Y. T. (2004). Role of NMDA receptor subtypes in governing the direction of hippocampal synaptic plasticity. *Science*, **304**, 1021-4.
- Loewi, O. (1921). Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. I. *Pflugers Archiv*, **189**, 239-242.
- Lonze, B. E., & Ginty, D. D. (2002). Function and regulation of CREB family transcription factors in the nervous system. *Neuron*, **35**, 605-23.
- Louie, K., & Wilson, M. A. (2001). Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron*, **29**, 145-56.
- Luine, V., & Hearn, M. (1990). Spatial memory deficits in aged rats: contributions of the cholinergic system assessed by ChAT. *Brain Res*, **523**, 321-4.

Lukas, R. J., Changeux, J. P., Le Novere, N., Albuquerque, E. X., Balfour, D. J., Berg, D. K., Bertrand, D., Chiappinelli, V. A., Clarke, P. B., Collins, A. C., Dani, J. A., Grady, S. R., Kellar, K. J., Lindstrom, J. M., Marks, M. J., Quik, M., Taylor, P. W., & Wonnacott, S. (1999). International Union of Pharmacology. XX. Current status of the nomenclature for nicotinic acetylcholine receptors and their subunits. *Pharmacol Rev*, **51**, 397-401.

- M -

MacDonald, S. E. (1993). Delayed matching-to-successive-sample in pigeons: Short-term memory for item and order information. *Animal Learn Behav*, **21**, 59-67.

Maguire, E. A., Henson, R. N., Mummery, C. J., & Frith, C. D. (2001). Activity in prefrontal cortex, not hippocampus, varies parametrically with the increasing remoteness of memories. *Neuroreport*, **12**, 441-4.

Mahut, H., & Moss, M. (1984). *Consolidation of memory: The hippocampus revisited*. New York: Guilford.

Maki, W. S., Beatty, W. W., Hoffman, N., Bierley, R. A., & Clouse, B. A. (1984). Spatial memory over long retention intervals: nonmemorial factors are not necessary for accurate performance on the radial-arm maze by rats. *Behav Neural Biol*, **41**, 1-6.

Maki, W. S., Hoffman, N., & Fritsche, B. (1986). Release from proactive interference by experimental amnesia: electroconvulsive shock improves radial-arm maze performance in rats. *Behav Neural Biol*, **45**, 300-18.

Malenka, R. C., & Bear, M. F. (2004). LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*, **44**, 5-21.

Malenka, R. C., Kauer, J. A., Perkel, D. J., Mauk, M. D., Kelly, P. T., Nicoll, R. A., & Waxham, M. N. (1989). An essential role for postsynaptic calmodulin and protein kinase activity in long-term potentiation. *Nature*, **340**, 554-7.

Maletic-Savatic, M., Malinow, R., & Svoboda, K. (1999). Rapid dendritic morphogenesis in CA1 hippocampal dendrites induced by synaptic activity. *Science*, **283**, 1923-7.

Malinow, R., Madison, D. V., & Tsien, R. W. (1988). Persistent protein kinase activity underlying long-term potentiation. *Nature*, **335**, 820-4.

Malinow, R., Mainen, Z. F., & Hayashi, Y. (2000). LTP mechanisms: from silence to four-lane traffic. *Curr Opin Neurobiol*, **10**, 352-7.

Malinow, R., & Malenka, R. C. (2002). AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci*, **25**, 103-26.

Malinow, R., Schulman, H., & Tsien, R. W. (1989). Inhibition of postsynaptic PKC or CaMKII blocks induction but not expression of LTP. *Science*, **245**, 862-6.

Malkani, S., Wallace, K. J., Donley, M. P., & Rosen, J. B. (2004). An egr-1 (zif268) antisense oligodeoxynucleotide infused into the amygdala disrupts fear conditioning. *Learn Mem*, **11**, 617-24.

Manns, J. R., Hopkins, R. O., & Squire, L. R. (2003). Semantic memory and the human hippocampus. *Neuron*, **38**, 127-33.

Mansuy, I. M., Mayford, M., Jacob, B., Kandel, E. R., & Bach, M. E. (1998). Restricted and regulated overexpression reveals calcineurin as a key component in the transition from short-term to long-term memory. *Cell*, **92**, 39-49.

Maquet, P. (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science*, **294**, 1048-52.

Maren, S. (1999). Neurotoxic or electrolytic lesions of the ventral subiculum produce deficits in the acquisition and expression of Pavlovian fear conditioning in rats. *Behav Neurosci*, **113**, 283-90.

Maren, S., Aharonov, G., & Fanselow, M. S. (1997). Neurotoxic lesions of the dorsal hippocampus and Pavlovian fear conditioning in rats. *Behav Brain Res*, **88**, 261-74.

- Marighetto, A., Durkin, T., Toumane, A., Lebrun, C., & Jaffard, R. (1989). Septal alpha-noradrenergic antagonism in vivo blocks the testing-induced activation of septo-hippocampal cholinergic neurones and produces a concomitant deficit in working memory performance of mice. *Pharmacol Biochem Behav*, **34**, 553-8.
- Marin, D. B., Sewell, M. C., & Schlechter, A. (2002). Alzheimer's disease. Accurate and early diagnosis in the primary care setting. *Geriatrics*, **57**, 36-40; quiz 43.
- Marino, M. J., Rouse, S. T., Levey, A. I., Potter, L. T., & Conn, P. J. (1998). Activation of the genetically defined m1 muscarinic receptor potentiates N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor currents in hippocampal pyramidal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **95**, 11465-70.
- Markowitsch, H. J. (1995). Which brain regions are critically involved in the retrieval of old episodic memory? *Brain Res Brain Res Rev*, **21**, 117-27.
- Markowska, A. L., Stone, W. S., Ingram, D. K., Reynolds, J., Gold, P. E., Conti, L. H., Pontecorvo, M. J., Wenk, G. L., & Olton, D. S. (1989). Individual differences in aging: behavioral and neurobiological correlates. *Neurobiol Aging*, **10**, 31-43.
- Markowska, A. L., Wenk, G. L., & Olton, D. S. (1990). Nucleus basalis magnocellularis and memory: differential effects of two neurotoxins. *Behav Neural Biol*, **54**, 13-26.
- Marr, D. (1970). A theory for cerebral neocortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, **176**, 161-234.
- Marshuetz, C., & Smith, E. E. (2006). Working memory for order information: multiple cognitive and neural mechanisms. *Neuroscience*, **139**, 195-200.
- Martin, J. H. (1991). Autoradiographic estimation of the extent of reversible inactivation produced by microinjection of lidocaine and muscimol in the rat. *Neurosci Lett*, **127**, 160-4.
- Martin, K. C., & Kosik, K. S. (2002). Synaptic tagging -- who's it? *Nat Rev Neurosci*, **3**, 813-20.
- Martin, S. J., de Hoz, L., & Morris, R. G. (2005). Retrograde amnesia: neither partial nor complete hippocampal lesions in rats result in preferential sparing of remote spatial memory, even after reminding. *Neuropsychologia*, **43**, 609-24.
- Martin, S. J., Grimwood, P. D., & Morris, R. G. (2000). Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu Rev Neurosci*, **23**, 649-711.
- Maruki, K., Izaki, Y., Hori, K., Nomura, M., & Yamauchi, T. (2001). Effects of rat ventral and dorsal hippocampus temporal inactivation on delayed alternation task. *Brain Res*, **895**, 273-6.
- Mash, D. C., & Potter, L. T. (1986). Autoradiographic localization of M1 and M2 muscarine receptors in the rat brain. *Neuroscience*, **19**, 551-64.
- Mason, M., & Wilson, M. (1974). Temporal differentiation and recognition memory for visual stimuli in rhesus monkeys. *Journal of Experimental Psychology*, **103**, 383-390.
- Massey, P. V., & Bashir, Z. I. (2007). Long-term depression: multiple forms and implications for brain function. *Trends Neurosci*, **30**, 176-84.
- Matsui, M., Yamada, S., Oki, T., Manabe, T., Taketo, M. M., & Ehlert, F. J. (2004). Functional analysis of muscarinic acetylcholine receptors using knockout mice. *Life Sci*, **75**, 2971-81.
- Matthies, H. (1989). In search of cellular mechanisms of memory. *Prog Neurobiol*, **32**, 277-349.
- Maviel, T., & Durkin, T. P. (2003). Role of central cholinergic receptor sub-types in spatial working memory: a five-arm maze task in mice provides evidence for a functional role of nicotinic receptors in mediating trace access processes. *Neuroscience*, **120**, 1049-59.

- Maviel, T., Durkin, T. P., Menzaghi, F., & Bontempi, B. (2004). Sites of neocortical reorganization critical for remote spatial memory. *Science*, **305**, 96-9.
- Mayes, A. R., Daum, I., Markowisch, H. J., & Sauter, B. (1997). The relationship between retrograde and anterograde amnesia in patients with typical global amnesia. *Cortex*, **33**, 197-217.
- Mayr, B., & Montminy, M. (2001). Transcriptional regulation by the phosphorylation-dependent factor CREB. *Nat Rev Mol Cell Biol*, **2**, 599-609.
- McAlonan, G. M., Dawson, G. R., Wilkinson, L. O., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (1995). The effects of AMPA-induced lesions of the medial septum and vertical limb nucleus of the diagonal band of Broca on spatial delayed non-matching to sample and spatial learning in the water maze. *Eur J Neurosci*, **7**, 1034-49.
- McClelland, J. L., McNaughton, B. L., & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev*, **102**, 419-57.
- McCormick, D. A., Guyer, P. E., & Thompson, R. F. (1982). Superior cerebellar peduncle lesions selectively abolish the ipsilateral classically conditioned nictitating membrane/eyelid response of the rabbit. *Brain Res*, **244**, 347-50.
- McDonald, M. P., Wenk, G. L., & Crawley, J. N. (1997). Analysis of galanin and the galanin antagonist M40 on delayed non-matching-to-position performance in rats lesioned with the cholinergic immunotoxin 192 IgG-saporin. *Behav Neurosci*, **111**, 552-63.
- McDonald, R. J., Devan, B. D., & Hong, N. S. (2004). Multiple memory systems: the power of interactions. *Neurobiol Learn Mem*, **82**, 333-46.
- McDonald, R. J., & White, N. M. (1993). A triple dissociation of memory systems: hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behav Neurosci*, **107**, 3-22.
- McDonald, R. J., & White, N. M. (1994). Parallel information processing in the water maze: evidence for independent memory systems involving dorsal striatum and hippocampus. *Behav Neural Biol*, **61**, 260-70.
- McDonald, R. J., & White, N. M. (1995). Hippocampal and nonhippocampal contributions to place learning in rats. *Behav Neurosci*, **109**, 579-93.
- McGaugh, J. L. (1966). Time-dependent processes in memory storage. *Science*, **153**, 1351-8.
- McGaugh, J. L., Cahill, L., & Roozendaal, B. (1996). Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **93**, 13508-14.
- McGaugh, J. L., & Herz, M. J. (1972). *Memory consolidation*. San Francisco, CA: Albion.
- McGaugh, J. L. G., P.E. (1976). Modulation of memory by electrical stimulation of the brain. In M. L. R. E. L. Bennett (Ed.), *Neural mechanisms of learning and memory* (pp. 549-560). Cambridge, MA: MIT Press.
- McGaughy, J., Dalley, J. W., Morrison, C. H., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2002). Selective behavioral and neurochemical effects of cholinergic lesions produced by intrabasalis infusions of 192 IgG-saporin on attentional performance in a five-choice serial reaction time task. *J Neurosci*, **22**, 1905-13.
- McGaughy, J., Everitt, B. J., Robbins, T. W., & Sarter, M. (2000). The role of cortical cholinergic afferent projections in cognition: impact of new selective immunotoxins. *Behav Brain Res*, **115**, 251-63.
- McGehee, D. S., Heath, M. J., Gelber, S., Devay, P., & Role, L. W. (1995). Nicotine enhancement of fast excitatory synaptic transmission in CNS by presynaptic receptors. *Science*, **269**, 1692-6.
- McHugh, S. B., Deacon, R. M., Rawlins, J. N., & Bannerman, D. M. (2004). Amygdala and ventral hippocampus contribute differentially to mechanisms of fear and anxiety. *Behav Neurosci*, **118**, 63-78.

- Mednick, S. C., Nakayama, K., Cantero, J. L., Atienza, M., Levin, A. A., Pathak, N., & Stickgold, R. (2002). The restorative effect of naps on perceptual deterioration. *Nat Neurosci*, **5**, 677-81.
- Meeter, M., & Murre, J. M. (2004). Consolidation of long-term memory: evidence and alternatives. *Psychol Bull*, **130**, 843-57.
- Memo, M., Missale, C., Trivelli, L., & Spano, P. F. (1988). Acute scopolamine treatment decreases dopamine metabolism in rat hippocampus and frontal cortex. *Eur J Pharmacol*, **149**, 367-70.
- Menegon, A., Verderio, C., Leoni, C., Benfenati, F., Czernik, A. J., Greengard, P., Matteoli, M., & Valtorta, F. (2002). Spatial and temporal regulation of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II activity in developing neurons. *J Neurosci*, **22**, 7016-26.
- Mesulam, M. M., Mufson, E. J., Levey, A. I., & Wainer, B. H. (1983b). Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, **214**, 170-97.
- Mesulam, M. M., Mufson, E. J., Wainer, B. H., & Levey, A. I. (1983a). Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). *Neuroscience*, **10**, 1185-201.
- Milanovic, S., Radulovic, J., Laban, O., Stiedl, O., Henn, F., & Spiess, J. (1998). Production of the Fos protein after contextual fear conditioning of C57BL/6N mice. *Brain Res*, **784**, 37-47.
- Milbrandt, J. (1987). A nerve growth factor-induced gene encodes a possible transcriptional regulatory factor. *Science*, **238**, 797-9.
- Miller, B. T., & D'Esposito, M. (2005). Searching for "the top" in top-down control. *Neuron*, **48**, 535-8.
- Miller, E. K. (2000). The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat Rev Neurosci*, **1**, 59-65.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, **24**, 167-202.
- Miller, R. R., & Matzel, L. D. (2006). Retrieval failure versus memory loss in experimental amnesia: definitions and processes. *Learn Mem*, **13**, 491-7.
- Miller, S., & Mayford, M. (1999). Cellular and molecular mechanisms of memory: the LTP connection. *Curr Opin Genet Dev*, **9**, 333-7.
- Milner, B. (1962). Les troubles de la memoire accompagnant les lesions hippocampiques bilaterales, *Physiologie de l'hippocampe, Colloques Internationaux No. 107* (pp. 257-272). Paris: C.N.R.S.
- Milner, B. (1965). Visually guided maze learning in man: effects of bilateral hippocampal, bilateral frontal, and unilateral cerebral lesions. *Neuropsychologia*, **3**, 317-338.
- Milner, B. (1966). Amnesia following operation on the temporal lobes. In C. Whitty, & O. Zangwill (Eds.), *Amnesia* (pp. 109-133). London: Butterworths.
- Milner, B., Corkin, S., & Teuber, H. L. (1968). Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome. *Neuropsychologia*, **6**, 215-234.
- Milner, B., Corsi, P., & Leonard, G. (1991). Frontal-lobe contribution to recency judgements. *Neuropsychologia*, **29**, 601-18.
- Milner, B., Squire, L. R., & Kandel, E. R. (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, **20**, 445-68.
- Milner, T. A., & Amaral, D. G. (1984). Evidence for a ventral septal projection to the hippocampal formation of the rat. *Exp Brain Res*, **55**, 579-85.
- Mirescu, C., & Gould, E. (2006). Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus*, **16**, 233-8.

- Mishkin, M., & Delacour, J. (1975). An analysis of short-term memory in the monkey. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, **1**, 326-334.
- Mishkin, M., Malamut, B., & Bachevalier, J. (1984). Memories and habits: Two neural systems. In G. Lynch, J. L. McGaugh, & N. W. Weinberger (Eds.), *Neurobiology of Learning and Memory* (pp. 65-77). New York: Guilford.
- Miyakawa, T., Yamada, M., Duttaroy, A., & Wess, J. (2001). Hyperactivity and intact hippocampus-dependent learning in mice lacking the M1 muscarinic acetylcholine receptor. *J Neurosci*, **21**, 5239-50.
- Miyashita, Y. (2004). Cognitive memory: cellular and network machineries and their top-down control. *Science*, **306**, 435-40.
- Monk, C. S., Zhuang, J., Curtis, W. J., Ofenloch, I. T., Tottenham, N., Nelson, C. A., & Hu, X. (2002). Human hippocampal activation in the delayed matching- and nonmatching-to-sample memory tasks: an event-related functional MRI approach. *Behav Neurosci*, **116**, 716-21.
- Montag-Sallaz, M., Welzl, H., Kuhl, D., Montag, D., & Schachner, M. (1999). Novelty-induced increased expression of immediate-early genes c-fos and arg 3.1 in the mouse brain. *J Neurobiol*, **38**, 234-46.
- Moran, P. M. (1993). Differential effects of scopolamine and mecamylamine on working and reference memory in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, **45**, 533-8.
- Morgan, J. I., & Curran, T. (1989). Calcium and proto-oncogene involvement in the immediate-early response in the nervous system. *Ann N Y Acad Sci*, **568**, 283-90.
- Morgan, J. I., & Curran, T. (1991). Stimulus-transcription coupling in the nervous system: involvement of the inducible proto-oncogenes fos and jun. *Annu Rev Neurosci*, **14**, 421-51.
- Morgane, P. J., Galler, J. R., & Mokler, D. J. (2005). A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. *Prog Neurobiol*, **75**, 143-60.
- Morris, R. G. (2001). Episodic-like memory in animals: psychological criteria, neural mechanisms and the value of episodic-like tasks to investigate animal models of neurodegenerative disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, **356**, 1453-65.
- Morris, R. G. (2006). Elements of a neurobiological theory of hippocampal function: the role of synaptic plasticity, synaptic tagging and schemas. *Eur J Neurosci*, **23**, 2829-46.
- Morris, R. G., Garrud, P., Rawlins, J. N., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, **297**, 681-3.
- Morrow, B. A., Elsworth, J. D., Inglis, F. M., & Roth, R. H. (1999). An antisense oligonucleotide reverses the footshock-induced expression of fos in the rat medial prefrontal cortex and the subsequent expression of conditioned fear-induced immobility. *J Neurosci*, **19**, 5666-73.
- Moruzzi, G., & Magoun, H. (1949). Brain Stem Reticular Formation and Activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **1**, 455-473.
- Moscovitch, M. (2000). Theories of memory and consciousness. In E. Tulving, & F. I. M. Craik (Eds.), *The Oxford Handbook of Memory* (pp. 609-625). Oxford, UK: Oxford University Press.
- Moscovitch, M., & Nadel, L. (1998). Consolidation and the hippocampal complex revisited: in defense of the multiple-trace model. *Curr Opin Neurobiol*, **8**, 297-300.
- Moscovitch, M., Nadel, L., Winocur, G., Gilboa, A., & Rosenbaum, R. S. (2006). The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. *Curr Opin Neurobiol*, **16**, 179-90.

- Moscovitch, M., Rosenbaum, R. S., Gilboa, A., Addis, D. R., Westmacott, R., Grady, C., McAndrews, M. P., Levine, B., Black, S., Winocur, G., & Nadel, L. (2005). Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *J Anat*, **207**, 35-66.
- Moser, E., Moser, M. B., & Andersen, P. (1993). Spatial learning impairment parallels the magnitude of dorsal hippocampal lesions, but is hardly present following ventral lesions. *J Neurosci*, **13**, 3916-25.
- Moser, M. B., Moser, E. I., Forrest, E., Andersen, P., & Morris, R. G. (1995). Spatial learning with a minislab in the dorsal hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **92**, 9697-701.
- Muir, J. L. (1996). Attention and stimulus processing in the rat. *Brain Res Cogn Brain Res*, **3**, 215-25.
- Muir, J. L., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (1994). AMPA-induced excitotoxic lesions of the basal forebrain: a significant role for the cortical cholinergic system in attentional function. *J Neurosci*, **14**, 2313-26.
- Muir, J. L., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (1995). Reversal of visual attentional dysfunction following lesions of the cholinergic basal forebrain by physostigmine and nicotine but not by the 5-HT₃ receptor antagonist, ondansetron. *Psychopharmacology (Berl)*, **118**, 82-92.
- Muir, J. L., Fischer, W., & Bjorklund, A. (1999). Decline in visual attention and spatial memory in aged rats. *Neurobiol Aging*, **20**, 605-15.
- Muir, J. L., Page, K. J., Sirinathsinghji, D. J., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (1993). Excitotoxic lesions of basal forebrain cholinergic neurons: effects on learning, memory and attention. *Behav Brain Res*, **57**, 123-31.
- Müller, G. E., & Pilzecker, A. (1900). *Experimentelle Beitrage zur lehre vom gedaechtnis [Experimental contribution to the field of memory]*.
- Muller, N. G., & Knight, R. T. (2006). The functional neuroanatomy of working memory: contributions of human brain lesion studies. *Neuroscience*, **139**, 51-8.
- Mumby, D. G. (2001). Perspectives on object-recognition memory following hippocampal damage: lessons from studies in rats. *Behav Brain Res*, **127**, 159-81.
- Mumby, D. G., Astur, R. S., Weisend, M. P., & Sutherland, R. J. (1999). Retrograde amnesia and selective damage to the hippocampal formation: memory for places and object discriminations. *Behav Brain Res*, **106**, 97-107.
- Munoz-Cespedes, J. M., Rios-Lago, M., Paul, N., & Maestu, F. (2005). Functional neuroimaging studies of cognitive recovery after acquired brain damage in adults. *Neuropsychol Rev*, **15**, 169-83.
- Murdock, B. B. (1961). The retention of individuals items. *J Exp Psychol*, **62**, 618-625.
- Murphy, G. G., & Glanzman, D. L. (1997). Mediation of classical conditioning in *Aplysia californica* by long-term potentiation of sensorimotor synapses. *Science*, **278**, 467-71.
- Murray, E. A., & Bussey, T. J. (2001). Consolidation and the medial temporal lobe revisited: methodological considerations. *Hippocampus*, **11**, 1-7.
- Murre, J. M. (1996). TraceLink: a model of amnesia and consolidation of memory. *Hippocampus*, **6**, 675-84.
- Myhrer, T. (2003). Neurotransmitter systems involved in learning and memory in the rat: a meta-analysis based on studies of four behavioral tasks. *Brain Res Brain Res Rev*, **41**, 268-87.

- N -

- Nadel, L. (1991). The hippocampus and space revisited. *Hippocampus*, **1**, 221-9.

- Nadel, L. (1994). Multiple memory systems: What and why, an update. In D. L. Schacter, & E. Tulving (Eds.), *Memory systems 1994* (pp. 39-64). Cambridge, MA: MIT Press.
- Nadel, L., & Bohbot, V. (2001). Consolidation of memory. *Hippocampus*, **11**, 56-60.
- Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol*, **7**, 217-27.
- Nadel, L., Samsonovich, A., Ryan, L., & Moscovitch, M. (2000). Multiple trace theory of human memory: computational, neuroimaging, and neuropsychological results. *Hippocampus*, **10**, 352-68.
- Nader, K. (2003). Memory traces unbound. *Trends Neurosci*, **26**, 65-72.
- Nakazawa, K., McHugh, T. J., Wilson, M. A., & Tonegawa, S. (2004). NMDA receptors, place cells and hippocampal spatial memory. *Nat Rev Neurosci*, **5**, 361-72.
- Neath, I., Brown, G. D., Poirier, M., & Fortin, C. (2005). Short-term and working memory: past, progress, and prospects. *Memory*, **13**, 225-35.
- Nelson, K. R., & Wasserman, E. A. (1978). Temporal factors influencing the pigeon's successive matching-to-sample performance: sample duration, intertrial interval, and retention interval. *J Exp Anal Behav*, **30**, 153-162.
- Neumann-Haefelin, T., Wiessner, C., Vogel, P., Back, T., & Hossmann, K. A. (1994). Differential expression of the immediate early genes c-fos, c-jun, junB, and NGFI-B in the rat brain following transient forebrain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, **14**, 206-16.
- Neve, R. L., Perrone-Bizzozero, N. I., Finklestein, S., Zwiers, H., Bird, E., Kurnit, D. M., & Benowitz, L. I. (1987). The neuronal growth-associated protein GAP-43 (B-50, F1): neuronal specificity, developmental regulation and regional distribution of the human and rat mRNAs. *Brain Res*, **388**, 177-83.
- Newhouse, P. A., Potter, A., & Levin, E. D. (1997). Nicotinic system involvement in Alzheimer's and Parkinson's diseases. Implications for therapeutics. *Drugs Aging*, **11**, 206-28.
- Nguyen, P. V., & Kandel, E. R. (1996). A macromolecular synthesis-dependent late phase of long-term potentiation requiring cAMP in the medial perforant pathway of rat hippocampal slices. *J Neurosci*, **16**, 3189-98.
- Nicoll, R. A., & Malenka, R. C. (1999). Expression mechanisms underlying NMDA receptor-dependent long-term potentiation. *Ann N Y Acad Sci*, **868**, 515-25.
- Niki, K., & Luo, J. (2002). An fMRI study on the time-limited role of the medial temporal lobe in long-term topographical autobiographic memory. *J Cogn Neurosci*, **14**, 500-7.
- Nikolaev, E., Kaminska, B., Tischmeyer, W., Matthies, H., & Kaczmarek, L. (1992). Induction of expression of genes encoding transcription factors in the rat brain elicited by behavioral training. *Brain Res Bull*, **28**, 479-84.
- Nilsson, L., Nordberg, A., Hardy, J., Wester, P., & Winblad, B. (1986). Physostigmine restores 3H-acetylcholine efflux from Alzheimer brain slices to normal level. *J Neural Transm*, **67**, 275-85.
- Nordberg, A. (1992). Biological markers and the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl*, **139**, 54-8.
- Nottebohm, F. (1985). Neuronal replacement in adulthood. *Ann N Y Acad Sci*, **457**, 143-61.
- Nyakas, C., Luiten, P. G., Spencer, D. G., & 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 Res Bull*, **18**, 533-45.

- O -

- O'Connell, A. W., Fox, G. B., Barry, T., Murphy, K. J., Fichera, G., Foley, A. G., Kelly, J., & Regan, C. M. (1997). Spatial learning activates neural cell adhesion molecule polysialylation in a corticohippocampal pathway within the medial temporal lobe. *J Neurochem*, **68**, 2538-46.
- O'Dell, T. J., Kandel, E. R., & Grant, S. G. (1991). Long-term potentiation in the hippocampus is blocked by tyrosine kinase inhibitors. *Nature*, **353**, 558-60.
- Offermanns, S., Wieland, T., Homann, D., Sandmann, J., Bombien, E., Spicher, K., Schultz, G., & Jakobs, K. H. (1994). Transfected muscarinic acetylcholine receptors selectively couple to Gi-type G proteins and Gq/11. *Mol Pharmacol*, **45**, 890-8.
- Oh, J. D., Woolf, N. J., Roghani, A., Edwards, R. H., & Butcher, L. L. (1992). Cholinergic neurons in the rat central nervous system demonstrated by in situ hybridization of choline acetyltransferase mRNA. *Neuroscience*, **47**, 807-22.
- Ohno, M., Yamamoto, T., & Watanabe, S. (1993). Blockade of hippocampal nicotinic receptors impairs working memory but not reference memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, **45**, 89-93.
- Ohta, H., Ni, X. H., Matsumoto, K., & Watanabe, H. (1991). Working memory deficit in aged rats in delayed nonmatching to position task and effect of physostigmine on performance of young and aged rats. *Jpn J Pharmacol*, **56**, 303-9.
- Okaichi, H., Oshima, Y., & Jarrard, L. E. (1989). Scopolamine impairs both working and reference memory in rats: a replication and extension. *Pharmacol Biochem Behav*, **34**, 599-602.
- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res*, **34**, 171-5.
- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Oxford University Press.
- Okuno, H., & Miyashita, Y. (1996). Expression of the transcription factor Zif268 in the temporal cortex of monkeys during visual paired associate learning. *Eur J Neurosci*, **8**, 2118-28.
- Okuno, H., Saffen, D. W., & Miyashita, Y. (1995). Subdivision-specific expression of ZIF268 in the hippocampal formation of the macaque monkey. *Neuroscience*, **66**, 829-45.
- Olton, D. S. (1979). Mazes, maps, and memory. *Am Psychol*, **34**, 583-96.
- Olton, D. S., Becker, J. T., & Handleman, G. E. (1979). Hippocampus, space, and memory. *Brain Behav. Sci.*, **2**, 313-365.
- Olton, D. S., & Papas, B. C. (1979). Spatial memory and hippocampal function. *Neuropsychologia*, **17**, 669-82.
- Olton, D. S., & Samuelson, R. J. (1976). Remembrance of places passed: spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, **2**, 97-116.
- Ostroff, L. E., Fiala, J. C., Allwardt, B., & Harris, K. M. (2002). Polyribosomes redistribute from dendritic shafts into spines with enlarged synapses during LTP in developing rat hippocampal slices. *Neuron*, **35**, 535-45.
- Otani, S., Marshall, C. J., Tate, W. P., Goddard, G. V., & Abraham, W. C. (1989). Maintenance of long-term potentiation in rat dentate gyrus requires protein synthesis but not messenger RNA synthesis immediately post-tetanzation. *Neuroscience*, **28**, 519-26.
- Ott, B. R., & Saver, J. L. (1993). Unilateral amnesic stroke. Six new cases and a review of the literature. *Stroke*, **24**, 1033-42.
- Otto, T., & Eichenbaum, H. (1992). Neuronal activity in the hippocampus during delayed non-match to sample performance in rats: evidence for hippocampal processing in recognition memory. *Hippocampus*, **2**, 323-34.

Owen, A. M., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, **28**, 1021-34.

Owen, A. M., Herrod, N. J., Menon, D. K., Clark, J. C., Downey, S. P., Carpenter, T. A., Minhas, P. S., Turkheimer, F. E., Williams, E. J., Robbins, T. W., Sahakian, B. J., Petrides, M., & Pickard, J. D. (1999). Redefining the functional organization of working memory processes within human lateral prefrontal cortex. *Eur J Neurosci*, **11**, 567-74.

- P -

Pace, T. W., Gaylord, R., Topczewski, F., Girotti, M., Rubin, B., & Spencer, R. L. (2005). Immediate-early gene induction in hippocampus and cortex as a result of novel experience is not directly related to the stressfulness of that experience. *Eur J Neurosci*, **22**, 1679-90.

Packard, M. G., Hirsh, R., & White, N. M. (1989). Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: evidence for multiple memory systems. *J Neurosci*, **9**, 1465-72.

Packard, M. G., & Knowlton, B. J. (2002). Learning and memory functions of the Basal Ganglia. *Annu Rev Neurosci*, **25**, 563-93.

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

Packard, M. G., & White, N. M. (1990). Lesions of the caudate nucleus selectively impair "reference memory" acquisition in the radial maze. *Behav Neural Biol*, **53**, 39-50.

Pang, K., Williams, M. J., Egeth, H., & Olton, D. S. (1993). Nucleus basalis magnocellularis and attention: effects of muscimol infusions. *Behav Neurosci*, **107**, 1031-8.

Pang, K. C., & Nocera, R. (1999). Interactions between 192-IgG saporin and intraseptal cholinergic and GABAergic drugs: role of cholinergic medial septal neurons in spatial working memory. *Behav Neurosci*, **113**, 265-75.

Pang, P. T., & Lu, B. (2004). Regulation of late-phase LTP and long-term memory in normal and aging hippocampus: role of secreted proteins tPA and BDNF. *Ageing Res Rev*, **3**, 407-30.

Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, **7**, 103-112.

Parent, M. B., & Baxter, M. G. (2004). Septohippocampal acetylcholine: involved in but not necessary for learning and memory? *Learn Mem*, **11**, 9-20.

Pascual, J., Fontan, A., Zarranz, J. J., Berciano, J., Florez, J., & Pazos, A. (1991). High-affinity choline uptake carrier in Alzheimer's disease: implications for the cholinergic hypothesis of dementia. *Brain Res*, **552**, 170-4.

Passetti, F., Dalley, J. W., O'Connell, M. T., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2000). Increased acetylcholine release in the rat medial prefrontal cortex during performance of a visual attentional task. *Eur J Neurosci*, **12**, 3051-8.

Passingham, D., & Sakai, K. (2004). The prefrontal cortex and working memory: physiology and brain imaging. *Curr Opin Neurobiol*, **14**, 163-8.

Paterson, D., & Nordberg, A. (2000). Neuronal nicotinic receptors in the human brain. *Prog Neurobiol*, **61**, 75-111.

Paus, T. (2001). Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci*, **2**, 417-24.

Pearce, J. M., Roberts, A. D., & Good, M. (1998). Hippocampal lesions disrupt navigation based on cognitive maps but not heading vectors. *Nature*, **396**, 75-7.

- Pedreira, M. E., Perez-Cuesta, L. M., & Maldonado, H. (2004). Mismatch between what is expected and what actually occurs triggers memory reconsolidation or extinction. *Learn Mem*, **11**, 579-85.
- Peigneux, P., Laureys, S., Delbeuck, X., & Maquet, P. (2001). Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport*, **12**, A111-24.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., Perrin, F., Reggers, J., Phillips, C., Degueldre, C., Del Fiore, G., Aerts, J., Luxen, A., & Maquet, P. (2004). Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*, **44**, 535-45.
- Penetar, D. M., & McDonough, J. H., Jr. (1983). Effects of cholinergic drugs on delayed match-to-sample performance of rhesus monkeys. *Pharmacol Biochem Behav*, **19**, 963-7.
- Penfield, W., & Milner, B. (1958). Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, **79**, 475-97.
- Pepeu, G., & Giovannini, M. G. (2004). Changes in acetylcholine extracellular levels during cognitive processes. *Learn Mem*, **11**, 21-7.
- Pereira de Vasconcelos, A., Klur, S., Muller, C., Cosquer, B., Lopez, J., Certa, U., & Cassel, J. C. (2006). Reversible inactivation of the dorsal hippocampus by tetrodotoxin or lidocaine: A comparative study on cerebral functional activity and motor coordination in the rat. *Neuroscience*, **141**, 1649-63.
- Perez-Jaranay, J. M., & Vives, F. (1991). Electrophysiological study of the response of medial prefrontal cortex neurons to stimulation of the basolateral nucleus of the amygdala in the rat. *Brain Res*, **564**, 97-101.
- Perry, E., Martin-Ruiz, C., Lee, M., Griffiths, M., Johnson, M., Piggott, M., Haroutunian, V., Buxbaum, J. D., Nasland, J., Davis, K., Gotti, C., Clementi, F., Tzartos, S., Cohen, O., Soreq, H., Jaros, E., Perry, R., Ballard, C., McKeith, I., & Court, J. (2000). Nicotinic receptor subtypes in human brain ageing, Alzheimer and Lewy body diseases. *Eur J Pharmacol*, **393**, 215-22.
- Perry, E. K., Morris, C. M., Court, J. A., Cheng, A., Fairbairn, A. F., McKeith, I. G., Irving, D., Brown, A., & Perry, R. H. (1995). Alteration in nicotine binding sites in Parkinson's disease, Lewy body dementia and Alzheimer's disease: possible index of early neuropathology. *Neuroscience*, **64**, 385-95.
- Perry, E. K., Perry, R. H., Blessed, G., & Tomlinson, B. E. (1977). Necropsy evidence of central cholinergic deficits in senile dementia. *Lancet*, **1**, 189.
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*, **122** (Pt 3), 383-404.
- Peterson, G. M. (1994). Differential projections to the hippocampus by neurons of the medial septum and vertical limb of the diagonal band. *Brain Res*, **646**, 129-34.
- Peterson, L. R., & Peterson, M. J. (1959). Short-term retention of individual verbal items. *Journal of Experimental Psychology*, **58**, 193-198.
- Petrides, M. (1994). Frontal lobes and behaviour. *Curr Opin Neurobiol*, **4**, 207-11.
- Petrides, M. (1995). Functional organization of the human frontal cortex for mnemonic processing: Evidence from neuroimaging studies. In J. Grafman, K.J. Holyoak, & F. Boller (Eds.), *Structure and functions of the human prefrontal cortex*.
- Picciotto, M. R., Caldarone, B. J., Brunzell, D. H., Zachariou, V., Stevens, T. R., & King, S. L. (2001). Neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit knockout mice: physiological and behavioral phenotypes and possible clinical implications. *Pharmacol Ther*, **92**, 89-108.
- Picciotto, M. R., & Zoli, M. (2002). Nicotinic receptors in aging and dementia. *J Neurobiol*, **53**, 641-55.

- Pioro, E. P., & Cuello, A. C. (1988). Purkinje cells of adult rat cerebellum express nerve growth factor receptor immunoreactivity: light microscopic observations. *Brain Res*, **455**, 182-6.
- Pioro, E. P., & Cuello, A. C. (1990). Distribution of nerve growth factor receptor-like immunoreactivity in the adult rat central nervous system. Effect of colchicine and correlation with the cholinergic system--I. Forebrain. *Neuroscience*, **34**, 57-87.
- Pitkanen, A., Pikkarainen, M., Nurminen, N., & Ylinen, A. (2000). Reciprocal connections between the amygdala and the hippocampal formation, perirhinal cortex, and postrhinal cortex in rat. A review. *Ann N Y Acad Sci*, **911**, 369-91.
- Pizzo, D. P., Thal, L. J., & Winkler, J. (2002). Mnemonic deficits in animals depend upon the degree of cholinergic deficit and task complexity. *Exp Neurol*, **177**, 292-305.
- Pizzo, D. P., Waite, J. J., Thal, L. J., & Winkler, J. (1999). Intraparenchymal infusions of 192 IgG-saporin: development of a method for selective and discrete lesioning of cholinergic basal forebrain nuclei. *J Neurosci Methods*, **91**, 9-19.
- Platenik, J., Kuramoto, N., & Yoneda, Y. (2000). Molecular mechanisms associated with long-term consolidation of the NMDA signals. *Life Sci*, **67**, 335-64.
- Polster, M. R., Nadel, L., & Schacter, D. L. (1991). Cognitive neuroscience analyses of memory: A historical perspective. *J Cogn Neurosci*, **3**, 95-116.
- Pontecorvo, M. J., Sahgal, A., & Steckler, T. (1996). Further developments in the measurement of working memory in rodents. *Brain Res Cogn Brain Res*, **3**, 205-13.
- Porter, A. C., Bymaster, F. P., DeLapp, N. W., Yamada, M., Wess, J., Hamilton, S. E., Nathanson, N. M., & Felder, C. C. (2002). M1 muscarinic receptor signaling in mouse hippocampus and cortex. *Brain Res*, **944**, 82-9.
- Postle, B. R., & D'Esposito, M. (1999). Dissociation of human caudate nucleus activity in spatial and nonspatial working memory: an event-related fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res*, **8**, 107-15.
- Pothuizen, H. H., Zhang, W. N., Jongen-Relo, A. L., Feldon, J., & Yee, B. K. (2004). Dissociation of function between the dorsal and the ventral hippocampus in spatial learning abilities of the rat: a within-subject, within-task comparison of reference and working spatial memory. *Eur J Neurosci*, **19**, 705-12.
- Pych, J. C., Chang, Q., Colon-Rivera, C., & Gold, P. E. (2005). Acetylcholine release in hippocampus and striatum during testing on a rewarded spontaneous alternation task. *Neurobiol Learn Mem*, **84**, 93-101.

- Q -

- Qin, Y. L., McNaughton, B. L., Skaggs, W. E., & Barnes, C. A. (1997). Memory reprocessing in corticocortical and hippocampocortical neuronal ensembles. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, **352**, 1525-33.
- Quik, M., Polonskaya, Y., Gillespie, A., Jakowec, M., Lloyd, G. K., & Langston, J. W. (2000). Localization of nicotinic receptor subunit mRNAs in monkey brain by in situ hybridization. *J Comp Neurol*, **425**, 58-69.
- Quirion, R., Richard, J., & Wilson, A. (1994). Muscarinic and nicotinic modulation of cortical acetylcholine release monitored by in vivo microdialysis in freely moving adult rats. *Synapse*, **17**, 92-100.

- R -

- Ragozzino, M. E., Detrick, S., & Kesner, R. P. (1999). Involvement of the prelimbic-infralimbic areas of the rodent prefrontal cortex in behavioral flexibility for place and response learning. *J Neurosci*, **19**, 4585-94.

- Ramirez-Amaya, V., Balderas, I., Sandoval, J., Escobar, M. L., & Bermudez-Rattoni, F. (2001). Spatial long-term memory is related to mossy fiber synaptogenesis. *J Neurosci*, **21**, 7340-8.
- Ramirez-Amaya, V., Escobar, M. L., Chao, V., & Bermudez-Rattoni, F. (1999). Synaptogenesis of mossy fibers induced by spatial water maze overtraining. *Hippocampus*, **9**, 631-6.
- Ramirez-Amaya, V., Marrone, D. F., Gage, F. H., Worley, P. F., & Barnes, C. A. (2006). Integration of new neurons into functional neural networks. *J Neurosci*, **26**, 12237-41.
- Ramón y Cajal, S. (1894). La fine structure des centres nerveux. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, **55**, 444-468.
- Ramos, J. M. (1998). Retrograde amnesia for spatial information: a dissociation between intra and extramaze cues following hippocampus lesions in rats. *Eur J Neurosci*, **10**, 3295-301.
- Rampon, C., Tang, Y. P., Goodhouse, J., Shimizu, E., Kyin, M., & Tsien, J. Z. (2000). Enrichment induces structural changes and recovery from nonspatial memory deficits in CA1 NMDAR1-knockout mice. *Nat Neurosci*, **3**, 238-44.
- Ranganath, C., Cohen, M. X., Dam, C., & D'Esposito, M. (2004). Inferior temporal, prefrontal, and hippocampal contributions to visual working memory maintenance and associative memory retrieval. *J Neurosci*, **24**, 3917-25.
- Ranganath, C., & D'Esposito, M. (2001). Medial temporal lobe activity associated with active maintenance of novel information. *Neuron*, **31**, 865-73.
- Rapp, P. R., Stack, E. C., & Gallagher, M. (1999). Morphometric studies of the aged hippocampus: I. Volumetric analysis in behaviorally characterized rats. *J Comp Neurol*, **403**, 459-70.
- Rasch, B., Buchel, C., Gais, S., & Born, J. (2007). Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science*, **315**, 1426-9.
- Rawls, S. M., & McGinty, J. F. (1998). Muscarinic receptors regulate extracellular glutamate levels in the rat striatum: an in vivo microdialysis study. *J Pharmacol Exp Ther*, **286**, 91-8.
- Reed, J. M., & Squire, L. R. (1998). Retrograde amnesia for facts and events: findings from four new cases. *J Neurosci*, **18**, 3943-54.
- Remondes, M., & Schuman, E. M. (2002). Direct cortical input modulates plasticity and spiking in CA1 pyramidal neurons. *Nature*, **416**, 736-40.
- Remondes, M., & Schuman, E. M. (2004). Role for a cortical input to hippocampal area CA1 in the consolidation of a long-term memory. *Nature*, **431**, 699-703.
- Rempel-Clower, N. L., Zola, S. M., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1996). Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation. *J Neurosci*, **16**, 5233-55.
- Reynolds, T. J., & Medin, D. L. (1979). Temporal-order information in delayed-matching-to-sample performance by monkeys. *Animal Learn Behav*, **7**, 294-300.
- Ribeiro, S., Gervasoni, D., Soares, E. S., Zhou, Y., Lin, S. C., Pantoja, J., Lavine, M., & Nicolelis, M. A. (2004). Long-lasting novelty-induced neuronal reverberation during slow-wave sleep in multiple forebrain areas. *PLoS Biol*, **2**, E24.
- Ribot, T. (1882). *Les maladies de la mémoire*. Paris: Alcan.
- Riccio, D. C., Millin, P. M., & Bogart, A. R. (2006). Reconsolidation: a brief history, a retrieval view, and some recent issues. *Learn Mem*, **13**, 536-44.
- Richmond, M. A., Nichols, B. P., Deacon, R. M., & Rawlins, J. N. (1997). Effects of scopolamine and hippocampal lesions on negative patterning discrimination performance in rats. *Behav Neurosci*, **111**, 1217-27.

- Riedel, G., Micheau, J., Lam, A. G., Roloff, E. L., Martin, S. J., Bridge, H., de Hoz, L., Poeschel, B., McCulloch, J., & Morris, R. G. (1999). Reversible neural inactivation reveals hippocampal participation in several memory processes. *Nat Neurosci*, **2**, 898-905.
- Risold, P. Y., & Swanson, L. W. (1996). Structural evidence for functional domains in the rat hippocampus. *Science*, **272**, 1484-6.
- Risold, P. Y., & Swanson, L. W. (1997a). Chemoarchitecture of the rat lateral septal nucleus. *Brain Res Brain Res Rev*, **24**, 91-113.
- Risold, P. Y., & Swanson, L. W. (1997b). Connections of the rat lateral septal complex. *Brain Res Brain Res Rev*, **24**, 115-95.
- Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (1996). Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol*, **6**, 228-36.
- Robbins, T. W., Semple, J., Kumar, R., Truman, M. I., Shorter, J., Ferraro, A., Fox, B., McKay, G., & Matthews, K. (1997). Effects of scopolamine on delayed-matching-to-sample and paired associates tests of visual memory and learning in human subjects: comparison with diazepam and implications for dementia. *Psychopharmacology (Berl)*, **134**, 95-106.
- Roberts, W. A., & Dale, R. H. I. (1981). Remembrance of places lasts: Proactive inhibition and patterns of choice in rat spatial memory. *Learning and Motivation*, **12**, 261-81.
- Roberts, W. A., & Grant, D. S. (1974). Short-term memory in the pigeon with presentation time precisely controlled. *Learning and Motivation*, **5**, 393-408.
- Roberts, W. A., & Grant, D. S. (1976). Studies of short-term memory in the pigeon using the delayed matching to sample procedure. In D.L. Medin, W. A. Roberts, & R. T. Davis (Eds.), *Processes of animal memory*. Hillsdale, N.J.: Erlbaum.
- Roghani, A., Shirzadi, A., Butcher, L. L., & Edwards, R. H. (1998). Distribution of the vesicular transporter for acetylcholine in the rat central nervous system. *Neuroscience*, **82**, 1195-212.
- Rolls, E. T. (2000). Hippocampo-cortical and cortico-cortical backprojections. *Hippocampus*, **10**, 380-8.
- Rolls, E. T., & Kesner, R. P. (2006). A computational theory of hippocampal function, and empirical tests of the theory. *Prog Neurobiol*, **79**, 1-48.
- Roman, F. S., Truchet, B., Marchetti, E., Chaillan, F. A., & Soumireu-Mourat, B. (1999). Correlations between electrophysiological observations of synaptic plasticity modifications and behavioral performance in mammals. *Prog Neurobiol*, **58**, 61-87.
- Romanides, A. J., Duffy, P., & Kalivas, P. W. (1999). Glutamatergic and dopaminergic afferents to the prefrontal cortex regulate spatial working memory in rats. *Neuroscience*, **92**, 97-106.
- Rose, F. C., & Symonds, C. P. (1960). Persistent memory defect following encephalitis. *Brain*, **83**, 195-212.
- Rosenbaum, R. S., Priselac, S., Kohler, S., Black, S. E., Gao, F., Nadel, L., & Moscovitch, M. (2000). Remote spatial memory in an amnesic person with extensive bilateral hippocampal lesions. *Nat Neurosci*, **3**, 1044-8.
- Rosenbaum, R. S., Winocur, G., & Moscovitch, M. (2001). New views on old memories: re-evaluating the role of the hippocampal complex. *Behav Brain Res*, **127**, 183-97.
- Roulet, F., Datiche, F., Lienard, F., & Cattarelli, M. (2005). Learning-stage dependent Fos expression in the rat brain during acquisition of an olfactory discrimination task. *Behav Brain Res*, **157**, 127-37.
- Rouse, S. T., & Levey, A. I. (1996). Expression of m1-m4 muscarinic acetylcholine receptor immunoreactivity in septohippocampal neurons and other identified hippocampal afferents. *J Comp Neurol*, **375**, 406-16.

- Rouse, S. T., Marino, M. J., Potter, L. T., Conn, P. J., & Levey, A. I. (1999). Muscarinic receptor subtypes involved in hippocampal circuits. *Life Sci*, **64**, 501-9.
- Rouse, S. T., Thomas, T. M., & Levey, A. I. (1997). Muscarinic acetylcholine receptor subtype, m2: diverse functional implications of differential synaptic localization. *Life Sci*, **60**, 1031-8.
- Rudy, J. W., Biedenkapp, J. C., & O'Reilly, R. C. (2005). Prefrontal cortex and the organization of recent and remote memories: an alternative view. *Learn Mem*, **12**, 445-6.
- Rusakov, D. A., Davies, H. A., Harrison, E., Diana, G., Richter-Levin, G., Bliss, T. V., & Stewart, M. G. (1997). Ultrastructural synaptic correlates of spatial learning in rat hippocampus. *Neuroscience*, **80**, 69-77.
- Russel, W. R., & Nathan, P. W. (1946). Traumatic amnesia. *Brain*, **69**, 280-300.
- Ryan, L., Nadel, L., Keil, K., Putnam, K., Schnyer, D., Trouard, T., & Moscovitch, M. (2001). Hippocampal complex and retrieval of recent and very remote autobiographical memories: evidence from functional magnetic resonance imaging in neurologically intact people. *Hippocampus*, **11**, 707-14.
- Rye, D. B., Wainer, B. H., Mesulam, M. M., Mufson, E. J., & Saper, C. B. (1984). Cortical projections arising from the basal forebrain: a study of cholinergic and noncholinergic components employing combined retrograde tracing and immunohistochemical localization of choline acetyltransferase. *Neuroscience*, **13**, 627-43.
- Ryle, G. (1949). *The concept of mind*. San Francisco, C.A.: Hutchinson.

- S -

- Sagar, H. J., Cohen, N. J., Sullivan, E. V., Corkin, S., & Growdon, J. H. (1988). Remote memory function in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Brain*, **111 (Pt 1)**, 185-206.
- Sagar, S. M., & Sharp, F. R. (1993). Early response genes as markers of neuronal activity and growth factor action. *Adv Neurol*, **59**, 273-84.
- Sajikumar, S., Navakkode, S., Sacktor, T. C., & Frey, J. U. (2005). Synaptic tagging and cross-tagging: the role of protein kinase Mzeta in maintaining long-term potentiation but not long-term depression. *J Neurosci*, **25**, 5750-6.
- Salmon, D. P., Lasker, B. R., Butters, N., & Beatty, W. W. (1988). Remote memory in a patient with circumscribed amnesia. *Brain Cogn*, **7**, 201-11.
- Sanders, H. I., & Warrington, E. K. (1971). Memory for remote events in amnesic patients. *Brain*, **94**, 661-8.
- Saper, C. B. (1984). Organization of cerebral cortical afferent systems in the rat. II. Magnocellular basal nucleus. *J Comp Neurol*, **222**, 313-42.
- Sargent, P. B. (1993). The diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Annu Rev Neurosci*, **16**, 403-43.
- Sargent, P. B. (2000). The distribution of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. In F. Clementi, D. Fornasari, & C. Gotti (Eds.), *Neuronal Nicotinic Receptors. Experimental Pharmacology* (pp. 163-192). Berlin: Springer.
- Sarter, M., & Bruno, J. P. (1997). Cognitive functions of cortical acetylcholine: toward a unifying hypothesis. *Brain Res Brain Res Rev*, **23**, 28-46.
- Sarter, M., & Bruno, J. P. (2000). Cortical cholinergic inputs mediating arousal, attentional processing and dreaming: differential afferent regulation of the basal forebrain by telencephalic and brainstem afferents. *Neuroscience*, **95**, 933-52.
- Sarter, M., Bruno, J. P., & Givens, B. (2003). Attentional functions of cortical cholinergic inputs: what does it mean for learning and memory? *Neurobiol Learn Mem*, **80**, 245-56.

- Sarter, M., Hasselmo, M. E., Bruno, J. P., & Givens, B. (2005). Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection. *Brain Res Brain Res Rev*, **48**, 98-111.
- Sarter, M., & McGaughy, J. (1998). Assessment of sustained and divided attention in rats: aspects of validity; comment]. *Psychopharmacology (Berl)*, **138**, 260-2; discussion 263-5.
- Sassone-Corsi, P., Sisson, J. C., & Verma, I. M. (1988b). Transcriptional autoregulation of the proto-oncogene fos. *Nature*, **334**, 314-9.
- Sassone-Corsi, P., Visvader, J., Ferland, L., Mellon, P. L., & Verma, I. M. (1988a). Induction of proto-oncogene fos transcription through the adenylate cyclase pathway: characterization of a cAMP-responsive element. *Genes Dev*, **2**, 1529-38.
- Save, E., & Poucet, B. (2000). Hippocampal-parietal cortical interactions in spatial cognition. *Hippocampus*, **10**, 491-9.
- Sawaguchi, T., & Goldman-Rakic, P. S. (1991). D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science*, **251**, 947-50.
- Sawaguchi, T., & Iba, M. (2001). Prefrontal cortical representation of visuospatial working memory in monkeys examined by local inactivation with muscimol. *J Neurophysiol*, **86**, 2041-53.
- Scali, C., Vannucchi, M. G., Pepeu, G., & Casamenti, F. (1995). Peripherally injected scopolamine differentially modulates acetylcholine release in vivo in the young and aged rats. *Neurosci Lett*, **197**, 171-4.
- Scammell, T. E., Price, K. J., & Sagar, S. M. (1993). Hyperthermia induces c-fos expression in the preoptic area. *Brain Res*, **618**, 303-7.
- Schacter, D. L. (1993). Memory without remembering. *Current Contents*, **50**.
- Schacter, D. L., Buckner, R. L., & Koutstaal, W. (1998). Memory, consciousness and neuroimaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, **353**, 1861-78.
- Schacter, D. L., & Tulving, E. (1996). *Systemes de memoire chez l'animal et chez l'homme*. Marseille: Solal.
- Schubert, P., Ogata, T., Marchini, C., & Ferroni, S. (2001). Glia-related pathomechanisms in Alzheimer's disease: a therapeutic target? *Mech Ageing Dev*, **123**, 47-57.
- Schultz, W. (2000). Multiple reward signals in the brain. *Nat Rev Neurosci*, **1**, 199-207.
- Schwaber, J. S., Rogers, W. T., Satoh, K., & Fibiger, H. C. (1987). Distribution and organization of cholinergic neurons in the rat forebrain demonstrated by computer-aided data acquisition and three-dimensional reconstruction. *J Comp Neurol*, **263**, 309-25.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **20**, 11-21.
- Seeger, T., Fedorova, I., Zheng, F., Miyakawa, T., Koustova, E., Gomeza, J., Basile, A. S., Alzheimer, C., & Wess, J. (2004). M2 muscarinic acetylcholine receptor knock-out mice show deficits in behavioral flexibility, working memory, and hippocampal plasticity. *J Neurosci*, **24**, 10117-27.
- Segal, M. (2005). Dendritic spines and long-term plasticity. *Nat Rev Neurosci*, **6**, 277-84.
- Selkoe, D. J. (1994). Normal and abnormal biology of the beta-amyloid precursor protein. *Annu Rev Neurosci*, **17**, 489-517.
- Selkoe, D. J. (2001). Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev*, **81**, 741-66.
- Semba, K. (2000). Multiple output pathways of the basal forebrain: organization, chemical heterogeneity, and roles in vigilance. *Behav Brain Res*, **115**, 117-41.

- Semba, K., & Fibiger, H. C. (1989). Organization of central cholinergic systems. *Prog Brain Res*, **79**, 37-63.
- Senut, M. C., Menetrey, D., & Lamour, Y. (1989). Cholinergic and peptidergic projections from the medial septum and the nucleus of the diagonal band of Broca to dorsal hippocampus, cingulate cortex and olfactory bulb: a combined wheatgerm agglutinin-aphorseradish peroxidase-gold immunohistochemical study. *Neuroscience*, **30**, 385-403.
- Sethy, V. H., & Francis, J. W. (1988). Regulation of brain acetylcholine concentration by muscarinic receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, **246**, 243-8.
- Shallice, T., & Warrington, E. K. (1970). Independent functioning of verbal memory stores: a neuropsychological study. *Q J Exp Psychol*, **22**, 261-73.
- Sharp, F. R., Sagar, S. M., & Swanson, R. A. (1993). Metabolic mapping with cellular resolution: c-fos vs. 2-deoxyglucose. *Crit Rev Neurobiol*, **7**, 205-28.
- Shen, J., Barnes, C. A., Wenk, G. L., & McNaughton, B. L. (1996). Differential effects of selective immunotoxic lesions of medial septal cholinergic cells on spatial working and reference memory. *Behav Neurosci*, **110**, 1181-6.
- Sheng, M., & Greenberg, M. E. (1990). The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system. *Neuron*, **4**, 477-85.
- Sher, E., Chen, Y., Sharples, T. J., Broad, L. M., Benedetti, G., Zwart, R., McPhie, G. I., Pearson, K. H., Baldwinson, T., & De Filippi, G. (2004). Physiological roles of neuronal nicotinic receptor subtypes: new insights on the nicotinic modulation of neurotransmitter release, synaptic transmission and plasticity. *Curr Top Med Chem*, **4**, 283-97.
- Shi, S., Hayashi, Y., Esteban, J. A., & Malinow, R. (2001). Subunit-specific rules governing AMPA receptor trafficking to synapses in hippocampal pyramidal neurons. *Cell*, **105**, 331-43.
- Shi, S. H., Hayashi, Y., Petralia, R. S., Zaman, S. H., Wenthold, R. J., Svoboda, K., & Malinow, R. (1999). Rapid spine delivery and redistribution of AMPA receptors after synaptic NMDA receptor activation. *Science*, **284**, 1811-6.
- Shi, Y., & Ethell, I. M. (2006). Integrins control dendritic spine plasticity in hippocampal neurons through NMDA receptor and Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II-mediated actin reorganization. *J Neurosci*, **26**, 1813-22.
- Shibata, H. (1993). Efferent projections from the anterior thalamic nuclei to the cingulate cortex in the rat. *J Comp Neurol*, **330**, 533-42.
- Shibata, H., Kondo, S., & Naito, J. (2004). Organization of retrosplenial cortical projections to the anterior cingulate, motor, and prefrontal cortices in the rat. *Neurosci Res*, **49**, 1-11.
- Shimizu, E., Tang, Y. P., Rampon, C., & Tsien, J. Z. (2000). NMDA receptor-dependent synaptic reinforcement as a crucial process for memory consolidation. *Science*, **290**, 1170-4.
- Shinoda, Y., Kamikubo, Y., Egashira, Y., Tominaga-Yoshino, K., & Ogura, A. (2005). Repetition of mGluR-dependent LTD causes slowly developing persistent reduction in synaptic strength accompanied by synapse elimination. *Brain Res*, **1042**, 99-107.
- Shors, T. J. (2004). Memory traces of trace memories: neurogenesis, synaptogenesis and awareness. *Trends Neurosci*, **27**, 250-6.
- Siapas, A. G., & Wilson, M. A. (1998). Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron*, **21**, 1123-8.
- Sif, J., Meunier, M., Messier, C., Calas, A., & Destrade, C. (1989). Quantitative [¹⁴C]2-deoxyglucose study of a functional dissociation between anterior and posterior cingulate cortices in mice. *Neurosci Lett*, **101**, 223-8.
- Simons, J. S., & Spiers, H. J. (2003). Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nat Rev Neurosci*, **4**, 637-48.

- Sirota, A., Csicsvari, J., Buhl, D., & Buzsaki, G. (2003). Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **100**, 2065-9.
- Smith, C. (2001). Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep Med Rev*, **5**, 491-506.
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1997). Working memory: a view from neuroimaging. *Cognit Psychol*, **33**, 5-42.
- Smith, T. D., Gallagher, M., & Leslie, F. M. (1995). Cholinergic binding sites in rat brain: analysis by age and cognitive status. *Neurobiol Aging*, **16**, 161-73.
- Soderling, T. R., & Derkach, V. A. (2000). Postsynaptic protein phosphorylation and LTP. *Trends Neurosci*, **23**, 75-80.
- Sofroniew, M. V., Priestley, J. V., Consolazione, A., Eckenstein, F., & Cuello, A. C. (1985). Cholinergic projections from the midbrain and pons to the thalamus in the rat, identified by combined retrograde tracing and choline acetyltransferase immunohistochemistry. *Brain Res*, **329**, 213-23.
- Sossin, W. S., Sacktor, T. C., & Schwartz, J. H. (1994). Persistent activation of protein kinase C during the development of long-term facilitation in Aplysia. *Learn Mem*, **1**, 189-202.
- Sperling, G. (1960). The information available in brief visual representations. *Psychological Monographs*, **74**, 1-29.
- Spiers, H. J., Burgess, N., Hartley, T., Vargha-Khadem, F., & O'Keefe, J. (2001b). Bilateral hippocampal pathology impairs topographical and episodic memory but not visual pattern matching. *Hippocampus*, **11**, 715-25.
- Spiers, H. J., Maguire, E. A., & Burgess, N. (2001a). Hippocampal amnesia. *Neurocase*, **7**, 357-82.
- Springer, J. E., Tayrien, M. W., & Loy, R. (1987). Regional analysis of age-related changes in the cholinergic system of the hippocampal formation and basal forebrain of the rat. *Brain Res*, **407**, 180-4.
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev*, **99**, 195-231.
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem*, **82**, 171-7.
- Squire, L. R. (2006). Lost forever or temporarily misplaced? The long debate about the nature of memory impairment. *Learn Mem*, **13**, 522-9.
- Squire, L. R., & Alvarez, P. (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Curr Opin Neurobiol*, **5**, 169-77.
- Squire, L. R., & Bayley, P. J. (2007). The neuroscience of remote memory. *Curr Opin Neurobiol*.
- Squire, L. R., Clark, R. E., & Knowlton, B. J. (2001). Retrograde amnesia. *Hippocampus*, **11**, 50-5.
- Squire, L. R., Cohen, N. J., & Nadel, L. (1984). The medial temporal region and memory consolidation: A new hypothesis. In H. Weingartner, & E. Parker (Eds.), *Memory Consolidation* (pp. 185-210). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Squire, L. R., & Frambach, M. (1990). Cognitive skill learning in amnesia. *Psychobiology*, **18**, 109-117.
- Squire, L. R., Haist, F., & Shimamura, A. P. (1989). The neurology of memory: quantitative assessment of retrograde amnesia in two groups of amnesic patients. *J Neurosci*, **9**, 828-39.
- Squire, L. R., & Slater, P. C. (1975). Forgetting in very long-term memory as assessed by an improved questionnaire technique. *Journal of Experimental Psychology: Human learning and memory*, **1**, 50-54.

- Squire, L. R., Slater, P. C., & Chace, P. M. (1975). Retrograde amnesia: temporal gradient in very long term memory following electroconvulsive therapy. *Science*, **187**, 77-9.
- Squire, L. R., Stark, C. E., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci*, **27**, 279-306.
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **93**, 13515-22.
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1997). Amnesia, memory and brain systems. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, **352**, 1663-73.
- Stamm, J. S. (1969). Electrical stimulation of monkey's prefrontal cortex during delayed-response performance. *J Comp Physiol Psychol*, **67**, 535-46.
- Steckler, T., Keith, A. B., Wiley, R. G., & Sahgal, A. (1995). Cholinergic lesions by 192 IgG-saporin and short-term recognition memory: role of the septohippocampal projection. *Neuroscience*, **66**, 101-14.
- Steckler, T., & Sahgal, A. (1995). The role of serotonergic-cholinergic interactions in the mediation of cognitive behaviour. *Behav Brain Res*, **67**, 165-99.
- Steele, K., & Rawlins, J. N. (1993). The effects of hippocampectomy on performance by rats of a running recognition task using long lists of non-spatial items. *Behav Brain Res*, **54**, 1-10.
- Steinvorth, S., Levine, B., & Corkin, S. (2005). Medial temporal lobe structures are needed to re-experience remote autobiographical memories: evidence from H.M. and W.R. *Neuropsychologia*, **43**, 479-96.
- Stern, C. E., Sherman, S. J., Kirchoff, B. A., & Hasselmo, M. E. (2001). Medial temporal and prefrontal contributions to working memory tasks with novel and familiar stimuli. *Hippocampus*, **11**, 337-46.
- Steward, O. (1997). mRNA localization in neurons: a multipurpose mechanism? *Neuron*, **18**, 9-12.
- Steward, O., & Schuman, E. M. (2001). Protein synthesis at synaptic sites on dendrites. *Annu Rev Neurosci*, **24**, 299-325.
- Steward, O., & Schuman, E. M. (2003). Compartmentalized synthesis and degradation of proteins in neurons. *Neuron*, **40**, 347-59.
- Stickgold, R. (2005). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, **437**, 1272-8.
- Stickgold, R., Hobson, J. A., Fosse, R., & Fosse, M. (2001). Sleep, learning, and dreams: off-line memory reprocessing. *Science*, **294**, 1052-7.
- Stickgold, R., James, L., & Hobson, J. A. (2000a). Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nat Neurosci*, **3**, 1237-8.
- Stickgold, R., & Walker, M. P. (2005). Memory consolidation and reconsolidation: what is the role of sleep? *Trends Neurosci*, **28**, 408-15.
- Stickgold, R., Whidbee, D., Schirmer, B., Patel, V., & Hobson, J. A. (2000b). Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. *J Cogn Neurosci*, **12**, 246-54.
- Stupien, G., Florian, C., & Rouillet, P. (2003). Involvement of the hippocampal CA3-region in acquisition and in memory consolidation of spatial but not in object information in mice. *Neurobiol Learn Mem*, **80**, 32-41.
- Stuss, D. T., & Knight, R. T. (2002). *Principles of Frontal Lobe Function*. New York: Oxford University Press.
- Suri, R. E., & Schultz, W. (1999). A neural network model with dopamine-like reinforcement signal that learns a spatial delayed response task. *Neuroscience*, **91**, 871-90.

- Sutherland, R. J., Weisend, M. P., Mumby, D., Astur, R. S., Hanlon, F. M., Koerner, A., Thomas, M. J., Wu, Y., Moses, S. N., Cole, C., Hamilton, D. A., & Hoesing, J. M. (2001). Retrograde amnesia after hippocampal damage: recent vs. remote memories in two tasks. *Hippocampus*, **11**, 27-42.
- Sutherland, R. J., Whishaw, I. Q., & Kolb, B. (1983). A behavioural analysis of spatial localization following electrolytic, kainate- or colchicine-induced damage to the hippocampal formation in the rat. *Behav Brain Res*, **7**, 133-53.
- Sutton, M. A., & Schuman, E. M. (2005). Local translational control in dendrites and its role in long-term synaptic plasticity. *J Neurobiol*, **64**, 116-31.
- Suzuki, W. A. (1999). The long and the short of it: memory signals in the medial temporal lobe. *Neuron*, **24**, 295-8.
- Suzuki, W. A., Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1993). Lesions of the perirhinal and parahippocampal cortices in the monkey produce long-lasting memory impairment in the visual and tactual modalities. *J Neurosci*, **13**, 2430-51.
- Swank, M. W., & Bernstein, I. L. (1994). c-Fos induction in response to a conditioned stimulus after single trial taste aversion learning. *Brain Res*, **636**, 202-8.
- Swanson, L. W. (1982). The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain Res Bull*, **9**, 321-53.
- Swanson, L. W., & Cowan, W. M. (1979). The connections of the septal region in the rat. *J Comp Neurol*, **186**, 621-55.
- Sweatt, J. D. (1999). Toward a molecular explanation for long-term potentiation. *Learn Mem*, **6**, 399-416.
- Sweatt, J. D. (2003). *Mechanisms of Memory*. San Diego: Academic Press, Elseiver.
- Sybiraska, E., Davachi, L., & Goldman-Rakic, P. S. (2000). Prominence of direct entorhinal-CA1 pathway activation in sensorimotor and cognitive tasks revealed by 2-DG functional mapping in nonhuman primate. *J Neurosci*, **20**, 5827-34.

- T -

- Takahashi, N., Kawamura, M., Shiota, J., Kasahata, N., & Hirayama, K. (1997). Pure topographic disorientation due to right retrosplenial lesion. *Neurology*, **49**, 464-9.
- Takashima, A., Petersson, K. M., Rutter, F., Tendolkar, I., Jensen, O., Zwartz, M. J., McNoughton, B. L., & Fernandez, G. (2006). Declarative memory consolidation in humans: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **103**, 756-61.
- Takehara-Nishiuchi, K., Nakao, K., Kawahara, S., Matsuki, N., & Kirino, Y. (2006). Systems consolidation requires postlearning activation of NMDA receptors in the medial prefrontal cortex in trace eyeblink conditioning. *J Neurosci*, **26**, 5049-58.
- Takita, M., Izaki, Y., Jay, T. M., Kaneko, H., & Suzuki, S. S. (1999). Induction of stable long-term depression in vivo in the hippocampal-prefrontal cortex pathway. *Eur J Neurosci*, **11**, 4145-8.
- Talk, A., Kang, E., & Gabriel, M. (2004). Independent generation of theta rhythm in the hippocampus and posterior cingulate cortex. *Brain Res*, **1015**, 15-24.
- Tang, Y., Mishkin, M., & Aigner, T. G. (1997). Effects of muscarinic blockade in perirhinal cortex during visual recognition. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **94**, 12667-9.
- Tang, Y. P., Shimizu, E., Dube, G. R., Rampon, C., Kerchner, G. A., Zhuo, M., Liu, G., & Tsien, J. Z. (1999). Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature*, **401**, 63-9.

- Tani, Y., Saito, K., Imoto, M., & Ohno, T. (1998). Pharmacological characterization of nicotinic receptor-mediated acetylcholine release in rat brain--an in vivo microdialysis study. *Eur J Pharmacol*, **351**, 181-8.
- Taniuchi, M., & Johnson, E. M., Jr. (1985). Characterization of the binding properties and retrograde axonal transport of a monoclonal antibody directed against the rat nerve growth factor receptor. *J Cell Biol*, **101**, 1100-6.
- Taupin, P. (2005). Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system: functionality and potential clinical interest. *Med Sci Monit*, **11**, RA247-252.
- Tayebati, S. K., Di Tullio, M. A., Tomassoni, D., & Amenta, F. (2003). Localization of the m5 muscarinic cholinergic receptor in rat circle of Willis and pial arteries. *Neuroscience*, **122**, 205-11.
- Teixeira, C. M., Pomedli, S. R., Maei, H. R., Kee, N., & Frankland, P. W. (2006). Involvement of the anterior cingulate cortex in the expression of remote spatial memory. *J Neurosci*, **26**, 7555-64.
- Teng, E., & Squire, L. R. (1999). Memory for places learned long ago is intact after hippocampal damage. *Nature*, **400**, 675-7.
- Terry, A. V., Jr., & Buccafusco, J. J. (2003). The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. *J Pharmacol Exp Ther*, **306**, 821-7.
- Teyler, T. J., & DiScenna, P. (1986). The hippocampal memory indexing theory. *Behav Neurosci*, **100**, 147-54.
- Thierry, A. M., Gioanni, Y., Degenetais, E., & Glowinski, J. (2000). Hippocampo-prefrontal cortex pathway: anatomical and electrophysiological characteristics. *Hippocampus*, **10**, 411-9.
- Thomas, K. L., Hall, J., & Everitt, B. J. (2002). Cellular imaging with zif268 expression in the rat nucleus accumbens and frontal cortex further dissociates the neural pathways activated following the retrieval of contextual and cued fear memory. *Eur J Neurosci*, **16**, 1789-96.
- Thompson, K. R., Otis, K. O., Chen, D. Y., Zhao, Y., O'Dell, T. J., & Martin, K. C. (2004). Synapse to nucleus signaling during long-term synaptic plasticity; a role for the classical active nuclear import pathway. *Neuron*, **44**, 997-1009.
- Thompson, R. F., & Krupa, D. J. (1994). Organization of memory traces in the mammalian brain. *Annu Rev Neurosci*, **17**, 519-49.
- Tierney, P. L., Degenetais, E., Thierry, A. M., Glowinski, J., & Gioanni, Y. (2004). Influence of the hippocampus on interneurons of the rat prefrontal cortex. *Eur J Neurosci*, **20**, 514-24.
- Tischmeyer, W., & Grimm, R. (1999). Activation of immediate early genes and memory formation. *Cell Mol Life Sci*, **55**, 564-74.
- Tokuyama, W., Okuno, H., Hashimoto, T., Li, Y. X., & Miyashita, Y. (2002). Selective zif268 mRNA induction in the perirhinal cortex of macaque monkeys during formation of visual pair-association memory. *J Neurochem*, **81**, 60-70.
- Tomita, H., Ohbayashi, M., Nakahara, K., Hasegawa, I., & Miyashita, Y. (1999). Top-down signal from prefrontal cortex in executive control of memory retrieval. *Nature*, **401**, 699-703.
- Toni, N., Buchs, P. A., Nikonenko, I., Bron, C. R., & Muller, D. (1999). LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite. *Nature*, **402**, 421-5.
- Toth, K., Borhegyi, Z., & Freund, T. F. (1993). Postsynaptic targets of GABAergic hippocampal neurons in the medial septum-diagonal band of Broca complex. *J Neurosci*, **13**, 3712-24.

- Toumane, A., Durkin, T., Marighetto, A., Galey, D., & Jaffard, R. (1988). Differential hippocampal and cortical cholinergic activation during the acquisition, retention, reversal and extinction of a spatial discrimination in an 8-arm radial maze by mice. *Behav Brain Res*, **30**, 225-34.
- Toumane, A., & Durkin, T. P. (1993). Time gradient for post-test vulnerability to scopolamine-induced amnesia following the initial acquisition session of a spatial reference memory task in mice. *Behav Neural Biol*, **60**, 139-51.
- Traub, R. D., & Bibbig, A. (2000). A model of high-frequency ripples in the hippocampus based on synaptic coupling plus axon-axon gap junctions between pyramidal neurons. *J Neurosci*, **20**, 2086-93.
- Treisman, R. (1992). The serum response element. *Trends Biochem Sci*, **17**, 423-6.
- Treves, A., & Rolls, E. T. (1992). Computational constraints suggest the need for two distinct input systems to the hippocampal CA3 network. *Hippocampus*, **2**, 189-99.
- Treves, A., & Rolls, E. T. (1994). Computational analysis of the role of the hippocampus in memory. *Hippocampus*, **4**, 374-91.
- Tronson, N. C., Wiseman, S. L., Olausson, P., & Taylor, J. R. (2006). Bidirectional behavioral plasticity of memory reconsolidation depends on amygdalar protein kinase A. *Nat Neurosci*, **9**, 167-9.
- Tse, D., Langston, R. F., Kakeyama, M., Bethus, I., Spooner, P. A., Wood, E. R., Witter, M. P., & Morris, R. G. (2007). Schemas and memory consolidation. *Science*, **316**, 76-82.
- Tsien, J. Z., Huerta, P. T., & Tonegawa, S. (1996). The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell*, **87**, 1327-38.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving, & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory* (pp. 381-403). New York, NY: Academic Press.
- Tulving, E. (1983). *Elements of episodic memory*. Cambridge: Oxford University Press.
- Tulving, E. (1985). How many memory systems are there? *American Psychologist*, **40**, 385-98.
- Tulving, E., & Schacter, D. L. (1990). Priming and human memory systems. *Science*, **247**, 301-6.
- Turchi, J., & Sarter, M. (2000). Cortical cholinergic inputs mediate processing capacity: effects of 192 IgG-saporin-induced lesions on olfactory span performance. *Eur J Neurosci*, **12**, 4505-14.
- Tzavara, E. T., Bymaster, F. P., Felder, C. C., Wade, M., Gomeza, J., Wess, J., McKinzie, D. L., & Nomikos, G. G. (2003). Dysregulated hippocampal acetylcholine neurotransmission and impaired cognition in M2, M4 and M2/M4 muscarinic receptor knockout mice. *Mol Psychiatry*, **8**, 673-9.
- Tzeng, O. J. L., & Cotton, B. (1980). A study-phase retrieval model of temporal coding. *Journal of Experimental Psychology: Human learning and memory*, **6**, 705-716.

- U -

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

- V -

- van Asselen, M., Kessels, R. P., Neggers, S. F., Kappelle, L. J., Frijns, C. J., & Postma, A. (2006). Brain areas involved in spatial working memory. *Neuropsychologia*, **44**, 1185-94.

- van der Zee, E. A., & Luiten, P. G. (1999). Muscarinic acetylcholine receptors in the hippocampus, neocortex and amygdala: a review of immunocytochemical localization in relation to learning and memory. *Prog Neurobiol*, **58**, 409-71.
- van Groen, T., Kadish, I., & Wyss, J. M. (2002). Species differences in the projections from the entorhinal cortex to the hippocampus. *Brain Res Bull*, **57**, 553-6.
- van Groen, T., & Wyss, J. M. (1990). Extrinsic projections from area CA1 of the rat hippocampus: olfactory, cortical, subcortical, and bilateral hippocampal formation projections. *J Comp Neurol*, **302**, 515-28.
- van Groen, T., & Wyss, J. M. (2003). Connections of the retrosplenial granular b cortex in the rat. *J Comp Neurol*, **463**, 249-63.
- van Haasteren, G., Li, S., Muda, M., Susini, S., & Schlegel, W. (1999). Calcium signalling and gene expression. *J Recept Signal Transduct Res*, **19**, 481-92.
- van Praag, H., Kempermann, G., & Gage, F. H. (2000). Neural consequences of environmental enrichment. *Nat Rev Neurosci*, **1**, 191-8.
- Vann, S. D., & Aggleton, J. P. (2004). The mammillary bodies: two memory systems in one? *Nat Rev Neurosci*, **5**, 35-44.
- Vann, S. D., Brown, M. W., Erichsen, J. T., & Aggleton, J. P. (2000). Fos imaging reveals differential patterns of hippocampal and parahippocampal subfield activation in rats in response to different spatial memory tests. *J Neurosci*, **20**, 2711-8.
- Vannucchi, M. G., & Pepeu, G. (1995). Muscarinic receptor modulation of acetylcholine release from rat cerebral cortex and hippocampus. *Neurosci Lett*, **190**, 53-6.
- Vannucchi, M. G., Scali, C., Kopf, S. R., Pepeu, G., & Casamenti, F. (1997). Selective muscarinic antagonists differentially affect in vivo acetylcholine release and memory performances of young and aged rats. *Neuroscience*, **79**, 837-46.
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G., Watkins, K. E., Connelly, A., Van Paesschen, W., & Mishkin, M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, **277**, 376-80.
- Verfaellie, M., Reiss, L., & Roth, H. L. (1995). Knowledge of New English vocabulary in amnesia: an examination of premorbidly acquired semantic memory. *J Int Neuropsychol Soc*, **1**, 443-53.
- Verma, A., & Moghaddam, B. (1996). NMDA receptor antagonists impair prefrontal cortex function as assessed via spatial delayed alternation performance in rats: modulation by dopamine. *J Neurosci*, **16**, 373-9.
- Vertes, R. P. (1988). Brainstem afferents to the basal forebrain in the rat. *Neuroscience*, **24**, 907-35.
- Vertes, R. P. (2004). Memory consolidation in sleep; dream or reality. *Neuron*, **44**, 135-48.
- Vertes, R. P. (2005). Hippocampal theta rhythm: a tag for short-term memory. *Hippocampus*, **15**, 923-35.
- Vertes, R. P., Albo, Z., & Viana Di Prisco, G. (2001). Theta-rhythmically firing neurons in the anterior thalamus: implications for mnemonic functions of Papez's circuit. *Neuroscience*, **104**, 619-25.
- Vertes, R. P., Hoover, W. B., Do Valle, A. C., Sherman, A., & Rodriguez, J. J. (2006). Efferent projections of reuniens and rhomboid nuclei of the thalamus in the rat. *J Comp Neurol*, **499**, 768-96.
- Vertes, R. P., Hoover, W. B., Szigeti-Buck, K., & Leranath, C. (2007). Nucleus reuniens of the midline thalamus: Link between the medial prefrontal cortex and the hippocampus. *Brain Res Bull*, **71**, 601-9.
- Vincent, S. R., Satoh, K., Armstrong, D. M., & Fibiger, H. C. (1983). Substance P in the ascending cholinergic reticular system. *Nature*, **306**, 688-91.

- Viscardi, A. P., & Heise, G. A. (1986). Effects of scopolamine on components of delayed response performance in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, **25**, 633-9.
- Viskontas, I. V., McAndrews, M. P., & Moscovitch, M. (2000). Remote episodic memory deficits in patients with unilateral temporal lobe epilepsy and excisions. *J Neurosci*, **20**, 5853-7.
- Viskontas, I. V., McAndrews, M. P., & Moscovitch, M. (2002). Memory for famous people in patients with unilateral temporal lobe epilepsy and excisions. *Neuropsychology*, **16**, 472-80.
- Vogt, B. A., & Laureys, S. (2005). Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. *Prog Brain Res*, **150**, 205-17.
- Volpicelli, L. A., & Levey, A. I. (2004). Muscarinic acetylcholine receptor subtypes in cerebral cortex and hippocampus. *Prog Brain Res*, **145**, 59-66.
- Vuckovich, J. A., Semel, M. E., & Baxter, M. G. (2004). Extensive lesions of cholinergic basal forebrain neurons do not impair spatial working memory. *Learn Mem*, **11**, 87-94.
- W -
- Wagner, U., Fischer, S., & Born, J. (2002). Changes in emotional responses to aversive pictures across periods rich in slow-wave sleep versus rapid eye movement sleep. *Psychosom Med*, **64**, 627-34.
- Wagner, U., Gais, S., & Born, J. (2001). Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn Mem*, **8**, 112-9.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2002). Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, **35**, 205-11.
- Walker, M. P., & Stickgold, R. (2004). Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron*, **44**, 121-33.
- Wallace, J. E., Krauter, E. E., & Campbell, B. A. (1980). Animal models of declining memory in the aged: short-term and spatial memory in the aged rat. *J Gerontol*, **35**, 355-63.
- Wallenstein, G. V., & Vago, D. R. (2001). Intrahippocampal scopolamine impairs both acquisition and consolidation of contextual fear conditioning. *Neurobiol Learn Mem*, **75**, 245-52.
- Walsh, T. J., Herzog, C. D., Gandhi, C., Stackman, R. W., & Wiley, R. G. (1996). Injection of IgG 192-saporin into the medial septum produces cholinergic hypofunction and dose-dependent working memory deficits. *Brain Res*, **726**, 69-79.
- Walsh, T. J., Kelly, R. M., Dougherty, K. D., Stackman, R. W., Wiley, R. G., & Kutscher, C. L. (1995). Behavioral and neurobiological alterations induced by the immunotoxin 192-IgG-saporin: cholinergic and non-cholinergic effects following i.c.v. injection. *Brain Res*, **702**, 233-45.
- Walter, H., Bretschneider, V., Gron, G., Zurowski, B., Wunderlich, A. P., Tomczak, R., & Spitzer, M. (2003). Evidence for quantitative domain dominance for verbal and spatial working memory in frontal and parietal cortex. *Cortex*, **39**, 897-911.
- Walton, M., Henderson, C., Mason-Parker, S., Lawlor, P., Abraham, W. C., Bilkey, D., & Dragunow, M. (1999). Immediate early gene transcription and synaptic modulation. *J Neurosci Res*, **58**, 96-106.
- Wan, H., Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (1999). Different contributions of the hippocampus and perirhinal cortex to recognition memory. *J Neurosci*, **19**, 1142-8.
- Wan, R. Q., Pang, K., & Olton, D. S. (1997). Nonhippocampal muscarinic receptors are required for nonspatial working memory. *Pharmacol Biochem Behav*, **58**, 361-7.

- Wang, G. W., & Cai, J. X. (2006). Disconnection of the hippocampal-prefrontal cortical circuits impairs spatial working memory performance in rats. *Behav Brain Res*, **175**, 329-36.
- Wang, H., Ferguson, G. D., Pineda, V. V., Cundiff, P. E., & Storm, D. R. (2004). Overexpression of type-1 adenylyl cyclase in mouse forebrain enhances recognition memory and LTP. *Nat Neurosci*, **7**, 635-42.
- Wang, H., Hu, Y., & Tsien, J. Z. (2006). Molecular and systems mechanisms of memory consolidation and storage. *Prog Neurobiol*, **79**, 123-35.
- Wang, H., Shimizu, E., Tang, Y. P., Cho, M., Kyin, M., Zuo, W., Robinson, D. A., Alaimo, P. J., Zhang, C., Morimoto, H., Zhuo, M., Feng, R., Shokat, K. M., & Tsien, J. Z. (2003). Inducible protein knockout reveals temporal requirement of CaMKII reactivation for memory consolidation in the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **100**, 4287-92.
- Wang, X., Yue, T. L., Young, P. R., Barone, F. C., & Feuerstein, G. Z. (1995). Expression of interleukin-6, c-fos, and zif268 mRNAs in rat ischemic cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*, **15**, 166-71.
- Warrington, E. K. (1996). Studies of retrograde memory: a long-term view. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **93**, 13523-6.
- Warrington, E. K., & Weiskrantz, L. (1968). New method of testing long-term retention with special reference to amnesic patients. *Nature*, **217**, 972-4.
- Warrington, E. K., & Weiskrantz, L. (1974). The effect of prior learning on subsequent retention in amnesic patients. *Neuropsychologia*, **12**, 419-28.
- Waugh, N. C., & Norman, D. A. (1965). Primary Memory. *Psychological Review*, **72**, 89-104.
- Weingartner, H. P., E.S. (1984). *Memory consolidation: Psychobiology of memory*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Weiskrantz, L. (1990). Some contributions of neuropsychology of vision and memory to the problem of consciousness. In A. Marcel, & E. Bisiach (Eds.), *Consciousness and Contemporary Science* (pp. 183-197). New York: Oxford University Press.
- Weiskrantz, L. (1991). Problems of learning and memory: One or multiple memory systems? In J. R. Krebs, & G. Horn (Eds.), *Behavioural and neural aspects of learning and memory* (pp. 1-10). Oxford, England: Clarendon Press.
- Wenk, G., Hughey, D., Boundy, V., Kim, A., Walker, L., & Olton, D. (1987). Neurotransmitters and memory: role of cholinergic, serotonergic, and noradrenergic systems. *Behav Neurosci*, **101**, 325-32.
- Wenk, G. L. (1997). The nucleus basalis magnocellularis cholinergic system: one hundred years of progress. *Neurobiol Learn Mem*, **67**, 85-95.
- Wenk, G. L., Harrington, C. A., Tucker, D. A., Rance, N. E., & Walker, L. C. (1992). Basal forebrain neurons and memory: a biochemical, histological, and behavioral study of differential vulnerability to ibotenate and quisqualate. *Behav Neurosci*, **106**, 909-23.
- Wenk, G. L., Markowska, A. L., & Olton, D. S. (1989). Basal forebrain lesions and memory: alterations in neurotensin, not acetylcholine, may cause amnesia. *Behav Neurosci*, **103**, 765-9.
- Wenk, H., Bigl, V., & Meyer, U. (1980). Cholinergic projections from magnocellular nuclei of the basal forebrain to cortical areas in rats. *Brain Res*, **2**, 295-316.
- Wernicke, K. (1874). *Der aphasische Symptomenkomplex. Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis*. Breslau.
- Wess, J. (1996). Molecular biology of muscarinic acetylcholine receptors. *Crit Rev Neurobiol*, **10**, 69-99.
- Wess, J. (2004). Muscarinic acetylcholine receptor knockout mice: novel phenotypes and clinical implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **44**, 423-50.

- Wess, J., Liu, J., Blin, N., Yun, J., Lerche, C., & Kostenis, E. (1997). Structural basis of receptor/G protein coupling selectivity studied with muscarinic receptors as model systems. *Life Sci*, **60**, 1007-14.
- Whishaw, I. Q. (1995). A comparison of rats and mice in a swimming pool place task and matching to place task: some surprising differences. *Physiol Behav*, **58**, 687-93.
- Whishaw, I. Q., Maaswinkel, H., Gonzalez, C. L., & Kolb, B. (2001). Deficits in allothetic and idiothetic spatial behavior in rats with posterior cingulate cortex lesions. *Behav Brain Res*, **118**, 67-76.
- White, N. M., & McDonald, R. J. (2002). Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiol Learn Mem*, **77**, 125-84.
- Whitehouse, P. J., Martino, A. M., Marcus, K. A., Zweig, R. M., Singer, H. S., Price, D. L., & Kellar, K. J. (1988). Reductions in acetylcholine and nicotine binding in several degenerative diseases. *Arch Neurol*, **45**, 722-4.
- Wickelgren, W. A. (1979). Chunking and consolidation: a theoretical synthesis of semantic networks, configuring in conditioning, S-R versus congenitive learning, normal forgetting, the amnesic syndrome, and the hippocampal arousal system. *Psychol Rev*, **86**, 44-60.
- Wickens, D. D. (1972). *Characteristics of word encoding*. New York: V.H. Winston et Sons.
- Wiebe, S. P., Staubli, U. V., & Ambros-Ingerson, J. (1997). Short-term reverberant memory model of hippocampal field CA3. *Hippocampus*, **7**, 656-65.
- Wiig, K. A., & Burwell, R. D. (1998). Memory impairment on a delayed non-matching-to-position task after lesions of the perirhinal cortex in the rat. *Behav Neurosci*, **112**, 827-38.
- Wiig, K. A., Cooper, L. N., & Bear, M. F. (1996). Temporally graded retrograde amnesia following separate and combined lesions of the perirhinal cortex and fornix in the rat. *Learn Mem*, **3**, 313-25.
- Wiley, R. G. (1992). Neural lesioning with ribosome-inactivating proteins: suicide transport and immunolesioning. *Trends Neurosci*, **15**, 285-90.
- Wiley, R. G. (1997). Findings about the cholinergic basal forebrain using immunotoxin to the nerve growth factor receptor. *Ann N Y Acad Sci*, **835**, 20-9.
- Wiley, R. G., Oeltmann, T. N., & Lappi, D. A. (1991). Immunolesioning: selective destruction of neurons using immunotoxin to rat NGF receptor. *Brain Res*, **562**, 149-53.
- Wilkie, D. M., Willson, R. J., & Carr, J. A. (1999). Errors made by animals in memory paradigms are not always due to failure of memory. *Neurosci Biobehav Rev*, **23**, 451-5.
- Wilkie, G. I., Hutson, P. H., Stephens, M. W., Whiting, P., & Wonnacott, S. (1993). Hippocampal nicotinic autoreceptors modulate acetylcholine release. *Biochem Soc Trans*, **21**, 429-31.
- Williams, M., & Zangwill, O. L. (1952). Memory defects after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **15**, 54-8.
- Wilson, M. A., & McNaughton, B. L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, **265**, 676-9.
- Wiltgen, B. J., Brown, R. A., Talton, L. E., & Silva, A. J. (2004). New circuits for old memories: the role of the neocortex in consolidation. *Neuron*, **44**, 101-8.
- Winder, D. G., & Sweatt, J. D. (2001). Roles of serine/threonine phosphatases in hippocampal synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci*, **2**, 461-74.
- Winocur, G. (1990). Anterograde and retrograde amnesia in rats with dorsal hippocampal or dorsomedial thalamic lesions. *Behav Brain Res*, **38**, 145-54.

- Winocur, G., McDonald, R. M., & Moscovitch, M. (2001). Anterograde and retrograde amnesia in rats with large hippocampal lesions. *Hippocampus*, **11**, 18-26.
- Winocur, G., Moscovitch, M., & Sekeres, M. (2007). Memory consolidation or transformation: context manipulation and hippocampal representations of memory. *Nat Neurosci*, 1-3.
- Winson, J., & Abzug, C. (1977). Gating of neuronal transmission in the hippocampus: efficacy of transmission varies with behavioral state. *Science*, **196**, 1223-5.
- Winson, J., & Abzug, C. (1978). Dependence upon behavior of neuronal transmission from perforant pathway through entorhinal cortex. *Brain Res*, **147**, 422-7.
- Winters, B. D., & Dunnett, S. B. (2004). Selective lesioning of the cholinergic septo-hippocampal pathway does not disrupt spatial short-term memory: a comparison with the effects of fimbria-fornix lesions. *Behav Neurosci*, **118**, 546-62.
- Wisden, W., Errington, M. L., Williams, S., Dunnett, S. B., Waters, C., Hitchcock, D., Evan, G., Bliss, T. V., & Hunt, S. P. (1990). Differential expression of immediate early genes in the hippocampus and spinal cord. *Neuron*, **4**, 603-14.
- Wise, R. A. (2005). Forebrain substrates of reward and motivation. *J Comp Neurol*, **493**, 115-21.
- Witter, M. P., & Moser, E. I. (2006). Spatial representation and the architecture of the entorhinal cortex. *Trends Neurosci*, **29**, 671-8.
- Wonnacott, S. (1997). Presynaptic nicotinic ACh receptors. *Trends Neurosci*, **20**, 92-8.
- Woodworth, R. S. (1929). *Psychology*. New York: Holt.
- Wolf, N. J. (1991). Cholinergic systems in mammalian brain and spinal cord. *Prog Neurobiol*, **37**, 475-524.
- Worley, P. F., Bhat, R. V., Baraban, J. M., Erickson, C. A., McNaughton, B. L., & Barnes, C. A. (1993). Thresholds for synaptic activation of transcription factors in hippocampus: correlation with long-term enhancement. *J Neurosci*, **13**, 4776-86.
- Worley, P. F., Christy, B. A., Nakabeppu, Y., Bhat, R. V., Cole, A. J., & Baraban, J. M. (1991). Constitutive expression of zif268 in neocortex is regulated by synaptic activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **88**, 5106-10.
- Worsham, R. W. (1975). Temporal discrimination factors in the delayed matching-to-sample task in monkeys. *Animal Learn Behav*, **3**, 93-97.
- Wotta, D. R., Wattenberg, E. V., Langason, R. B., & el-Fakahany, E. E. (1998). M1, M3 and M5 muscarinic receptors stimulate mitogen-activated protein kinase. *Pharmacology*, **56**, 175-86.
- Wrenn, C. C., Lappi, D. A., & Wiley, R. G. (1999). Threshold relationship between lesion extent of the cholinergic basal forebrain in the rat and working memory impairment in the radial maze. *Brain Res*, **847**, 284-98.
- Wrenn, C. C., & Wiley, R. G. (1998). The behavioral functions of the cholinergic basal forebrain: lessons from 192 IgG-saporin. *Int J Dev Neurosci*, **16**, 595-602.
- Wyss, J. M., & Van Groen, T. (1992). Connections between the retrosplenial cortex and the hippocampal formation in the rat: a review. *Hippocampus*, **2**, 1-11.

- Y -

- Yang, X., Criswell, H. E., & Breese, G. R. (1996). Nicotine-induced inhibition in medial septum involves activation of presynaptic nicotinic cholinergic receptors on gamma-aminobutyric acid-containing neurons. *J Pharmacol Exp Ther*, **276**, 482-9.

Yonelinas, A. P. (2002). The nature of recollection and familiarity: a review of 30 years of research. *J. Mem. Lang.*, **46**, 441-517.

- Z -

Zaborszky, L. (2002). The modular organization of brain systems. Basal forebrain: the last frontier. *Prog Brain Res*, **136**, 359-72.

Zaborszky, L., Buhl, D. L., Pobalashingham, S., Bjaalie, J. G., & Nadasdy, Z. (2005). Three-dimensional chemoarchitecture of the basal forebrain: spatially specific association of cholinergic and calcium binding protein-containing neurons. *Neuroscience*, **136**, 697-713.

Zangenehpour, S., & Chaudhuri, A. (2002). Differential induction and decay curves of c-fos and zif268 revealed through dual activity maps. *Brain Res Mol Brain Res*, **109**, 221-5.

Zhang, W., Basile, A. S., Gomeza, J., Volpicelli, L. A., Levey, A. I., & Wess, J. (2002). Characterization of central inhibitory muscarinic autoreceptors by the use of muscarinic acetylcholine receptor knock-out mice. *J Neurosci*, **22**, 1709-17.

Zhang, W. N., Pothuizen, H. H., Feldon, J., & Rawlins, J. N. (2004). Dissociation of function within the hippocampus: effects of dorsal, ventral and complete excitotoxic hippocampal lesions on spatial navigation. *Neuroscience*, **127**, 289-300.

Zhang, Y., Bailey, K. R., Toupin, M. M., & Mair, R. G. (2005). Involvement of ventral pallidum in prefrontal cortex-dependent aspects of spatial working memory. *Behav Neurosci*, **119**, 399-409.

Zhou, Q., Homma, K. J., & Poo, M. M. (2004). Shrinkage of dendritic spines associated with long-term depression of hippocampal synapses. *Neuron*, **44**, 749-57.

Zhou, T. L., Tamura, R., Kuriwaki, J., & Ono, T. (1999). Comparison of medial and lateral septal neuron activity during performance of spatial tasks in rats. *Hippocampus*, **9**, 220-34.

Zola-Morgan, S., Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1983). Recall of remote episodic memory in amnesia. *Neuropsychologia*, **21**, 487-500.

Zola-Morgan, S., & Squire, L. R. (1985). Medial temporal lesions in monkeys impair memory on a variety of tasks sensitive to human amnesia. *Behav Neurosci*, **99**, 22-34.

Zola-Morgan, S., & Squire, L. R. (1986). Memory impairment in monkeys following lesions limited to the hippocampus. *Behav Neurosci*, **100**, 155-60.

Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1986). Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J Neurosci*, **6**, 2950-67.

Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Ramus, S. J. (1994). Severity of memory impairment in monkeys as a function of locus and extent of damage within the medial temporal lobe memory system. *Hippocampus*, **4**, 483-95.

Zola-Morgan, S., Squire, L. R., Rempel, N. L., Clower, R. P., & Amaral, D. G. (1992). Enduring memory impairment in monkeys after ischemic damage to the hippocampus. *J Neurosci*, **12**, 2582-96.

Zola-Morgan, S. M., & Squire, L. R. (1990). The primate hippocampal formation: evidence for a time-limited role in memory storage. *Science*, **250**, 288-90.

Zorrilla, L. T., Aguirre, G. K., Zarahn, E., Cannon, T. D., & D'Esposito, M. (1996). Activation of the prefrontal cortex during judgments of recency: a functional MRI study. *Neuroreport*, **7**, 2803-6.

- Zorumski, C. F., & Izumi, Y. (1998). Modulation of LTP induction by NMDA receptor activation and nitric oxide release. *Prog Brain Res*, **118**, 173-82.
- Zubin, J., & Barrera, S. E. (1941). Effect of electric convulsive therapy on memory. *Proc Exp Biol Med*, **48**, 596-597.
- Zuo, Y., Lin, A., Chang, P., & Gan, W. B. (2005). Development of long-term dendritic spine stability in diverse regions of cerebral cortex. *Neuron*, **46**, 181-9.

Abréviations

AC : Adénylate Cyclase
AD : noyau thalamique Antéro-Dorsal
AM : noyau thalamique Antéro-Médian
AP1 : Activator protein 1
ATF : Activator Transcription Factor
AV : noyau thalamique Antéro-Ventral
BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor
CA1 : Champ Amonique 1
CA3 : Champ Amonique 3
CAMKII : Calcium/calmoduline kinase II
CCA : Cortex Cingulaire Antérieur
CCP : Cortex Cingulaire Postérieur
CEC : Choc Electro-Convulsifs
CM : Corps Mamillaires
CPF : Cortex Préfrontal
CPFdl : Cortex Préfrontal dorso-latéral
CPFvl : Cortex Préfrontal ventro-latéral
CPP : Cortex Pariétal Postérieur
CRE : Calcium/c-AMP Responsive Element
CREB : Calcium/c-AMP Responsive Element Binding protein
DLT : Dépression à Long Terme
Fdt : Facteur de transcription
FM : Fibres Moussues
GD : Gyrus Denté
HPCd : Hippocampe dorsal
HPCv : Hippocampe ventral
i.p. : Injection intrapéritonéale
IR : Intervalle de Rétention
LCRa : Liquide Céphalo-Rachidien artificiel
M : Cortex Moteur
MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase
MCT : Mémoire à Court Terme
MLT : Mémoire à Long Terme
MTT : « *Multiple Trace Theory* »
nBM : noyau Basal Magnocellulaire
ODN-AS : Oligodéoxynucléotides Antisens
PKA : Protéine Kinase A
PKC : Protéine Kinase C

PLT : Potentialisation à Long Terme

PP1 : Protéine Phosphatase 1

RC : Réponses Correctes

RE : noyau thalamique Reuniens

RNC : Réponses Non-Correctes

RS : Cortex Rétrosplénial

S : Subiculum

SCT : Stock mnésique à Court Terme

SL : Sommeil Lent

SLd : Septum Latéral dorsal

SLT : Stock mnésique à Long Terme

SLv : Septum Latéral ventral

SM : Septum Médian

SNC : Système Nerveux Central

SRE : Serum Responsive Element

SRF : Serum Responsive Factor

TP : Tampon Phosphate