



UNIL | Université de Lausanne

Unicentre

CH-1015 Lausanne

<http://serval.unil.ch>

Year : 2013

RECHERCHE TRANSLATIONNELLE EN NEUROSCIENCES
PSYCHIATRIQUES: DE L'ANIMAL MODELE DE SCHIZOPHRENIE
A LA DETECTION D'UNE DESORIENTATION SPATIALE,
PRATIQUE OU SYMBOLIQUE CHEZ DES PATIENTS

Bertholet Léa

Bertholet Léa, 2013, RECHERCHE TRANSLATIONNELLE EN NEUROSCIENCES
PSYCHIATRIQUES: DE L'ANIMAL MODELE DE SCHIZOPHRENIE A LA DETECTION D'UNE
DESORIENTATION SPATIALE, PRATIQUE OU SYMBOLIQUE CHEZ DES PATIENTS

Originally published at : Thesis, University of Lausanne

Posted at the University of Lausanne Open Archive.
<http://serval.unil.ch>

Droits d'auteur

L'Université de Lausanne attire expressément l'attention des utilisateurs sur le fait que tous les documents publiés dans l'Archive SERVAL sont protégés par le droit d'auteur, conformément à la loi fédérale sur le droit d'auteur et les droits voisins (LDA). A ce titre, il est indispensable d'obtenir le consentement préalable de l'auteur et/ou de l'éditeur avant toute utilisation d'une oeuvre ou d'une partie d'une oeuvre ne relevant pas d'une utilisation à des fins personnelles au sens de la LDA (art. 19, al. 1 lettre a). A défaut, tout contrevenant s'expose aux sanctions prévues par cette loi. Nous déclinons toute responsabilité en la matière.

Copyright

The University of Lausanne expressly draws the attention of users to the fact that all documents published in the SERVAL Archive are protected by copyright in accordance with federal law on copyright and similar rights (LDA). Accordingly it is indispensable to obtain prior consent from the author and/or publisher before any use of a work or part of a work for purposes other than personal use within the meaning of LDA (art. 19, para. 1 letter a). Failure to do so will expose offenders to the sanctions laid down by this law. We accept no liability in this respect.

FACULTE DES SCIENCES SOCIALES ET POLITIQUES

INSTITUT DE PSYCHOLOGIE

**RECHERCHE TRANSLATIONNELLE EN NEUROSCIENCES
PSYCHIATRIQUES: DE L'ANIMAL MODELE DE SCHIZOPHRENIE
A LA DETECTION D'UNE DESORIENTATION SPATIALE,
PRATIQUE OU SYMBOLIQUE CHEZ DES PATIENTS**

THESE DE DOCTORAT

présentée à la

Faculté
de l'Université de Lausanne

pour l'obtention du grade de
Docteur en Neurosciences

par

Léa BERTHOLET

Directeur de thèse

Prof. Françoise Schenk

Jury

Prof. Ron Stoop, Président
Prof. Jérôme Rossier, Expert
Dr. Georges Di Scala, Expert

**LAUSANNE
2013**

FACULTE DES SCIENCES SOCIALES ET POLITIQUES

INSTITUT DE PSYCHOLOGIE

**RECHERCHE TRANSLATIONNELLE EN NEUROSCIENCES
PSYCHIATRIQUES: DE L'ANIMAL MODELE DE SCHIZOPHRENIE
A LA DETECTION D'UNE DESORIENTATION SPATIALE,
PRATIQUE OU SYMBOLIQUE CHEZ DES PATIENTS**

THESE DE DOCTORAT

présentée à la

Faculté
de l'Université de Lausanne

pour l'obtention du grade de
Docteur en Neurosciences

par

Léa BERTHOLET

Directeur de thèse

Prof. Françoise Schenk

Jury

Prof. Ron Stoop, Président
Prof. Jérôme Rossier, Expert
Dr. Georges Di Scala, Expert

**LAUSANNE
2013**



UNIL | Université de Lausanne

Faculté des sciences
sociales et politiques



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE



IMPRIMATUR

Le Conseil de la Faculté des sciences sociales et politiques de l'Université de Lausanne, sur proposition d'un jury formé des professeurs

- Françoise SCHENK, Directrice de thèse, Professeure honoraire de l'Université de Lausanne
- Jérôme ROSSIER, Professeur à l'Université de Lausanne
- Georges DI SCALA, Directeur de recherche CNRS à l'Université de Bordeaux 1
- Ron STOOP, Professeur associé à l'Université de Lausanne

autorise, sans se prononcer sur les opinions de la candidate, l'impression de la thèse de Madame Léa BERTHOLET, intitulée:

« Recherche translationnelle en neurosciences psychiatriques: de l'animal modèle de schizophrénie à la détection d'une désorientation spatiale, pratique ou symbolique chez des patients. »

Lausanne, le 25 novembre 2013

Le Doyen de la Faculté



Professeur
Fabien Ohl

Résumé

La modélisation, chez l'animal, de maladies psychiatriques telles que la schizophrénie repose sur différentes démarches visant à induire des perturbations cérébrales similaires à celles observées dans la maladie. Nous avons cherché à étudier chez le rat les effets d'une diminution (50%) transitoire en glutathion (GSH) durant le développement (PND 5 à PND 16) à partir de l'implication, chez des adultes, des conséquences de cette perturbation dans des mécanismes fondamentaux de traitement de l'information sensorielle. Cette thèse évalue et documente les déficits de compétences de navigation spatiale dans ce modèle.

Nous avons mis en évidence des effets comportementaux à partir de l'identification de différences particulières dans des tâches d'orientation: des difficultés, chez les rats ayant subi un déficit en GSH, à élaborer une représentation globale de l'environnement dans lequel ils se déplacent, difficultés compensées par une attention particulière aux détails visuels le composant. Cette stratégie réactive compensatoire est efficace lorsque les conditions permettent un ajustement continu aux repères visuels environnementaux. Elle ne permet cependant pas des prédictions et des attentes sur ce qui devrait être rencontré et perçu dans une certaine direction, dès qu'une partie des informations visuelles familières disparaît. Il faudrait pour cela une capacité fondée sur **une représentation abstraite, à distance des modalités sensorielles qui en ont permis son élaboration**. Notre thèse soutient que les déficits, supposés participer à l'émergence de certains symptômes de la maladie, auraient également des conséquences sur l'élaboration de la représentation spatiale nécessaire à des capacités d'orientation effectives et symboliques.

Abstract

The study of a psychiatric disease such as schizophrenia in an animal model relies on different approaches attempting to replicate brain perturbations similar to those observed in the illness. In the present work, behavioural consequences of a functional deficit in brain connectivity and coordination were assessed in rats with a transitory glutathione (GSH) deficit induced during the postnatal development (PND 5-PND 16) with daily injections of BSO (l-buthionine-(S,R)- sulfoximine). We searched for a theoretical syndrome associating ecologically relevant behavioural adaptive deficits and resulting from the weakening of sensory integration processes.

Our results revealed significant and specific deficit of BSO treated rats in spatial orientation tasks designed to test for cognitive mapping abilities. Treated rats behaved as if impaired in the **proactive strategies** supported by an abstract representation such as a cognitive map. In contrast their performances were preserved whenever the environmental conditions allowed for adaptative **reactive strategies**, an equivalent of the visual affordances described by Gibson (1958). This supports our thesis that BSO treated rats expressed difficulties in elaborating a global representation of the environment. This deficit was completely – or - partially compensated by the development of an increased attention to the environment's visual details. This compensatory **reactive** strategy requires a rich environment allowing for continuous adjustment to visual cues. However, such adjustment doesn't allow to predictions and expectancies about what should be met and perceived in a certain direction, **when familiar visual spatial cues are missing**. Such competencies require orientation based on the use of an abstract spatial representation, independent from the specific sensory modalities that have participated to its elaboration. The impairment of BSO rats such spatial representation could result from a deficit in the integration and organization of perceptual information. Our model leads to the hypothesis that these fundamental deficits might account for certain symptoms of schizophrenia. They would also interfere with in the capacity to elaborate spatial representation necessary for optimal orientation in natural, artificial or symbolic environment.

Remerciements

Je tiens en premier lieu à remercier Madame la Professeure Françoise Schenk. Pour m'avoir accueilli dans son laboratoire, offert l'opportunité de réaliser ce travail de recherche, et accompagnée tout au long de ma thèse. J'ai eu la chance de partager de nombreuses discussions passionnantes qui m'ont fait découvrir une rigueur de penser et un savoir qui me sont chers. Je suis heureuse d'avoir eu l'occasion de faire ma thèse avec vous, d'avoir pu être entraînée par votre curiosité et votre manière de voir le monde, repérant l'écart avant la différence.

Je tiens également à remercier tous les membres qui faisaient partie du laboratoire et avec qui j'ai eu le plaisir de discuter et de travailler ainsi que pour l'aide qu'ils m'ont apportée: Dr Delphine Preissmann, Chiara Sautter, Gabrielle Tschumi, Guillaume Sierro et Sacha Roulin. Sans oublier les collègues de l'institut de Psychologie, Florian Chmetz et Yann Schrag.

Je remercie également Manuel Torres Escobar, qui a effectué son travail de Master au laboratoire et Cécile Meunier, qui est venu réaliser un stage, pour avoir participé aux expériences utilisées et développées dans ce projet.

Mes remerciements vont aussi aux membres du Centre de Neurosciences Psychiatriques. (CNP) Le Dr Kim Do, à l'origine du modèle animal sur lequel nous avons travaillé, le Dr Jan Harry Cabungcal, pour le coup de main apporté pour traiter les animaux. Je remercie également Béat Riederer et Irène Riederer pour m'avoir permis d'apprendre des techniques en protéomique.

Je remercie également les membres de mon jury de thèse: Le Professeur Ron Stoop, professeur associé de l'UNIL au Centre de Neurosciences Psychiatriques (CNP). Le professeur Jérôme Rossier, professeur ordinaire à l'Institut de Psychologie à l'Université de Lausanne et directeur de l'Institut de Psychologie. Le Dr. Georges Di Scala, Responsable de l'équipe "Neurobiologie des Fonctions Exécutives", Institut de Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine.

Finalement je remercie ma famille, pour leur soutien, leurs encouragements et leur présence.

Avant-propos

La modélisation, chez l'animal, de maladies psychiatriques telles que la schizophrénie repose sur différentes démarches visant à induire des perturbations cérébrales similaires à celles observées dans la maladie. Il ne peut évidemment s'agir d'une réplique de nature imitative qui tenterait d'assimiler l'animal ainsi traité à un patient, mais de se concentrer sur des principes fonctionnels au cœur de manifestations cérébrales, mentales et comportementales pathologiques. Nous avons cherché ainsi à étudier chez le rat les effets d'une diminution (50%) transitoire en glutathion (GSH) durant le développement (PND 5 à PND 16) à partir de l'implication, chez des adultes, des conséquences de cette perturbation dans des mécanismes fondamentaux de traitement de l'information sensorielle.

Cette thèse évalue et documente les déficits de compétences de navigation spatiale dans ce modèle. Nous avons tenté de qualifier un syndrome écologiquement pertinent reposant sur l'hypothèse d'un déficit central d'intégration d'information multimodale, une compétence nécessaire au développement de stratégies d'adaptation optimales chez l'animal comme chez l'homme. Nous considérerons des symptômes apparemment hétérogènes comme les manifestations d'un **syndrome central** occasionné par un déficit fondamental d'intégration et d'organisation de l'information sensorielle. On peut alors respecter les spécificités des deux espèces concernées, tout comme la lecture de symptômes cliniques engage à les décoder selon les particularités de chaque patient.

Nos résultats ont mis en évidence des déficits à partir de l'identification de différences comportementales particulières dans des tâches d'orientation spatiale. Ainsi, les rats BSO ont des difficultés à élaborer une représentation globale de l'environnement dans lequel ils se déplacent, difficultés compensées par une attention particulière aux détails visuels le composant. Cette stratégie réactive compensatoire est efficace lorsque les conditions permettent un ajustement continu aux repères visuels environnementaux. Cependant, cet ajustement de type gibsonien, ne permet pas de produire des prédictions et des attentes sur ce qui devrait être rencontré et perçu dans une certaine direction, dès qu'une partie des informations visuelles familières disparaît. Il faudrait pour cela une capacité fondée sur **une représentation abstraite, indépendante des modalités sensorielles qui en ont permis l'élaboration**. Cette difficulté des rats traités au BSO à élaborer une telle représentation spatiale – ou à se comporter comme s'ils en disposaient - pourrait résulter d'un déficit d'intégration et combinaison de l'information sensorielle. Elle s'exprime dans les tâches de navigation spatiale par une orientation imprécise chaque fois que les informations à dispositions nécessitent d'être intégrées et combinées les unes aux autres au cours des déplacements dans des environnements que nous avons caractérisés : repères masqués par endroit, disparition d'une partie des repères familiers, ou encore insuffisance du nombre de ces repères pour un ajustement continu de type réactif.

Notre thèse soutient que les déficits, supposés participer à l'émergence des certains symptômes de la maladie, auraient également des conséquences sur la capacité à élaborer la représentation spatiale nécessaire à des capacités d'orientation effectives et symboliques. Ce projet contribue à une meilleure compréhension de la maladie psychiatrique par les correspondances avec les déficits perceptifs et cognitifs observés dans notre modèle animal, considéré comme un animal modèle plus que comme un porteur de symptômes.

Liste des abréviations

ANOVA: analyse de variance

BSO: L-buthionine-(S,R)-sulfoximine

GSH: glutathion

LI: latent inhibition

MMN: Mismatch Negativity

MTS: Match to Sample (tâche d'appariement)

ODS: Osteogenic Disorder Shionogi

Opp.: zone opposée

PND: postnatal day

PBS: phosphate-buffered saline

PF: plateforme

PPI: prepulse inhibition

t : tranining zone

T: transfert

WM: working memory

MT: mémoire de travail

Table des matières

Résumé	1
Remerciements	3
Avant-propos	5
Liste des abréviations	6
I. INTRODUCTION.....	13
1. La cognition spatiale émerge de l'intégration et de l'organisation d'informations multimodales.....	16
<i>1.1. Diversité des informations pertinentes pour l'orientation spatiale.....</i>	<i>17</i>
a) Informations internes vs externes.....	18
b) Informations directionnelles vs positionnelles.....	18
<i>1.2. Combiner différentes informations spatiales: les cartes cognitives.....</i>	<i>19</i>
<i>1.3. Une représentation spatiale avec statut de « carte cognitive ».....</i>	<i>21</i>
<i>1.4. Substrat neuronal de la représentation spatiale.....</i>	<i>23</i>
a) Cellules de lieu	23
b) Cellules directionnelles	25
c) Cellules en grilles	26
<i>1.5. L'étude du comportement spatial, une fenêtre sur les mécanismes de traitement et de combinaison des informations.....</i>	<i>27</i>
<i>1.6. Mémoire spatiale, mémoire épisodique: un codage spatio-temporel</i>	<i>29</i>
2. Schizophrénie et déficit d'intégration multimodale	34
<i>2.1. Hypothèses étiologiques et corrélats cérébraux</i>	<i>35</i>
a) Des facteurs génétiques et environnementaux au cours du développement	35
b) Pathophysiologie	36
c) Hypothèse glutathion	38
d) Hypothèse de dysconnectivité.....	39
<i>2.2. Déficiences d'intégration de l'information perceptuelle chez les patients atteints de schizophrénie.....</i>	<i>41</i>
a) Déficit de filtration de l'information sensorielle.....	42
b) Diminution de la « mismatch negativity ».....	43

c) Diminution de l'effet McGurk.....	44
d) Déficit d'organisation perceptuelle.....	44
e) Déficit d'organisation perceptuelle et mémoire de travail.....	46
f) Difficulté à élaborer une nouvelle représentation et à l'utiliser pour décider.....	47
3. Animal modèle de schizophrénie: quels mécanismes fondamentaux	51
3.1. Modélisation chez l'animal.....	51
a) Réplication de perturbations cérébrales analogues.....	51
b) Des déficits transposables.....	52
c) Des tâches écologiques chez l'animal comme chez l'homme.....	52
3.2. Modèle animal de déficit périnatal en glutathion.....	53
a) Perturbations neurophysiologiques induites par un déficit en GSH.....	54
b) Perturbations comportementales et cognitives induites suite à un déficit en GSH.....	56
3.3. Objectif de la recherche.....	58
3.4. Proposition de démarche expérimentale.....	59
II. RESULTATS.....	61
1. Le traitement BSO.....	62
2. Performances des rats BSO dans le water maze.....	63
2.1. Le bassin de Morris, matériel et méthode classique	65
2.2. Evaluation des rats ODS BSO adultes dans le water maze	68
2.2.1. Matériel et méthode	68
2.2.2. Résultats	69
2.2.3. Synthèse des résultats	75
2.3. Contrôle et restriction du nombre d'indices visuels	76
2.3.1. Matériel et méthode	77
2.3.2. Résultats	81
2.2.3. Synthèse des résultats	92
2.4. Limitation de l'accès à l'environnement (élévation des bords).....	93
2.4.1. Matériel et méthode	93
2.4.2. Résultats	96

2.4.3. Synthèse des résultats	106
<i>2.5. Masquage partiel et imprédictible du panorama familial.....</i>	<i>110</i>
2.5.1. Matériel et méthode	110
2.5.2. Résultats	112
2.5.3. Synthèse des résultats	119
<i>2.6. Synthèse générale des résultats dans le water maze</i>	<i>121</i>
3. Performances d'orientation des rats BSO dans le radial maze.....	132
<i>3.1. Le labyrinthe radial, matériel et méthode classique</i>	<i>132</i>
<i>3.2. Radial semi-transparent</i>	<i>133</i>
3.2.1. Matériel et méthode	134
3.2.2. Résultats	136
3.2.3. Synthèse des résultats	140
<i>3.3. Labyrinthe radial/parallèle</i>	<i>141</i>
3.3.1. Matériel et méthode	141
3.3.2. Résultats	143
3.3.3. Synthèse des résultats	148
<i>3.4. Synthèse générale des résultats dans le radial maze.....</i>	<i>151</i>
4. Evaluation des rats BSO dans une tâche de coopération.....	155
<i>4.1. Les rats BSO sont-ils capables de s'ajuster dans une tâche de de coopération ?</i>	<i>155</i>
3.3.1. Matériel et méthode	155
3.3.2. Résultats	158
3.3.3. Synthèse des résultats	160
5. Adaptation du labyrinthe radial à des sujets humains.....	162
<i>5.1. Labyrinthe radial sur écran tactile.....</i>	<i>132</i>
5.1.1. Matériel et méthode	162
5.1.2. Résultats	168
5.1.3. Synthèse des résultats	174
<i>5.2. Labyrinthe radial exploré avec le doigt.....</i>	<i>175</i>
5.2.1. Matériel et méthode	176

5.2.2. Résultats	181
5.2.3. Synthèse des résultats	194
5.3. <i>Labyrinthe radial dans une tâche de réalité virtuelle</i>	197
5.3.1. Matériel et méthode	197
5.4. <i>Synthèse générale des tests de radial adaptés à des sujets humains</i>	202
III. DISCUSSION GENERALE.....	209
1. Quelques clés pour élaborer un portrait du rat BSO.....	209
1.1. <i>Portrait du rat BSO</i>	211
a) Condition critique d'une adaptation réactive: une continuité de l'information visuelle garantie par la richesse du panorama.....	211
b) Consolidation de l'hypothèse d'un déficit d'intégration des informations multimodales en une représentation spatiale.....	213
c) La stratégie réactive palliant un déficit d'intégration d'information multimodale est plus facile à développer dans la nage.....	214
d) Mémoire proactive, une stratégie nécessaire pour s'orienter dans un environnement visuellement déconnecté/discontinu.....	215
e) Contribution des mouvements d'exploration à la représentation spatiale.....	216
1.2. <i>Des stratégies différentes en fonction du sexe</i>	218
a) Des styles cognitifs différents au lieu de simples différences d'efficacité	218
b) Du poids différent des deux composants dans la carte intégrée (cartes cognitive) en fonction du sexe.....	219
c) Avantage d'une représentation de type <i>sketch map</i> lorsque le panorama est accessible.....	219
d) Faiblesse d'une stratégie privilégiant les <i>sketches</i> en vue d'apprendre une position dans un environnement pauvre en détail/monotone.....	220
e) La représentation de type <i>sketch</i> dans un environnement suffisamment riche permet l'indépendance vis à vis de la permanence des indices.....	221
f) Utilisation des informations directionnelles lorsque celles-ci ont préalablement été intégrées avec des informations locales.....	221
g) Extrapolation et généralisation dans la navigation basée sur de <i>bearings</i>	222
h) Structuration différente des mouvements d'exploration, manifestation d'une tendance à se reposer préférentiellement sur les indices locaux.....	223

i) L'orientation basée sur des sketches permet d'identifier et de réagir rapidement au changement.....	223
j) Dépasser la spécificité spatiale: une représentation tampon pour la décision.....	224
2. Quelques clés pour une compréhension transversale.....	225
2.1. <i>La mémoire spatiale dans la schizophrénie</i>	226
a) Quels déficits de mémoire spatiale chez les patients atteints de schizophrénie	232
b) Compétences de mémoire visuo-spatiale.....	230
2.2. <i>Une base fondamentale à l'émergence des symptômes cliniques</i>	232
a) Sens de soi, émergence de l'intégration d'information multimodale.....	232
b) Entre prédictions et attentes, s'attribuer des intentions.....	235
c) Les expériences passées donnent un sens aux expériences présentes.....	237
d) Un détachement du contexte qui favorise une perte du sens commun ?	238
e) Débordé par la saillance des éléments fragmentés.....	242
f) Maintenir l'identité, assurer sa continuité entre présent, passé et futur.....	242
3. Conclusion.....	244
REFERENCES.....	246

I. INTRODUCTION

Ce projet s'inscrit ainsi dans la lignée des recherches réalisées sur l'animal modèle dit de "schizophrénie". Il se fonde sur l'intégration d'observations neurophysiologiques et comportementales, rassemblées sous l'intitulé raccourci de « modèle glutathion de la schizophrénie », et fait l'objet d'un ensemble de recherches convergentes sur le site de l'hôpital de Cery (Do et al., 2004; Do et al., 2009b). Nous avons cherché ainsi à étudier chez le rat les effets d'une diminution (50%) transitoire en glutathion (GSH) durant le développement (PND5 à PND 16) et l'implication des conséquences d'une telle diminution dans l'émergence de certains déficits traduisant la présence de perturbations de mécanismes fondamentaux. Nous supposons que les altérations cérébrales structurelles et fonctionnelles induites par un déficit en GSH provoquent un défaut dans la connectivité cérébrale entraînant des difficultés d'intégration des informations multimodales. Nous étudions ces difficultés à travers l'évaluation de compétences de navigation spatiale qui dépendent étroitement du bon fonctionnement de ces processus.

Le premier ensemble de résultats obtenus à partir de l'évaluation des rats BSO (ayant subis un déficit transitoire en GSH durant le développement) dans des tâches d'orientation spatiale avait mis en évidence des déficits d'orientation sélectifs chez les animaux traités au BSO. Ces rats exprimaient des déficits lorsqu'ils devaient s'orienter en marchant sur la table à trous où dans le labyrinthe radial, mais atteignaient de bonnes performances lorsqu'il fallait localiser une plateforme en nageant dans le water maze (Cabungcal et al., 2007; Preissmann, 2009). Cette dissociation semblait indiquer que la charge d'intégration varie en fonction du mode de locomotion et serait plus élevée au cours de la marche où les données proprioceptives, peu présentes dans l'eau, doivent être intégrées aux données environnementales. Cette hypothèse de travail faisait de l'intégration de la proprioception (laquelle est à la base du schéma corporel) une articulation problématique chez le rat BSO, mais ne permettait pas du tout d'objectiver quelle modalité fonctionnelle pouvait être à la base des comportements surprenants d'efficacité lorsque la tâche impliquait la natation en bassin de Morris.

La première partie de notre travail consista à développer des expériences de navigation visant à expliciter à la fois un déficit fondamental d'intégration multisensorielle pour l'orientation dans certaines tâches, ainsi que des processus à l'œuvre dans les stratégies compensatoires.

On retrouve chez les patients atteints de schizophrénies des perturbations de l'intégration et de l'organisation de l'information sensorielle (Giersch et al., 2010; Kurylo et al., 2007; Place and Gilmore, 1980; Silverstein and Keane, 2011; Silverstein et al., 2000; Uhlhaas and Mishara, 2007; van Assche and Giersch, 2011) et de nombreuses études suggèrent leur implication dans un certain nombre de symptômes cliniques de la schizophrénie (Lewis and Moghaddam, 2006; Uhlhaas et al., 2006), tels que les troubles de l'agentivité et de la conscience de soi (Farrer and Frith, 2002; Jeannerod, 2009; Peled et al., 2003; Stephan et al., 2009). Or c'est justement parce que les déficits observés chez l'homme sont fondamentaux qu'il est possible d'élaborer les hypothèses nous permettant d'expérimenter la présence de ces déficits chez l'animal. L'évaluation des performances spatiales permet de raisonner sur des questionnements transposables entre espèces. A travers les perturbations de la navigation spatiale, nous proposons de rendre compte de mécanismes fondamentaux, à l'origine de symptômes « communs » chez l'animal modèle et les patients. Ce n'est pas une assimilation abusive de l'animal au patient mais une clé pour reconnaître et interpréter des déficits de même nature.

Dans notre travail de recherche, nous avons ainsi choisi une approche combinant un stress neurochimique avec un impact général sur le développement neurologique. Avec l'hypothèse qu'il en résulte des déficits au niveau de mécanismes fondamentaux de traitement de l'information sensorielle (Do et al., 2004; Do et al., 2009b) pouvant être mis en évidence à l'aide de tests évaluant des capacités cognitives dépendantes du fonctionnement harmonieux de ces mécanismes. Nous avons choisi de qualifier un syndrome écologiquement pertinent, en nous fondant sur l'hypothèse d'un déficit central d'intégration d'information multimodale, une compétence nécessaire au développement de stratégies d'adaptation optimales chez l'animal comme chez l'homme. C'est à ce carrefour que s'inscrit la deuxième partie de ce travail, notamment à travers la tentative d'explorer chez des sujets humains les déficits observés chez l'animal, en développant des outils inspirés de l'animal modèle et adaptés aux situations humaines. Notre démarche, bien qu'expérimentale et quantitative, vise à développer des concepts et du matériel qui permettront de mettre en évidence les éventuels déficits ainsi que les stratégies compensatoires développées par des patients, dans un but ultérieur de prévention ou de remédiation.

Nous verrons tout d'abord dans quelle mesure la mémoire spatiale dépend de l'intégration et de l'organisation d'informations sensorielles variées, souvent de modalités différentes, et comment ces mécanismes d'intégration participent à l'élaboration de représentations

abstraites. Nous verrons ensuite, qu'il existe dans la schizophrénie un certain nombre de troubles perceptifs et cognitifs faisant état de perturbations de ces mécanismes de traitement de l'information. Finalement nous décrirons l'approche que nous avons utilisée pour transposer et évaluer ces déficits chez l'animal.

1. La cognition spatiale émerge de l'intégration et de l'organisation d'informations multimodales

L'étude de l'orientation spatiale met en lumière des mécanismes fondamentaux, communs à toutes les espèces mobiles, dont les mammifères et les humains (Rodriguez et al., 2002). Elle est une manifestation de mécanismes complexes, impliquant le traitement d'informations sensorielles obtenues par des canaux sensoriels divers à travers la collaboration de multiples structures cérébrales. Elle repose sur une fonction essentielle, la mémoire.

D'un point de vue plus concret, qu'est-ce que la mémoire spatiale ? Bien que cette expression apparaisse rarement dans nos discours de tous les jours, nous faisons constamment appel à des capacités d'orientation spatiale. Le seul fait de savoir où vous vous trouvez actuellement – et surtout de faire des projets sur cette base - repose sur cette compétence. Cette forme de mémoire, reposant sur l'intégration d'informations au travers d'intervalles de temps, permet de savoir où nous nous trouvons, d'où nous venons, et où nous allons. Elle nous permet également, lorsque nous explorons un environnement nouveau de prendre des marques afin de le structurer, dans le but de le rendre plus familier et ainsi de pouvoir retrouver notre chemin.

Se déplacer dans un environnement familier pour se rendre dans un endroit précis se fait naturellement, presque sans que l'on en ait conscience. Mais cet automatisme apparent implique des capacités d'abstraction ! Combien de fois avez vous déjà effectué un trajet, plongé dans vos pensées, sans même avoir fait attention aux différentes étapes parcourues ? En outre, en arrivant dans un environnement inconnu, les repères y figurant doivent être codés à travers des explorations successives afin de soutenir cette capacité d'orientation. Au fil des explorations, des relations s'établissent entre les repères rencontrés, permettant de situer différents lieux les uns par rapport aux autres. L'apprentissage des relations spatiales entre les différents lieux explorés fonde une représentation abstraite de ce nouvel espace. Cette représentation permet de déduire et d'emprunter le chemin le plus court pour atteindre un emplacement voulu, comme l'endroit où nous avons garé la voiture. La navigation peut être ainsi définie comme un comportement dirigé dans l'espace permettant de nous situer et d'explorer. Elle est à la base de nombreuses anticipations sur ce que l'on peut y rencontrer. Dans ce sens, elle permet de passer d'un **mode réactif**, dans lequel l'action suit les informations qui l'orientent (bottom up), à un **mode prospectif** dans lequel le sujet prédit les informations qui découleront de son action.

On trouve chez l'animal la présence de compétences spatiales remarquables. S'orienter s'avère être une aptitude nécessaire à la survie de toutes les espèces mobiles. Elles doivent être capables de mémoriser les caractéristiques spatiales du milieu dans lequel elles évoluent pour se rappeler de l'emplacement d'une source de nourriture intéressante, par exemple, ou retrouver le chemin donnant accès au gîte. Au cours des déplacements, diverses informations sont collectées et codées en une représentation de cet environnement. De ces informations intégrées et organisées émerge une représentation globale et abstraite de l'espace permettant d'utiliser les informations disponibles dans l'environnement pour orienter le déplacement, voire de se déplacer les yeux fermés.

Nous verrons ainsi, dans un premier temps, que les capacités d'orientation spatiale reposent sur l'intégration d'informations provenant de modalités sensorielles diverses en une représentation globale de l'environnement, appelée également représentation spatiale, et que cette intégration complexe repose sur la collaboration de multiples structures cérébrales, dont l'hippocampe, un cortex associatif supramodal, joue un rôle fondamental dans l'intégration de ces diverses informations. Nous verrons dans un deuxième temps que le comportement spatial offre un accès privilégié à l'étude de ces processus cognitifs complexes impliqués dans l'organisation de conduites optimales et permet d'en identifier les altérations. Finalement, nous présenterons comment la mémoire spatiale, en plus de son implication dans des comportements spatiaux optimaux nécessaires à la survie des espèces mobiles, fournit également un cadre de référence essentiel au codage des épisodes de vie tel « un chemin qui relie les différentes étapes de l'existence propre du sujet » (Schenk, 2009).

1.1. Diversité des informations pertinentes pour l'orientation spatiale

Deux types d'informations sensorielles de modalités diverses peuvent être intégrées et combinées pour s'orienter et identifier une position dans l'espace: les informations internes, générées par le mouvement propre et provenant des systèmes vestibulaires, somatosensoriels et proprioceptifs (informations idiothétiques), et les informations externes, fournies par l'environnement (informations allothétiques), principalement de nature visuelle et dans une moindre mesure, de nature auditive et olfactive. Les informations pertinentes pour les comportements spatiaux peuvent se distinguer également en fonction de la nature des indications spatiales qu'elles fournissent (informations directionnelles vs positionnelles).

a) Informations internes vs externes

Les informations internes générées par le mouvement propre permettent à l'animal d'évaluer ses déplacements selon la distance parcourue et les changements de direction effectués depuis la position de départ. Ces informations sont d'origine proprioceptive, vestibulaire et visuelle (flux optique) et permettent, une fois intégrées, de mettre à jour la position de l'animal par rapport à son point de départ. On appelle intégration du chemin (Etienne and Jeffery, 2004; Etienne et al., 1998; Etienne et al., 1996) le résultat du processus actualisant un vecteur *directionnel* à partir de l'intégration de la longueur et de la direction des déplacements successifs (somme de vecteurs). Cette intégration permet à l'animal de rejoindre directement, en ligne droite, le point de départ à partir de sa position actuelle, même après avoir effectué un trajet sinueux. Bien que l'intégration du chemin permette de garder la trace du déplacement parcouru sans informations visuelles, via l'intégration angulaire à partir des informations vestibulaires et proprioceptives, celle-ci est soumise à une accumulation d'erreur à mesure que le trajet devient long et tortueux (Etienne and Jeffery, 2004). Le feed-back visuel permet alors de mettre à jour le vecteur et de corriger les erreurs accumulées à chaque étape du calcul (Etienne et al., 1996). Les informations proprioceptives combinées aux informations visuelles fournissent ainsi une estimation précise de la position et permettent une orientation optimale.

Les informations externes sont quant à elles surtout visuelles, même chez les espèces nocturnes. Elles sont complétées par des données auditives. Le statut des informations olfactives est particulier dès lors que l'animal peut voir autour de lui (Lavenex, 1995).

Toutes ces données permettent d'extraire une direction et de définir une position (Collett et al., 1986; Leonard and McNaughton, 1990) et se divisent alors en informations directionnelles vs positionnelles.

b) Informations directionnelles vs positionnelles

Les informations directionnelles, comme leur nom l'indique, fournissent des indications sur l'orientation directionnelle mais n'apportent que peu d'indications quant à la position précise du sujet dans l'espace (Leonard and McNaughton, 1990) (excepté lorsque deux gradients sont utilisés simultanément, ce qui permet d'en extraire une représentation bidimensionnelle). Elles orientent le déplacement en polarisant l'espace. On peut encore diviser ces informations en deux catégories: les gradients et les points de repère directionnels. Les points de repère directionnels sont généralement éloignés (statiques) et fournissent ainsi une direction précise

et stable, en dépit des déplacements du sujet. Les gradients peuvent provenir de différentes sources (odeur, lumière polarisée, champ magnétique...). Ils sont ainsi définis par leur changement d'intensité lors de la locomotion et sont d'abord dynamiques. Ainsi une information directionnelle peut être statique (pas de variation d'aspect mais peut être de taille pour en estimer la distance) ou dynamique (variation de l'indice en fonction de la position). En outre, l'information directionnelle peut également être extraite de la structure géométrique de l'espace, préférentiellement asymétrique, découlant des aspects configurationnels de ce dernier (forme d'une enceinte, d'une salle, d'un bâtiment...) (Benhamou and Poucet, 1998; Cheng, 1986). La structure géométrique fournit même des informations directionnelles fondamentales prédominantes à l'établissement de comportements spatiaux en comparaison des caractéristiques locales permettant également une discrimination entre deux points ambigus d'un espace symétrique (Cheng, 1986; Hermer and Spelke, 1994).

Les informations positionnelles, contrairement aux informations directionnelles, proviennent d'ensembles d'indices locaux. Leur apparence est sensiblement modifiée au cours des déplacements (parallaxe) permettant ainsi de déduire la distance parcourue entre les différents points de repères (indices) ou entre un point de repère et le sujet. Les distances relatives entre les différents points de repères et les positions de ces derniers les uns par rapport aux autres à l'intérieur d'un ensemble permettent de déduire et d'identifier une position. Ces indices locaux peuvent être traités séparément, comme des objets distincts, ou être assemblés, formant ainsi des mini-cartes topographiques, appelées également « sketch map » ou objets spatiaux (Jacobs and Schenk, 2003). Chaque indice entretient donc une relation spatiale avec au moins un autre indice. Les relations établies entre les différents indices permettent l'identification précise d'une position. On parle alors d'encodage relationnel.

1.2. Combiner différentes informations spatiales: les cartes cognitives

Comme nous pouvons le constater, les informations pertinentes pour les comportements spatiaux proviennent de modalités sensorielles différentes et fournissent des indications spatiales distinctes. Ces informations sont constamment intégrées et combinées les unes aux autres en un ensemble unique et global, une représentation spatiale. Leur intégration et leur organisation d'ensemble permet d'orienter par la suite le déplacement de manière optimale.

Le concept de représentation mentale a été proposé la première fois par Tolman en 1948 (Tolman, 1948) sous le nom de carte cognitive, puis par O'Keefe et Nadel en 1978 (O'Keefe

and Nadel, 1978). La carte cognitive est généralement décrite comme une représentation mentale de l'environnement permettant de déduire et d'utiliser des raccourcis reliant différents lieux visités à travers des terrains encore jamais explorés. Les relations spatiales (direction et distance) établies entre différentes places (grâce aux différentes sources d'informations présentées précédemment) selon leurs relations au sein d'une configuration y seraient conservées. Elles permettraient d'identifier une position ou place particulière dans cet environnement par rapport aux points de repères y figurant. Différentes places sont ainsi organisées sur une trame spatiale de référence.

Une perspective proposée par Jacobs et Schenk en 2003, la « parallel map theory », suggère que la carte cognitive est construite à partir de l'intégration de deux cartes principales, élaborées parallèlement, apportant chacune des compétences spatiales différentes et complémentaires. En somme, la combinaison offre à l'ensemble fonctionnel ainsi constitué, des propriétés qui sont limitées dans chacune séparément. Cette théorie des cartes parallèles permet de décrire avec plus de précision les dimensions spatiales apportées par les différents indices spatiaux décrits précédemment.

La première carte parallèle, ou *bearing map*, est une trame spatiale de base issue de l'intégration, dans un réseau de références axiales, d'indices internes, provenant du mouvement propre, et d'indices directionnels (gradients, indice visuel distal de type boussole, géométrie de l'espace). La calibration des indices internes à partir des changements d'intensité provenant d'un indice distribué (source de lumière) permet de naviguer sur de longues distances et d'extrapoler la future position dans ce système de coordonnées. La représentation de la position du navigateur par rapport à son point de départ peut ainsi être maintenue, même dans un territoire encore inconnu ! Cette carte fournit une représentation grossière pourtant capable d'orienter le déplacement sur un vaste territoire et constitue ainsi un outil d'exploration efficace.

La deuxième carte parallèle, appelée *sketch map*, est définie par l'intégration d'une configuration d'indices locaux (positionnels). Cette configuration permet un codage topologique précis. Etant donné que l'identité de chaque indice ainsi que les distances et directions qui les relient doivent être mémorisées à l'intérieur de cet « objet spatial », aucune extrapolation ou généralisation à d'autre territoire n'est possible. En revanche, les relations établies entre les différents indices formant une configuration permettent d'identifier avec précision une position au sein de cet arrangement. La *sketch map* est en quelque sorte une

carte topologique fournissant une représentation plus adaptée pour la navigation locale et l'identification précise d'une position.

La trame spatiale fournie par la *bearing map* permet d'encoder l'orientation des configurations d'indices locaux constituant des *sketch maps* (configurations d'indices). Les différentes *sketch maps* peuvent également former une *sketch map* plus grande constituée de la configuration de ces dernières. La trame spatiale sur laquelle elles sont localisées relativement les unes aux autres permet de calculer les distances et directions des vecteurs les reliant et d'emprunter ainsi la route la plus courte entre deux *sketch maps* n'ayant pas d'élément positionnel (indice local) en commun. La direction fournie par la *bearing map* (information stationnaire) oriente ainsi le déplacement vers une position à atteindre qui sera précisément identifiée et rapportée à une configuration d'indice.

L'intégration de ces deux types de représentations spatiales constitue ce que nous appelons communément la carte cognitive. Cette première approche a permis de décrire les conditions nécessaires à l'élaboration d'une telle représentation, à savoir l'intégration et l'organisation d'informations multisensorielles. Nous allons voir maintenant avec plus de précision quelles compétences essentielles peuvent être attribuées à l'utilisation d'une telle représentation.

1.3. Une représentation spatiale avec statut de « carte cognitive »

Comme nous venons de le voir, la carte cognitive émerge de la combinaison d'informations spatiales en un tout souvent appelé représentation. Ces termes peuvent cependant porter à confusion si nous ne précisons pas exactement ce que nous entendons par "Représentation" de type carte cognitive. Il semble dès lors nécessaire, afin d'aborder la question spatiale sur des bases communes, de définir ces concepts avec plus de précision.

En parcourant la littérature, nous pouvons constater que la carte cognitive est rarement définie autrement que par les compétences de navigation spatiale qu'elle octroie. Et lorsque qu'elle est définie, il s'agit généralement d'une description assez brève se cantonnant à ces quelques mots : représentation mentale ou carte mentale de l'espace. Non que ces définitions soient erronées, on peut cependant se demander pourquoi la représentation mentale est toujours abordée et définie en fonction des compétences qu'elle fournit. Sans doute parce que la décrire reste, pour l'instant du moins, une hypothèse de travail. D'où la nécessité, en définitive, de l'évaluer au travers des comportements spatiaux dépendant de ces compétences.

La notion de potentialité représente alors une caractéristique essentielle de la représentation mentale. Elle permet ainsi d'éviter de faire allusion à cette dernière comme une carte de type "image" de l'environnement, dans le sens d'un plan fixe et statique sur lequel figurent des repères et des lieux telle une carte géographique, voire un plan. Pour échapper à cette confusion, il serait alors judicieux de la décrire plutôt comme un processus cognitif complexe, permettant de mettre en relation les éléments de l'environnement à travers le traitement et l'intégration de données fournies par plusieurs canaux sensoriels. Et surtout d'anticiper ce qui sera perçu selon l'orientation et la dimension des déplacements. C'est l'apprentissage et la connaissance (conservation) de ces relations spatiales qui permet d'extraire les potentialités des indices à disposition. Comme le dit Neisser (1976) "Not pictures in the head, but plans for obtaining information from potential environments" (p. 131). La représentation renfermerait les outils permettant de lire et d'extraire les informations ayant été associées à un indice présent dans l'environnement. Par conséquent, lorsqu'un repère est perçu, ce ne sont pas uniquement ses propriétés physiques qui sont codées. C'est surtout la relation qu'il entretient avec d'autres repères et donc l'information spatiale qu'il offre ainsi. L'indice n'a de sens que parce qu'il peut "réactiver" un tout auquel il a été relié dans une phase initiale à travers l'intégration complexe de données multisensorielles internes et externes.

Ainsi la connaissance des relations spatiales entre les différents éléments de l'environnement (repères) permet de définir, relativement à ces derniers, la propre position du sujet, la position à atteindre, et le chemin le reliant à la position à atteindre. Il peut alors connaître la direction à emprunter pour se diriger directement vers cet emplacement par un raccourci, ainsi que la distance à laquelle il se trouve et ce même si celui-ci (la source de nourriture par exemple) n'est pas directement perceptible. En d'autres termes, ces connaissances permettent d'élaborer de nouvelles approches et de générer des prédictions et des attentes: s'attendre à découvrir un emplacement et un paysage précis, dans une certaine direction, à la fin de d'un trajet pourtant encore jamais emprunté! De plus, étant donné que chaque repère ou indice a préalablement été relié à un tout, et que par conséquent chaque repère est susceptible de "réactiver" ce tout auquel il a été relié, avoir accès à la totalité de ces derniers n'est plus une condition nécessaire pour s'orienter de manière efficace. Il suffit d'identifier la position de départ (McNaughton et al., 1991; Schenk, 1998) pour décider de la direction à prendre, même lorsqu'un grand nombre de repères est indisponible, dans l'obscurité par exemple.

La construction d'une représentation spatiale est un processus cognitif complexe résultant nécessairement de l'intégration d'informations diverses et dont les manifestations sont

observables au niveau comportemental. Dans ce sens il s'agit d'un concept basé sur des comportements observables (capacité à prendre un raccourci...). C'est pourquoi l'étude de l'apprentissage et du comportement dans des conditions spatiales spécifiques constitue une approche méthodologique précieuse. Elle donne accès aux processus de représentation du navigateur et permet d'en observer les altérations, pour autant qu'il n'y ait pas de changement de motivation. On analyse le comportement pour déduire ce que l'animal sait à partir de ce qu'il fait et ainsi détecter des compétences attribuables à l'utilisation d'une représentation spatiale. Nous verrons un peu plus tard, au point 5, de quelle manière l'observation du comportement dans des tâches spatiales permet ainsi de mettre en évidence l'utilisation de stratégies différentes et dans quelle perspective l'utilisation de certaines stratégies, parfois compensatoires, pourrait masquer des déficits fondamentaux de processus nécessaires à l'utilisation de conduites fondées sur une représentation spatiale.

1.4. Substrat neuronal de la représentation spatiale

Avant de passer à la présentation des différents comportements spatiaux et des mécanismes fondamentaux les sous-tendant, nous allons brièvement présenter les récentes découvertes concernant le substrat neuronal de la mémoire spatiale, car, bien que le comportement donne une réalité observable à l'action de tels mécanismes, c'est la découverte des cellules de lieu dans l'hippocampe qui a permis de leur donner une réalité biologique.

a) Cellules de lieu

La richesse des représentations spatiales amène naturellement à s'interroger sur la nature de leur corrélat cérébral. En 1978 paraissait alors un ouvrage défendant l'hypothèse selon laquelle l'hippocampe occupe une place privilégiée dans l'élaboration des représentations de l'environnement dans lequel l'individu se déplace (O'Keefe and Nadel, 1978). Les nombreuses études ayant objectivé des déficits dans des tâches spatiales suite à des lésions hippocampiques chez l'animal (Poucet and Benhamou, 1997) et chez l'homme (Scoville and Milner, 1957) vont dans le sens de cette hypothèse. Cependant, l'argument essentiel en faveur de cette hypothèse, à la base d'expériences mettant en évidence des déficits spatiaux suite à des lésions de l'hippocampe ou du septum médian chez l'animal (Brandner and Schenk, 1998; Harker and Whishaw, 2004; Poucet and Benhamou, 1997; Whishaw et al., 1995), s'appuie sur la découverte accidentelle, quelques années auparavant, de l'existence de *cellules de lieu*

parmi les cellules pyramidales de l'hippocampe (CA1, CA3) du rat (O'Keefe and Dostrovsky, 1971).

Ces cellules ont la propriété étonnante de s'activer lorsque le rat se trouve dans un emplacement particulier de l'environnement et semblent dépendre de la vision de ce dernier. Cependant, bien que le champ d'activité des cellules soit fortement lié aux informations visuelles (la rotation des indices visuels engendre une rotation équivalente des champs d'activité) (Muller and Kubie, 1987), il peut être maintenu pendant un certain temps en dépit du retrait de ces indices (O'Keefe and Speakman, 1987), sans doute grâce aux informations d'origine interne (vestibulaire et proprioceptive). L'expérience de Sharp (Sharp et al., 1990) fournit des informations complémentaires. Elle montre que les champs unitaires maintiennent leur position relativement à l'ensemble formé par les indices visuels et le point de départ. La continuité et la cohérence entre informations visuelles et informations liées au mouvement propre semblent alors être une condition essentielle à l'établissement de champs d'activité stables. En effet, l'absence des informations relatives au point de départ, suite à une désorientation, entraîne une redistribution complète des champs d'activité malgré la présence des indices visuels (Knierim et al., 1995). Dans le cas contraire, en l'absence d'information visuelle, les champs d'activité peuvent rester stables uniquement en présence de traces olfactives (Save et al., 2000). L'intervention d'information olfactive permet ainsi de corriger les erreurs accumulées à chaque étape du calcul de position du mécanisme d'intégration du chemin lorsque celui-ci repose uniquement sur des informations de mouvement. Sans information additionnelle, telle que les traces olfactives, la stabilité des cellules de lieu n'est maintenue que temporairement (Knierim et al., 1995). Les cellules de lieu semblent ainsi résulter d'une intégration complexe d'informations internes directionnelles liées au mouvement propre et d'informations externes en provenance de plusieurs canaux sensoriels (Poucet et al., 2000).

La nature des informations pertinentes pour les cellules de lieu a montré que les indices proximaux et distaux semblent aussi avoir une influence différente sur l'activité de ces cellules. Cressant et al. (Cressant et al., 1997, 1999) ont montré qu'une configuration d'objet asymétrique peut exercer un contrôle sur les champs d'activité uniquement lorsque celle-ci est éloignée (périphérie de l'arène). En effet, lorsque la configuration se trouve dans l'espace proximal (centre de l'arène), les champs d'activité deviennent indépendants de cette dernière suggérant que les indices proximaux seuls ne sont pas suffisants pour exercer un contrôle sur les cellules de lieux. La géométrie de la configuration n'est également pas sans importance,

car lorsque la configuration d'objet est symétrique, certains champs développent une instabilité à l'égard de celle-ci. Les configurations symétriques peuvent être spatialement ambiguës (Benhamou and Poucet, 1998; Cheng, 1986) comme si les caractéristiques intrinsèques des objets n'étaient pas prises en compte alors que l'asymétrie d'une configuration fournit de l'information directionnelle (Benhamou and Poucet, 1998) et ainsi un meilleur ancrage pour les cellules. Ces résultats montrent que l'information directionnelle polarisant l'environnement constitue un indice efficace et nécessaire pour l'établissement de cartes d'activité neuronales.

b) Cellules directionnelles

Cette observation confirme, comme nous l'avons vu précédemment dans la partie abordant la combinaison de différentes informations spatiales, l'existence d'une relation étroite entre les informations positionnelles, représentées ici par la population des cellules de lieu, et les informations directionnelles. Nous avons vu que la combinaison de ces deux types d'informations était essentielle à l'élaboration d'une représentation spatiale de type carte cognitive. Il apparaît alors que les informations directionnelles semblent être sous-tendues par une autre population de neurones : les *cellules d'orientation de la tête*. Ces cellules codent la direction dans laquelle se trouve la tête de l'animal sur le plan horizontal, quelle que soit sa position. Elles ont des propriétés complémentaires de celles des cellules de lieux et se situent dans des structures ayant toutes des connexions fonctionnelles importantes avec l'hippocampe (postsubiculum, thalamus antérieur dorsal et CA1). Comme les cellules de lieux, elles montrent une dépendance envers les indices externes, préférentiellement distaux (Zugaro et al., 2000), et envers les indices internes (Taube and Muller, 1998). Leur activité est également maintenue en l'absence d'information externe (Taube et al., 1990).

Ces deux populations de cellules fournissent alors des informations complémentaires sur la position et l'orientation du sujet dans l'espace. Leur présence dans des structures étroitement liées à l'hippocampe au niveau fonctionnel et anatomique laisse à penser que ces deux systèmes font partie d'un seul et même réseau fonctionnel. Les travaux de Knierim (Knierim et al., 1995, 1998) soutiennent cette hypothèse, l'activité spatiale de l'une des populations étant prédictive de celle de l'autre. De plus, le fait que les cellules se situent dans des structures séparées suggère que les informations qu'elles fournissent pourraient être combinées dans une 3^{ème} structure.

c) Cellules en grilles

Fyhn et al., puis Hafting et al., (Fyhn et al., 2004; Hafting et al., 2005) ont mis en évidence la présence dans le cortex entorhinal de cellules de grille (grid cells) ayant la propriété principale de s'activer pour plusieurs points de l'espace, répartis régulièrement dans l'environnement. Leurs champs d'activation forment une grille composée de mailles triangulaires recouvrant l'ensemble de l'environnement exploré par l'animal (Fyhn et al., 2004; Moser et al., 2008; Moser and Moser, 2008). La cohabitation dans la même structure de ces cellules avec des cellules de direction de la tête et des cellules combinant les deux, (conjunctive cells) toutes sensibles à la vitesse de déplacement de l'animal (Sargolini et al., 2006), permettrait de rassembler toutes les composantes translationnelles et directionnelles indispensables au calcul d'un cadre de référence métrique.

En conclusion, ce survol des propriétés des cellules de l'hippocampe a permis de mettre en évidence les propriétés abstraites de la mémoire spatiale. On retrouve en effet, au niveau du substrat neuronal de la représentation spatiale, de nombreuses concordances avec ce qui a été décrit précédemment à un niveau plus conceptuel. Il est ainsi intéressant de constater à quel point les propriétés caractérisant l'activité hippocampique sont comparables à celles qui caractérisent la représentation spatiale.

Tout d'abord, on constate que les cellules de l'hippocampe et des structures associées dépendent, au même titre que les compétences spatiales dépendant d'une représentation, de l'intégration de données provenant de modalités sensorielles différentes et que le résultat de cette intégration leur accorde par la suite une certaine indépendance vis à vis de la totalité des informations préalablement intégrées. Ce système semble effectivement relativement opportuniste de par sa capacité à extraire de l'information spatiale à partir de toute forme de signal interne ou externe. Cette compétence lui permet alors de rester efficace même en l'absence d'une partie des informations préalablement disponibles (Nakazawa et al., 2002) et représente une des manifestations essentielles de la représentation spatiale basée sur l'utilisation d'une représentation abstraite de type carte cognitive. L'étude de Johnson et Redish (Johnson and Redish, 2007) témoigne des propriétés abstraites conférées par les cellules de lieux s'activant alors même par anticipation (prospective place cell firing), comme si le rat se déplaçait mentalement vers le futur emplacement ! Selon eux, ce balayage en avant serait une manière de planifier le déplacement à venir et d'anticiper ce qu'il va rencontrer. D'autres observations ont montré également que des ensembles de cellules de lieux pouvaient rejouer "virtuellement" des déplacements récemment réalisés (Davidson et al., 2009; Karlsson

and Frank, 2009), comme dans un processus de simulation. On retrouve ainsi des manifestations, au niveau cérébral, attestant de l'utilisation d'une représentation spatiale *abstraite* (simulation et planification des déplacements)!

Ensuite, on remarque que ces différentes cellules fournissent également, comme les cartes parallèles, des informations complémentaires (direction, position et cadre de référence métrique) dont la combinaison aboutit à l'élaboration et à la maintenance d'une représentation spatiale stable. Leur implication, notamment celle des cellules de lieux et de direction, dans ces deux cartes ainsi que dans la carte intégrée, a été décrite avec plus de précision dans la revue de Jacobs et Schenk en 2003.

Finalement, la distribution de ces cellules dans un réseau fonctionnel intégrant l'hippocampe permet de répondre aux conditions d'intégration multisensorielle nécessaires à leur fonctionnement (établissement de champs d'activité stable) et à celui du comportement spatial. La description de l'hippocampe, par Swanson en 1987 (Swanson, 1983, 1987), comme un cortex associatif **supramodal**, présente cette structure comme une plaque tournante permettant d'intégrer des informations de modalités sensorielles diverses, de par ses afférences depuis des aires associatives polymodales et ses efférences vers les aires associatives poly et supramodales. Ce système rassemble effectivement les conditions nécessaires à l'établissement des champs d'activité et des comportements spatiaux en reposant sur l'utilisation d'une représentation dont le caractère supramodal assure la mise en correspondance de chaque donnée sensorielle avec les informations offertes par une autre modalité dans le même emplacement.

1.5. L'étude du comportement spatial, une fenêtre sur les mécanismes de traitement et de combinaison des informations

Le concept de carte cognitive n'a pas attendu la découverte d'O'Keefe et Dostrovsky en 1971 pour émerger. En effet, ce dernier a été introduit une première fois par Tolman en 1948 suite à l'observation chez le rat de la capacité à emprunter des raccourcis à travers des parties de l'environnement pourtant encore jamais explorées.

L'approche comportementale donne accès aux processus cognitifs complexes impliqués dans l'organisation des conduites observées et permet d'en identifier les altérations. Différentes stratégies cognitives peuvent être développées et utilisées pour résoudre une tâche d'orientation spatiale. Le recours à l'une ou l'autre de ces stratégies peut dépendre de

plusieurs conditions. Les conditions propres à l'environnement, telles que l'accès à un environnement pauvre ou riche en repère spatiaux, peuvent favoriser l'utilisation d'une stratégie plutôt qu'une autre. Des phases spécifiques de l'apprentissage peuvent également expliquer l'usage d'une stratégie spécifique, tout comme le sexe ou les conditions d'élevage peuvent induire des biais ou des tendances à privilégier certains types d'indices. Finalement, des lésions ou des perturbations liées à une pathologie peuvent également s'exprimer à travers l'usage de stratégies compensatoires sensiblement différentes de la stratégie par défaut la plus fréquemment développée par des animaux normaux dans les conditions mises à dispositions.

Deux stratégies, décrites notamment par O'Keefe et Nadel en 1978 comme des stratégies de "route", sont souvent considérées au premier abord comme simples et économiques du fait qu'elles reposent justement sur des règles simples (taxon behaviour). Cependant elles se révèlent peu flexibles et n'offrent que très peu de capacités d'adaptation. La première est une stratégie de guidage visuel. Elle repose sur l'association d'un repère (balise) ou de plusieurs repères (paysage environnant l'emplacement à atteindre, de type instantané photographique) au but. L'animal utilise alors ce ou cet ensemble d'indices pour atteindre l'emplacement voulu. La deuxième se manifeste par la mémorisation de trajets invariables constitués de séquences de réponses stéréotypées de type S-R résultant de l'association d'un repère (l'appariement au repère) avec une action motrice (tourner à droite). On imagine facilement les limitations de telles stratégies. En effet il suffit qu'un indice utilisé par l'animal disparaisse pour que ce dernier ne puisse plus naviguer efficacement. L'accès permanent aux indices est une condition nécessaire à l'utilisation de telles stratégies. Elles sont qualifiées de stratégies réactives car l'action réalisée est engendrée en réaction à la vision du repère auquel elle a été associée. Si le repère n'est plus présent, alors la réponse disparaît également.

L'intégration du chemin peut également être qualifiée de stratégie d'orientation. Elle permet, après un déplacement, de retourner en ligne droite vers le point de départ en l'absence d'informations externes. Cependant sans mise à jour du vecteur, par feed-back visuel externe, l'accumulation d'erreurs de calcul apparaissant à mesure que le trajet devient long et tortueux aboutit à une perte de précision. Ce système est ainsi utilisé isolément uniquement dans certaines circonstances. Lors de la première exploration d'un environnement par exemple, où savoir d'où l'on vient et pouvoir y retourner s'avère être une condition élémentaire. Il fournit alors un point d'ancrage essentiel à l'élaboration d'une représentation. Ou lorsque aucune information visuelle n'est disponible, par exemple dans l'obscurité. Cette stratégie peut être qualifiée de proactive uniquement dans le sens où elle permet à l'animal d'élaborer un

nouveau trajet et d'anticiper ce qu'il va y rencontrer même en l'absence d'information visuelle. Cependant, les attentes ainsi produites ne peuvent être générées qu'envers le point de départ en terrain inconnu.

Enfin, les capacités principales d'orientation permettant à l'animal de localiser un lieu non directement perceptible à partir de divers repères présents dans l'environnement connu et de l'atteindre en empruntant une multitude d'approches à travers des parties de l'environnement encore inconnues se réfèrent évidemment à une stratégie basée sur l'utilisation d'une représentation spatiale de type carte cognitive hippocampo-dépendante. Comme nous l'avons vu, cette dernière se définit principalement par les compétences qu'elle octroie : anticipation et production d'attentes sur ce qui va être rencontré dans une certaine direction même lorsque des repères spatiaux ne sont plus disponibles (Nakazawa et al., 2002). C'est la stratégie par excellence pour une orientation optimale. Elle est proactive par définition, étant donné que la représentation contient les informations permettant de générer, de planifier et de simuler une multitude d'approches et de déplacements et donc une multitude d'attentes à partir de perspectives différentes, dépendantes de la trajectoire d'approche. On peut facilement s'imaginer quelle face d'un bâtiment familier nous allons rencontrer en fonction de l'endroit par lequel nous allons l'approcher ou dans quelle partie d'une clairière familière nous allons arriver en sortant d'un chemin traversant la forêt même si nous n'avons jamais emprunté ce chemin auparavant du moment que nous savons d'où nous venons et où se trouve la clairière par rapport à notre position. Ainsi des attentes sont produites puis confirmées par le feedback visuel obtenu à l'arrivée et non l'inverse comme dans le cas de stratégies basées sur l'association d'une action (tourner à droite) à l'apparition d'un repère. C'est une stratégie flexible qui permet de reconnaître un environnement même après que celui-ci ait subi des modifications (modifications locales). Cette stratégie semble être utilisée par défaut lors de l'exploration d'un nouvel environnement. On aurait cependant pu penser qu'une stratégie de guidage ou de type S-R, plus simple et plus économique, apparaisse avant une stratégie reposant sur la construction d'une représentation complexe. Pourtant ces stratégies réactives prennent plus de temps à s'établir et nécessitent de nombreuses expositions dans le même environnement pour se mettre en place. Une représentation spatiale précoce émergeant de l'encodage des relations entre les repères de l'environnement a ainsi plus de probabilité d'apparaître lors de l'exploration d'un nouvel environnement se basant sur des mouvements distribués. En revanche il a été mis en évidence qu'une stratégie de type S-R apparaît seulement à la suite d'un surentraînement ou chez des animaux ayant subi des lésions

hippocampiques. Ces derniers apprennent plus rapidement que les animaux normaux à utiliser ce genre de stratégie (McDonald and White, 1993; Packard, 1999; Packard et al., 1989).

Une dernière distinction peut se faire au sein même de la stratégie de type carte cognitive. En effet, nous avons vu auparavant que la représentation spatiale émerge de l'intégration de deux cartes parallèles: *bearing map* et *sketch map*. En fonction du type d'indices à disposition (directionnels vs positionnels), l'élaboration de l'une ou l'autre carte sera favorisée. Par exemple si l'arène dans laquelle se déplace l'animal est entourée par des rideaux, les indices visuels directionnels ne seront plus disponibles et la précision d'une *bearing map* s'en verra affectée. Inversement, si les indices positionnels sont enlevés ou déplacés, la *sketch map* sera alors affectée. L'utilisation d'une seule de ces deux cartes par manque d'indices soutenant l'autre se répercutera alors sur le comportement de navigation de l'animal.

Les différences de sexe dans la navigation spatiale mettent en évidence les différentes tendances possibles. Bien que la littérature fasse généralement référence aux différences de sexe en terme de performance, il se pourrait qu'elles soient liées à l'utilisation de stratégies différentes. Plusieurs études ont ainsi montré que les mâles et les femelles ont tendance à utiliser différents types d'information pour s'orienter (Jonasson, 2005). Une généralisation communément acceptée présente les femelles comme étant plus dépendantes des configurations d'indices locaux pour naviguer efficacement, alors que les mâles se reposent plutôt sur l'utilisation d'indices directionnels (Williams and Meck, 1991, 1993). Mâles et femelles utilisent cependant les deux types d'indices, mais avec un biais attentionnel en faveur de l'un ou de l'autre. Les différences de performances si souvent soulignées pourraient ainsi être dues à l'utilisation de conditions généralement favorables à la stratégie utilisée par les mâles. Il semblerait alors que ces différences ne soient en réalité pas si marquées, ou autrement dit plus subtiles. Elles peuvent rapidement disparaître au fil de l'apprentissage et sont difficilement détectables si la tâche s'avère trop simple (Williams and Meck, 1991).

Ainsi l'utilisation d'une stratégie particulière peut informer sur les processus cognitifs dont elle dépend, comme par exemple dans une condition où l'exécution de la tâche requiert une représentation spatiale de type carte cognitive. Dans une perspective psychopathologique elle permet également de mettre en évidence des perturbations. De nombreuses études ont montré, par exemple, que des lésions hippocampiques se traduisent, au niveau comportemental, par l'utilisation de stratégies différentes comme par exemple des stratégies de guidage, l'apprentissage de place étant alors perturbé, dans un labyrinthe radial (McDonald and White, 1993) ou dans le water maze (O'keefe and Conway, 1980; Pearce et al., 1998). Des

modifications comportementales, accompagnant par exemple le vieillissement, peuvent également être interprétées en terme de stratégies compensatrices visant à suppléer des déficits mnésiques (Grandchamp and Schenk, 2006). L'utilisation d'une stratégie compensatrice de route par exemple dans des conditions permettant pourtant de développer un apprentissage de place peut ainsi mettre en évidence la présence de perturbations au niveau des mécanismes fondamentaux sous-tendant l'élaboration d'une représentation spatiale.

1.6. Mémoire spatiale, mémoire épisodique: codage spatio-temporel

Les mécanismes permettant de construire une représentation spatiale de l'environnement, abordés dans les parties précédentes, ont apporté un éclairage sur le codage spatial de la mémoire. Cependant, en plus de préserver des égarements dans l'espace, la mémoire spatiale fournit également un cadre de référence au codage des épisodes liés à nos expériences quotidiennes. Les souvenirs sont ainsi organisés non seulement dans le temps mais aussi dans l'espace. La mémoire épisodique se réfère de cette manière à la capacité de mémoriser un ensemble d'événements en les organisant dans une trame à la fois spatiale et temporelle (Tulving, 1984). Bien que ces deux aspects soient indissociables, la mémoire épisodique est rarement abordée en faisant référence à sa composante spatiale. Pourtant il est indispensable de disposer d'une matrice de base spatiale sur laquelle fixer ces événements de manière à pouvoir ultérieurement en retrouver les traces. En effet, il est difficile de se remémorer un épisode sans le situer dans l'espace, son adresse spatiale étant presque plus importante que son adresse temporelle.

Comme l'identification d'un emplacement dans le cadre de la mémoire spatiale dépend de la mise en relation de divers indices, l'identification d'un épisode de vie dépend d'un classement structuré des épisodes les reliant aux autres, précédents ou suivants, dans une trame spatio-temporelle. Cette propriété émerge d'un processus de codage des relations spatio-temporelles entre événements. La mémoire épisodique est par conséquent une capacité émergente de l'intégration de nombreux indices codés par différentes structures dont l'hippocampe (Eichenbaum, 2000; Eichenbaum, 2013). On imagine bien la complexité d'une telle propriété étant donné que pour assurer un caractère unique à un épisode, et ainsi de différencier des autres, il faut intégrer à la fois ses caractéristiques spatiales, susceptibles de servir de cadre de référence au codage des informations, et ses caractéristiques temporelles. Pour se référer à la mémoire épisodique en tant que capacité émergente, il est alors préférable de parler de systèmes de mémoires parmi lesquels figurent les informations codées par l'hippocampe. Ce

codage complexe des diverses informations composant un épisode permet par la suite de recréer l'ensemble de son paysage à partir de l'évocation de l'un de ses composants saillants. La madeleine de Proust illustre bien ce propos, lorsque l'expérience de la dégustation de la madeleine fait réapparaître à l'auteur l'entière scène dans laquelle cet événement a préalablement été intégré, tout en commençant par la chambre de la tante, puis se poursuivant par les jardins et « tout Combray ».

Cependant la mémoire ne se limite pas à recomposer le passé, elle complète également le présent à partir des informations existantes. "We behave in a particular way because we remember a prior event and not (only) because it has happened" (Morris, 2001). Notre perception de l'environnement repose ainsi sur la mise en relation des informations de l'environnement actuel avec celles préalablement mémorisées. Cet assemblage par analogie extrayant des similarités permet alors d'activer l'ensemble des représentations y étant associées, et, à partir de la combinaison de ces représentations, de nouveaux scénarios peuvent être générés et permettre l'élaboration de prédictions et d'attentes sur ce qui pourrait se passer. Le présent peut ainsi être décrit comme le lieu où se regroupent les expériences passées et présentes afin de produire des prédictions permettant de s'adapter de manière optimale aux situations en devenir. Le continuum ainsi établi entre passé, présent et futur donne au sujet un sens de réalité et assure la continuité de l'expérience vécue en reliant les différentes étapes de sa propre existence en une histoire de vie cohérente.

Ainsi, la mémoire épisodique permet non seulement de "revivre" des expériences passées de manière très détaillée, mais aussi de construire des simulations précises d'expériences futures. Diverses études vont dans le sens de ces observations. D'une part, les données provenant de la clinique montrent que les patients souffrant de déficits mnésiques (Alzheimer, syndrome amnésique...) présentent effectivement des difficultés à imaginer des événements futurs (Addis et al., 2009; Andelman et al., 2010; Hassabis et al., 2007; Tulving, 1985) d'autre part les données provenant de l'imagerie cérébrale soulignent un chevauchement entre l'activité cérébrale associée à la remémoration d'expériences et celle associée à la simulation de futures expériences (Addis et al., 2009; Addis et al., 2007; Buckner and Carroll, 2007; Schacter et al., 2007; Schacter et al., 2012; Szpunar et al., 2007). Cependant certaines différences existent entre ces deux processus. Il a été montré que la représentation d'un épisode futur s'accompagne d'une activation neuronale plus importante (notamment hippocampique) que la remémoration d'un épisode passé. Selon Schacter et Addis, bien que les deux processus nécessitent l'extraction d'informations stockées en mémoire, imaginer une nouvelle

expérience nécessite encore que les détails réactivés soient assemblés en un nouvel événement.

On peut ainsi facilement imaginer l'impact de déficits mnésiques sur l'identité du sujet, tant ils affectent la continuité de l'expérience vécue. De nombreuses indications provenant de la clinique illustrent bien la présence de perturbations identitaires. Elles s'accompagnent souvent d'épisodes de désorientation, un terme ambigu faisant référence autant à l'espace, au temps qu'à l'identité même du sujet, telles des entités indissociables. Ainsi, il y a de bonnes raisons de penser que la mémoire spatiale constitue une forme primaire de la mémoire épisodique tel « un chemin qui relie les différentes étapes de sa propre existence » (Schenk, 2009). La remarque suivante, tirée du même article, souligne bien à quelle point cette dernière semble être le point de référence sur lequel vient s'inscrire un contenu identitaire : « Après un évanouissement prolongé, la première question est celle du classique “où suis-je“, préalable à la question du “qui je suis“ ».

2. Schizophrénie et déficit d'intégration multimodale

La schizophrénie est une pathologie fréquente qui touche 1 % de la population mondiale. Cette pathologie chronique, qui débute généralement chez le jeune adulte, altère de manière significative le fonctionnement social de l'individu en le touchant au cœur de sa personnalité. Son caractère invalidant fait de cette affection un enjeu majeur de santé publique. C'est pourquoi l'étiopathogénie de la schizophrénie constitue actuellement un des principaux centres d'intérêt de la recherche.

En dépit de l'hétérogénéité de ses manifestations cliniques, un regroupement général a été proposé parmi l'éventail des symptômes observés, distinguant les symptômes positifs (délire, hallucinations, discours désorganisé, bizarrerie du comportement) des symptômes négatifs (retrait social, pauvreté du langage, émoussement émotionnel, alogie, anhédonie). En parallèle des symptômes cliniques classiques, de nombreux troubles cognitifs et perceptifs (symptômes de bases) ont également été mis en évidence. Ces derniers ont occupé pendant un certain temps une place secondaire dans l'approche de la schizophrénie. Depuis ces dernières décennies, ils reviennent cependant sur le devant de la scène en occupant dorénavant une place centrale dans les tentatives de compréhension des processus participant à l'apparition de la maladie (Andreasen et al., 1998; Frith, 1992). Le fait que certains de ces symptômes cognitifs apparaissent déjà dans la phase prodromale suggère que les mécanismes impliqués dans leur genèse correspondent à des perturbations de processus fondamentaux. Deux approches peuvent ainsi se développer face à l'hétérogénéité des symptômes observés. La première consiste à considérer que ces manifestations hétérogènes, conduisant à un spectre de manifestations cliniques de sévérité variée, reflètent des déficits dissociables, liés chacun à un processus pathologique spécifique. La deuxième, sur laquelle s'axent les recherches et hypothèses actuelles, consiste à considérer ces symptômes hétérogènes comme les manifestations d'un syndrome central, reposant sur un déficit fondamental commun contribuant à l'émergence d'un ensemble de symptômes.

Les recherches actuelles abordent la maladie à travers l'hypothèse neurodéveloppementale. On constate la présence combinée de facteurs de risques génétiques et environnementaux qui seraient susceptibles d'agir durant le développement. Sur la base de cette hypothèse permettant d'aborder la schizophrénie en tenant compte de son étiologie multifactorielle, s'est développée l'hypothèse dite de "disconnectivité" cérébrale. Selon cette dernière, les troubles sensoriels et cognitifs proviendraient d'un déficit fondamental d'intégration d'informations

sensorielles, émergeant d'une connectivité cérébrale anormale entre différentes régions corticales (Farrer et al., 2004; Farrer and Frith, 2002; Ford et al., 2007b; Friston, 1998, 1999; Frith et al., 2000b; Lawrie et al., 2002; Stephan et al., 2009; Uhlhaas et al., 2011; Uhlhaas, 2013; Uhlhaas and Singer, 2012). Les changements cérébraux constatés dans la maladie seraient ainsi l'expression d'un trouble de l'intégration fonctionnelle. Les dysfonctionnements neurophysiologiques ne seraient pas localisés, mais proviendraient d'un mauvais développement des connexions entre diverses régions cérébrales.

2.1. Hypothèses étiologiques et corrélats cérébraux

a) Des facteurs génétiques et environnementaux au cours du développement

L'hypothèse neurodéveloppementale présente la schizophrénie comme un trouble polygénique, associé à des facteurs de vulnérabilité environnementaux et développementaux. Ces facteurs agissent entre la conception et la naissance et entravent les processus normaux de maturation et de développement du système nerveux central, très intenses pendant les premières années de vie et jusqu'à l'adolescence.

On sait maintenant avec certitude que des facteurs génétiques jouent un rôle dans la prédisposition à la schizophrénie (Kendler, 1983; Kendler and Diehl, 1993; Tsuang, 2000), le risque de morbidité augmente en fonction de la prédisposition génétique (Gottesman, 2001). Cependant la participation génétique, bien qu'évidente, n'est pas absolue. En effet, le risque de développer la maladie chez des jumeaux monozygotes augmente de 50% mais n'atteint cependant pas les 100%. Cette différence pourrait être expliquée, entre autres, par la participation de facteurs non génétiques qui interagissent avec ceux-ci, tels que les facteurs environnementaux (Lewis and Lieberman, 2000) précoces, par infection de la mère par certains virus durant la grossesse, complications néonatales... (Brown et al., 1996; McNeil, 1987; Mednick et al., 1988; Mednick and Schulsinger, 1968; Woerner et al., 1973) et des facteurs plus tardifs (événements de vie, tels que deuil, prise de drogue...) (Henquet et al., 2005). L'interaction des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux précoces affecterait les processus normaux de maturation du système nerveux central (Murray and Lewis, 1987; Weinberger, 1987). L'exposition à des facteurs survenant plus tard dans le développement aggraverait alors une vulnérabilité latente (McDonald and Murray, 2000).

Selon cette approche, la contribution respective de facteurs génétiques et environnementaux au cours du développement conférerait une susceptibilité au développement de la maladie et

conduirait à un phénotype particulier. Cependant le phénotype comme le génotype ne sont pas des indicateurs précis, dans le sens où à travers l'influence de l'environnement et des facteurs épigénétiques, un génotype identique peut produire un éventail de phénotypes et inversement un phénotype identique peut provenir de différents génotypes. Le concept d'endophénotype permettrait alors de rendre compte de l'écart entre les facteurs génétiques et l'expression de traits phénotypiques. Cannon et Keller (2006) considèrent les endophénotypes comme des « phénotypes intermédiaires qui lieraient des variations génétiques à des processus biologiques de bases et ces processus biologiques de bases à des syndromes observables constituant des catégories diagnostiques de la pathologie (Gottesman and Schields 1972) ». Cette approche permet d'identifier, à travers la sélection de divers endophénotypes, le bagage génétique qui amènerait, une fois un certain seuil atteint (via les interaction avec l'environnement), à l'expression de la pathologie (Cannon and Keller, 2006; Gottesman and Gould, 2003). La notion de seuil permet ainsi d'expliquer pourquoi les proches parents qui présentent pourtant des endophénotypes communs ne développent pas la maladie. La détermination génétique d'un processus particulier dysfonctionnel serait ainsi plus facilement identifiable, car moins complexe, que l'expression phénotypique de la maladie étant donné qu'elle regroupe à la fois plusieurs processus dysfonctionnel et résultent de l'interaction entre divers facteurs de vulnérabilités génétiques et environnementaux.

b) Pathophysiologie

L'étiologie exacte de la schizophrénie reste à l'heure actuelle encore inconnue. L'observation de nombreux changements au niveau cérébral ayant mis en évidence des perturbations structurelles et fonctionnelles laisse cependant à penser que la schizophrénie pourrait résulter d'un développement cérébral anormal.

D'un point de vue fonctionnel, des anomalies au niveau des systèmes de transmission *dopaminergique*, *glutamatergique* et *GABAergique* ont été mises en évidence. Les observations révélant un dysfonctionnement *dopaminergique* s'appuient sur les effets psychotiques induits par les agonistes ainsi que sur les effets antipsychotiques des antagonistes dopaminergiques (Carlsson, 1988; Conley and Kelly, 2002; Guillin et al., 2007; Kapur and Mamo, 2003; Matthyse, 1973). De récentes observations soulignent l'existence d'un excès fonctionnel de neurotransmission dopaminergique sous-cortical (Carlsson, 2006) et d'anormalités dopaminergiques présynaptiques (Laruelle et al., 1999). Un déficit dans la neurotransmission dopaminergique au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral a également

été mis en évidence (Carlsson, 2006), Ainsi à la fois une hypodopaminergie corticale et une hyperdopaminergie sous corticale ont été observés dans la pathologie (Lewis and Gonzales-Burgos, 2006). L'hypothèse d'une hypofonction *glutamatergique* repose quant à elle sur le fait que deux antagonistes du récepteur NMDA, la phencyclidine (PCP) et la ketamine, (Javitt, 2007) produisent chez les sujets sains des phénomènes cliniques similaires à ceux observés dans la schizophrénie et aggravent certains symptômes chez les patients schizophrènes (Javitt and Zukin, 1991; Kim et al., 1980; Lahti et al., 2001; Olney et al., 1999). Des observations récentes port mortem et génétiques vont dans le sens de l'hypothèse d'une régulation anormale de la modulation des récepteurs NMDA (Coyle, 2006). Ces deux hypothèses semblent en fait liées, étant donné qu'un déficit de transmission glutamatergique induit une augmentation de l'activité dopaminergique dans les structures sous-corticales et mésotemporales. En effet, le système glutamatergique agit sur la libération de dopamine mésolimbique, notamment en la réduisant via l'activation des neurones inhibiteurs GABAergiques. L'hyperactivité du système dopaminergique observée dans la schizophrénie pourrait alors résulter d'un déficit relatif en glutamate. D'autres observations ont souligné également la présence d'anomalies **structurelles** au niveau du système *GABAergique* (Benes and Berretta, 2001; Lewis et al., 2005). De récentes études post-mortem ont constaté des défauts au niveau des interneurons GABAergiques dans les régions préfrontales, dans le cortex cingulaire antérieur et dans l'hippocampe (Beasley et al., 2002; Benes et al., 1998; Benes et al., 2001; Hashimoto et al., 2003; Volk et al., 2002; Zhang and Reynolds, 2002). Ces anomalies structurelles ont des répercussions au niveau **fonctionnel** étant donné que ces interneurons assurent d'une part une modulation à la fois inhibitrice et désinhibitrice des circuits hippocampiques et corticaux et contribuent à la génération des rythmes oscillatoires gamma (Traub et al., 1996; Whittington et al., 2000). Elles sont également impliquées dans les processus de discrimination et de filtration de l'information sensorielle entrante (Rao et al., 2000; Wilson et al., 1994) ainsi que dans la modulation du flux temporel d'information (Constantinidis et al., 2002). Ces diverses fonctions ont justement été observées comme étant anormales dans la schizophrénie (Kwon et al., 1999; Spencer et al., 2003; Uhlhaas et al., 2008). Parmi ces dernières, des indications convergentes ont souligné un déficit de synchronisation neuronale (Uhlhaas and Singer, 2006), notamment de la bande gamma (oscillations gamma de 40 Hz) des circuits neuronaux antéro-postérieurs en réponse à des stimuli formant une Gestalt (Spencer et al., 2003). Cette défaillance affecterait les capacités dites de « binding » (Vianin et al., 2002), assurant l'intégration de données sensorielles

polymodales. Parallèlement, les données provenant de la neuroimagerie ont révélé l'existence d'anomalies fonctionnelles dans de nombreux systèmes cérébraux spécialisés et distribués (Lawrie et al., 2002; Schlaepfer et al., 1994), pour exemple une réduction de certaines connexions cortico-corticale et plus particulièrement des connexions fronto-temporales ainsi qu'une hypoactivité préfrontale (Ragland et al., 2007). Le fait que différentes régions cérébrales puissent être hypoactivées ou hyperactivées semble indiquer que le problème fondamental pourrait bien être dynamique et résulter d'interactions fonctionnelles anormales entre différentes régions cérébrales.

D'un point de vue structurel, on constate des changements morphologiques. Comme mentionné plus haut, des interneurons GABA à parvalbumine anormaux ont été observés dans le cortex préfrontal (Do et al., 2004). Cette présence de neurones anormaux s'accompagne en plus d'une diminution du nombre de neurones GABA à parvalbumine normaux (Reynolds et al., 2001). D'autres anomalies cérébrales diffuses ont été mises en évidence: une diminution du nombre d'épines dendritiques, la présence d'épines dendritiques anormales, une altération de l'expression des protéines synaptiques, une diminution du nombre total des neurones du noyau dorsomédian du thalamus ainsi qu'une connectivité structurelle anormale des circuits fronto pariétal et fronto temporal (Burns et al., 2003; Eastwood et al., 1995; Garey et al., 1998; Glantz and Lewis, 2000; Pakkenberg, 1990; Popken et al., 2000; Rose et al., 2006; Selemon and Goldman-Rakic, 1999; Selemon et al., 1998).

Cette distinction entre anomalies structurelles et fonctionnelles s'avère cependant être une un peu schématique. Elle s'apparente essentiellement à un désir de différenciation de forme plutôt que de fond, dans la mesure où les premières ont automatiquement des répercussions au niveau fonctionnel, comme nous avons pu le voir avec l'exemple des interneurons GABA.

Ces anomalies au niveau de l'intégrité des structures neuronales et au niveau de la connectivité fonctionnelle cérébrale vont dans le sens de l'hypothèse dite de dysconnectivité (Andreasen, 2000; Stephan et al., 2006; Stephan et al., 2009) qui sera présentée un peu plus loin dans ce chapitre. Ces anomalies, ayant des origines environnementales et polygéniques complexes, s'établiraient au cours de processus développementaux (Lewis and Levitt, 2002; Rapoport et al., 2005).

c) Hypothèse glutathion

D'autres orientations théoriques, complémentaires de la précédente, ont été plus récemment envisagées, en l'occurrence, celle relative à l'hypothèse d'un déficit en glutathion (GSH)

impliquant les radicaux libres dans la survenue de lésions cérébrales cellulaires et extracellulaires (Do et al., 2004; Do et al., 2007; Do et al., 2009b). Selon cette hypothèse, le processus lésionnel serait engendré par un stress oxydatif, résultant d'un déséquilibre entre la surproduction des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote d'une part et de la déficience d'antioxydants enzymatiques et non enzymatiques d'autre part. En effet, un déséquilibre redox en faveur des conditions oxydantes produit une accumulation de substances pro-oxydantes. Ces dernières provoquent la peroxydation des lipides et l'oxydation des protéines qui induisent à leur tour des dysfonctionnements membranaires, l'oxydation de l'ADN et des autres composants cellulaires. Ces substances pro-oxydantes hautement cytotoxiques, produites entre autres par le métabolisme cellulaire aérobie à l'état physiologique, sont normalement neutralisées par un système de défense antioxydant s'opposant aux processus d'altération des cellules cérébrales. Le glutathion (GSH) s'avère être l'un des principaux antioxydants cellulaires régulateurs de l'homéostasie redox. Il participe à la protection des cellules cérébrales en neutralisant les substances pro-oxydantes.

Chez les patients atteints de schizophrénie une diminution du taux de glutathion (-27% dans le LCR, -50% dans le cortex préfrontal et cingulaire antérieur, (Do et al., 2000); post mortem striatum (Yao et al., 2006)) ainsi qu'une diminution dans les fibroblastes du niveau de l'ARNm de deux enzymes de synthèses de ce dernier (Gysin et al., 2007; Gysin et al., 2005; Tosic et al., 2006) ont justement été observés. Les conséquences d'un tel déséquilibre, étudiées surtout chez l'animal, concordent avec une grande partie des changements cérébraux constatés dans la maladie. En effet, en plus des dommages cellulaires cérébraux causés par la perte d'équilibre entre pro-oxydants et antioxydants chez les patients (Herken et al., 2001; Horrobin et al., 1991; Mahadik et al., 1994; Pettegrew et al., 1991; Reddy et al., 2003; Yao et al., 2001), l'induction d'un déficit en GSH chez les rongeurs, affecte également les interneurons GABA à parvalbumine (Kulak et al., 2013) et conduit à une hypofonction des récepteurs NMDA sur des tranches d'hippocampe (Choi and Lipton, 2000; Steullet et al., 2006). Il est intéressant de noter que le blocage des récepteurs NMDA stimule la libération de DA, une molécule comportant des propriétés fortement oxydatives favorisant la formation de radicaux libres (Akyol et al., 2002). L'élévation de métabolites dopaminergiques a été mise en évidence dans le cortex frontal, le noyau accumbens et l'hippocampe de souris ayant subi un déficit en GSH (Jacobsen et al., 2005). Une altération de la modulation de DA se retrouve dans des cultures neuronales avec un déficit en GSH (Steullet et al., 2008). L'hyperdopaminergie constatée chez les patients atteints de schizophrénie couplée à un déficit

en glutathion pourrait ainsi amplifier un déséquilibre redox existant. Parallèlement, les stress environnementaux participeraient également à la dérégulation du système redox. Combinés à la susceptibilité génétique observée, ils amplifieraient le déséquilibre redox existant et entraîneraient alors un développement cérébral anormal se traduisant par une « dysconnectivité » à la fois structurelle et fonctionnelle.

d) Hypothèse de dysconnectivité

Cette hypothèse souligne le fait que la maladie pourrait être liée aux changements cérébraux constatés au niveau structurel et fonctionnel (Andreasen, 2000; Parnas et al., 1996; Pettersson-Yeo et al., 2011; Stephan et al., 2009). Ainsi, les troubles cérébraux affectant les patients schizophrènes ne seraient pas localisés, et résulteraient d'un mauvais développement des connexions entre diverses régions du cortex, ou entre le cortex et les structures sous-corticales. L'hypothèse selon laquelle la schizophrénie est caractérisée par une intégration fonctionnelle anormale entre diverses régions cérébrales a déjà été émise dans un premier temps par Bleuler, qui a mis l'accent sur une division des fonctions psychiques au cœur du problème de la schizophrénie. La partie biologique correspondant à un tel désordre clinique se réfère aux anomalies constatées au niveau de l'intégrité des structures neuronales et au niveau de la connectivité fonctionnelle du cerveau.

Les études d'imagerie cérébrale ont confirmé l'existence de nombreuses anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles (Fitzsimmons et al., 2013; Friston, 1998, 1999; Friston and Frith, 1995; Pettersson-Yeo et al., 2011; Stephan et al., 2006; Stephan et al., 2009; Uhlhaas and Singer, 2010, 2012). Ces anomalies s'expriment à la fois par une réduction (Friston and Frith, 1995) ou une augmentation (Friston, 1998) des interactions fonctionnelles entre diverses régions corticales. Ceci indique que le problème fondamental dans la schizophrénie pourrait bien être dynamique et résulter de perturbations des processus d'intégration des circuits corticaux à grande échelle (Uhlhaas and Singer, 2012) causées par des anomalies de la connectivité à longue distance, cortico-corticale et cortico-sous-corticale.

La connectivité fonctionnelle dans des réseaux à large échelle dépend fondamentalement de la synchronisation neuronale, également perturbée dans la maladie. Cette dernière permet de coordonner des processus neuronaux distribués, une condition nécessaire à de nombreuses fonctions cognitives (Fries, 2009) telles que la mémoire de travail, les fonctions exécutives, et le traitement de l'information sensorielle. La formation de tels réseaux est engendrée d'une part en augmentant le couplage entre les neurones fonctionnellement pertinents pour une

tâche spécifique et d'autre part en diminuant le couplage des groupes de neurones sans rapport avec la tâche (Fries, 2005). Cette mise en relation est rendue possible par la modulation de la synchronisation des oscillations neuronales. Il existe différentes fréquences d'oscillation neuronale donnant lieu à une activité coordonnée par l'établissement de corrélations temporelles précises entre les réponses neuronales distribuées. Ainsi les oscillations à haute fréquence de la bande beta et gamma liées à la synchronisation des réseaux corticaux locaux, et les oscillations à plus basse fréquences (delta, theta et alpha) permettant l'établissement de synchronisations à longue distances (von Stein and Sarnthein, 2000). La génération de ces coordinations est soutenue entre autres par l'activité des neurones GABAergiques et glutamatergiques (Uhlhaas et al., 2008). Chez les patients atteints de schizophrénie, on retrouve à la fois des perturbations au niveau de la synchronisation neuronale (Uhlhaas et al., 2011; Uhlhaas et al., 2006; Uhlhaas and Singer, 2010, 2012) et, comme nous l'avons vu précédemment, au niveau des neurones impliqués dans la génération de telles coordinations (Beasley et al., 2002; Benes and Berretta, 2001; Coyle, 2006; Hashimoto et al., 2003; Lewis et al., 2005; Pantazopoulos et al., 2007). Ces diverses observations laissent à penser que les symptômes cognitifs et sensoriels observés dans la maladie résulteraient de déficits d'intégration des informations sensorielles en raison de perturbations du couplage neuronal entre différentes régions cérébrales, appelé également déficit de "binding" (Frith, 2005b; Frith et al., 2000b; Parnas et al., 1996; Parnas et al., 2001; Uhlhaas and Singer, 2006).

2.2. Déficiences d'intégration de l'information perceptuelle chez les patients atteints de schizophrénie

Il y a un relativement large consensus sur le fait que la schizophrénie est caractérisée par une coordination défectueuse au niveau des structures cérébrales synchronisant différentes informations sensorielles (McCarley et al., 2005; Spencer et al., 2003; Uhlhaas et al., 2011; Uhlhaas et al., 2006; Uhlhaas and Mishara, 2007; Uhlhaas et al., 2005; Uhlhaas and Singer, 2006; Uhlhaas and Singer, 2010, 2012). Selon cette hypothèse, l'assemblage d'informations sensorielles diverses, qui participe à l'élaboration des représentations de l'environnement et de soi, et qui assiste une activité harmonieuse et efficace, serait défectueux. Ainsi, certains troubles associés à la schizophrénie résulteraient d'une connectivité cérébrale anormale (Stephan et al., 2009; Uhlhaas and Mishara, 2007). De nombreuses observations semblent

indiquer qu'un dysfonctionnement de base du traitement de l'information au sein de réseaux neuronaux soit impliqué dans l'émergence d'un certain nombre de déficits liés à la maladie.

a) Déficit de filtration de l'information sensorielle

Les patients schizophrènes présentent des difficultés à filtrer les informations en provenance de l'extérieur. Ces difficultés se traduisent notamment par une inhibition neuronale amoindrie. Les mécanismes cérébraux intervenant dans le filtrage des informations sensorielles répétitives sont généralement interprétés en terme de « *sensory gating* » ou contrôle inhibiteur de la réponse neuronale. Ces derniers peuvent être évalués à l'aide de plusieurs paradigmes expérimentaux dont le « *prepulse inhibition* » (PPI), la mesure de potentiels évoqués (onde P50) et l'inhibition latente (*Latent inhibition* - LI). Dans les trois tests, un premier stimulus induit une inhibition atténuant la réponse au deuxième stimulus, un processus général connu sous le nom d'interférence proactive (Merriam et al., 1989).

Le *test du PPI* évalue l'inhibition du réflexe de sursaut déclenché par un stimulus auditif fort et inattendu lorsque celui-ci est précédé, à court terme, d'un stimulus auditif de plus faible intensité. Une diminution de l'inhibition du réflexe a été observée chez les patients schizophrènes, mais aussi chez les patients schizotypiques (Braff et al., 1992; Cadenhead and Braff, 1992; Kumari and Sharma, 2002; Swerdlow et al., 2008). La mesure de *l'inhibition de l'onde P50* des potentiels évoqués auditifs permet quant à elle d'évaluer les mécanismes inhibiteurs neuronaux mis en jeu au cours de deux stimulations auditives à très court intervalle. Le test consiste à présenter des paires de stimuli auditifs réguliers. Lorsque les paires de stimuli auditifs identiques sont présentées de façon répétée et régulière, on observe une diminution de l'onde P50 après le second stimulus. Chez les patients, on observe à nouveau une moindre diminution de l'amplitude du potentiel, voire une absence de diminution (Bramon et al., 2004; Freedman et al., 1983). Ce déficit a également été observé chez des patients souffrant de pathologie du spectre de la schizophrénie (personnalité schizotypique) ainsi que chez les membres apparentés des patients schizophrènes. Ces observations sont importantes car elles indiquent que ce déficit de filtration n'est pas une conséquence de la maladie ou des traitements mais semble plutôt lié aux phénomènes fondamentaux constituant un fond commun sur lequel s'inscrit la maladie. Finalement, un autre test, utilisé chez l'animal comme chez l'homme, est *l'inhibition latente*. Cette dernière reflète l'induction d'une inhibition et se manifeste par un retard dans l'acquisition d'une réponse déclenchée par un stimulus conditionné couplé à un stimulus inconditionné, dans le

cas ou le sujet a été exposé préalablement au stimulus conditionné en l'absence du stimulus inconditionné. Dans cette condition, le déficit d'inhibition des patients leur donne paradoxalement un avantage se traduisant par un meilleur apprentissage de la réponse conditionnée (Swerdlow et al., 1996).

b) Diminution de la « mismatch negativity »

Le test de « *mismatch negativity* » (MMN) se définit par la présentation d'un stimulus auditif différent des stimuli présentés préalablement de manière répétitive. La détection de cette différence résulte en un potentiel évoqué correspondant à la composante négative de l'onde cérébrale obtenue en soustrayant la réponse reliée à l'événement standard (événement répété) à celle de l'événement différent (déviant). Ainsi, lorsqu'un stimulus auditif est présenté il est automatiquement comparé avec le stimulus présenté auparavant. Si le stimulus est différent, alors apparaît la MMN. Une interprétation courante considère qu'un réseau temporo-préfrontal, comparant le stimulus en cours avec la trace mnésique du stimulus précédent, est responsable de la génération de cette réponse. Une trace sensorielle mnésique temporaire permettrait alors de discriminer les stimuli en identifiant le stimulus différent comme incongruent par rapport à l'attente et la prédiction basées sur la représentation mémorisée du stimulus précédent (Doeller et al., 2003; Garrido et al., 2009; Opitz et al., 2002; Todd et al., 2012). Selon Näätänen et Winker (Näätänen et al., 2005; Näätänen and Winkler, 1999), toutes les caractéristiques du stimulus seraient intégrées dans une première phase appelée « Time Window of Integration ». Suite à cette intégration, le stimulus serait représenté comme un élément entier, une unité. Les approches de Garrido et al., (2009) et de Todd (2012) vont dans le sens de cette interprétation et amènent une perspective complémentaire en parlant de « predictive coding ». Ces auteurs considèrent que la MMN correspond à la détection d'une erreur causée par le changement d'une des caractéristiques du stimulus mémorisé. Cette détection est le résultat de la différence qui apparaît entre la prédiction de ce qui va être perçu est ce qui est actuellement perçu. La différence résultant de cette comparaison entre la prédiction top-down et la détection bottom-up du nouveau stimulus permet de détecter le changement. La MMN peut ainsi être considérée comme la conséquence d'une erreur de prédiction, l'expression de la détection d'une incongruence entre les éléments perçus qui ne correspondent pas aux attentes produites à partir de représentations mémorisées (Friston, 2005; Garrido et al., 2007; Todd et al., 2012).

De nombreuses études ont mis en évidence la présence d'un déficit dans la modulation des potentiels évoqués chez les patients et les parents des patients souffrant de schizophrénie (Javitt, 2000; Javitt et al., 1998; Michie, 2001). Selon Stephan et al., (2009) il s'agirait d'une erreur de prédiction résultant d'une dysfonction des récepteurs NMDA. En effet, plusieurs études ont montré que l'administration d'antagonistes des récepteurs NMDA diminuait la MMN (Javitt et al., 1996; Kreitschmann-Andermahr et al., 2001; Umbricht et al., 2000). Cette observation concorde avec l'hypofonction des récepteurs NMDA observée chez les patients.

c) Diminution de l'effet McGurk

La réduction de l'effet McGurk constatée chez les patients atteints de schizophrénie (de Gelder et al., 2003; de Gelder et al., 2005; Foucher et al., 2007) peut être rattachée à un déficit d'intégration multisensorielle. Cet effet représente effectivement un exemple classique de tâche dans laquelle l'intégration de données provenant de canaux sensoriels différents (ici auditif et visuel) conduit à former un nouveau percept (de Gelder et al., 2003; de Gelder et al., 2005; Foucher et al., 2007). Ainsi un sujet écoutant un son */ba/* alors qu'il regarde une personne articulant le son */ga/* a l'impression de percevoir le son */da/*. La réduction de ce biais, induit par les informations visuelles, se traduit chez les patients par une perception moins fréquente du phonème multimodal */da/*. Cette diminution de l'effet McGurk est interprétée comme la conséquence d'un déficit dans l'intégration des stimuli auditifs et visuels, peut-être en raison d'une coordination défailante au niveau des structures cérébrales synchronisant ces différentes informations. Il a effectivement été montré chez les sujets "normaux" que la réponse caractéristique du cortex auditif lors de l'écoute d'un discours peut être modifiée par l'inclusion des informations visuelles (articulation) de la personne produisant la parole (de Gelder, 2000; Sams et al., 1991). De Gelder (2000) décrit cette modulation comme un effet cross-modal des informations visuelles sur le cortex auditif.

d) Déficit d'organisation perceptuelle

Comme nous l'avons vu plus haut, cette capacité d'intégration de l'information perceptuelle permettrait, notamment grâce à une activité coordonnée des différents réseaux de neurones, d'organiser une représentation globale et cohérente. Durant le 20ème siècle, des lois perceptives innées permettant de grouper l'information en figures pertinentes, également appelées Gestalt, à partir de caractéristiques telles que la similarité, la proximité et la continuité, ont été identifiées (Donderi, 2006). Cette élaboration est le fait de processus

d'organisation perceptuelle agissant en parallèle, elle est complétée par des processus dits de mémoire de travail permettant l'assemblage de l'information disparate dans un certain laps de temps. Les mécanismes cognitifs et neuronaux sous-tendant l'organisation perceptuelle dépendent de la combinaison de deux processus différents mais complémentaires. Le premier correspond à un regroupement bottom-up de l'information (dit "automatique") émergeant de caractéristiques "pré-spécifiées" (lois perceptives innées). Le deuxième correspond au groupement top-down de l'information à partir de l'organisation dynamique de cette dernière selon les principes de la Gestalt. Il repose sur des processus qui permettent, en se basant notamment sur l'expérience de groupements précédents, d'identifier lesquels sont les plus pertinents en fonction du contexte. Cette création de nouveaux assemblages privilégie le groupement de certaines caractéristiques. Autrement dit, certaines informations sélectionnées et structurées en fonctions de l'expérience antérieure sont mobilisées dans une perception particulière et permettent de générer des attentes sur ce qui va probablement être perçu.

De nombreuses études ont évalué les capacités d'organisation perceptuelle chez les patients schizophrènes. Les premières en 1978, de Cox et Leventhal ont souligné des déficits dans des mesures standard de traitement visuel. Ces observations ont rapidement été complétées par d'autres études soulignant la présence de dysfonctions d'organisation perceptuelle chez les patients (Butler and Javitt, 2005; Knight, 1992; Knight and Silverstein, 1998; Knight and Silverstein, 2001; Kurylo et al., 2007; Parnas et al., 2001; Silverstein and Keane, 2011; Silverstein et al., 1996a; Silverstein et al., 2000; Uhlhaas and Mishara, 2007). Place and Gilmore (1980) ont notamment évalué des patients à l'aide de tâches de groupement perceptuel (identification d'un hexagone imaginaire représenté par un arrangement de segments verticaux et/ou horizontaux). Ils s'appuient sur l'hypothèse selon laquelle ces derniers allaient avoir de moins bonnes performances que les sujets contrôles lorsque les segments étaient présentés de manière "congruente" (uniquement des segments verticaux ou horizontaux) mais auraient de meilleures performances lorsque les segments seraient mélangés. Les résultats ont confirmé ces attentes et ont été soutenus par les études ultérieures, confirmant, d'une part, la présence de déficits d'organisation perceptuelle et d'autre part, l'avantage pouvant être conféré par ce déficit dans des conditions où le groupement perceptuel entrave la performance des contrôles. Finalement, l'identification de cibles locales (de petites lettres arrangées de manière à composer une grande lettre) s'est également avérée plus facile pour les patients, en termes de temps d'identification, par rapport à l'identification de la cible globale formée par l'arrangement des cibles (Ferman et al., 1999) contrastant ainsi

avec l'indication de Navon, (1977) selon laquelle les attributs globaux d'un stimulus sont analysés en premier chez les sujet "normaux", l'analyse locale survenant par la suite.

Parallèlement, parmi les différentes études évaluant les compétences d'organisation perceptuelle des patients, un déficit prononcé a été souligné dans les conditions où le groupement perceptuel nécessite l'intervention d'une modulation top down afin de former de nouveaux groupements à partir des stimuli perçus (Knight et al., 2000; Knight and Silverstein, 1998; Pearson and Sahraie, 2003; Peterson and Gibson, 1994a, b; Rabinowicz et al., 1996; Silverstein et al., 1996b; van Assche and Giersch, 2009). Il semblerait ainsi que les déficits de détection des caractéristiques globales (perception d'une Gestalt) du stimulus découleraient de déficits dans le traitement top-down de l'information guidant la sélection des informations pertinentes en fonction des expériences préalables de groupement de l'information, des facteurs contextuels qui déterminent quels groupement sont plus pertinents pour la tâche donnée et des attentes produites sur ce qui sera probablement perçu. Cette observation est soutenue notamment par l'amélioration des performances des patients dans des tâches d'organisation perceptuelle renforçant le feed-back top-down (Silverstein et al., 1996b). L'étude de Vianin et al., en 2002 souligne la présence de déficit chez les patients lorsque il s'agit de moduler les informations mémorisées en y intégrant de nouvelles informations (stimuli visuels entrant). Parallèlement, cette perturbation top-down serait partiellement compensée par une sur-activation bottom-up rassemblant des fragments d'information du stimulus sans référence à un modèle attendu (Parnas et al., 2001; Vianin et al., 2002).

e) Déficit d'organisation perceptuelle et mémoire de travail

La capacité à organiser l'information assurerait des représentations mémorisables (Jonides et al., 1993; Petrides, 2005). Les capacités mnésiques, notamment de mémoire de travail, pourraient ainsi dépendre de la capacité à organiser l'information en la regroupant en une représentation pouvant être stockée dans sa globalité et non de manière segmentée et locale. Cette organisation implique une analyse parallèle et globale dans laquelle les composants des stimuli sont groupés selon les principes de la Gestalt (similarité, proximité et colinéarité) (Wolfe, 1999; Wolfe and Cave, 1999).

Les déficits de groupement des informations sensorielles pourraient ainsi être ramenés aux déficits de mémoire de travail (Cowan and Morey, 2006; de Fockert et al., 2001; Luck et al., 2008; Luck and Vogel, 1997), si souvent observés chez les patients schizophrènes (Goldman-Rakic, 1994). L'étude réalisée par Cocchi et al., (2007) va dans le sens de cette hypothèse. Il

s'agit d'une tâche de mémoire de travail visuo-spatiale dans laquelle plusieurs segments d'orientations différentes, rapprochés bout à bout, forment un tracé statique devant être mémorisé pour être identifié par la suite parmi six tracés différents comportant chacun une partie des segments identique. Les patients atteints de schizophrénie ont plus de peine que les sujets contrôles à identifier le tracé correct parmi les six tracés proposés. L'analyse des résultats a indiqué que les patients confondaient souvent le tracé préalable avec des tracés dont les segments du début et/ou de la fin étaient identiques au tracé cible, négligeant la partie centrale de ce dernier. Ces résultats soulignent l'utilisation d'une stratégie différente pour mémoriser les tracés, les patients utilisant un traitement séquentiel de l'information (prise en compte uniquement de quelques segments) alors que les sujets contrôles utilisent un traitement synthétique de l'information témoignant de la formation d'une représentation globale et cohérente (tous les segments composant une forme globale). Les patients tendent à mémoriser les détails composant le tracé sans parvenir pour autant à les organiser et les relier dans une représentation globale. Ce processus d'assemblage évoque le chunking qui réduit la charge de mémoire. La difficulté à grouper de l'information pourrait ainsi entraver le maintien en mémoire de cette dernière (Luck and Vogel, 1997).

Une autre étude, de Hooker et Park (2000) a mis en évidence la difficulté des patients à entretenir la représentation interne d'une cible en mouvement. Les conséquences de ce déficit se traduisent notamment par une difficulté à anticiper et prédire les mouvements de la cible. La représentation interne actualisée par les modifications en cours permettrait de créer des attentes à court terme et des anticipations.

f) Difficulté à élaborer une nouvelle représentation et à l'utiliser pour décider

Pour récapituler les différentes observations présentées jusqu'ici, de nombreuses anomalies cérébrales, tant au niveau structurel que fonctionnel, qui sont associées à la présence de nombreuses manifestations témoignant de déficits d'intégration et d'organisation de l'information sensorielle, ont été constatées. L'implication des anomalies cérébrales dans les déficits sensoriels observés n'est cependant pas très bien connue. On sait néanmoins que la simple représentation d'objets perçus nécessite l'intégration en parallèle de leurs différentes caractéristiques à travers différentes régions corticales et que cette intégration est soutenue par des mécanismes de "binding" permettant de relier et de coordonner ces signaux multimodaux. On retrouve ces mécanismes de synchronisation neuronale (permettant de relier dynamiquement les neurones distribués dans des ensembles fonctionnellement cohérent) dans

des conditions de “binding“ visuel (Gray et al., 1989), mais aussi dans des conditions faisant appel à des fonctions cognitives de plus haut rang, telles que la mémoire de travail et les fonctions exécutives (Bullmore and Sporns, 2009). Comme nous l’avons vu, des perturbations de la synchronisation neuronale (Uhlhaas et al., 2011; Uhlhaas, 2013; Uhlhaas et al., 2006; Uhlhaas and Mishara, 2007; Uhlhaas and Silverstein, 2005; Uhlhaas and Singer, 2006; Uhlhaas and Singer, 2010, 2012) et des fonctions cognitives (mémoire de travail, d’organisation perceptuelle, attention...) (Phillips and Silverstein, 2003) ont été rapportées dans la schizophrénie. Plusieurs études ont même mis en évidence la présence de perturbations de synchronisation chez les patients lors de paradigmes mettant en œuvre des fonctions cognitives (Haenschel et al., 2009; Minzenberg et al., 2010), ainsi que dans des tâches perceptuelles de “binding“ visuel (Spencer et al., 2003; Spencer et al., 2004) et dans des tâches de perception de Gestalt (Uhlhaas et al., 2006).

Ces déficits d’intégration sensorielle et d’organisation de l’information assemblée en représentation pourraient découler d’une connectivité cérébrale anormale et participer à l’émergence des dysfonctions de traitement perceptuel et de certaines difficultés cognitives. Ces déficits pourraient être impliqués dans l’émergence de certains symptômes de la schizophrénie (Farrer et al., 2004; Ford and Mathalon, 2005; Frith, 2005a, b; Frith et al., 2000b; Jeannerod, 2009; Voss et al., 2010). Plusieurs auteurs soutiennent l’hypothèse selon laquelle la perturbation du sens de soi ou du sens d’agentivité pourrait résulter de déficits généraux d’intégration et d’organisation sensorielle primaires ou d’un dysfonctionnement au niveau de la copie efférente (Farrer et al., 2004; Ford and Mathalon, 2005; Frith, 2005a, b; Uhlhaas and Mishara, 2007). En effet, toute évaluation d’une anomalie dans les tests d’agentivité par exemple, doit reposer sur **une confrontation**, donc une intégration entre ce qui est attendu (copie efférente) et ce qui est obtenu par les données sensorielles.

L’élaboration du sens de soi, sollicitant l’intégration harmonieuse des informations multisensorielles en un tout cohérent (Blanke et al., 2004; Blanke and Metzinger, 2009; Jeannerod, 2009; Lopez et al., 2008) s’avère effectivement perturbée chez les patients (Bovet and Gamma, 2002; Bovet and Parnas, 1993; Priebe and Rohricht, 2001; Sass and Parnas, 2003; Uhlhaas and Mishara, 2007). Cependant, la perception ne se résumant pas à une représentation statique, du fait des interactions des connaissances antérieures et attentes avec les nouvelles informations sensorielles entrantes, elle est intimement liée à l’action. Une déficience au niveau du système générant des attentes concernant les conséquences sensorielles (prédiction sensorielle) d’une action réalisée par le sujet a justement été associé à

la pathologie (Ford and Mathalon, 2012; Friston, 2012; Jeannerod, 2009). Il s'agirait d'une incapacité à intégrer les prédictions internes d'une action et ses conséquences sensorielles se traduisant par une communication anormale (en termes de synchronisation neuronale) entre différentes régions cérébrales (Farrer et al., 2004; Frith, 2005a).

Nous avons ainsi été amenés à considérer que la perception de l'environnement dépend de la capacité à organiser et à combiner l'information sensorielle et mnésique en cours, en vue d'une représentation globale cohérente. Le premier résultat de cet assemblage, s'il est "réussi", est d'assurer la conviction de la réalité de ce qui est perçu. Le résultat secondaire, en cas de constat de discordance, est d'amener à une correction de l'attente pour améliorer le manque de concordance à travers un apprentissage par essais et erreurs. Cette représentation constitue donc une abstraction au sens premier du terme, dans la mesure où les informations élémentaires qui la constituent ont perdu leur saillance propre au profit de la représentation globale, plus facile à mémoriser comme telle et donnant lieu à des décisions comportementales différentes. Dans cette perspective, nous pouvons donc penser que des déficits dans des processus cérébraux élémentaires et fondamentaux peuvent avoir des conséquences importantes sur la perception du monde externe. A cet égard, la représentation de l'espace offre un exemple princeps dans la mesure où elle guide l'individu vers un lieu dans l'espace, non nécessairement choisi pour ses propriétés locales (l'objet qui s'y trouve habituellement) mais pour sa localisation.

Les indications présentées dans le chapitre précédent sur la mémoire spatiale et l'orientation vont dans le sens de cette hypothèse. Nous avons vu en effet que ces processus dépendent fondamentalement de l'intégration d'information sensorielle et de l'organisation de cette dernière en représentations. Nous avons vu également, au niveau du substrat neuronal, que cette intégration reposait sur de nombreuses cellules distribuées dans l'hippocampe et les structures associées et que ce dernier, plaque tournante de l'information, communiquait avec de nombreuses régions cérébrales. Ainsi nous pouvons imaginer que les déficits de traitement de l'information associés à la connectivité cérébrale anormale observés dans la schizophrénie puissent se traduire par des difficultés d'orientation.

Jusqu'à maintenant, la majorité des études évaluant les capacités cognitives des patients schizophrènes, se sont focalisées essentiellement sur les fonctions exécutives, la mémoire de travail ou l'attention. Très peu d'études ont tenté d'observer les répercussions de la maladie sur les capacités d'orientation spatiale et la majorité des études existantes se réfèrent essentiellement à des capacités de mémoire de travail visuo-spatiale (Cocchi et al., 2007) ou

de mémoire spatiale dans des tâches de réalité virtuelle (Hanlon et al., 2006; Landgraf et al., 2010; Weniger and Irle, 2008), dans lesquelles l'action et les informations proprioceptives ne peuvent pas être prises en compte. L'unique étude de navigation spatiale ayant évalué les compétences des patients dans des conditions réelles a mis en évidence la présence de difficultés de navigation (Daniel et al., 2007). Ce résultat confirme l'intérêt de la piste selon laquelle la maladie pourrait avoir des répercussions sur les capacités d'orientation spatiale.

3. Animal modèle de schizophrénie: quels mécanismes fondamentaux ?

3.1. Modélisation chez l'animal

a) Réplication de perturbations cérébrales analogues

La modélisation, chez l'animal, de maladies psychiatriques telles que la schizophrénie repose sur différentes approches cherchant à induire des perturbations cérébrales similaires à celles observées dans la maladie. Parmi ces approches deux démarches principales se distinguent en fonction de la méthodologie appliquée.

La première consiste à engendrer chez l'animal adulte des modifications cérébrales spécifiques et se limite souvent à la perturbation de structures cérébrales ou de systèmes de neurotransmission uniques. On peut citer notamment les lésions du cortex préfrontal (Floresco et al., 2009; Lacroix et al., 2002) ou l'utilisation de traitements affectant les systèmes glutamatergiques (Mouri et al., 2007) ou dopaminergiques (Featherstone et al., 2007; Javitt and Zukin, 1991).

La deuxième approche, complémentaire, se base sur l'hypothèse neurodéveloppementale. Elle cherche à reproduire des conditions susceptibles d'augmenter les risques de développer la maladie (Andreasen, 2010) et place une importance particulière sur l'ontogénèse. Ces modèles soumettent les animaux, à un certain moment du développement, à des facteurs de risques associés à la schizophrénie, connus pour leur impact sur le développement cérébral normal, et permettent d'en évaluer les conséquences à l'âge adulte. Ils agissent sur les facteurs de risques génétiques ou environnementaux pendant le développement. Plusieurs facteurs de risques peuvent être combinés ou sélectionnés séparément à différents stades du développement. Certains modèles agissent durant la période périnatale, par des lésions postnatales de l'hippocampe (Lipska et al., 2002; Rapoport et al., 2005), par des injections périnatales d'antagonistes NMDA agissant sur le système glutamatergique (Stefani and Moghaddam, 2005), par l'induction d'un stress chronique par isolement (Fone and Porkess, 2008). Durant la période prénatale, on peut intervenir directement au niveau génétique (Enomoto et al., 2007), ou la mère gestante peut subir une infection virale (Winter et al., 2009). Enfin des modèles combinent les différents facteurs, comme par exemple une modification génétique associée à un stress périnatal (Hida et al., 2013).

b) Des déficits transposables

Il s'agit par la suite d'évaluer des déficits transposables d'une espèce à l'autre. Si certains symptômes de la schizophrénie tels que les hallucinations ou l'émoussement affectif semblent impossibles à modéliser chez l'animal, les déficits fondamentaux participant à l'émergence des troubles sensoriels et cognitifs décrits précédemment sont transposables. C'est justement parce que les déficits observés chez l'homme sont fondamentaux qu'il est possible d'élaborer des hypothèses permettant d'expérimenter la présence de ces déficits chez l'animal.

On retrouve deux approches principales face à l'hétérogénéité des symptômes observés. La première consiste à observer une perturbation spécifique suite à une perturbation neurodéveloppementale. Il peut s'agir de la perturbation d'un système de neurotransmission, tel que le système dopaminergique, mise en évidence par l'administration d'agonistes dopaminergiques (Kellendonk et al., 2006) ou de la présence d'anomalies dans une structure cérébrale telle que le cortex préfrontal et l'hippocampe (Moore et al., 2006). Bien que cette approche apporte des informations quant aux différentes perturbations rencontrées dans la pathologie, elle ne permet cependant pas de reproduire l'éventail des déficits la caractérisant.

Dans ce travail, nous avons choisi d'imposer un stress neurochimique ayant un impact général sur le développement neurologique, et susceptible d'entraîner des déficits aux niveaux de mécanismes fondamentaux de traitement de l'information sensorielle. Nous en avons recherché les conséquences au niveau comportemental à l'aide de tests évaluant des capacités cognitives dépendantes du fonctionnement harmonieux de ces mécanismes. Nous avons choisi de qualifier un syndrome écologiquement pertinent reposant sur l'hypothèse d'un déficit central d'intégration d'information multimodale dans des compétences nécessaires au développement de stratégies d'adaptation optimales chez l'animal comme chez l'homme.

c) Des tâches écologiques chez l'animal comme chez l'homme

Ainsi la dernière étape dans la modélisation chez l'animal d'un trouble psychiatrique tel que la schizophrénie repose sur l'utilisation de tâches écologiques permettant d'évaluer la présence de déficits fondamentaux d'intégration et d'organisation de l'information multisensorielle. Il est donc indispensable de mettre en relation les altérations de processus cognitifs fondamentaux chez l'animal et l'homme. C'est une condition nécessaire pour comprendre comment des anomalies décrites par exemple en termes d'insuffisances synaptiques peuvent retentir sur des conduites complexes. Pour assurer la comparaison des

observations faites chez le rat et l'homme il faut alors assembler des observations en conditions contrôlées pour élaborer une sorte de syndrome.

Comme nous l'avons vu dans le premier chapitre de ce document, les capacités d'orientation spatiale reposent sur l'intégration de nombreuses informations provenant de modalités différentes et sur l'organisation de ces informations dans une représentation spatiale supramodale. Nous avons vu également que ces compétences, loin d'être l'apanage de l'homme, sont également essentielles à la survie des espèces mobiles. Dans cette perspective, des tâches de navigation spatiale ont été adaptées en vue de mettre en évidence la présence de déficits d'intégration de l'information chez des rats adultes dont le développement cérébral aurait été perturbé, dans la période immédiatement postnatale par un déficit transitoire en glutathion.

Notre modèle se base ainsi sur l'hypothèse selon laquelle ces déficits, supposés participer à l'émergence des certains symptômes de la maladie, comme nous l'avons exposé ci-dessus, auraient également des conséquences sur la capacité à élaborer une représentation spatiale nécessaire au développement de capacités d'orientation optimales. Ce projet offre ainsi la possibilité d'appréhender ces symptômes sous un nouvel angle et de mieux comprendre la maladie psychiatrique qu'est la schizophrénie à travers l'évaluation de mécanismes fondamentaux se trouvant au plus près des troubles observés chez les patients. Cette démarche vise à approcher la schizophrénie au travers des déficits perceptifs et cognitifs observés dans le modèle animal développé dans ce projet.

3.2. Modèle animal de déficit périnatal en glutathion

Il s'agit de qualifier les déficits cognitifs manifestés par des rats soumis au cours de leur développement à un stress oxydatif simulant les conditions au départ de la schizophrénie chez l'homme. C'est un modèle pharmacologique de déficit en glutathion qui engendre des troubles de la connexion cortico-corticale que l'on considère à la base de symptômes cognitifs chez les patients. L'animal modèle utilisé dans ce projet reproduit le déficit en glutathion (GSH) observé chez les patients schizophrènes. Un déficit de 40-50% du taux de glutathion au niveau cérébral (Rougemont et al., 2002) est ainsi induit transitoirement chez des rats WIS Han durant le développement postnatal à travers des injections sous-cutanées journalières de l-buthionine-(S,R)-sulfoximine (BSO), un inhibiteur spécifique de la synthèse du glutathion, du jour postnatal 5 au jour 16. Par conséquent, ces animaux traversent une phase importante

de leur développement cérébral avec une protection insuffisante à l'égard des agents oxydants. Les performances comportementales sont ensuite évaluées chez les rats adultes, le taux cérébral de GSH étant revenu à un niveau physiologique normal après l'arrêt du traitement, afin d'observer l'impact d'une dysfonction du métabolisme du GSH durant le développement postnatal précoce. Bien que le traitement soit interrompu à l'âge de 16 jours PN, les rats adultes BSO portent des traces manifestes de ce traitement sous la forme notamment de perturbations neurophysiologiques (Cabungcal et al., 2005; Cabungcal et al., 2006; Cabungcal et al., 2009; Cabungcal et al., 2010; Do et al., 2004; Do et al., 2009a; Kulak et al., 2013; Steullet et al., 2010; Steullet et al., 2006) et comportementales (Cabungcal et al., 2007; Preissmann, 2009). Ce modèle s'inscrit ainsi dans la lignée de l'hypothèse neurodéveloppementale.

a) Perturbations neurophysiologiques induites par un déficit en GSH

Au niveau cérébral, un déficit en GSH chez les rongeurs s'accompagne d'anomalies pouvant être mises en liens avec la pathophysiologie de la schizophrénie. Parmi ces anomalies, des anomalies morphologiques dans le cortex préfrontal, une peroxydation des lipides, un déficit de la fonction mitochondriale et une régulation anormale des systèmes dopaminergique et glutamatergique ont été mis en évidence (Do et al., 2009a).

Plus précisément, il a été observé *in vitro* une altération de la potentialisation à long terme et de la plasticité à court terme ainsi qu'une hypofonction des récepteurs NMDA dans des tranches hippocampiques de rats (Steullet et al., 2006). Dans des cultures neuronales de souris, cette même équipe a montré que la réponse des récepteurs NMDA était diminuée via l'activation des récepteurs dopaminergiques de type D2 (Steullet et al., 2008).

Les résultats *in vivo* proviennent quant à eux de deux modèles différents. Dans le premier modèle, des rats mutants ne pouvant pas synthétiser l'acide ascorbique, Osteogenic Disorder-Shionogi (ODS), sont soumis à des injections de BSO du jour postnatal 5 au jour 16 afin d'induire un déficit en GSH transitoire durant le développement. Dans le deuxième modèle, une diminution permanente du niveau de GSH cérébral est induite chez des souris KO pour la variante du gène GCLM (GCLM KO). Chez les rats ODS, on relève une augmentation de la peroxydation des lipides (Rougemont et al., 2002) ainsi qu'une réduction des interneurons GABA à parvalbumine dans le cortex cingulaire antérieur (Cabungcal et al., 2006). Le modèle de souris GCLM KO met également en évidence une altération de ces interneurons GABA

dans le cortex cingulaire antérieur, cependant elle s'accompagne, en plus, d'une altération spécifique de ces mêmes neurones dans l'hippocampe ventral (Steullet et al., 2010).

Ces déficits sont similaires à ceux observés dans la pathophysiologie de la maladie, présentés dans le chapitre précédent. En effet, une réduction et une altération des interneurons GABA à parvalbumine (Do et al., 2004; Reynolds et al., 2001), une diminution du nombre d'épines dendritiques normales et une augmentation du nombre d'épines dendritiques anormales (Do et al., 2009a; Do et al., 2009b; Garey et al., 1998; Glantz and Lewis, 2000) ainsi qu'une hypofonction glutamatergique (Javitt, 2007; Kantrowitz and Javitt, 2010) ont également été mis en évidence chez les patients.

	Conséquences d'un déficit en GSH chez l'animal	Changements cérébraux constatés chez les patients
ANOMALIES FONCTIONNELLES	Interneurones GABA ↓ (Do et al., 2009a, b; Kulak et al., 2013)	Défauts au niveau des Interneurones GABA dans les régions préfrontales (Beasley et al. 2002a; b; Hashimoto et al. 2003; Benes and Berretta, 2001; Lewis et al., 2005)
	Hypofonction des récepteurs NMDA (Do et al., 2009a, b; Choi and Lipton, 2000; Steullet et al., 2006) pouvant contribuer à un stress oxydatif (Zuo et al., 2007)	Hypofonction des récepteurs NMDA (Javitt and Zukin, 1991; Krystal et al., 1994; Coyle et al., 2006) Régulation anormale de la modulation des récepteurs NMDA (Tamminga et al. 2003; Moghaddam 2003; Coyle 2006)
	Hyperactivité dopaminergique (Jacobsen et al., 2005) Modulation dopaminergique de la réponse NMDA altérée (Steullet et al., 2008)	Hyperdopaminergie sous corticale (Carlsson, 2006) Anormalités dopaminergiques présynaptiques (Laruelle et al., 1999) Hypodopaminergie corticale (Lewis and Gonzales Burgos, 2006)
ANOMALIES STRUCTURELLES	Myélinisation ↓ (Do et al., 2009 a, b) Densité des épines dendritiques des cellules pyramidales dans le cortex cingulaire antérieur (Do et al., 2009 a, b) ↓ Peroxydation des lipides et déficit de la fonction mitochondriale (Do et al., 2009a, b; Rougemont et al., 2003)	Epaisseur corticale ↓ dans le cortex préfrontal (PFC) (Harrison 1999) Epines dendritiques ↓ (PFC et cortex temporal supérieur) (Garey et al., 1998; Glantz and Lewis 2000; Rosoklija et al., 2000; Kolluri et al., 2005) Altération de l'expression des protéines synaptiques (Eastwood et al., 1995) Myélinisation ↓ (Tkachev et al., 2003; Dracheva et al., 2006;)

b) Perturbations comportementales et cognitives suite à un déficit en GSH

Au niveau comportemental, une diminution du taux de GSH pendant le développement précoce chez des rats WIS non mutants et des rats ODS provoque des déficits spécifiques dans des tâches de navigation spatiale à l'âge adulte. Différentes observations ont été mises en évidence, notamment, des déficits dans le labyrinthe radial et la table à trous, et des performances apparemment préservées dans le water maze, excepté chez les rats ODS juvéniles (Cabungcal et al., 2007; Preissmann, 2009; Preissmann et al., 2009).

Les résultats dans les deux premières tâches ont ainsi fait apparaître une faiblesse chez les rats BSO lorsqu'il s'agissait d'identifier un trou de fuite fixe ou de patrouiller dans un labyrinthe radial sans revenir sur ses traces. Ces déficits étaient accentués par l'ajout de plusieurs indices olfactifs. Parallèlement, l'apprentissage de place dans le water maze (apprentissage classique d'une place fixe et DMTS), une tâche similaire à celle de la table à trous, était préservé. La dissociation observée au niveau des performances entre les tâches où les rats se déplacent en marchant ou en nageant fournit des indications complémentaires, dans le sens où les exigences requises dans ces conditions ne sont pas exactement les mêmes. En dehors de leur dépendance commune aux indices visuels distaux, l'apprentissage de place dans ces différentes tâches semble reposer sur des processus d'intégration différents en fonction du mode de locomotion.

En effet, l'exploration en marchant, composée de séquences de petits trajets interrompus, nécessite l'intégration et l'assemblage des trajets successifs pour soutenir une représentation spatiale de l'environnement. Le lien entre les positions successives est notamment fourni par l'intégration de chemin et l'intégration des informations proprioceptives et visuelles. En revanche, dans l'eau, où le mécanisme d'intégration de chemin procure des informations peu précises (Benhamou, 1997; Skinner et al., 2001; Whishaw and Pasztor, 2000) à cause de l'inertie et du faible feedback sensorimoteur, la continuité semble maintenue par la vision au cours de trajectoires dynamiques. En effet, l'information visuelle continue et dynamique et le flux visuel fournis par la nage permettraient de relier les informations successivement rencontrées compensant ainsi le faible poids des informations proprioceptives dans l'eau, même chez les animaux normaux.

Nous avons fait l'hypothèse que, contrairement aux tâches marchées, l'apprentissage de place dans le bassin reposerait essentiellement sur l'utilisation d'informations visuelles continues. Les difficultés rencontrées par des rats normaux dans le water maze dans des conditions

réduisant l'accès continu à l'information visuelle lors de l'apprentissage d'une place vont dans le sens de cette hypothèse et souligne le rôle spécifique du flux visuel et de l'information visuelle continue durant les trajectoires de nage. En effet, des déficits d'apprentissage de place ont été mis en évidence dans le bassin chez les rats normaux lorsque le flux visuel est interrompu par une illumination stroboscopique (Sautter et al., 2008) ou lorsque le panorama accessible qu'en périphérie est inaccessible depuis la partie centrale du bassin et ainsi durant les trajectoires d'approche de la plateforme (Arolfo et al., 1994). Cependant sur la table à trous, où les informations proprioceptives permettraient de compenser la restriction de l'accès aux informations visuelles, le masquage du panorama visuel dans la partie centrale ou l'interruption de la vision continue du panorama par une illumination stroboscopique n'affectent pas les compétences des rats qui discriminent avec précision le trou de fuite (Sautter et al., 2008; Schenk et al., 1997). On peut en conclure que chez le rat normal, la vision continue d'un ensemble de repères supplée à des processus d'intégration défailants, alors que la richesse des informations proprioceptives réduit la dépendance à cette source sensorielle sur la table. C'est ce que montre l'indépendance des rats normaux de la continuité visuelle dans cette condition.

Les difficultés sélectives observées chez les BSO dans des tâches spatiales marchées, où la charge d'intégration polymodale est particulièrement importante, suggèrent que ces rats pourraient souffrir d'un déficit d'intégration multisensorielle, une capacité nécessaire à l'élaboration d'une représentation spatiale précise lorsque les informations sur le panorama sont fragmentées du fait d'explorations fréquemment interrompues par des arrêts et des redressements. Dans le water maze, les rats BSO compenseraient leur difficulté d'intégration multisensorielle en se reposant essentiellement sur les informations visuelles fournies de manière continue par le flux visuel durant les trajectoires de nage. Les résultats obtenus dans les tâches marchées semblent confirmer ces hypothèses étant donné que l'ajout d'informations olfactives entrave d'autant plus leur capacité d'orientation, alors que leur déficit disparaît lorsque les conditions permettent de résoudre la tâche en se basant uniquement sur une stratégie de guidage vers un indice spécifique saillant associé à la position à discriminer (Cabungcal et al., 2007; Preissmann et al., 2009). La contribution essentielle des informations visuelles dynamiques dans le water maze favoriserait l'utilisation d'une stratégie compensatoire chez les rats BSO, expliquant ainsi leur déficit sélectif dans certaines conditions.

3.3. Objectifs de la recherche

Bien que les résultats obtenus précédemment indiquent que les BSO atteignent des performances équivalentes à celles des rats contrôles dans le water maze, ils ne permettent pas pour autant de savoir si la stratégie utilisée pour résoudre la tâche est bien la même que celle des rats contrôles. L'hypothèse selon laquelle les rats BSO auraient des difficultés à intégrer des données multisensorielles laisse à penser qu'ils pourraient également avoir des difficultés à élaborer une représentation spatiale de l'environnement. Selon cette hypothèse on peut alors se demander quelles conditions dans le water maze rendent possible l'utilisation de stratégies d'orientation ne reposant pas essentiellement sur l'élaboration d'une représentation spatiale, permettant ainsi aux rats BSO de compenser leur déficit d'intégration.

A partir de ces observations, nous avons alors développé des expériences complémentaires de navigation visant à expliciter ce premier ensemble de résultats faisant clairement état d'une grande variabilité dans les performances spatiales des rats BSO. Ces données seront ainsi consolidées, d'une part, à travers des tâches spatiales permettant de dégager les conditions dans le water maze qui semblent nécessaires à une orientation apparemment normale chez les rats BSO, et d'autre part, à travers des tâches spatiales dans lesquelles nous contrôlerons les indices à disposition de façon à mettre en évidence des perturbations d'intégration multisensorielle. En outre, la faible performance des rats mutants (ODS) juvéniles traités avec du BSO dans le water maze nous amène à nous demander si leur déficit perdure à l'âge adulte et résulterait ainsi du traitement BSO pendant le développement, ou si ces rats souffrent simplement d'un retard de développement, comme suggéré par leur gain de poids réduit durant la période précoce du traitement (Castagne et al., 2004a; Castagne et al., 2004b). Afin de répondre à cette question, leurs performances seront évaluées dans le water maze à l'âge adulte.

Dans le paysage de la recherche actuelle, nous amenons une démarche originale, qui consiste à privilégier une analyse des déficits et des adaptations compensatoires manifestés dans une fonction écologiquement pertinente qui témoigne des capacités adaptatives. On peut alors les cerner en variant les informations disponibles de manière à éclairer d'éventuelles forces ou faiblesses des rats modèles. Cette approche permet de comprendre en même temps les déficits mais également les éventuelles stratégies de suppléance. Ce double regard sur les compensations et les pertes nous paraît fondamental dans une approche de type clinique.

3.4. Proposition de démarche expérimentale

Pour examiner les compétences reposant sur une intégration des données sensorielles multimodales en vue de compléter et enrichir le portrait esquissé par les premiers résultats obtenus sur le modèle BSO, nous avons planifié une série d'expériences dans deux situations expérimentales spécialement aménagées (water maze et labyrinthe à 8 branches). Elles permettent de qualifier au mieux le style comportemental des rats traités.

La figure 1 ci-dessous résume l'ensemble des expériences effectuées dans les deux dispositifs. Différents principes seront mis en œuvre afin de déceler d'éventuelles défaillances de la cognition spatiale des rats traités. Dans le water maze, divers protocoles seront utilisés afin d'évaluer dans quelle mesure l'appauvrissement du panorama accessible au cours de la nage vers la plateforme réduit la précision de localisation. Tout d'abord, dans un panorama complètement restreint par des rideaux noirs limitant les informations visuelles disponibles à deux repères, puis en masquant ce panorama par une élévation du bord opaque, et finalement en masquant, à l'aide de rideaux blancs, 75% du panorama familier vu du bassin.

Dans le labyrinthe radial, nous utiliserons une procédure de masquage de l'environnement vu à partir des branches en rendant le labyrinthe opaque dans toute sa partie centrale. Ensuite, en induisant une déformation des angles qui séparent les différentes branches du labyrinthe, nous chercherons dans quelle mesure, les orientations des branches ou le détail visuel des éléments de panorama sont prégnants pour l'orientation et la discrimination des branches à visiter.

Ensuite, nous utiliserons un protocole évaluant les compétences de coopération et chercherons si les rats traités postnatalement au BSO ont des difficultés, une fois adultes, à coordonner leurs mouvements et à s'ajuster avec un congénère pour obtenir un renforcement.

Finalement, les tâches que nous avons développées chez l'humain, inspirées des tâches du labyrinthe radial chez le rats, et les résultats que nous avons obtenus avec des sujets pilotes seront présentées. Ces tâches ont été développées afin d'évaluer par la suite des patients atteints de schizophrénie. Elles nous permettront ainsi de faire le parallèle avec les résultats obtenus avec notre animal modèle de schizophrénie.

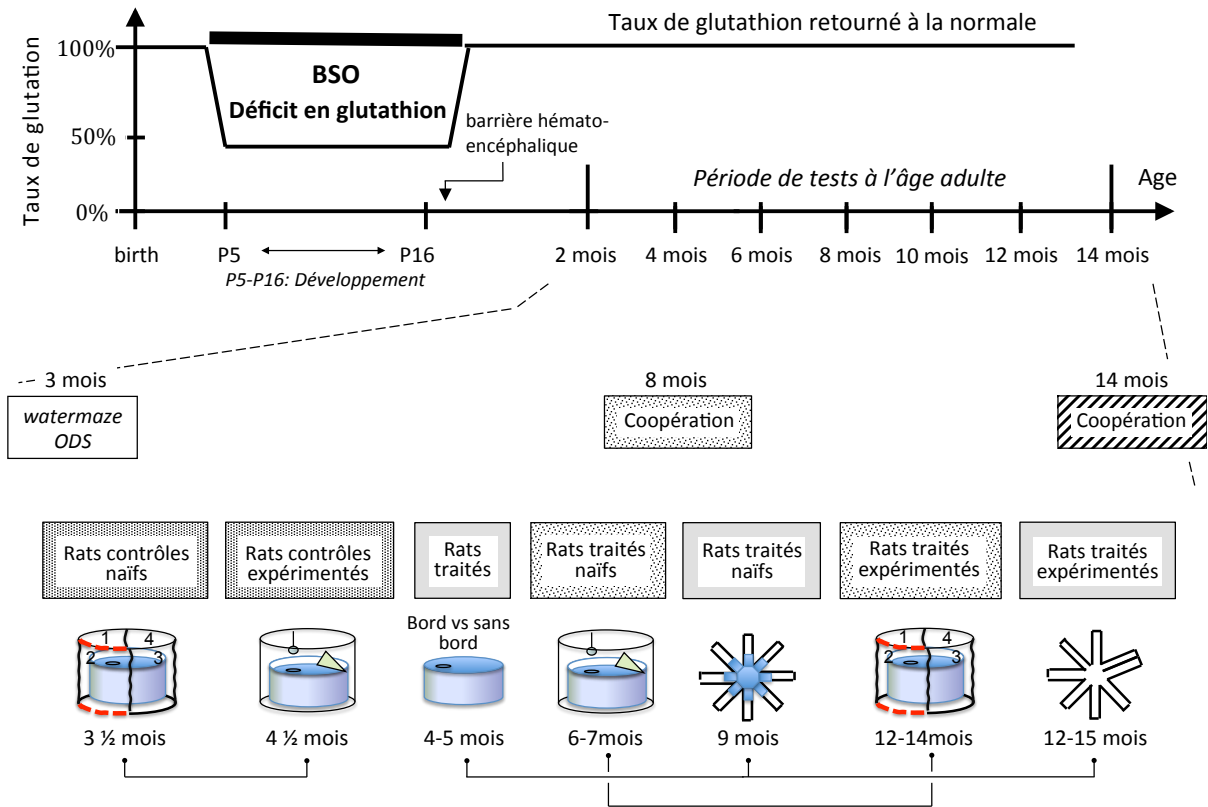


Figure 1 : Traitement BSO et planning des test comportementaux.

Les rats Wistar Han reçoivent du jour postnatal 5 au jour 16 des injections sous-cutanées journalières de BSO provoquant une diminution de 50% du taux de glutathion (GSH). Ce dernier revient à la normale dès l'arrêt du traitement. Les rats contrôle reçoivent uniquement des injections de PBS durant la même période. Les différents tests comportementaux sont ensuite réalisés à l'âge adulte afin d'évaluer les répercussions du déficit transitoire en GSH durant le développement.

II. RESULTATS

1. Le traitement BSO

Des injections (5-10 ml/kg) sous cutanées sont réalisées quotidiennement (1 injection par jour), le matin, du jour postnatal 5 au jour 16 (P5-P16). La moitié des rats nouveaux nés, qui constituent le groupe expérimental, reçoit une injection de 3.8 mmol/kg de l-buthionine-(S, R)- sulfoximine (BSO) dilué dans du 0.01M phosphate-buffered saline (PBS). La procédure de dilution, de préparation, et d'ajustements de pH du BSO (Sigma, MO ; USA) a été décrite dans les papiers suivants (Castagné et al., 2004a ; 2004b). Ce traitement induit une diminution du taux de glutathion cérébral d'environ 50% (Rougemont et al., 2002) et peut provoquer des cataractes (Lou, 2000). L'autre moitié des rats nouveaux nés, le groupe contrôle, reçoit des injections quotidiennes sans substance active (PBS), également du jour postnatal 5 au jour 16 (P5-P16). Les tests comportementaux sont réalisés à l'âge adulte, lorsque le taux de GSH est revenu à la normale (figure 1, p.60). Des rats de deux souches différentes, ayant reçu le même traitement, ont été utilisés :

a) Rats non mutants Wistar

Les rats Wistar Han proviennent de l'élevage Charles Rivers (France) où les femelles gestantes ont été commandées. Ils sont hébergés dans des cages Macrolon de type IV (595 mm x 380 mm x 200 mm, Indulab AG, Gams, Switzerland) contenant un nid en bois avec un accès ad libitum à l'eau et la nourriture. Les cages comportent environ 4-5 rats provenant de la même litière, dont des BSO et des PBS mélangés. Les animaux sont soumis à un cycle contrôlé 12h/12h (lumière allumée à 7:00 h).

b) Rats mutants Osteogenic Disorder-Shionagi (ODS)

Il s'agit de rats mutants qui, comme l'humain, ne peuvent pas synthétiser l'acide ascorbique, Osteogenic Disorder-Shionagi. Ces rats proviennent de l'élevage commercial suivant (RCC Ltd., Füllinsdorf, Switzerland) où les femelles gestantes ont été commandées. Les conditions d'hébergement sont les mêmes que celles des rats non mutants Wistar Han à l'exception qu'ils reçoivent en plus de l'acide ascorbique (AA) dissout dans l'eau.

2. Performances des rats BSO dans le water maze

Dans ce dispositif nous avons cherché à répondre à deux questions principales. Il s'agissait, d'une part, de vérifier les compétences des rats ODS adulte suite à l'observation d'un déficit sévère dans cette tâche durant la période juvénile, en comparaison des rats Wistars traités de la même manière (Cabungcal & al, 2007). D'autre part, nous cherchions à évaluer si et à quelles conditions un appauvrissement du panorama pouvait affecter la performance d'atteinte de la plateforme chez des rats adultes de la souche Wistar, traités postnatalement de la même manière.

■ *Evaluation des performances des rats ODS à l'âge adulte*

Notre première question découle ainsi des résultats obtenus précédemment dans le travail de thèse de Delphine Preissmann (2009). Elle vise à déterminer si le déficit observé chez les rats ODS juvéniles dans l'apprentissage de place dans le water maze classique est lié à un effet plus nettement marqué du traitement, étant donné l'absence de protection par la vitamine C dans cette souche qui n'en produit pas, ou s'il est lié essentiellement à leur retard de croissance (gain de poids réduit) transitoire.

Nous voulions comparer simplement la performance à l'âge adulte de rats ODS traités au BSO avec celle des contrôles (PBS) dans les dimensions classiques de la tâche : acquisition d'une place fixe (latence à monter sur la plateforme), rétention des informations permettant une recherche focalisée sur la position d'entraînement en absence de la plateforme, enfin rapidité d'adaptation à l'évitement sur une nouvelle position spatiale. Nous savions que ces capacités étaient d'apparence normale chez des Wistar adultes traités au BSO pendant leur développement postnatal, il restait à le vérifier chez des ODS.

■ *Appauvrissement et contrôle des indices visuels dans le water maze*

Il s'agit, à travers ces expériences, de déterminer quelles conditions dans le water maze semblent permettre aux rats BSO de compenser un hypothétique déficit d'intégration sensorielle, nécessaire à l'élaboration d'une représentation spatiale de l'environnement. Inversement, nous cherchons à déterminer quels changements légers dans le paysage permettent de faire apparaître leur déficit. Les modifications du paysage réalisées dans les

différents protocoles qui vont suivre visent à mettre en évidence les conditions dans lesquelles les rats BSO ne parviennent plus à compenser leur déficit pour atteindre des performances équivalentes à celles des rats contrôles. Nous tentons ainsi, par déduction, de mettre en évidence les conditions qui semblent nécessaires à la bonne performance de ces rats et d'apporter des clés d'interprétation aux déficits d'orientation qui apparaissent dans ces tests.

Les tests que nous avons ainsi développés se sont construits à partir de l'hypothèse selon laquelle les rats BSO compenseraient un déficit d'intégration multisensorielle dans le water maze en se reposant essentiellement sur les informations visuelles fournies de manière continue durant les trajectoires de nage. Cette continuité induite par le flux visuel lors de la nage permettrait de naviguer avec précision sans que les indices disponibles soient reliés les uns aux autres dans une représentation spatiale répondant aux exigences d'une *carte cognitive*. Pour que les indices présents dans l'environnement apparaissent de manière continue et composent un paysage visuel continu, le panorama doit alors être constitué de nombreux détails. Ainsi on peut se demander si les rats BSO sont toujours aussi précis lorsque seulement un petit nombre d'indices visuels est disponible pour s'orienter dans la piscine ou lorsque l'accès au panorama est limité. De plus, si les rats BSO retirent un avantage du flux visuel permanent, compensant ainsi leur difficulté à relier les différents indices dans une représentation spatiale, ils devraient alors dépendre étroitement de la permanence de ces indices pour naviguer. Comme nous l'avons abordé dans le chapitre précédent, la navigation basée sur l'utilisation d'une représentation spatiale de type carte cognitive permet de ne pas dépendre de la permanence des indices de l'environnement. On pourrait ainsi s'attendre à ce que les BSO aient des difficultés à s'orienter lorsque une partie des indices de l'environnement familier sont masqués alors que des rats normaux feraient l'opération nécessaire de "pattern completion" nécessaire. Les expériences qui vont suivre permettront d'évaluer les performances des rats BSO dans ces différentes conditions.

Parallèlement, nous avons analysé les différences de sexe afin de collecter des indications supplémentaires, notamment quant à l'utilisation de stratégies différentes dans la navigation spatiale et quant aux implications des différences de sexe dans l'apparition de la schizophrénie.

2.1. Le Bassin de Morris, matériel et méthode classique

■ *Matériel*

Le bassin de Morris ou water maze est un dispositif expérimental permettant d'évaluer l'apprentissage de place. Le dispositif est constitué d'un bassin circulaire contenant de l'eau rendue opaque et dans lequel se trouve, à un emplacement spécifique, une plateforme invisible immergée, permettant au rat de s'échapper de l'eau et d'y trouver refuge. L'animal ainsi placé dans le bassin cherche alors à localiser et rejoindre cette plateforme. Cependant, la plateforme n'étant pas visible lors de la nage, sa localisation requiert une référence aux informations visuelles mémorisées au cours des trajectoires d'approche et provenant de l'environnement lorsqu'il stationne sur la plateforme. Afin d'éviter d'encourager des trajectoires stéréotypées, le point de départ de l'animal est changé d'un essai à l'autre. Au fil des essais, on s'attend alors à ce que l'animal atteigne la plateforme plus rapidement et que les trajectoires d'approche deviennent plus directes, voire linéaires.

Le bassin (150 cm de diamètre, 53 centimètres de profondeur, hauteur d'eau 28 cm) est rempli d'eau à 25°C rendue opaque par l'ajout de 0.5 litre de lait. Il est localisé dans une salle de test se trouvant au Centre de Neurosciences Psychiatrique contenant différents indices visuels incontrôlés (étagère, poster, porte...). Un panneau circulaire fixé au plafond en dessus du bassin permet d'accrocher des rideaux afin de limiter partiellement ou complètement l'accès au panorama de la pièce. Quatre positions de départ orthogonales sont situées sur le périmètre du bassin divisant virtuellement ce dernier en quatre quadrants. Une plateforme invisible de plexiglas transparent immergée deux cm sous la surface de l'eau peut être placée au centre de chaque quadrant. L'éclairage est constitué de lumière diffuse répartie de manière homogène afin d'éviter de fournir une source d'orientation. Pour la même raison, une radio peut être placée sous le bassin afin de masquer les sons externes. Une caméra vidéo placée en dessus du centre de la piscine et connectée à un enregistreur dvd permet d'enregistrer l'activité de l'animal. Les trajectoires de nage sont ensuite analysées à l'aide du logiciel de tracking Ethovision (Ethovision, Noldus IT, Netherlands).

■ *Procédure Générale*

L'apprentissage de place est réalisé au cours de sessions d'acquisition où les rats sont entraînés à rejoindre et localiser la plateforme immergée. Chaque session est composée de 4

essais et l'entraînement peut comporter une ou deux sessions journalière. Dans nos expériences, un apprentissage classique se déroule généralement en cinq jours sur lesquels sont réparties 7 sessions, de la manière suivante : 4, 4, 8, 8, 4, les chiffres indiquant respectivement le nombre d'essais par jour. Pour chaque essai, les rats, transportés dans un seau en plastique, sont introduits dans le bassin, face à la paroi, à partir d'un des quatre points de départ. Ces derniers sont répartis en fonction des 4 points cardinaux (N, E, S, W) de manière pseudo-aléatoire au cours des sessions successives. Deux différentes positions de plateforme, parmi les quatre positions possibles localisées entre les points de départ (NE, SW, NW, SE), sont utilisées et contrebalancées pour la moitié des rats composant un groupe. Ces dernières sont situées à distances équivalentes du bord correspondant à la moitié du rayon de la piscine. Cette précaution est indispensable étant donné les inévitables asymétries entre les positions, asymétries dont on ne connaît pas les causes, mais qui semblent se manifester plus chez les groupes perturbés (Chalard, 2008).

Une fois le rat introduit dans le bassin, le temps écoulé jusqu'à ce qu'il trouve la plateforme (latence) est chronométré. Si le rat n'atteint pas la plateforme après 60 secondes, il est alors guidé vers son emplacement par l'expérimentateur. Une fois la plateforme atteinte, le rat y demeure 30 secondes avant de passer à l'essai suivant.

Afin d'évaluer la précision de discrimination de la position de la plateforme, un test de transfert (T) est réalisé à la fin de l'apprentissage. Durant cet essai particulier, la plateforme est retirée du bassin et durant 60 secondes le rat nage à sa recherche dans le bassin. Le point de départ lors du transfert se situe toujours à l'opposé de la position d'entraînement et chaque essai de transfert est suivi d'un essai supplémentaire dans lequel la plateforme est à nouveau présente afin d'éviter un effet d'extinction. Le temps passé dans la zone circulaire autour de la position d'entraînement est ensuite calculé et comparé au temps passé dans les trois autres zones potentielles non renforcées, de taille équivalente, situées dans les 3 autres quadrants du bassin à une distance égale du bord. Ces zones, nommées en fonction de leur position relative à la position d'entraînement (t), sont abrégées comme suit : t-1, t, t+1, opp (figure 2).

Enfin, pour évaluer la souplesse adaptative des rats traités (une autre dimension des attendus d'une carte cognitive), ou plus généralement leur mémoire de travail visuo-spatiale, on peut changer la position de la plateforme pour chaque bloc de 4 essais. Au premier essai, le quadrant renforcé est imprévisible, puis dès l'essai suivant, on peut mesurer l'efficacité avec laquelle cette nouvelle position est codée. Par analogie avec les tests menés en labyrinthes en

T ou en Y, on peut considérer que la tâche est une tâche d'appariement à l'échantillon (match to sample, MTS), dont la règle demande d'aller au dernier endroit visité.

■ *Méthode statistique*

On utilise le plus souvent des analyses de variance ainsi que des tests post-hoc (t-test de Student et test de Scheffé) pour préciser les comparaisons significatives. Pour les tests de transfert, les analyses de variance du temps totalisé dans les différentes zones centrales de quadrants permettent deux estimations des caractéristiques de chaque groupe. Un effet de secteur significatif indique globalement que le temps passé dans divers secteurs est différent. Un simple effet de traitement (sexe ou PBS vs BSO) donne à penser que l'un ou l'autre groupe passe moins de temps dans ces secteurs. Seule une interaction entre traitement et secteurs propose que la discrimination des différentes régions n'est pas la même dans les groupes comparés. Une fois cette approche effectuée, on peut évaluer pour chaque rat un indice de discrimination du secteur d'entraînement dont le plus simple est le % de temps passé dans la zone où était la plateforme, en regard du temps totalisé dans les 4 zones. Afin de déterminer si les rats discriminent la zone d'entraînement des quatre autres zones possibles nous utilisons également des tests post-hoc permettant de déterminer les différences significatives entre les moyennes du temps passé dans les différentes zones.

Lorsque les effets obtenus des comparaisons dans les ANOVAs sont assortis de probabilités supérieures à $p = .10$, on n'en indique pas la valeur.

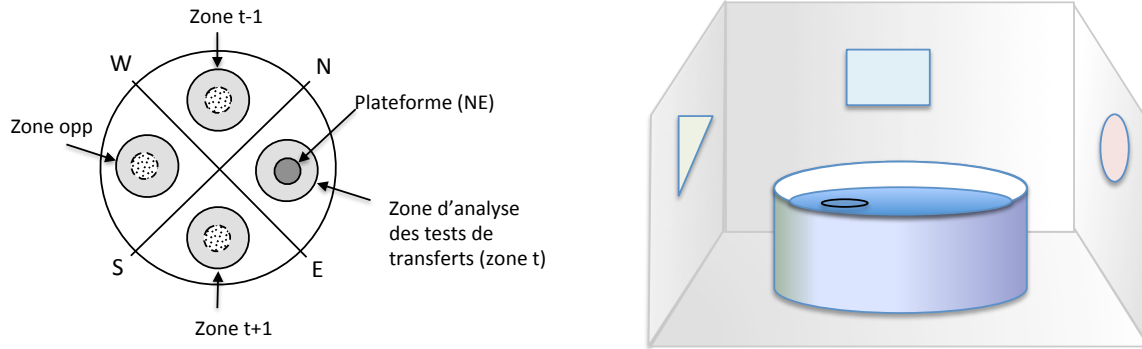


Figure 2 : Bassin de Morris

Quatre points de départ (N, S, E, W) divisent virtuellement le bassin en quatre quadrants. A l'intérieur de chaque quadrant se trouve une position de plateforme (NE, SE, SW, NW). Les positions de plateforme sont entourées d'un cercle un peu plus large utilisé pour calculer le temps passé par les rats dans la zone d'entraînement (t) par rapport aux trois autres zones d'entraînement possible lors des transferts. Les trois autres zones sont nommées d'après leur relation à la zone d'entraînement (t) : t+1, t-1, opp. Le bassin (150 cm de diamètre) se trouve dans une salle de test comportant divers indices visuels, tels que des posters, des étagères, la porte d'entrée, le lavabo etc...

2.2. Evaluation des rats ODS BSO adultes dans le water maze

Cette procédure permet d'une part d'évaluer si, comme les Wistars non mutants, les rats mutants ODS ont des performances de mémoire spatiale et de mémoire de travail préservées à l'âge adulte. On analysera plus spécifiquement leur mémoire de travail. On en déduira que le déficit observé au cours de la 4^{ème} semaine pourrait être lié aux conséquences transitoires du traitement sur leur développement. Cette expérience nous permet ainsi de répondre à la question suivante : Le déficit des rats ODS dans le water maze est-il lié aux conséquences transitoires du traitement sur leur développement ?

2.2.1. Matériel et méthode

La répartition des groupes et le planning des expériences sont présentés dans la figure 3.

Sujets

Vingt-sept rats mutants ODS naïfs (7 PBS et 5 BSO mâles ; 7 PBS et 8 BSO femelles) ont été testés approximativement 2 mois après la fin du traitement, du jour postnatal 81 à 90. Les rats ont été entraînés dans une tâche classique d'apprentissage de place (Position fixe de la

plateforme), suivie d'une procédure de *match to sample* (MTS) dans le même environnement (plateforme dans une nouvelle position pour chaque session quotidienne).

Dispositif

Le bassin (150 cm de diamètre) se trouve dans une salle de tests riche en indices non contrôlés. Les rats ont accès au panorama de la pièce (figure 2).

Procédure

Durant l'acquisition, les rats ont été entraînés à localiser une plateforme fixe invisible à l'aide des repères distants dans la salle de test (panorama complet de l'environnement – version classique d'apprentissage de place allocentré). La position d'entraînement contrebalancée, SE pour la moitié des rats, NW pour l'autre moitié. L'acquisition se déroule en 7 sessions réparties sur 5 jours (4, 4, 8, 8, 4 essais, respectivement) (figure 3). Un test de transfert de 60 secondes sans plateforme a été réalisé immédiatement après le dernier essai de la dernière session d'entraînement (T1) afin d'évaluer la discrimination spatiale de la position d'entraînement. Le jour suivant, les rats ont été placés dans le bassin durant 40 secondes sans plateforme afin d'évaluer la rétention après 24h d'intervalle (T2).

Suite à cet essai de transfert, la plateforme est placée dans une nouvelle position pour l'entraînement dans la procédure de *match to sample*. Les rats sont entraînés dans cette procédure durant 4 sessions journalières de quatre essais, transfert inclus (4, 4, 4, 4). Chaque session débute avec un essai de transfert (40 secondes) (T2 à T5) à la fin duquel la plateforme est placée dans la nouvelle position pour la session du jour. Le rat est laissé sur la plateforme durant 30 secondes, ensuite 3 essais supplémentaires sont réalisés avec cette position. Ainsi, chaque transfert évalue la rétention de la position de la PF apprise le jour précédent (-24h).

N= mâles: 7 PBS et 5 BSO; femelles 7 PBS et 8 BSO

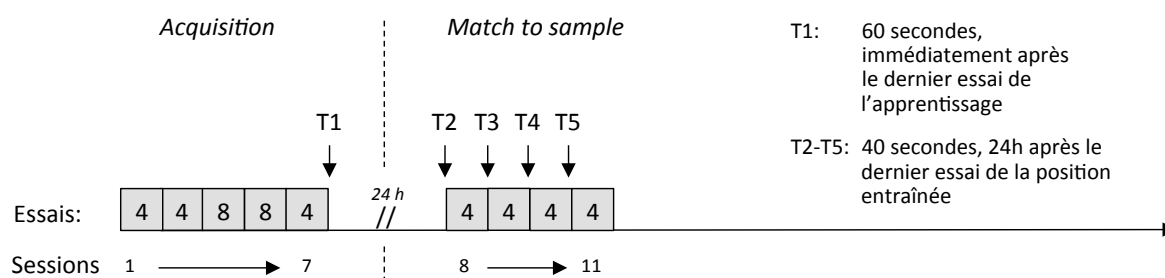


Figure 3: Illustration du protocole expérimental des rats ODS mâles et femelles dans le water maze (condition classique lors de l'apprentissage suivi d'une condition de match to sample). Les tests de transfert (T) permettent une mesure de la précision par le nombre de traversées et le temps passé au voisinage de la position d'entraînement.

2.2.2. Résultats

A. Effet du traitement

A.1. Acquisition

Le temps mis par les rats pour atteindre la plateforme lors de l'apprentissage est représenté dans la figure 4.A (session 1-7). Une ANOVA à trois facteurs (sexe x traitement x sessions comme mesures répétées) réalisée sur les latences ne montre pas d'effet de sexe ($p = 0.098$) ou de traitement, mais un effet de session significatif ($F(6,138) = 28.769, p < 0.0001$). Aucune interaction n'a été observée.

Après 7 sessions d'entraînement, la discrimination spatiale a été évaluée à l'aide de deux transferts, l'un (T1) réalisé directement après le dernier essai de la session 7 (60 secondes), l'autre (T2) réalisé 24h après le dernier essai de la session 7 (40 secondes) au début de la phase de *match to sample* (MTS) (figure 4.B). L'ANOVA à trois facteurs (sexe x traitement x zones comme mesures répétées), réalisée sur le temps passé dans les quatre zones lors du premier transfert montre un effet de zones ($F(3,69) = 25.855, p < 0.0001$) ainsi qu'une interaction entre discrimination des zones et le sexe ($F(3,69) = 2.802, p = 0.046$) indiquant que les femelles passent plus de temps dans la zone d'entraînement. Il n'y a pas d'effet de traitement, de sexe, ni interaction.

L'ANOVA réalisée sur le 2^{ème} transfert, montre un effet de zones ($F(3,69) = 21.506, p < 0.0001$) uniquement. Il n'y a pas d'effet de sexe, de traitement ou d'interactions.

Les femelles semblent ainsi discriminer la position d'entraînement avec plus de précision que les mâles.

Par la suite, des ANOVA à deux facteurs (traitement x sessions comme mesures répétées) ont été réalisées séparément pour les mâles et les femelles afin d'évaluer l'effet du traitement indépendamment des possibles interactions avec le sexe.

A.1.1. Mâles

L'analyse des latences témoigne d'un apprentissage au fil des sessions. L'ANOVA à deux facteurs (traitement x sessions comme mesures répétées) montre un effet de session ($F(6,60) = 10.491, p < 0.0001$) sans effet du traitement ni interaction (figure 4.A).

L'ANOVA à deux facteurs (traitement x zones comme mesures répétées) réalisée sur le temps passé dans les différentes zones lors du premier transfert (T1) met en évidence un effet de zone ($F(3,30) = 4.535, p = 0.009$) indiquant que l'ensemble des rats discriminent la zone d'entraînement, sans effet du traitement ni interaction (figure 4.B).

Lors du deuxième transfert, à 24h d'intervalle (T2) (fig. 4.B), à nouveau seul un effet de zone a été mis en évidence par l'ANOVA ($F(3,30) = 5.744, p = 0.003$).

Il n'y a pas de différence entre les rats ODS BSO et PBS lorsqu'il s'agit d'apprendre une position dans le water maze.

A.1.2. Femelles

Un effet de sessions significatif ($F(6,78) = 20.365, p < 0.0001$) a été mis en évidence par l'ANOVA à deux facteurs ainsi qu'un effet de traitement ($F(1,13) = 8.65, p = 0.011$), les femelles BSO étant plus lentes que les PBS pour gagner la plateforme (figure. 4.A). Elles atteignent cependant les mêmes performances que les PBS à la fin de l'apprentissage.

L'analyse du premier transfert suivant l'entraînement (T1) montre un effet de zones ($F(3,39) = 34.195, p < 0.0001$), pas d'effet de traitement ($p = 0.062$) ni d'interaction (figure 4.B).

Lors du deuxième transfert (T2) (figure 4.B.), 24h après le dernier essai de l'apprentissage, un effet de zones ($F(3,39) = 18.322, p < 0.0001$) émerge de l'ANOVA à deux facteurs (traitement x zones comme mesures répétées). Il n'y a pas d'effet de traitement mais une interaction entre traitement et zones ($F(3,39) = 4.094, p = 0.012$) indiquant que les femelles BSO passent moins de temps dans la zone d'entraînement que les PBS (t-test, $p = 0.011$).

Les femelles ODS BSO sont transitoirement plus lentes que les contrôles lors de l'apprentissage mais finissent par atteindre les mêmes performances. Le premier test de transfert confirme cet apprentissage, les deux groupes discriminant la position d'entraînement avec autant de précision. Cependant, les rats PBS maintiennent leur précision 24h plus tard, contrairement aux BSO qui perdent en précision.

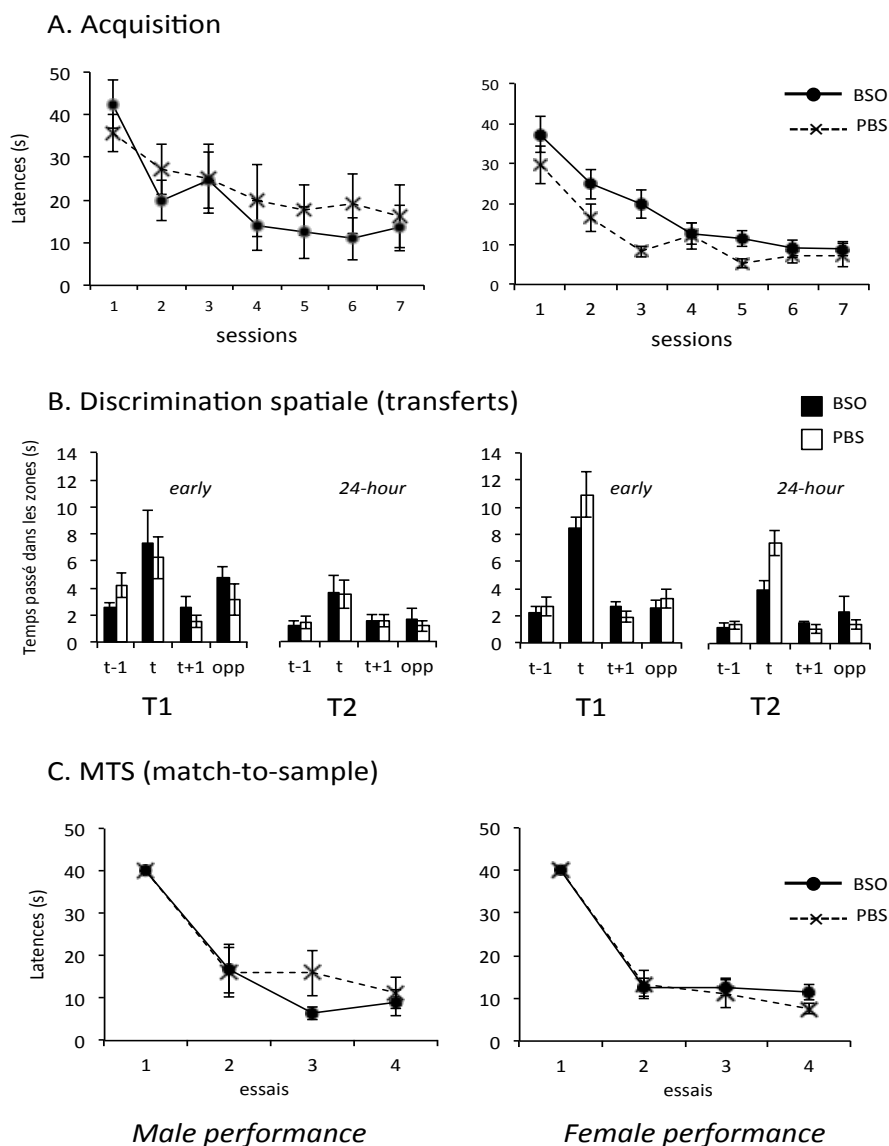


Figure 4 : Résultats de l'apprentissage classique d'une position et match-to-sample

Effet postnatal du traitement BSO chez les rats ODS adulte BSO et PBS lors de l'apprentissage d'une position de PF et du MTS (match-to-sample) dans le water maze. **A-** Moyennes (\pm SEM) des latences lors des sessions d'entraînement (1-7). **B-** Moyennes (\pm SEM) du temps passé dans les zones (t-1, t, t+1, opp) lors des transferts réalisés directement après le dernier essai d'entraînement (early) et 24h après le dernier essai d'entraînement (24h). **C-** Moyennes des latences (\pm SEM) lors des 4 essais de la condition du MTS (moyenne des valeurs individuelles pour chaque essai sur les 4 sessions). Lors du premier essai de la session journalière, la plateforme est absente et introduite après 40 s.

A.2. Match to sample (tâche d'appariement)

L'ANOVA à trois facteurs (traitement x sexe x essais de lâcher successifs comme mesures répétées) réalisée sur les latences moyennes pour chaque essai (essais 2 à 4 après découverte de la nouvelle position de plateforme) sur les quatre sessions montre uniquement un effet d'essais ($F(2,46) = 4.795, p = 0.012$). Il n'y a ni effet de traitement, de sexe, ou d'interaction.

A.2.1. Mâles

La figure 4.C montre que les deux groupes (PBS et BSO) atteignent la plateforme avec la même efficacité lors des essais suivant la découverte de la nouvelle position (lors du transfert de 40 secondes réalisé à 24h d'intervalle) à chaque session. La figure 4.C représente la moyenne des latences de chaque essai sur les 4 sessions. L'ANOVA réalisée sur les latences moyenne des essais 2 à 4 montre un effet d'essai ($F(2,20) = 3.390, p = 0.054$), pas d'effet de traitement ni d'interaction.

La distribution du temps passé dans les différentes zones a été analysée lors des transferts quotidiens (40 secondes) de chaque session de MTS, afin de mesurer les biais laissés par les sessions d'entraînement successives. Les analyses de chaque transfert n'ont montré ni effet de traitement ni interaction.

Tous les rats apprennent rapidement une nouvelle position de plateforme.

A.2.2. Femelles

Lors de la phase de *match-to-sample*, les rats BSO et PBS atteignent la nouvelle position (nouvelle à chaque session quotidienne) dans le même délai (moyenne des latences de chaque essai sur les quatre sessions) (figure 4.C). L'ANOVA réalisée sur les latences moyennes des essais 2 à 4 ne montre pas d'effet d'essais ou du traitement, ni interaction.

La distribution du temps passé dans les différentes zones a été analysée lors des transferts quotidiens (40 secondes) de chaque session de MTS, pour évaluer les biais laissés par les sessions d'entraînement successives. Il n'y a ni effet de traitement ni interaction.

Les femelles ODS BSO comme les PBS apprennent à localiser avec efficacité des nouvelles positions de plateforme.

B. Effet du sexe (comparaison des PBS mâles et femelles)

Afin d'évaluer l'effet du sexe, les rats contrôles mâles et femelles ont été comparés.

B.1. Acquisition

L'analyse des latences témoigne d'un apprentissage pour les deux groupes au fil des sessions (figure. 5.A) L'ANOVA à deux facteurs (sexe x sessions comme mesures répétées) met en évidence un effet de session ($F(6,72) = 10.708, p < 0.0001$). Il n'y a ni effet de sexe ($p=0.1053$) ni interaction.

L'ANOVA à deux facteurs (sexe x zones comme mesures répétées) réalisée sur le temps passé dans les différentes zones lors du premier transfert (T1) (figure 5.B) révèle un effet de zone uniquement ($F(3,36) = 13.350, p < 0.0001$). Il n'y a ni effet de traitement ($p = 0.061$) ni interaction ($p = 0.069$). Tous les groupes discriminent la zone d'entraînement.

Lors du deuxième transfert (figure 5.B), 24h plus tard (T2), l'ANOVA à deux facteurs sur le temps passé dans les différentes zones montre un effet de zone ($F(3,36) = 24.557, p < 0.0001$), pas d'effet de sexe ($p = 0.081$) mais une interaction entre sexe et zones ($F(3,36) = 5.813, p = 0.002$). Un t-test comparant le temps passé dans la zone t indique que les femelles passent plus de temps dans la zone d'entraînement que les mâles (t-test, $p = 0.019$). Les tests post-hoc montrent cependant que les mâles comme les femelles discriminent la zone t des trois autres zones (mâles: t vs t-1, $p = 0.033$, t vs t+1, $p = 0.049$, t vs opp, $p = 0.018$; femelles: pour chaque zone comparée à la zone t, $p < 0.0001$).

Les mâles et les femelles discriminent la zone d'entraînement mais les femelles montrent plus de précision que les mâles.

B.2. Match to sample (tâche d'appariement)

Lors du MTS l'analyse des latences de chaque essai (2 à 4) des quatre sessions avec une ANOVA à deux facteurs (sexe x essais comme mesures répétées) montre que les deux groupes (mâles et femelles) atteignent la plateforme aussi rapidement lors des essais 2-4, suivant la découverte de la nouvelle position (lors du transfert de 40 secondes, différé de 24h). Il n'y a pas d'effet de sexe, pas d'effet d'essais ($p = 0.074$) ni d'interaction. La figure 5.C. représente les latences moyennes de chaque essai sur les 4 sessions.

Les analyses des transferts différés (24h), à savoir le 1^{er} essai de chaque session de MTS n'ont montré aucun effet de sexe ni d'interaction.

Lors du MTS on ne remarque aucune différence entre les mâles et les femelles.

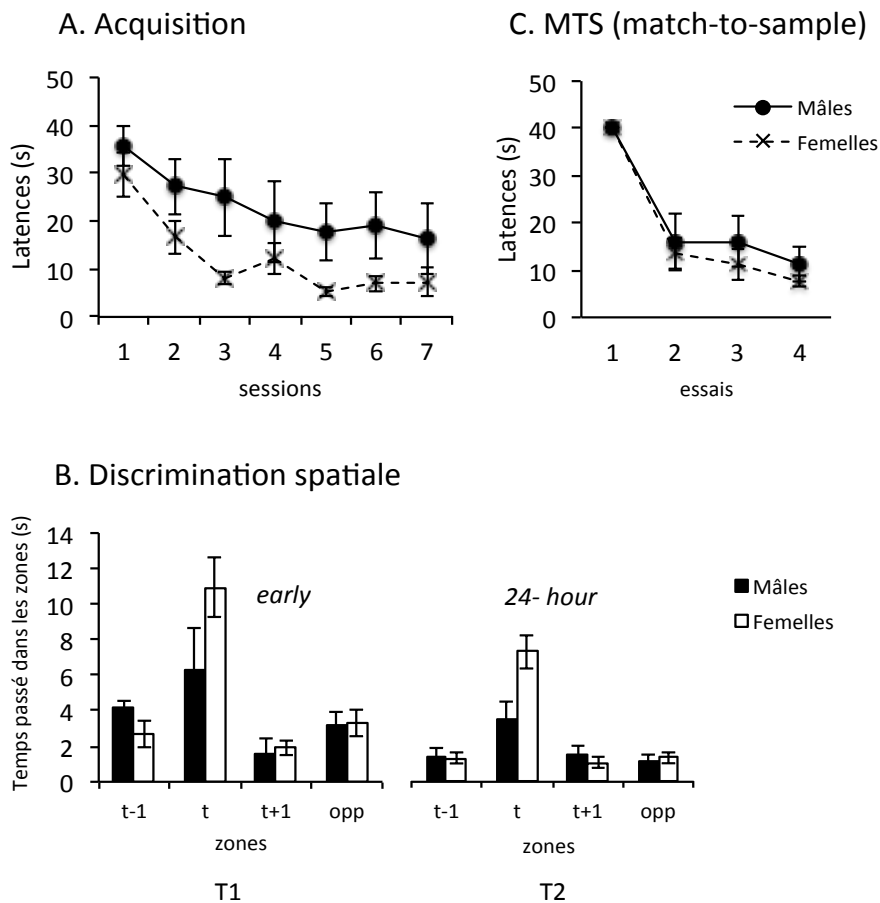


Figure 5 : Résultats de l'apprentissage classique d'une position et match-to-sample

Effet du sexe chez les rats ODS adultes PBS lors de l'apprentissage d'une position de PF et du MTS (match-to-sample) dans le water maze. **A-** Moyennes (\pm SEM) des latences lors des sessions d'entraînement (1-7). **B-** Moyennes (\pm SEM) du temps passé dans les zones (t-1, t, t+1, opp) lors des transferts réalisés directement après le dernier essai d'entraînement (early) et 24h après le dernier essai d'entraînement (24h). **C-** Moyennes des latences (\pm SEM) lors des 4 essais de la condition du MTS (moyenne des valeurs individuelles pour chaque essai sur les 4 sessions). Lors du premier essai de la session journalière, la plateforme est absente et introduite 40 s plus tard.

2.2.3. Synthèse des résultats

A. Effet du traitement

Les résultats de cette expérience indiquent que les rats mutants ODS mâles traités avec du BSO durant le développement précoce atteignent des performances spatiales normales à l'âge adulte. Leurs performances au niveau des latences et de la

discrimination spatiale lors de l'apprentissage de place durant l'acquisition, ainsi que lors du MTS, où une nouvelle position est apprise à chaque session journalière, ne sont pas affectées par le traitement BSO. Ces observations soutiennent l'hypothèse d'un retard de maturation transitoire en conséquence d'une sévérité accrue du traitement BSO chez des rats ne pouvant pas synthétiser la vitamine C, retard complètement compensé à l'âge de trois mois.

Seules les rates ODS BSO *femelles* ont exprimé un retard en terme de latences d'arrivée sur la plateforme lors de l'acquisition. Elles atteignent cependant le niveau des contrôles au fil des sessions et discriminent la position d'entraînement aussi bien que les contrôles lors du transfert de la fin de l'acquisition. Cependant lors du transfert réalisé à 24h d'intervalle, les femelles ODS BSO sont à nouveau moins précises que les PBS, mais ne montrent pas de déficit lors de la phase de MTS. Ceci suggère que les femelles ne sont pas nécessairement protégées contre les effets à long-terme d'un déficit transitoire en GSH comme l'ont montré Castagné et al., (2004a).

B. Effet du sexe

Enfin, finalement les mâles et les femelles contrôles (ODS PBS) ont les mêmes performances lorsqu'il s'agit d'apprendre une position fixe dans le water maze, ou une nouvelle position à chaque session (MTS). Seule la discrimination de la zone d'entraînement après 24h d'intervalle montre que les femelles discriminent la position de la plateforme avec plus de précision que les mâles. Ainsi les deux groupes discriminent la zone t, cependant les femelles y passent plus de temps que les mâles lors du transfert différé, comme si leur rétention était plus marquée.

2.3. Contrôle et restriction du nombre d'indices visuels

Dans cette série d'expériences, nous avons voulu évaluer la performance de différents groupes de rats dans un environnement circonscrit par des rideaux noirs, dans lequel la position de la plateforme est désignée par sa relation à l'emplacement de deux indices visuels, l'un fixé contre le bord du bassin, l'autre suspendu au-dessus de la plateforme. Si les rats BSO reposent sur des informations visuelles fournies de manière continue durant les trajectoires de nage, nous pouvons émettre l'hypothèse selon laquelle la restriction du panorama limitant les informations visuelles à deux repères pourrait affecter leur précision.

2.3.1. Matériel et méthode

Le plan expérimental synthétique accompagné des schémas des conditions expérimentales se trouve dans la figure 6.

Sujets

Vingt-sept rats Wistar naïfs, n'ayant jamais été préalablement entraînés dans le water maze, ont été utilisés dans cette expérience. Quinze rats mâles Wistar (7PBS, 8BSO) âgés de 6 à 7 mois et douze rats femelles Wistar (6 PBS, 6BSO) âgées de 8 mois.

Vingt rats contrôles Wistar âgés de 4 mois et demi (16 semaines) n'ayant reçu aucune injection durant le développement ont également été testés dans ce dispositif (10 mâles, 10 femelles). Ces rats ont une expérience préalable dans le water maze dans une condition d'apprentissage de place classique et dans une condition avec un accès partiellement restreint au panorama (expérience correspondant au point 3).

Dispositif

Dans cette expérience, le water maze est entouré de rideaux noirs masquant complètement le panorama (figure 6.A) de la salle de test. Ainsi à l'intérieur des rideaux les rats n'ont pas accès aux indices visuels présents dans la pièce. Une guirlande lumineuse, fixée sur le bord (face externe) du bassin à mi-hauteur permet d'éclairer la piscine de manière homogène à l'intérieur des rideaux sans donner d'information directionnelle. Une radio est également placée sous le centre de la piscine afin de masquer les informations auditives.

Seuls deux indices contrôlés, placés à l'intérieur de l'arène constituant le bassin, permettent de s'orienter pour localiser la plateforme :

- Un indice directionnel constitué d'un triangle rectangle blanc en papier cartonné (base 66 cm, hauteur 48 cm) placé sur la paroi interne du bassin de couleur gris foncé situé dans le quadrant t-1.
- Une balise suspendue en dessus de la position de la plateforme (25 cm en dessus du niveau de l'eau) constituée d'une boule de sagex blanc.

Procédure

Dans les différentes conditions de cette expérience, les rats sont amenés dans le bassin et déplacés de la PF au nouveau point de départ à l'intérieur d'un seau en plastique opaque

recouvert d'un couvercle opaque. Ainsi ils n'ont pas accès à l'environnement extra-rideaux lors des différents déplacements de l'expérimentateur autour de la piscine en dehors rideaux.

- Avec Rideaux et indices internes

Lors de la *phase d'acquisition* les rats traités (BSO et PBS) ont été entraînés à localiser la plateforme fixe à l'aide des deux indices (balise en dessus de la plateforme et triangle sur le bord dans le quadrant t-1) (figure 6.A) durant 7 sessions (respectivement 4, 4, 8, 4, 4, 2 essais par jour) pour les mâles et 6 sessions (respectivement 4, 4, 4, 8, 2) pour les femelles. La position d'entraînement contrebalancée, NW pour la moitié des rats, SE pour l'autre moitié. La discrimination de la position d'entraînement est évaluée à l'aide d'un premier transfert (T1) (balise en dessus de la plateforme et triangle sur le bord dans le quadrant t-1) réalisé immédiatement après le dernier essai d'entraînement de la 7^{ème} session chez les mâles et de la 6^{ème} session chez les femelles. Des sessions d'entraînement supplémentaires (sessions 8-12 pour les mâles et session 7 pour les femelles) ont été réalisées dans les mêmes conditions. A la fin de la dernière session (session 12 pour les mâles) un deuxième transfert (T2) a été réalisé uniquement chez les mâles en l'absence de la balise afin d'évaluer la discrimination de la position d'entraînement lorsque cet indice n'est plus présent. La zone circulaire autour de la position d'entraînement utilisée dans cette expérience pour mesurer le temps passé dans les différentes zones lors des transferts est plus petite et correspond exactement à la taille de la plateforme représentée dans la figure 2.

Les rats non injectés contrôles ont été entraînés à localiser la plateforme dans les mêmes conditions durant 3 sessions journalières de 4 essais suivis d'un transfert (4, 4, 4) (seulement 3 sessions étant donné qu'ils avaient déjà de l'expérience dans le water maze). La zone circulaire autour de la position d'entraînement utilisée dans cette expérience pour mesurer le temps passé dans les différentes zones lors des transferts correspond à la taille habituelle décrite dans la partie procédure générale et représentée dans la figure 2.

- Sans Rideaux avec maintien des indices internes

Seuls les rats traités (BSO et PBS) ont été entraînés dans cette condition. Elle apparaît directement à la suite de l'apprentissage. Dans cette deuxième phase, (sessions 13-14 pour les mâles, sessions 8-9 pour les femelles) les rideaux sont retirés donnant ainsi accès à tous le panorama de la pièce, en plus des deux indices contrôlés (balise en dessus de la plateforme et triangle sur le bord dans le quadrant t-1) (figure 6.B). La plateforme reste toujours dans la

même position que lors des essais précédents, durant la phase d'acquisition et les rats sont entraînés durant deux sessions réparties sur deux jours (4, 4). A la fin de la dernière session d'entraînement (session 14 pour les mâles, session 9 pour les femelles) un transfert (T3 pour les mâles et T2 pour les femelles) permet d'évaluer les capacités de discrimination de la zone d'entraînement dans ces nouvelles conditions.

- Avec Rideaux sans indices internes

Seuls les rats contrôles non injectés ont été testés dans cette condition. Elle suit la phase d'apprentissage à l'intérieur des rideaux avec les deux indices (triangle et balise). La position de plateforme reste la même, toujours entourée de rideaux noirs, alors que le triangle et la balise ont été enlevés (figure 6.C). Cette phase comprend une session de 3 essais, suivie d'un transfert.

Conditions expérimentales

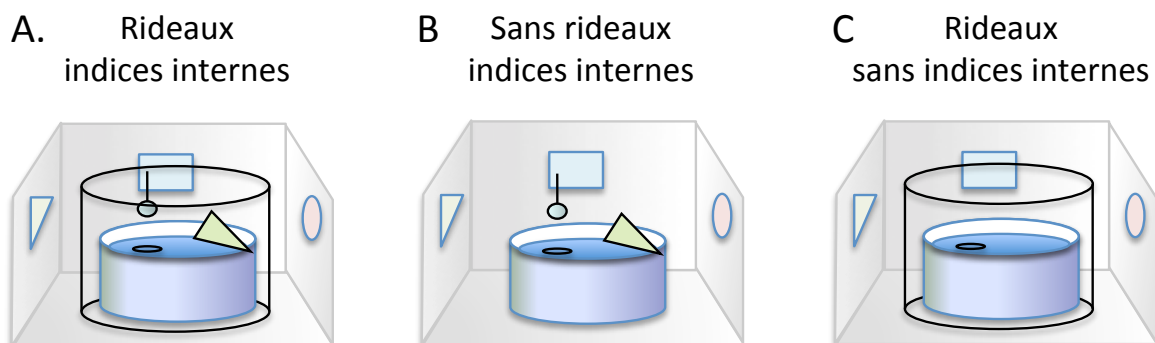


Figure 6: Bassin de Morris avec contrôle des indices et illustration des protocoles expérimentaux des rats mâles et femelles naïfs traités (BSO et PBS) et des rats contrôles expérimentés.

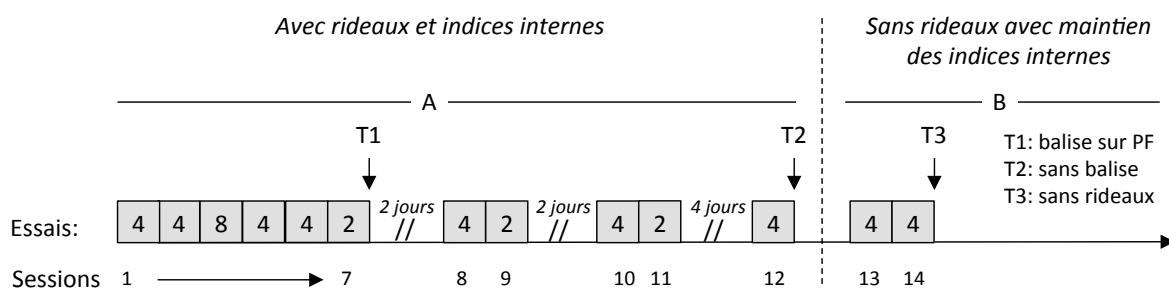
A- Bassin entouré de rideaux noirs avec deux indices visuels internes (triangle et balise suspendue sur la plateforme). **B-** Bassin sans rideaux donnant accès au panorama visuel de la pièce avec maintien des deux indices internes (triangle et balise). **C-** Bassin entouré de rideaux noirs sans indices internes.

II. protocole expérimental des rats mâles naïfs PBS et BSO

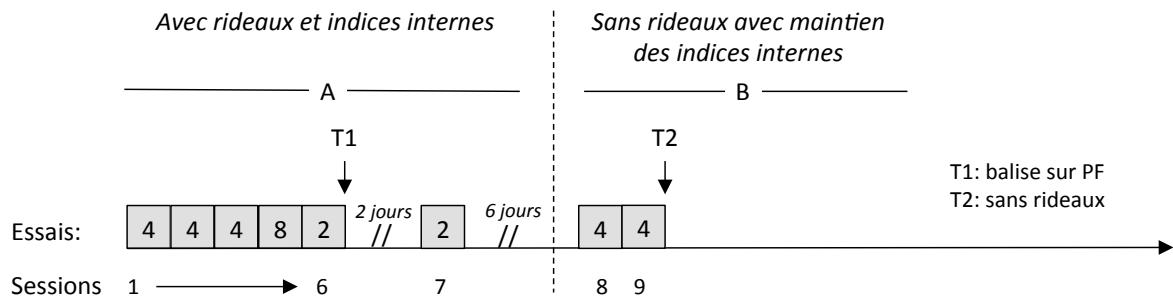
III. protocole expérimental des rates femelles naïves PBS et BSO

III. protocole expérimental des rats contrôles expérimentés, mâles et femelles

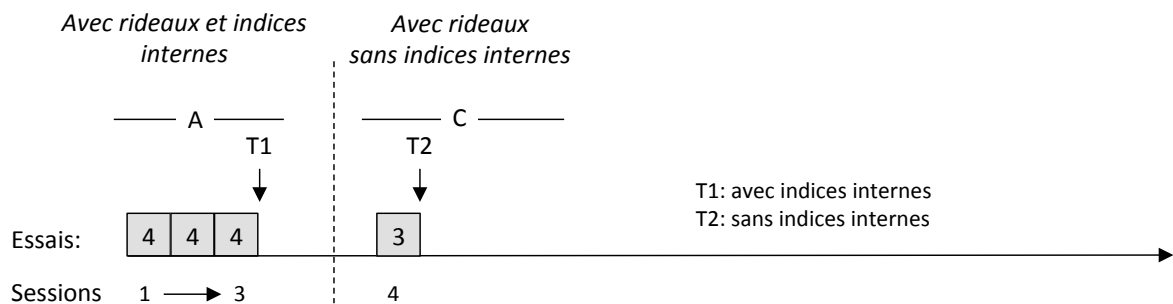
I. Mâles traités naïfs (7 PBS et 8 BSO)



II. Femelles traitées naïves (6 PBS et 6 BSO)



III. Mâles et Femelles contrôles expérimentés (10 mâles et 10 femelles)



2.3.2. Résultats

A. Effet du traitement

A.1. Apprentissage à l'intérieur des rideaux avec deux indices contrôlés (Condition A)

Une ANOVA à trois facteurs (sexe x traitement x sessions comme mesures répétées) réalisée sur les 6 premières sessions de l'acquisition des rats mâles et femelles traités (PBS et BSO) ne montre pas d'effet de sexe, mais un effet de traitement ($F(1,23) = 4.979, p = 0.035$) et un effet de sessions ($F(5, 115) = 10.686, p < 0.0001$). Il n'y a pas d'interaction.

L'analyse du temps passé dans les quatre zones lors du transfert montre un effet de zones ($F(3,69) = 7.926, p = 0.0001$) sans effet de sexe, ou de traitement. Il n'y a pas d'interaction entre le sexe et le traitement mais une interaction entre le sexe et les zones ($F(3,69) = 4.880, p = 0.003$) indiquant que les mâles passent plus de temps dans la zone d'entraînement.

A.1.1. Mâles

Une diminution marquée des latences est observée à travers les sessions d'acquisition comme l'indique la figure 7.A. Une ANOVA à deux facteurs (traitement x sessions comme mesure répétée) sur les sessions 1 à 7 a montré un effet de sessions significatif ($F(6,78) = 5.858, p < 0.0001$) ainsi qu'un effet du traitement ($F(1,13) = 6.856, p = 0.021$), les rats BSO étant significativement plus lents que les PBS pour atteindre la plateforme. Il n'y a pas d'interaction entre traitement et sessions.

L'évaluation de la rétention de la position d'entraînement a été réalisée à la fin de l'acquisition lors du Transfert 1 (T1) avec les indices contrôlés à leur position habituelle (figure 7.B). Une ANOVA à deux facteurs (traitement x zones comme mesure répétée) réalisée sur le temps passé dans les différentes zones montre un effet de zone ($F(3,39) = 9.056, p < 0.0001$) mais pas d'effet de traitement ni d'interaction ($F(3,39) = 2.286, p = 0.093$). Malgré l'absence d'interaction, les analyses post-hoc indiquent que les rats PBS passent significativement plus de temps dans la zone d'entraînement que dans la zone adjacente t-1 ($p = 0.014$) et opposée ($p = 0.025$) alors que les rats BSO ne discriminent pas la zone d'entraînement des trois autres zones.

Le traitement BSO affecte significativement l'acquisition par une augmentation des latences. Seuls les rats PBS discriminent la zone d'entraînement.

A.1.2. Femelles

L'ANOVA à deux facteurs (traitement x sessions comme mesure répétée) réalisée sur les latences durant la phase d'acquisition (session 1 à 6) révèle un effet significatif de sessions ($F(5,50) = 3.968, p = 0.004$) témoignant d'une diminution du temps mis par les rats pour atteindre la plateforme au fil des sessions (Fig 8.A). Il n'y a pas d'effet de traitement ni d'interaction.

Les résultats du transfert (T1) suivant la phase d'acquisition représentée dans la figure 8.B montrent que les deux groupes de femelles (PBS et BSO) ne discriminent pas la zone d'entraînement (zone t). Ceci est confirmé par l'ANOVA à deux facteurs (traitement x zones comme mesure répétée) qui ne révèle pas d'effet de zones, pas d'effet de traitement ni d'interaction traitement*zone.

Il n'y a pas de différence entre les BSO et les PBS chez les femelles. Les deux groupes ne parviennent pas à discriminer la zone d'entraînement dans cette condition.

A.2. Phase de consolidation rideaux & deux indices internes suivi d'un transfert sans balise (Condition A)

A.2.1. Mâles

Les rats BSO sont toujours plus lents que les rats PBS durant les cinq sessions additionnelles (8-12) dans la condition habituelle avec les deux indices contrôlés (figure 7.A). L'analyse ANOVA à deux facteurs (traitement x sessions comme mesure répétée) réalisée sur les latences révèle un effet de session significatif ($F(4,54) = 3.61, p = 0.011$) accompagné d'un effet de traitement ($F(1,13) = 5.772, p = 0.032$) sans interaction entre ces deux facteurs (traitement*sessions).

A la suite de cinq sessions, un second transfert (T2) durant lequel la balise suspendue en dessus de la plateforme a été retirée, montre que les deux groupes de rats discriminent la zone d'entraînement (T) (figure 7.B). L'ANOVA à deux facteurs (traitement x zones comme mesure répétée) indique effectivement qu'il y a un effet de zones ($F(3,39) = 8.006, p = 0.0003$). Cependant aucun effet de traitement ni interaction n'a été mis en évidence. Les analyses post-hoc indiquent néanmoins que les rats PBS ne discriminent pas la zone d'entraînement (T) des trois autres zones (T+1, T-1, opp) alors que les BSO discriminent systématiquement la zone T des trois autres zones (T vs T-1 ; $p = 0.009$) (T vs T+1 ; $p = 0.03$) (T vs opp ; $p = 0.02$) indiquant que le retrait de la balise n'affecte que la performance des PBS.

La faible discrimination des PBS après retrait de la balise a été confirmée par la comparaison du temps passé dans la zone d'entraînement lors des transferts 1 (T1 – balise présente) et 2 (T2 – balise retirée). L'analyse ANOVA à deux facteurs a mis en évidence une interaction significative entre les conditions (T1 et T2) et le traitement ($F(1,13) = 5.26, p = 0.039$) indiquant que seuls les rats PBS ont été significativement affectés par le retrait de la balise.

L'entraînement prolongé ne suffit pas à réduire complètement la différence entre les PBS et les BSO qui mettent toujours plus de temps pour atteindre la plateforme. Le retrait de la balise lors du transfert qui suit ces sessions supplémentaires affecte uniquement la performance des rats PBS. Ceci semble indiquer que seuls ces rats utilisaient la balise pour localiser la plateforme. Paradoxalement les rats BSO discriminent désormais la zone d'entraînement, reste à savoir si cette amélioration est due aux sessions d'entraînement supplémentaires, qui ne permettent cependant pas de diminuer les latences, ou si cette amélioration est due au retrait de la balise.

Performance des Mâles

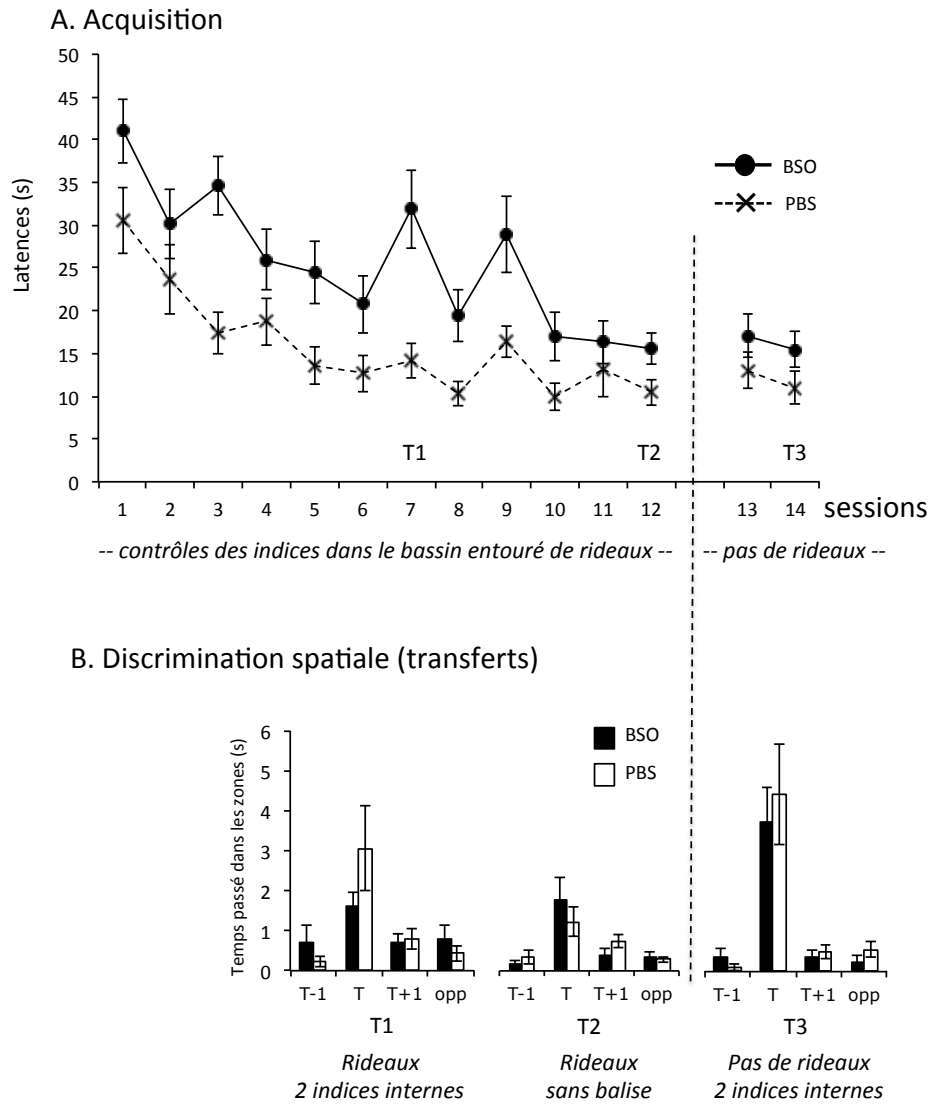


Figure 7 : **A)** Moyennes (\pm SEM) des latences des sessions lors de l'apprentissage dans le water maze entourés de rideaux noirs avec contrôle et restriction du nombre d'indices visuels disponibles (sessions 1 à 12) puis dans le water maze sans rideaux (sessions 13-14). **B)** Temps (moyennes \pm SEM) passé dans les zones de taille identique à la plateforme durant le test de transfert réalisé dans le bassin entouré de rideaux (T1: les deux indices internes sont disponibles ; T2: la balise suspendue en dessus de la plateforme est absente) et dans le bassin sans les rideaux avec les deux indices internes et le paysage de la salle disponibles (T3).

A.2.2. Femelles

Les femelles PBS et BSO ont réalisé une session de plus (session 7) (figure 8.A) dans les rideaux. Le t-test comparant les latences de ces deux groupes ne révèle pas de différence. Le transfert sans la balise réalisé chez les mâles n'a pas été réalisé chez les femelles.

A.3. Performance lors du retrait des rideaux avec maintien des deux indices internes (Condition B)

L'ANOVA à trois facteurs (sexe x traitement x sessions comme mesures répétées) réalisée sur le temps mis par les rats traités (PBS et BSO) pour atteindre la plateforme lorsque les rideaux sont retirés (sessions 13-14 pour les mâles, sessions 8-9 pour les femelles) ne montre pas d'effet de sexe, de traitement ni d'interaction entre ces deux facteurs. Il n'y a pas d'effet de sessions ($p = 0.056$), mais une interaction entre les sessions et le sexe ($F(1,23) = 10.046, p = 0.004$) témoignant de la diminution des latences chez les femelles de la première à la deuxième session sans rideaux.

Lors du transfert, l'ANOVA à trois facteurs réalisée sur le temps passé dans les quatre zones ne montre pas d'effet de traitement, de sexe, ni interaction entre ces deux facteurs. Il y a un effet de zones ($F(3,69) = 46.091, p < 0.0001$) sans interaction entre les zones et les autres facteurs.

A.3.1. Mâles

La figure 7.A montre que lorsque les rideaux sont retirés, donnant accès au panorama externe (session 13-14) il n'y a plus de différence de latence entre PBS et BSO. Aucun effet n'a ainsi été mis en évidence par l'ANOVA à deux facteurs (traitement x sessions comme mesure répétée).

L'accès au panorama de la salle de test entraîne également une discrimination plus précise de la zone d'entraînement lors du transfert (T3) réalisé à la fin de la deuxième session (figure 7.B). Cette précision a été évaluée à partir du temps passé dans les quatre zones. L'ANOVA à deux facteurs (traitement x zones comme mesure répétée) montre que les rats passent plus de temps à nager dans la zone où se trouvait la plateforme ($F(3,39) = 22.33, p < 0.0001$) et ne révèle pas d'effet de traitement ni d'interaction. Les analyses post-hoc confirment une discrimination précise à la fois chez les rats PBS (t-tests, toutes comparaisons, $p < 0.0003$) et BSO (toutes comparaisons, $p < 0.0003$).

Finalement l'ANOVA à deux facteurs comparant le temps passé dans la zone d'entraînement par les deux groupes de rats dans les trois conditions (T1, T2, T3) révèle un effet significatif de condition uniquement ($F(2,26) = 6.955, p = 0.003$) signalant que les deux groupes ont passé plus de temps dans la zone t durant le transfert T3 lorsque le panorama de la salle est devenu accessible.

On remarque ainsi une amélioration nette de la performance des deux groupes suite au retrait des rideaux et une disparition de l'effet négatif du traitement BSO.

A.3.2. Femelles

L'ANOVA à deux facteurs (traitement x sessions) réalisée sur les deux sessions (8-9) lorsque les rideaux sont relevés montre un effet de session ($F(1,10) = 7.252, p = 0.022$), pas d'effet de traitement ni d'interaction. Les latences diminuent chez les BSO et les PBS lorsque le retrait des rideaux donne accès au panorama de la pièce (figure 8.A).

Le transfert réalisé à la fin de la session 9 (T2) (figure 8.B) montre que tous les rats discriminent la zone d'entraînement. L'ANOVA à deux facteurs (traitement x zones comme mesures répétées) réalisée sur le temps passé dans les différentes zones met en évidence un effet de zone ($F(3,30) = 20.531, p < 0.0001$), pas d'effet de traitement, et une interaction juste pas significative ($p = 0.056$). La figure 8.B montre une tendance chez les femelles PBS à passer plus de temps dans la zone d'entraînement par rapport aux BSO. Cependant la comparaison du temps passé dans la zone t pour les deux groupes ne montre pas de différence significative ($p = 0.095$) et les tests post-hoc indiquent que les BSO comme les PBS discriminent la zone d'entraînement des trois autres zones (PBS: comparaison zone t aux trois autres zones, $p < 0.0001$ pour chaque comparaison ; BSO: t vs t-1, $p = 0.0004$; t vs t+1, $p < 0.0001$; t vs opp, $p = 0.0002$).

Suite au retrait des rideaux, les latences diminuent chez les deux groupes de femelles qui parviennent désormais à discriminer la zone d'entraînement.

Performance des Femelles

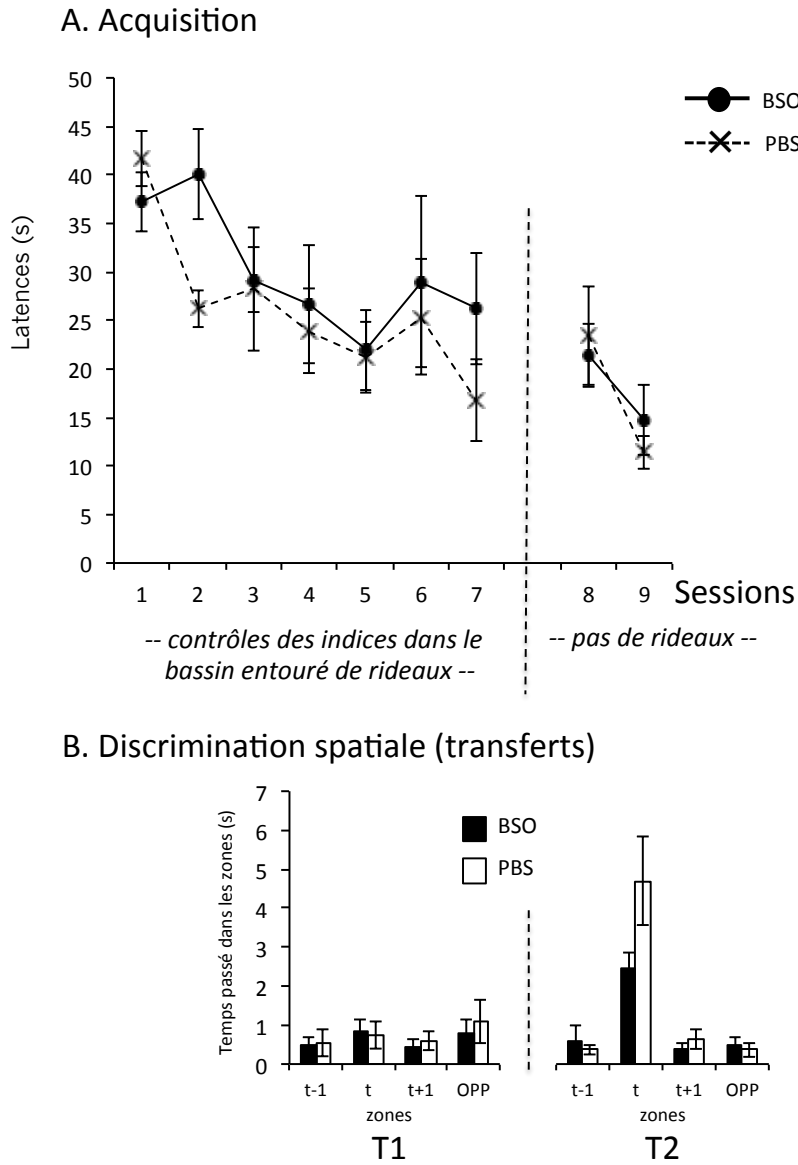


Figure 8 : **A)** Moyennes (\pm SEM) des latences des sessions lors de l'apprentissage dans le water maze entouré de rideaux noirs, avec contrôle et restriction du nombre d'indices visuels disponibles (sessions 1 à 7) puis dans le water maze sans rideaux (sessions 8-9). **B)** Temps (moyennes \pm SEM) passé dans les zones de taille identique à la plateforme durant le test de transfert réalisé dans le bassin entouré de rideaux (T1: les deux indices internes sont disponibles) et dans le bassin sans les rideaux avec les deux indices internes et le paysage de la salle disponibles (T2).

B. Effet du sexe

Deux groupes de rats différents ont été utilisés séparément pour évaluer l'effet du sexe et font l'objet d'analyses statistiques séparées. D'une part il y a les rats mâles et femelles naïfs ayant reçu des injections de PBS, d'autre part il y a les rats expérimentés mâles et femelles non injectés.

B.1. Apprentissage à l'intérieur des rideaux avec deux indices contrôlés (Condition A)

B.1.1. Rats naïfs

L'ANOVA à deux facteurs (sexe x sessions comme mesures répétées) réalisée sur les latences des sessions 1 à 6 révèle un effet de session ($F(5,55) = 6.876, p < 0.0001$), de sexe ($F(1,11) = 13.457, p = 0.003$), mais pas d'interaction. La figure 9.A confirme les résultats de l'analyse et montre que les femelles sont plus lentes que les mâles pour atteindre la plateforme.

Le transfert réalisé à la fin de la dernière session d'apprentissage (T1), représenté dans la figure 9.B, montre que les mâles, mais pas les femelles, discriminent la zone d'entraînement. L'ANOVA à deux facteurs (sexe x zones comme mesures répétées) réalisée sur le temps passé dans les différentes zones révèle un effet de zone ($F(3,33) = 3.536, p = 0.025$), pas d'effet de sexe et une interaction entre le sexe et les zones ($F(3,33) = 3.624, p = 0.023$). Les tests post-hoc confirment cette observation. Ils indiquent que les femelles ne discriminent pas la zone t des trois autres zones alors que les mâles la discriminent des trois autres zones (t vs t-1, $p = 0.001$; t vs t+1, $p = 0.008$; t vs opp, $p = 0.002$).

Les femelles sont plus lentes que les mâles dans cette condition et ne montrent aucune discrimination de la zone d'entraînement.

Rats traités PBS naïfs

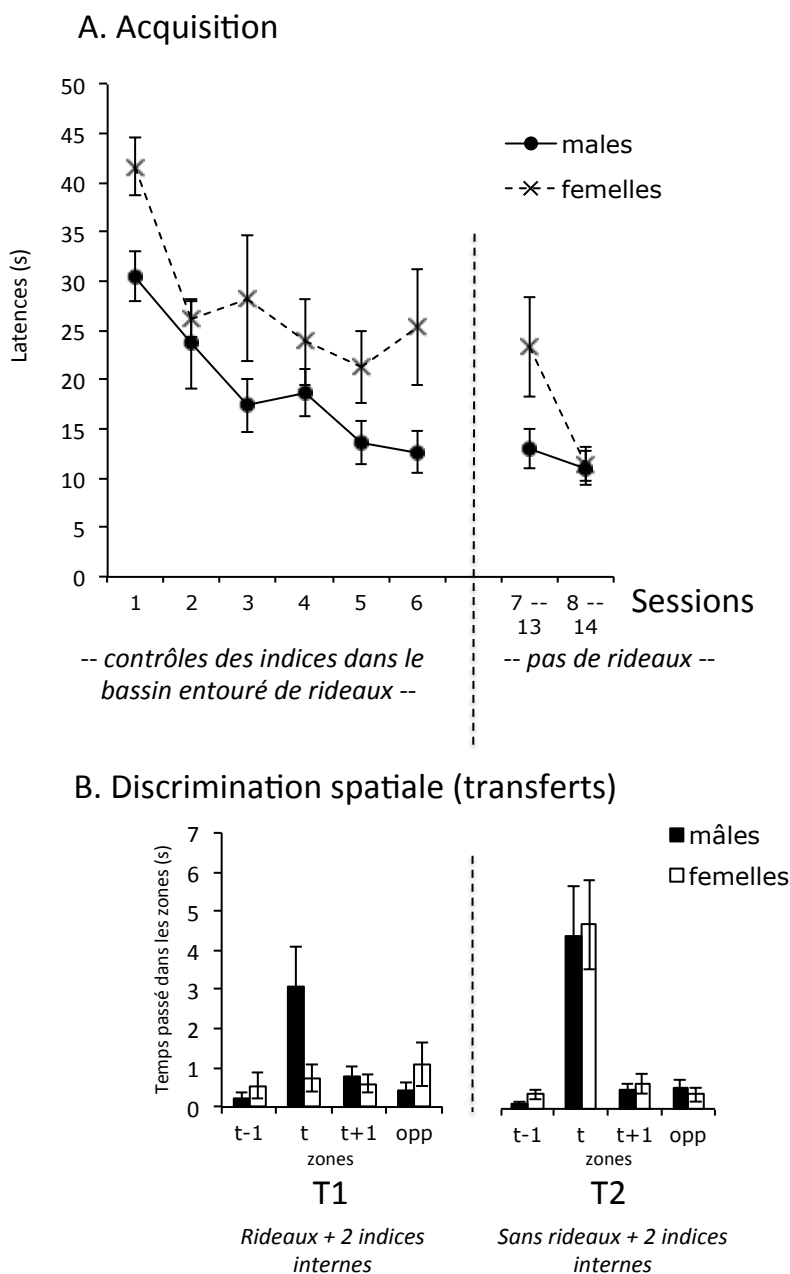


Figure 9 : **A)** Moyennes (\pm SEM) des latences des sessions lors de l'apprentissage dans le water maze entourés de rideaux noirs avec contrôle et restriction du nombre d'indices visuels disponibles (sessions 1 à 6) puis dans le water maze sans rideaux (sessions 7-8 pour les femelles, 13-14 pour les mâles). **B)** Temps (moyennes \pm SEM) passé dans les zones de taille identique à la plateforme durant le test de transfert réalisé dans le bassin entouré de rideaux (T1: les deux indices internes sont disponibles) et dans le bassin sans les rideaux avec les deux indices internes et le paysage de la salle disponibles (T2).

B.1.2. Rats expérimentés

Les latences des rats mâles et femelles contrôles ayant une expérience préalable dans le water maze diminuent au fil des sessions comme le montre la figure 10.A. L'ANOVA à deux facteurs réalisée sur les latences montre un effet de session ($F(2,36) = 26.796, p < 0.0001$), pas d'effet de sexe ni d'interaction.

Le transfert réalisé à la fin de la session trois (T1) montre que tous les rats discriminent la zone d'entraînement (figure 10.B). L'ANOVA à deux facteurs (sexe x zones comme mesures répétées) confirme cette observation. Elle montre un effet de zone ($F(3,54) = 18.251, p < 0.0001$), pas d'effet de sexe ni d'interaction.

Lorsque les rats ont eu une expérience préalable dans le water maze et dans la salle de test, il n'y a plus de différence entre les mâles et les femelles.

Rats contrôles Expérimentés

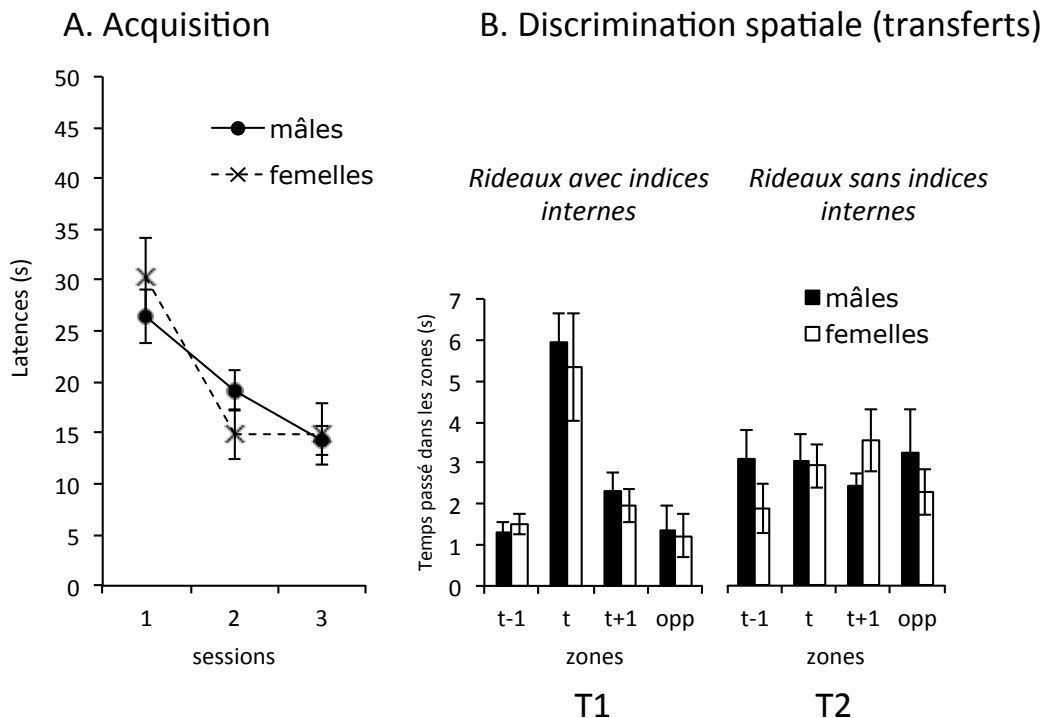


Figure 10 : A) Moyennes (\pm SEM) des latences des sessions lors de l'apprentissage dans le water maze entourés de rideaux noirs avec contrôle et restriction du nombre d'indices visuels disponibles (sessions 1 à 3). B) Temps (moyennes \pm SEM) passé dans les zones de taille identique à la plateforme durant le test de transfert réalisé dans le bassin entouré de rideaux (T1: les deux indices internes sont disponibles) et dans le bassin entouré de rideaux sans les deux indices internes (T2).

B.2. Performance lors du retrait des rideaux avec maintien des indices internes (Condition B)

Seuls les rats naïfs ont participé à cette phase de l'expérience.

B.2.1. Rats naïfs

Lorsque les rideaux sont relevés, donnant accès au panorama de la salle de test, les femelles atteignent les mêmes performances que celles des mâles en terme de latences. L'ANOVA à deux facteurs (sexe x sessions comme mesures répétées) réalisée sur les latences des deux sessions sans les rideaux (8-9 pour les femelles et 13-14 pour les mâles) confirme cette observation. Elle met en évidence un effet de session ($F(1,11) = 11.138, p = 0.0066$), pas d'effet de sexe et une interaction entre le sexe et les sessions ($F(1,11) = 5.600, p = 0.0347$). La comparaison des moyennes des latences de la 1^{ère} et de la 2^{ème} session montre une diminution significative chez les femelles (t-test, $p=0.0267$), pas chez les mâles (figure 9.A)

Le transfert réalisé lorsque les rideaux sont relevés (T2) (figure 9.B) montre que les femelles discriminent précisément la zone d'entraînement, comme les mâles. L'ANOVA à deux facteurs (sexe x zones comme mesures répétées) montre un effet de session ($F(3,33) = 20.561, p < 0.0001$), pas d'effet de sexe, ni d'interaction.

Le retrait des rideaux fait ainsi disparaître la différence entre les mâles et les femelles et permet aux femelles de discriminer le secteur d'entraînement.

B.3. Rideaux sans indices internes : évaluation de la dépendance aux indices

B.3.1. Rats expérimentés

Lorsque il n'y a plus d'indices à l'intérieur des rideaux, l'analyse des latences moyennes des 3 essais de cette session à l'aide d'un t-test ne montre pas de différence entre les mâles et les femelles (figure 10.A).

Le transfert (T2) réalisé à la fin de la session (figure 10.B) montre que les rats mâles et femelles ne discriminent pas la zone d'entraînement. L'ANOVA à deux facteurs (sexe x zones comme mesures répétées) ne montre pas d'effet de zone, de sexe, ni d'interaction.

En absence des indices internes, il n'y a pas de discrimination du secteur d'entraînement chez les mâles comme chez les femelles.

2.3.3. Synthèse des résultats

A. Effet du traitement

Lorsque les indices à disposition sont limités (triangle et balise), les rats BSO mâles sont significativement plus lents que les PBS pour atteindre la plateforme lors de l'acquisition et discriminent avec moins de précision la zone d'entraînement. Ce déficit disparaît immédiatement lorsque les rideaux sont retirés, donnant accès au panorama complet de la pièce. L'orientation spatiale dans la condition intra-rideaux, avec à disposition deux indices seulement, s'avère donc difficile pour les rats BSO. Ces derniers ne semblent d'ailleurs pas utiliser la balise suspendue en dessus de la plateforme pour s'orienter étant donné que son retrait n'affecte que la performance des rats mâles PBS. En effet son retrait diminue le temps passé par les PBS dans la zone t par rapport au transfert précédent mais n'affecte pas les BSO qui parviennent à discriminer l'emplacement de la plateforme.

Il semblerait que la réduction sévère à deux indices empêche qu'ils soient perçus en continuité durant les trajectoires de nage. Ceci pourrait imposer un effort supplémentaire de mise en relation expliquant le déficit des rats BSO. L'absence d'effet du retrait de la balise sur la performance des rats BSO semble indiquer qu'ils n'utilisaient pas la combinaison des deux indices. Finalement l'amélioration accompagnant le retrait des rideaux indique que l'environnement visuel doit offrir suffisamment d'informations pour permettre à ces rats de naviguer avec efficacité.

Dans la condition intra-rideaux les femelles témoignent d'une grande difficulté à s'orienter. Il n'y a pas de différence entre les groupes BSO et PBS qui ne discriminent pas la position d'entraînement. Lorsque les rideaux sont relevés, donnant accès au panorama de la pièce, ce déficit disparaît aussitôt et toutes les femelles manifestent une localisation précise. Ainsi les conditions intra-rideaux avec 2 indices internes affectent fortement les performances des femelles, indépendamment du traitement.

B. Effet du sexe

Lorsque les rats sont naïfs (encore jamais entraînés dans le water maze) les femelles sont significativement plus lentes que les mâles lors de l'acquisition intra rideaux. En outre, elles ne parviennent pas à discriminer la zone d'entraînement alors que les mâles le font très précisément. Lorsque le retrait des rideaux donne accès aux indices visuels dans la

salle, les femelles atteignent les mêmes performances que les mâles en terme de latence et de discrimination spatiale. Ceci indique que la stratégie de navigation des rats femelles semble dépendre de la richesse du panorama.

Lorsque les rats ont déjà une expérience dans le water maze, connaissant ainsi la salle de test, il n'y a plus de différences entre les mâles et les femelles. Les femelles atteignent la plateforme aussi vite que les mâles lors de l'acquisition intra rideaux avec seulement deux indices visuels à disposition et discriminent la zone d'entraînement aussi bien que les mâles. Par la suite, lorsque les indices internes sont retirés (triangle et balise) ne laissant à disposition aucun indice visuel, tous les rats, mâles et femelles perdent leur capacité à discriminer la zone d'entraînement. Ils semblerait que les mâles soient capables d'utiliser des informations directionnelles dans un contexte nouveau, efficaces lorsque l'environnement comporte peu de détails, alors que les femelles semblent capables de se reposer sur ce type d'information après avoir pu les ancrer sur une représentation déjà aboutie de l'environnement, donc après une expérience préalable.

2.4. Limitation de l'accès à l'environnement (élévation des bords)

Pour évaluer l'importance de l'entier du panorama accessible au cours des trajectoires de nage, nous avons utilisé un procédé très simple consistant en une paroi de plexiglas transparent qui permet une vision complète du local à partir de la surface de l'eau. Pour réduire cet accès, nous avons doublé cette paroi par un tissu gris qui la rend opaque. Le diamètre du bassin est faible (120 cm), ce qui réduit encore la surface à partir de laquelle le rat peut voir dans diverses directions. Ainsi, les différents quadrants offrent des points de vue très différents qu'il faut lier entre eux pour une représentation complète. On s'attend à ce que l'effort supplémentaire de mise en relation ainsi imposé altère les performances des rats BSO.

2.4.1. Matériel et méthode

Le résumé de ces informations se trouve dans la figure 11 ci-après.

Sujets

Cinquante-six rats naïfs, n'ayant encore jamais été entraînés dans le water maze, ont été utilisés dans cette expérience. 30 rats mâles Wistar (13 PBS, 17 BSO) âgés de 4 mois et

vingt-six rats femelles Wistar (15 PBS, 11 BSO) âgées de 5 mois. Les rats ont été répartis comme suit dans différentes conditions d'acquisition:

- piscine entourée d'un **bord opaque** (mâles: 9 BSO, 7 PBS ; femelles: 5 BSO, 8 PBS)
- piscine entourée d'un **bord transparent** (mâles: 8 BSO, 6 PBS ; femelles: 6 BSO, 7 PBS)

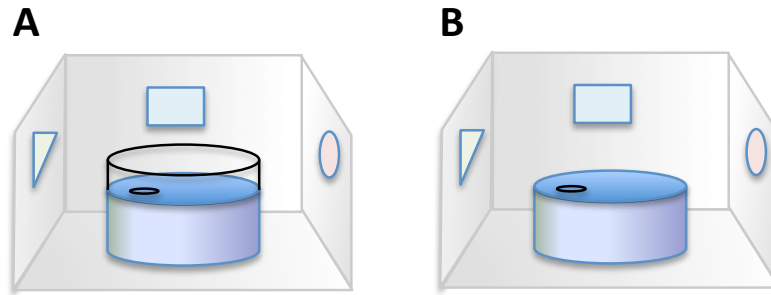
Dispositif

Cette expérience comporte deux conditions. Dans l'une, le water maze (120 cm de diamètre) est entouré d'un bord transparent donnant accès à un panorama plus élargi (figure 11.B) de la salle de test. Dans l'autre, le bord du water maze est opaque (de couleur grise) et masque une partie du panorama (figure 11.A). L'éclairage est distribué de manière homogène dans la salle de test et une radio est placée sous le bassin afin de masquer les informations auditives.

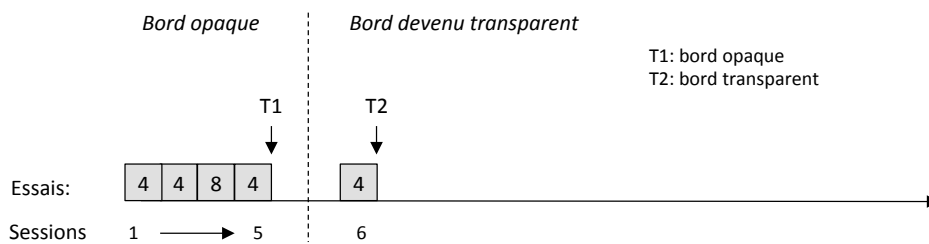
Procédure

Lors de la *phase d'acquisition* 16 rats mâles (9 BSO, 7 PBS) et 13 rats femelles (5 BSO, 8 PBS) ont été entraînés à localiser la plateforme fixe (deux positions contrebalancées: NE et SW) dans le water maze comportant un bord opaque. 14 rats mâles (8 BSO, 6 PBS) et 13 rats femelles (6 BSO 7PBS) ont été entraînés à localiser la plateforme fixe dans le water maze comportant un bord transparent. La phase d'acquisition comporte 5 sessions réparties sur 4 jours (4, 4, 8, 4) suivies d'un transfert (T1) réalisé à la fin de la dernière session afin d'évaluer la discrimination spatiale de la position d'entraînement (figure 11.C et 11.D).

Dans la deuxième phase, suivant l'acquisition, les rats ont été entraînés à localiser la plateforme, restée à la même position, dans la condition inverse, durant 1 session de 4 essais. Ainsi les rats ayant été entraînés, durant l'acquisition, dans le bassin comportant un bord opaque sont ensuite testés dans le bassin comportant un bord transparent (même bassin dont le bord pouvant être rendu opaque ou transparent par l'ajout ou le retrait d'un cache) et inversement. La session est suivie d'un essai de transfert (T2) permettant d'évaluer la discrimination spatiale de la position d'entraînement.

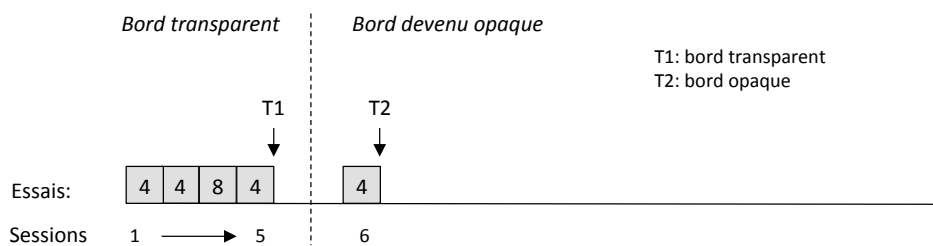


C Bord opaque



N= mâles: 6 PBS et 8 BSO; femelles: 7 PBS et 6 BSO

D Bord transparent



N= mâles: 7 PBS et 9 BSO; femelles: 8 PBS et 5 BSO

Figure 11 : Bassin de Morris avec contrôle des indices et illustration des protocoles expérimentaux des rats mâles et femelles naïfs traités (BSO et PBS) et des rats contrôles expérimentés non traités.

A- Bassin entouré d'un bord opaque **B-** Bassin entouré d'un bord transparent. **C-** protocole expérimental dans le bassin entouré d'un bord opaque. **D-** protocole expérimental dans le bassin entouré d'un bord transparent

2.4.2. Résultats

A. Effet du traitement

A.1. Apprentissage débutant dans le watemaze avec bord opaque (fig 12 & 13)

L'ANOVA à trois facteurs (sexe x traitement x sessions comme mesures répétées) réalisées sur les latences des sessions *d'acquisition* (sessions 1 à 5) pour la condition avec bord opaque indique que les latences diminuent au cours de l'apprentissage ($F(4,100) = 17.662, p < 0.0001$). Pas d'autre effet n'a été mis en évidence, ni d'interaction. Pour le transfert sans plateforme, l'ANOVA à trois facteurs (sexe x traitement x zones comme mesure répétée) du temps passé dans les différentes zones montre un effet de zones ($F(3,75) = 13.747, p < 0.0001$) uniquement.

Lorsque le bord devient transparent lors de la *session suivant l'acquisition*, L'ANOVA à deux facteurs (sexe x traitement) réalisée sur les latences de la session ne montre pas d'effet de sexe ou de traitement ni interaction ($p = 0.096$). L'analyse du transfert à la fin de cette session ne montre pas d'effet de sexe ou de traitement, ni d'interaction entre ces facteurs. Seul un effet significatif de zones a été mis en évidence ($F(3,75) = 26.701, p < 0.0001$).

A.1.1. Mâles

L'ANOVA à deux facteurs (traitement x sessions comme mesures répétées) réalisées sur les latences durant *l'apprentissage avec le bord opaque* montre une diminution des latences au fil des sessions ($F(4,48) = 27.717, p < 0.0001$) (figure 12.A) sans effet de traitement ni interaction.

L'analyse du transfert réalisé à la fin de l'apprentissage (T1) (figure 12.A) (ANOVA à deux facteurs: traitement x zones comme mesures répétées) montre un effet de zones ($F(3,42) = 16.164, p < 0.0001$) mais pas d'effet du traitement. Il y a cependant une interaction significative entre le traitement et les zones ($F(3,42) = 4.098, p = 0.012$). Un t-test réalisé sur le temps passé dans la zone d'entraînement indique que les PBS passent plus de temps dans cette zone que les BSO (t-test, $p = 0.029$). Les tests post-hoc confirment cette différence. Les PBS discriminent cette zone des trois autres ($p < 0.0001$ pour t vs t-1, t vs t+1, t vs opp) alors que les BSO discriminent la zone t uniquement de la zone opposée ($p = 0.039$).

Lorsque le bord devient transparent lors de la session VI, L'analyse des latences avec un t-test ne montre pas de différence entre les deux groupes de rats (figure 12.B).

L'ANOVA (traitement x zones comme mesures répétées) réalisée sur le temps passé dans les différentes zones lors du transfert suivant la session VI (figure 12.B) révèle un effet de zones ($F(3,42) = 17.236, p < 0.0001$) sans effet de traitement ni interaction. Les tests post-hoc confirment ces résultats car les BSO comme les PBS discriminent la zone t des trois autres zones lorsque le bord devient transparent (t vs t-1 $p = 0.009$, t vs t+1 $p = 0.002$, t vs opp, $p = 0.0005$ pour les BSO ; t vs t-1, t vs t+1, t vs opp $p < 0.0001$ pour les PBS).

L'ANOVA à deux facteurs (traitement x conditions comme mesures répétées) réalisée sur le temps relatif (%) passé dans la zone d'entraînement lors du transfert réalisé dans la piscine entourées du bord opaque et lors du transfert réalisé dans la piscine avec le bord transparent (figure 12.C) ne montre pas d'effet de condition ($F(1,14) = 3.417, p = 0.085$), ni de traitement ($F(1,14) = 3.136, p = 0.098$), ni interaction.

L'accès limité au panorama affecte la discrimination des rats BSO, pas celle des PBS. Cependant lorsque l'entier du panorama devient accessible, l'effet négatif du BSO disparaît et les rats BSO discriminent le secteur d'entraînement avec précision.

A.1.1. Femelles

L'analyse des latences (ANOVA à deux facteurs: traitement x sessions comme mesures répétées) montre que les latences de tous les rats diminuent au cours de l'entraînement dans la *piscine entourée d'un bord opaque* ($F(4,44) = 8.383, p < 0.0001$) (figure 13.A). Il n'y a pas d'effet de traitement ni d'interaction.

L'ANOVA à deux facteurs (traitement vs zones comme mesures répétées) réalisée sur le temps passé dans les zones lors du transfert réalisé à la fin de l'apprentissage montre un effet de zones (T1) ($F(3,33) = 3.827, p = 0.018$) et pas d'effet de traitement ni d'interaction (figure 13.A). Les tests post-hoc indiquent que les BSO ne discriminent pas la zone t des trois autres zones et que les PBS la discriminent seulement de la zone adjacente t-1 ($p = 0.038$).

Lorsque le bord devient transparent lors de la session VI, L'analyse des latences avec un t-test ne montre pas de différence de traitement (figure 13.B). Le transfert réalisé à la fin de cette session montre que tous les rats discriminent la zone d'entraînement (figure 13.B). L'ANOVA à deux facteurs (traitement x zones comme mesures répétées) montre un effet de zones ($F(3,33) = 10.476, p < 0.0001$), mais pas d'effet de traitement ni d'interaction. Les tests post-hoc indiquent que les BSO et les PBS discriminent la zone d'entraînement des trois autres zones (BSO: t vs t-1 $p = 0.017$, t vs t+1 $p = 0.013$, t vs opp, $p = 0.017$; PBS: t vs t-1 $p = 0.0006$, t vs t+1 $p = 0.0002$, t vs opp $p = 0.0009$).

La comparaison du temps relatif (%) passé dans la zone d'entraînement lors de la condition initiale avec bord opaque puis avec le bord devenu transparent (figure 13.C) ne montre pas de différence entre conditions ($F(1,11) = 4.289, p = 0.062$) ni effet de traitement, ni interaction.

Toutes les femelles sont affectées par la limitation du panorama et ne parviennent pas à discriminer la zone de la plateforme avec précision. Le retrait du bord donnant accès à la totalité du panorama fait disparaître ce déficit et elles discriminent précisément le secteur d'entraînement.

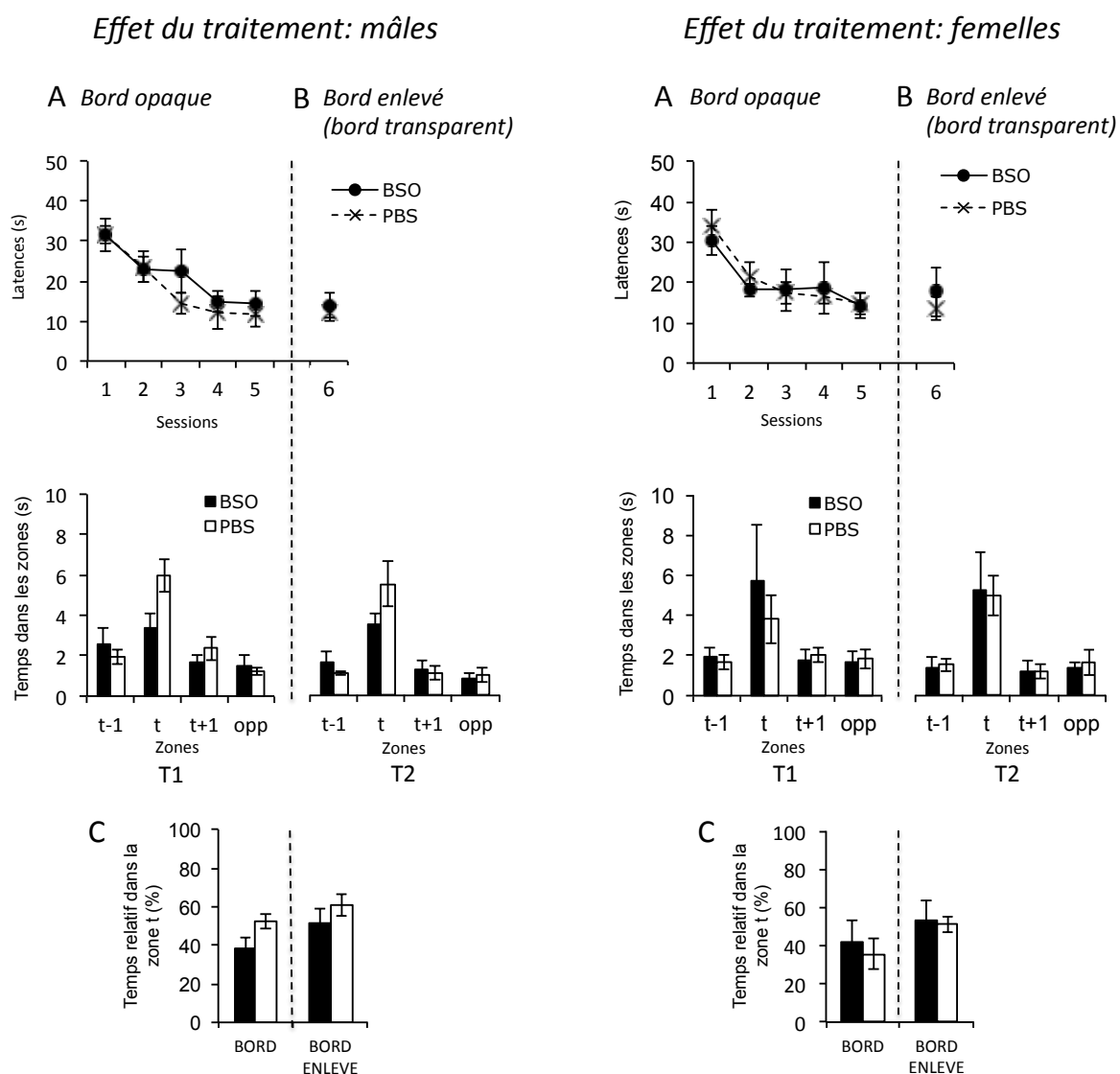


Figure 12 et 13: Effet du traitement chez les mâles et chez les femelles

A) Moyennes (\pm SEM) des latences des sessions lors de l'apprentissage (session 1 à 5) et du temps passé dans les zones lors du transfert à la fin de l'apprentissage dans le water maze entouré d'un bord opaque. **B)** Moyenne (\pm SEM) des latences de la session et du temps passé dans les zones lors du

transfert dans le water maze lorsque le bord opaque a été retiré et remplacé par un bord transparent.
C) % du temps passé dans la zone d'entraînement dans la condition du water maze avec le bord opaque et dans la condition du water maze avec le bord devenu transparent.

A.2. Apprentissage débutant dans le water maze avec bord transparent (fig. 14 & 15)

Lors de l'acquisition dans la piscine entourée d'un bord transparent, l'ANOVA montre un effet de sessions ($F(4,92) = 39.598, p < 0.0001$) ainsi qu'une interaction entre le traitement et le sexe ($F(4,92) = 2.734, p = 0.033$) et entre le traitement, le sexe et les sessions ($F(4,92) = 3.111, p = 0.018$), les femelles BSO étant plus rapides lors de la première session. L'ANOVA à trois facteurs (sexe x traitement x zones comme mesures répétées) du temps passé dans les différentes zones lors du transfert réalisé à la fin de l'entraînement montre uniquement un effet de zones ($F(3,69) = 41.236, p < 0.0001$).

Lorsque le bord devient opaque, à la session VI suivant la phase d'apprentissage, l'analyse (ANOVA à deux facteurs, sexe x traitement) des latences ne montre pas d'effet de traitement, de sexe ni d'interaction. L'ANOVA à trois facteurs de l'essai sans plateforme réalisé à la fin de la session VI (sexe x traitement x zones comme mesures répétées) montre un effet presque significatif de sexe ($F(1,23) = 4.030, p = 0.056$), pas d'effet de traitement ni d'interaction entre le sexe et le traitement. Il y a un effet de zones ($F(3,69) = 41.971, p < 0.0001$) et une interaction entre le sexe et les zones ($F(3,69) = 3.860, p = 0.013$). Un t-test réalisé sur le temps passé dans la zone t indique que les femelles passent moins de temps que les mâles dans la zone d'entraînement ($p = 0.022$).

A.2.1. Mâles

L'ANOVA à deux facteurs (traitement x sessions comme mesure répétée) réalisée sur les latences d'acquisition dans la piscine avec bord transparent (figure 14.A) montre une diminution des latences au fil des sessions pour les deux groupes de rats ($F(4,56) = 10.466, p < 0.0001$). Il n'y a pas d'effet de traitement ni interaction.

L'analyse du transfert (T1) (figure 14.A) réalisé à la fin de l'apprentissage montre que tous les rats discriminent la zone d'entraînement ($F(3,36) = 15.790, p < 0.0001$). Il n'y a ni effet de traitement ni interaction. Les test post-hoc confirment ce résultat et indiquent que les BSO et les PBS discriminent la zone t des trois autres zones (t vs t-1, t vs t+1, t vs opp, $p < 0.0001$ pour les PBS; t vs t-1 $p = 0.0004$, t vs t+1 $p = 0.0007$, t vs opp, $p = 0.0002$ et pour les BSO).

Lorsque bord devient opaque, on n'observe pas de différence entre les deux groupes de rats comme l'indique le t-test réalisé sur les latences de la session VI (figure 14.B). Une ANOVA à deux facteurs (traitement x sessions comme mesures répétées) réalisée sur les sessions V et VI, afin d'observer l'effet de l'ajout du bord opaque, confirme l'absence de différence. Elle ne montre pas d'effet de traitement, pas d'effet de session ni d'interaction.

Le transfert réalisé à la fin de la session VI (figure 14.B) indique que tous les rats discriminent la zone d'entraînement (ANOVA à deux facteurs: traitement x zones comme mesures répétées) ($F(3,36) = 13.397, p < 0.0001$). Il n'y a pas d'effet de traitement ni d'interaction. Les test post-hoc indiquent que les BSO comme les PBS discriminent la zone t des trois autres zones lorsque le bord est ajouté (t vs t-1 $p = 0.0008$, t vs t+1 $p = 0.001$, t vs opp, $p = 0.005$ pour les BSO ; t vs t-1 $p < 0.0001$, t vs t+1 $p = 0.0008$, t vs opp $p = 0.0004$ pour les PBS).

L'analyse (ANOVA à deux facteurs, traitement x condition comme mesures répétées) du temps relatif passé dans la zone d'entraînement lors du transfert en fin d'acquisition dans la piscine entourées d'un bord transparent et lors du transfert réalisé à la fin de la session suivante avec le bord devenu opaque (figure 14.C) ne montre pas d'effet de traitement ou de condition, ni interaction.

Les BSO atteignent les mêmes performances que les rats PBS lorsque l'entier du panorama est accessible. La limitation de l'accès à l'environnement par l'ajout du bord ne perturbe pas la performance des BSO. Une session unique n'est peut-être pas suffisante pour permettre de détecter l'effet du changement sur les performances.

A.2.2. Femelles

L'analyse des latences (ANOVA à deux facteurs: traitement x sessions comme mesures répétées) montre que les latences de tous les rats diminuent au cours de l'entraînement dans la piscine dont le *bord est transparent* ($F(4,44) = 12.963, p < 0.0001$) (figure 15.A). Il n'y a pas d'effet de traitement mais une interaction entre traitement et sessions ($F(4,44) = 3.522, p = 0.014$). Un t-test réalisé sur la première session indique que les femelles BSO sont plus rapides que les femelles PBS lors de cette session ($p = 0.033$).

L'ANOVA à deux facteurs (traitement x sessions comme mesures répétées) réalisée sur le temps passé dans les zones lors du transfert suivant l'apprentissage dans la piscine avec un bord transparent (figure 15.A) montre un effet de zones ($F(3,33) = 27.203, p < 0.0001$) sans effet de traitement ni interaction. Les tests post-hoc confirment ce résultat et indiquent cette fois que les BSO et les PBS discriminent la zone t de chacune des trois autres zones (t vs t-1, t

vs t+1, t vs opp, $p < 0.0001$ pour les BSO ; t vs t-1, t vs opp, $p < 0.0001$ et t vs t+1 $p = 0.0007$ pour les PBS).

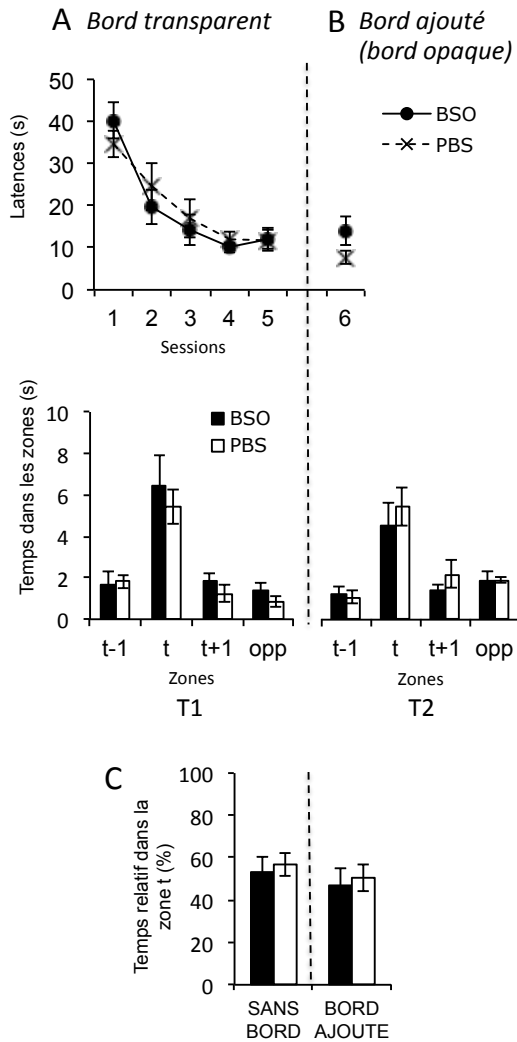
Lorsque que le bord de la piscine devient opaque lors de la session VI, l'analyse des latences (t-test) ne montre pas de différence de traitement (figure 15.B).

L'analyse (ANOVA à deux facteurs, traitement x zones comme mesures répétées) du temps passé dans les différentes zones lors du transfert réalisé à la fin de la session VI montre que les BSO et les PBS discriminent la zone d'entraînement ($F(3,33) = 28.982$, $p < 0.0001$) (figure 15.B). Il n'y a pas d'effet de traitement ni d'interaction. Les tests post-hoc indiquent que les BSO et les PBS discriminent la zone d'entraînement des trois autres zones (BSO: t vs t-1, t vs t+1, t vs opp $p < 0.0001$; PBS: t vs t-1, t vs t+1, t vs opp $p < 0.0001$).

La comparaison du temps relatif (%) passé dans la zone d'entraînement lors de la condition avec bord transparent et lors de la condition avec le bord devenu opaque (figure 14.C) ne montre pas de différence de condition ou de traitement, ni d'interaction (ANOVA à deux facteurs: traitement x condition comme mesure répétée).

La performance des femelles est précise lorsque le panorama est complètement accessible et ne souffre pas de la restriction de celui-ci une fois la position apprise dans des conditions optimales.

Effet du traitement: mâles



Effet du traitement: femelles

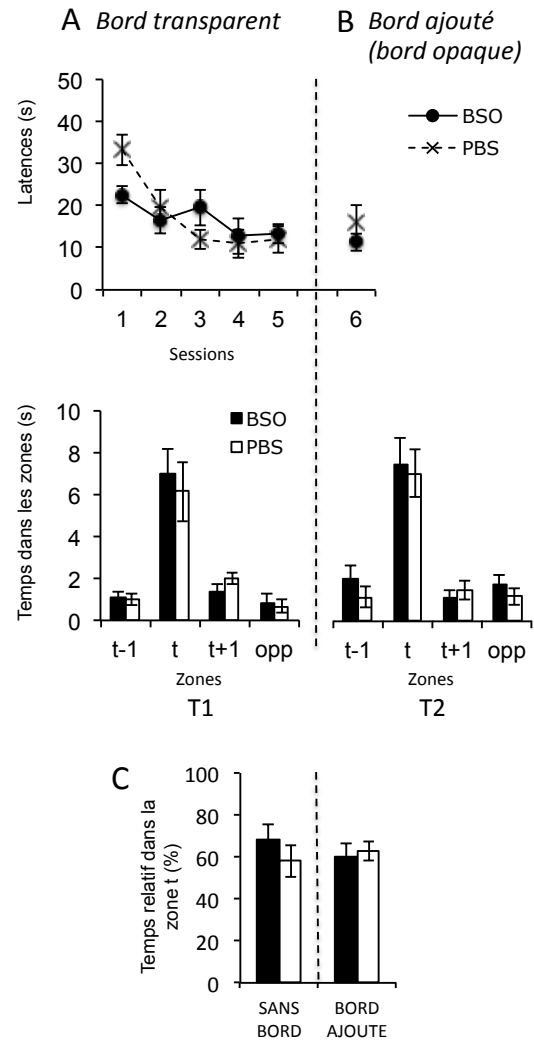


Figure 14 et 15: Effet du traitement chez les mâles et chez les femelles

A) Moyennes (\pm SEM) des latences des sessions lors de l'apprentissage (session 1 à 5) et du temps passé dans les zones lors du transfert à la fin de l'apprentissage dans le water maze entouré d'un bord transparent. **B)** Moyenne (\pm SEM) des latences de la session et du temps passé dans les zones lors du transfert dans le water maze lorsque le bord transparent a été retiré et remplacé par un bord opaque. **C)** % du temps passé dans la zone d'entraînement dans la condition du water maze avec le bord transparent et dans la condition du water maze avec le bord devenu opaque.

B. Effet de sexe

Dans la partie suivante, les performances des rats PBS mâles et femelles déjà analysées ci-dessus vont être comparées.

B.1. Apprentissage débutant dans le wate maze avec bord opaque

L'analyse des latences des sessions 1 à 6 par une ANOVA à deux facteurs (sexe x sessions comme mesures répétées) montre, comme la figure 16.A, que les latences diminuent au cours de l'entraînement pour les mâles et les femelles ($F(4,52) = 12.818, p < 0.0001$). Il n'y a pas d'effet de sexe ni d'interaction.

L'ANOVA à deux facteurs (sexe x zones comme mesures répétées) du temps passé dans les différentes zones lors du transfert (figure 16.A) montre un effet de zones ($F(3,39) = 11.589, p < 0.0001$) mais pas d'effet de sexe ni interaction. Cependant les tests post-hoc indiquent que seuls les mâles discriminent la zone d'entraînement des trois autres zones (comparaison toutes les zones $p < 0.0001$).

L'analyse des latences de la session VI dans laquelle le bord de la piscine devient *transparent* (figure 16.B) avec un t-test ne montre pas de différence de sexe. Les latences des mâles et des femelles restent stables en comparaison de la session précédente.

Les résultats du transfert, réalisé à la fin de la session dans laquelle le bord opaque est devenu transparent (figure 16.B), montrent que tous les rats discriminent alors la position d'entraînement. L'ANOVA à deux facteurs (sexe x zones comme mesures répétées) confirme ces résultats. Elle révèle un effet de zones ($F(3,39) = 20.144, p < 0.0001$) pas d'effet de sexe ni d'interaction. Les tests post-hoc montrent effectivement que les mâles et les femelles discriminent la zone d'entraînement des trois autres zones (mâles: toutes zones $p < 0.0001$; femelles: t vs t-1 $p = 0.0006$, t vs t+1 $p = 0.0002$, t vs opp $p = 0.0009$).

La comparaison du temps relatif (%) passé dans la zone d'entraînement entre la condition avec le bord opaque et la condition avec le bord devenu transparent (figure 16.C) à l'aide d'une ANOVA à deux facteurs (sexe x conditions comme mesures répétées) montre un effet de sexe ($F(1,13) = 4.650, p = 0.05$), esquisse un effet de conditions ($F(1,13) = 4.455, p = 0.054$) sans interaction.

La limitation de l'accès au panorama perturbe légèrement la précision des femelles, pas celle des mâles, comme l'indiquent les tests post-hoc, sans mise en évidence par l'ANOVA. L'imprécision des femelles disparaît dès que le panorama est complètement accessible. Elles discriminent alors la zone d'entraînement des trois autres zones.

Effet du Sexe: mâles et femelles PBS

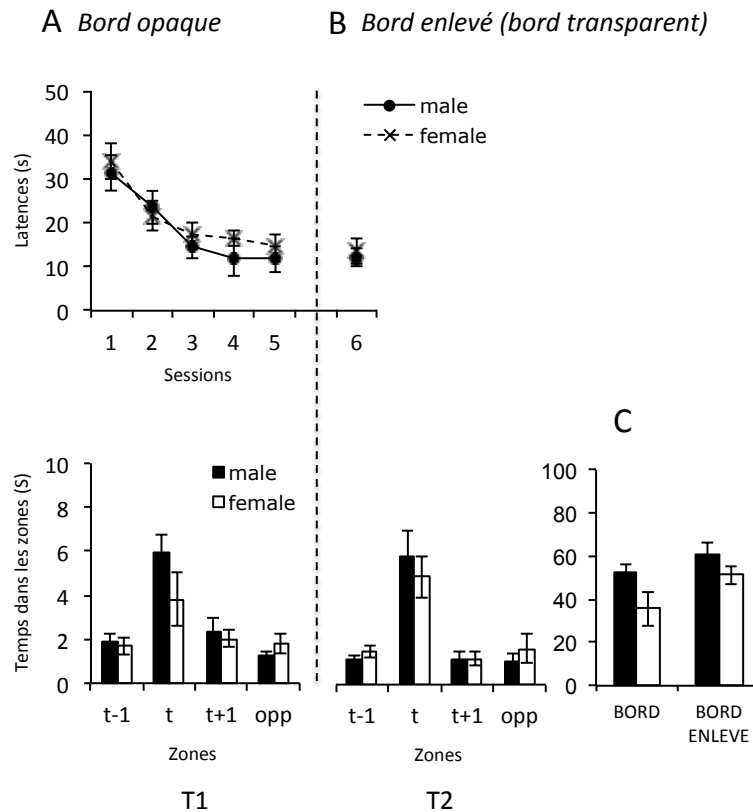


Figure 16: Effet du sexe (mâles et femelles PBS)

A) Moyennes (\pm SEM) des latences des sessions lors de l'apprentissage (session 1 à 5) et du temps passé dans les zones lors du transfert à la fin de l'apprentissage dans le water maze entouré d'un bord opaque. **B)** Moyenne (\pm SEM) des latences de la session et du temps passé dans les zones lors du transfert dans le water maze lorsque le bord opaque a été retiré et remplacé par un bord transparent. **C)** % du temps passé dans la zone d'entraînement dans la condition du water maze avec le bord opaque et dans la condition du water maze avec le bord devenu transparent.

B.2. Condition débutant par l'apprentissage dans le water maze avec bord transparent

L'ANOVA à deux facteurs (sexe x sessions comme mesures répétées) réalisée sur les latences des sessions 1 à 6 de l'acquisition (figure 17.A) montrent un effet de sessions indiquant une diminution des latences au cours de l'apprentissage ($F(4,44) = 20.942, p < 0.0001$). Il n'y a pas d'effet de sexe ni d'interaction.

Lors du transfert (figure 17.A), tous les rats discriminent la zone d'entraînement avec précision. L'ANOVA à deux facteurs (sexe x zones comme mesures répétées) confirme cette observation. Elle révèle un effet de zones ($F(3,33) = 31.665, p < 0.0001$), sans effet de sexe ni interaction. Les tests post-hoc montrent également que les mâles et les femelles discriminent

la zone t des trois autres zones (mâles: toutes zones $p < 0.0001$; femelles: t-1 vs t, t vs opp $p = 0.0001$, t vs t+1 $p = 0.0007$).

Lorsque le bord transparent *devient opaque*, l'analyse des latences ne montre pas de différences de traitement (figure 17.B). Cependant une ANOVA réalisée sur les latence des sessions V et VI ne montre pas d'effet de session ni de sexe mais une interaction sexe * sessions ($F(1,11) = 9.151$, $p = 0.011$), indiquant que les latences des femelles augmentant lorsque le bord opaque est ajouté alors que celle des mâles continuent à diminuer.

L'ANOVA réalisée sur le temps passé dans les différentes zones lors du transfert (figure 17.B) montre un effet de zones ($F(3,33) = 25.020$, $p < 0.0001$). Il n'y a pas d'effet de traitement ni d'interaction. Les tests post-hoc montrent que lorsque le bord devient opaque mâles et femelles continuent à discriminer la position d'entraînement des trois autres positions (mâles: t vs t-1 $p < 0.0001$, t vs t+1 $p = 0.0008$, t vs opp $p = 0.0004$; femelles: toutes zones $p < 0.0001$).

La comparaison du temps relatif (%) passé dans la zone d'entraînement entre la condition avec le bord transparent et la condition avec le bord devenu opaque (figure 17.C) à l'aide d'une ANOVA à deux facteurs (sexe x conditions comme mesures répétées) n'a pas montré d'effet de sexe, de conditions, ni d'interaction.

L'accès à un panorama riche permet aux mâles comme aux femelles de s'orienter avec précision. La limitation de l'accès au panorama suite à l'apprentissage dans des conditions optimales n'affecte pas les performances de discrimination des deux groupes de rats. Seules les latences des femelles augmentent lors de la perturbation.

Effet du Sexe: mâles et femelles PBS

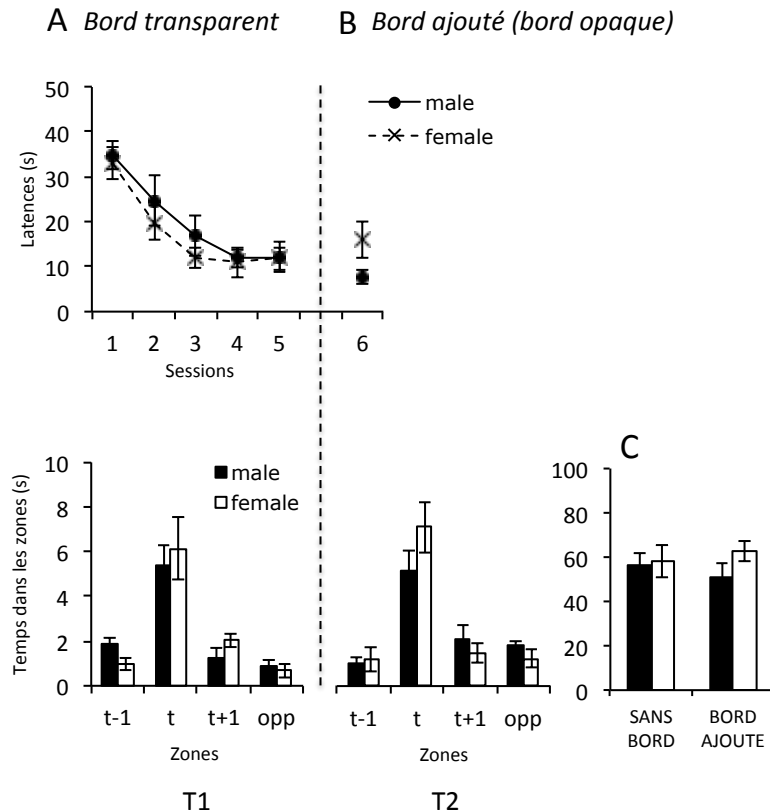


Figure 17: Effet du sexe (mâles et femelles PBS)

A) Moyennes (\pm SEM) des latences des sessions lors de l'apprentissage (session 1 à 5) et du temps passé dans les zones lors du transfert à la fin de l'apprentissage dans le water maze entouré d'un bord transparent. B) Moyenne (\pm SEM) des latences de la session et du temps passé dans les zones lors du transfert dans le water maze lorsque le bord transparent a été retiré et remplacé par un bord opaque. C) % du temps passé dans la zone d'entraînement dans la condition du water maze avec le bord transparent et dans la condition du water maze avec le bord devenu opaque.

2.4.3. Synthèse des résultats

A. Effet du traitement

- lorsque l'acquisition commence dans la piscine entourée d'un bord opaque

Dans cette condition limitant l'accès panoramique au paysage de la salle depuis le niveau de l'eau, les mâles BSO et PBS atteignent la plateforme avec la même rapidité au fil des sessions d'entraînement. Cependant lors du transfert, on remarque que les mâles BSO discriminent moins précisément la zone d'entraînement que les PBS. Seuls les rats mâles PBS la discriminent systématiquement des trois autres zones (t-1, t+1, opp).

Lorsque le bord de la piscine devient transparent, fournissant une vue panoramique du paysage visuel environnant, il n'y a toujours pas d'effet de traitement sur les latences. Cependant lors du transfert, les rats mâles BSO discriminent désormais la zone d'entraînement avec précision (les deux groupes discriminent significativement la zone t des trois autres zones).

Les performances des rats BSO semblent préservées seulement lorsque le panorama à disposition est suffisamment riche.

Les résultats concernant les *femelles* ne montrent pas de différences entre les groupes en termes de latences lors de la phase d'entraînement dans la piscine entourée d'un bord opaque. Cependant, bien que l'ANOVA réalisée sur le temps passé dans les différentes zones montre un effet significatif de zones attestant d'une discrimination spatiale, les tests post-hoc indiquent que les femelles PBS discriminent la zone d'entraînement uniquement de la zone t-1 et que les femelles BSO ne la discriminent d'aucune des trois autres zones.

Lorsque le bord de la piscine devient transparent, toutes les femelles discriminent avec précision la zone d'entraînement. Ces résultats indiquent que les femelles ont besoin d'avoir accès à un panorama riche en détails lorsqu'il s'agit de s'orienter dans un environnement nouveau.

- lorsque l'acquisition commence dans la piscine entourée d'un bord transparent

Lorsque les rats *mâles* bénéficient d'une vue panoramique sur l'environnement les deux groupes de rats (BSO et PBS) montrent la même acquisition (latence et discrimination spatiale marquée).

Lorsque le bord de la piscine devient opaque durant à la session suivante, limitant la vue élargie sur le panorama de la pièce, il n'y a pas de différences au niveau des latences entre les deux groupes de mâles (BSO et PBS), ni d'effet de la condition sur les latences. De plus, tous les rats (BSO et PBS) continuent à discriminer la zone d'entraînement avec précision à la fin de cette unique session. Ces résultats montrent que les rats BSO sont aussi performants que les contrôles lorsque le paysage est détaillé. L'absence d'effet de la limitation de l'accès au paysage sur la performance des rats BSO pourrait dépendre de la procédure qui limite la perturbation à une session unique.

Les résultats des *femelles* montrent une différence au niveau des latences d'acquisition uniquement lors de la première session de l'entraînement, les rates femelles BSO étant

plus rapide pour atteindre la plateforme que les contrôles. Cependant à partir de la deuxième session toutes atteignent rapidement la plateforme et discriminent précisément la zone de la plateforme à la fin de l'entraînement, quel que soit leur traitement (BSO et PBS).

Lorsque le bord de la piscine devient opaque à la session suivant la phase d'entraînement, il n'y a aucun effet sur les latences. Les deux groupes continuent de discriminer avec précision la zone d'entraînement.

B. Effet du sexe

- Si l'acquisition commence dans la piscine entourée d'un bord opaque

La comparaison des PBS mâles et femelles lors de l'apprentissage dans la piscine entourée d'un bord opaque indique que les deux groupes (mâles et femelles) atteignent la plateforme de plus en plus rapidement au fil de l'entraînement. L'analyse de la discrimination spatiale montrent que tous les rats discriminent la zones d'entraînement à travers un effet significatif de zones, cependant les tests post-hoc montrent que seuls les rats mâles discriminent la zone t des trois autres zones alors que les femelles ne la discriminent que de t-1. Les mâles semblent alors discriminer la zone d'entraînement avec plus de précision que les femelles lorsque l'accès au panorama est limité par les bords opaques.

Le retrait du bord opaque, remplacé par un bord transparent fournissant une vue panoramique sur l'environnement de la salle, n'a pas d'effet sur les latences des deux groupes, mâles ou femelles. Par contre, au niveau de la discrimination spatiale, le retrait du bord opaque permet aux femelles d'atteindre les mêmes performances que celles des mâles. Un effet de conditions général a été mis en évidence quant au temps relatif (%) passé dans la zones t. Tous les rats passent plus de temps dans la zone t lorsque le bord opaque est retiré.

Les femelles semblent reposer sur une stratégie qui s'avère optimale lorsque le paysage contient de nombreuses informations, alors que la stratégie des mâles leur permet de naviguer avec efficacité même lorsque le panorama n'est pas très riche en indices visuels.

- **Si l'acquisition commence dans la piscine entourée d'un bord transparent**

Dans cette condition, il n'y a pas de différences entre les deux groupes au niveau des latences et de la discrimination spatiale. Les latences diminuent au fil de l'entraînement et l'identification de la zone d'entraînement est précise chez tous les rats (mâles et femelles PBS).

Lorsque le bord devient opaque, réduisant l'accès à une partie du panorama préalable, les deux groupes de rats atteignent la plateforme aussi rapidement. Cependant si l'on regarde l'effet de l'ajout du bord sur les latences, on remarque que seules les femelles mettent plus de temps à atteindre la plateforme par rapport à la session précédente lorsque le bord était transparent. Les latences augmentent pour les femelles alors que celles des mâles continuent à diminuer. L'ajout d'un bord opaque ne perturbe pas la discrimination spatiale. Tous les rats (mâles et femelles PBS) continuent de discriminer la zone d'entraînement avec précision.

2.5. Masquage partiel et imprédictible du panorama familial

Lorsque les rats apprennent la tâche dans un grand bassin avec accès non limité à l'ensemble du panorama, la précision qu'ils développent pourrait indiquer qu'ils se réfèrent à une représentation de l'environnement dans laquelle chaque emplacement du bassin (place!) est défini par ses relations à l'ensemble des repères. Si cette représentation a valeur de carte cognitive, alors une permanence de l'ensemble des repères n'est pas nécessaire à une bonne navigation. On peut mettre cette hypothèse à l'épreuve en masquant de manière inattendue une partie du panorama sans déclencher une désorientation. Si les rats BSO ont des difficultés à assembler les informations dans une représentation globale et que la préservation de leur performance d'orientation dépend de l'accès à un environnement détaillé, on peut s'attendre à ce qu'ils ne puissent pas compenser la disparition d'une partie du panorama familial.

2.5.1. Matériel et méthode

Sujets

Vingt quatre rats mâles Wistar (10 BSO et 14 PBS) âgés de 12-14 mois ont été utilisés dans les deux premières conditions de cette expérience. Ces rats ont été testés préalablement dans une tâche de coopération et dans une condition du water maze avec des indices contrôlés (expérience point 2). Vingt rats mâles et femelles (10 mâles, 10 femelles) Wistar de 3 mois et demi, provenant de l'élevage Charles Rivers (France) et n'ayant reçu aucune injection, ont été testés dans les quatre conditions de cette expérience. Ces rats sont naïfs et n'ont jamais été testés dans le water maze (voir planning, figure 18 E).

Dispositif

Dans cette expérience, le bassin de 150 cm de diamètre a été utilisé. Le plafond circulaire blanc, en dessus du bassin, permet d'ajouter quatre pans de rideaux autour de ce dernier afin masquer partiellement ou complètement le panorama de la salle de test (figure 18).

Procédure

- Acquisition- accès complet au panorama (18A)

Lors de la phase d'acquisition, tous les rats ont été entraînés au cours de 7 sessions de 4 essais, réparties sur 5 jours (4, 4, 8, 8, 4), à discriminer une position dans la version classique

d'apprentissage de place, c'est-à-dire à l'aide des indices distaux non contrôlés dans la salle de test (figure 18.A). La position d'apprentissage a été contrebalancée (SW et NE) pour la moitié des rats. Suite au dernier essai de l'apprentissage un essai de transfert de 60 secondes a été réalisé (T1) afin d'évaluer la discrimination spatiale de la zone d'entraînement.

- Panorama partiellement masqué - 3/4 (18 B)

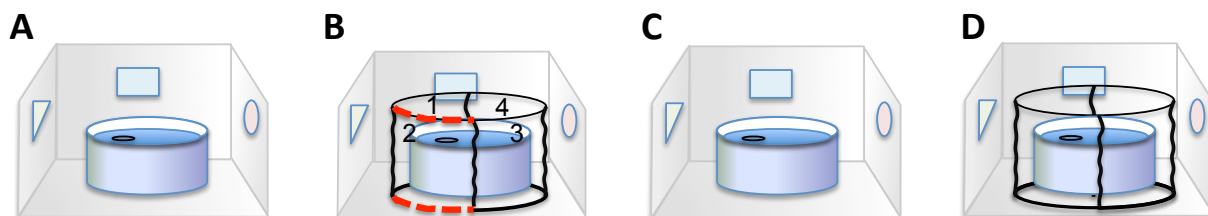
Le jour suivant, tous les rats continuent d'être entraînés à retrouver la plateforme à la position apprise, cependant trois rideaux blancs (sur les quatre rideaux au total masquant la totalité du panorama), ajoutés autour du bassin, masquent dorénavant 75% du panorama familier (figure 18.B). Les trois jours suivants, sur les quatre rideaux placés autour du bassin et masquant la totalité du panorama, un rideau différent est absent, ce qui rend accessible un quart différent du panorama. Chaque session est constituée de 4 essais suivis d'un transfert de 60 secondes (T2-T5). La plateforme reste à la même position lors des 4 sessions de l'expérience. Le protocole peut être défini ainsi: 4, 4, 4, 4 essais par jours. A chaque session les rats ont accès à une partie différente du panorama de la salle.

- Accès complet au panorama (18 C)

Suite à la condition du masquage partiel du panorama, seuls les rats contrôles non injectés (mâles et femelles) ont été entraînés, pendant une session de 4 essais suivie d'un transfert (T6), dans le bassin en ayant à nouveau accès à la totalité des indices présents dans la salle. Les rideaux dans cette condition ont été enlevés. La plateforme reste toujours à la même position.

- Panorama complètement masqué 4/4 (18 D)

Finalement, les rats contrôles non injectés (mâles et femelles) sont entraînés, lors d'une session de 4 essais suivie d'un transfert (T7), à retrouver toujours la même position de plateforme dans le bassin, cette fois, complètement entouré de rideaux blancs, masquant ainsi totalement le panorama de la salle de test.



E Rats traités: 14 PBS et 10 BSO mâles → sessions 1 à 11
 Rats contrôles: 10 mâles et 10 femelles → sessions 1 à 13

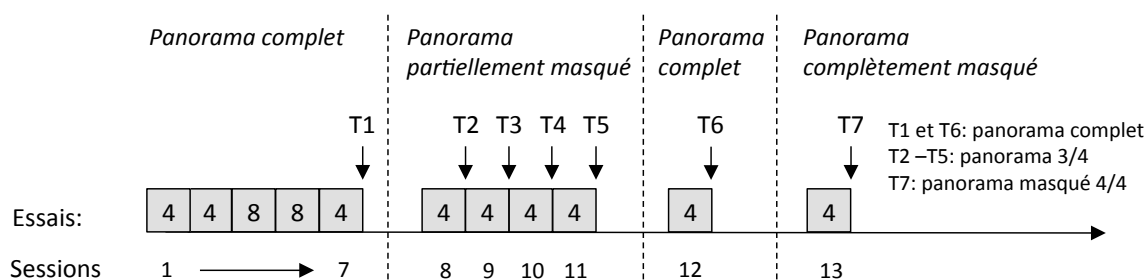


Figure 18 : Illustration des différentes conditions et du protocole expérimental.

A- Bassin sans rideaux avec accès complet au panorama **B-** Bassin entouré de rideaux masquant le $\frac{3}{4}$ du panorama préalablement disponible durant l'acquisition. Le $\frac{1}{4}$ du panorama disponible est différent à chaque session (4 sessions). **C-** Bassin sans rideaux avec accès complet au panorama. **D-** Bassin entouré de rideaux masquant la totalité du panorama. **E-** protocole expérimental.

2.5.2. Résultats

A. Effet du traitement

A.1. Acquisition – panorama complètement accessible

Durant la phase d'acquisition une diminution des latences est observée dans les deux groupes (BSO et PBS) au fil des sessions (1-7). L'ANOVA à deux facteurs (traitement x sessions comme mesures répétées) révèle un effet significatif de session ($F(6,132) = 7.35, p < 0.0001$) pas d'effet de traitement ni interaction.

La figure 19.A montre que durant la phase d'entraînement, avec accès complet au panorama de la salle, les deux groupes de rats (BSO et PBS) témoignent d'une efficacité similaire en termes de latence lorsqu'il s'agit d'atteindre la plateforme au premier essai des sessions 4 à 7.

L'ANOVA à deux facteurs (traitement x sessions comme mesures répétées) ne montre pas d'effet de traitement, de session ni d'interaction. La moyenne des latences du 1^{er} essai des quatre sessions et la moyenne des latences du 4^{ème} essai des quatre sessions ont été calculées. L'ANOVA à deux facteurs ne montre pas d'effet de traitement, d'essais ni interaction. La figure 19.B confirme l'absence de différence entre les deux groupes qui atteignent la plateforme avec la même rapidité lors du 1^{er} et du 4^{ème} essais.

La discrimination de la zone d'entraînement (T1) est également similaire dans les deux groupes, comme l'indique la figure 19.C. L'ANOVA à deux facteurs (traitement x zones comme mesures répétées) révèle un effet de zone ($F(3,66) = 14.328, p < 0.0001$), mais pas d'effet de traitement ni d'interaction.

Les rats BSO ont des performances équivalentes à celles des rats PBS lorsqu'ils ont accès au panorama complet de la salle.

A.2. Panorama partiellement masqué (3/4)

Quatre sessions avec la plateforme dans la même position ont été réalisées. Lors de chaque session un rideau différent était manquant, donnant accès à une partie différente du panorama de la salle de test. Afin d'évaluer l'effet du masquage partiel, nous avons comparé les latences de la phase d'acquisition (sessions 4-7), avec accès au panorama complet, avec celles de la phase avec panorama partiellement masqué (sessions 8-11). Chaque session de 4 essais était suivie d'un transfert de 60 secondes.

La figure 19.D montre que les rats BSO sont plus lents que les PBS pour atteindre la plateforme immergée lors du premier essai des sessions quotidiennes. L'ANOVA à deux facteurs (traitement x sessions comme mesures répétées) réalisée sur les latences du premier essai des sessions 8 à 11 met en évidence un effet de traitement ($F(1,22) = 9.455, p = 0.005$). L'effet est évident lors du 1^{er} essai de ces sessions, cependant les rats BSO atteignent les mêmes performances que les rats contrôles au 4^{ème} essai (figure 19.E 18.E). L'ANOVA à deux facteurs comparant la latence moyenne des 1^{er} essais des session 4 à 7 (vue complète) et la latence moyenne des 1^{er} essais des sessions 8-11 (vue limitée) montre un effet de traitement ($F(1,22) = 6.505, p = 0.0182$), de condition ($F(1,22) = 12.818, p = 0.001$) ainsi qu'une interaction entre le traitement et la condition ($F(1,22) = 5.405, p < 0.029$). En revanche, L'ANOVA à deux facteurs (traitement x condition) réalisée sur la latence moyenne du 4^{ème} essai des sessions 4 à 7 et 8 à 11 montre uniquement un effet de condition ($F(1,22) = 7.748, p = 0.01$) mais pas d'effet de traitement ni d'interaction.

La discrimination spatiale de la zone d'entraînement suivant les 4 essais journaliers des quatre sessions (session 8-11) représentée dans la figure 19.F montre que les deux groupes discriminent la zone d'entraînement. La moyenne du temps passé dans chaque zone lors des quatre transferts a été calculée (T2 à T5). L'ANOVA à deux facteurs de ce temps dans les différentes zones lors des transferts (traitement x zones comme mesures répétées) indique un effet de zone ($F(3,66) = 15.746, p < 0.0001$) pas d'effet de traitement ni d'interaction.

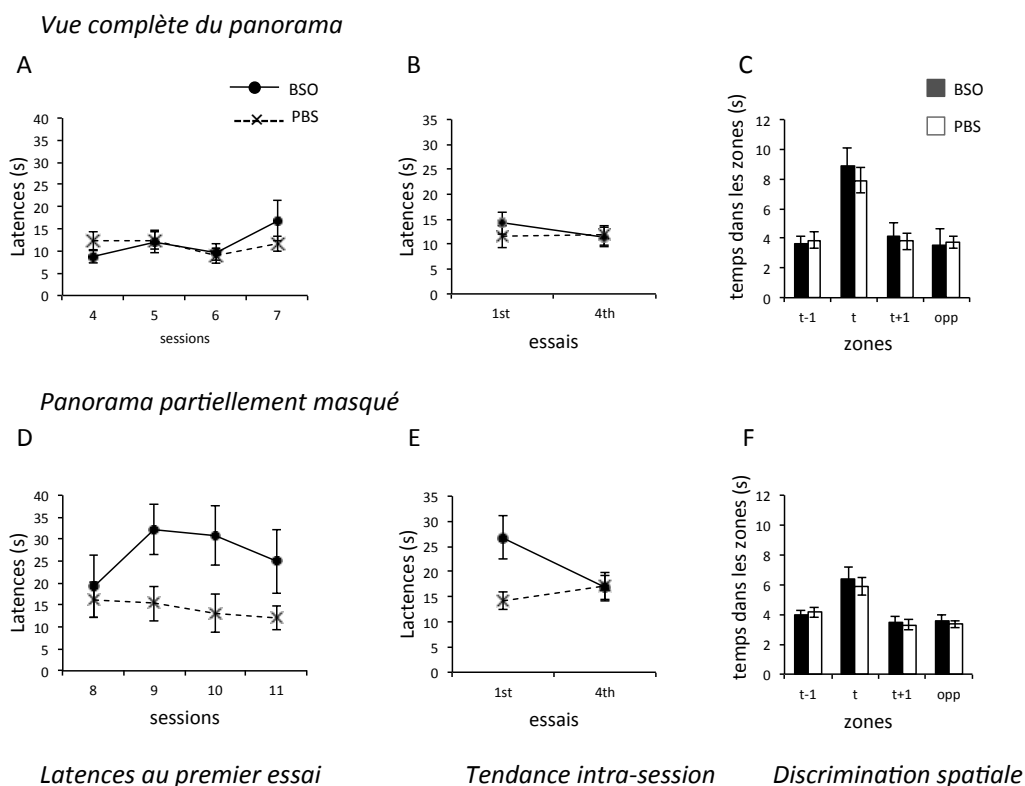


Figure 19: Effet du traitement BSO postnatal sur les rats WIS durant l'apprentissage de place dans le water maze sans rideaux avec accès complet au paysage de la salle de test (A-C) puis dans la condition où le water maze est entouré de rideaux masquant les $\frac{3}{4}$ du panorama préalablement disponible (D-F). **A)** Moyennes (\pm SEM) des latences du 1^{er} essai des sessions d'apprentissage 4 à 7 avec accès complet au panorama. **B)** Moyennes (\pm SEM) des 1^{er} essais des sessions 4 à 7 et des 4^{ème} essai des sessions 4 à 7 lorsque le panorama est complètement accessible. **C)** Temps (moyennes \pm SEM) passé dans les zones lors du transfert réalisé à la fin de l'apprentissage. **D)** Moyennes (\pm SEM) des latences du 1^{er} essai des sessions d'apprentissage 8 à 11 lorsque les $\frac{3}{4}$ du paysage préalablement disponible est masqué (un $\frac{1}{4}$ différent pour chaque session). **E)** Moyennes (\pm SEM) des 1^{er} essais des sessions 8 à 9 et des 4^{ème} essai des session 8 à 9 lorsque le panorama est partiellement masqué. **F)** Moyennes du temps (moyennes \pm SEM) passé dans les zones lors des quatre transferts de la condition avec masquage partiel du panorama.

Le masquage d'une partie du panorama se manifeste par l'augmentation des latences au premier essai. Les indices disponibles à travers l'ouverture des rideaux, différents à chaque session, ne semblent pas permettre aux rats BSO de localiser rapidement la plateforme.

B. Effet du sexe (rats non traités)

B.1. Acquisition – panorama complètement accessible

On observe une diminution des latences pour les deux groupes (mâles et femelles) au cours de l'apprentissage (session 1 à 7) (figure 20.A). L'ANOVA à deux facteurs (sexe x sessions comme mesure répétée) confirme cette observation et montre un effet de session ($F(6,108) = 36.433$ $p < 0.0001$), pas d'effet de sexe ni d'interaction.

La figure 20.B montre qu'à la fin de l'apprentissage, tous les rats discriminent la zone d'entraînement (T1). L'ANOVA à deux facteurs (sexe x zones comme mesure répétées) révèle un effet de zone ($F(3,54) = 33.141$ $p < 0.0001$) pas d'effet de sexe et une interaction entre le sexe et les zones ($F(3,54) = 3.387$ $p = 0.024$). Un t-test réalisé sur le % de temps passé dans la zone où était la plateforme, en regard du temps totalisé dans les 4 zones, montre une différence significative entre les deux groupes ($p = 0.016$), les femelles passant plus de temps dans la zone d'entraînement que les mâles (figure 20.F).

Cependant, bien que les femelles passent plus de temps dans le secteur d'entraînement, les tests post-hoc indiquent que les mâles comme les femelles discriminent la zone t des trois autres zones (mâles: t vs $t-1$, $p = 0.0002$; t vs $t+1$, $p = 0.003$; t vs opp, $p < 0.0001$; femelles: t vs $t-1$, $p < 0.0001$; t vs $t+1$ $p < 0.0001$; t vs opp, $p < 0.0001$).

Ainsi, les femelles localisent le secteur d'entraînement avec plus de précision que les mâles, bien que les deux groupes discriminent la zone d'entraînement.

B.2. Panorama partiellement masqué (3/4)

Lorsqu'une partie différente du panorama est partiellement masquée (3/4) à chaque session (4 sessions), l'analyse des latences ne montre pas de différence entre les deux groupes (figure 20.A). L'ANOVA à deux facteurs (sexe x sessions comme mesures répétées) ne montre pas d'effet de sessions, ou de sexe ni d'interaction entre le sexe et les sessions.

En revanche la comparaison de la discrimination spatiale montre une différence entre les deux groupes (figure 20.C). Les femelles étant plus précises que les mâles passent plus de temps dans la zone d'entraînement. La moyenne du temps passé dans chaque zone lors des quatre transferts a été calculée (T2 à T5). L'ANOVA à deux facteurs (sexe x zones comme mesure répétées) réalisée sur le temps moyen passé dans les différentes zones lors des transferts montre un effet de zone ($F(3,54) = 64.650$ $p < 0.0001$), pas d'effet de sexe et une interaction

entre le sexe et les zones ($F(3,54) = 6.246$ $p = 0.001$). Un t-test comparant le temps passé dans la zone d'entraînement (t) par les deux groupes montre une différence significative (t-test, $p = 0.0360$) indiquant que les femelles passent plus de temps dans la zone d'entraînement que les mâles. Cependant les mâles comme les femelles discriminent significativement la zone t des trois autres zones, comme le soulignent les tests post-hoc (pour les mâles et les femelles la comparaison de la zone t à chacune des trois autres zones est significative à $p < 0.0001$).

Les femelles continuent à discriminer la zone d'entraînement avec plus de précision que les mâles lorsque le panorama préalablement accessible dans sa totalité est partiellement masqué. Cette différence ne signifie pas que les mâles ne discriminent pas l'emplacement mais qu'ils se comportent différemment

B.3. Panorama complètement accessible

La comparaison des latences (1 session de 4 essais) des deux groupes lorsque le panorama est complètement accessible ne montre pas de différence entre les mâles et les femelles (t-test, $p = 0.8441$) (figure 20.A).

Le transfert réalisé à la fin de la session (T6), représenté par la figure 20.D, montre que les deux groupes discriminent la zone d'entraînement. L'ANOVA à deux facteurs (sexe x zones comme mesures répétées) met en évidence un effet de zone ($F(3,54) = 21.435$ $p < 0.0001$) pas d'effet de sexe, ni d'interaction.

B.4. Panorama complètement masqué (4/4)

Le temps mis par les deux groupes pour atteindre la plateforme dans le bassin complètement entouré de rideaux est similaire pour les mâles et les femelles (t-test, $p = 0.79$) (figure 20.A).

La discrimination spatiale (T7) lorsque le panorama est complètement masqué par l'ajout des rideaux blancs tout autour de la piscine révèle une différence entre les mâles et les femelles. La figure 20.E et 20.F montre que seuls les mâles discriminent la position d'entraînement. L'ANOVA à deux facteurs (sexe x zones comme mesures répétées) confirme cette observation. Elle met en évidence un effet de zone ($F(3,54) = 5.419$ $p = 0.002$), un effet de sexe ($F(1,18) = 9.083$ $p = 0.007$) et une interaction entre le sexe et les zones ($F(3,54) = 2.667$ $p = 0.056$). Les mâles passent plus de temps dans la zone d'entraînement (t-test, $p = 0.001$) que les femelles et la discriminent des trois autres zones alors que les femelles ne la discriminent pas des trois autres zones (mâles: t vs t-1, $p = 0.0009$; t vs t+1, $p = 0.0006$; t vs opp, $p = 0.0007$; femelles: t vs t-1, $p = 0.102$; t vs t+1 $p = 0.485$; t vs opp, $p = 0.097$).

La stratégie des mâles, bien que moins précise et moins insistante, leur permet de s'orienter même lorsque le panorama ne contient que très peu d'informations (gradient de lumière, son...etc) alors que celle des femelles, précise, ne leur permet plus de s'orienter lorsque l'environnement est sévèrement appauvri.

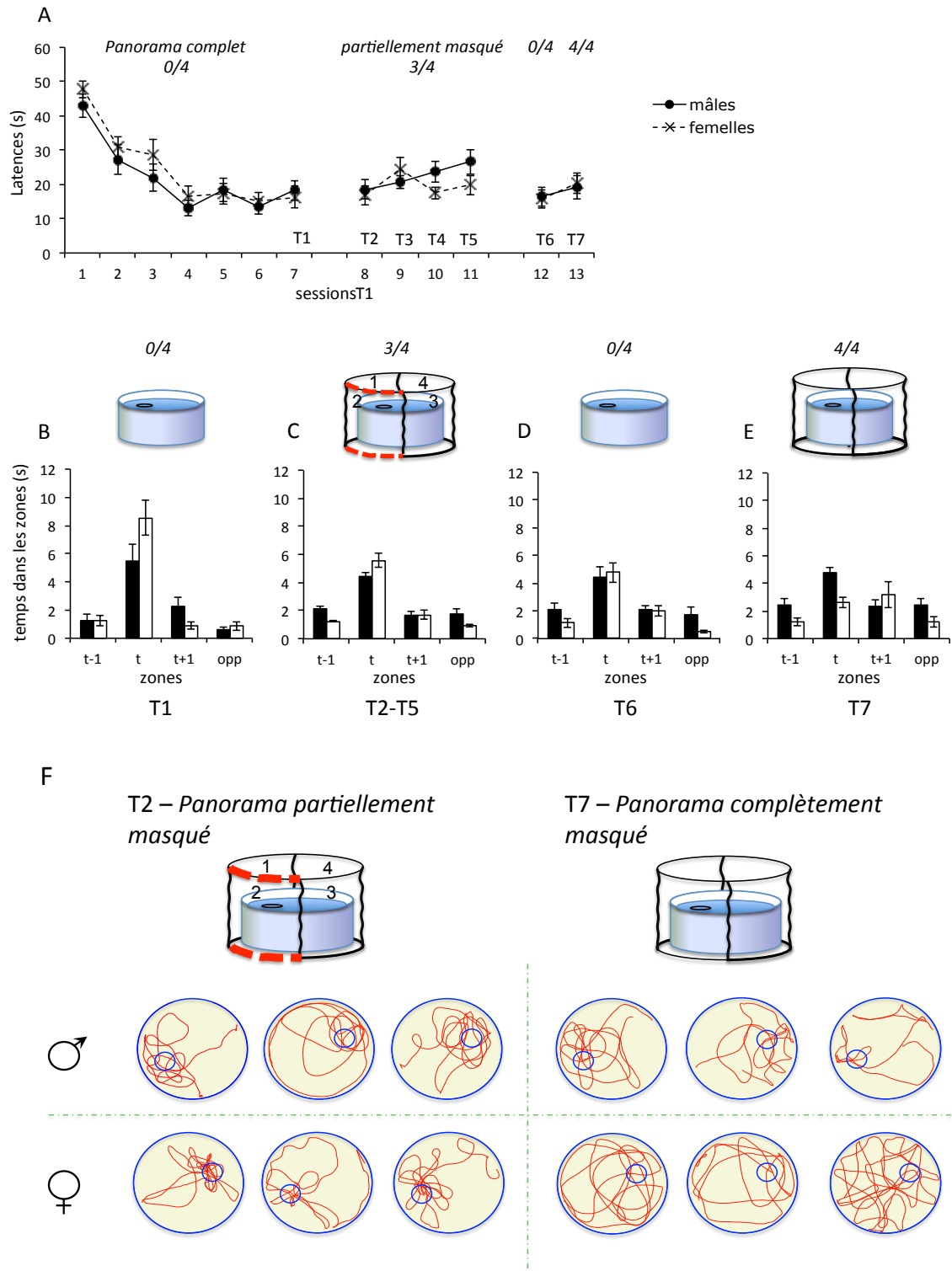


Figure 20: A) moyennes (\pm SEM) des latences dans les différentes conditions du water maze: session 1-7 apprentissage dans le water maze sans rideaux avec accès complet au panorama ; session 8 à 11 dans le water maze avec masquage partiel du panorama familier ; session 12 dans le water maze sans rideaux avec accès complet au panorama ; et session 13 dans le water maze entouré de rideaux masquant la totalité du panorama. B) Temps (moyennes \pm SEM) passé dans les zones lors du transfert réalisé à la fin de l'apprentissage dans le water maze sans rideaux. C) Temps moyen (moyennes \pm SEM) passé dans les zones des quatre transferts réalisés dans le water maze avec masquage partiel du

panorama. D) Temps (moyennes \pm SEM) passé dans les zones durant le transfert réalisé dans le water maze sans rideaux. E) Temps (moyennes \pm SEM) passé dans les zones lors le transfert réalisé dans le water maze avec masquage complet du panorama. F) illustration des tracés des mâles et des femelles lors du premier transfert, lorsque le paysage est partiellement masqué, et lorsque le paysage est complètement masqué.

2.5.3. Synthèse des résultats

A. Effet du traitement

Lorsque les rats mâles PBS et BSO apprennent à localiser une position de plateforme dans le water maze classique avec un accès au panorama complet de la salle de test, il n'y a pas de différence entre les deux groupes. Tous les rats atteignent la plateforme de plus en plus rapidement en fil des sessions d'entraînement et discriminent la position d'entraînement avec précision à la fin de l'acquisition.

Lorsque les rideaux sont ajoutés autour de la piscine, retirant l'accès à $\frac{1}{4}$ différent du panorama familier à chaque session journalière, les rats mâles BSO ont un déficit transitoire à chaque session lors du premier essai. Ils nagent plus longtemps que les PBS avant d'atteindre la plateforme lors du premier essai, mais parviennent aux mêmes performances que les PBS lors du 4^{ème} essai. Ainsi, le masquage partiel d'une partie du panorama perturbe transitoirement la performance des rats BSO. Cependant, ces rats étant capables d'apprendre facilement une nouvelle position dans une condition de DMTS (Cabungcal et al., 2007), on s'attend à ce qu'ils expriment une réduction normale des latences au fil des essais de chaque session. En effet, le masquage partiel du panorama pourrait être compensé par le contraste saillant émergeant de l'ouverture délimitée par l'agencement des trois rideaux donnant accès à des indices saillant distaux. La position de l'ouverture est différente à chaque session journalière mais reste stable au cours de la session de 4 essais. La discrimination de la position d'entraînement montre effectivement que tous les rats discriminent la zone d'entraînement à la fin de chaque session. En revanche, les rats PBS sont précis et rapides dès le premier essai suggérant que le masquage d'une partie différente du panorama à chaque session a un effet mineur sur leur performance.

B. Effet du sexe

Lors de l'apprentissage de place dans le water maze classique, avec accès complet au panorama de la pièce, on ne remarque pas de différence au niveau des latences au fil de l'entraînement entre les mâles et les femelles. Concernant la discrimination spatiale de la zone d'entraînement à la fin de l'acquisition, tous les rats discriminent la zone d'entraînement, cependant les femelles sont plus précises et passent plus de temps dans la zone d'entraînement que les mâles.

Lorsque le panorama est partiellement masqué (accès à une partie différente du panorama familier à chaque session journalière), tous les rats atteignent la plateforme aussi rapidement à chaque session. L'analyse du temps passé dans les différentes zones (moyenne du temps passé dans chaque zone lors des quatre transferts) montre à nouveau que tous les rats discriminent la position d'entraînement et que les femelles sont toujours plus précises que les mâles. Ces dernières passent plus de temps dans la zone d'entraînement que les mâles.

Lorsque le panorama devient à nouveau accessible dans sa totalité (rideaux retirés) les deux groupes (mâles et femelles) expriment les mêmes performances au niveau des latences et de la discrimination spatiale.

Finalement l'ajout des rideaux tout autour de la piscine, masquant complètement le panorama, ne montre pas de différence au niveau des latences. Cependant seuls les rats mâles sont alors capables de discriminer la position d'entraînement dans cette condition. Ce qui ouvre la question de l'usage de repères directionnels perceptibles derrière les rideaux qui pourraient leur suffire.

La stratégie adoptée par les femelles semble leur permettre de localiser une position avec précision plus de précision que celle des mâles. Cependant, la stratégie des mâles leur permet de s'orienter même lorsqu'il ne reste que très peu d'indices à disposition. Il semblerait ainsi que les femelles utilisent plutôt des *sketches* pour s'orienter alors que les mâles utiliseraient plutôt des *bearings*.

2.6. Synthèse générale des résultats dans le water maze

2.6.1. Evaluation des rats ODS dans le water maze à l'âge adulte

La première expérience réalisée dans le water maze visait à vérifier si les déficits d'apprentissage de place des rats ODS juvénile étaient liés au retard de développement transitoire provoqué par la sévérité accrue du traitement BSO chez ces rats mutants ne pouvant pas synthétiser la vitamine C.

Les résultats obtenus avec des rats ODS adultes soutiennent l'hypothèse selon laquelle le déficit d'orientation spatiale dans le water maze, observé chez les rats ODS juvéniles, seraient une conséquence transitoire du traitement sur leur développement. En effet, les rats mutants ODS atteignent des performances spatiales normales à l'âge adulte dans la condition d'apprentissage de place classique du water maze et dans un protocole d'appariement (MTS). Seules les rates ODS BSO femelles ont exprimé un retard en terme de latences d'arrivée sur la plateforme lors de l'apprentissage de place, effet disparaissant au fil des sessions d'entraînement, et une discrimination moins précise de la plateforme lorsque le test de transfert est réalisé 24h après la dernière session d'acquisition. Ceci suggère que les femelles ne sont pas systématiquement protégées contre les effets à long terme d'un déficit transitoire en GSH comme l'ont montré Castagné et al., (2004a).

La comparaison des rats ODS PBS mâles et femelles ne montre pas de différence lorsqu'il s'agit d'apprendre une position fixe dans le water maze classique, ou une nouvelle position à chaque session. Seule la discrimination de la zone d'entraînement après 24h d'intervalle montre que les femelles discriminent la position de la plateforme avec plus de précision que les mâles. Ainsi les deux groupes discriminent la zone t, cependant les femelles y passent plus de temps que les mâles lors du transfert différé, comme si leur rétention était plus marquée.

Lorsque le panorama est complètement accessible :

- 1) Les rats mâles ODS BSO et PBS ont les mêmes performances à l'âge adulte dans le water maze classique et dans la tâche de MTS. Le traitement BSO n'affecte pas la performance des rats ODS dans le water maze dont les performances sont préservées comme nous l'avons observé à plusieurs reprises avec les rats Wistar traités au BSO.

- 2) Les femelles ODS BSO sont plus lentes que les PBS au début de l'entraînement et discriminent moins bien la zone de la PF lors du test de transfert réalisé après 24h d'intervalle. Cependant il n'y a pas de différence lors de la discrimination spatiale lors du transfert réalisé à la fin de l'apprentissage ni dans la tâche de MTS.
- 3) Il n'y a pas de différence de sexe chez les rats contrôles ODS PBS, excepté pour la discrimination de la zone d'entraînement après un intervalle de 24h où les femelles s'avèrent être plus précises que les mâles, bien que les deux groupes discriminent la position d'entraînement. La précision des femelles pourrait être favorisée par l'utilisation préférentielle de configurations d'indices (sketch map) alors que les mâles reposeraient plutôt sur l'utilisation d'indices distants directionnels (bearing map) (Williams et Meck, 1991 ; Jacobs et Schenk, 2003).
Pas de différence dans le test d'appariement (MTS).

2.6.2. Contrôle et restriction du nombre d'indices visuels disponibles (triangle et balise)

Dans cette série d'expérience, nous avons voulu évaluer la performance de plusieurs groupes de rats (traités BSO et PBS, mâles vs femelles PBS naïfs et mâles vs femelles contrôles expérimentés) dans une condition plus difficile du water maze avec un nombre limité d'indices visuels (deux indices: un triangle placé contre le bord de la piscine et une balise suspendue en dessus de la PF). Si les rats BSO reposent sur des informations visuelles fournies de manière continue durant les trajectoires de nage, nous pouvons émettre l'hypothèse selon laquelle la restriction du panorama limitant les informations visuelles à deux repères, empêchant qu'ils soient perçus en continuité au long des trajectoires de nage, pourrait affecter leur précision, notamment de par l'effort supplémentaire imposé à la mise en relation.

2.6.2.1. Effet du traitement

Lorsque les indices à disposition sont limités (triangle et balise), les rats BSO mâles sont significativement plus lents que les PBS pour atteindre la plateforme lors de l'acquisition et discriminent avec moins de précision la zone d'entraînement. Ainsi la réduction à deux indices affecte la performance des rats BSO dont la stratégie semble efficace uniquement lorsque un panorama riche est disponible.

Le retrait de la balise dans la condition intra-rideaux semble indiquer que les rats BSO n'utilisent pas la combinaison des deux indices pour s'orienter contrairement aux rats contrôles. En effet, son retrait n'affecte que la performance des rats mâles PBS, qui passent alors moins de temps dans la zone d'entraînement, alors que les rats BSO continuent à discriminer l'emplacement de la PF, et ce même avec plus de précision qu'auparavant.

Lorsque les rideaux sont retirés, donnant soudainement accès à un environnement visuel riche et détaillé, les rats BSO sont aussi performants que les rats PBS. Ce résultat soutient l'idée selon laquelle l'environnement doit comporter suffisamment d'informations visuelles pour que la stratégie réactive sur laquelle ils reposent soit efficaces.

Il n'y a pas de différence entre les BSO et PBS femelles, toutes les femelles témoignant d'une grande difficulté à s'orienter ce que souligne une absence de discrimination de la zone d'entraînement. Cette difficulté disparaît lorsque les rideaux sont relevés. Les femelles, indépendamment du traitement, semblent avoir besoin d'un panorama suffisamment détaillé pour apprendre une position. Une condition qui soutiendrait une stratégie basée sur une représentation de type *sketch* dépendante de la présence d'informations positionnelles (configuration d'indices proximaux permettant d'identifier avec précision une position).

2.6.2.2. Effet du sexe

Lorsque les rats sont naïfs, les femelles sont plus lentes que les mâles et contrairement à eux, ne discriminent pas la zone d'entraînement. La performance des femelles atteint celle des mâles lorsque les rideaux sont relevés. Ainsi, lorsque les femelles ont accès à un panorama suffisamment riche, leurs performances sont restaurées.

Lorsque les rats ont une expérience préalable en water maze dans la même salle de test, il n'y a plus de différences de sexe. Chez les femelles, l'expérience préalable dans des conditions favorables (environnement riche), ayant permis l'élaboration d'une représentation de type *sketch*, fournit une indépendance vis-à-vis de la permanence des indices spatiaux. Les mâles privilégiant les informations directionnelles sont efficaces même s'il y a peu d'indices locaux.

Lorsqu'il n'y a plus d'indices visuels à l'intérieur de rideaux, tous les rats ne parviennent plus à discriminer la zone de la PF.

Lorsque les indices visuels sont limités à deux indices proximaux :

- 1) Les rats mâles BSO sont plus lents que les PBS pour atteindre la PF et discriminent la position d'entraînement avec peu de précision. L'appauvrissement du paysage affecte la performance des rats BSO. L'accès à un panorama riche en détails semble être une condition nécessaire pour que la stratégie des BSO soit efficace.
- 2) Toutes les femelles BSO et PBS ne discriminent pas la zone d'entraînement.
- 3) Les femelles naïves sont plus lentes que les mâles naïfs et contrairement à ces derniers, ne discriminent pas la zone d'entraînement. L'appauvrissement du paysage affecte la performance des femelles lorsqu'elles doivent apprendre une position. L'utilisation préférentielle d'indices locaux en configuration pour s'orienter nécessite d'avoir à disposition un panorama suffisamment riche.
- 4) Il n'y a pas de différences de sexe lorsque les rats ont une expérience préalable dans le water maze. Les mâles et les femelles discriminent la zone de la PF avec précision. L'appauvrissement du paysage n'affecte pas la performance des femelles lorsqu'elles ont eu une expérience dans le water maze et un accès préalable au paysage de la salle de test.

Lorsque la balise suspendue en dessus de la PF est retirée :

- 1) Les rats mâles PBS passent moins de temps dans la zone d'entraînement et la discriminent moins bien. Le retrait de la balise n'affecte pas la performance des rats mâles BSO qui discriminent le secteur d'entraînement et ne semblent ainsi pas avoir utilisé la combinaison des deux indices pour s'orienter contrairement aux PBS.

Lorsque le panorama de la salle de test est accessible après retrait des rideaux :

- 1) Il n'y a pas d'effet du traitement sur les performances. Les rats mâles BSO atteignent les mêmes performances que les rats mâles PBS. La stratégie des rats BSO est efficace dès lors qu'un environnement visuel détaillé est disponible.
- 2) Le traitement BSO n'affecte pas la performance des femelles. Les femelles PBS et BSO discriminent la zone d'entraînement.
- 3) Les femelles PBS naïves atteignent les mêmes performances que les mâles PBS naïfs dès qu'un panorama détaillé est accessible.

Lorsqu'il n'y a pas d'indices visuels à l'intérieur des rideaux :

- 1) Les femelles et mâles contrôles expérimentés ne parviennent pas à discriminer la zone de la PF.

2.6.3. Limitation de l'accès à l'environnement visuel (élévation des bords)

Afin d'évaluer l'importance de l'accessibilité à l'entier du panorama au cours des trajectoires de nage nous avons utilisé un procédé permettant d'avoir soit une vision complète et élargie de l'environnement à partir de la surface de l'eau (bord de la piscine transparent), soit une vision restreinte de l'environnement (bord de la piscine opaque). De plus, le diamètre du bassin étant faible, la surface à partir de laquelle le rat peut voir dans diverses directions est d'autant plus réduite. Ainsi, les différents quadrants offrent des points de vue très différents qu'il faut lier les uns aux autres pour une représentation complète. On s'attend à ce que l'effort supplémentaire de mise en relation ainsi imposé altère les performances des rats BSO.

2.6.3.1. Effet du traitement

Lorsque la piscine comporte un bord opaque restreignant l'accès au paysage de la salle, seuls les rats PBS mâles discriminent la zone d'entraînement des trois autres zones. Lorsque le bord de la piscine devient transparent, fournissant une vision complète et élargie de l'environnement, les rats BSO mâles discriminent désormais la zone d'entraînement. On remarque à nouveau que les rats BSO s'orientent avec efficacité lorsqu'ils ont accès à une vision complète du panorama.

L'apprentissage de place dans la piscine avec le bord opaque chez les femelles BSO et PBS montrent qu'il y a une différence entre le temps passé dans les différentes zones de la piscine, se traduisant généralement par une discrimination de la zone d'entraînement. Cependant, bien qu'il y ait un effet de zones significatif, les tests post-hoc montrent que les deux groupes de femelles ne discriminent pas la zone d'entraînement des trois autres zones (les PBS discriminent la zone t uniquement de t-1 et les BSO ne discriminent la zone t d'aucune des trois autres zones). Lorsque le bord de la piscine devient transparent, toutes les femelles discriminent avec précision la zone d'entraînement. L'accès à un environnement visuel

détaillé favorise la stratégie des femelles qui privilégient l'utilisation d'indices locaux en configuration (sketch) indépendamment du traitement.

Lorsque les rats mâles bénéficient d'une vue panoramique sur l'environnement lors de l'apprentissage de place, il n'y a pas de différence entre les BSO et les PBS (latences et discrimination). Les PBS et les BSO discriminent avec précision la zone d'entraînement. L'ajout du bord opaque, n'affecte pas les performances des rats mâles. Les deux groupes discriminent toujours la zone de la PF.

Chez les femelles, l'acquisition dans la piscine avec un bord transparent montre uniquement que les femelles BSO sont plus rapides pour atteindre la PF dès la première session. A la fin de l'entraînement, toutes les femelles discriminent la zone d'entraînement avec précision. L'ajout du bord opaque n'affecte pas la précision des femelles BSO et PBS.

2.6.3.2. Effet du sexe

La comparaison des rats mâles et femelles contrôles PBS dans la piscine avec un bord opaque, montrent que les mâles discriminent la zone d'entraînement avec plus de précision que les femelles, les femelles la discriminant uniquement de la zone t-1. Cependant cette différence n'apparaît qu'à travers les tests post-hoc. Lorsque le bord devient transparent, les femelles discriminent la zone de la PF avec autant de précision que les mâles. L'accès restreint au panorama perturbe la performance des femelles, soulignant leur dépendance vis à vis de la richesse de l'environnement.

La comparaison des mâles et femelles PBS dans la piscine avec un bord transparent, ne montre pas de différence de sexe (latences et discrimination). Tous les rats discriminent la zone d'entraînement avec précision. Lorsque le bord devient opaque on observe une augmentation des latences uniquement chez les femelles PBS, pas chez les mâles PBS. Cependant, l'ajout du bord opaque n'affecte pas la discrimination, tous les rats continuent à discriminer la zone d'entraînement avec précision.

Lorsque l'accès au panorama est réduit (bords opaques) :

- 1) Les rats mâles BSO discriminent avec très peu de précision la zone d'entraînement contrairement au PBS. La limitation de l'accès au panorama affecte la performance des rats BSO.

- 2) Les femelles BSO et PBS discriminent la zone d'entraînement avec très peu de précision (selon tests post-hoc).
- 3) Les femelles PBS discriminent la zone d'entraînement avec moins de précision que les mâles PBS (selon tests post-hoc). La limitation de l'accès au panorama affecte la performance des femelles.

Lorsque le panorama devient accessible (bord transparent) :

- 1) les rats BSO mâles discriminent désormais la zone de la PF comme les mâles PBS.
- 2) Les femelles BSO et PBS parviennent alors à discriminer précisément la zone d'entraînement.
- 3) Les femelles PBS atteignent les mêmes performances que les mâles PBS.

Lorsque le panorama est complètement accessible, depuis la surface de l'eau (bord transparent) :

- 1) Il n'y a pas de différence de traitement. Les mâles PBS et BSO discriminent avec précision la zone d'entraînement.
- 2) Les femelles BSO sont plus rapides pour atteindre la PF que les PBS lors de la première session seulement. Les deux groupes discriminent précisément la zone d'entraînement.
- 3) Les mâles et les femelles PBS ont les mêmes performances et discriminent la zone de la PF.

Lorsque le panorama devient limité (bord opaque) :

- 1) Les mâles PBS et BSO continuent à discriminer la zone d'entraînement. Des sessions supplémentaires seraient peut être nécessaires pour faire apparaître un déficit, comme dans la condition avec le masquage partiel du panorama.
- 2) Les femelles BSO et PBS continuent à discriminer la zone d'entraînement. De nouveau, des sessions supplémentaires permettraient de confirmer si la performance des femelles résiste à l'appauvrissement du paysage, comme c'est le cas dans la condition avec masquage partiel du panorama dans le water maze.
- 3) Les latences des femelles PBS augmentent, mais pas celle des mâles. Néanmoins les femelles PBS comme les mâles PBS continuent à discriminer avec précision la zone d'entraînement.

2.6.4. Masquage partiel et imprédictible du panorama familial

Lorsque les rats apprennent la tâche dans un grand bassin avec accès non limité à l'ensemble du panorama la précision qu'ils développent soutient l'hypothèse qu'ils se réfèrent à une représentation de l'environnement dans laquelle chaque emplacement du bassin (place!) est défini par ses relations à l'ensemble des repères. Si cette représentation a valeur de carte cognitive, l'ensemble des repères n'est pas nécessaire à une bonne navigation. On peut mettre cette hypothèse à l'épreuve en masquant de manière inattendue une partie du panorama sans déclencher une désorientation. Si les rats BSO ont des difficultés à assembler les informations dans une représentation globale et que la préservation de leur performance d'orientation dépend de l'accès à un environnement détaillé, on peut s'attendre à ce qu'ils ne puissent pas compenser la disparition d'une partie du panorama familial.

2.6.4.1. Effet du traitement

Lors de l'apprentissage de place dans les conditions classique du water maze, avec accès complet au panorama de la pièce, il n'y a pas de différence entre les rats mâles BSO et PBS (latence et discrimination). Tous les rats discriminent avec précision la zone d'entraînement. Ces résultats confirment que les rats BSO ont des performances préservées dans le water maze lorsqu'ils ont accès à un environnement visuel suffisamment riche.

Lorsque les rideaux sont ajoutés, couvrant $\frac{3}{4}$ du panorama préalablement disponible, le $\frac{1}{4}$ du panorama disponible étant différent à chaque session (4 sessions, 4 quarts différents), les rats mâles BSO ont un déficit transitoire à chaque session lors du premier essai. Ils nagent plus longtemps que les PBS avant d'atteindre la plateforme lors du premier essai, mais parviennent aux mêmes performances que les PBS lors du 4^{ème} essai. Ainsi, au premier essai, il semblerait que les indices restants ne permettent pas aux rats BSO de déduire l'emplacement de la plateforme. Ils ne bénéficient pas d'une indépendance vis à vis de la permanence des indices. La diminution des latences à l'intérieur d'une même session de l'essai 1 à 4, avec la même ouverture sur le panorama familial, semble indiquer que les rats BSO apprennent une nouvelle position relativement à l'ouverture. Une performance déjà observée dans la tâche du match to sample où les rats BSO parviennent à apprendre avec précision une nouvelle position (Cabungcal et al., 2007). En effet, le masquage partiel du panorama pourrait être compensé par le contraste saillant émergeant de l'ouverture délimitée par l'agencement des trois rideaux donnant accès à des indices saillant distaux. La position de l'ouverture est

différente à chaque session journalière mais reste stable au cours de la session de 4 essais. La discrimination de la position d'entraînement montre effectivement que tous les rats discriminent la zone d'entraînement à la fin de chaque session. En revanche, les rats PBS sont précis et rapides dès le premier essai suggérant que le masquage d'une partie différente du panorama à chaque session a un effet mineur sur leur performance.

2.6.4.2. Effet du sexe

Lorsque le panorama est complètement accessible, tous les rats discriminent la zone d'entraînement, cependant les femelles sont plus précises et passent plus de temps dans la zone de la PF. Cette différence concorde avec les compétences spécifiques fournies par l'utilisation d'un certain type d'information plutôt qu'un autre. Se référer à une configuration d'indices proximaux est plus adapté pour la navigation locale et permet d'identifier avec précision une position (*sketch map*), alors que naviguer en se référant préférentiellement à des indices directionnels permet d'orienter le déplacement vers la position à atteindre, même s'il n'y a pas ou peu d'indices locaux, et qu'elle se trouve à grande distance. Ce qui se fait cependant au détriment de la précision locale.

Le masquage partiel du panorama n'affecte pas les performances des rats. Tous les rats continuent à discriminer la zone d'entraînement, cependant les femelles sont toujours plus précises et passent plus de temps dans la zone de la PF. Il n'y a pas de différence au niveau des latences. Les femelles comme les mâles parviennent à s'orienter même si une partie des repères préalablement disponibles ont disparu, une compétence attribuable à l'utilisation d'une représentation spatiale.

Le retour à un panorama complètement accessible montre que les deux groupes expriment les mêmes performances (discrimination et latences).

Finalement, lors du masquage complet du panorama, seuls les rats mâles sont capables de discriminer la position de la PF. Il n'y a pas de différence au niveau des latences. Cette capacité des rats mâles serait soutenue par le pré-entraînement lorsque le panorama était encore disponible. Ceci leur permettrait de s'orienter sur la base du peu d'information directionnelle restant pouvant provenir notamment de gradients de lumière ou auditifs (bruit de l'ordinateur, de l'expérimentateur...) ainsi que de la connaissance de leur provenance lorsqu'ils sont introduit dans le bassin. Dans ces conditions, la navigation basée sur l'utilisation préférentielle de *sketch* ne permettrait pas aux femelles de discriminer la zone d'entraînement.

Lorsque le panorama est complètement accessible :

- 1) Les rats mâles BSO et PBS ont les mêmes performances (latence et discrimination spatiale de la position de la PF).
- 2) Les femelles contrôles discriminent la zone d'entraînement avec plus de précision que les mâles (précision de la navigation supposée basée sur l'utilisation de représentation de type *sketch*).

Lorsque le panorama est partiellement masqué $\frac{3}{4}$:

- 1) Le masquage partiel du panorama affecte la performance des rats BSO qui sont plus lents que les PBS lors du 1^{er} essai. Contrairement aux PBS, les BSO ne semblent pas indépendants de la permanence des indices. Ils atteignent cependant les mêmes performances que les PBS au 4^{ème} lâcher, comme s'ils apprenaient cette nouvelle position.

Ainsi, il se pourrait que les rats BSO apprennent rapidement à atteindre la PF en se basant sur sa position relativement à l'ouverture sur le panorama formée par les rideaux et non par rapport au cadre de référence spatial du panorama global, exploré auparavant lors de l'acquisition.

- 2) Les femelles contrôles discriminent la zone d'entraînement avec plus de précision que les mâles.

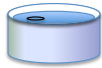
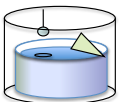
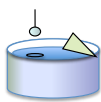

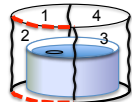
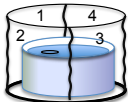
Lorsque le panorama est à nouveau complètement accessible :

- 1) Tous les rats contrôles, mâles et femelles discriminent la zone d'entraînement avec la même précision.

Lors le panorama est complètement masqué :

- 1) Contrairement aux mâles, les femelles contrôles ne parviennent pas à discriminer la zone d'entraînement.

Résumé des résultats dans le water maze

							
	Panorama complet Apprentissage de place classique et MTS	Restriction du nombre d'indices visuels	Restriction du nombre d'indices visuels	Limitation de l'accès à l'environnement visuel	Masaquage partiel et imprédictible du panorama familier	Completely curtained	
Effet du traitement Mâles	Mâles BSO	OK	Latences plus longues Discrimination peu précise Pas affectés par le retrait de la balise	OK	Discrimination peu précise uniquement dans la condition avec bord opaque Ok au retrait du bord opaque Ajout du bord n'affecte pas performance	Déficit au premier essai dans condition	?
	Mâles PBS	OK	OK acquisition dans rideaux Moins bonne discrimination au retrait de la balise	Ok	Ok toutes conditions	OK	?
Effet du traitement Femelles	Femelles BSO	Plus lentes pour atteindre la PF durant acquisition Discrimination moins précise lors du transfert à 24h d'intervalle	Latences élevées pas de discrimination dans les rideaux	OK	Discrimination peu précise uniquement dans la condition avec bord opaque Ok au retrait du bord opaque Ajout du bord augmente latence	?	?
	Femelles PBS	OK	Latences élevées et pas de discrimination	OK	Discrimination peu précise uniquement dans la condition avec bord opaque Ok au retrait du bord opaque Ajout du bord augmente latence	?	?
Effet du sexe rats PBS ou rats contrôles	Mâles PBS ou contrôles	Discrimination moins précise probe à 24h d'intervalle	Ok rats expérimentés et naïfs avec indices intra-rideaux Pas de discrimination sans indices internes (pas de rats naïfs)	?	Ok toutes conditions	OK, mais discrimination moins précise que les femelles	OK
	Femelles PBS ou contrôles	OK	Femelles expérimentées OK avec indices intra- rideaux Femelles naïves: pas de discrimination et plus lentes avec indices intra- rideaux Pas de discrimination sans indices internes (pas de rats naïfs)	?	Discrimination peu précise uniquement dans la condition avec bord opaque Ok au retrait du bord opaque Ajout du bord augmente latence	OK	Pas de discrimination

3. Performances d'orientation dans le radial maze

Dans ce dispositif, nous avons utilisé deux procédures visant à empêcher l'utilisation de stratégie compensatoire et à mettre en évidence les difficultés des rats BSO à se référer à une représentation globale de l'environnement.

- *Dissocier les stratégies utilisées par les rats BSO et PBS. Désavantages et avantage d'une orientation basée sur une stratégie réactive.*

Dans la première expérience on s'attend à ce que le masquage de l'environnement depuis la partie centrale du labyrinthe radial à 8 branches entrave l'efficacité des rats BSO reposant sur l'accès continu aux informations visuelles de l'environnement.

Dans la deuxième expérience, où deux branches radiales sont positionnées côte à côte, l'utilisation d'une stratégie réactive par les rats BSO, basée sur la mémorisation précise et détaillée des informations visuelles de l'environnement, leur permettrait d'identifier et de distinguer les deux bras parallèles. En revanche, l'utilisation d'une stratégie proactive par les rats contrôles PBS, basée sur une représentation globale des directions et des positions relatives des différents bras du labyrinthe, engendrerait une négligence marquée d'un des deux bras parallèles, comme s'il s'agissait d'un bras unique identifié à partir de sa direction singulière.

3.1. Le labyrinthe radial, matériel et méthode classique

- *Matériel*

Le labyrinthe radial (Olton and Samuelson, 1976) est une tâche d'orientation spatiale permettant d'évaluer la mémoire des positions, la mémoire de travail et l'organisation des mouvements spontanés lors de l'exploration. Le labyrinthe est placé sur une table circulaire localisée dans une pièce contenant de nombreux indices visuels distaux non contrôlés (porte, étagères, lavabo, posters...). Il est constitué de 8 tunnels transparents en plexiglas (12 x 12 x 60 cm) dont l'extrémité est fermée par une porte de plexiglas transparent (12 x 12). Un couvercle en plexiglas transparent est disposé sur la partie centrale du labyrinthe (32 cm) afin

de former un labyrinthe fermé. Une goutte de lait condensé sucré dilué est placée à l'extrémité de chaque tunnel (ou bras) sur une petite plaque en verre.

Trois sources de lumière, fixées sur le plafond circulaire, fournissent un éclairage hétérogène. Une radio est placée sous la table supportant le labyrinthe afin de masquer les sons externes. Une caméra vidéo placée en dessus du centre du labyrinthe et connectée à un enregistreur dvd permet d'enregistrer l'activité de l'animal.

■ *Procédure Générale*

Lors de l'habituation et des sessions journalières d'entraînement, les 8 bras du labyrinthe radial sont appâtés avec une goutte de lait condensé sucré dilué. Les rats sont introduits individuellement au centre du labyrinthe et peuvent le parcourir librement. Ils sont retirés du labyrinthe 60 secondes après avoir visité tous les tunnels ou après 10 minutes. Le temps pour visiter toutes les branches, la latence d'entrée dans chaque tunnel et le nombre de retours dans les bras déjà visités (erreurs de mémoire de travail) sont mesurés à chaque session. La séquence des bras visités est également relevée et les angles entre chaque bras successivement visités (8 premières visites) sont analysés et considérés comme un indicateur de l'organisation des mouvements d'exploration. Lorsque les rats sont testés dans ce labyrinthe leur quantité de nourriture journalière est contrôlée et limitée afin d'éveiller leur intérêt pour le renforcement alimentaire. Ils sont pesés quotidiennement afin d'éviter qu'ils ne perdent plus de 5-10% de leur poids.

3.2. Radial semi-transparent

Dans cette expérience, l'accès au panorama de la salle de test est discontinu (Schenk et al., 1997). La partie centrale du labyrinthe étant translucide, seule l'extrémité des 8 bras permet d'avoir une vision de l'environnement autour du labyrinthe. Dans ces conditions, une orientation optimale serait facilitée par les capacités fournies par l'utilisation d'une représentation spatiale. En effet, les places successivement visitées, donnant accès à une vue locale différente, sont visuellement "déconnectées". L'intégration et l'organisation des indices multimodaux dans une représentation globale s'avère alors nécessaire pour coder la relation abstraite qui les relie. On s'attend alors à ce que les rats BSO aient des difficultés dans cette condition où l'accès à l'environnement visuel est limité et discontinu, leur stratégie

compensatrice étant moins adaptée dans un environnement où le feedback visuel n'est pas continu.

3.2.1. Matériel et méthode

Sujets

Quarantes rats Wistar Han (10 PBS et 12 BSO mâles et 9 BSO et 9 PBS femelles) ont été testés approximativement 9 mois après l'arrêt du traitement, du jour postnatal 289 à 304. Un rat PBS et un rat BSO ont été retirés de l'expérience à cause de leur inactivité dans le labyrinthe. Tous les rats sont naïfs quant à la tâche du labyrinthe radial. Ils ont été testés dans une tâche d'apprentissage de place dans le water maze (avec bord vs sans bord) 137 jours avant cette expérience.

Dispositif

Dans le labyrinthe radial semi transparent, les rats n'ont pas accès au panorama visuel de la salle de test depuis la partie centrale du labyrinthe mais uniquement depuis l'extrémité des tunnels (figure 21.A). Le couvercle en plexiglas recouvrant la partie centrale ainsi que les 20 premiers centimètres des tunnels à partir du centre sont doublés de papier translucide. À l'intérieur des tunnels se trouvent des rideaux de franges, à la limite de la partie translucide des tunnels (à 20 cm à partir du début du tunnel en partant du centre), afin de masquer le panorama visuel en arrière plan, perceptible depuis l'intérieur du tunnel. Les rats peuvent traverser librement ces rideaux et se déplacer de la région centrale du labyrinthe à l'extrémité des tunnels et vice versa. Ainsi, dans la région centrale, il n'y a pas de vue sur l'extérieur, la vision de la salle étant accessible uniquement depuis l'extrémité des tunnels.

Procédure

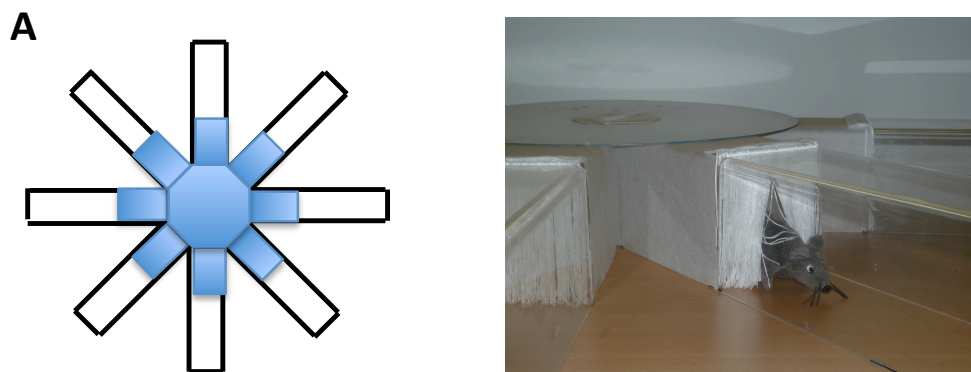
Quatre groupes de rats (11 BSO et 9 PBS mâles ; 9 BSO et 9 PBS femelles) ont été entraînés dans cette expérience. Tous les rats ont exploré librement le labyrinthe, dont tous les bras étaient appâtés, lors d'un essai de pré-entraînement. Ils ont ensuite suivi un entraînement constitué d'un essai par jour durant neuf jours, appelé phase d'acquisition (trois blocs de trois sessions, un essai par session) (figure 21.B).

Suite à la phase d'acquisition, tous les rats ont été entraînés dans le même labyrinthe dans une condition de "choix forcé avec interruption" durant six jours, avec un essai par jour (deux

blocs de trois essais). Durant la première phase du test, des portes en plexiglas transparent sont disposées à l'entrée de quatre tunnels afin d'en bloquer l'accès. Différentes configurations de tunnels bloqués ont été distribuées pseudo-aléatoirement entre les groupes et les sessions. Lorsque les quatre tunnels accessibles ont été visités, le rat est retiré du labyrinthe et placé dans un seau pendant que l'expérimentateur retire les quatre portes de plexiglas. Ainsi lorsque le rat est introduit à nouveau dans le labyrinthe, après l'interruption, tous les tunnels sont accessibles. Cependant, seuls les quatre tunnels dont l'accès était précédemment restreint sont encore appâtés et comportent un renforcement alimentaire (goutte de lait). Le rat est laissé dans le labyrinthe jusqu'à ce qu'il ait visité cinq tunnels.

Durant la phase d'acquisition, les erreurs de mémoire de travail (retour dans un tunnel déjà visité) ont été calculées sur les huit premiers choix. Le temps pour visiter huit tunnels a également été mesuré ainsi que les angles réalisés entre les visites successives comme indication de la structure des mouvements d'exploration.

Durant la phase de choix forcé avec interruption, lorsque quatre tunnels sur huit restent à visiter, les rats demeurent dans le labyrinthe jusqu'à ce qu'ils aient visité cinq tunnels. Les retours dans un tunnel déjà visité, avant l'interruption, et dans un tunnel déjà visité, après l'interruption, ont été calculés sur les 5 choix. Cependant les retours dans un tunnel visité avant l'interruption sont la source principale d'erreurs de mémoire de travail (MT).



B Mâles: 10 PBS et 12 BSO; Femelles: 9 PBS et 9 BSO

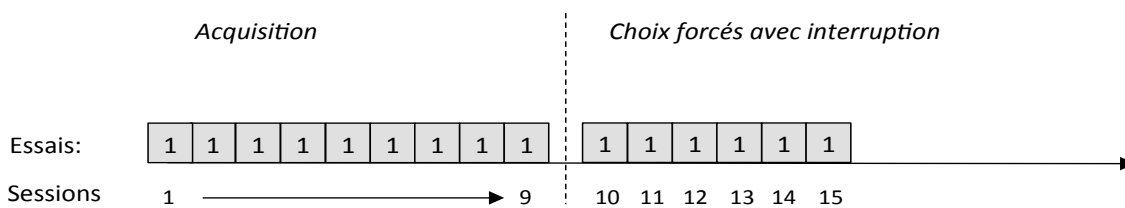


Figure 21: Labyrinthe radial semi-transparent et illustration du protocole expérimental

3.2.2. Résultats

A. Phase d'apprentissage

A.1. Effet du traitement

Tous les rats montrent une réduction du nombre d'erreurs de MT au fil de l'acquisition. (blocs 1-3, figure 22.A, B, C). Une ANOVA à trois facteurs (blocs comme mesures répétées x traitement x sexe) réalisée sur les erreurs de mémoire de travail du bloc 1 à 3 ne montre pas d'effet de traitement ni de sexe, mais un effet hautement significatif de blocs ainsi qu'une interaction entre les blocs et le sexe ($F(2,68) = 5.608, p = 0.005$).

A.1.1. Mâles

Une ANOVA à deux facteurs réalisée sur les erreurs de MT du bloc 1 à 3 (blocs comme mesure répétées x traitement) montre un effet significatif de traitement ($F(1,18) = 6.906, p = 0.017$), de bloc ($F(2,36) = 13.275, p < 0.0001$) sans interaction. Les rats BSO font significativement plus d'erreurs de MT que les PBS, comme le montre la figure 22.A. Cette différence est significative pour le premier bloc uniquement (t-test, $p = 0.014$). Ensuite, les rats BSO atteignent les mêmes performances que les rats PBS.

Les angles réalisés entre les visites successives des tunnels (8 premiers choix) ont été analysés pour rendre compte de la structure des mouvements d'exploration lors du premier et du troisième bloc. Le premier et le dernier bloc de l'acquisition ont été sélectionnés pour comparer l'évolution de l'exploration spontanée, les rats ayant tendance à réaliser des angles de plus en plus petits au fil de l'entraînement. Une ANOVA à deux facteurs réalisée sur la distribution des angles (angles comme mesures répétées x traitement) lors du premier bloc ne révèle pas de différence dans la distribution des angles ($F(3,54) = 11.547, p < 0.0001$), pas d'effet de traitement mais une interaction entre la distribution des angles et le traitement ($F(3,54) = 3.719, p = 0.016$). Les rats BSO font plus d'angles à 45° (visites adjacentes) (t-test, $p=0.0384$) et moins d'angles à 180° (t-test, $p = 0.001$) que les rats PBS. Au bloc 3, cependant, il n'y a plus de différences entre les groupes. Tous les rats font des angles plus petits (en majorité 45° et 90°).

Les rats BSO ont un déficit transitoire dans le labyrinthe radial semi-transparent qui se manifeste par un plus grand nombre de retours dans des branches déjà visitées. Ce déficit transitoire s'accompagne d'une structure des mouvements d'exploration

différente lors du premier bloc, les rats BSO réalisant plus d'angles serrés et moins d'angles élargis lors des visites successives.

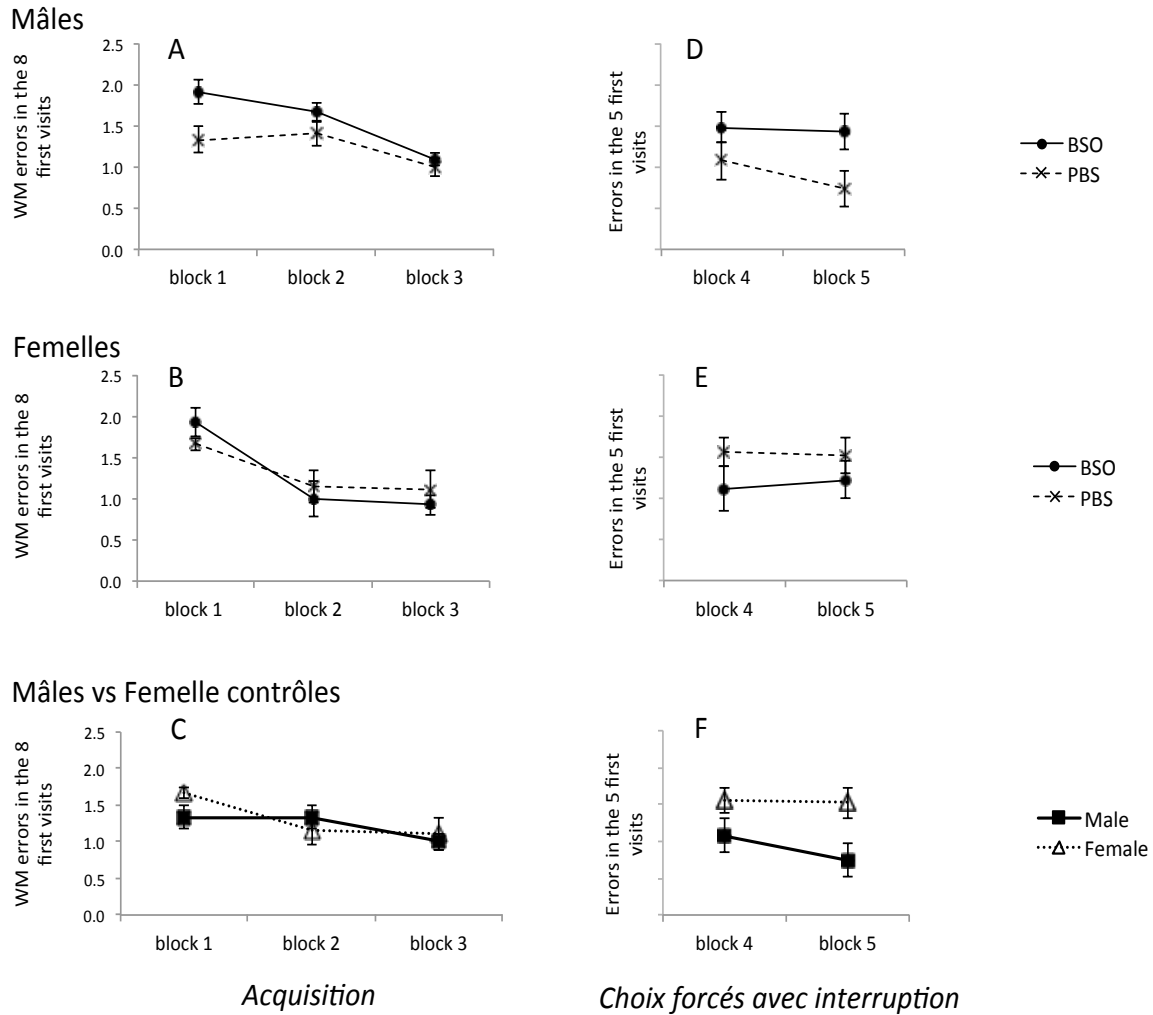


Figure 22: Moyennes (\pm SEM) des erreurs de mémoire de travail durant la phase d'apprentissage (3 blocs de 3 sessions) (partie gauche de la figure) et durant la phase de choix forcés avec interruption (2 blocs de 3 sessions) (partie droite de la figure). **A)**, **B)** et **C)**, moyennes (\pm SEM) des erreurs de mémoire de travail sur les 8 premiers bras visités durant l'acquisition, respectivement chez les mâles BSO et PBS, femelles BSO et PBS, et les mâles et femelles PBS. **D)**, **E)** et **F)**, moyennes (\pm SEM) des erreurs de mémoire de travail sur les 5 premières visites durant la phase de choix forcés avec interruption, respectivement chez les mâles BSO et PBS, femelles BSO et PBS, et les mâles et femelles PBS.

A.1.2. Femelles

L'ANOVA à deux facteurs réalisées sur les erreurs de MT du bloc 1 à 3 (blocs comme mesures répétées x traitement) montre une réduction significative du nombre d'erreurs de MT (fig 22.B) au fil de l'entraînement ($F(2,32) = 18.506, p < 0.0001$) mais ne révèle pas d'effet de traitement ni d'interaction.

La stratégie d'exploration caractérisée par la distribution des angles montre uniquement un effet d'angle traduite par une préférence générale pour les angles de 45°, 90° et 135° lors du premier bloc et pour les angles de 45° et 90° lors du dernier bloc. Deux ANOVA à deux facteurs séparées (angles comme mesures répétées x traitement) réalisées sur le bloc 1 et 2 montre une différence dans la distribution des angles (block 1, $F(3,48) = 8.755, p < 0.0001$; block 3, $F(3,48) = 14.975, p < 0.0001$) mais pas d'effet de traitement ni d'interaction.

On n'observe pas d'effet de traitement chez les femelles. Toutes font moins d'erreurs de MT au fil de l'entraînement et ont tendances à réaliser plus d'angles serrés dès le premier bloc.

A.2. Effet du sexe

Le nombre d'erreurs de MT diminue au cours des blocs d'acquisition (1-3) chez les mâles PBS comme chez les femelles PBS (Figure 22.C). Ceci est confirmé par l'ANOVA à deux facteurs (blocs comme mesures répétées x sexe) ($F(2,32) = 4.734, p = 0.015$). Il n'y a pas d'effet de sexe ni d'interaction.

La distribution des angles lors du bloc 1 et 3 n'a pas révélé de différence de sexe quant aux mouvements d'exploration. Seul un effet d'angle a été mis en valeur dans les deux blocs (bloc 1, $F(3,48) = 6.641, p = 0.0008$; bloc 3, $F(3,48) = 11.712, p < 0.0001$). Aucune interaction n'a été observée. Bien qu'aucune différence significative n'ai été mise en évidence par l'ANOVA, les femelles PBS ont une tendance similaire à celle des rats mâles BSO lors du premier bloc et réalisent plus de petit angles de 45° et moins d'angles de 180°.

Il n'y a pas de différence de performance entre les mâles et les femelles. Seule une tendance des femelles à réaliser plus d'angles serrés et donc moins d'angles élargis lors du premier bloc.

B. Choix forcés avec interruption

Suite aux trois blocs d'entraînement de la phase d'acquisition (bloc 1-3), les rats ont été entraînés durant six sessions supplémentaires (deux blocs de trois essais) dans la condition de choix forcés (figures 22.D, E, F). Après avoir visité les quatre tunnels accessibles lors de la première insertion, les rats sont réintroduits dans le labyrinthe dont les 8 tunnels sont accessibles. La tâche se termine lorsque le rat a visité cinq tunnels. Une erreur de MT a été calculée à chaque fois que les rats entraient dans un bras déjà visité.

L'ANOVA à trois facteurs sur les erreurs de MT des blocs 4 à 5 (traitement x sexe x blocs comme mesures répétées) ne montre pas d'effet de traitement et de sexe, mais une interaction entre le sexe et le traitement ($F(1,33) = 5.442, p = 0.025$).

B.1. Effet du traitement

B.1.1. Mâles

Les rats BSO font plus d'erreurs de MT que les rats PBS pour compléter le labyrinthe (figure 22.D). Une ANOVA à deux facteurs (traitement x blocs) réalisée sur les erreurs de MT des blocs 4 à 5 révèle un effet significatif de traitement ($F(1,18) = 4.791, p = 0.042$), les rats BSO étant significativement moins précis que les rats PBS. Il n'y a pas d'effet de bloc ni d'interaction.

Compléter le labyrinthe suite à une phase de choix forcés souligne la difficulté des rats BSO qui font plus d'erreurs de MT que les PBS.

B.1.2. Femelles

Il n'y a pas d'effet de traitement chez les femelles après l'interruption (blocs 4-5) (figure 22.E). L'ANOVA à deux facteurs (traitement x blocs comme mesures répétées) réalisée sur les erreurs de MT ne montre effectivement ni de traitement ni d'effet de bloc ni interaction.

On ne remarque pas d'effet de traitement chez les femelles.

B.2. Effet du sexe

Les femelles PBS font plus d'erreurs de MT que les mâles PBS durant les cinq premières visites lorsqu'il s'agit de compléter le labyrinthe après l'interruption (figure 22.F). Un effet significatif de sexe ($F(1,16) = 6.198, p = 0.024$) a été mis en valeur par l'ANOVA à deux facteurs (sexe x blocs comme mesures répétées) réalisées sur les erreurs de MT. Un t-test

confirme la différence entre les mâles et les femelles au bloc 5 ($p=0.0228$). Aucun autre effet n'a été observé.

Les femelles ont des difficultés à compléter le labyrinthe semi-transparent après une phase de choix forcés, contrairement aux mâles.

3.2.3. Synthèse des résultats

Effet de traitement

Lors de l'acquisition dans le labyrinthe semi transparent, les rats mâles BSO font plus d'erreurs de mémoire de travail que les rats mâles PBS sur les 8 premières branches visitées. Cet effet est marqué dans le premier bloc et disparaît à la fin de l'acquisition. L'analyse des mouvements d'exploration révèle également une différence entre les deux groupes au premier bloc (3 premières sessions), les rats BSO visitant plus de bras adjacents (45°) et réalisant moins de grands angles à 180° par rapport aux rats PBS. Cet effet disparaît au dernier bloc (3 dernières sessions), tous les rats tendent à visiter des bras séparés par de petits angles (45° et 90°).

Dans la condition de choix forcés, les rats BSO font plus d'erreurs de MT que les PBS lorsqu'il s'agit de compléter les 4 branches dont l'accès était préalablement bloqué.

Chez les femelles, pas de différence entre les BSO et les PBS lors de l'acquisition. Les erreurs de MT diminuent au fil des blocs dans les deux groupes. Il n'y a également pas de différence quant aux mouvements d'exploration. Toutes les femelles réalisent plus d'angles à 45° et moins d'angles à 189° dans le premier bloc. Dans les choix forcés avec interruption, les résultats ne montrent pas de différence entre les deux groupes.

Effet de sexe

Le nombre d'erreurs de MT diminue au cours des blocs d'acquisition chez les mâles comme chez les femelles PBS. Il n'y a pas de différence entre les deux groupes de rats contrôles. L'analyse des mouvements d'exploration ne montre pas non plus de différence significative. Cependant, on remarque que les femelles ont tendance à réaliser plus d'angles serrés à 45° et moins d'angles à 180° que les mâles.

Le passage à la condition des choix forcés avec interruption met en évidence une différence entre les mâles et les femelles. Les femelles font plus d'erreurs de MT que les mâles pour compléter le labyrinthe après l'interruption.

En résumé, la performance des mâles, mais pas celle des femelles, est affectée par le traitement. Cet effet est particulièrement marqué dans la phase à choix forcés. On retrouve également une fréquence plus élevée d'enchaînements proximaux (petits angles) chez les BSO, et chez les femelles en général.

3.3. Labyrinthe radial/parallèle

Dans cette expérience, la forme radiale du labyrinthe subit une déformation, de par le rapprochement côte à côte de deux de ses branches. Nous cherchons, à l'aide de ce dispositif, à mettre en évidence l'importance des directions et de l'orientation des branches pour les animaux navigant sur la base d'une représentation globale de l'environnement. En outre on peut mettre en évidence l'avantage que peut apporter une stratégie basée sur l'utilisation du détail visuel des éléments de panorama lorsque deux branches sont orientées dans la même direction.

3.3.1. Matériel et méthode

Sujets

Les rats préalablement testés dans le labyrinthe semi-transparent (76 jours plus tôt) ont été utilisés dans cette condition (mâles: 10 PBS, 12 BSO; femelles: 8 PBS, 8 BSO). Les tests ont été réalisés à partir du jour postnatal 380 pour les mâles et 464 pour les femelles.

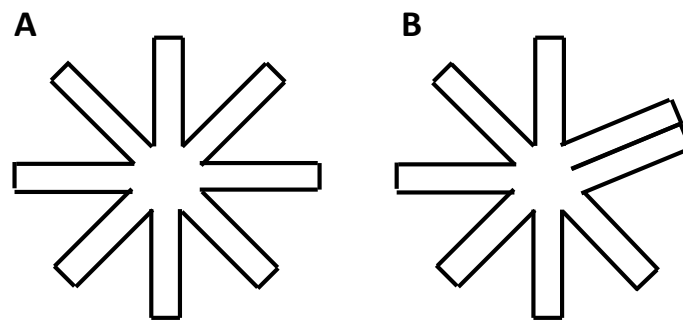
Dispositif

Dans cette expérience, le labyrinthe radial est complètement transparent. La configuration habituelle du labyrinthe est utilisée dans une première phase d'acquisition (les tunnels sont placés les uns par rapport aux autres à distance équivalente, rendant le labyrinthe parfaitement symétrique. L'angle séparant chaque tunnel est de 45°) (figure 23.A). Lors de la deuxième phase, deux tunnels adjacents sont placés parallèlement côte à côte (figure 23.B). Par conséquent, ces deux tunnels sont séparés de leur voisins par un angle de 67.5° . Les six tunnels restant sont séparés par un angle de 45° . Tous les tunnels sont appâtés et accessibles dans les deux conditions.

Procédure

Au total, neuf sessions journalières d'un essai ont été réalisées (figure 23.C). Les trois premières sessions sont effectuées dans le labyrinthe classique. Les six sessions suivantes sont réalisées dans le labyrinthe comportant deux tunnels parallèles, la condition "parallèle". Pour un rat donné, les tunnels rendus parallèles sont les mêmes au cours des six sessions, cependant différentes paires de tunnels, à des positions différentes, ont été distribués pseudo aléatoirement entre les rats. Les rats sont retirés du labyrinthe après avoir visité tous les tunnels ou lorsque 10 minutes se sont écoulées.

Les erreurs de mémoire de travail (MT) (retour dans un tunnel déjà visité avant d'avoir complété le labyrinthe), le temps pour compléter le labyrinthe et l'angle entre les tunnels visités successivement ont été mesurés (45° , 90° , 135° , 180°). Dans la condition où deux tunnels sont rapprochés de manière à se trouver côte à côte, différentes erreurs ont été analysées: les erreurs de radial (nombre d'erreurs de MT réalisées jusqu'à ce que le rat ait visité les six bras radiaux) et les erreurs de parallèle (nombre d'erreurs de MT réalisées entre le premier bras parallèle visité et jusqu'à ce que le rat ait visité le deuxième bras parallèle). La fréquence des visites adjacentes des bras parallèles (visites des bras parallèles l'un après l'autre dans une même séquence) a également été calculée.



C Mâles: 10 PBS et 12 BSO; Femelles: 8 PBS et 8 BSO

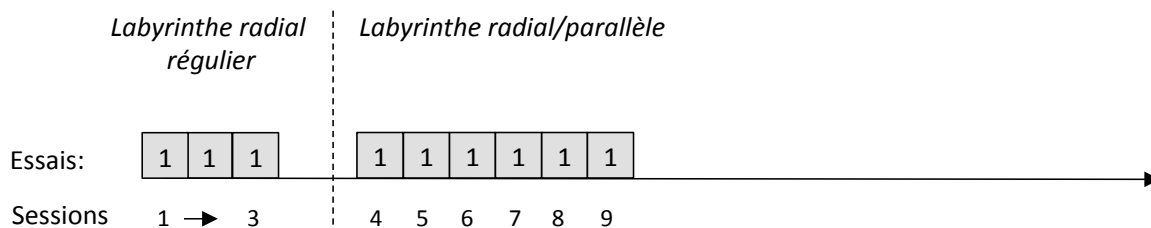


Figure 23: *Illustration du dispositif et du protocole expérimental.*

A) *labyrinthe radial régulier* B) *labyrinthe radial/parallèle* C) *protocole expérimental*

3.3.2. Résultats

A. Phase d'apprentissage

L'analyse des erreurs de MT lors des trois sessions dans le radial transparent a été réalisée afin d'évaluer les différences entre les groupes dans la condition classique.

L'ANOVA à trois facteurs (sexe x traitement x sessions comme mesures répétées) réalisée sur les erreurs de MT des sessions I à III met en évidence un effet significatif de session ($F(2,68) = 5.339, p = 0.007$). Il n'y a pas d'effet de sexe de traitement ni d'interaction.

A.1. Effet du traitement

A.1.1. Mâles

L'ANOVA à deux facteurs (sessions comme mesures répétées) ne montre pas d'effet de traitement, mais un effet significatif de session attestant de la diminution des erreurs de MT au fil des sessions ($F(2,40) = 8.278, p = 0.001$) comme indiqué dans la figure 24.A. Il n'y a pas d'interaction entre les sessions et le traitement.

Les angles entre les visites successives ont été analysés comme une indication des mouvements d'exploration. L'ANOVA à deux facteurs (angles comme mesures répétées x traitement) montre un effet significatif de distribution des angles ($F(3,60) = 11.903 p < 0.0001$), pas d'effet de traitement ($p = 0.0284$) et une interaction entre la distribution des angles et le traitement ($F(3,60) = 4.173 p = 0.009$). Les rats BSO font plus d'angles à 90° que les rats PBS (t-test, $p = 0.013$), alors que les rats PBS font plus d'angles à 135° que les rats BSO (t-test, $p = 0.011$). Il n'y a pas de différence entre les groupes dans la dernière session (session III). Seul subsiste un effet de distribution des angles évident ($F(3,60) = 20.716 p < 0.0001$) chez les deux groupes, comme indiqué par l'ANOVA à deux facteurs (sessions comme mesures répétées x traitement).

On n'observe pas de différence de traitement lors de la phase d'acquisition dans le labyrinthe transparent, condition ayant pris place après l'expérience dans le labyrinthe semi-transparent. Cependant, les rats BSO continuent à réaliser plus de petits angles et moins de grands angles que les PBS au début de l'apprentissage.

A.1.2. Femelles

Pour les deux groupes de femelles (figure 24.C), la même ANOVA à deux facteurs réalisée sur les erreurs de MT lors des 3 sessions dans le labyrinthe régulier classique montre ni effet de traitement ou de session, ni interaction.

Contrairement aux mâles, les femelles BSO ne sont pas différentes des contrôles dans leurs mouvements d'exploration lors de la première session. En effet, l'ANOVA à deux facteurs (angles comme mesure répétées x traitement) ne montre pas d'effet de traitement mais uniquement un effet de distribution des angles ($F(3,42) = 17.509$ $p < 0.0001$) indiquant que toutes les femelles réalisent de petits angles de 45°.

On n'observe pas de différence de traitement chez les femelles qui réalisent toutes un nombre constant d'erreurs de MT, ne diminuant pas au fil des sessions.

On peut se demander si les erreurs sont liées à un comportement d'exploration déclenché par la nouveauté du dispositif étant donné qu'elles réalisent plus d'erreurs que dans le labyrinthe radial semi-transparent.

A.2. Effet du sexe

L'ANOVA à deux facteurs (sessions comme mesures répétées x sexe) (figure 24.E) ne montre pas d'effet de sexe, pas d'effet de session mais une interaction significative entre les sessions et le sexe ($F(2,32) = 4.023$, $p = 0.027$). Des analyses séparées pour les mâles PBS et les femelles PBS réalisées sur les erreurs de MT des sessions I à III montrent que les erreurs diminuent chez les mâles au fil des sessions mais pas chez les femelles.

L'analyse effectuée (ANOVA à deux facteurs, angles comme mesures répétées x sexe) sur les angles séparant les tunnels successivement visités lors de la première session ne montre pas d'effet de sexe mais une différence dans la distribution des angles ($F(3,48) = 13.041$, $p < 0.0001$) et une interaction entre le sexe et la distribution des angles ($F(3,48) = 5.350$, $p = 0.002$). Les femelles PBS réalisent plus de petits angles à 45° (t-test, $p = 0.027$) et moins de grands angles à 135° (t-test, $p = 0.007$) que les mâles PBS. Cet effet disparaît à la troisième session étant donné que tous les rats tendent à réaliser des petits angles.

La performance des rats mâle s'améliore au fil de l'apprentissage contrairement à celle des femelles. On retrouve également des mouvements d'exploration différents. Les femelles font plus de petits angles et moins d'angles élargis que les mâles.

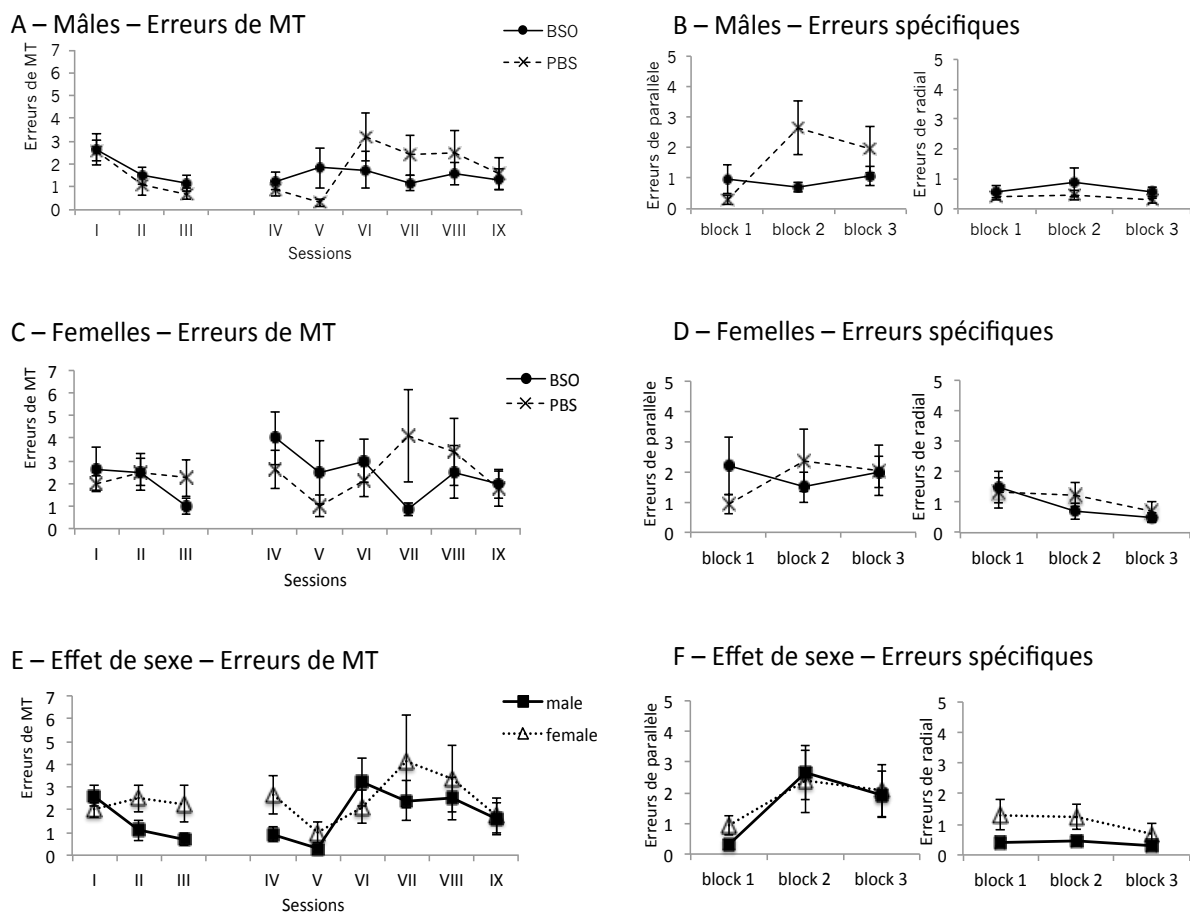


Figure 24: Erreurs de MT, et erreurs spécifiques dans le labyrinthe radial régulier et dans le radial/parallèle.

Moyennes (\pm SEM) des erreurs de mémoire de travail jusqu'à ce que le rat ait visité tous les bras du labyrinthe durant la phase d'apprentissage (sessions I à III) et durant la condition avec deux branches parallèles pour les mâles BSO et PBS (A), pour les femelles BSO et PBS (C) et pour les mâles et femelles PBS (E). Moyennes (\pm SEM) des erreurs de parallèle (nombre d'erreurs de MT réalisées jusqu'à ce que le rat ait visité les deux bras parallèles) et des erreurs de radial (nombre d'erreurs de MT réalisées jusqu'à ce que le rat ait visité les six bras radiaux) (3 blocs de deux sessions) parallèles pour les mâles BSO et PBS (B), pour les femelles BSO et PBS (D) et pour les mâles et femelles PBS (F).

B. Condition bras parallèles

Dans la condition où le radial comporte deux tunnels parallèles, les analyses statistiques ont été réalisées sur des blocs de deux sessions chacun et des erreurs spécifiques ont été calculées en dissociant les erreurs de parallèle et les erreurs de radial, comme indiqué dans la procédure, afin de témoigner de la difficulté spécifique engendrée par les deux tunnels rendus parallèles.

Une ANOVA à trois facteurs (blocs comme mesures répétées x traitement x sexe) effectuée sur les erreurs de MT ne montrent pas d'effet significatif ou d'interaction entre les facteurs.

B.1. Effet du traitement

B.1.1. Mâles

L'ANOVA à deux facteurs réalisée sur les erreurs de MT dans la condition parallèle (figure 24.A) ne montre pas d'effet de traitement ni de bloc.

L'analyse des erreurs de parallèle à l'aide d'une ANOVA à deux facteurs (traitement x blocs comme mesures répétées) ne montre pas d'effet de traitement mais un effet de bloc ($F(2,40) = 3.566$ $p = 0.037$) et une interaction entre les blocs et le traitement ($F(2,40) = 4.764$ $p = 0.013$). Les rats PBS font plus d'erreurs de parallèle que les rats BSO dans le bloc 2 (t-test, $p = 0.026$) (figure 24.B). Une ANOVA à un facteur (blocs) réalisée séparément pour chaque groupe montre qu'il y a un effet significatif de blocs chez les rats PBS ($F(2,18) = 4.648$ $p = 0.023$) mais pas chez les BSO, indiquant que les erreurs augmentent uniquement chez les PBS.

Une ANOVA à deux facteurs (traitement x blocs comme mesures répétées) réalisée sur les erreurs de radial ne montre ni effet de traitement, de blocs, ni d'interaction, comme indiqué sur la figure 24.B.

Les erreurs de parallèle et de radial ont respectivement été moyennées pour chaque rat sur les 6 sessions de la condition parallèle. L'ANOVA à deux facteurs (types d'erreur comme mesures répétées x traitement) ne montre pas d'effet de traitement mais un effet significatif de type d'erreur ($F(1,20) = 10.116$, $p = 0.004$) ainsi qu'une interaction entre le traitement et le type d'erreur ($F(1,20) = 4.496$, $p = 0.046$). Les analyses post-hoc indiquent que les rats PBS font plus d'erreurs de parallèle que d'erreurs de radial (t-test, $p = 0.031$) contrairement au BSO (t-test, $p = 0.098$).

Contrairement aux BSO les rats PBS font plus d'erreurs liées au bras parallèles. Le rapprochement des deux bras radiaux n'affecte ainsi que la performance des rats contrôles.

B.1.2. Femelles

L'analyse des erreurs de MT à l'aide d'une ANOVA à deux facteurs ne montre pas d'effet de traitement, pas d'effet de bloc ni d'interaction ($p = 0.053$) (figure 24.C). Les ANOVA à deux facteurs (traitement x blocs comme mesures répétées) réalisées séparément pour les erreurs de radial et les erreurs de parallèle (figure 24.D) ne montrent également aucun effet de traitement, blocs ni d'interaction.

Comme pour les mâles, la comparaison des moyennes des erreurs de parallèle et des erreurs de radial, respectivement, sur les six sessions, (ANOVA à deux facteurs avec le type d'erreurs comme mesures répétées) confirment l'absence d'effets de traitement et de type d'erreur.

Aucun effet de traitement n'a été observé chez les femelles, qui, de manière générale, font toutes plus d'erreurs de MT indépendamment de leur spécificité.

B.2. Effet du sexe

L'analyse des erreurs de MT (ANOVA à deux facteurs, sexe x blocs) met en évidence un effet significatif de bloc ($F(2,32) = 4.966, p = 0.013$) sans interaction (figure 24.E).

L'ANOVA à deux facteurs effectuée sur les erreurs de parallèle (figure 24.F) ne montre pas d'effet de sexe, mais un effet de bloc ($F(2,32) = 6.403, p = 0.004$) sans interaction. La même analyse réalisée sur les erreurs de radial (figure 24.F) montre un effet de sexe ($F(1,16) = 6.740, p = 0.019$) uniquement.

Finalement, l'ANOVA à deux facteurs (types d'erreur comme mesures répétées x sexe) réalisée sur la moyenne des erreurs de radial et des erreurs de parallèle (respectivement) des six sessions de la condition avec les deux tunnels parallèles ne montre pas d'effet de sexe et montre un effet de type d'erreur ($F(1,16) = 5.688, p = 0.029$) sans interaction. Bien que l'ANOVA ne mette pas en évidence de différence entre les mâles et les femelles, la comparaison de la moyenne des erreurs de radial des mâles PBS avec celle des femelles PBS montre une différence significative, les femelles faisant plus d'erreurs de radial que les mâles (t-test, $p = 0.019$).

Il n'y a pas de différence entre les mâles et les femelles PBS, en dehors du fait que les femelles réalisent plus d'erreurs de radial, comme si elles ré-exploraient tout le labyrinthe suite à la détection du changement.

Erreurs spécifiques

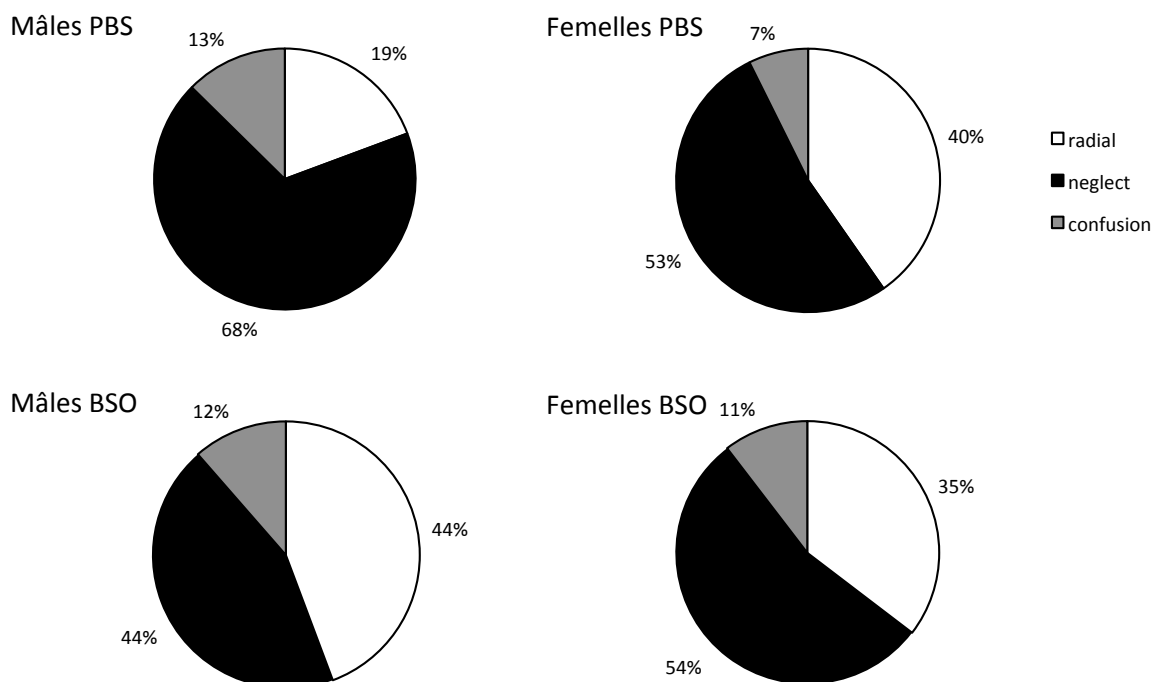


Figure 25 : Répartition des erreurs spécifiques de la condition radial/parallèle.

Répartition en % des erreurs de radial (erreurs de MT réalisées jusqu'à ce que les 6 bras radiaux aient été visités), de négligence (retour dans un bras radial déjà visité alors qu'il reste un bras parallèle à visiter) et de confusion (retour dans le premier bras parallèle visité alors que le second n'a pas encore été visité) pour les mâles PBS et les mâles BSO (partie gauche de la figure) et pour les femelles PBS et les femelles BSO (partie droite de la figure).

Cette figure montre que seuls les mâles contrôles manifestent une négligence des parallèles. Celle-ci n'est pas détectable chez les femelles, traitées ou non, ou chez les mâles BSO.

3.3.3. Synthèse des résultats

Effet de traitement

Lors de l'acquisition il n'y a pas de différence entre les rats BSO mâles les contrôles. Les erreurs diminuent au fil de l'entraînement dans les deux groupes. En revanche l'analyse des mouvements d'exploration montre que les rats BSO réalisent plus d'angles serrés (90°) lors des visites successives et moins d'angles élargis (135) que les rats PBS lors de la

première session. Cet effet disparaît à la dernière session étant donné que tous les rats tendent à visiter de plus en plus de bras séparés par des angles de 45° et 90°.

Lorsque deux branches du labyrinthe sont ramenées côte à côte, l'analyse des erreurs de mémoire de travail totale ne permet pas de mettre en évidence la difficulté spécifique engendrée par les deux tunnels parallèles chez les rats mâles contrôles bien que la figure 24.A suggère déjà une tendance à réaliser plus d'erreurs de MT dans cette condition. Cependant l'observation des erreurs spécifiques (figure 24.B), notamment des erreurs de parallèle montre que seuls les rats mâles PBS sont affectés par la mise côte à côte des deux branches se traduisant par une augmentation des erreurs de parallèle alors que les rats mâles BSO ne font pas plus d'erreurs de parallèle. Les analyses confirment cette différence, les PBS réalisant plus de fautes de parallèle que les BSO. Cette différence n'apparaît pas avec les erreurs de radial et souligne la difficulté spécifique liée aux bras parallèles chez les rats contrôles.

Chez les femelles, il n'y a pas de différence entre les groupes lors de l'acquisition. Dans les deux groupes, les erreurs de MT ne diminuent pas significativement au cours de l'entraînement. De même, l'analyse des angles ne révèle pas de différence entre BSO et PBS. Toutes les femelles réalisent plus d'angles serrés à 45°.

Dans la condition où deux bras radiaux deviennent parallèles, on ne retrouve pas de différence chez les femelles entre les deux groupes de rats PBS et BSO ni entre les erreurs spécifiques de parallèle et de radial indépendamment du traitement.

Effet de sexe

La comparaison des rats contrôles PBS mâles aux contrôles PBS femelles montre que les erreurs de MT diminuent uniquement chez les mâles lors de l'acquisition. L'analyse des mouvements d'exploration révèle que les femelles réalisent plus d'angles à 45° et moins d'angle à 135° que les mâles. L'effet disparaît à la dernière session.

La comparaison des rats contrôles PBS mâles et femelles ne met pas en évidence de différences significatives. La seule tendance émergeant des résultats concerne les erreurs spécifiques de radial. Les femelles ont tendance à faire plus d'erreurs de radial que les mâles, comme si elles recommençaient à explorer l'entier du labyrinthe.

En résumé, les rats mâles BSO montrent une plus grande habilité que les contrôles à inclure les deux bras parallèles dans leur visite du labyrinthe, ce que l'on peut attribuer

à une meilleure distinction visuelle des 2 branches. Il semblerait à l'inverse que les PBS développent une négligence d'un des deux bras parallèle, ce que l'on pourrait comprendre comme résultant d'une intégration de la régularité correspondant à l'angle le plus fréquemment observé (45 degrés).

Concernant les femelles, les erreurs (de radial et de parallèle) augmentent de manière générale. On n'observe pas de différence en fonction du traitement ou du sexe.

3.4. Synthèse générale des résultats dans le radial maze

3.4.1. Panorama discontinu dans le labyrinthe radial semi-transparent

Dans cette expérience, l'accès au panorama de la salle de test est discontinu. La partie centrale du labyrinthe étant translucide, seule l'extrémité des 8 bras permet d'avoir une vision de l'environnement autour du labyrinthe. Dans ces conditions, une orientation optimale serait facilitée par les capacités fournies par l'utilisation d'une représentation spatiale. En effet, les places successivement visitées, chacune donnant accès à une vue locale différente, étant visuellement "déconnectées", l'intégration et l'organisation des indices multimodaux dans une représentation globale est nécessaire pour coder la relation abstraite reliant ces différentes places. On s'attend alors à ce que les rats BSO aient des difficultés dans cette condition, leur stratégie compensatrice étant moins adaptée dans un environnement où le feedback visuel n'est pas continu.

3.4.1.1. Effet du traitement

Les rats mâles BSO font plus d'erreurs de mémoire de travail que les rats PBS durant l'acquisition. Ces résultats confirment l'idée selon laquelle les rats BSO ont des difficultés à intégrer et organiser des informations multimodales dans une représentation globale, capacité qui permet notamment de ne pas dépendre de la permanence des indices visuo-spatiaux. Ce déficit transitoire (1^{er} bloc) s'accompagne de mouvements d'exploration différents au 1^{er} bloc chez les BSO qui tendent à faire plus de visite adjacentes (45°) et moins de visites séparées par un grand angle par rapport au PBS (180°). La sélection de grands axes, et donc la visite de bras séparés par de grands angles, favoriserait un codage relationnel et l'élaboration d'une représentation globale du labyrinthe. Au dernier bloc, tous les rats tendent à réaliser des angles plus petits, une tendance communément observée chez les rats normaux au fil de l'apprentissage (Réf Foreman).

Dans la condition de choix forcés avec interruption, les rats mâles BSO font à nouveau plus d'erreurs de MT que les contrôles PBS, confirmant la difficulté des rats BSO à s'orienter sur la base d'une mémoire proactive, nécessaire pour s'orienter dans un environnement visuellement déconnecté.

Chez les femelles traitées (BSO et PBS), il n'y a pas de différence lors de l'acquisition et lors de la condition avec les choix forcés.

3.4.1.2. Effet du sexe

Il n'y a pas de différence entre les mâles et les femelles PBS lors de l'acquisition en terme d'erreurs de MT. Les femelles ont tendance cependant à réaliser plus d'angles serrés à 45° et moins d'angles élargis à 180° que les mâles.

Le passage à la condition de choix forcés met en évidence une faiblesse chez les femelles par rapport à la performance des mâles. Celles-ci font plus d'erreurs de MT pour compléter le labyrinthe après l'interruption. On remarque ainsi que la performance des femelles est affectée lorsque l'environnement comporte peu d'informations visuelles (accès restreint dans la partie centrale) une condition qui ne favorise pas la navigation basée sur l'utilisation de configurations d'indices locaux.

Lorsque le panorama est inaccessible depuis la partie centrale du labyrinthe :

- 1) L'accès discontinu au paysage affecte la performance des rats BSO mâles qui font plus d'erreurs que les PBS au début de l'acquisition. Leurs mouvements d'exploration diffèrent également de ceux des rats contrôles, les BSO réalisant plus de visites adjacentes et moins de visites espacées d'angle à 180°.
- 2) Il n'y a pas de différence de traitement chez les femelles.
- 3) Il n'y a pas de différence entre les mâles et les femelles PBS, juste une tendance des femelles à réaliser plus d'angles serrés et moins d'angles élargis que les mâles.

Lorsque les rats doivent visiter les 4 bras préalablement bloqués avant l'interruption pour compléter le labyrinthe semi-transparent :

- 1) Les rats mâles BSO font plus d'erreurs de MT que les rats PBS.
- 2) Il n'y a pas de différence chez les femelles.
- 3) Les femelles PBS font plus d'erreurs de MT que les mâles.

3.4.2. Importance des directions dans le labyrinthe radial/parallèle

Dans cette expérience, la forme radiale du labyrinthe subit une déformation, de par le rapprochement côte à côte de deux de ses branches. Nous cherchons, à l'aide de ce dispositif, à mettre en évidence d'une part l'importance des directions et de l'orientation des branches pour les animaux navigant sur la base d'une représentation globale de l'environnement. En outre, on peut mettre en évidence l'avantage que peut apporter une stratégie basée sur l'utilisation du détail visuel des éléments de panorama lorsque deux branches sont orientées

dans la même direction. On s'attend ainsi à ce que l'utilisation d'une stratégie réactive, se basant sur l'identification des différents bras sur la base des vues locales auxquelles ils sont associés, permettrait d'identifier et différencier avec précision les deux bras parallèles orientés dans la même direction.

3.4.2.1. Effet du traitement

Il n'y a pas de différence au niveau des erreurs de MT lors de l'acquisition dans le labyrinthe régulier entre les mâles BSO et PBS. Cependant on retrouve des mouvements d'exploration différents lors de la première session, les BSO réalisant plus d'angles serrés (90°) et moins d'angles élargis (135°) que les PBS. Cet effet disparaît à la fin de l'acquisition. Lorsque deux bras radiaux deviennent parallèles, les rats PBS font plus d'erreurs spécifiques de parallèle (nombre de ré-entrée dans un bras visité jusqu'à ce que le deuxième bras parallèle ait été visité) que les rats BSO. Les erreurs de parallèle n'augmentent pas chez les rats BSO contrairement au PBS. L'attention accrue aux détails de l'environnement des rats BSO, au détriment de l'extraction d'une forme globale du labyrinthe, leur permet de discriminer avec précision les deux bras parallèles. Les rats PBS, en extrayant une forme globale du labyrinthe, négligent un des deux bras parallèle, les deux bras étant orientés dans une direction identique. On ne trouve pas de différence entre les femelles BSO et PBS lors de l'acquisition dans le labyrinthe régulier. Lorsque deux bras radiaux deviennent parallèles, aucune différence n'est observée entre les femelles BSO et PBS.

3.4.2.2. Effet du sexe

Lors de l'acquisition dans le labyrinthe régulier, la comparaison des mâles et des femelles PBS montre que seuls les mâles font moins d'erreurs de MT au fil des sessions. Lors de la première session, les femelles réalisent plus d'angles à 45° et moins d'angles à 135° que les mâles, l'effet disparaît à la dernière session.

Le passage au labyrinthe avec deux bras parallèles ne montre pas de différence entre les mâles et les femelles PBS. La seule tendance émergeant des résultats montre que les femelles font plus d'erreurs de radial que les mâles. D'une manière générale, les femelles font plus d'erreurs de MT indépendamment de leur spécificité, comme si la détection du changement provoquerait une ré-exploration du labyrinthe.

Lorsque la forme du labyrinthe est régulière (radial):

- 1) Les rats PBS et BSO ont les mêmes performances en terme d'erreurs de MT. Les BSO réalisent cependant plus d'angles plus petits (90°) entre les différentes visites et moins de grands angles (135°) que les PBS lors de la première session.
- 2) Il n'y a pas de différence entre les femelles PBS et BSO lors de l'acquisition.
- 3) Les erreurs de MT des femelles PBS ne diminuent pas au fil des sessions d'acquisition, contrairement aux mâles.

Lorsque le labyrinthe, irrégulier, comporte deux branches parallèles pointant dans la même direction:

- 1) Les rats mâles PBS développent une négligence d'un des deux bras parallèle contrairement aux BSO, se traduisant par une augmentation du nombre d'erreurs de parallèle. Les BSO ont de meilleures performances que les PBS en parvenant à discriminer les bras parallèles.
- 2) Il n'y a pas de différence entre les femelles PBS et BSO lors de l'acquisition.
- 3) Il n'y a pas de différences significative entre les mâles et les femelles PBS, mais une tendance des femelles à faire plus d'erreurs de radial, comme si elles ré-exploraient le labyrinthe.

4. Evaluation des rats BSO dans une tâche de coopération

Ce dispositif permet d'évaluer les capacités d'ajustement comportemental des rats dans une tâche de coopération. On cherche à savoir dans quelle mesure un déficit d'intégration d'information multimodale pourrait se répercuter sur les capacités d'ajustement et de coordination de ses propres actions avec celles d'un partenaire. Nous pouvons émettre l'hypothèse que de tels ajustements dépendent de l'intégration de multiples informations sensorielles, et que cette intégration permet en retour de prédire les actions du partenaire et donc de s'y ajuster.

4.1. Les rats BSO sont-ils capables de s'ajuster dans une tâche de coopération ?

4.1.1. Matériel et méthode

Sujets

Trente-quatre rats Wistar Han mâles (19 PBS, 15 BSO) ont été testés dans cette expérience. L'expérience a été réalisée deux fois, à un an d'intervalle, avec des animaux différents. 8 PBS et 5 BSO ont été testés à 14 mois lors de la première expérience dans le cadre du mémoire de Master. 11 PBS et 10 BSO ont été testés à 8 mois lors de la réplication de l'expérience. Tous les rats sont testés pour la première fois dans ce dispositif.

L'expérience comporte trois conditions. Dans la deuxième et la troisième condition, les rats sont testés en couple, par deux. Au total, 4 couples (dont 3 couples lors de la réplication) de rats BSO et 6 couples (dont 3 couples lors de la réplication) de rats PBS ont été utilisés dans la deuxième condition. Les 4 couples de rats BSO sont composés de rats provenant de la même cage. Sur les 6 couples de rats PBS, deux couples sont composés de rats provenant de cages différentes. 7 couples de rats ne figurent pas dans les résultats pour 3 raisons principales: décès naturel (âge avancé) d'un des deux rats formant un couple ou comportement parfois agressif lorsque les couples sont formés à partir d'animaux provenant de cages différentes. Lors de la troisième condition, 3 couples de rats BSO et 3 couples de rats

PBS ont été testés. La réduction du nombre de couples découle à nouveau des raisons indiquées auparavant.

Dispositif

Ce dispositif (figure. 26) a été tiré de l'expérience élaborée par Tsoory en 2002 dans une tâche de coopération. Il s'agit d'une boîte rectangulaire, en plexiglas de 82 cm le long sur 25 cm de large, et de 35 cm de profondeur. Le fond de la boîte est composé de trois plaques. Ces plaques s'enfoncent sous le poids du rat permettant ainsi de détecter sa position lorsqu'il se déplace. La boîte comporte à l'une de ses extrémités deux trous dans la paroi à travers lesquels les rats peuvent accéder à la nourriture. Lorsque le rat se déplace à l'extrémité de la boîte sur la dernière plaque et que celle-ci s'enfonce sous son poids, un "son" est émis, et lorsqu'il revient vers l'autre extrémité, où se trouvent les trous et la nourriture, un système électrique s'active pour amener le lait à portée de l'animal. L'animal doit donc effectuer un aller-retour complet pour accéder à la nourriture.

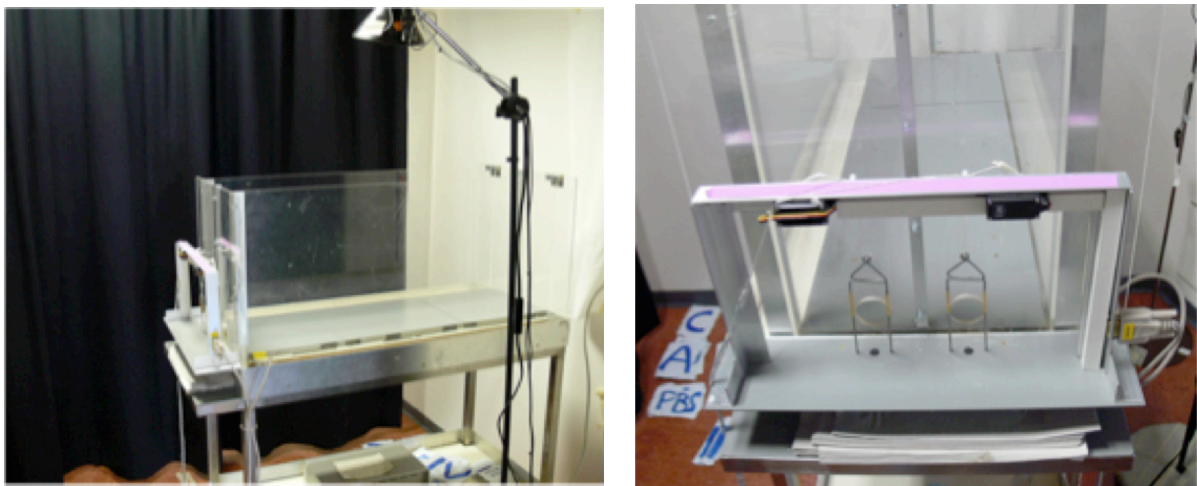


Figure 26: *Illustration du dispositif utilisé dans la tâche de coopération.*

L'image de gauche présente le dispositif. Sur l'image de droite apparaît les deux ouvertures circulaires par lesquelles les rats peuvent passer la tête pour venir boire le lait condensé amené dans des petites coupelles à hauteur de leurs museaux.

Procédure

- Habitude

Les animaux sont placés chacun à leur tour dans le dispositif pendant 5 mn avec accès constant à la nourriture (lait). De cette manière les rats explorent le dispositif et localisent l'endroit contenant la source de nourriture.

La quantité de nourriture journalière des rats testés dans ce dispositif est contrôlée et limitée afin d'éveiller leur intérêt pour le renforcement alimentaire. Ils sont pesés quotidiennement afin d'éviter qu'ils ne perdent plus de 5-10% de leur poids.

- Entraînement solo

Lors de la phase d'acquisition les rats doivent apprendre individuellement à effectuer des aller-retour complets pour obtenir le renforcement (goutte de lait condensé sucré dilué dans de l'eau). Dans cette condition, les animaux sont testés durant 10 minutes et le nombre d'aller-retour effectués est calculé pour chaque session. Les rats sont parfois guidés par l'expérimentateur afin d'associer l'aller, l'émission du son, et le retour à l'obtention du renforcement. Le critère sélectionné comme indication de l'apprentissage de la tâche est une moyenne de 10 aller-retour par minute (figure 27). Ce critère ne comporte pas les aller-retour où l'animal a été guidé par l'expérimentateur. Les animaux sont entraînés jusqu'à ce qu'ils atteignent le critère d'apprentissage

- Entraînement duo

Une fois la tâche d'entraînement apprise individuellement, des couples PBS et BSO sont formés et entraînés dans le même dispositif. Les animaux doivent dorénavant, pour accéder à la nourriture effectuer l'aller-retour en même temps et coordonner leurs mouvements et leurs déplacements. 18 sessions ont été réalisées dans cette condition. Le nombre d'aller-retour "duo" (les rats réalisent l'aller-retour ensemble), d'aller-retour "solo" (chaque rat réalise un aller-retour seul, indépendamment de son partenaire) et d'aller-retour "duo" guidés (l'expérimentateur guide les deux rats afin qu'ils réalisent un aller-retour ensemble) sont calculés pour chaque session.

- Entraînement duo avec séparation

Suite à l'entraînement en couple, une séparation transparente en plexiglas divisant le dispositif en deux dans sa longueur est ajoutée. Les rats peuvent se voir mais ne peuvent pas entrer en contact. La règle ne change pas, les rats doivent effectuer des aller-retour ensemble afin d'obtenir le renforcement. Cette condition comporte 4 sessions.

N= 19 PBS et 15 BSO mâles

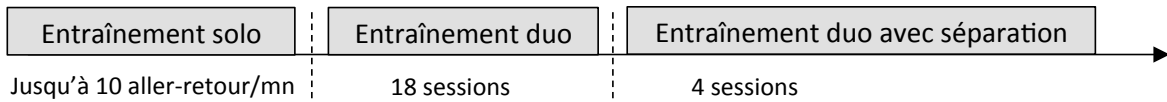


Figure 27: Illustration du protocole expérimental de la tâche de coopération.

4.1.2. Résultats

A. Entraînement solo

Le nombre de sessions réalisées pour atteindre le critère d'un aller-retour par minute (sans les aller-retour "guidés") a été calculé pour chaque rat. Le t-test comparant le nombre moyen de sessions des rats BSO et des rats PBS (figure 28) indique qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes.

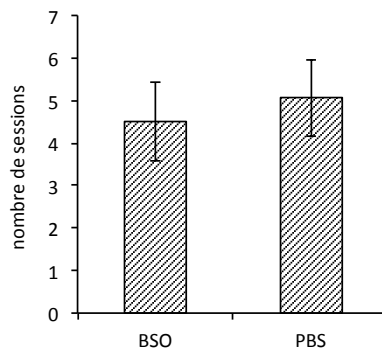


Figure 28: Moyennes (\pm SEM) des sessions réalisées pour atteindre le critère d'un aller-retour par minute

B. Entraînement duo

Pour la condition à deux (en couple), un indice d' "aller retour coordonnés " a été calculé pour chaque session (1 à 18). Le nombre d'aller-retour "duo" guidés a été soustrait au nombre d'aller-retour "duo" total, et le nombre d'aller retour "solo" a été soustrait au résultat de la première soustraction : ((aller-retour "duo" totaux – aller-retour "duo" guidés= allers retours spontanés) – aller-retour "solo"). Les rats réalisant un grand nombre d'aller-retour "solo" réalisent des aller-retour dit "duo" par coïncidence. Il s'agit alors, à l'aide de cet indice, de mettre en évidence des tentatives organisées aboutissant à des aller-retour à deux. Une ANOVA à deux facteurs (traitement x blocs comme mesures répétées) a été réalisée sur des blocs de deux sessions (moyenne de l'indice obtenu sur deux sessions) (figure 29.A). Elle ne

montre pas d'effet de traitement, mais révèle un effet de blocs ($F(8,64) = 4.304, p = 0.0003$), indiquant que les rats réalisent de plus en plus d'aller-retour "duo" et de moins en moins d'aller-retour "solo". Il n'y a pas d'interaction entre le traitement et les blocs.

Pour chaque couple, le nombre de sessions sur 18 où le couple a atteint un indice positif, indiquant que les deux partenaires ont effectué plus d'aller-retour à deux qu'individuellement, a également été calculé. Un t-test réalisé sur le nombre moyen de sessions dont l'indice est positif ne montre pas de différence significative entre les deux groupes (figure 29.B).

Finalement, afin d'observer la stabilité des tentatives organisées d'aller-retour à deux, la suite la plus longue de sessions consécutives comportant un indice positif a été calculée pour chaque couple (figure 29.C). Le t-test comparant les moyennes des deux groupes ne montre pas de différence significative entre les rats BSO et les rats PBS ($p = 0.088$).

Il faut cependant noter que le nombre de couple est faible pour chaque groupe (BSO, 4 couples, PBS 6 couples).

Au cours des 18 sessions d'entraînement, 4 couples de rats n'ont jamais obtenu d'indice positif, dont deux couples de BSO et deux couples de PBS.

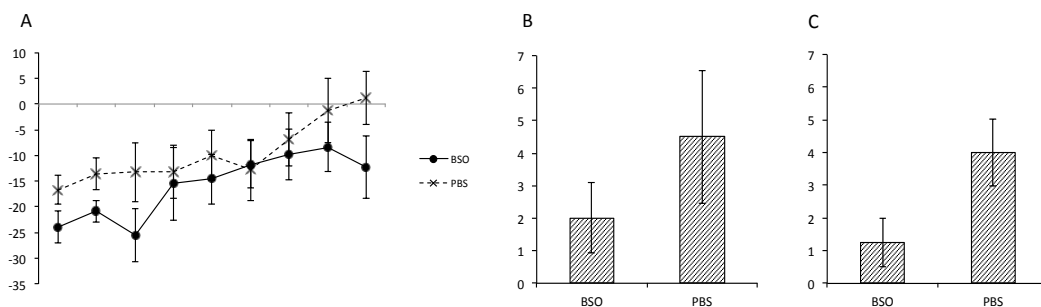


Figure 29: **A)** Moyennes (\pm SEM) de l'indice d'"aller-retour coordonnés"(blocs de deux sessions). **B)** Moyennes (\pm SEM) des sessions avec un indice positif. **C)** Moyennes (\pm SEM) du nombre des sessions consécutives avec un indice positif.

C. Effet de l'ajout de la séparation

Le nombre réduit de couples restant lors de cette troisième condition (3 couples BSO et 3 couples PBS) ne permet pas de réaliser des analyses statistiques. Cependant un graphique comportant l'indice d' "aller retour coordonnés " des 4 dernières sessions avant la séparation et des 4 premières sessions avec la séparation (figure 30), permet de voir l'effet de l'ajout de la séparation sur les performances des couples. De manière générale, on observe une

diminution des aller-retour “duo“, l’indice étant négatif, ou presque, pour tous les couples de rats.

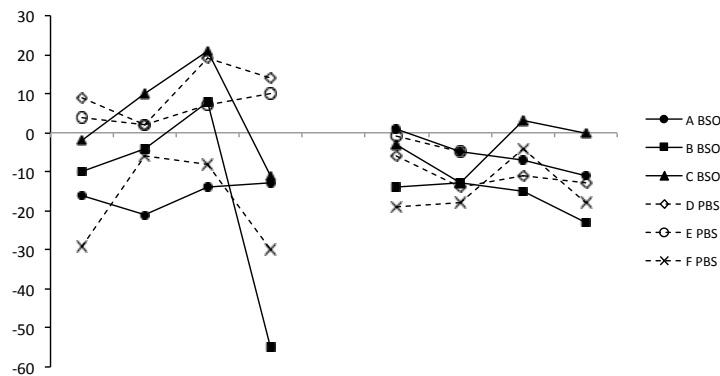


Figure 30: Effet de la séparation sur les performances de coopération.

Moyennes (\pm SEM) de l’indice d’“aller-retour coordonnés“ des quatre dernières sessions de l’entraînement duo et des quatre premières sessions avec la séparation.

4.1.3. Synthèse des résultats

Ces résultats ne montrent pas de différence significative entre les rats BSO et les rats PBS. Les deux groupes apprennent la tâche en solo avec une rapidité similaire et la réalisation de la tâche avec un partenaire ne semble pas différer de celle des rats PBS en termes de performance. Dans les deux groupes, certains couples ne parviennent pas à s’ajuster et atteindre un niveau suffisant d’aller-retour coordonnés alors que d’autres parviennent à des aller-retour à deux organisés afin d’obtenir le renforcement. Le nombre de couples utilisés étant faible pourrait participer à l’absence de différences entre les rats BSO et PBS, tant dans la phase d’apprentissage individuelle que dans la phase de coopération en couple.

La seule tendance émergeant des données concerne la capacité des couples de rats à maintenir, au cours de plusieurs sessions consécutives un nombre d’aller retour coordonnés suffisants (constance d’ajustement au fil des sessions). Les couples BSO ont moins de sessions consécutives dans lesquelles ils parviennent à maintenir un taux d’aller retour coordonnés et organisés, parallèlement à un faible taux d’aller-retour individuels. Cependant, il ne s’agit que d’une tendance à vérifier en testant un plus grand nombre d’animaux. Les couples PBS ont ainsi tendance à maintenir un niveau

d'aller retour coordonnés attestant de leur coopération plus longtemps (un plus grand nombre des sessions consécutives) que les rats BSO.

La séparation qui empêche un contact physique semble faire diminuer le nombre d'aller-retour coordonnés des couples dont la performance attestait de leur ajustement.

Malheureusement le nombre réduit de sujets ne permet pas de tirer de conclusions solides à partir des résultats obtenus. Il serait alors intéressant de reproduire une expérience similaire avec un plus grand nombre de sujets et en optimisant le fonctionnement du dispositif expérimental. Les difficultés rencontrées dans le déroulement de cette expérience permettent d'envisager des modifications dans l'élaboration d'un protocole similaire. La difficulté principale réside dans l'impulsivité des rats cherchant à réaliser le plus rapidement possible les aller-retour coordonnés. Compartimenter le dispositif permettrait peut être de réduire la vitesse de déplacement des animaux et permettrait de réduire le nombre d'aller-retour inaboutis, à une patte près! Il se pourrait que la taille des plaques composant le fond du dispositif contribue également à ces tentatives inabouties. Il suffit qu'un des deux rats ait encore une patte sur la plaque antérieure lorsque le second commence à revenir pour que le dispositif ne marque pas l'aller-retour coordonné (pas de renforcement). La taille des rats pousse ces derniers à se déplacer lorsque le second arrive, sabotant ainsi l'activation du dispositif. Agrandir la dernière plaque permettrait en outre d'optimiser les situations de coïncidence permettant aux animaux d'apprendre la tâche avec un taux plus faible d'aller-retour guidés.

5. Adaptation du labyrinthe radial à des sujets humains

Trois dispositifs, inspirés du labyrinthe radial utilisé chez le rat, ont été développés afin d'évaluer les performances spatiales de sujets humains. Ces nouveaux dispositifs ont été mis à l'épreuve dans des expériences pilotes avec des sujets de la population dite normale. Ils sont destinés à être utilisés par la suite avec des patients atteints de schizophrénie. Les résultats de ces expériences pilotes ainsi que le matériel développé ad hoc sont présentés ci-après.

Les deux premiers dispositifs offrent des informations proprioceptives. Le troisième utilise un procédé de réalité virtuelle qui fournit essentiellement des informations visuo-spatiales. Les différentes tâches reposent sur des protocoles similaires permettant d'observer différentes stratégies utilisées par les sujets pour s'orienter. Nous verrons en effet que les indices disponibles peuvent être dissociés selon diverses perturbations qui mettent en évidence les indices utilisés préférentiellement par les sujets qui exécutent la tâche. Il est ainsi possible de qualifier leurs stratégies à travers les choix opérés dans les différentes conditions de conflit.

5.1. Labyrinthe radial sur écran tactile

Ce labyrinthe à deux dimensions est présenté sur un écran tactile. Pour l'explorer, il suffit de promener son doigt sur les bras dessinés à l'écran. Deux labyrinthes seront utilisés, l'un avec des bras de couleurs, l'autre orné de patterns. Pour localiser les 4 bras renforcés, diverses informations, proprioceptives ou visuelles, sont disponibles: les informations proprioceptives des mouvements, les informations visuelles de l'environnement, les particularités locales des branches du labyrinthe (couleurs ou patterns), et la configuration des bras renforcés.

5.1.1. Matériel et méthode

Sujets

Vingt et un adultes de 19 à 35 ans (22.8 ans de moyenne d'âge \pm 0.77), dont 14 femmes et 7 hommes, ont été testés dans les différentes conditions de labyrinthe radial. Quatre hommes et six femmes ont participé à la condition du labyrinthe avec les bras colorés. Trois hommes et

huit femmes ont participé à la condition du labyrinthe dont les bras sont composés de patterns. La majorité des sujets provient de la population estudiantine de l'Université de Lausanne.

Dispositif

Le labyrinthe radial, développé à l'aide du logiciel gratuit scratch, est présenté en 2 dimensions (2D) sur un écran tactile permettant au sujet de l'explorer avec le doigt. Il est composé de 8 bras ou chemins au bout desquels se trouve un bouton rouge de type interrupteur (figure 31). Lorsque le sujet actionne un bouton en appuyant dessus avec le doigt, un son est émis et une clé dorée peut parfois apparaître. Le sujet se trouve assis face au labyrinthe affiché sur l'écran. Ce dernier est disposé de façon à ce qu'aucun des bras le composant ne se trouve face au sujet, dans l'axe de son corps (vertical dans ce cas).

Procédure

L'expérience peut être menée dans deux conditions différentes. Dans une condition, les bras du radial sont de couleurs différentes (8 couleurs) (figure 31.A), dans l'autre, différents patterns ornent le fond de chaque bras (figure 31.B). Sept essais sont effectués dans chaque condition. Entre les essais, on demande au sujet, assis sur une chaise pivotante, de se tourner, dos au labyrinthe et de se munir d'un casque avec de la musique. Lors des différents essais dans les deux conditions, seuls quatre bras conduisent à un bouton faisant apparaître une clé lorsque ce dernier est actionné. La clé n'apparaît qu'une seule fois par essai, lorsque le sujet appuie pour la première fois sur le bouton. Deux configurations ont été utilisées (1467, 2358, correspond aux numéros des bras) (figure 31.A) et contrebalancées entre les sujets composant les différents groupes. Le sujet débute chaque essai en positionnant son index au centre du labyrinthe et il lui est demandé de maintenir le doigt contre l'écran tout au long de l'essai en suivant du doigt les chemins composant le labyrinthe pour les visiter.

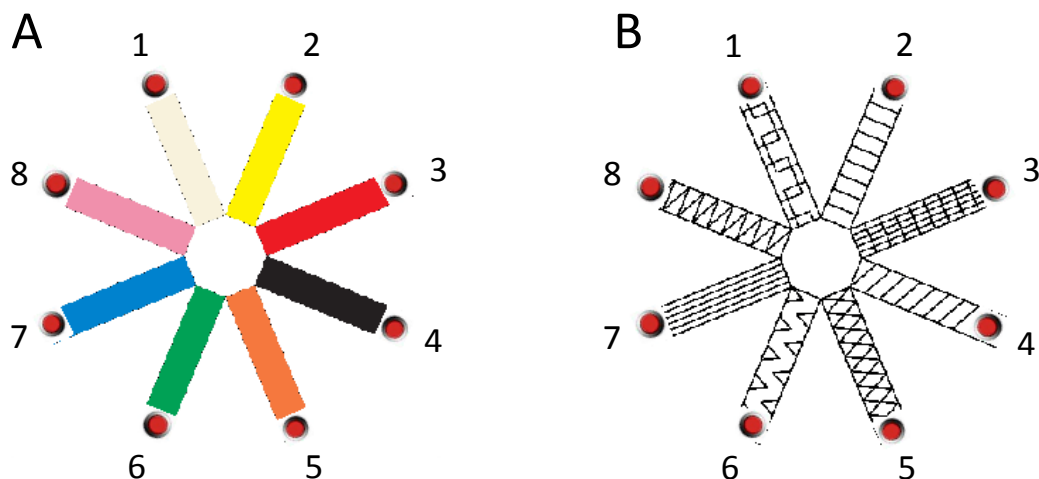


Figure 31: Illustration du labyrinthe sur écran tactile.

A) Condition avec couleurs. B) Condition radial avec patterns

Avant de commencer l'expérience, les sujets se familiarisent avec l'écran tactile lors d'un essai d'habituation dans un labyrinthe de forme différente, composé d'un chemin se séparant en deux branches au bout desquelles se trouvent un bouton rouge à actionner, identique à ceux qui seront rencontrés lors de l'expérience. Un des deux boutons fait apparaître une clé, l'autre n'émet que le son et aucune clé n'apparaît.

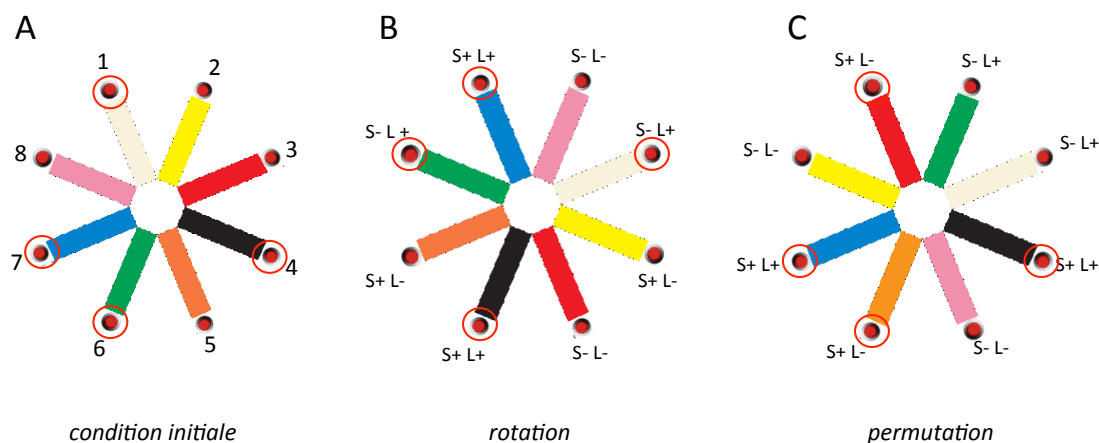
- Programme d'entraînement

L'enchaînement des essais est le même, quelle que soit la condition du labyrinthe (couleurs ou patterns). Les sujets participent à une des deux conditions seulement. L'expérience est composée de 7 essais (figure 32.D) menés à intervalles de 3 minutes au maximum:

1. *Exploration libre (1 essai):* Le sujet place son index au centre du labyrinthe et lit les consignes qui apparaissent à l'écran. Elles lui indiquent de visiter tous les chemins du labyrinthe et d'actionner tous les boutons se trouvant à l'extrémité de ces chemins. Une fois prêt à commencer, le sujet appuie sur la touche espace du clavier et commence la tâche. Lorsque le sujet considère avoir visité tout le labyrinthe et actionné tous les boutons, il peut appuyer sur la touche F du clavier. S'il reste des bras non visités, l'expérimentateur l'indique au sujet et lui demande de continuer jusqu'à ce que tous les couloirs aient été visités. Durant cet essai d'exploration du labyrinthe, le sujet peut associer les couleurs ou

les patterns des couloirs aux clés dorées (renforcements) cachées à l'extrémité de certains bras.

2. *Retrouver les clés (3 essais)*: Une fois le labyrinthe exploré, on demande au sujet de retrouver les clés et d'actionner uniquement les boutons ayant fait apparaître une clé lors de l'essai précédent. Le sujet doit alors sélectionner les chemins amenant aux boutons dont l'activation fait apparaître une clé (bras renforcés). Trois essais sont réalisés dans cette condition. Pour débiter l'essai, le sujet appuie sur la touche espace, puis sur la touche F lorsque les clés ont été trouvées. Si le sujet estime avoir trouvé toute les clés, alors que certaines clé ne sont pas apparues, nous lui indiquons qu'une ou plusieurs clés n'ont pas encore été retrouvées et lui demandons de continuer.
3. *Rotation de 90° du labyrinthe à l'insu du sujet (1 essai)*: Lors de cet essai, tout le labyrinthe subit une rotation de 90° dans le sens des aiguilles d'une montre (figure 32.B). La consigne donnée au sujet reste identique, il doit toujours retrouver les clés.
4. *Retour à la condition initiale (1 essai)*: Le labyrinthe est replacé dans sa position initiale (figure 32.A). Le sujet est informé de ce retour à la condition initiale. La consigne reste la même: retrouver les clés en actionnant uniquement les boutons associés aux clés.
5. *Permutation des couleurs des bras à l'insu du sujet (1 essai)*: Les fonds des bras (couleurs ou patterns) sont permutés (figure 32.C). La consigne reste la même.



D - Protocole expérimental

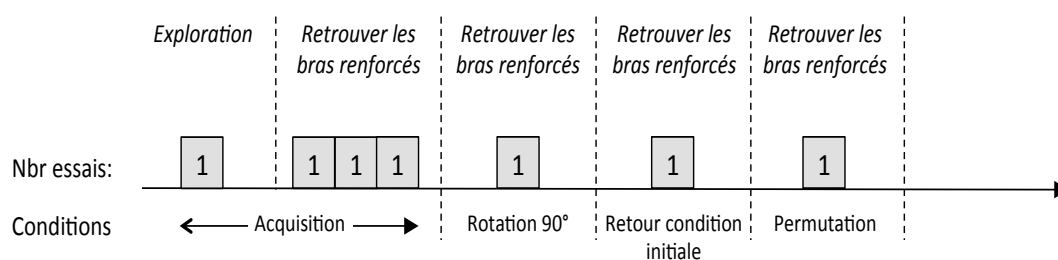


Figure 32: Illustration des différentes conditions du protocole expérimental.

A) condition de l'acquisition. Sur cette image les bras 1, 4, 6 et 7 sont renforcés (une des deux configurations utilisées, l'autre étant l'inverse : bras 2, 3, 5 et 8). **B)** Représentation du labyrinthe après une rotation de 90° induisant une dissociation entre les indices internes et les indices spatiaux (position sur l'écran). Lors de la rotation tout le labyrinthe tourne, les bras renforcés y compris. Les indices internes sont ceux qui sont congruents avec les renforcements. **C)** Représentation du labyrinthe après que les indices internes aient été permutés et représentation des catégories des bras issues de la dissociation entre les indices internes et les indices spatiaux. Lors de la permutation, les renforcements sont maintenus aux mêmes positions que lors de l'acquisition, le labyrinthe ayant été repositionné dans la position initiale après l'essai de rotation. Les indices spatiaux sont alors congruents avec les renforcements. **D)** séquence des essais (durée totale max 1 heure).

Mesures effectuées

Pour chaque essai, la séquence des couloirs visités (de 1 à 8) est relevée. Le temps total pour visiter tous les bras lors du premier essai et pour trouver les 4 clés lors des essais suivants est également enregistré. Pour l'analyse des résultats, deux types d'erreurs ont été mesurés à chaque essai. Les erreurs de référence (le sujet visite un bras dont l'extrémité ne fait pas apparaître de clé (bras non renforcé)), et les erreurs de mémoire de travail (le sujet retourne dans un bras déjà visité au cours du même essai). Dans tous les essais, excepté l'essai de

rotation, la visite d'un bras spatialement incorrect constitue une erreur de référence. En revanche, dans l'essai rotation, les entrées dans les bras localement incorrects sont considérées comme des erreurs de références car au cours de cet essai, les indices locaux restent congruents avec le renforcement, même à un emplacement nouveau.

Lors des deux perturbations (rotation et permutation), les indices internes locaux (couleurs ou patterns, représentés ci-dessous par la lettre "L") et les indices spatiaux externes (proprioceptifs et visuo-spatiaux, représentés par la lettre "S") sont dissociés. La dissociation permet de classer les bras dans quatre catégories différentes (figure 32.B et C).

Rotation

S+ L+ : bras renforcés, les indices Spatiaux (proprioceptifs et visuo-spatiaux) **et** la couleur (L) prédisent la présence d'un renforcement.

S+ L- : bras non renforcés, les indices Spatiaux prédisent la présence d'un renforcement alors que la couleur (L) prédit l'absence de renforcement.

S- L+ : bras renforcé, les indices Spatiaux prédisent l'absence de renforcement alors que la couleur (L) prédit la présence d'un renforcement.

S- L- : bras non renforcés, les indices spatiaux **et** la couleur prédisent l'absence de renforcement.

Lors de la rotation, les indices locaux (couleurs ou patterns) restent congruents avec les renforcements. Ainsi, les sujets qui se basent sur les indices locaux ont plus de chance de trouver les bras renforcés. La configuration des bras renforcés permet également, une fois les premiers bras trouvés, de déduire l'emplacement des bras restants.

Permutation

S+ L+ : bras renforcé, les indices spatiaux et la couleur prédisent la présence d'un renforcement.

S+ L- : bras renforcé, les indices spatiaux prédisent la présence d'un renforcement alors que la couleur prédit l'absence de renforcement.

S- L+ : bras non renforcé, les indices spatiaux prédisent l'absence de renforcement alors que la couleur prédit la présence d'un renforcement.

S- L- : bras non renforcé, les indices spatiaux et la couleur prédisent l'absence de renforcement.

Lors de la permutation, les indices spatiaux sont congruents avec les renforcements. Ainsi, les sujets qui se basent sur les indices spatiaux (proprioceptifs et visuels) ont plus de chance de trouver les bras renforcés. La configuration des bras renforcés permet également, une fois les premiers bras trouvés, de déduire l'emplacement des bras restants.

La catégorisation ci-dessus permet ainsi de créer deux grandes catégories qui seront utilisées lors de l'analyse des résultats. La catégorie S+ regroupant tous les bras dont les indices spatiaux prédisent la présence d'un renforcement (S+L+ et S+ L-) et la catégorie L+ regroupant tous les bras dont la couleur prédit un renforcement (S+L+ et S-L+).

Les résultats seront analysés selon ces grandes catégories qui différencient un choix sur base spatiale ou locale. Rappelons cependant que lors des essais rotation et permutation, les erreurs ne sont pas calculées par rapport au même référentiel. Lors de la rotation, les choix des bras spatialement corrects mais localement incorrects constituent des erreurs de références. Inversement, lors de la permutation, les choix des bras spatialement corrects mais localement incorrects sont considérés comme des erreurs de références. Les erreurs de références, correspondant à la visite d'un bras au bout duquel il n'y a pas de clé, sont calculées par rapport à un référentiel différent (local) uniquement lors de l'essai de rotation étant donné que le labyrinthe et l'emplacement des clés subissent une rotation.

5.1.2. Résultats

Nous allons comparer dans un premier temps les performances dans les deux conditions, afin d'observer si l'on attribue un poids différent aux couleurs ou aux patterns pour s'orienter.

Afin de comparer les conditions et d'évaluer un apprentissage durant la phase d'acquisition, l'analyse des résultats sera réalisée selon le découpage suivant.

Concernant les erreurs de références, seuls les essais 2 et 3 seront pris en compte pour comparer les conditions étant donné que tous les sujets réalisent un nombre d'erreurs plus élevé au premier essai. Cependant, afin de mettre en évidence un apprentissage à travers une diminution significative du nombre d'erreurs au fil des essais, les analyses seront alors réalisées de l'essai 1 à l'essai 3.

Les analyses des erreurs de mémoire de travail seront quant à elles réalisées dès l'essai d'exploration du labyrinthe. En effet, des retraçages peuvent être notés dès la première exploration afin de comparer l'efficacité des différents sujets.

Finalement, lors des essais de rotation et de permutation, le nombre d'erreurs de référence et de mémoire de travail seront comparés entre l'essai précédent la perturbation (rotation ou permutation) et l'essai de perturbation (rotation ou permutation) afin d'observer si cette dernière affecte la performance des sujets. La catégorisation des bras visités permettra ensuite d'observer si les sujets se fondent à la fois des indices locaux et spatiaux ou si l'utilisation d'un type d'indice prédomine. Nous observerons la répartition des 4 premiers choix mais aussi celle des 2 premiers choix. En effet, comme les sujets peuvent se rendre compte de la modification au fil de leurs visites, il se pourrait que leur stratégie puisse changer si leur premiers choix ne leurs ont pas permis de trouver des clés. Ceci pourrait alors réduire leur confiance dans l'indice préféré, d'où notre décision de considérer également la distribution des deux premiers choix.

A. Effet de condition (couleurs vs patterns)

Les résultats de tous les sujets ayant participé à cette expérience sont analysés, sexes confondus, afin de trouver d'éventuelles différences liées à la nature de ces indices.

A.1. Phase d'apprentissage

A.1.1. Erreurs de référence

Afin d'observer si le nombre d'erreurs diffère en fonction des conditions, une ANOVA à deux facteurs (condition x essais comme mesures répétées) a été réalisée sur les erreurs de référence des essais 2 à 3. Le premier essai a été écarté des analyses, étant donné que tous les sujets réalisent un nombre d'erreurs plus élevé lors du premier essai de la tâche. Ce n'est que lors des deux essais suivants que l'on peut espérer un apprentissage, potentiellement différent selon la condition.

On relève un effet d'essai ($F(2,38) = 2.020, p = 0.0165$), de condition ($F(1,19) = 4.654, p = 0.044$), sans interaction (figure 33.A). Afin de voir si le nombre d'erreurs diminue depuis le premier essai, des ANOVAs à un facteur ont alors été réalisées séparément pour chaque condition, de l'essai 1 à 3. Ceci pour évaluer la présence éventuelle d'un apprentissage. Un effet d'essai ($F(2,18) = 8.552, p = 0.002$) témoignant d'une diminution des erreurs, apparaît uniquement dans la conditions avec les *couleurs*.

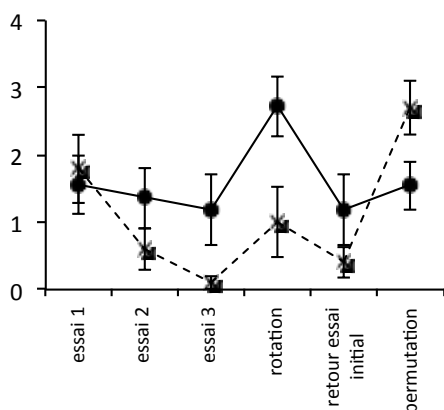
Les sujets réalisant la tâche avec les couleurs retrouvent plus facilement les bras conduisant à un renforcement et voient leurs erreurs de référence diminuer au cours de l'acquisition (essais 1 à 3). Dans la condition avec les patterns, les erreurs de référence ne diminuent pas significativement au cours de l'apprentissage. Rappelons néanmoins qu'il s'agit d'une expérience pilote et que les groupes hétérogènes ne comportent pas le même nombre d'hommes que de femmes. L'idéal, pour éviter un biais en fonction du sexe étant d'avoir des groupes dont la composition serait plus homogène.

A.1.2. Erreurs de mémoire de travail

Les retraçages apparaissant dès le première exploration du labyrinthe, l'analyse des erreurs de travail est réalisée de l'essai d'exploration à l'essai 3 à l'aide d'une ANOVA à 2 facteurs (conditions x essais comme mesures répétées) ne montre aucun effet significatif (figure 33.B).

Les sujets des deux conditions font très peu d'erreurs de MT dès leur premier essai d'exploration, même lorsqu'ils ne recherchent pas les emplacements renforcés. Il en va de même tout au long de l'acquisition

A. Erreurs de référence



B. Erreurs de mémoire de travail

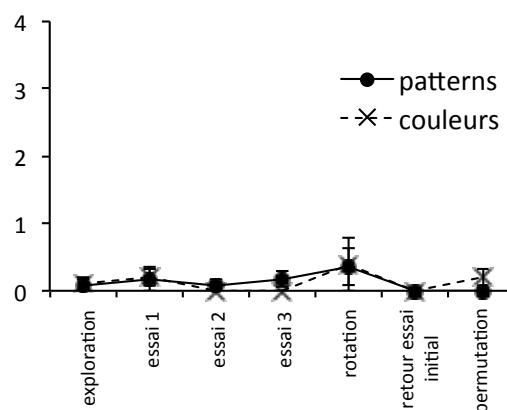


Figure 33: Moyenne (± SEM) des erreurs de référence (A) et des erreurs mémoire de travail (B) dans les deux conditions du labyrinthe sur écran tactile (condition avec couleur vs condition avec patterns).

A.2. Rotation du labyrinthe de 90°

Lors de la rotation, les clés et le labyrinthe subissent un déplacement de 90°. Au cours de cet essai, les indices internes au labyrinthe (couleurs ou patterns) sont toujours congruents avec le renforcement. Ainsi, les sujets qui se basent sur ces indices auront plus de chance de trouver les bras renforcés, alors que des réponses spatialement correctes peuvent être fausses.

A.2.1. Erreurs de référence

Lors de la rotation, une ANOVA à deux facteurs (conditions x essais comme mesures répétées) a été réalisée sur les erreurs de référence, de l'essai précédant la rotation, à l'essai de la rotation (essai 3 à essai rotation) (figure 33.A). Elle montre un effet de condition ($F(1,19) = 18.784, p = 0.0004$), d'essais ($F(1,19) = 5.332, p = 0.032$) sans interaction. Les tests post-hoc indiquent qu'il y a une différence entre l'essai 3 et l'essai de la rotation uniquement dans la condition avec les *patterns* (test de Bonferroni, $p = 0.035$) mais pas dans la condition avec les *couleurs* (essai 3 vs rotation, $p = 0.104$).

La rotation affecte la performance en provoquant une augmentation des erreurs de référence, uniquement dans la condition avec les patterns. Cette observation indique que les sujets identifient les bras renforcés plutôt sur la base de leur position spatiale et non par rapport à leur pattern.

A.2.2. Erreurs de mémoire de travail

L'analyse des erreurs de travail de l'essai 3 à l'essai rotation (figure 33.B), à l'aide d'une ANOVA à deux facteurs (conditions x essais comme mesures répétées) ne montre aucun effet.

Le nombre d'erreurs de MT reste très faible dans les deux conditions lors de la rotation.

A.2.3. Catégorisation des bras visités

Dans l'essai de rotation, les sujets qui se basent sur les indices internes du labyrinthe (couleurs ou patterns) ont plus de chances de trouver les bras renforcés par rapport à ceux qui se basent sur les indices spatiaux (visuels et proprioceptifs ainsi que le repérage de la position du couloir en fonction de sa relation à l'environnement).

Afin d'observer quel type d'indice est préférentiellement utilisé (local vs spatial) pour trouver les clés lors de la rotation, les 4 et les 2 premiers bras choisis ont été classés dans les deux

catégories suivantes: S+ (S+ L+ ; S+ L-) et L+ (S+ L+ ; S- L+), comme décrit dans la section procédure à la p.167 et 168 (figure 32.B, p.166).

L'ANOVA à deux facteurs (conditions x catégories) réalisée sur la répartition des 4 premiers choix dans les catégories S+ et L+ (figure 34.A) montre un effet de catégories ($F(1,19) = 6.630, p = 0.018$) et une interaction entre catégories et conditions ($F(1,19) = 16.724, p = 0.0006$). Les t-tests montrent que les sujets dans la condition avec les couleurs sélectionnent plus les bras correspondant à la catégorie locale L+ qu'à la catégorie spatiale S+ ($p < 0.0001$) alors que cette différence est absente chez les sujets de la condition avec les patterns.

La répartition des 2 premiers choix a également été observée (figure 34. B). Lorsque seuls les deux premiers choix sont pris en compte l'ANOVA à deux facteurs (conditions x catégories) ne montre plus d'effet de catégories, mais une interaction entre catégories et conditions ($F(1,19) = 18.810, p = 0.0004$). Les t-tests montrent que dans la condition avec les couleurs, les sujets choisissent plus de bras correspondant à la catégorie locale L+ ($p = 0.003$). En revanche les sujets dans la condition avec les patterns ont tendances à choisir plus de bras correspondant à la catégorie spatiale S+. L'effet n'est cependant pas significatif ($p = 0.053$).

La répartition des 4 premiers choix lors de la rotation indique que les sujets de la condition couleurs sélectionnent plus de bras correspondant à la catégorie locale L+ et se basent ainsi plutôt sur les informations locales pour localiser les clés. Cette différence n'apparaît pas chez les sujets disposant des patterns. Ces derniers tendent à sélectionner plus de bras correspondant à la catégorie spatiale S+ lors des deux premiers choix. Ils tendraient ainsi à privilégier les indices spatiaux.

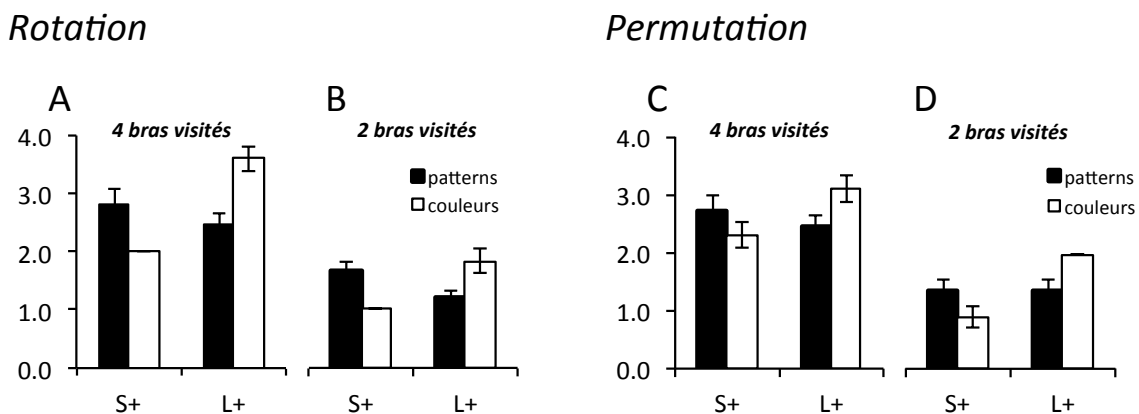


Figure 34: Moyennes (\pm SEM) des visites dans les deux catégories (S+ et L+) sur les quatre premiers bras visités durant l'essai où a eu lieu la rotation (A). Moyennes (\pm SEM) des visites dans les deux catégories (S+ et L+) sur les deux premiers bras visités durant l'essai où a eu lieu la

rotation (B). Moyennes (\pm SEM) des visites dans les deux catégories (S+ et L+) sur les quatre premiers bras visités durant l'essai où a eu lieu la permutation (C). Moyennes (\pm SEM) des visites dans les deux catégories (S+ et L+) sur les deux premiers bras visités durant l'essai où a eu lieu la permutation (D).

A.3. Permutation des couleurs/patterns

Lors de la permutation, les clés restent au même endroit dans l'espace. Les indices spatiaux sont alors toujours congruents avec le renforcement. Ainsi, les sujets qui se basent sur ces indices auront plus de chance de trouver les bras renforcés.

Les bras renforcés sont les mêmes (spatialement) que ceux qui l'étaient au cours de l'acquisition, avant la rotation, et lors de l'essai suivant la rotation et précédant la permutation (essai retour à la condition initiale).

A.3.1. Erreurs de référence

Pour évaluer l'effet de la permutation sur les erreurs de référence, une ANOVA à deux facteurs (conditions x essais comme mesures répétées) a été effectuée sur les erreurs des deux derniers essais (essai précédant la permutation et essai où la permutation a eu lieu) (figure 33.A). Elle ne montre pas d'effet de condition mais un effet d'essai ($F(1,19) = 17.373, p = 0.0005$) et une interaction entre les conditions et les essais ($F(1,19) = 9.181, p = 0.006$). Les tests post-hoc ont été réalisés pour chaque condition afin de comparer la moyenne des erreurs de l'essai précédant la permutation et la moyenne des erreurs de l'essai permutation. Une différence significative entre les deux essais a été obtenue dans la condition avec les *couleurs* (test de Bonferroni, $p < 0.0001$) mais pas dans la condition avec les *patterns*.

La permutation affecte la performance des sujets dans la condition avec les couleurs alors que dans la condition avec les patterns, le nombre d'erreurs de référence n'augmente pas. Ceci suggère que les sujets cherchent les bras renforcés selon leur couleur alors que dans la condition avec patterns ils les sélectionnent selon le cadre spatial.

A.3.2. Erreurs de mémoire de travail

L'ANOVA à deux facteurs (conditions x essais comme mesures répétées) effectuée sur les erreurs de travail des deux derniers essais ne montre aucun effet (figure 33.B).

Dans les deux conditions, les erreurs de MT n'augmentent pas lors de la permutation.

A.3.3. Catégorisation des bras visités

L'interaction entre condition et catégorie suggérée par la distribution des 4 premiers bras visités (figure 34.C) n'est pas significative. Cependant, l'ANOVA à deux facteurs (conditions x catégories) de la répartition des 2 premiers choix (figure 34.D) montre un effet significatif de catégories ($F(1,19) = 6.37, p = 0.021$) ainsi qu'une interaction avec la condition ($F(1,19) = 6.37, p = 0.021$). Les t-tests montrent que les sujets réalisant la tâche avec les *patterns* choisissent autant de bras S+ que L+ alors que les sujets faisant la tâche avec les *couleurs* choisissent significativement plus de bras L+ que S+ ($p = 0.0002$).

La répartition des 4 premiers choix ne permet pas de mettre en évidence une différence entre les deux conditions. Cependant, la répartition des 2 premiers choix montre que les sujets de la condition avec les patterns choisissent autant les bras de la catégorie S+ que L+ alors que dans la condition avec les couleurs, les sujets choisissent plus de bras de la catégorie L+, guidés par la couleur plus que par la position spatiale de la branche.

5.1.3. Synthèse des résultats

Dans ces expériences des indices locaux de nature différente peuvent être utilisés pour a) aller dans différents bras sans revenir sur ses traces b) localiser pour les retrouver, des branches particulières permettant le déclenchement d'un signal sonore et/ou visuel.

Dans la mesure où les conditions diffèrent déjà au niveau du type d'indice, nous allons tout d'abord traiter des conditions qui se réfèrent à nos différentes situations expérimentales. L'effet du sexe ne sera pas analysé dans ces expériences étant donné le faible nombre de sujets par groupe.

A. Effet de la nature des indices (couleurs vs patterns)

Il est plus facile de localiser les bras au bout desquels se trouvent les clés dans la condition avec les *couleurs*. En effet, les sujets de cette condition font moins d'erreurs de références et voient leurs erreurs diminuer au fil de l'apprentissage.

Les résultats obtenus lors de l'essai avec rotation montrent que les sujets de la condition *couleur* ne sont pas affectés, contrairement aux sujets dans la condition *pattern*. Dans cette condition, les sujets de la condition avec *patterns* identifient plutôt les bras renforcés sur la base de leur position spatiale.

La répartition des bras visités lors de la rotation confirme ces observations. Les sujets de la condition *couleur* sélectionnent plus de bras dont la couleur prédit un renforcement. Ainsi lors de la rotation, ils ne font pas significativement plus d'erreurs, car les couleurs restent associées aux clés. Inversement, dans la condition *pattern*, les sujets tendent à se baser sur les indices spatiaux. L'augmentation du nombre d'erreurs au cours de cet essai soutient cette interprétation.

La permutation affecte la performance des sujets dans la condition *couleur* alors que dans la condition *pattern*, le nombre d'erreurs de référence n'augmente pas. Ainsi les premiers utilisent l'information donnée par la couleur alors que les sujets de la condition *pattern* tendent à se fier aux indices spatiaux. La catégorisation des bras visités (2 premières visites) montre également que seuls les sujets de la condition *couleur* sélectionnent plus de bras dont l'indice local prédit un renforcement alors que dans la condition avec les patterns les sujet utilisent autant les patterns que les indices spatiaux. Ces observations vont dans les sens des constats précédents.

C'est la répartition des 2 premiers bras visités qui révèle au mieux la nature des indices utilisés car on ne peut pas exclure que les sujets soient progressivement perturbés par la discordance entre position spatiale et couleur, ce qui réduirait leur confiance dans l'indice préféré.

Remarque : L'effet de sexe n'a pas été analysé dans les conditions du radial sur écran tactile (couleurs vs patterns) car les groupes des deux conditions ne comportent pas assez de sujets.

5.2. Labyrinthe radial exploré avec le doigt

Ce labyrinthe radial est constitué de couloirs qu'il faut visiter avec le doigt pour aller activer les boîtiers disposés à leur extrémité. Trois conditions ont été distinguées selon les informations à disposition. La première expérience offre des informations sensorielles de plusieurs modalités (visuelles, proprioceptives et tactiles). Dans la deuxième, seules les informations proprioceptives et tactiles sont disponibles puisque les sujets ont les yeux fermés. Dans la dernière, il ne reste plus que les informations proprioceptives. Comme dans le labyrinthe sur écran, des perturbations (rotation ou permutation) permettent de dissocier les informations à disposition, afin de révéler les indices utilisés.

5.2.1. Matériel et méthode

Sujets

Cinquante-six adultes de 19 à 32 ans (22.18 ans de moyenne d'âge \pm 0.78), dont trente-trois femmes et vingt-trois hommes, ont été testés dans les différentes conditions. La majorité des sujets provient de la population estudiantine de l'Université de Lausanne. La répartition des sujets dans les différentes conditions est représentée par le tableau ci-dessous.

Dispositif

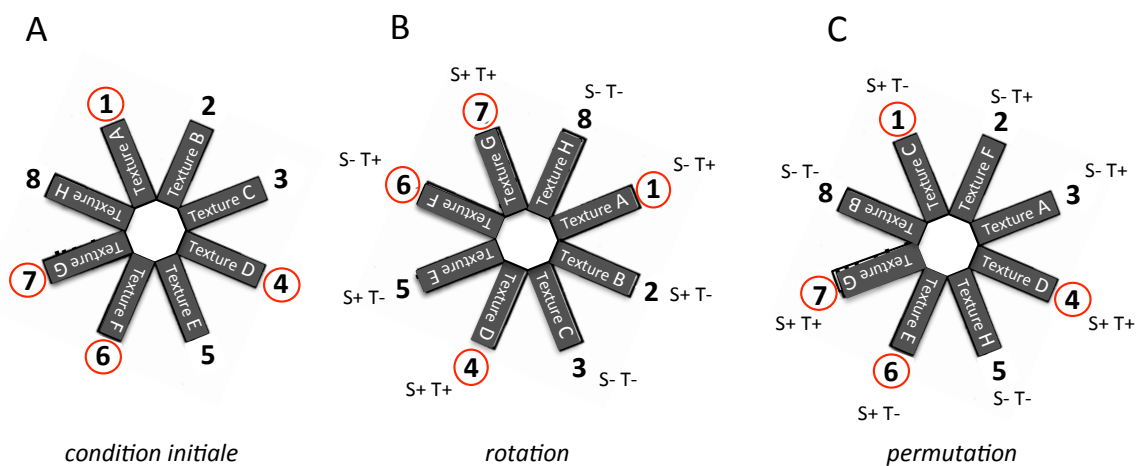
Le labyrinthe, fixé sur une plaque octogonale en plexiglas transparent, est composé de 8 couloirs en plastique blanc (20 cm de longueur x 5.5 cm de largeur x 4.0 cm de hauteur des parois) disposés radialement autour d'un centre octogonal en carton. Au bout de chaque bras se trouve une boîte en bois mesurant 5x5x5 cm (figure 35). Les boîtes contiennent un mécanisme permettant de faire tomber une bille sur un fond métallique afin de produire un son aigu lorsque le levier est activé. Sur le fond de chacun des couloirs, peuvent être disposés des tapis de texture différente (velours, carton avec relief, caoutchouc...). Tous les tapis sont de couleur noire afin d'éviter au maximum une discrimination visuelle de ces derniers. Néanmoins, ils peuvent être distingués les uns des autres par leur brillance. Lors de la tâche le sujet se trouve assis face au labyrinthe disposé sur la table. Ce dernier est disposé de façon à ce qu'aucun couloir ne se trouve face au sujet, dans l'axe de son corps (figure 35).



Figure 35: illustration du labyrinthe au doigt

Procédure

La main du sujet est guidée, placée au centre du labyrinthe lors de chaque essai. Le sujet peut déplacer son doigt dans les différents couloirs afin d'aller actionner les leviers des boîtes se trouvant à leur extrémité. Le sujet doit maintenir le doigt en contact avec le fond des couloirs au cours de tous ces déplacements. Lors de chaque essai, seules quatre des huit boîtes disposées au bout de chaque couloir contiennent une bille qui bascule en émettant un son lorsque le sujet actionne le levier. Seule la première activation du levier, pour un essai donné, permet de faire tomber la bille. Si le levier est activé à nouveau durant cet essai aucun son ne retentira. Deux configurations différentes ont été utilisées (figure 36.A) et contrebalancées entre les sujets de chaque groupe (1467 et 2358).



	Femmes	Hommes
Yeux ouverts avec textures	11	12
Yeux fermés avec textures	17	6
Yeux fermés sans textures	5	5

D - Protocole expérimental

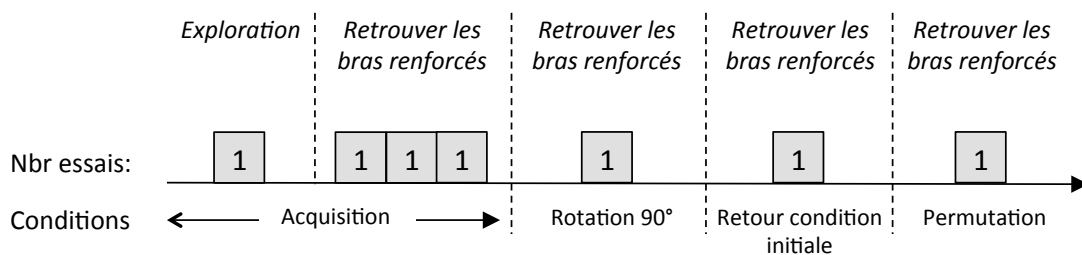


Figure 36: Illustration des différentes conditions du protocole expérimental.

A) Condition de l'acquisition. Sur cette image les bras 1, 4, 6 et 7 sont renforcés (une des deux configurations utilisées, l'autre étant l'inverse : bras 2, 3, 5 et 8). B) Représentation du labyrinthe ayant subi une rotation de 90° et des catégories des bras issues de la dissociation entre les indices internes et les indices spatiaux. Lors de la rotation tous le labyrinthe tourne, les bras renforcés y compris. Les indices internes sont ceux qui sont congruents avec les renforcements. C) Représentation du labyrinthe lorsque les indices internes ont été permutés et représentation des catégories des bras issues de la dissociation entre les indices internes et les indices spatiaux. Lors de la permutation les renforcements sont maintenus aux mêmes positions, qui sont les mêmes que lors de l'acquisition, le labyrinthe ayant été repositionné dans la position initiale après l'essai de rotation. Les indices spatiaux sont alors congruents avec les renforcements. D) Illustration du protocole expérimental.

Avant l'expérience, on présente au sujet, une boîte prototype afin qu'il se familiarise avec son fonctionnement. L'expérience peut être exécutée dans trois conditions différentes. Pour les deux conditions où les textures sont utilisées, une plaquette comportant un échantillon de chaque texture est également présenté au sujet. On décrit brièvement et approximativement le labyrinthe (plusieurs chemins partant d'une partie centrale) aux sujets réalisant la tâche avec les yeux fermés avant de commencer l'expérience. Chaque condition comporte plusieurs essais. Avant chaque essai, on demande au sujet, assis sur une chaise pivotante, de se retourner et mettre un casque avec de la musique, afin d'éviter de donner des indications auditives lorsque les billes sont replacées dans les boîtes.

Chaque sujet participe à une seule des trois expériences suivantes. La séquence des essais d'entraînement en conditions stables ou permutées est la même que pour l'expérience précédente. Les dissociations entre référentiels sont fondées sur le même principe, si bien que la même répartition entre sous catégories de branches est reprise. Néanmoins, la description de ces détails est précisée ci-après.

- Yeux ouverts avec textures

Dans cette condition, les sujets ont à disposition des informations visuospatiales (pour une représentation égo et/ou allocentrée), tactiles (indices internes à l'intérieur des couloirs) et proprioceptives (pour une représentation égo et/ou allocentrée). Elle comporte 7 essais:

1. Exploration libre (1 essai): La main du sujet est placée au centre du labyrinthe, et il lui est demandé d'explorer tous les couloirs et d'activer les leviers de toutes les boîtes à l'extrémité des couloirs. Lorsque le sujet considère avoir visité tous les chemins, cet essai d'exploration est terminé. S'il reste des couloirs non visités, l'expérimentateur l'indique au sujet et lui demande de continuer jusqu'à ce que tous les couloirs aient été visités. Lors de

cette exploration, les sujets découvrent les différentes textures placées dans les huit bras du labyrinthe et les quatre boîtes émettant un son (figure 36.A et D).

2. *Retrouver les boîtes qui émettent un son (3 essais)*: Une fois le labyrinthe exploré, on demande au sujet d'emprunter les chemins amenant uniquement aux boîtes ayant précédemment émis un son (appelés bras renforcé) et d'actionner les leviers de ces boîtes. Trois essais sont réalisés dans cette condition (figure 36.A et D). Si le sujet considère avoir trouvé toutes les boîtes ayant émis un son alors qu'une ou plusieurs boîtes n'ont pas encore été retrouvées, on indique que toutes les boîtes n'ont pas été découvertes et demande au sujet de continuer à chercher.
3. *Rotation de 90° du labyrinthe (1 essai) à l'insu du sujet*: Lors de cet essai, tout le labyrinthe subit une rotation de 90° dans le sens des aiguilles d'une montre (figure 36.B et D). La consigne reste la même, le sujet doit toujours retrouver les boîtes émettant un son.
4. *Retour à la condition initiale (1 essai)*: Lors de cet essai, le labyrinthe est replacé dans sa position initiale. Le sujet est informé de ce retour à la condition initiale (figure 36.A et D). La consigne reste la même: retrouver et actionner uniquement les boîtes émettant un son.
5. *Permutation des textures à l'intérieur des couloirs à l'insu du sujet (1 essai)*: Les textures à l'intérieur des couloirs sont permutées (figure 36.C et D). La consigne reste la même.

- Yeux fermés avec textures

Les sujets réalisent la même série d'essais, mais en ayant les yeux fermés. Les sujets portent un masque tout au long de l'expérience et ont ainsi à disposition, pour s'orienter, des informations proprioceptives et tactiles (indices internes à l'intérieur des couloirs). Le protocole est identique à celui de la condition précédente et comporte 7 essais.

- Yeux fermés sans textures

Dans cette condition, les sujets ne disposent que des informations proprioceptives. Ils effectuent la tâche avec les yeux fermés et les couloirs ne comportent pas de textures. Cette condition ne comportant pas de textures, seuls les 5 premiers essais ont été réalisés puisqu'il n'y a pas de repères locaux à dissocier du référentiel spatial.

Mesures effectuées:

Pour chaque essai, on relève la séquence des couloirs visités et on enregistre le temps total pour visiter tous les bras lors du premier essai puis pour trouver les 4 boîtes émettant un son

lors des essais suivants. Pour l'analyse des résultats, deux types d'erreurs ont été mesurés. Les erreurs de référence, lorsque le sujet visite un couloir dont la boîte se trouvant à son extrémité ne contient pas de bille (bras non renforcé), et les erreurs de mémoire de travail (MT), lorsque le sujet retourne dans un couloir déjà visité préalablement au cours du même essai (bille déjà descendue).

Lors des deux perturbations (rotation et permutation), les indices internes locaux (textures) et les indices spatiaux externes (visuospatiaux et proprioceptifs) sont dissociés. Comme pour les labyrinthes sur écran, la dissociation permet de classer les couloirs dans quatre catégories (figure 36.B et 36.C). Ces catégorisations sont réalisées pour les deux premières conditions avec textures. Cette répartition se fait sur les quatre premiers couloirs visités. Outre la répartition de ces 4 premiers choix (tunnels visités), nous avons effectué l'analyse des deux premiers choix, partant de l'idée que les tout premiers choix ne sont pas encore perturbés par la détection des discordances et qu'ils révèlent des décisions non encore perturbées.

Rotation:

S+ T+ : bras renforcé, les indices spatiaux (proprioceptif et visuospatial dans un référentiel pouvant être égo et allocentré) et la texture prédisent la présence d'un renforcement.

S+ T- : bras non renforcé, les indices spatiaux prédisent la présence d'un renforcement alors que la texture prédit l'absence de renforcement.

S- T+ : bras renforcé, les indices spatiaux prédisent l'absence de renforcement alors que la texture prédit la présence d'un renforcement.

S- T- : bras non renforcé, les indices spatiaux et la texture prédisent l'absence de renforcement.

Lors de la rotation, les indices internes (textures identifiées visuellement et/ou tactilement) sont congruents avec les renforcements. Ainsi, les sujets qui se basent sur les indices internes ont plus de chance de trouver les bras renforcés. La configuration des bras renforcés permet également, une fois les premiers bras trouvés, de déduire l'emplacement des bras restants.

La catégorisation ci-dessus permet ainsi de créer deux catégories qui seront utilisées lors de l'analyse des résultats. La catégorie S+ regroupant tous les bras dont les indices spatiaux prédisent la présence d'un renforcement (S+T+ et S+ T-) et la catégorie T+ regroupant les tous bras dont la texture, donc un indice local, prédit un renforcement (S+T+ et S-T+).

Permutation :

S+ T+ : bras renforcé, les indices spatiaux et la texture prédisent la présence d'un renforcement.

S+ T- : bras renforcé, les indices spatiaux prédisent la présence d'un renforcement alors que la texture prédit l'absence de renforcement.

S- T+ : bras non renforcé, les indices spatiaux prédisent l'absence de renforcement alors que la texture prédit la présence d'un renforcement.

S- T- : bras non renforcé, les indices spatiaux et la texture prédisent l'absence de renforcement.

Lors de la permutation, les indices spatiaux sont congruents avec les renforcements. Ainsi, les sujets qui se basent sur les indices spatiaux (qu'ils soient proprioceptifs ou visuels) ont plus de chance de trouver les bras renforcés. La configuration des bras renforcés permet également, une fois les premiers bras trouvés, de déduire l'emplacement des bras restants.

Le regroupement des différents bras dans les groupes S+ (S+ T+ et S+ T-) vs T+ (S+ T+ et S- T+) sera utilisé lors de l'analyse des résultats et permettra de différencier les choix dits spatiaux, dépendant des indices visuo-spatiaux présents dans l'environnement de ceux dits locaux, basés sur la texture

Concernant les essais avec rotation ou permutation, il faut répéter que les erreurs de référence ne sont pas calculées par rapport au même référentiel. Lors de la rotation, les choix de bras spatialement corrects mais localement incorrects sont considérés comme des erreurs de références. Inversement, lors de la permutation, les choix de bras spatialement corrects mais localement incorrects sont considérés comme des erreurs de références. Les erreurs de références, correspondant à la visite d'un bras au bout duquel il n'y a pas de clé, sont calculées par rapport à un référentiel différent (local) uniquement lors de l'essai de rotation étant donné que le labyrinthe et l'emplacement des clés subissent une rotation.

5.2.2. Résultats

Nous allons présenter tout d'abord les résultats des analyses comparant les conditions entre elles, puis les groupes de sujets masculins et féminins.

Comme pour les expériences sur écran tactile, l'analyse des résultats sera réalisée selon le découpage suivant:

Concernant les erreurs de références, seuls les essais 2 et 3 seront pris en compte pour comparer les conditions étant donné que tous les sujets réalisent un nombre d'erreur plus élevé au premier essai. Cependant, afin de mettre en évidence un effet d'apprentissage à travers une diminution significative du nombre d'erreurs au fil des essais, les analyses seront alors réalisées de l'essai 1 à l'essai 3.

Les analyses des erreurs de mémoire de travail seront quant à elles réalisées dès l'essai d'exploration du labyrinthe. En effet, des retraçages peuvent être notés dès la première exploration afin de comparer l'efficacité des différents sujets.

Finalement, lors des essais de rotation et de permutation, le nombre d'erreurs de référence et de mémoire de travail seront comparés de l'essai précédent la perturbation (rotation ou permutation) à l'essai ou à lieu la perturbation (rotation ou permutation) afin d'observer si cette dernière affecte la performance des sujets. La catégorisation des choix visités permettra ensuite d'observer si les sujets utilisent à la fois des indices locaux et spatiaux pour s'orienter ou si l'utilisation d'un type d'indice prédomine. Nous observerons la répartition des 4 premiers choix mais aussi des 2 premiers choix. En effet, comme les sujets peuvent se rendre compte de la modification au fil des essais, il se pourrait que leur stratégie puisse changer si leur premiers choix ne leurs ont pas permis de trouver des clés. Ceci pourrait alors réduire leur confiance dans l'indice préféré.

A. Comparaison entre les 3 conditions

Pour cette analyse, nous découpons les résultats selon les contraintes expérimentales successives : exposition répétées dans des conditions stables (acquisition), la transition imposée par la rotation, puis celle due à la permutation.

A.1. Phase d'apprentissage

L'analyse des **erreurs de référence** lors de la phase d'acquisition a été réalisée de l'essai 2 à l'essai 3 afin d'observer s'il y a une différence en terme de nombre d'erreurs en fonction des conditions (figure 37.A). L'ANOVA à deux facteurs (condition x essais comme mesures répétées) met en évidence un effet de condition ($F(2,53) = 8.331, p = 0.0007$). Il n'y a pas d'effet de la répétition ($p = 0.095$) ni d'interaction.

Il n'y a pas de différence entre les deux conditions avec les *yeux fermés* (avec et sans textures) (ANOVA à deux facteurs, condition x essais comme mesures répétées). Seule la condition *yeux ouverts avec textures* est significativement différente des deux autres conditions.

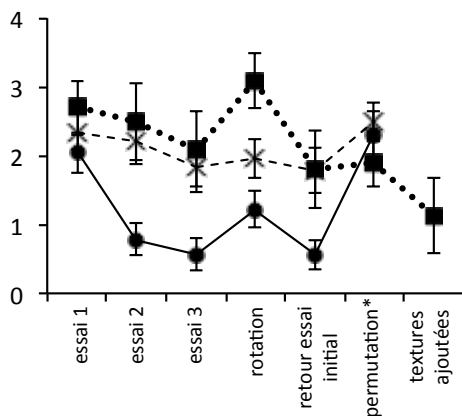
L'ANOVA à deux facteurs comparant les conditions *yeux ouverts avec textures* vs *yeux fermés avec textures* montre un effet de condition ($F(1,44) = 13.814, p = 0.0006$) sans effet d'essai ni interaction. La comparaison des conditions *yeux ouverts avec textures* vs *yeux fermés sans textures* montre également un effet de condition ($F(1,31) = 13.012, p = 0.001$).

Afin de voir si le nombre d'erreurs diminue, une ANOVA à 1 facteur (essais) a été réalisée de l'essai 1 à 3 pour chaque condition (diminution des erreurs témoignant d'un apprentissage). La diminution du nombre d'erreurs de référence au fil des essais, se marque uniquement pour la condition *yeux ouverts avec textures* ($F(2,44) = 14.652, p < 0.0001$).

Ainsi, seuls les sujets effectuant la tâche avec les *yeux ouverts et les textures* voient leur nombre d'erreurs diminuer durant l'acquisition. Les tests post-hoc confirment cette observation en ne révélant aucune différence entre les 3 essais pour les deux conditions avec les *yeux fermés*, alors que pour la condition avec les *yeux ouverts* l'essai 1 est significativement différent de l'essai 2 ($p = 0.0007$) et de l'essai 3 ($p < 0.0001$).

Les sujets qui disposent du maximum d'information (yeux ouverts avec textures) font moins d'erreurs de référence que les sujets avec les yeux fermés. De plus leur nombre d'erreurs diminue au fil des essais contrairement aux sujets des deux autres conditions.

A. Erreurs de référence



B. Erreurs de mémoire de travail

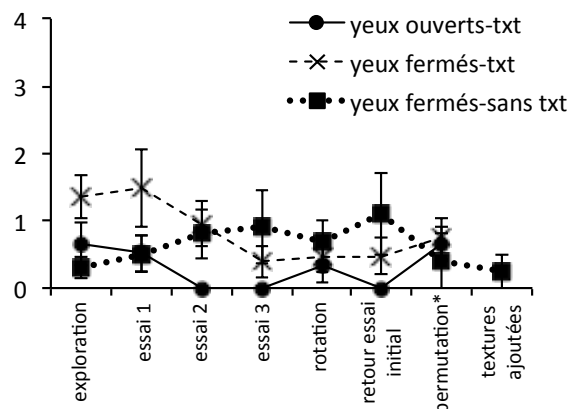


Figure 37: Moyenne (\pm SEM) des erreurs de référence (A) et des erreurs mémoire de travail (B) dans les trois conditions (labyrinthe au doigt, yeux ouverts avec textures, yeux fermés avec textures et yeux fermés sans textures).

L'analyse des **erreurs de travail** (condition x essais comme mesures répétées) réalisée de l'essai d'exploration à l'essai 3 (figure 37.B) montre un effet de condition ($F(2,53) = 4.356, p = 0.017$) uniquement.

Une ANOVA à deux facteurs comparant les conditions *yeux ouverts avec textures* vs *yeux fermés avec textures* montre un effet de condition ($F(1,44) = 8.331, p = 0.006$), d'essai ($F(1,44) = 3.856, p = 0.011$) mais pas d'interaction. Des t-test comparant chaque essai des deux conditions indiquent que les sujets dans la condition *yeux fermés avec textures* font plus d'erreurs de MT uniquement à l'essai 2 ($p=0.006$).

La comparaison de la condition *yeux ouverts avec textures* et *yeux fermés sans textures* à l'aide d'une ANOVA à deux facteurs ne montre pas d'effet de condition, pas d'effet d'essai, mais une interaction entre la condition et les essais ($F(3,93) = 3.354, p = 0.022$). Les t-tests réalisés lors des essais 2 ($p = 0.001$) et 3 ($p = 0.015$), indiquant que les sujets de la condition *yeux fermés sans textures* réalisent plus d'erreurs de MT lors de ces deux essais.

Finalement, la comparaison, toujours à l'aide d'une ANOVA à deux facteurs, des deux conditions avec les *yeux fermés* (avec vs sans textures) ne montre aucun effet significatif.

Des ANOVAs à un facteur ont été réalisées pour chaque condition. Pour les trois conditions, aucun effet significatif n'a été observé, indiquant que le nombre d'erreurs de mémoire de travail ne change pas au fil des essais.

Les sujets des conditions avec les yeux fermés (avec et sans textures) font plus d'erreurs de MT que ceux de la condition yeux ouverts avec textures. Cependant pour les trois conditions, on n'observe pas de diminution significative du nombre d'erreurs, sans doute parce que tous les sujets font peu d'erreurs dès les premiers essais.

A.2. Rotation du labyrinthe de 90°

Lors de l'essai de rotation, les boîtes contenant des billes (les boîtes renforcées) tournent également avec le labyrinthe de 90°. Les indices textures restent congruentes avec le renforcement. Ces indices, plutôt que les repères spatiaux désignent les bras renforcés.

Pour évaluer l'effet de la rotation sur la performance des sujets, nous avons comparé le nombre d'**erreurs de référence** de l'essai précédant la rotation à l'essai où a lieu la rotation (essai 3 à essai rotation, voir figure 37.A).

L'ANOVA à deux facteurs (condition x essais comme mesures répétées) montre un effet significatif de condition ($F(2,53) = 9.677, p = 0.0003$) d'essai ($F(1,53) = 5.567, p = 0.022$) mais pas d'interaction.

Les tests post-hoc réalisés pour chaque condition ne montrent aucun effet. Les erreurs de références n'augmentent pas de l'essai précédent la rotation à l'essai où a lieu la rotation dans

les trois conditions (yeux ouverts avec textures, $p = 0.068$; yeux fermés avec textures, $p = 0.777$, yeux fermés sans textures, $p = 0.159$).

La rotation ne fait pas augmenter significativement le nombre d'erreurs de référence dans les trois conditions. Cette observation indique que les sujets utilisent indifféremment les indices locaux et spatiaux.

L'analyse des **erreurs de mémoire de travail** de l'essai 3 à l'essai rotation (figure 37.B) à l'aide d'une ANOVA à deux facteurs (condition x essais comme mesures répétées) ne montre aucun effet.

Dans aucune condition on ne trouve d'effet de la rotation sur le nombre d'erreurs de référence ni de MT, comme si les sujets ne se fiaient pas uniquement aux textures mais aussi au référentiel spatial. L'observation de la répartition des choix dans les catégories S+ et T+ permettra de voir si les sujets utilisent effectivement à la fois les indices locaux et spatiaux.

Catégorisation des bras visités

Dans l'essai « de rotation », les sujets qui se basent sur les indices internes du labyrinthe (textures) ont plus de chance de trouver les couloirs renforcés par rapport aux sujets qui se basent sur les indices spatiaux (visuels et proprioceptifs – position du couloir en fonction de sa relation aux indices spatiaux).

Afin d'observer quel type d'indice les sujets ont préférentiellement utilisé (internes vs externes) lors de la rotation, les premiers couloirs choisis (dans les 4 premières visites ainsi que les 2 premières) ont été classés dans les catégories S+ (tous les bras dont les indices spatiaux prédisent un renforcement: S+ T+ ; S+ T-) et T+ (tous les bras dont la texture prédit un renforcement: S+T+ ; S-T+), décrites dans la section procédure à la p.180-181 (figure 36.B, p. 177). Cette catégorisation ne peut être appliquée qu'aux conditions comportant des indices internes (les textures avec *yeux ouverts ou fermés*) qui peuvent alors être dissociés des indices spatiaux (référentiel spatial calibré par la proprioception seule, ou aidée de la vision).

Une ANOVA à deux facteurs (condition x catégorie) réalisée sur la répartition des quatre premières visites (figure 38.A) montre uniquement un effet de catégorie ($F(1,44) = 8.764$, $p = 0.004$). Cependant, un t-test indique que seuls les sujets de la condition avec les yeux ouverts choisissent plus de bras correspondant à la catégorie T+ que S+ ($p = 0.018$). On n'observe aucun effet dans la répartition des deux premiers choix (figure 38.B).

La catégorisation S+ permet d'inclure les résultats des sujets ayant réalisé la tâche avec les yeux fermés sans texture. Une ANOVA à 1 facteur (condition) réalisée sur le nombre de bras visités, sur un total de 4 visites puis de 2 visites, correspondant à la catégorie S+ indique qu'il n'y a pas de différence entre les 3 conditions.

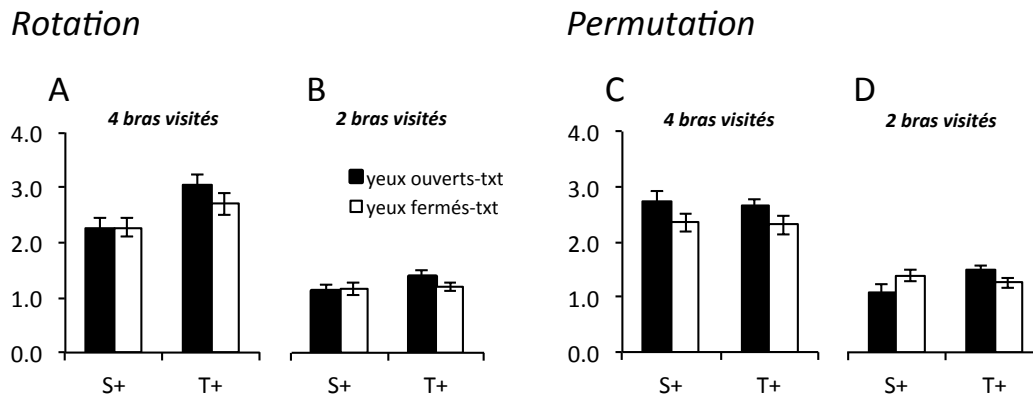


Figure 38: Moyennes (\pm SEM) des visites dans les deux catégories (S+ et T+) sur les quatre premiers bras visités durant l'essai où a eu lieu la rotation (A). Moyennes (\pm SEM) des visites dans les deux catégories (S+ et T+) sur les deux premiers bras visités durant l'essai où a eu lieu la rotation (B). Moyennes (\pm SEM) des visites dans les deux catégories (S+ et T+) sur les quatre premiers bras visités durant l'essai où a eu lieu la permutation (C). Moyennes (\pm SEM) des visites dans les deux catégories (S+ et T+) sur les deux premiers bras visités durant l'essai où a eu lieu la permutation (D).

La répartition des visites dans les catégories S+ et T+ confirme les résultats précédents concernant l'absence d'augmentation des erreurs de référence lors de la rotation. Dans les deux conditions avec les textures, les sujets sélectionnent autant de couloirs dont la texture prédit un renforcement que de couloirs dont l'information spatiale prédit un renforcement. Seuls les tests post hoc indiquent que les sujets de la condition yeux ouverts avec textures choisissent plus de bras dont la texture prédit un renforcement. Ce sont également ces sujets qui réalisent plus d'erreurs de référence lors de la rotation, malgré l'absence d'effet significatif.

Cependant, un point de vue général, les résultats indiquent que les sujets des deux conditions utilisent à la fois les textures et les indices spatiaux.

A.3. Permutation des textures

Les résultats concernant la permutation ne s'appliquent qu'aux deux conditions où les textures sont présentes.

Lors de cet essai, les indices spatiaux (visuels et proprioceptifs) sont congruents avec le renforcement. Ainsi, les sujets qui se basent sur ces indices auront plus de chance de trouver les bras renforcés.

Seules les textures ont été déplacées. Les bras renforcés restent à la même position spatiale que lors de l'essai précédent.

Afin d'évaluer l'effet de la permutation, nous avons comparé le nombre **d'erreurs de référence** de l'essai précédant la permutation et de l'essai où la permutation a été réalisée ("retour essai initial" et "permutation", voir figure 37.A). L'ANOVA à deux facteurs sur ces deux essais (condition x essai comme mesure répétée) indique une différence entre les deux conditions ($F(1,44) = 4.596, p = 0.037$) et entre les deux essais ($F(1,44) = 20.364, p < 0.0001$) mais pas d'interaction ($p = 0.059$). Un t-test post-hoc comparant ces deux essais pour chaque condition montre une différence significative pour les deux conditions (*yeux ouverts avec textures*, $p = 0.0005$; *yeux fermés avec textures*, $p = 0.002$) à savoir augmentation du nombre d'erreurs lorsque les textures sont permutées, même si les sujets ont les yeux fermés.

L'ANOVA à deux facteurs (conditions x essai, mesures répétées) sur les **erreurs de MT** de ces deux mêmes essais (figure 37.B) ne montre pas d'effet de condition, un effet d'essai ($F(1,44) = 7.580, p = 0.008$) sans interaction. Le nombre d'erreurs augmente dans les deux conditions sous l'effet de la permutation.

La permutation fait augmenter le nombre d'erreurs de référence dans les deux conditions. Cette observation indique que les sujets utilisent aussi les textures pour identifier les bras renforcés, qu'ils aient les yeux ouverts ou fermés.

Les erreurs de MT augmentent de manière générale lors de cet essai spécial dans les deux conditions.

Catégorisation des bras visités

L'analyse de la répartition des 4 premiers couloirs visités (figure 38.C) puis des 2 premiers couloirs visités (figure 38.D) dans les catégories S+ et T+ ne montre pas de différence entre les deux conditions. L'interaction entre les conditions et les catégories n'est juste pas significatif ($p = 0.057$) pour la répartition des 2 premiers choix.

Les sujets des deux conditions avec les textures visitent autant les couloirs dont l'information spatiale prédit un renforcement que ceux dont la texture prédit un renforcement.

B. Effet du sexe

L'effet de sexe a été analysé uniquement dans les conditions avec textures, les groupes hommes vs femmes ne comportant pas assez de sujets dans la condition yeux fermés sans textures (voir tableau de la répartition des sujets à la p.177).

B.1. Condition yeux ouverts avec textures

B.1.1. Phase d'apprentissage

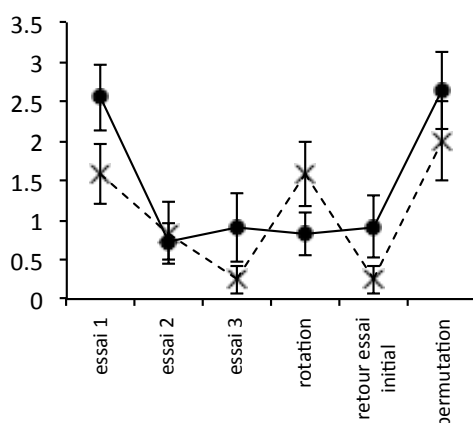
La comparaison du nombre **d'erreurs de référence** des hommes et des femmes lors de l'apprentissage a tout d'abord été réalisées de l'essai 2 à 3 afin d'observer si le nombre d'erreurs diffère en fonction du sexe. Le premier essai a été écarté des analyses étant donné que tous les sujets réalisent un nombre d'erreurs plus élevé au premier essai. L'ANOVA à deux facteurs (sexe x essais comme mesures répétées) ne montre aucun effet significatif (figure 39.A). Ensuite, Une ANOVA à un facteur a été réalisée sur les trois premiers essais (essai 1 à 3) afin de voir si le nombre d'erreur diminue depuis le premier essai attestant ainsi d'un apprentissage. L'ANOVA montre pour chaque groupe qu'il y a une diminution significative du nombre d'erreurs. (hommes: $F(2,22) = 11.115, p = 0.0005$; femmes: $F(2,20) = 9.215, p = 0.001$).

L'ANOVA à deux facteurs (sexe x essais comme mesures répétées) du nombre des **erreurs de mémoire de travail** de l'essai d'exploration à l'essai 3 (étant donné que des retraçages peuvent être observés dès la première exploration) (figure 39.B) montre uniquement un effet d'essai ($F(3,63) = 3.911, p = 0.013$).

L'apprentissage ne diffère pas entre les hommes et les femmes. Pour les deux groupes, le nombre d'erreurs de référence diminue au fil de essais.

Les erreurs de MT, en nombre faible, ne diminuent pas au fil de l'apprentissage.

A. Erreurs de référence



B. Erreurs de mémoire de travail

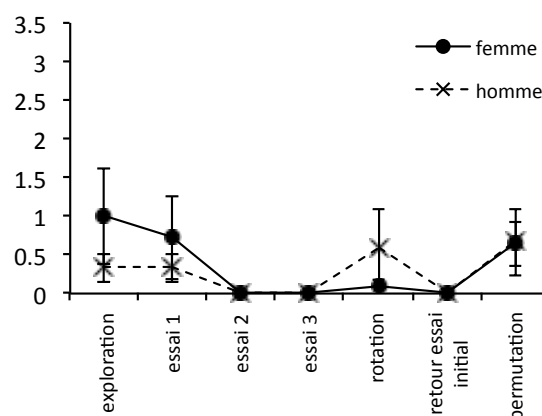


Figure 39: Moyenne (\pm SEM) des erreurs de référence (A) et des erreurs mémoire de travail (B) des hommes et des femmes dans la condition du labyrinthe yeux ouverts avec textures.

B.1.2. Rotation du labyrinthe de 90°

Lors de l'essai de rotation, les indices internes au labyrinthe (textures) sont congruents avec le renforcement.

L'ANOVA à deux facteurs (sexe x essais comme mesures répétées) réalisée sur les **erreurs de référence** de l'essai 3 à l'essai rotation (figure 39.A) ne met pas en évidence d'effet de sexe ou d'essai ($p = 0.051$) mais une interaction entre sexe et essai ($F(1,21) = 5.610$, $p = 0.027$).

Des tests post-hoc ont été réalisés séparément pour le groupe homme et le groupe femme. Chez les hommes le t-test révèle un effet significatif de la rotation sur le nombre d'erreurs qui augmente ($p = 0.018$). Chez les femmes, il n'y a pas d'effet.

L'ANOVA réalisée sur les **erreurs de mémoire de travail** de l'essai 3 à l'essai rotation (figure 39.B) ne montre pas d'effet de sexe, d'essai, ni d'interaction.

La rotation fait augmenter le nombre d'erreurs de référence uniquement chez les hommes, indiquant qu'ils utilisent l'information spatiale pour identifier les bras renforcés et non les informations internes visuo-tactiles.

La rotation ne fait pas augmenter le nombre d'erreurs de MT chez les hommes ni chez les femmes.

Catégorisation des tunnels visités

L'ANOVA à deux facteurs (sexe x catégories) réalisée sur la répartition des 4 premiers couloirs visités dans les catégories S+ et T+ lors de l'essai de rotation ne montre pas d'effet de sexe, mais un effet de catégorie ($F(1,21) = 7.692, p = 0.011$) (figure 40.A et). Il n'y a pas d'interaction significative entre les deux facteurs ($p = 0.069$). L'analyse réalisée sur les deux premiers choix ne montre aucun effet.

Malgré l'absence de différence entre les hommes et les femmes, les tests post-hoc (t-test) réalisés séparément pour les deux groupes quant à leur 4 premiers choix suggèrent des tendances différentes en fonction du sexe. Les femmes sélectionnent significativement plus de tunnels T+ que de tunnels appartenant à la catégorie S+ ($p = 0.0002$), alors que les hommes visitent autant les tunnels S+ que T+. L'analyse réalisée sur les 2 premiers choix confirme ces résultats (femmes: $p = 0.045$)

Bien que les ANOVA ne mettent pas en évidence de différence significative entre les groupes, les tests post-hoc montrent que les femmes sélectionnent plus de bras dont la texture prédit le renforcement alors que les hommes sélectionnent autant les couloirs dont l'information spatiale et/ou la texture prédisent un renforcement.

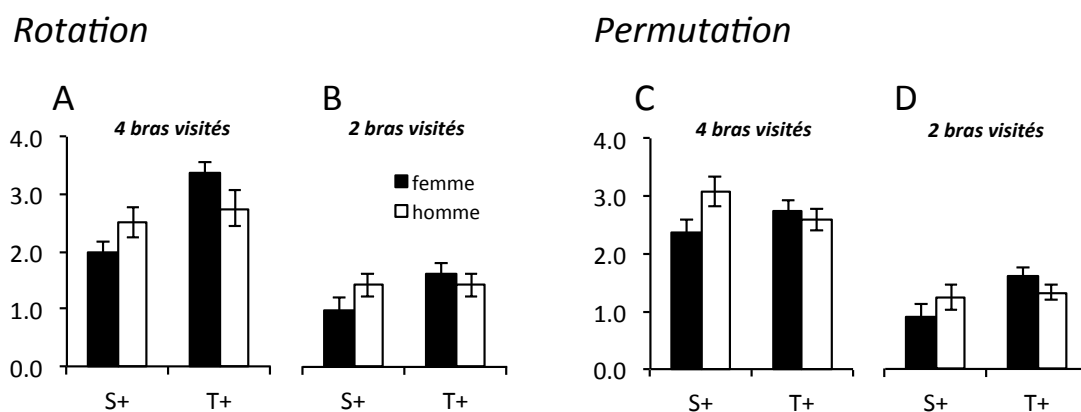


Figure 40: Moyennes (\pm SEM) des visites dans les deux catégories (S+ et T+) sur les quatre premiers bras visités durant l'essai où a eu lieu la rotation (A). Moyennes (\pm SEM) des visites dans les deux catégories (S+ et T+) sur les deux premiers bras visités durant l'essai où a eu lieu la rotation (B). Moyennes (\pm SEM) des visites dans les deux catégories (S+ et T+) sur les quatre premiers bras visités durant l'essai où a eu lieu la permutation (C). Moyennes (\pm SEM) des visites dans les deux catégories (S+ et T+) sur les deux premiers bras visités durant l'essai où a eu lieu la permutation (D).

B.1.3. Permutation des textures

Lors de la permutation, les indices spatiaux sont congruents avec le renforcement. Ainsi, les sujets qui se basent sur ces indices auront plus de chance de trouver les bras renforcés.

L'ANOVA à deux facteurs (sexe x essais comme mesures répétées) sur les **erreurs de référence** dans les deux derniers essais (figure 39.A) montre uniquement un effet d'essai ($F(1,21) = 16.115, p = 0.0006$). Il n'y a pas d'effet de sexe ($p = 0.11$) ni d'interaction. Un t-test comparant les deux derniers essais pour les hommes et pour les femmes, séparément, confirme ces résultats (hommes, $p = 0.003$; femmes, $p = 0.041$).

L'analyse des **erreurs de MT** de l'essai précédent la permutation à l'essai où a lieu la permutation (deux derniers essais, figure 39.B) montre uniquement un effet d'essai ($F(1,21) = 6.161, p = 0.021$), témoignant de l'augmentation du nombre d'erreurs de MT lors de la permutation. Il n'y a pas d'effet de sexe ni d'interaction.

La permutation fait augmenter le nombre d'erreurs de référence chez les hommes et les femmes. Les erreurs de MT augmentent lors de la permutation, indépendamment du sexe.

Catégorisation des tunnels visités

L'observation de la répartition des 4 et des 2 premiers bras visités (figure 40.C et D) (ANOVA deux facteurs, sexe x catégories) ne montre pas d'effets. Les tests post-hoc concernant la répartition des 2 premières visites montrent que les femmes tendent à sélectionner plus de bras de la catégorie T+ que de la catégorie S+, cependant le résultat du t-test n'est juste pas significatif ($p = 0.053$). Cette différence n'apparaît pas chez les hommes qui visitent autant les bras appartenant à la catégorie S+ que T+ (Figure 40.D).

La catégorisation S+ vs T+ pour les deux premiers choix montre que les femmes tendent à sélectionner plus de bras dont la texture prédit un renforcement que de bras dont l'information spatiale prédit un renforcement. Cette différence n'apparaît pas chez les hommes. Cependant ces résultats apparaissent uniquement à travers les tests post-hoc, l'ANOVA ne mettant pas en évidence d'effet de sexe significatif ni d'interaction.

B.2. Condition yeux fermés avec textures

B.2.1. Phase d'apprentissage

L'ANOVA à deux facteurs (sexe x essais comme mesures répétées) réalisée sur les **erreurs de référence** de l'essai 2 à l'essai 3 (figure 41.A) ne montre pas d'effet de sexe, pas d'effet d'essai ni d'interaction. L'analyse des **erreurs de mémoire de travail** de l'essai exploration à l'essai 3 à l'aide d'une ANOVA à deux facteurs (sexe x essais) ne montre également pas d'effet de sexe, d'essai ni d'interaction (figure 41.B).

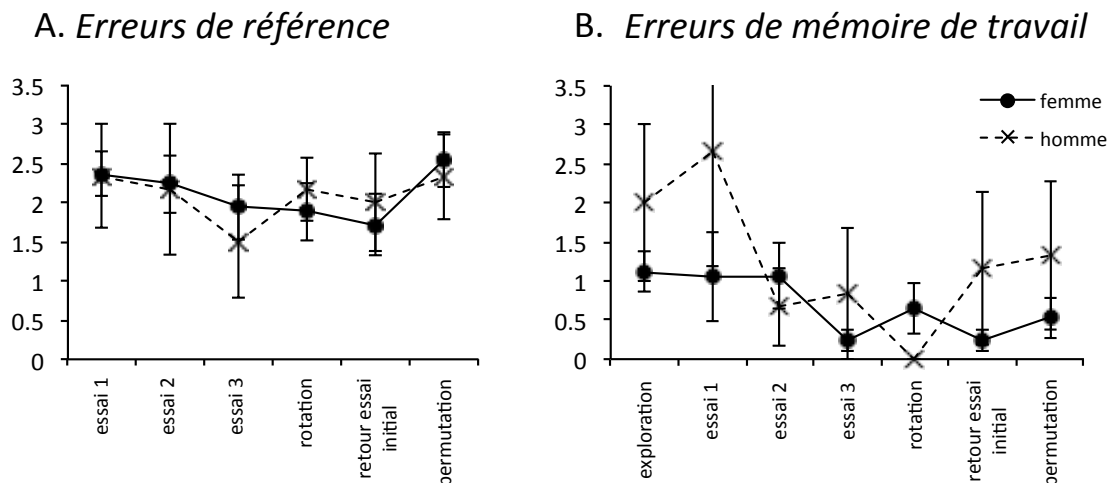


Figure 41: Moyenne (\pm SEM) des erreurs de référence (A) et des erreurs mémoire de travail (B) des hommes et des femmes dans la condition du labyrinthe yeux fermés avec textures.

L'absence d'effet d'essais indique que les erreurs ne diminuent pas significativement au fil de l'entraînement. Les erreurs de MT ne diminuent pas non plus au fil de l'entraînement, indépendamment du sexe.

B.2.2. Rotation du labyrinthe de 90°

Lors de l'essai de rotation, les indices internes au labyrinthe (textures) sont toujours congruents avec le renforcement. Ainsi, les sujets qui se basent sur ces indices auront plus de chance de trouver les bras renforcés.

Le nombre **d'erreurs de référence** ne diffère pas lors de la rotation (essai précédant la rotation à essai de rotation, figure 41.A). L'ANOVA à deux facteurs (sexe x essais) ne montre aucun effet.

Aucun effet n'a été mis en évidence par l'ANOVA à deux facteurs (sexe x essais) réalisée sur les erreurs de **mémoire de travail** de l'essai 3 à l'essai rotation (figure 41.B).

La rotation n'affecte pas le nombre d'erreurs de référence chez les hommes ou les femmes. Le nombre d'erreurs ne diminuant pas lors de l'acquisition, avant la rotation, ne permet pas de voir une répercussion de la rotation sur la performance des sujets en terme d'augmentation des erreurs. Chez les deux sexes, les erreurs de MT n'augmentent pas lors de la rotation.

Catégorisation des tunnels visités

La classification des 4 premières visites lors de l'essai où a lieu la rotation ne montre pas d'influence sur cette distribution. Les hommes comme les femmes choisissent autant de bras correspondant à la catégorie S+ que T+ (figure 42.A). L'analyse des 2 premiers choix confirme ces résultats (figure 42.B).

Tous les sujets utilisent indifféremment les informations spatiales et les informations internes, tactiles pour localiser les bras renforcés. Cependant, contrairement à la condition avec les yeux ouverts, cette sélection est peu efficace.

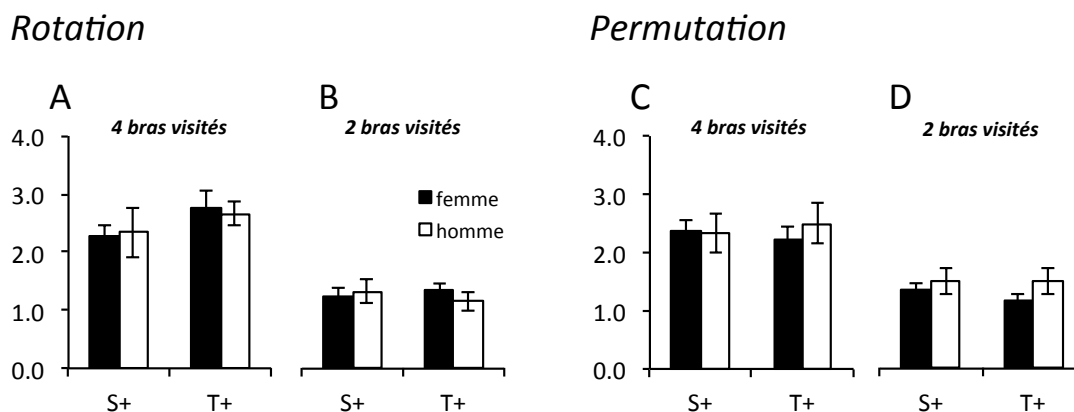


Figure 42: Moyennes (\pm SEM) des visites dans les deux catégories (S+ et T+) sur les quatre premiers bras visités durant l'essai où a eu lieu la rotation (A). Moyennes (\pm SEM) des visites dans les deux catégories (S+ et T+) sur les deux premiers bras visités durant l'essai où a eu lieu la rotation (B). Moyennes (\pm SEM) des visites dans les deux catégories (S+ et T+) sur les quatre premiers bras visités durant l'essai où a eu lieu la permutation (C). Moyennes (\pm SEM) des visites dans les deux catégories (S+ et T+) sur les deux premiers bras visités durant l'essai où a eu lieu la permutation (D).

B.2.3. Permutation des textures

La permutation n'a pas d'effet sur les **erreurs de référence** ni sur les **erreurs de mémoire de travail** (figure 41.A et B). Ce qui est confirmé par des ANOVA à deux facteurs.

Pour les deux groupes, les erreurs de référence n'augmentent pas lors de la permutation. De nouveau le taux élevé d'erreurs tout au long de l'expérience ne permet pas d'identifier l'effet de la perturbation en terme d'erreurs. Les erreurs de MT n'augmentent pas lors de la permutation chez les hommes comme chez les femmes.

Catégorisation des tunnels visités

Lors de la permutation, l'analyse de la répartition des 4 premières visites dans les catégories S+ et T+ ne montre pas de différence de sexe, de catégories ni d'interaction (figure 42.C). L'observation de la répartition des 2 premières visites (figure 42.D) ne montre également aucun effet.

Les hommes et les femmes sélectionnent autant les bras dont les indices internes prédisent un renforcement que les bras dont les indices spatiaux prédisent un renforcement.

5.2.3. Synthèse des résultats

Dans ces trois expériences, les sujets peuvent se baser sur des indices de nature différente pour a) visiter les différents bras du labyrinthe sans revenir sur leurs traces (sanctionné par des erreurs de MT) b) localiser et ainsi retrouver les couloirs renforcés (l'entrée dans les couloirs non renforcés est sanctionnée par des erreurs de référence.

Pour les analyses, nous avons distingué, d'une part, les expériences en fonction des informations sensorielles disponibles (visuelles, tactiles et proprioceptives vs tactiles et proprioceptives). En outre, nous avons observé si les hommes et les femmes se distinguaient par les stratégies développées selon les conditions permettant de dissocier les indices internes locaux des indices spatiaux.

A. Effet de condition (3 conditions)

La condition avec les yeux ouverts et les textures est plus facile que les deux conditions avec les yeux fermés (avec ou sans textures). S'ils ont les yeux ouverts et peuvent suivre les textures, les sujets font moins d'erreurs de références et ces dernières diminuent au

fil des essais contrairement aux deux conditions avec les yeux fermés (avec ou sans textures).

Localiser les couloirs uniquement à partir des informations spatiales proprioceptives, de la configuration créée par la position relative des bras renforcés (4 sur 8) et des informations locales telles que les textures ne permet pas aux sujets d'atteindre une bonne performance. De plus, l'absence de différence entre les deux conditions avec les yeux fermés suggère que les textures ne permettent pas de localiser les couloirs avec plus de facilité lorsque les sujets ont les yeux fermés.

La rotation de 90° du labyrinthe ne fait pas augmenter les erreurs de référence ni de MT dans aucune des conditions comme si les sujets ne se fiaient pas uniquement aux textures mais aussi au référentiel spatial.

La répartition dans les catégories S+ et T+ (uniquement les conditions avec textures) montre effectivement que les sujets des deux conditions sélectionnent autant de couloirs dont la texture prédit un renforcement que de couloirs dont l'information spatiale prédit un renforcement. Seuls les tests post hoc indiquent que les sujets de la condition yeux ouverts avec textures choisissent plus de bras dont la texture prédit un renforcement. Ce sont également ces sujets qui réalisent plus d'erreurs de référence lors de la rotation, malgré l'absence d'effet significatif.

L'effet de la permutation des textures a été comparé entre les conditions yeux ouverts et fermés. Cette perturbation fait augmenter le nombre d'erreurs de référence dans les deux conditions, indiquant que les sujets utilisent également les textures pour identifier les bras renforcés.

La répartition des 2 premiers choix va dans le sens de cette observation. Elle indique que dans les deux conditions les sujets choisissent autant de couloirs dont l'information spatiale prédit un renforcement que de couloirs dont la texture prédit un renforcement.

Il y a donc renforcement de la détection de la texture par la vision. D'une manière générale ces résultats indiquent que dans les deux conditions, textures et indices spatiaux sont utilisés.

B. Effet du sexe

La comparaison hommes vs femmes n'a été réalisée que dans les conditions avec les textures, la condition *yeux fermés sans textures* ne comportant pas assez de sujets pour faire la comparaison.

B.1. Yeux ouverts avec les textures

Il n'y a pas de différence entre les hommes et les femmes lors de l'acquisition. Les deux groupes font moins d'erreurs de référence au fil des essais

Lors de la rotation, les erreurs de référence augmentent uniquement chez les hommes, ce qui suggère que les hommes choisissent les bras renforcés en fonction de leur relation aux indices spatiaux.

La répartition des choix dans les catégories S+ et T+ ne montre pas de différence en fonction du sexe. Seul les tests post-hoc montrent que les femmes sélectionnent plus de bras dont la texture prédit un renforcement alors que les hommes sélectionnent autant les couloirs dont l'information spatiale et/ou la texture prédisent un renforcement.

Lorsque les textures sont permutées, les deux groupes font plus d'erreurs. La catégorisation des choix montre à nouveau que les femmes tendent à sélectionner plus de bras dont la texture prédit un renforcement que de bras dont l'information spatiale prédit un renforcement. Cette différence n'apparaît pas chez les hommes. Cependant ces résultats apparaissent uniquement à travers les tests post-hoc, l'ANOVA ne mettant pas en évidence d'effet de sexe significatif ni d'interaction.

B.2. Yeux fermés avec textures

Les erreurs de référence et de MT ne diminuent pas au fil des essais dans les deux groupes. La rotation n'affecte pas le nombre d'erreurs chez les hommes ni chez les femmes. Le fait que le nombre d'erreurs de référence ne diminue pas lors de l'acquisition, pourrait masquer tout effet de la rotation sur la performance des sujets en terme d'augmentation des erreurs.

La catégorisation des choix (S+ et T+) dans la rotation montre que les deux groupes utilisent à la fois les informations spatiales et les informations locales, tactiles pour choisir les bras renforcés.

La permutation des textures n'affecte pas la performance des sujets (hommes et femmes). Encore une fois, le taux élevé d'erreurs tout au long de l'expérience pourrait masquer l'effet de la perturbation en terme d'erreurs.

La catégorisation des choix de la permutation montre à nouveau que les deux groupes sélectionnent autant les bras dont les textures prédisent un renforcement que les bras désignés par les indices spatiaux.

5.3. Labyrinthe radial dans une tâche de réalité virtuelle

Dans cette expérience nous avons développé un radial virtuel à l'intérieur duquel le sujet doit se déplacer. Le labyrinthe est alors "à taille humaine", dans le sens où, comme le rat, le sujet est immergé à l'intérieur du labyrinthe et n'a pas accès à une vision globale de celui-ci au contraire des expériences précédentes. Pour connaître la forme et explorer la totalité de l'environnement, le sujet doit se déplacer dans les différents bras. Les chemins sont délimités par des petits murs. Pour chaque chemin, un pattern différent est dessiné sur les murs. Ainsi, les différents chemins peuvent être localisés sur la base de diverses informations: les patterns associés à chaque bras, les indices visuels distants présents dans l'environnement du labyrinthe et la configuration créée par les bras renforcés (4 bras renforcés sur 8). Différentes perturbations permettent ici aussi de dissocier les indices spatiaux des indices locaux.

Etant donné que cette expérience n'a pas encore été réalisée avec des groupes de sujets suffisants, les parties suivantes décrivent uniquement le matériel et la méthode développée.

5.3.1. Matériel et méthode

Dispositif

Le labyrinthe radial, développé à l'aide du logiciel gratuit maze suite, est présenté en 3 dimensions sur un écran. Il est composé de 8 chemins délimités par des petits murs sur lesquels figurent des patterns (différents pour chaque chemin) (figure 43 et 44) et est placé dans une pièce comportant différents indices visuels tels que des tableaux. Le sujet commence la tâche en partant du centre et se déplace à l'aide des touches directionnelles ou d'un joystick à l'extrémité du chemin. 4 chemins sur 8 sont renforcés. Le renforcement se présente sous la forme d'un indice visuel (une sphère jaune) qui sort du sol devant le sujet et disparaît ensuite

dans le plafond. L'indice visuel n'apparaît qu'une seule fois. Si le sujet revient au fond de la même allée, l'indice ne réapparaîtra pas.

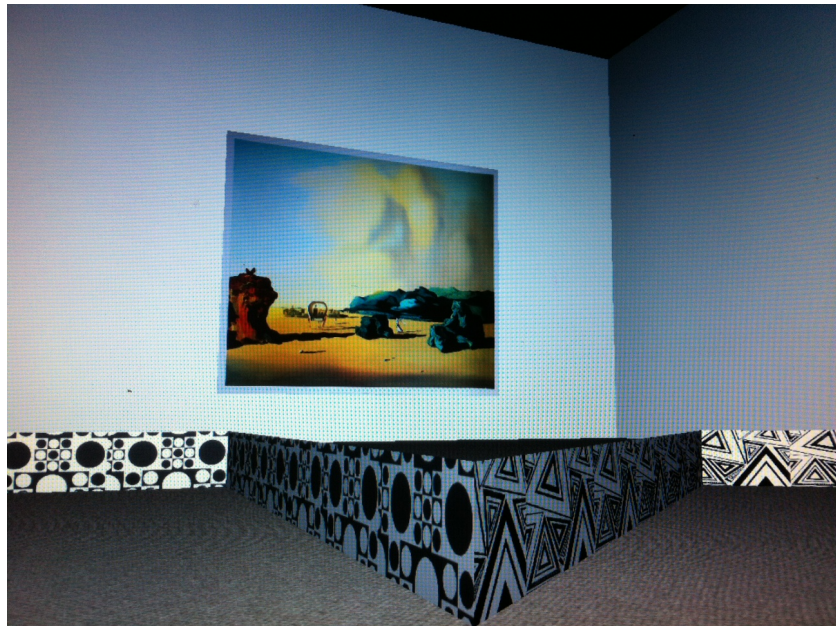


Figure 43: Illustration du labyrinthe virtuel



Figure 44: Illustration du labyrinthe virtuel

Procédure

Le sujet débute la tâche au centre du labyrinthe. Lors des différents essais, l'orientation du sujet qui arrive au centre peut varier ou rester fixe, en fonction des objectifs de l'expérience.

Le sujet peut ensuite explorer le labyrinthe et découvrir les bras dans lesquels apparaissent les sphères. Les sphères apparaissent uniquement dans 4 chemins sur les 8 disponibles et n'apparaissent qu'une fois. Deux configurations différentes sont utilisées (figure 45.A) (bras 1,4,6,7 et 2,3,5,8).

Cette expérience comporte, comme les expériences précédentes, deux types de perturbations (rotation ou translation des allées). Avant l'expérience, on propose au sujet de se familiariser avec le matériel par une habituation dans un labyrinthe virtuel différent, composé d'un chemin se séparant en trois branches. A l'extrémité de deux des chemins apparaissent des objets de manière éphémère, comme dans la tâche du labyrinthe qui va suivre.

Dans cette expérience, différentes informations permettent au sujet de s'orienter et de localiser les chemins: les patterns associés à chaque chemin, les indices visuels présents dans la salle et la configuration formée par les bras renforcés une fois ceux-ci découverts.

L'expérience comporte 7 essais comme dans les deux labyrinthes précédents :

1. *Exploration libre (1 essai)*: En partant du centre du labyrinthe, le sujet visite, comme l'expérimentateur le lui a indiqué, tous les différents bras en les parcourant jusqu'à leur extrémité. L'essai se termine lorsqu'il considère avoir visité l'entier du labyrinthe. Si des bras n'ont pas été visités, l'expérimentateur l'indique au sujet et lui demande de continuer jusqu'à ce que tous les couloirs aient été explorés. Le sujet peut découvrir les différents patterns qui ornent les bras du labyrinthe et les sphères qui apparaissent à l'extrémité de certains bras.
2. *Retrouver les sphères (3 essais)*: Une fois le labyrinthe exploré, on demande au sujet de retrouver les sphères et de se rendre ainsi uniquement dans les allées au bout desquelles elles sont apparues. La consigne reste la même au cours des trois essais.
3. *Rotation de 90° du labyrinthe (1 essai)*: Lors de cet essai, tout le labyrinthe subit une rotation de 90° dans le sens des aiguilles d'une montre (figure 45.B). Les sphères tournent également de 90° et sont ainsi toujours associées au même pattern mais ne sont plus à la même position dans la pièce. La consigne donnée au sujet reste identique. Ce dernier doit toujours retrouver les sphères.
4. *Retour à la condition initiale (1 essai)*: le labyrinthe reprend sa position initiale. (figure 45.A) et on en informe le sujet. La consigne reste la même: retrouver les sphères.
5. *Permutation des patterns qui ornent les murs (1 essai)*: les patterns ornant les murs sont permutés (figure 45.C), les sphères restent au même endroit. La consigne reste la même.

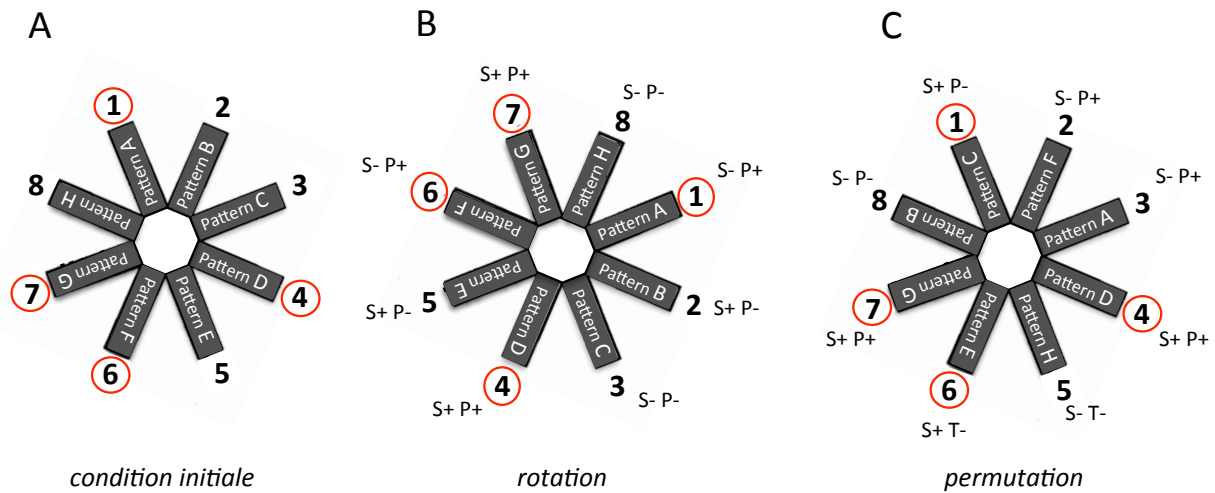


Figure 45: Illustration des différentes conditions du protocole expérimental.

A) Condition de l'acquisition. Sur cette image les bras 1, 4, 6 et 7 sont renforcés (une des deux configurations utilisées, l'autre étant l'inverse : bras 2, 3, 5 et 8). **B)** Représentation du labyrinthe ayant subi une rotation de 90° et des catégories des bras issues de la dissociation entre les indices locaux (internes) et les indices spatiaux. Lors de la rotation, tout le labyrinthe tourne, les bras renforcés y compris. Les indices internes restent congruents avec les renforcements. **C)** Représentation du labyrinthe lorsque les indices internes ont été permutés et représentation des catégories des bras issues de la dissociation entre les indices internes et les indices spatiaux. Lors de la permutation, les renforcements sont maintenus aux mêmes positions spatiales que lors de l'acquisition ainsi que lors de l'essai précédent dit de retour aux conditions initiales. Les indices spatiaux sont alors congruents avec les renforcements. **D)** Séquence des essais.

Mesures effectuées:

Pour chaque essai, la séquence des couloirs visités (de 1 à 8) est relevée et le temps total réalisé pour visiter tous les bras lors du premier essai et pour trouver les 4 sphères sont enregistrés. Le programme permet de faire apparaître le tracé, de délimiter des zones et calculer le temps passé dans chacune d'elle, de calculer le temps mis pour réaliser la tâche

etc... Pour l'analyse des résultats, deux types d'erreurs ont été mesurés à chaque essai: a) les erreurs de référence, lorsque le sujet visite une extrémité où n'apparaît pas de sphère, et b) les erreurs de mémoire de travail (MT), lorsque le sujet retourne dans un chemin déjà visité au cours du même essai (sphère déjà apparue). Comme dans les deux premiers types de labyrinthes décrits, les erreurs ne sont pas calculées par rapport au même référentiel, lors des essais rotation et permutation. Lors de la rotation, les entrées dans des bras spatialement corrects mais « localement » incorrects sont considérées comme des erreurs de références. Inversement, lors de la permutation, les entrées dans des bras spatialement corrects mais localement incorrects sont des erreurs de références. Les erreurs de références, correspondant à la visite d'un bras au bout duquel il n'y a pas de sphère, sont calculées par rapport à un référentiel différent (local) uniquement lors de l'essai de rotation.

Lors des deux perturbations (rotation et permutation), les indices internes locaux (patterns) et les indices spatiaux externes (visuospatiaux) sont dissociés. Comme dans les expériences précédentes, la dissociation permet de classer les chemins dans quatre catégories différentes (figure 44.B et 44.C).

Hypothèses de travail

Ce labyrinthe offre l'occasion d'une expérience dans laquelle le sujet doit assembler essentiellement des informations visuelles, sans être en mesure de les confronter aux données de la proprioception. Elle est considérée comme relativement difficile pour des sujets sains et nous faisons l'hypothèse que pour des patients, cette tâche pourrait s'avérer relativement plus facile que les deux autres, puisqu'il n'y a pas nécessité d'assembler les informations visuelles avec des données de la proprioception.

5.4. Synthèse Générale des tests de radial adaptés à des sujets humains.

5.4.1. Labyrinthe radial sur écran tactile

Deux labyrinthes ont été utilisés. L'un comporte des bras de couleurs différentes et l'autre comporte des bras avec des patterns différents. Pour s'orienter et localiser les bras renforcés (4 bras sur les 8) diverses informations peuvent être utilisées: proprioceptives ou visuelles. Ces dernières sont locales, internes au labyrinthe (couleurs ou patterns) et peuvent contribuer à la mémorisation la configuration des bras renforcés. Le fait d'avoir les yeux ouverts contribue à un repérage visuo-spatial dans l'environnement. Diverses conditions permettent d'inférer le poids attribué à ces indices dans les choix effectués.

5.4.1.1. Effet de condition (couleurs vs patterns)

A. Localiser des bras particuliers dans le radial

Dans la phase d'apprentissage, les sujets doivent se souvenir des bras au bout desquels apparaissent des clés. Pour les localiser il disposent d'informations locales internes au labyrinthe (couleurs ou patterns) et des indices spatiaux (visuels et proprioceptifs). Au fil de l'entraînement, les sujets peuvent également utiliser la configuration formée par les bras renforcés pour déduire, après avoir trouvé quelques bras renforcés, lesquels par rapport à ceux-ci sont également renforcés.

Apprendre à localiser les bras renforcés lors de la phase d'acquisition (1 essai d'exploration où il faut visiter tous les bras et 3 essais de consolidation au cours desquels les sujets doivent retrouver les clés et donc tenter de visiter uniquement les bras renforcés), est plus facile lorsque chaque bras peut être identifié par une couleur particulière par rapport à la condition où les bras sont différenciés localement par un pattern différent. Nos résultats indiquent qu'il est plus aisé de se rappeler des couleurs et de les associer aux différents bras, que de se rappeler de chaque pattern. Bien que très distincts, ils présentent des détails qu'il faut différencier et mémoriser. Cependant les informations spatiales permettent également de localiser les bras renforcés. On peut alors se demander dans quelle mesure tenter de mémoriser les patterns locaux interférerait avec la mémorisation de la position uniquement

sur la base des informations spatiales. Un labyrinthe identique sans information locale permettrait de voir si les patterns rendent la tâche plus difficile.

B. Poids des indices internes et locaux associés aux bras et des indices spatiaux

La dissociation entre les indices internes et les indices spatiaux lors de la rotation montre effectivement que les sujets dans la condition avec les couleurs se basent sur l'information locale pour identifier les bras, contrairement à la condition avec les patterns où les sujets utilisent à la fois les indices internes et spatiaux, avec une tendance à sélectionner plus de bras dont les indices spatiaux prédisent un renforcement. Etant donné que lors de la rotation, tout le labyrinthe subi une rotation de 90°, les clés y compris, les indices internes restent associés aux bras renforcés. Ainsi les sujets qui localisent les bras à partir de leur couleur ou pattern réaliseront moins d'erreurs pour trouver les quatre clés. L'essai avec rotation montre justement que seuls les sujets dans la condition avec les patterns font plus d'erreurs.

Lors de la permutation, les clés sont maintenues aux positions spatiales habituelles (même position que lors de la phase d'acquisition) et les informations locales sont permutées. La localisation des bras renforcés peut se faire sur la base de leur relation aux indices spatiaux. Les résultats obtenus dans cette condition confirment ceux observés lors de la rotation. La performance des sujets dans la condition avec les couleurs est affectée contrairement à celle des sujets dans la condition avec les patterns. La répartition des choix confirme que les sujets sélectionnent plus de bras dont la couleur prédit un renforcement. Dans la condition avec les patterns, les sujets utilisent également les informations locales et les informations spatiales.

Quelles informations permettent d'atteindre le renforcement :

- 1) Les sujets font moins d'erreurs dans la condition avec les couleurs que lorsque des patterns différencient les branches
- 2) Dans les situations qui induisent un conflit entre référentiel spatial ou local, les informations locales de la couleur tendent à prendre le pas, alors que les informations locales liées aux patterns ne sont pas prioritaires.

5.4.2. Labyrinthe radial exploré avec le doigt

Ce labyrinthe radial est constitué de couloirs qu'il faut visiter avec les doigts pour aller activer les boîtiers disposés à leur extrémité. Trois expériences ont été développées. Elles ne

fournissent pas toutes les mêmes informations pour s'orienter. La première expérience contient toutes les informations sensorielles pour s'orienter (visuelles, proprioceptives et tactiles). Dans la deuxième, seules les informations proprioceptives et tactiles sont disponibles. Et finalement dans la dernière, il ne reste plus que les informations proprioceptives. Dans les trois expériences la configuration formée par les bras renforcés permet également, lorsque une partie des bras renforcé a été trouvée, de déduire la position relative des bras renforcés restants.

On retrouve également, comme dans le labyrinthe sur écran, des conditions différentes qui permettent, à l'aide de perturbations, de dissocier les informations à disposition, afin de mettre en évidence quels indices ont été utilisés par le sujet pour s'orienter.

5.4.2.1. Effet de condition

A. Localiser des bras particuliers

Lorsque les sujets apprennent à sélectionner les couloirs qui amènent à un renforcement (la bille qui tombe), ils sont plus performants dans la condition *yeux ouverts avec les textures* que dans les deux conditions avec les *yeux fermés, avec ou sans textures*. Dans ces deux conditions, les erreurs de mémoire de référence ne diminuent pas au fil de l'apprentissage.

La performance est médiocre les yeux fermés, lorsqu'il faut discriminer les couloirs à partir des informations spatiales proprioceptives, de la configuration créée par les bras renforcés (4 sur 8) ou des informations locales telles que les textures. De plus l'absence de différence entre les deux conditions avec les yeux fermés semble indiquer que les textures ne facilitent pas la localisation des couloirs.

B. Dissociation des indices internes locaux et des indices spatiaux

La dissociation des indices lors de la *rotation* (les sujets qui localisent les bras sur la base de la texture feront moins d'erreurs) ne perturbe pas la performance des sujets des deux conditions, ce qui indique qu'ils utilisent à la fois les indices locaux et spatiaux pour localiser les bras renforcés. Les tests post-hoc montrent cependant que les sujets de la condition yeux ouverts avec texture tendent à choisir plus de bras dont la texture prédit un renforcement. Il se pourrait qu'il soit plus facile d'utiliser les textures lorsqu'elles peuvent être identifiées à la fois visuellement (par leur brillance et la référence à l'environnement) et tactilement. Nous

n'avons pas utilisé une condition de base où les sujets yeux ouverts apprendraient le labyrinthe sans l'aide de ces textures.

La *permutation* fait augmenter les erreurs de références dans les deux conditions. Ces résultats indiquent que les sujets utilisent également les informations locales pour localiser les couloirs puisque le référentiel spatial est alors fiable. La répartition des choix confirme cette observation. Elle indique notamment que les deux groupes sélectionnent autant de bras dont l'information locale prédit un renforcement que de bras dont l'information spatiale prédit un renforcement.

Ainsi dans les deux conditions, les sujets s'orientent en combinant les informations locales et spatiales. S'ils ont les yeux ouverts et voient les textures on remarque une tendance à se fier un peu plus aux informations locales. La différence principale entre ces deux conditions réside cependant dans la difficulté de la tâche. Seuls les sujets avec les yeux ouverts font moins d'erreurs au fil de l'apprentissage.

5.4.2.2. Effet du sexe

A. Yeux ouverts avec textures

Dans cette condition, les femmes et les hommes ont les mêmes performances pour apprendre et localiser 4 bras particuliers sur les 8.

La dissociation des textures et des indices spatiaux permet cependant de mettre en évidence des tendances quant aux indices utilisés pour s'orienter :

La rotation affecte uniquement la performance des hommes (augmentation des erreurs de référence). La catégorisation des choix va dans le sens de cette observation. Les femmes ont tendance à sélectionner plutôt les bras dont la texture prédit le renforcement alors que les hommes sélectionnent autant les couloirs dont l'information spatiale et/ou la texture prédisent un renforcement. Les résultats obtenus lors de l'essai de permutation confirment ces résultats et montre que les femmes tendent à sélectionner plus de bras dont la texture prédit un renforcement par rapport à ceux dont l'information spatiale prédit un renforcement. Cette tendance n'apparaît pas chez les hommes.

Quelles informations permettent d'atteindre le renforcement :

- 1) Les hommes et les femmes ont globalement les mêmes performances

- 2) Les femmes tendent à privilégier les informations locales (textures) pour localiser les bras renforcés alors que les hommes combinent informations spatiales et textures.

B. Condition yeux fermés avec textures

Dans cette condition, les femmes et les hommes éprouvent autant de difficulté à localiser les bras renforcés et ne réduisent pas leurs erreurs au fil de l'apprentissage.

Lors de la rotation : Les hommes et les femmes paraissent utiliser les informations spatiales comme les informations locales. Lors de la permutation, les deux groupes combinent l'information spatiale et la texture.

Quelles informations permettent d'atteindre le renforcement :

- 1) Les hommes et les femmes ont des difficultés lorsqu'ils ne disposent pas des indices visuo-spatiaux.
- 2) Les essais de rotation et de permutation montrent que les deux groupes combinent les informations locales et spatiales.

5.4.3. Applications possibles de ces procédures

Comme nous avons pu le voir, les méthodes développées permettent de différencier les référentiels utilisés de manière prioritaire (spatial et local) et de comparer les performances en fonction de la nature des indices disponibles (couleurs vs patterns, indices visuospatiaux, textures...etc). Leur application ne se limite ainsi pas à l'évaluation spécifique de patients atteints de schizophrénie mais peut s'étendre à un cadre bien plus élargi en clinique afin de répondre à des questions ayant trait à l'évaluation de compétences spatiales.

Les résultats obtenus ont mis en évidence une plus grande facilité pour les couleurs par rapport aux patterns dans la tâche du labyrinthe radial sur écran tactile. On a également pu remarquer à l'aide du labyrinthe radial exploré avec le doigt (condition yeux ouverts avec textures) que les femmes tendent à privilégier les informations locales alors que les hommes combinent les informations locales et spatiales.

Ces outils offrent ainsi des possibilités de questionnement intéressantes dans le cadre d'une évaluation des performances spatiales de patients. En effet, on peut se demander dans quelle mesure les différents indices proposés sont traités de manière équivalente. On pourrait émettre l'hypothèse que les patients atteints de schizophrénie auraient autant de facilité à utiliser les

patterns que les couleurs si, comme nous le supposons, ils bénéficient d'une attention accrue aux détails, condition qui semble nécessaire à une stratégie réactive en compensation d'une difficulté à élaborer une représentation spatiale globale. De même on pourrait avancer l'hypothèse qu'une telle stratégie, dépendante de la richesse des informations, se traduirait par une plus forte dépendance envers les particularismes locaux indépendamment du référentiel spatial en cas de conflit. Finalement il serait également intéressant d'observer si, comme nous avons pu l'observer chez nos rats, les performances des femmes sont moins nettement affectées. Les résultats obtenus ici avec les femmes prises dans des groupes contrôles révèlent effectivement une tendance à utiliser une stratégie différente. On pourrait alors se demander dans quelle mesure cette tendance atténuerait une différence entre les patients et les sujets contrôles.

III. Discussion générale

Notre démarche se base sur l'observation de comportements ayant une valeur adaptative pour toutes les espèces mobiles et dont les processus cérébraux sous-jacents sont communs aux mammifères. Nous avons ainsi cherché à nous écarter des indicateurs spécifiques, conventionnellement utilisés dans les modèles animaux de schizophrénie pour rendre compte des différences comportementales, tels que les tests d'inhibition latente, de prepulse inhibition, d'activité locomotrice etc... Il s'agissait, à travers cette approche particulière d'interpréter les déficits observés dans une perspective plus écologique de ressources adaptative. Cette démarche permet d'envisager un retour à l'humain, notamment à travers l'utilisation de tâches similaires à celles utilisées chez l'animal. Précisons toutefois qu'un tel retour ne peut se concevoir qu'en référence aux exigences et contraintes adaptatives propres à chaque espèce. C'est une condition première pour assurer une dimension translationnelle à la recherche ainsi menée.

Le texte qui suit est divisé en deux parties. Dans un premier temps, il s'agit d'élaborer une manière de portrait robot du rat BSO en assemblant, à partir de leurs particularités comportementales, les faiblesses adaptatives et les stratégies compensatoires qui résultent du fait que ces animaux se sont développés avec des anomalies fonctionnelles cérébrales suite au traitement BSO. Dans un second temps, nous tenterons d'assembler des données offertes par la clinique pour éclairer les forces et les faiblesses des patients souffrant de schizophrénie en vue de les interpréter à partir de notre hypothèse d'un déficit de représentation spatiale supramodale.

1. Quelques clés pour élaborer un portrait du rat BSO

Les hypothèses qui ont animé nos protocoles expérimentaux ont mis en évidence les limites des conditions nécessaires à une orientation efficace et d'apparence normale chez les rats BSO. L'identification de ces conditions et des stratégies compensatrices utilisées par ces rats apporte alors un éclairage sur les perturbations des fonctions cérébrales à la base des déficits spécifiques observés. Elle nous permet également de proposer des interprétations aux différences comportementales constatées. Il s'agira d'identifier, sur la base des connaissances

actuelles des mécanismes sous-tendant les capacités de navigation spatiale, quels peuvent être les déficits des processus cognitifs à l'origine de ces conduites spécifiques et du style adaptatif particulier des rats BSO.

Nous avons ainsi cherché à identifier tout d'abord les compétences que les rats traités au BSO ne parviennent pas à développer. D'autre part, nous avons voulu souligner, à travers ce modèle neurodéveloppemental, les suppléances qui ont compensé les perturbations du développement normal. L'étude qualitative et quantitative du comportement spatial donne accès aux processus cognitifs du navigateur et permet d'en souligner les altérations grâce au cadre théorique de la mémoire spatiale - réactualisé par O'Keefe et Nadel - qui formalise les mécanismes mentaux impliqués dans ces compétences. Ce cadre théorique permet également d'identifier les processus sous-tendant les suppléances développées en vue de reconnaître comment celles-ci compensent les capacités qui sont altérées. L'observation du comportement nous a ainsi permis de relever les stratégies compensatoires témoignant de déficits fondamentaux d'intégration sensorielle. Le développement de telles stratégies souligne la validité neurodéveloppementale de notre modèle animal.

Notre objectif premier était alors de déterminer quelles conditions permettaient aux rats mâles BSO d'identifier une place avec précision dans le water maze, alors qu'ils faisaient preuve de discrimination spatiale médiocre de l'emplacement du trou connecté, dans une tâche pourtant similaire. Nous avons fait l'hypothèse selon laquelle les modalités de déplacement dans le water maze favorisent un comportement ne reposant pas essentiellement sur l'intégration des indices proprioceptifs normalement à la base d'une représentation spatiale abstraite. En effet, les trajectoires de nage, assurant une continuité de séquences de vues locales, pourraient maintenir le lien entre les différentes positions occupées. Cette continuité est moindre dans les trajectoires d'exploration par la marche, ce qui rend l'orientation dans un tel milieu plus dépendant d'une continuité assurée par l'intégration d'informations proprioceptives, c'est à dire l'intégration du chemin. Dans l'exploration, différentes places sont visitées de manière syncopée, en séquences de petits trajets interrompus par des pauses plus ou moins longues, passées à flairer et à tourner sur place. Ce comportement imposerait un effort d'intégration en vue de l'assemblage des trajets successifs dans une représentation spatiale synthétique.

A partir de l'identification des conditions favorables aux rats BSO, nous avons alors cherché à établir des conditions interférant avec leurs stratégies compensatrices. Dans un premier temps, nous les avons testés dans des conditions où leur stratégie adaptative ne leur permettait pas d'atteindre des performances efficaces, comparables à celles des rats contrôles. Dans un

second temps, nous avons cherché à mettre en évidence leur stratégie particulière, dans des conditions embarrassant les performances des rats normaux, mais pas celles des rats BSO.

Parallèlement, nous avons analysé les performances des rats femelles pour obtenir plus d'informations quant aux différentes stratégies pouvant être élaborées dans des tâches de navigation et pour reconnaître également l'influence du sexe sur le développement de la maladie. Ces observations ont notamment apporté un éclairage intéressant quant aux absences d'effet de traitement chez les femelles.

Nous allons reprendre ci-après quelques étapes des raisonnements qui permettent d'interpréter le comportement des BSO à partir d'un déficit de représentation, donc d'intégration multisensorielle (le fameux binding) qui met en cause leur capacité à lier des informations obtenues au cours d'explorations précédentes en une représentation suffisamment abstraite pour faire anticiper, en divers lieux d'un espace connu, les indices sensoriels qui y étaient obtenus. Un processus de nature « top down » qualifié de proactif. En son absence, des adaptations dites réactives renversent d'une certaine façon le mécanisme en permettant que l'individu soit en quelque sorte pris en charge par l'environnement, comme Gibson (1958, 1979) l'a proposé. Nous verrons ensuite les éclairages qui ont été apportés par les résultats obtenus avec les rats femelles.

1.1. Portrait du rat BSO

a) Condition critique d'une adaptation réactive: une continuité de l'information visuelle garantie par la richesse du panorama

Les expériences réalisées dans les conditions classiques du water maze, avec l'entier du paysage disponible, ont montré de manière systématique que les rats Wistar BSO ont des performances équivalentes à celles des rats contrôles (Cabungcal et al., 2007; Preissmann et al., 2011). Seul un déficit transitoire avait été mis en évidence chez les rats ODS BSO juvéniles et nous avons montré qu'ils atteignent des performances spatiales normales à l'âge adulte, dans les conditions d'un panorama diversifié (Preissmann et al., 2011). Ceci suggère que le déficit apparent était lié au retard de maturation sans doute amplifié par l'intensification des effets du traitement au BSO en absence de vitamine C. Restait donc à comprendre en quoi la richesse du paysage pouvait jouer un rôle déterminant dans leur bonne performance.

Tout d'abord, lorsque le bassin est entouré de rideaux et que seuls deux indices visuels sont disponibles pour s'orienter, les rats BSO mettent plus de temps à atteindre la plateforme et font preuve d'une discrimination peu précise de la zone d'entraînement. Ainsi, la réduction sévère à deux indices, qui empêche qu'ils soient perçus en continuité au long des trajectoires de nage, pourrait imposer un effort supplémentaire de mise en relation et expliquer ainsi que les rats BSO naviguent avec moins de précision. Le fait que le retrait d'un des deux indices (la balise suspendue en dessus de la PF) affecte uniquement la performance des rats contrôles laisse à penser que, contrairement aux rats non traités, les BSO n'utilisaient effectivement pas la combinaison des deux indices fournis. A ce propos, nous avons laissé en suspens la question soulevée par le fait que la balise blanche utilisée dans ces conditions ne semblait pas avoir l'effet attracteur attendu de sa position au-dessus de la plateforme (nature de la balise ou concurrence avec le triangle directionnel?).

Le retrait des rideaux, donnant soudainement accès à un environnement visuel riche et détaillé, améliore considérablement les performances des rats BSO qui parviennent dès lors à discriminer précisément l'emplacement de la PF. Le retour à cette précision, qui est celle des rats BSO dans le bassin en situation « riche », indique que l'environnement doit comporter suffisamment d'informations visuelles pour assurer la stratégie sur laquelle ils reposent.

L'expérience réalisée dans la piscine comportant un bord opaque pouvant être remplacé par un bord transparent soutient ces premiers résultats. En effet, dans cette condition, l'accès à l'environnement visuel de la salle de test est limité par le bord opaque réduisant la surface à partir de laquelle le rat peut voir dans diverses directions, d'autant plus que le diamètre du bassin est plus faible que dans la condition précédente, ce qui réduit le champ de vision sur l'extérieur. Les différents quadrants offrent alors des points de vue très différents qu'il faut lier les uns aux autres pour une représentation complète. De nouveau, les rats BSO discriminent avec peu de précision la zone de la plateforme contrairement aux rats contrôles et voient leurs performances restaurées dès que le bord opaque est remplacé par un bord transparent fournissant une vision complète du panorama.

Ces observations nous permettent d'affirmer que les rats BSO ont besoin d'un paysage suffisamment riche pour naviguer avec précision. Nous supposons que la vision d'un grand nombre de détails dans l'environnement est une condition nécessaire pour que les informations visuelles apparaissent de manière continue dans des trajectoires spécifiques durant la nage. La difficulté des deux indices dispersés dans le panorama pourrait tenir à ce qu'ils présentent peu de recouvrement, nécessitant alors d'être « assemblés » les uns aux

autres dans une représentation spatiale, peut-être via des informations directionnelles. Ainsi, on peut penser que le déficit d'intégration des informations multimodales des rats BSO affecte l'élaboration d'une telle représentation et que la diversité des repères leur permettrait alors de compenser ce déficit par des ajustement réactifs constants et précis de type snapshot (Arolfo et al., 1994; Cartwright and Collett, 1983) soutenant une performance précise dans des environnements riches. Autrement dit, lors des déplacement dans le bassin, un ajustement continu à l'environnement visuel dans un mode réactif, réduisant la discordance entre la configuration d'indices environnementaux (de type « instantané photographique ») perçue en arrière plan de la PF lors de trajectoires d'approche et la configuration mémorisée de ces indices, permettrait aux rats mâles BSO de masquer leur difficulté à manifester une stratégie proactive dont l'efficacité est le propre d'une représentation spatiale abstraite.

b) Consolidation de l'hypothèse d'un déficit d'intégration des informations multimodales en une représentation spatiale

Ainsi, nous supposons qu'une difficulté à élaborer une représentation spatiale adéquate de l'environnement prévient l'utilisation d'une stratégie proactive et favorise une compensation précise, basée sur des réponses réactives telles que l'enregistrement du panorama perçu lors des trajectoires de nage renforcées par la découverte de la plateforme. Cette performance dépend aussi de la disponibilité, stable donc continue, de l'entier du paysage perçu durant l'acquisition. Par contraste, une représentation globale permet d'anticiper quelle partie du panorama sera perçue même si seule une partie des indices du panorama familier reste disponible, ce qui constitue une stratégie proactive. Dès lors, si les rats mâles BSO utilisent une stratégie réactive leur performance devrait être altérée lorsque le panorama subit une modification. En effet, comme nous l'avons vu au cours de l'introduction, naviguer sur la base d'une représentation de type carte cognitive, accorde une certaine indépendance vis à vis des repères préalablement intégrés. Autrement dit, il n'est pas nécessaire d'avoir accès à l'ensemble total des repères pour s'orienter de manière efficace.

La péjoration transitoire observée chaque fois que le panorama est partiellement masqué (3/4) par l'ajout de rideaux -suite à un apprentissage avec le panorama complet- tend à confirmer la faiblesse, voire l'absence, d'une représentation de type carte cognitive et par conséquent d'une capacité proactive. En effet, si les repères disponibles avaient été intégrés dans une représentation spatiale durant l'acquisition, ceux qui restent présents dans la partie du panorama accessible devraient fournir suffisamment d'informations pour produire des

prédictions sur l'emplacement de la plateforme dès le premier essai. Ainsi les indices restant dans la partie accessible du panorama (1/4) ne semblent pas permettre aux rats BSO de localiser la plateforme avec autant d'efficacité que les contrôles et l'augmentation systématique des latences indique une perturbation des trajectoires d'approche. Cette difficulté est manifeste au premier essai de chaque session, et ce de manière systématique, à chaque fois qu'une nouvelle partie du panorama était devenue (in)accessible, à l'exception de la première modification, liée peut-être au choix de l'orientation de cette ouverture. Ce qui nous rappelle la nécessité d'un étayage très détaillé et contrôlé de chaque protocole. Le déficit disparaît cependant au fil des 4 essais d'une session et les rats BSO mâles finissent par atteindre la même performance que celle des rats PBS, comme s'ils apprenaient une nouvelle position. Or nous savons que cette capacité est remarquable chez les rats BSO dans la tâche d'appariement (match to sample, Cabungcal et al., 2007), tout comme chez les rats ODS BSO. Il semblerait alors que les rats BSO ne disposent pas d'une représentation spatiale qui permette de se localiser à partir d'une référence mémoire stabilisée, en dépit de la disparition d'une partie des informations habituelles. Or c'est une propriété essentielle de la représentation spatiale et des unités de lieu (O'Keefe and Conway, 1978), compétence parfois assimilée à celle de « complémentation de pattern » (Nakazawa et al., 2002). Le manque de prédictibilité, normalement assuré par une représentation, pourrait ainsi expliquer la sensibilité au changement du panorama.

c) La stratégie réactive palliant un déficit d'intégration d'information multimodale est plus facile à développer dans la nage

L'ensemble de nos observations semble ainsi soutenir l'hypothèse selon laquelle les rats BSO sont spécifiquement affectés lorsqu'ils doivent intégrer des informations diverses dans une représentation globale qui actualise de manière continue leur position, afin de coder les relations entre les places successivement visitées. Au cours des trajectoires de nage, la continuité avec laquelle apparaissent les indices, lorsque les conditions requises sont présentes, permet d'utiliser une stratégie compensatoire difficile à mettre en œuvre lors de la marche. En effet, ce mode de locomotion se traduit par des séquences de trajets discontinus qu'il faut alors relier les uns aux autres dans une représentation. Cette difficulté semble pouvoir être contournée sur la table à trous par l'ajout d'un objet saillant en dessus la position à identifier, rendant alors possible l'utilisation d'une stratégie de guidage visuel qui ne repose pas sur l'intégration des indices spatiaux.

L'évaluation des performances des rats BSO dans la condition du labyrinthe radial, où il faut mettre en relation les différentes extrémités des bras, visuellement "déconnectés" par la masquage de la partie centrale du labyrinthe, souligne la difficulté des rats BSO.

d) Mémoire proactive, une stratégie nécessaire pour s'orienter dans un environnement visuellement déconnecté/discontinu

Naviguer en se référant à une carte cognitive permet de s'orienter de manière optimale dans le labyrinthe radial semi-transparent. En effet, les places successivement visitées étant associées à des parties du paysage visuellement déconnectées, il est nécessaire d'intégrer et d'organiser les indices multimodaux dans une représentation globale pour coder les relations spatiales abstraites les reliant (Schenk et al., 1997). Il s'agit ainsi de combiner les informations visuelles disponibles à l'extrémité des bras avec les informations provenant des déplacements (changements de direction) dans la partie centrale du labyrinthe. Une fois que les différentes vues à l'extrémité des bras radiaux ont été associées et intégrées avec l'information directionnelle dans la partie centrale du labyrinthe, sur la base notamment des informations proprioceptives et de celles provenant de l'intégration du chemin, les rats peuvent alors décider de la direction à emprunter pour se diriger vers l'emplacement voulu, même si celui-ci n'est pas perceptible visuellement. Autrement dit, cette intégration des indices internes et externes dans un réseau de places reliées permet de générer des attentes sur la partie du paysage qui va être perçue dans la direction choisie (stratégie proactive) sans avoir accès à un ensemble spécifique d'indices visuels pour orienter le choix. Une fois le but atteint, l'accès aux informations visuelles depuis la fin du tunnel parcouru permet alors de confirmer la justesse du choix effectué et, dans le cas contraire, de remettre à jour la position. Ces observations suggèrent ainsi que chez les rats normaux, une place n'a pas besoin d'être associée avec une vue locale spécifique pour être identifiée et que la relation qu'elle entretient avec d'autres places peut être apprise à travers le codage égocentrique des informations provenant des déplacements. Un feedback visuel permanent n'est alors pas indispensable pour sélectionner des bras avec précision dans le radial.

Les rats BSO ont manifesté des compétences partielles, probablement parce que le labyrinthe radial propose des directions prédéfinies qui compensent en partie leur déficit. Cependant, ils n'ont pas atteint l'efficacité des rats normaux (Schenk et al., 1997) qui trouvent facilement les 4 branches non encore visitées, même après une interruption. Ces observations viennent à l'appui de notre hypothèse selon laquelle les rats BSO ont des difficultés à intégrer et

organiser des informations multimodales dans une représentation globale, capacité qui leur permettrait de ne pas dépendre de la permanence des indices visuo-spatiaux.

e) Contribution des mouvements d'exploration à la représentation spatiale

Des informations supplémentaires concernant le comportement spontané des rats durant l'acquisition dans les expériences de radial offrent encore un nouvel éclairage sur les stratégies d'exploration particulières des rats BSO.

La plupart des expériences en labyrinthe montrent que les mouvements exploratoires reposent sur des règles de base d'alternance spontanée durant les phases précoces d'exploration (Dember and Richman, 1989). Il semblerait ainsi que la direction des mouvements joue un rôle important dans l'organisation du codage de l'information. Durant la phase d'apprentissage dans le labyrinthe radial à 8 bras, des régularités, voire des règles dans l'organisation des mouvements spontanés ont été documentées (Olton et al., 1981; Schenk et al., 1990a). Elles s'expriment lors des premières séances par une tendance à sélectionner des bras séparés par de grands angles au cours de visites successives (Schenk et al., 1990a), surtout lors des premières séances.

Cette systématique permet, en évitant de visiter successivement des bras séparés par de petits angles, de limiter l'accumulation d'erreurs de calcul du mécanisme d'intégration du chemin lors de l'exploration d'un environnement nouveau. Une condition importante, étant donné que les animaux ne disposent pas encore de repères visuels familiers pour mettre à jour le vecteur et corriger les erreurs accumulées à chaque étape du calcul (Etienne et al., 1996). D'autre part, cette sélection de grands axes de référence largement distribués lors de l'exploration du labyrinthe, permet de parcourir, en quelques déplacements, la majorité de l'environnement disponible. Cette exploration distribuée permet ainsi de collecter un maximum d'information sur la structure globale de l'environnement, favorisant le développement précoce d'une représentation spatiale du labyrinthe dans laquelle chacune des places, à l'extrémité des allées, serait reliée aux autres. Ce codage relationnel repose sur le fait déjà démontré par (Suzuki et al., 1980) que les bras ne sont pas discriminés à partir de l'identification des indices présents dans le background visuel spécifique perçu à l'extrémité de chacun, mais plutôt à partir de leur position par rapport à la configuration spatiale des indices externes.

Les expériences réalisées dans le labyrinthe radial ont confirmé la présence du biais d'alternance spontanée des rats normaux, visitant des bras orientés dans des directions

différentes, donc avec des extrémités éloignées les unes des autres. A l'inverse, les rats BSO ont exprimé, dès le début de l'apprentissage, une préférence systématique pour enchaîner des visites à des bras adjacents.

Si, comme le suggère notre hypothèse d'un ajustement réactif à l'environnement, les rats BSO identifient chaque bras à partir d'une mémoire précise de son contexte visuel, alors la difficulté de la tâche s'avère plus élevée lorsque l'environnement est encore inconnu. Ceci se traduit notamment par l'apparition d'un plus grand nombre d'erreurs au début de l'acquisition (Cabungcal et al., 2007). Cependant bien que cette systématique de visite à des bras adjacents réduise l'efficacité d'un codage relationnel, elle pourrait augmenter la probabilité de visiter des bras différents les uns des autres lors des premiers choix successifs et constituerait une stratégie alternative permettant de visiter tous les bras. Une fois l'environnement devenu familier, chaque bras peut alors être associé à une partie spécifique du panorama qui lui est propre et par la suite être identifié à partir des indices constituant son paysage visuel propre.

Cette hypothèse a été confirmée par les résultats obtenus dans l'expérience où deux bras du labyrinthe radial régulier (régulier durant la phase d'entraînement) sont soudainement ramenés côte à côte et deviennent parallèles. Contrairement aux rats PBS, les rats BSO ne confondent pas les deux bras parallèles et ne développent pas de négligence vis à vis de l'un de ces bras. Ils arrivent à identifier et discriminer les deux bras, performance que des rats contrôles atteignent uniquement lorsqu'une paroi opaque sépare les bras parallèles, facilitant leur discrimination (Schenk and Grobety, 1992). Dans les deux cas, même si l'un des bras parallèles n'est pas négligé, il reste cependant le dernier à être visité, comme dans l'expérience de Schenk et Grobety en 1992.

Curieusement, la négligence observée chez les rats PBS, considérés normaux, n'apparaît pas immédiatement après le changement. Cette ignorance transitoire du changement a déjà été mise en évidence dans plusieurs expériences préalables (Schenk et al., 1990a; Schenk et al., 1990b; Schenk and Grobety, 1992) et pourrait s'expliquer par le fait que la représentation globale du labyrinthe régulier, élaborée lors de l'acquisition, amène les rats à s'orienter et générer des hypothèses sur les bras à visiter en recourant essentiellement à des informations directionnelles, l'information visuelle confirmant l'exactitude de la décision a posteriori. Ainsi, après la mise en parallèle de deux bras transformant légèrement le labyrinthe, la discordance apparaissant entre ce qui est attendu et ce qui est perçu, va progressivement déclencher la mise à jour de la représentation sur laquelle les rats s'orientent. Ceci pourrait expliquer la performance momentanément préservée lors des deux premières sessions (bloc 1)

suivant la modification, comme si les rats continuaient à naviguer sur la base de la représentation initiale du labyrinthe dans laquelle chaque entrée de tunnel est orientée dans une direction différente. Ensuite, la mise à jour progressive de la représentation amènerait petit à petit les rats à n'identifier plus que 7 directions, les deux bras parallèles, étant orientés dans une direction identique. Ceci les conduirait alors à négliger l'un des deux bras, comme l'indique l'augmentation des erreurs spécifiques de négligence.

L'utilisation, selon notre hypothèse, d'une stratégie réactive chez les rats BSO semble leur permettre d'identifier avec précision les bras du labyrinthe à partir de leur contexte visuel et s'avère, dans cette condition précise, être un avantage !

1.2. Des stratégies différentes en fonction du sexe

a) Des styles cognitifs différents au lieu de simples différences d'efficacité

Parallèlement à l'observation des effets d'un déficit transitoire en GSH, nous nous sommes penchés sur l'observation des performances spatiales des rats femelles BSO et PBS afin de collecter plus d'indications quant à l'utilisation de stratégie de navigation spatiale différentes selon le sexe (Jonasson, 2005; Roof and Stein, 1999; Williams and Meck, 1993) et quant à l'implication des différences de sexe dans l'apparition de la pathologie (Abel et al., 2010; Canuso and Pandina, 2007; Leung and Chue, 2000). L'identification des stratégies de navigation des femelles a apporté un éclairage intéressant sur l'absence de différences observées dans nos expériences entre les rats femelles ayant subi (BSO) ou non (PBS) un déficit transitoire en GSH. Les résultats que nous avons obtenus ont notamment mis en évidence la présence, chez les rats femelles, de stratégies de navigation en partie similaires à celles observées chez les rats mâles BSO. L'absence d'effet du traitement chez les femelles pourrait ainsi être interprété de deux manières différentes et complémentaires : un effet protecteur des hormones sexuelles offrant une plus grande résistance aux effets d'un déficit transitoire en GSH, et l'implication des hormones femelles dans la mise en place d'un style cognitif de base se traduisant par l'utilisation de stratégies de navigation particulières proches de celles utilisées par les rats BSO (dans ce cas une attention plus grande aux composants sensoriels du contexte) rendant ainsi plus difficile la détection des effets liés aux traitement

Ainsi, la comparaison des performances des femelles PBS et des femelles contrôles non traitées à celles des mâles PBS et des mâles contrôles non traités nous a permis d'identifier, comme chez les BSO, des stratégies d'orientation différentes, pas en termes de déficit mais

plutôt en termes de tendance à se reposer sur informations spatiales de nature différente de celle privilégiée par les mâles. La sensibilité réduite au traitement peut alors être discutée en regard de leur style cognitif de base particulier.

b) Du poids différent des deux composants dans la carte intégrée (carte cognitive) en fonction du sexe

Diverses études ont montré que les mâles et les femelles utilisent des informations différentes pour s'orienter (Jonasson, 2005). Parmi ces études, une expérience de Williams et Meck (Williams and Meck, 1991) a montré que le déplacement d'indices positionnels locaux perturbe la performance des femelles dans le labyrinthe radial, alors que le masquage des indices directionnels perturbe celle des mâles. Ces observations semblent indiquer que les femelles reposent plutôt sur une représentation basée sur la configuration d'indices proximaux (composé notamment par le détail visuel de l'environnement), alors que les mâles reposent plutôt sur des indices distants directionnels. Cette distinction fait aussi référence à la dissociation entre *sketch* (configuration d'indices locaux) et *bearing maps* (intégration des information directionnelles) proposée par Jacobs & Schenk (2003) pour rendre compte de la dualité du modèle composant la carte cognitive. Les résultats obtenus dans nos expériences vont dans le sens de cette hypothèse.

c) Avantage d'une représentation de type *sketch map* lorsque le panorama est accessible

Les résultats obtenus dans les conditions classiques du water maze, avec l'entier du panorama disponible, montrent que les femelles naviguent avec plus de précision que les mâles. L'observation des tracés lors du transfert à la fin de l'acquisition (figure 20, page 118) offre une bonne représentation de la précision avec laquelle les femelles identifient la position où se trouve la plateforme. On remarque que les femelles font, en nageant sur cette position, de petits nœuds serrés, alors que les mâles réalisent des trajectoires plus longues et moins sinueuses, centrées elles aussi sur la position apprise. Cette différence concorde avec les compétences spécifiques fournies par l'utilisation d'un certains type d'information plutôt qu'un autre. En effet, comme nous avons pu le voir dans l'introduction, se référer à une configuration d'indices proximaux est plus adapté pour la navigation locale et permet d'identifier avec précision une position (*sketch map*), alors que naviguer en se référant préférentiellement à des indices directionnels permet d'orienter le déplacement vers la

position à atteindre, même s'il n'y pas ou peu d'indices locaux, et qu'elle se trouve à grande distance. Ce qui se fait cependant au détriment de la précision locale. Les deux stratégies sont efficaces et permettent aux mâles comme aux femelles de discriminer la position d'entraînement, cependant, lorsque l'environnement fournit suffisamment d'indices visuels, pouvant être intégrés en configurations locales, naviguer en privilégiant l'utilisation de ces informations permet de gagner en précision. Ceci ne signifie pas pour autant que les mâles n'utilisent pas d'informations positionnelles et qu'inversement, les femelles n'utilisent pas d'informations directionnelles, mais plutôt, que l'un et l'autre tendent à privilégier un certain type d'information au cours de l'exploration d'un environnement nouveau.

d) Faiblesse d'une stratégie privilégiant les *sketches* en vue d'apprendre une position dans un environnement pauvre en détail/monotone

Privilégier les informations positionnelles de type *sketch* pour construire une représentation d'un environnement nouveau nécessite alors d'avoir à disposition un panorama suffisamment riche pour être efficace. Si les femelles, comme nous en avons fait l'hypothèse, utilisent plutôt des indices positionnels, leurs performances devraient être affectées lorsque l'environnement comporte peu d'informations visuelles. Les résultats obtenus dans les différentes expériences réduisant l'accès à l'environnement visuel de la salle de test soutiennent cette hypothèse. On remarque, en effet, que contrairement aux mâles, l'accès restreint au panorama (water maze avec des bords opaques ou deux indices visuels discrets) perturbe la performance des femelles. Le retrait du bord opaque dans un protocole expérimental, et des rideaux dans l'autre, soulignent d'autant plus la dépendance des femelles vis à vis de la richesse de l'environnement, étant donné qu'elles atteignent de très bonnes performances dès lors que le panorama de la salle est disponible. L'expérience réalisée dans le labyrinthe radial semi-transparent, où l'accès au panorama est restreint dans la partie centrale du labyrinthe, va également dans le sens de cette hypothèse. De nouveau, on remarque une différence par rapport aux mâles. Les femelles font plus d'erreurs avant de trouver les 4 tunnels qui n'ont pas encore été visités lors de la phase de choix forcés avant l'interruption. Ces résultats sont similaires à ceux observés chez les mâles BSO et pourraient expliquer pourquoi il est difficile de mettre en évidence une différence entre les rats femelles BSO et PBS, étant donné que les femelles PBS éprouvent déjà des difficultés à s'orienter dans ces dispositifs particuliers. Autrement dit on pourrait imaginer que les femelles utilisent déjà les stratégies permettant de

compenser les déficits induits par une diminution transitoire du taux de GSH pendant le développement.

e) La représentation de type *sketch* dans un environnement suffisamment riche permet l'indépendance vis à vis de la permanence des indices

Bien que l'on ait observé des similarités entre les performances des rats mâles BSO et celles femelles PBS dans le water maze, lorsqu'il s'agit d'apprendre une position dans un environnement pauvre en détails, il nous faut relever des différences importantes. Contrairement aux rats mâles BSO, les performances d'orientation des femelles PBS ne sont pas affectées par le masquage des indices utilisés durant l'apprentissage. Ceci soulève un point important indiquant que les femelles n'ont pas de difficulté à intégrer diverses informations pour élaborer une représentation spatiale, mais ont besoin pour cela, d'une plus grande richesse de détails afin de soutenir leur stratégie plutôt axée sur une l'utilisation de *sketch*. Le masquage d'une partie du panorama familier dans les deux expériences du water maze (bassin entouré de rideaux masquant les $\frac{3}{4}$ du panorama et ajout d'un bord opaque après l'acquisition dans le bassin entouré d'un bord transparent) n'a pas de répercussion sur les capacités de discrimination spatiale des femelles qui continuent à localiser avec précision la zone d'entraînement. Ces résultats montrent que la représentation élaborée par les femelles résiste à la disparition d'une partie des indices initiaux. Elle fournit ainsi les compétences attendues d'une représentation répondant aux critères de carte cognitive.

La différence entre mâles et femelles semble résider dans le poids respectif qu'occupent les deux modules (*sketches et bearings*) composant la carte intégrée (Jacobs and Schenk, 2003), les mâles s'appuyant plus sur des *bearings* et les femelles plus sur des *sketches*.

f) Utilisation des informations directionnelles lorsque celles-ci ont préalablement été intégrées avec des informations locales

Cette hypothèse d'un poids plus ou moins important, en fonction du sexe, des deux composants de la carte intégrée est en partie soutenue par l'influence de l'expérience préalable dans le water maze sur les performances des femelles dans des conditions pourtant identiques. Des femelles naïves, n'ayant jamais eu d'expérience préalable dans le water maze ni accès au panorama de la salle de tests, ont de mauvaises performances quand des rideaux autour du bassin limitent les indices au nombre de deux. Alors que les femelles ayant eu auparavant accès à la totalité de l'environnement parviennent à s'orienter avec efficacité,

comme si une représentation de l'environnement préalablement élaborée offrait un support sur lequel ancrer les indices présents dans les rideaux. Il est cependant difficile de savoir quelle information permet d'amorcer la représentation sur laquelle inscrire les deux indices internes, la balise et le triangle dans notre cas. On peut supposer qu'il s'agisse d'une information essentiellement directionnelle étant donné que les rats n'ont pas accès au détail de panorama de la salle. La représentation de l'environnement extérieur pourrait notamment permettre aux rats de savoir d'où ils viennent lorsqu'ils sont introduits dans le bassin et donc de connaître l'emplacement du point de départ dans cette représentation du monde extérieur.

Les mâles seraient alors capables d'utiliser directement l'information directionnelle alors que les femelles devraient intégrer celle-ci avec des informations locales.

g) Extrapolation et généralisation dans la navigation basée sur des *bearings*

Même si les rats bénéficient d'une expérience préalable dans le bassin et dans la salle de test, seule la stratégie des mâles permet de naviguer avec efficacité lorsque le bassin est complètement entouré de rideaux blancs (expérience 2.5, figure 20, page 118) masquant la totalité du panorama et qu'aucun indice visuel n'est présent à l'intérieur des rideaux. Nous supposons que cette capacité est soutenue par le pré-entraînement dont ont bénéficié les rats lorsque le panorama était encore disponible et que ceux-ci seraient alors capables de s'orienter sur la base du peu d'information directionnelle résiduel, provenant peut-être de gradients de lumière ou de sources sonores (bruit de l'ordinateur, de l'expérimentateur...) ainsi que de la mémoire de leur provenance lorsqu'ils sont introduits dans le bassin. Dans ces conditions, sans indices internes, les femelles ne discriminent pas significativement l'emplacement de la plateforme, une indication supplémentaire du poids important des *sketches* pour l'orientation.

Ainsi, l'avantage principal assuré par une navigation basée sur des *bearings* tiendrait à ce qu'elle assure une orientation à longue distance, par l'anticipation des positions à venir dans ce système de coordonnées. La représentation du navigateur par rapport à son point de départ peut ainsi être maintenue, même dans un territoire encore inconnu! Cette carte, bien que grossière permet alors d'anticiper et de produire des hypothèses sur de longues distances même s'il n'y a pas ou peu d'indices locaux. Naviguer en se basant sur des *sketches* diffère ainsi de la navigation à partir de *bearings* dans le sens où la position est définie par sa relation par rapport à une configuration d'indices. Elle permet d'élaborer des hypothèses au sein de cet arrangement ou au sein des arrangements créés par des ensembles de *sketches* mais ne permet pas d'extrapoler au delà de ces arrangements dans un territoire inconnu.

h) Structuration différente des mouvements d'exploration, manifestation d'une tendance à se reposer préférentiellement sur les indices locaux

La discussion des résultats des rats mâles BSO et PBS a mis l'accent sur des règles de base des mouvements spontanés, durant les phases précoces d'exploration. Elle limitent l'accumulation d'erreurs de calcul du mécanisme d'intégration du chemin et favorisent l'exploration d'une vaste partie de l'environnement en quelques déplacements. Elles permettent notamment de définir de grands axes de référence directionnels participant au codage de l'information dans une représentation précoce de l'environnement. Dans le labyrinthe radial ces biais s'expriment par une tendance à éviter de visiter consécutivement des bras adjacents et à visiter des bras spatialement éloignés et orientés dans des directions différentes. Ces observations proviennent de l'exploration par les rats mâles, dont nous supposons qu'elle favorise la sélection d'information directionnelle pour soutenir leur orientation. Les tendances des femelles, dans nos expériences, s'expriment d'une manière différente. Comme les rats mâles BSO, elles tendent à visiter plus de bras adjacents et moins de bras séparés par de grands angles dès les premières sessions d'exploration, en comparaison des mâles contrôles. On peut alors se demander dans quelle mesure l'organisation des mouvements d'exploration des femelles témoigne de leur prédilection à se référer à des configurations d'indices locaux – qu'elles discriminent peut-être plus précisément - alors qu'inversement, celle des mâles témoignerait de leur prédilection à se référer à des directions, puisque leur stratégie favorise l'extraction de grands axes de référence.

i) L'orientation basée sur des *sketches* permet d'identifier et de réagir rapidement au changement

Ainsi, dans un environnement nouveau, les femelles privilégient l'utilisation d'indices locaux organisés en configuration. Cependant nous avons également remarqué qu'elles étaient capables d'utiliser des informations directionnelles lorsque celles-ci ont préalablement été intégrées avec des informations locales. Les compétences des femelles reposent sur l'utilisation de diverses informations, composant un paysage assez varié. Lorsque les situations offrent des conditions optimales, elles expriment tout de même des tendances marquées pour une orientation basée préférentiellement sur des *sketches* dans un paysage riche en repères. Cependant ces différences ne sont pas absolues, dès le moment où les conditions et leur expérience préalable leur permettent d'utiliser à la fois des informations positionnelles et directionnelles.

Dans le labyrinthe radial composé de deux bras parallèles, de petites différences de performances entre mâles et femelles pourraient souligner l'utilisation par ces dernières d'une stratégie axée sur les indices visuels offerts par le paysage. Cette expérience montre effectivement que les femelles réagissent plus rapidement que les mâles au changement imposé (rapprochement des deux bras) après l'acquisition dans le labyrinthe régulier, un comportement que l'on pourrait attendre de la part d'animaux sensibles aux détails de l'environnement. Cette sensibilité s'exprime par le déclenchement d'une exploration de la totalité du labyrinthe, d'où peut-être l'augmentation des erreurs spécifiques de radial dès les premières sessions, tendance observée chez les femelles contrôles seulement. Cependant, malgré la sensibilité accrue des femelles aux indices de l'environnement, on ne peut pas affirmer que, comme pour les BSO, cette attention aux détails leur permet de ne pas négliger les bras parallèles, ni que leur capacité à utiliser également des informations directionnelles les poussent à développer une négligence de l'un des deux bras comme c'est le cas des rats mâles PBS. Il semblerait que la réaction au changement des femelles augmente de manière générale les erreurs de mémoire de travail indépendamment de leur spécificité (erreurs de parallèles vs erreurs de radial). Ces résultats nous permettent seulement de mettre en avant la plus grande sensibilité au changement qui accompagne une certaine attention au détail de l'environnement et s'exprime par une ré-exploration de la totalité du labyrinthe. Cette observation concorde avec les données d'autres expériences mettant en évidence l'augmentation des comportements d'exploration des femelles suite à la perception de changements dans l'environnement (Poucet, 1989; Save et al., 1992a; Save et al., 1992b).

j) Dépasser la spécificité spatiale: une représentation tampon pour la décision

Notre clé de lecture, délibérément orientée sur la représentation de l'espace offre l'avantage d'une construction théorique qui produit des hypothèses que l'on peut mettre à l'épreuve assez facilement. Elle nous a écartés des tests traditionnellement acceptés pour analyser le comportement d'un animal modèle de schizophrénie. Mais la portée générale du concept de représentation au sens large, sa capacité d'engendrer des attentes, de réduire l'effet perturbateur d'un changement, bref de se comporter comme un organisme générateur de prédictions, sa dépendance moins étroite à l'état instantané de l'environnement permet d'intégrer la lecture des anomalies comportementales reconnues spécifiques. La représentation au sens large offre une sorte d'espace temporel tampon qui absorbe les perturbations environnementales pour une adaptation plus continue, moins chaotique, mieux

en cohérence avec l'expérience de chaque sujet. On pourrait dire que son défaut principal est en quelque sorte l'introduction d'un espace temporel tampon entre la réalité telle qu'elle s'impose de l'extérieur, et ses retentissements sur les réponses comportementales. Une mise à distances dont la contrepartie serait le caractère intime et l'assurance offerte par une décision basée sur une représentation de soi «à soi», la certitude de soi, comme on pourrait l'envisager dans l'agentivité, par exemple.

2. Quelques clés pour une compréhension transversale

Pour discuter de la pertinence de nos données dans le cadre de la schizophrénie, il faut en comprendre des principes qui fondent une comparaison entre des signes cliniques et les déficits qui rendent compte des difficultés rencontrées par les rats BSO.

Il s'agit à présent de voir s'il est possible, à partir des observations obtenues avec l'animal modèle, d'identifier et de mettre en évidence la présence de déficits fondamentaux similaires dans une maladie complexe telle que la schizophrénie. Car il est évident que les observations obtenues avec un animal modèle n'ont de sens que si elles nous permettent de mieux comprendre les faiblesses fonctionnelles qui caractérisent la maladie psychiatrique. Il s'agit de tenter de réduire le fossé parfois existant entre recherche fondamentale et recherche psychiatrique. C'est pourquoi les recherches animales exposées auparavant ont visé à mettre en évidence des déficits de processus de base tels que l'intégration de l'information sensorielle, qui joue un rôle essentiel dans la perception et la représentation que nous construisons de notre monde. Pour étudier notre modèle, vous avons ainsi privilégié une démarche visant à mettre en évidence, dans une perspective écologique de ressources adaptatives, des manifestations d'un déficit d'intégration et d'organisation de l'information sensorielle. L'avantage d'une telle démarche réside dans le fait que les déficits fondamentaux observés chez l'animal ont été identifiés dans des tâches écologiques, pour le rat comme pour l'homme, l'orientation spatiale étant une capacité nécessaire à la survie de toutes les espèces mobiles, l'homme y compris. De plus, c'est bien parce que les déficits observés chez l'animal sont fondamentaux qu'il est possible d'élaborer des hypothèses permettant d'appréhender en retour la présence de ces déficits dans la clinique.

Dans cette deuxième partie de la discussion nous allons proposer des lignes de réflexions permettant de retrouver chez des patients, d'éventuels déficits dans des situations sollicitant

une capacité adaptative écologiquement pertinente et dans lesquelles le traitement de base de l'information sensorielle se révèle nécessaire pour résoudre la tâche. L'ensemble des observations obtenues chez l'animal dans la navigation spatiale nous amène alors à nous interroger, dans un premier temps, sur les performances d'orientation des patients souffrant de schizophrénie. Existe-t-il dans la littérature des expériences faisant allusion à des déficits d'orientation similaires à ceux que nous avons identifiés chez les rats BSO? Dans un deuxième temps, on peut se demander si la perturbation des mécanismes indispensables à la consolidation d'une représentation spatiale pourrait également être impliquée dans l'émergence de certains symptômes de la maladie. Tout comme nous avons suggéré que les marqueurs typiques reconnus chez l'animal modèle pourraient désigner une lacune de la méta-représentation orientant les réponses des rats normaux.

2.1. La mémoire spatiale dans la schizophrénie

a) Quels déficits de mémoire spatiale chez les patients atteints de schizophrénie ?

Cette hypothèse est à la base de différents protocoles testant les compétences spatiales des patients. Une certaine difficulté pratique à réaliser avec les patients des expériences « réelles », par lesquelles ils doivent se fonder sur les déplacements de leur corps propre, a rapidement fait préférer les conditions de réalité virtuelle qui offrent en apparence un contrôle beaucoup plus grand mais, en éludant les ressources de la proprioception, semblent constituer un problème bien différent, plus difficile ou plus facile, selon le poids que l'on attribue à l'intégration de cette donnée pour l'orientation, ainsi que nous l'avons vu chez les rats BSO.

► Compétences d'orientation spatiales en environnement réel

Plusieurs expériences ont tenté d'évaluer les performances de navigation spatiale chez des patients atteints de schizophrénie. Cependant très peu l'ont fait en utilisant des conditions réelles dans lesquelles les informations visuelles doivent être intégrées aux informations provenant des propres déplacements dans l'environnement (vestibulaires, proprioceptives, intégration du chemin). L'unique étude de navigation spatiale ayant évalué les compétences des patients dans des conditions réelles a révélé des résultats très intéressants (Daniel et al., 2007). Dans cette étude, les sujets doivent parcourir un trajet à l'extérieur composé de 8 segments distincts, la fin du trajet réalisé rejoignant le point de départ. Divers critères ont été

sélectionnés pour rendre compte de l'apprentissage spatial effectif : 1) une description verbale visant à fournir suffisamment d'indications spatiales pour permettre à une tierce personne de suivre le parcours sans réaliser d'erreurs, 2) la production d'un plan visant également à fournir suffisamment d'informations pour qu'une tierce personne puisse s'orienter précisément sur la base de ces indications, 3) la reconnaissance de photographies correspondant à des vues perçues au cours du trajet, et finalement 4) la reconnaissance de l'ordre dans lequel sont apparues les vues représentées par des photographies du parcours, présentées par paires. Les résultats montrent que les patients sont clairement déficitaires lorsqu'il s'agit de fournir des informations spatiales orales (référence à des repères et directions) ou à travers la production d'un plan. Cependant, ils n'ont aucune difficulté à reconnaître les photos correspondant à des vues du parcours réalisé par rapport à des photos correspondant à des vues du même environnement (parcours autour des bâtiments composant le site hospitalier de la Pitié-Salpêtrière), mais n'ayant pas fait partie du trajet préalablement parcouru. Les patients sont ainsi capables de reconnaître avec autant de précision que les sujets contrôles des morceaux de paysages faisant partie du parcours. Néanmoins, ils éprouvent des difficultés lorsqu'il s'agit d'organiser ces vues et d'identifier lequel des ces morceaux apparaît en premier durant le trajet, suggérant que les différentes vues et repères n'ont pas été reliés les uns aux autres dans une représentation globale du parcours. L'absence de corrélation chez les patients entre le temps de réponse et la distance séparant les deux vues à organiser spatio-temporellement soutient cette hypothèse. Chez les sujets contrôles, il a été observé que plus la distance entre les deux scènes présentées est grande, plus les sujets mettent de temps à déterminer laquelle des deux scènes est apparue en premier. Cette absence de corrélation chez les patients laisse effectivement à penser que, contrairement aux sujets contrôles, les relations spatio-temporelles entre les indices n'ont pas été codées. Les plans du trajet produits par les patients suggèrent également que les patients n'ont pas réussi à élaborer une représentation précise de la forme globale du parcours, étant donné que presque la moitié d'entre eux (40%) ont produit un dessin sur lequel les points de départ et d'arrivée n'étaient pas reliés. Ces résultats montrent bien que les patients, comme nos rats BSO, mémorisent parfaitement les détails perçus dans l'environnement sans parvenir cependant à organiser et relier ces informations dans une représentation globale. Cette expérience est la seule, à notre connaissance, à avoir évalué les performances des patients souffrant de schizophrénie dans une tâche spatiale réalisée dans un environnement réel.

► Compétences d'orientation spatiales en environnements virtuels

D'autres expériences d'orientation utilisant la réalité virtuelle ont mis en évidence des déficits chez les patients (Folley et al., 2010; Hanlon et al., 2006; Landgraf et al., 2010; Spieker et al., 2012; Weniger and Irlé, 2008). Parmi ces expériences, trois d'entre elles ont développé des tâches d'orientation similaires à celles utilisées chez le rat. Cependant, étant donné que les contraintes imposées par le mode de locomotion n'apparaissent pas dans un monde virtuel, il est alors difficile de savoir si les résultats obtenus sont comparables à ceux que nous avons récoltés dans des conditions où la charge d'intégration de l'information sensorielle diffère en fonction du mode de locomotion. Ainsi, dans la tâche virtuelle du water maze (Folley et al., 2010; Hanlon et al., 2006), les patients sont moins performants que les sujets contrôles (latences et discrimination) lorsqu'il s'agit de trouver une plateforme invisible. Ce déficit disparaît lorsque la plateforme, visible, permet d'utiliser une stratégie de guidage visuel. Mais évidemment, ce n'est plus une tâche spatiale au sens propre. Il se pourrait alors que pour définir la position de la plateforme il soit nécessaire d'intégrer les repères visuels pour les assembler. Peut-être parce que dans cet environnement virtuel les différentes vues apparaissent de manières saccadées et les indices de l'environnement n'apparaissent pas de manière continue, d'où la nécessité d'un indice saillant pour guider les trajectoires (plateforme visible).

Dans un labyrinthe radial virtuel, les patients réalisent plus d'erreurs de mémoire de travail et d'erreurs de références (4 bras appâtés sur 8) tout au long de l'expérience et ne parviennent pas à atteindre la performances des sujets contrôles au fil des essais. Ces tâches, généralement considérées comme des tâches spatiales allocentrées, semblent indiquer que les patients ont des déficits lorsqu'il s'agit de se référer à des indications allocentrées (position relative aux repères présents dans la pièce) pour identifier une ou des positions dans l'espace.

Ceci a notamment été souligné dans d'autres tâches d'orientation (Landgraf et al., 2010; Weniger and Irlé, 2008). Dans l'étude de Weniger et Irlé (2008), deux labyrinthes virtuels différents avaient été utilisés. Le premier, placé dans un environnement composé de nombreux repères visuels, visait à évaluer la mémoire allocentrique alors que le deuxième, placé dans un environnement sans aucun repère visuel pertinent, visait à évaluer la mémoire dite égocentrique. En fait, dans le deuxième labyrinthe il s'agit de mémoriser des trajets invariables constitués de séquences de réponses stéréotypées (tourner à gauche puis à droite...). Dans ce sens, il serait plus approprié de considérer cette stratégie comme une stratégie de type route ne reposant pas sur l'intégration des indices spatiaux, au lieu de parler

uniquement de mémoire égocentrée. Les résultats ont montré que les patients présentaient des déficits d'orientation dans la tâche allocentrique, mais avaient des performances préservées dans la tâche égocentrique. En fait les patients ont les mêmes performances dans les deux conditions alors que la tâche égocentrique s'est avérée plus difficile pour les sujets contrôles qui semblent tirer un avantage non négligeable de la présence de repères spatiaux pertinents dans l'environnement, contrairement aux patients. Il se pourrait que les patients ne tirent pas un avantage de la présence de repères visuels de l'environnement faute de pouvoir les assembler les uns aux autres.

La deuxième étude, de Landgraf et al., (2010) cherchait à évaluer les performances des patients dans des conditions où il fallait, pour identifier un objet, soit se référer à des informations égocentrées ou allocentrées. Il s'agissait de voir si les patients avaient des difficultés à adopter un point de vue indépendant de leur position. Il est apparu que les patients identifient sans peine la position d'un objet par rapport à leur propre position, mais en revanche qu'ils rencontrent des difficultés s'ils doivent se référer aux repères de l'environnement.

L'ensemble des résultats obtenus à travers les expériences spatiales dans des mondes virtuels semble indiquer que les patients souffrant de schizophrénie ont des difficultés à localiser une position à travers les relations qu'elle entretient avec les indices visuels du paysage, et à s'orienter sur la base d'une représentation allocentrée, en se fondant sur les relations entre les différents repères de l'environnement. En revanche lorsque la position peut être définie par rapport à sa propre position ou lorsqu'il s'agit de se diriger vers un emplacement, soit en étant guidé par un indice saillant (plateforme visible dans le water maze virtuel), soit en réalisant une séquence de trajets stéréotypés, il n'y a plus de différence entre la performance des patients et celles des sujets contrôles.

Il semblerait ainsi que l'avantage accordé par la nage dans le water maze en condition réelle (apparition continue des indices de l'environnement) chez le rat ne puisse pas toujours être reproduit dans une condition virtuelle. Peut être parce que les différentes perspectives apparaissant de manière plus saccadée, lors des impulsions données sur le joystick ou les flèches directionnelles, et le champ de vision parfois plus limité que le champ de vision habituel, ne favoriseraient pas un balayage visuel continu du panorama à disposition. Le déplacement dans un environnement virtuel s'apparenterait alors plus aux conditions marchées telles que la tâche de la table à trou dans laquelle les rats BSO ne sont pas parvenus

à identifier une place sur la base d'une représentation allocentrée, mais uniquement lorsqu'un indice visuel associé au trou de fuite permettait d'en identifier l'emplacement.

b) Compétences de mémoire visuo-spatiale

Finally, on retrouve dans la littérature de nombreuses études ayant évalué les capacités visuo-spatiales des patients souffrant de schizophrénie. Elles montrent que les patients ont des déficits de mémoire visuo-spatiale (Goldman-Rakic, 1994; Park and Holzman, 1992). Parmi ces expériences, l'une d'entre elles a révélé des résultats intéressants quant aux stratégies utilisées par les patients pour compenser leur difficulté à intégrer et organiser l'information sensorielle dans une représentation globale. Cette étude a notamment montré que les patients reposent sur des stratégies particulières de traitement de l'information pour résoudre une tâche visuo-spatiale. Dans un premier temps, les sujets doivent mémoriser, un tracé composé d'une succession de plusieurs segments jointifs, d'orientation différente, et identifier par la suite ce tracé parmi six autres tracés partiellement différents, car comportant chacun une partie des segments identique (début, milieu, ou fin du tracé). Les résultats ont montré que les patients ont mémorisé des parties spécifiques du tracé alors que les sujets contrôles ont utilisé une stratégie plus globale leur ayant permis de mémoriser l'entier de la forme composée par les différents segments (Cocchi et al., 2007). Mémoriser des éléments isolés faisant partie d'un ensemble témoigne de la difficulté à les grouper dans une représentation.

► Similarité des déficits spatiaux chez les patients et les rats BSO?

L'ensemble des déficits observés chez les patients souffrant de schizophrénie dans les différentes tâches de mémoire spatiale s'apparente aux déficits rapportés dans nos expériences de navigation chez les rats modèles. Les résultats que nous avons obtenus suggèrent que les rats BSO ont des difficultés à intégrer et organiser les informations perceptives dans une représentation répondant aux conditions d'une carte cognitive. Cette difficulté est en partie compensée par des stratégies qualifiées de réactives, se traduisant par une attention accrue aux détails de l'environnement, faute de regroupement global pour élaborer des prédictions et des attentes nécessaires à une stratégie proactive. Les résultats obtenus chez les patients montrent également qu'ils éprouvent des difficultés lorsqu'ils doivent relier des repères les uns aux autres dans une représentation dite allocentrée. En revanche, leur performance est la même que celle des sujets normaux lorsqu'il s'agit de s'orienter en réalisant une séquence de trajets

de type route ou lorsqu'il s'agit de suivre un indice saillant tel que la plateforme visible. Ces deux stratégies ne reposent pas sur l'utilisation d'une représentation globale de l'environnement dans laquelle les différents repères sont reliés et intégrés les uns aux autres. De plus, l'interprétation des stratégies des patients pourrait rejoindre celles des stratégies compensatoires des rats BSO, qui semblent se fonder sur les détails de l'environnement à défaut d'en extraire les relations. En effet, les expériences de Cocchi et al., (2009; 2007) et de Daniel et al., (2007) ont souligné la capacité des patients à mémoriser les détails composant l'environnement ou même une simple forme, sans cependant les organiser dans une représentation globale. Cet assemblage évoque le chunking qui réduit la charge de mémoire dans la mémorisation d'une liste de mots par exemple.

► Des perturbations perceptuelles reflétant des difficultés d'intégration et d'organisation de l'information

Les handicaps ainsi observés chez les rats BSO et chez les patients dans des tâches de navigation spatiale s'apparentent aux déficits d'organisation perceptuelle que nous avons mentionnés dans l'introduction (p.44) (Giersch et al., 2010; Parnas et al., 2001; van Assche and Giersch, 2011). Ceux-ci s'expriment d'une part, par une plus grande difficulté à identifier des cibles globales émergeant de l'arrangement de cibles locales selon les principes de la Gestalt et inversement par une plus grande facilité à identifier les cibles locales composant des formes globales, et d'autre part par une incapacité de créer des liens entre différentes figures et à construire ainsi une représentation interne de ces entités disparates (Giersch and Rhein, 2008; van Assche and Giersch, 2011). L'avantage de ce groupement de l'information est qu'il permet d'élaborer des représentations mémorisables qui engendrent des attentes et des anticipations (stratégie proactive) sur ce qui va être perçu. Nous avons vu que ces capacités sont mises à défaut chez nos rats modèles de schizophrénie, qui ne parviennent plus à s'orienter avec efficacité si le panorama n'est plus disponible dans sa totalité.

Chez les patients, des données montrent également que ces capacités sont mises à défaut. C'est ce que montre l'expérience de Hooker et Park (2000), dans laquelle la conséquence de cette incapacité à maintenir une représentation interne se traduit par une difficulté à anticiper et prédire la trajectoire d'une cible en mouvement. Un raisonnement analogue est proposé par de nombreux auteurs (Garrido et al., 2009; Näätänen et al., 2005; Näätänen and Winkler, 1999; Todd et al., 2012), lorsqu'ils se réfèrent à la réduction de mismatch negativity (MMN) comme le résultat d'une prédiction erronée de la part du système. En effet, selon Näätänen et al., (2005) la prédiction est basée sur la représentation mnésique des caractéristiques du

stimulus préalablement perçu, et comme le suggère Todd et al., (2012), le déficit de discrimination entre les différents sons exposés témoignerait alors de l'élaboration d'une représentation imprécise affectant la capacité à distinguer les deux stimuli. Les difficultés des patients à reconnaître des « Gestalt » sur la base d'expériences précédentes (modulation top-down) pourraient ainsi également découler d'une difficulté à construire des représentations guidant ensuite la sélection et le groupement d'éléments pertinents (Uhlhaas and Mishara, 2007).

Reste à savoir si les perturbations fondamentales observées chez les rats, et qui s'apparentent aux déficits observés chez les patients au niveau du traitement de base de l'information sensorielle, pourraient également être à l'oeuvre dans l'émergence de certains symptômes de la maladie. Autrement dit, trouve-t-on des similarités entre les perturbations impliquées dans les symptômes cliniques au sens large et celles identifiées dans les comportements d'orientation spatiale.

2.2. Une base fondamentale à l'émergence des symptômes cliniques ?

Comme notre projet l'annonce, nous avons mis à l'épreuve l'hypothèse qu'un processus clé et général serait mis en défaut par les conséquences au niveau cérébral du traitement au BSO, ainsi que dans l'ensemble des signes cliniques reconnus. En partant d'un déficit d'intégration supramodale, une hypothèse qui n'est pas nouvelle, nous avons tenté de mettre en cause un déficit de représentation abstraite chez le rat, du type carte cognitive, qui serait compatible avec les différentes anomalies constatées expérimentalement.

Nous allons voir dans quelle mesure, cette hypothèse est compatible avec l'ensemble des symptômes cliniques considérés dans la schizophrénie.

a) Sens de soi, émergence de l'intégration d'information multimodale

Les mécanismes cérébraux indispensables à la consolidation d'une représentation spatiale semblent participer également à l'élaboration du sens de soi. En effet, la représentation du corps, comme la représentation spatiale, repose essentiellement sur l'intégration harmonieuse d'informations provenant de diverses modalités sensorielles (visuelles, somatosensorielles et vestibulaires) en un tout cohérent (Blanke and Metzinger, 2009; Lopez et al., 2008; Tsakiris et al., 2005). Cette intégration multimodale doit être soutenue, notamment par des mécanismes de synchronisation neuronale permettant de lier l'ensemble des signaux provenant des

différents systèmes sensoriels distribués. L'illusion de la main en caoutchouc illustre bien comment le sens de soi émerge de l'intégration d'informations multimodales (Armel and Ramachandran, 2003; Ehrsson et al., 2005; Ehrsson et al., 2004). Si l'on remplace la main du sujet, placée juste en dessous de la table devant laquelle il est assis, par une main en caoutchouc, placée sur la table juste en dessus de la main du sujet, et que l'on stimule de manière simultanée la main cachée du sujet et celle en caoutchouc visible, le sujet peut alors avoir l'illusion que la main en caoutchouc lui appartient. Cette illusion peut également être réalisée avec l'entier du corps (Lenggenhager et al., 2009; Lenggenhager et al., 2007). Cependant, pour que cette illusion apparaisse il est nécessaire d'une part, que les informations visuelles et somatosensorielles soient corrélées et cohérentes, et d'autre part que la main soit positionnée d'une manière congruente avec la posture du reste du corps. Cette contrainte indique que la corrélation multisensorielle n'est pas une condition suffisante pour induire l'illusion de l'appartenance de la main en caoutchouc. Il semblerait ainsi que l'émergence du sens de soi ne dépende pas uniquement des afférences bottom-up mais dépende également d'une représentation pré-existante de son propre corps. Le sens de soi résulterait alors de l'interaction circulaire entre des processus bottom-up provenant de l'intégration multisensorielle et de l'influence top-down de l'image du corps élaborée au fil des expériences successives aux cours du développement (Gallagher, 2005). Il s'agit bien d'une circularité dans le sens ou l'image du corps, comme la représentation spatiale ou carte cognitive, n'est pas une représentation statique. Elle est constamment modulée par l'intégration des informations multimodales, d'où la possibilité d'expérimenter l'illusion qu'une main en caoutchouc puisse nous appartenir. De nombreuses études font référence à des perturbations du sens de soi chez les patients souffrant de schizophrénie (Bovet and Gamma, 2002; Bovet and Parnas, 1993; Priebe and Rohricht, 2001; Uhlhaas and Mishara, 2007) et d'autres montrent même que les patients ressentent plus fortement et plus rapidement l'illusion de la main en caoutchouc, parfois même lorsque les informations sensorielles ne sont pas synchronisées (Peled et al., 2003; Thakkar et al., 2011). Ceci suggère que les patients pourraient avoir une représentation interne de leur corps à la fois plus flexible et moins précise, laissant ainsi la place à une plus grande marge d'erreur. Le fait que les mécanismes de synchronisation neuronale sous-tendant la mise en relations des informations sensorielles multimodales soient également perturbés (Uhlhaas) chez les patients soutient également l'hypothèse selon laquelle ils pourraient avoir des difficultés à élaborer une représentation aboutie et stable de leur corps. De plus la modulation top-down des informations, déficitaire

chez les patients (Silverstein et al., 1996a; Uhlhaas and Silverstein, 2005), pourrait également entraver la mise à jour adéquate de l'image de soi à travers la sélection d'informations pertinentes guidées par la représentation elle-même.

L'image du corps se réfère ainsi à la représentation consciente des dimensions spatiales du corps, de sa taille, de sa forme et de la configuration des parties qui le constituent (membres) comme dans un arrêt sur image. Elle permet notamment de savoir quelles sont les postures qui peuvent être considérées comme congruentes ou non. Cette image, comme nous venons de le voir, n'est pas complètement statique et peut être modulée du fait des interactions des connaissances antérieures et attentes avec les nouvelles informations sensorielles entrantes qui permettent de la mettre à jour. Il s'agit d'une représentation amodale résultant de l'intégration des diverses informations sensorielles et permettant de générer des prédictions dans toutes les modalités utilisées pour la constituer. Le schéma corporel est en revanche plus dynamique et fournit une représentation implicite des relations entre les parties du corps intimement liée à l'action et essentielle à l'organisation des mouvements.

Comme l'illustre si bien Moshe Bar, le cerveau génère constamment des prédictions à partir des représentations mémorisées et permet alors d'avoir des attentes sur ce qui va être perçu. Lorsque les attentes ne correspondent pas à ce qui est perçu, apparaissent alors des réinterprétations qui tentent d'entretenir une cohérence en donnant une explication aux incongruences détectées. Les expériences perturbant le schéma corporel à travers la mise en place d'informations sensorielles contradictoires, rendent bien compte de cette recherche constante de cohérence et pourraient illustrer le ressenti des patients victimes d'une intégration inadéquate des différentes informations sensorielles. Ces expériences montrent (Ehrsson et al., 2005) que si le sujet touche le bout de son nez du doigt et que l'on stimule en même temps par vibration le tendon de son biceps alors le sujet va avoir l'impression que sa main s'éloigne de son visage et que son nez s'allonge. L'illusion constitue la seule explication logique aux informations proprioceptives et tactiles contradictoires: si la main s'éloigne de mon visage, alors qu'elle reste cependant en contact avec mon nez, cela signifie alors que mon nez est en train de s'allonger.

On pourrait ainsi se demander dans quelle mesure le délire produit par les patients ne correspondrait pas à une recherche de cohérence face à des informations contradictoires ou incomplètes. En effet, les mouvements de l'antipsychiatrie des années 60, représentés par R.D. Lang et D. Cooper, insistaient pour voir les symptômes et surtout la manière dont les patients en rendaient compte, comme un effet qu'ils faisaient pour assurer une apparence de

vraisemblance à ce qui paraissait “fou“. Parfois même comme une réponse saine à un environnement pathogène. Sans vouloir les accompagner dans cet extrémisme, nous pensons qu’une lecture de ce type contribue à assembler, comme nous avons tenté de le faire, les dimensions comportementales qui signifient un déficit, un manque de capacité dite normale et les adaptations compensatoires que nous qualifions chez notre animal modèle.

b) Entre prédictions et attentes, s’attribuer des intentions

L’illustration de la perturbation du schéma corporel montre que le corps ne se résume pas à une entité sensorielle et que le sens de soi est intimement lié à l’action. Ainsi le sens de soi ne repose pas uniquement sur le sentiment que les parties de notre corps nous appartiennent, mais aussi sur le sentiment que nous sommes les auteurs des actions que nous générons. Par conséquent, l’agentivité constitue également un aspect essentiel de la conscience de soi qui nous permet de distinguer les mouvements induits par nous même de ceux induits par l’environnement et de distinguer nos propres mouvements de ceux des autres.

La copie efférente de la commande motrice et la décharge corollaire sont des mécanismes générant des attentes concernant les conséquences sensorielles d’une action réalisée par le sujet. Elles fournissent des prédictions sur les sensations résultant de nos propres actions. Ces mécanismes permettent donc de prédire et de supprimer les sensations qui résultent de nos actions (Miall et al., 1993; Miall and Wolpert, 1996; Wolpert and Kawato, 1998), nous permettant par là même de les considérer comme provenant de nous même (Crapse and Sommer, 2008). Ford et Mathalon (2012) distinguent la copie efférente de la décharge corollaire. La copie efférente fait référence à la commande motrice alors que la décharge corollaire représente les sensations attendues de l’action.

La comparaison des conséquences sensorielles prédites avec le feedback sensoriel réafférent perçu permet de corriger et d’ajuster l’action si une incongruence entre l’attente (décharge corollaire) et la perception (réafférence sensorielle) est détectée. Ainsi chaque action est évaluée et corrigée à chaque instant de son déroulement à partir de cette comparaison. Ce mécanisme constitue une économie considérable au niveau de la perception, étant donné que l’attention ne sera pas portée sur les réafférences “prédites“ concordant aux attentes, mais uniquement sur celles qui ne correspondent pas et qui acquièrent par conséquent une certaine saillance. Autrement dit, il est possible d’ignorer les sensations auto-générées de par leur prédictibilité. Elles sont ainsi ignorées parce qu’elles ne sont pas surprenantes.

Il semblerait que dans la schizophrénie, ces processus de contrôles de l'action soient perturbés (Blakemore et al., 2000; Blakemore et al., 2002; de Vignemont and Fournieret, 2004; Farrer et al., 2004; Farrer and Frith, 2002; Ford and Mathalon, 2005, 2012; Frith, 2005a, b; Frith et al., 2000a, b; Jeannerod, 2009; Peled et al., 2003; Stephan et al., 2009; Synofzik et al., 2010; Synofzik et al., 2006; Synofzik et al., 2013) et puissent être impliqués dans l'apparition des symptômes positifs tels que les hallucinations auditives et illusions de contrôles. Cette perturbation se traduit par une absence d'inhibition des sensations auto-générées, introduisant ainsi une ambiguïté quant à l'origine des sensations perçues. Les patients auraient alors des difficultés à distinguer les actions auto-générées de celles générées par un agent ou événement extérieur et pourraient alors attribuer à une cause extérieure les sensations occasionnées par une action auto-générée. En effet il a été observé que lors de la production de la parole, les copies efférentes provenant des régions frontales "avertissent" le cortex auditif de l'arrivée des sons produits, notamment en inhibant les réponses auditives corticales permettant ainsi de reconnaître les stimuli auditifs perçus comme des stimuli provenant du sujet lui-même et non d'une source extérieure. Chez les patients, cette inhibition des réponses auditives corticales durant la production de parole à voix haute ou intérieurement (pensées) est diminuée (Ford et al., 2007a; Ford et al., 2001; Ford et al., 2007b; Frith et al., 1995). Les hallucinations auditives dans cette perspective découleraient d'une attribution erronée d'une activité auditive d'origine interne à une origine externe. Ces dysfonctions résulteraient notamment des perturbations de la communication fonctionnelle entre les réseaux corticaux étant donnée que leur bon fonctionnement dépend d'une connectivité **efficente** entre les régions motrices et sensorielles (Fletcher et al., 1999; Fletcher and Frith, 2009; Ford et al., 2001; Ford et al., 2012; Frith, 2005a; Kubicki et al., 2007; Mechelli et al., 2007; Spencer and McCarley, 2007; Spencer et al., 2004).

Nos données chez les rats BSO ont amené à l'hypothèse selon laquelle leurs difficultés à mettre en œuvre des stratégies proactives proviendraient d'un déficit d'intégration et d'organisation de l'information en représentation spatiale supramodale. On peut alors se demander si les perturbations des mécanismes impliqués dans le sens d'agentivité chez les patients ne résulteraient pas d'une difficulté à *générer* des prédictions sur les conséquences sensorielles de leurs actions (copie efférente). Peut être en conséquence d'une représentation du corps imprécise et instable pouvant résulter, comme chez les BSO, d'un déficit d'intégration et d'organisation des informations multimodales en un tout cohérent. Le fait que la stimulation de la jonction temporo-pariétale, une zone d'intégration des informations

sensorielles, puisse altérer la conscience de soi souligne le rôle essentiel de l'intégration des informations sensorielles (Blanke et al., 2004). Les approches de Ford et Mathalon (2012), de Friston (2012), de Voss et al., (2010) et de Synofzik et al., (2010; 2006) vont dans le sens de cette hypothèse. Ils considèrent notamment que le codage prédictif (predictive coding) est un mécanisme fondamental de l'agentivité et suggèrent qu'il pourrait effectivement être perturbé chez les patients souffrant de schizophrénie.

Dans la même perspective, Barch et Ceasar (2012) suggèrent qu'un certain nombre des perturbations cognitives observées chez les patients résulteraient d'un déficit fondamental de contrôle proactif. Même les déficits de base d'intégrations sensorielles, tels que la perturbation de la de mismatch negativity et des potentiel évoqués chez les patient, sont abordés à l'heure actuelle en terme de déficit de prédiction visant à minimiser l'erreur de prédiction sensorielle (Garrido et al., 2009; Näätänen et al., 2005; Näätänen and Winkler, 1999; Todd et al., 2012).

c) Les expériences passées donnent un sens aux expériences présentes

Ainsi, la génération de prédictions ne se limite pas à la copie efférente. Elle constitue un aspect essentiel de la mémoire spatiale, comme nous avons pu le voir, et s'avère être une propriété fondamentale de la mémoire en général (règle générale de fonctionnement du cerveau), dans le sens où il s'agit d'un outil qui génère continuellement des prédictions sur ce qui sera probablement pertinent dans une situation spécifique, facilitant ainsi notre interaction avec l'environnement, guidant nos actions, pensées et planifications. Autrement dit, la perception de l'environnement n'est pas un processus passif délivrant un modèle interne statique du monde. Elle est influencée par les connaissances acquises au cours des expériences passées qui interagissent avec l'information sensorielle entrante (Bar, 2007, 2008, 2009). Nos expériences sont ainsi organisées et mémorisées au travers de souvenirs ou représentations dans lesquelles les propriétés et attributs les composant sont reliés. Ces associations sont formées notamment à partir de l'extraction de patterns et de régularités qui apparaissent au fil des expériences. L'identification d'analogie avec les perceptions entrantes permet par la suite d'activer l'ensemble des représentations associées qui fournissent alors une plateformes permettant, à partir de ces informations, d'engendrer des hypothèses et des attentes sur ce qu'il adviendra dans une situation donnée. L'avantage de telles prédictions, comme mentionné préalablement, réside dans le fait qu'elles permettent d'anticiper les aspects spécifiques liés au contexte en vue de s'y adapter. Cette anticipation permet alors

d'allouer les ressources attentionnelles, non pas sur les aspects familiers, prédictibles mais plutôt sur les aspects nouveaux et surprenants qui ne correspondent pas aux attentes prévues et qui permettront alors de mettre à jour les représentations mémorisées. Il est en général difficile d'ignorer ce qui n'est pas prédictible, les prédictions soulignant alors les éléments nouveaux. Dès lors les informations récentes sont intégrées aux plus anciennes permettant de mettre à jour le système de référence (ou représentation). La perception du monde et l'apprentissage qui en découle sont dépendants de ces prédictions, dans le sens où elles permettent d'orienter et de guider nos comportements et pensées, et d'allouer l'attention aux aspects pertinents de l'environnement. Ce guidage de l'attention permet de ne pas être continuellement submergé par un flot d'information au fil des expériences.

On peut ainsi supposer que si les patients souffrent d'un déficit de contrôle proactif et qu'ils éprouvent des difficultés à générer des prédictions, comme le suggèrent certains auteurs lorsqu'ils abordent les troubles du schéma corporel et de la copie efférente (Ford and Mathalon, 2012; Friston, 2012), ils pourraient également avoir des difficultés à intégrer les informations liées aux expériences passées aux informations sensorielles entrantes. Il s'agit alors de repérer, à travers les expériences subjectives des symptômes décrites par les patients, quelles perturbations pourraient témoigner d'une difficulté à organiser les informations sensorielles en représentations, plateforme nécessaire à l'élaboration de prédictions. L'approche clinique fournit alors un cadre relativement riche et précieux permettant d'élaborer des hypothèses vis à vis des perturbations pouvant être impliquées dans l'émergence de certains symptômes, comme nous avons pu le voir, en l'occurrence, avec les troubles du schéma corporel.

d) Un détachement du contexte qui favorise une perte du sens commun ?

Les phénoménologues considèrent que le sentiment "d'être au monde" repose sur la perception. Ce qui le rapproche, comme nous l'avons décrit ci-dessus, d'un processus où les connaissances antérieures des expériences vécues et les attentes qu'elles fournissent influencent les nouvelles informations sensorielles, notamment en interagissant avec elles. Par conséquent, la présence de perturbations au niveau de l'intégration et de l'organisation des informations perceptuelles pourrait vraisemblablement être impliquée dans l'apparition d'expériences de soi anormales.

Il semblerait que les patients ne bénéficient pas de ces associations préalablement réalisées qui permettent de donner un sens aux éléments perçus, notamment à travers la réactivation

des représentations associées et des attentes qu'elles produisent. Les éléments du contexte apparaissent alors fragmentés et sont appréhendés isolément. Selon Blankenburg (Blankenburg, 2001; Uhlhaas and Mishara, 2007) le sens commun dépend de ces connaissances qu'il appelle "habitualité" (habituality). Sans cette cohérence préétablie par les attentes, la cohérence doit alors être construite après-coup à partir des éléments perçus de manière fragmentée. Matussek parle de déliement du contexte visuel pour faire référence à la perception particulière des patients (Matussek, 1952, 1987; Uhlhaas and Mishara, 2007).

En effet, les représentations mémorisées fournissent une cohérence et des attentes sur les objets présents dans un environnement particulier, qui peut d'ailleurs être considéré comme particulier parce que les éléments qui le composent ont déjà été organisés et reliés en un tout général. Pour chaque perception, il y a ainsi une référence permettant d'anticiper les perceptions suivantes sur la base des expériences préalables avec ces objets dans un contexte plus ou moins invariable (contenant des invariants, des régularités généralisables à d'autres contextes similaires dans leur globalité) faisant office de référence générale. Les données perceptuelles n'apparaissent jamais de manière isolée. Elles sont reliées en un tout unifié en tant qu'objets qui sont eux mêmes reliés les uns aux autres pour former par exemple une scène. Ces relations qui semblent évidentes permettent de guider les pensées et les comportements à adopter. Cette cohérence, dans laquelle les objets perçus entretiennent des relations grâce aux assemblages précédents, semble être réduite dans la schizophrénie.

La revue de Uhlhaas et Mishara (2007) présente un exemple proposé par Matussek (1987) afin d'illustrer la différence entre une perception guidée par des références, d'une perception ne bénéficiant plus d'un cadrage englobant les différents éléments d'une scène dans un tout cohérent. Il décrit la scène d'une gare dans laquelle apparaissent des gens, des trains qui arrivent et repartent, et un kiosque. Bien que ces objets puissent chacun constituer un élément saillant de la scène, ils entretiennent toutefois des relations implicites qui les organisent et les assemblent. Dans une gare on s'attend ainsi à voir défiler des gens, des trains et à rencontrer des objets qui apparaissent habituellement dans ce contexte, tels que des valises ou des chariots à bagage. En revanche la présence d'un objet inhabituel, tel qu'un lit, attirera immédiatement l'attention. La perception de cet objet inattendu témoigne bien des liens qui relient les autres objets de la scène dans une représentation et qui permettent par là même de s'attendre à les rencontrer dans ce contexte donné. Si les objets sont perçus individuellement, il est alors difficile d'extraire leur signification inhérente, un train étant défini par exemple par

les possibilités d'action qu'il fournit (affordances) telles que se déplacer pour aller sur son lieu de travail ou pour entreprendre un voyage.

La construction de l'objet lui-même dépend de l'élaboration d'une représentation dans laquelle seront intégrées toutes ses composantes qui permettront de l'aborder sous différents angles. La description proposée par Uhlhaas et Mishara (2007) permet à nouveau de rendre compte de l'intégration globale dont dépend la perception d'un objet : « lorsque l'on regarde un objet, par exemple une tasse de café que l'on est sur le point de saisir, il y a un côté de celui-ci qui n'est pas visuellement perceptible. Néanmoins, l'ouverture de ma main anticipe le volume en trois dimensions de l'objet sur le point d'être saisi. Ceci dépend en partie de la vue actuelle de la surface de l'objet (sa texture incluse) et des expériences préalables avec cet objet ou des objets similaires ». La perception de l'objet dépend alors de l'intégration de ses aspects visuellement perceptibles avec ceux qui ne le sont pas mais qui ont été intégrés préalablement dans une représentation globale. Les différents points de vue possibles sont ainsi intégrés et reliés les uns aux autres dans une représentation unifiée. Cette dernière permet alors de déduire, à partir de la vision d'une des faces de l'objet, quelle partie de celui-ci sera perçue si il est retourné. Ce n'est que par l'intégration des différents aspects de l'objet que nous pouvons obtenir une vision globale abstraite de ce dernier qui ne peut jamais être perçu simultanément dans sa totalité.

On peut alors s'imaginer quelles pourraient être les conséquences dans le cas où ces différents éléments (d'une scène ou d'un objet) ne seraient plus reliés. Ceux-ci sont alors perçus isolément, déliés de la scène générale dans laquelle ils figurent. La perte de cette organisation conduit à une perte du sens soutenu par les expériences préalables qui ont permis de réaliser ces associations. Un objet qui n'est plus relié à un contexte qui lui donne son sens (même pris isolément, il reste rattaché à des représentations en mémoire) perd sa signification ou autrement dit son *affordance*. Dans l'exemple de la gare, seule la relation des différents éléments donne un sens à la scène. Les percevoir de manière isolée c'est perdre la signification générale de la scène.

Les descriptions des patients provenant de différents auteurs et figurant dans la revue de Uhlhaas et Mishara (2007) soulignent cette perte de cohérence et cette fragmentation des scènes qui les amène alors à percevoir les éléments les constituant de manière isolée. Arieti (1962), Matussek (1987) et Chapman (1966) rapportent à travers le discours des patients à quel point il est difficile pour eux de percevoir un objet de manière unifiée : « She remembered that she could not look at the whole door. She could only look at the knob or

some corner of the door. The wall was fragmented into parts » (p85). « I may look at the garden, but I don't see it as I normally do. I can only concentrate on details. For instance, I can lose myself in looking at a bird on a branch, but then I don't see anything else. » (p92). « Everything I see is split up. It's like a photograph that's turned in bits and put together again. If somebody moves or speaks, everything I see disappears quickly and I have to put it together » (p29).

Les deux premières descriptions montrent que non seulement le contexte peut être fragmenté mais que les objets le composant peuvent l'être également. La troisième description montre l'effort qui doit alors être réalisé afin de rassembler les différents éléments, compétence normalement inconsciente et automatique soutenue par les expériences passées qui fournissent un contexte implicite aux expériences vécues dans l'instant présent.

Ces connaissances provenant de l'intégration et de l'organisation des données de nos expériences passées nous permettent d'interagir avec notre environnement. Nous savons quels comportements adopter (réponse adaptative) et comment répartir notre attention en fonction des indications qui sont fournies par l'environnement perçu au travers des représentations associées, d'où la possibilité d'en extraire du sens. Sans assemblage et représentation, les comportements et pensées ne sont plus orientés et ne bénéficient plus du guidage qui permet d'interagir avec l'environnement sur la base des attentes sur ce qui va être rencontré. On remarque à nouveau, à travers les descriptions des patients (Uhlhaas and Mishara, 2007), à quel point il leur est difficile d'appréhender le monde qui les entoure et d'interagir avec celui-ci :

« What is it that I am missing? It is something so small, but strange, it is something so important. It is impossible to live without it.... Every person knows how to behave, to take a direction or think something specific.... I am missing the basics ... it does not work for me ... Each thing builds on the next ... I don't know what to call this ... It is not knowledge ... Every child knows these things! (Blankenburg, 2001) (p. 308) It is just a matter of mere feeling, sensing what is appropriate. One has this from nature ... It is such a strange feeling, when one doesn't know the simplest of things. (Blankenburg, 2001) (p. 308).

Cette description illustre l'absence de comportement dirigé vers un but et la perte des "connaissances" qui permettent d'animer les décisions comportementales. Comme si, par analogie avec la perte d'un mode d'emploi, il n'y avait plus de mode de fonctionnement. Les phénoménologues abordent ces difficultés en parlant de perte du sens commun (Blankenburg, 1971, 2001). Comme nous pouvons le voir cette perte du sens commun s'exprime par une

distance, voire une séparation qui s'installe entre le sujet et le monde dans lequel il évolue, l'amenant alors à se sentir isolé. La circularité normalement établie entre le sujet et le monde qui l'entoure (les expériences du sujet modèlent ses perceptions qui sont à leur tour mises à jour par les informations de l'environnement) semble alors altérée, comme interrompue?

e) Débordé par la saillance des éléments fragmentés

Comme nous avons pu le voir, un des avantages apporté par l'élaboration de prédictions réside dans le fait que l'attention peut être orientée prioritairement sur les aspects pertinents de l'environnement. L'attention ne sera ainsi pas dirigée vers les éléments prédictibles, mais plutôt vers ceux qui ne l'étaient pas et qui, de ce fait, vont acquérir une certaine saillance. Dans ce sens on peut considérer ce processus comme économique puisqu'il permet de ne pas être submergé par un flot d'informations.

La faible capacité, observée chez les patients, à moduler les expériences de l'instant présent à partir des données provenant des expériences passées, peut les conduire, comme nous avons pu le voir, à percevoir les éléments de manière fragmentée et isolée de leur contexte. Cette absence d'assemblage en référence à des représentations, et des prédictions qui en découlent amènent alors les objets perçus isolément à acquérir une certaine saillance. Matussek (Matussek, 1952, 1987) suggère que la perte de cet encadrement entraîne les patients à se perdre dans les détails du panorama étant donné que tous les éléments sont saillants et considérés comme pertinents. La description d'un patient rapporté par Matussek, déjà présentée un peu plus haut, illustre bien cette immersion dans les détails : « I may look at the garden, but I don't see it as I normally do. I can only concentrate on details. For instance, I can lose myself in looking at a bird on a branch, but then I don't see anything else. » (p92).

Weizsaecker (1968) suggère alors que le délire permettrait d'élaborer un contexte afin de donner un sens aux éléments isolés devenus trop saillants faute de représentation les encadrant. Il s'agirait ainsi d'une stratégie visant à préserver une certaine cohérence en organisant rétroactivement les fragments collectés.

f) Maintenir l'identité, assurer sa continuité entre présent, passé et futur

Comme nous avons pu le voir jusqu'à maintenant, le présent ne s'établit pas sur une table rase mais émerge de la rencontre des expériences passées avec celles plus récentes de l'instant présent pour laisser émerger des intentions. Nous élaborons constamment des prédictions qui

amment nos attentes et orientent nos décisions afin de s'adapter et se préparer aux changements prévus. Ainsi le présent s'apparente plutôt à une fenêtre temporelle, une passerelle permettant de se projeter dans le futur à travers des prévisions basées sur l'imagination de ce qui devrait ou pourrait se passer dans une situation particulière. Les souvenirs simulés gardés en mémoire permettent alors une adaptation optimale. Pour ce faire, il faut pouvoir se reposer sur ses expériences passées et présentes pour élaborer des projets futurs. On pourrait ainsi dire que nos connaissances guident nos vies en fournissant continuellement des informations sur ce que nous allons trouver ici et là dans telle ou telle situation. Ces informations suggèrent que le présent émerge de l'intégration des informations passées et futures et que ces souvenirs vécus et simulés jouent un rôle important dans la représentation de soi (Addis et al., 2007; Buckner and Carroll, 2007; D'Argembeau et al., 2008; Schacter and Addis, 2007; Schacter et al., 2007; Schacter et al., 2012; Tulving, 2005). Le continuum ainsi établi entre passé, présent et futur donne au sujet un sens de réalité et assure la continuité de l'expérience vécue en reliant les différentes étapes de sa propre existence en une histoire de vie cohérente.

Dans ce cas, comment maintenir cette continuité lorsque des anomalies perceptuelles, telles que décrites chez les patients atteints de schizophrénie, entraînent des difficultés à intégrer et organiser les images du passé en systèmes de références (représentations), plateformes nécessaires pour évaluer l'instant présent et pour élaborer des projets ? Des études récentes montrent que les patients ont plus de difficultés à se remémorer le passé et qu'ils ont des déficits lorsqu'il s'agit de se représenter le futur (D'Argembeau et al., 2008; Heerey et al., 2011), compétence qui pourrait dépendre de la capacité à maintenir une représentation abstraite (Klapproth, 2008). Dans la même perspective, d'autres études et revues présentent les difficultés des patients à anticiper le futur, comme le résultat d'une incapacité à faire des prédictions (Ford and Mathalon, 2012) qui, comme nous l'avons vu, dépendent de la construction de représentations. On imagine alors l'impact que peuvent avoir ces déficits sur l'identité du sujet étant donné qu'ils affectent la continuité de l'expérience vécue, que nous savons perturbée dans la schizophrénie (Binswanger, 1957, 1965; Bovet and Parnas, 1993; Mishara, 2001).

Il ne faut pas oublier que le codage des épisodes de vie ne dépend pas uniquement d'une calibration temporelle. La mémoire spatiale s'avère également être un cadre de référence indispensable au codage des épisodes liés à nos expériences quotidiennes, ces derniers étant organisés sur une trame à la fois spatiale et temporelle (Tulving, 1983). Il suffit de tenter de se

remémorer un épisode pour remarquer que son adresse spatiale sera sans doute le premier ancrage qui nous permettra de retrouver sa trace. La clinique a également permis de mettre en évidence l'interdépendance entre systèmes de référence temporel et spatial. En effet, les patients atteints de déficits mnésiques ont souvent, en parallèle des troubles identitaires, des difficultés à s'orienter. Chez les patients atteints de schizophrénie, la présence de troubles identitaires a été mise en évidence depuis longtemps, cependant nous n'avons que peu d'indications quant à leur capacité d'orientation. Récemment, un petit nombre d'études commencent à explorer le domaine de l'orientation chez les patients, mais seule l'une d'entre elle le fait en utilisant des conditions réelles impliquant le mouvement du sujet. Or cette mise à l'écart des signaux corporels dans la réalité virtuelle pourrait justement masquer la difficulté des patients dans cet établissement d'un référentiel solide à l'expérience vécue.

Il serait alors intéressant d'évaluer les performances des patients dans des tâches écologiques en environnement réel, prenant en compte l'intégration des informations proprioceptives. Nous pouvons effectivement penser que le déficit d'intégration sensoriel qui semble impliqué dans un certains nombre de symptômes, comme nous avons pu le voir, pourrait également provoquer des déficits d'orientation dans des conditions nécessitant un effort d'intégration des informations proprioceptives, vestibulaires et visuelles pour assembler des trajets dans une représentation.

3. Conclusion

L'ensemble des résultats que nous avons obtenus au cours de ce travail montre tout d'abord qu'il est possible d'étudier chez l'animal des déficits qui ont longtemps été considérés comme typiquement humains. Ce passage de l'homme à l'animal et de l'animal à l'homme a notamment été possible grâce à la démarche expérimentale choisie, qui visait à qualifier un syndrome écologiquement pertinent, reposant sur l'hypothèse d'un déficit central d'intégration d'information multimodale, une compétence nécessaire au développement de stratégies d'adaptation optimales chez l'animal et l'homme. L'avantage d'une telle démarche réside également dans le fait qu'elle permet d'identifier des suppléances pour mieux comprendre les déficits. En effet, les données obtenues chez l'animal ont permis de mettre en évidence, en plus de l'identification de forces ou des faiblesses, les stratégies compensatrices

développées. Cette perspective s'avère fondamentale dans une approche clinique, dans laquelle une éthique essentielle reconnaît les compétences du sujet comme ses déficits.

Il s'agit à présent d'évaluer les performances des patients atteints de schizophrénie dans des tâches similaires à celles utilisées chez le rat. A cet égard nous avons développé à la fois des tâches qui prennent en compte les mouvements du sujet et des tâches en environnement virtuel. Ceci permettrait notamment de comparer à l'aide de tests similaires, l'influence de l'intégration des mouvements lors de l'orientation ainsi que la charge induite par la proprioception, pour mettre en évidence, comme chez le rat, l'utilisation de stratégies adaptatives attestant du développement de suppléances visant à compenser des déficits d'orientation. C'est pourquoi nos tests comportent des conditions qui permettent de dissocier l'utilisation de stratégies basées sur la discrimination de place, à partir de l'identification des indices locaux qui y sont associés, de l'utilisation de stratégies basées sur la mise en relation des repères de l'environnement dans une représentation spatiale globale.

Notre démarche, bien qu'expérimentale et quantitative, veut ainsi mettre en évidence les éventuels déficits et les stratégies compensatoires développées par des patients, avec le but, ultérieurement de prévention ou de remédiation. Ceci permettrait notamment d'élaborer des propositions pour développer et entraîner des suppléances. En effet, cette ligne de recherche vise à mieux comprendre les difficultés éventuelles concernant la vie quotidienne de ces patients, ce dès les signes accompagnant la phase prodromale. Cette démarche est donc à la base d'une approche translationnelle qui combine recherches cliniques et expérimentales. Enfin, si l'on pense à la filiation qui relie la mémoire épisodique à la mémoire spatiale, on peut trouver dans les déficits de mémoire épisodique détectés chez des patients atteints de schizophrénie, une manière de cohérence ou d'incohérence symbolique qui élargit la signification de la désorientation spatiale à sa valeur symbolique.

REFERENCES

- Abel, K.M., Drake, R., Goldstein, J.M., 2010. Sex differences in schizophrenia. *International Review of Psychiatry* 22, 417-428.
- Addis, D.R., Sacchetti, D.C., Ally, B.A., Budson, A.E., Schacter, D.L., 2009. Episodic simulation of future events is impaired in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 47, 2660-2671.
- Addis, D.R., Wong, A.T., Schacter, D.L., 2007. Remembering the past and imagining the future: Common and distinct neural substrates during event construction and elaboration. *Neuropsychologia* 45, 1363-1377.
- Akyol, O., Herken, H., Uz, E., Fadillioglu, E., Unal, S., Sogut, S., Ozyurt, H., Savas, H.A., 2002. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 26, 995-1005.
- Andelman, F., Hoofien, D., Goldberg, I., Aizenstein, O., Neufeld, M.Y., 2010. Bilateral hippocampal lesion and a selective impairment of the ability for mental time travel. *Neurocase* 16, 426-435.
- Andreasen, N.C., 2000. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Research Reviews* 31, 106-112.
- Andreasen, N.C., 2010. The lifetime trajectory of schizophrenia and the concept of neurodevelopment. *Dialogues Clin Neurosci* 12, 409-415.
- Andreasen, N.C., Paradiso, S., O'Leary, D.S., 1998. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull* 24, 203-218.
- Arieti, S., 1962. The microgeny of thought and perception. *Arch Gen Psychiatry* 6, 76-90.
- Armel, K.C., Ramachandran, V.S., 2003. Projecting sensations to external objects: evidence from skin conductance response. *Proceedings of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences* 270, 1499-1506.
- Arolfo, M.P., Nerad, L., Schenk, F., Bures, J., 1994. Absence of snapshot memory of the target view interferes with place navigation learning by rats in the water maze. *Behavioral Neuroscience* 108, 308-316.
- Bar, M., 2007. The proactive brain: using analogies and associations to generate predictions. *Trends in Cognitive Sciences* 11, 280-289.
- Bar, M., 2008. The proactive brain: Top-down predictions in cognition. *International Journal of Psychology* 43, 174-174.

Bar, M., 2009. The proactive brain: memory for predictions. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences* 364, 1235-1243.

Barch, D.M., Ceaser, A., 2012. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends in Cognitive Sciences* 16, 27-34.

Beasley, C.L., Zhang, Z.J., Patten, I., Reynolds, G.P., 2002. Selective deficits in prefrontal cortical GABAergic neurons in schizophrenia defined by the presence of calcium-binding proteins. *Biological Psychiatry* 52, 708-715.

Benes, F.M., Berretta, S., 2001. GABAergic interneurons: Implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder (vol 25, pg 1, 2001). *Neuropsychopharmacology* 25, 453-453.

Benes, F.M., Kwok, E.W., Vincent, S.L., Todtenkopf, M.S., 1998. Reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives. *Biological Psychiatry* 44, 88-97.

Benes, F.M., Vincent, S.L., Todtenkopf, M., 2001. The density of pyramidal and nonpyramidal neurons in anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar subjects. *Biological Psychiatry* 50, 395-406.

Benhamou, S., 1997. Path integration by swimming rats. *Animal Behaviour* 54, 321-327.

Benhamou, S., Poucet, B., 1998. Landmark use by navigating rats (*Rattus norvegicus*): Contrasting geometric and featural information. *Journal of Comparative Psychology* 112, 317-322.

Binswanger, L., 1957. *Schizophrenie*. Neske, Pfullingen, Germany.

Binswanger, L., 1965. *Whan*. Neske, Pfullingen, Germany.

Blakemore, S.J., Smith, J., Steel, R., Johnstone, E.C., Frith, C.D., 2000. The perception of self-produced sensory stimuli in patients with auditory hallucinations and passivity experiences: evidence for a breakdown in self-monitoring. *Psychological Medicine* 30, 1131-1139.

Blakemore, S.J., Wolpert, D.M., Frith, C.D., 2002. Abnormalities in the awareness of action. *Trends in Cognitive Sciences* 6, 237-242.

Blanke, O., Landis, T., Spinelli, L., Seeck, M., 2004. Out-of-body experience and autoscapy of neurological origin. *Brain* 127, 243-258.

Blanke, O., Metzinger, T., 2009. Full-body illusions and minimal phenomenal selfhood. *Trends in Cognitive Sciences* 13, 7-13.

Blankenburg, W., 1971. *Der Verlust der natuelichen Selstverstaendlichkeit, Ein Beitrag zer Psychopathologie symptomarmer Schizophrenien*. Ferdinand Enke Verlad, Stuttgart.

Blankenburg, W., 2001. First steps toward a 'psychopathology of common sense'. *Philos Psychiatr Psychol* 8, 303-315.

Bovet, P., Gamma, F., 2002. Vulnerability to schizophrenia: Relevance of patients' subjective experience for empirical and clinical work. *American Journal of Medical Genetics* 114, 923-926.

Bovet, P., Parnas, J., 1993. Schizophrenic delusion: a phenomenological approach. *Schizophrenia Bulletin* 19, 579-597.

Braff, D.L., Grillon, C., Geyer, M.A., 1992. Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry* 49, 206-215.

Bramon, E., Rabe-Hesketh, S., Sham, P., Murray, R.M., Frangou, S., 2004. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 70, 315-329.

Brandner, C., Schenk, F., 1998. Septal lesions impair the acquisition of a cued place navigation task: Attentional or memory deficit? *Neurobiology of Learning and Memory* 69, 106-125.

Brown, A.S., Susser, E.S., Butler, P.D., Andrews, R.R., Kaufmann, C.A., Gorman, J.M., 1996. Neurobiological plausibility of prenatal nutritional deprivation as a risk factor for schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease* 184, 71-85.

Buckner, R.L., Carroll, D.C., 2007. Self-projection and the brain. *Trends in Cognitive Sciences* 11, 49-57.

Bullmore, E., Sporns, O., 2009. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience* 10, 186-198.

Burns, J., Job, D., Bastin, M.E., Whalley, H., MacGillivray, T., Johnstone, E.C., Lawrie, S.M., 2003. Structural disconnectivity in schizophrenia: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *British Journal of Psychiatry* 182, 439-443.

Butler, P.D., Javitt, D.C., 2005. Early-stage visual processing deficits in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 18, 151-157.

Cabungcal, J., Nicolas, D., Cuenod, M., Do, K.Q., Hornung, J., 2005. Glutathione deficit during development induces anomalies in anterior cingulate GABA interneurons: Relevance to schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 31, 258-258.

Cabungcal, J.H., Nicolas, D., Kraftsik, R., Cuenod, M., Do, K.Q., Hornung, J.P., 2006. Glutathione deficit during development induces anomalies in the rat anterior cingulate GABAergic neurons: Relevance to schizophrenia. *Neurobiology of disease* 22, 624-637.

Cabungcal, J.H., Preissmann, D., Delseth, C., Cuenod, M., Do, K.Q., Schenk, F., 2007. Transitory glutathione deficit during brain development induces cognitive impairment in juvenile and adult rats: relevance to schizophrenia. *Neurobiology of disease* 26, 634-645.

Cabungcal, J.H., Steullet, P., Frank, A., Chen, Y., Cuenod, M., Do, K.Q., 2009. Early glutathione deficit impairs parvalbumine expression in gaba interneurons and kainate-induced gamma oscillations. *Schizophrenia Bulletin* 35, 136-137.

Cabungcal, J.H., Steullet, P., Frank, A., Kraftsik, R., Ying, C., Dalton, T.P., Cuenod, M., Do, K.Q., 2010. Redox dysregulation affects parvalbumine interneuron's integrity and neural synchronisation in ventral but not dorsal hippocampus. *Schizophrenia Research* 117, 388-388.

Cadenhead, L., Braff, D.L., 1992. Which criteria select "psychosis-prone" individuals? *Biological Psychiatry* 31, 161A-162A.

Cannon, T.D., Keller, M.C., 2006. Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders, *Annual Review of Clinical Psychology*, vol. 2, pp. 267-290.

Canuso, C.M., Pandina, G., 2007. Gender and Schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin* 40, 178-190.

Carlsson, A., 1988. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1, 179-186.

Carlsson, A., 2006. The neurochemical circuitry of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 39, S10-S14.

Cartwright, B.A., Collett, T.S., 1983. Landmark learning in bees: experiments and models. *Journal of Comparative Physiology* 151, 521-543.

Castagne, V., Cuenod, M., Do, K.Q., 2004a. An animal model with relevance to schizophrenia: Sex-dependent cognitive deficits in osteogenic disorder-Shionogi rats induced by glutathione synthesis and dopamine uptake inhibition during development. *Neuroscience* 123, 821-834.

Castagne, V., Rougemont, M., Cuenod, M., Do, K.Q., 2004b. Low brain glutathione and ascorbic acid associated with dopamine uptake inhibition during rat's development induce long-term cognitive deficit: relevance to schizophrenia. *Neurobiology of disease* 15, 93-105.

Chalard, R., 2008. Mise en oeuvre de protocoles spatiaux pour analyser la modulation de processus cognitifs en fonction de la dimension émotionnelle chez le rongeur Faculté de Biologie et Médecine.

Chapman, J.P., 1966. The early symptoms of schizophrenia. *Br J Med Psychol* 112, 225-251.

Cheng, K., 1986. A purely geometric module in the rats spatial representation. *Cognition* 23, 149-178.

Choi, Y.B., Lipton, S.A., 2000. Redox modulation of the NMDA receptor. *Cellular and Molecular Life Sciences* 57, 1535-1541.

Cocchi, L., Bosisio, F., Berchtold, A., Orita, A., Debbane, M., Wood, S.J., Schenk, F., 2009. Visuospatial encoding deficits and compensatory strategies in schizophrenia revealed by eye movement analysis during a working memory task. *Acta Neuropsychiatrica* 21, 75-83.

Cocchi, L., Schenk, F., Volken, H., Bovet, P., Parnas, J., Vianin, P., 2007. Visuo-spatial processing in a dynamic and a static working memory paradigm in schizophrenia. *Psychiatry Research* 152, 129-142.

- Collett, T.S., Cartwright, B.A., Smith, B.A., 1986. Landmark learning and visuospatial memories in gerbils *Journal of Comparative Physiology a-Sensory Neural and Behavioral Physiology* 158, 835-851.
- Conley, R.R., Kelly, D.L., 2002. Current status of antipsychotic treatment. Current drug targets. *CNS and neurological disorders* 1, 123-128.
- Constantinidis, C., Williams, G.V., Goldman-Rakic, P.S., 2002. A role for inhibition in shaping the temporal flow of information in prefrontal cortex. *Nature Neuroscience* 5, 175-180.
- Cowan, N., Morey, C.C., 2006. Visual working memory depends on attentional filtering. *Trends in Cognitive Sciences* 10, 139-141.
- Cox, M.D., Leventhal, D.B., 1978. A multivariate analysis and modification of preattentive, perceptual dysfunction in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease* 166, 709-718.
- Coyle, J.T., 2006. Glutamate and schizophrenia: Beyond the dopamine hypothesis. *Cellular and Molecular Neurobiology* 26, 365-384.
- Crapse, T.B., Sommer, M.A., 2008. Corollary discharge across the animal kingdom. *Nature Reviews Neuroscience* 9, 587-600.
- Cressant, A., Muller, R.U., Poucet, B., 1997. Failure of centrally placed objects to control the firing fields of hippocampal place cells. *Journal of Neuroscience* 17, 2531-2542.
- Cressant, A., Muller, R.U., Poucet, B., 1999. Further study of the control of place cell firing by intra-apparatus objects. *Hippocampus* 9, 423-431.
- D'Argembeau, A., Raffard, S., Van der Linden, M., 2008. Remembering the past and imagining the future in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 117, 247-251.
- Daniel, M.P., Dibo-Cohen, C.M., Carité, L., Boyer, P., Denis, M., 2007. Dysfunctions of Spatial Cognition in Schizophrenic Patients, *Spatial Cognition and Computation. An Interdisciplinary Journal* 7, 287-309.
- Davidson, T.J., Kloosterman, F., Wilson, M.A., 2009. Hippocampal Replay of Extended Experience. *Neuron* 63, 497-507.
- de Fockert, J.W., Rees, G., Frith, C.D., Lavie, N., 2001. The role of working memory in visual selective attention. *Science* 291, 1803-1806.
- de Gelder, B., 2000. Neuroscience - More to seeing than meets the eye. *Science* 289, 1148-1149.
- de Gelder, B., Vroomen, J., Annen, L., Masthof, E., Hodiament, P., 2003. Audio-visual integration in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 59, 211-218.
- de Gelder, B., Vroomen, J., de Jong, S.J., Masthoff, E.D., Trompenaars, F.J., Hodiament, P., 2005. Multisensory integration of emotional faces and voices in schizophrenics. *Schizophrenia Research* 72, 195-203.

de Vignemont, F., Fournieret, P., 2004. The sense of agency: A philosophical and empirical review of the "Who" system. *Consciousness and Cognition* 13, 1-19.

Dember, W.N., Richman, C.L., 1989. *Spontaneous alternation behavior*, New York: Springer Verlag.

Do, K.Q., Bovet, P., Cabungcal, J., Castagne, V., Gheorghita, F., Hornung, J.P., Schenk, K., Steullet, P., Tosic, M., Cuenod, M., 2004. Glutathione deficit in schizophrenia: A new vulnerability factor for misconnectivity? *Schizophrenia Research* 67, 118-119.

Do, K.Q., Bovet, P., Cabungcal, J., Conus, P., Gysin, R., Lavoie, S., Steullet, P., Cuenod, M., 2009a. Redox dysregulation in schizophrenia: Genetic susceptibility and pathophysiological Mechanisms. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology*, 285-311.

Do, K.Q., Cabungcal, J., Gysin, R., Lavoie, S., Steullet, P., Tosic, M., Cuenod, M., 2007. Redox dysregulation and oxidative stress in schizophrenia: Genetic and functional anomalies in glutathione synthesis. *Schizophrenia Bulletin* 33, 278-279.

Do, K.Q., Cabungcal, J.H., Frank, A., Steullet, P., Cuenod, M., 2009b. Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia. *Current Opinion in Neurobiology* 19, 220-230.

Do, K.Q., Trabesinger, A.H., Kirsten-Kruger, M., Lauer, C.J., Dydak, U., Hell, D., Holsboer, F., Boesiger, P., Cuenod, M., 2000. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *European Journal of Neuroscience* 12, 3721-3728.

Doeller, C.F., Opitz, B., Mecklinger, A., Krick, C., Reith, W., Schroger, E., 2003. Prefrontal cortex involvement in preattentive auditory deviance detection: neuroimaging and electrophysiological evidence. *Neuroimage* 20, 1270-1282.

Donderi, D.C., 2006. Visual complexity: A review. *Psychological Bulletin* 132, 73-97.

Dracheva, S., Davis, K.L., Chin, B., Woo, D.A., Schmeidler, J., Haroutunian, V., 2006. Myelin-associated mRNA and protein expression deficits in the anterior cingulate cortex and hippocampus in elderly schizophrenia patients. *Neurobiology of disease* 21, 531-540.

Eastwood, S.L., Burnet, P.W.J., Harrison, P.J., 1995. Altered synaptophysin expression as a marker of synaptic pathology in schizophrenia. *Neuroscience* 66, 309-319.

Ehrsson, H.H., Holmes, N.P., Passingham, R.E., 2005. Touching a rubber hand: Feeling of body ownership is associated with activity in multisensory brain areas. *Journal of Neuroscience* 25, 10564-10573.

Ehrsson, H.H., Spence, C., Passingham, R.E., 2004. That's my hand! Activity in premotor cortex reflects feeling of ownership of a limb. *Science* 305, 875-877.

Eichenbaum, H., 2000. A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nature Reviews Neuroscience* 1, 41-50.

Eichenbaum, H., 2013. What H.M. Taught Us. *Journal of Cognitive Neuroscience* 25, 14-21.

Enomoto, T., Noda, Y., Nabeshima, T., 2007. Phencyclidine and genetic animal models of schizophrenia developed in relation to the glutamate hypothesis. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 29, 291-301.

Etienne, A.S., Jeffery, K.J., 2004. Path integration in mammals. *Hippocampus* 14, 180-192.

Etienne, A.S., Maurer, R., Berlie, J., Reverdin, B., Rowe, T., Georgakopoulos, J., Seguinot, V., 1998. Navigation through vector addition. *Nature* 396, 161-164.

Etienne, A.S., Maurer, R., Seguinot, V., 1996. Path integration in mammals and its interaction with visual landmarks. *Journal of Experimental Biology* 199, 201-209.

Farrer, C., Franck, N., Frith, C.D., Decety, J., Georgieff, N., d'Amato, T., Jeannerod, M., 2004. Neural correlates of action attribution in schizophrenia. *Psychiatry Research-Neuroimaging* 131, 31-44.

Farrer, C., Frith, C.D., 2002. Experiencing oneself vs another person as being the cause of an action: The neural correlates of the experience of agency. *Neuroimage* 15, 596-603.

Featherstone, R.E., Kapur, S., Fletcher, P.J., 2007. The amphetamine-induced sensitized state as a model of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 31, 1556-1571.

Ferman, T.J., Primeau, M., Delis, D., Jampala, C.V., 1999. Global-local processing in schizophrenia: Hemispheric asymmetry and symptom-specific interference. *Journal of the International Neuropsychological Society* 5, 442-451.

Fitzsimmons, J., Kubicki, M., Shenton, M.E., 2013. Review of functional and anatomical brain connectivity findings in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 26, 172-187.

Fletcher, P., McKenna, P.J., Friston, K.J., Frith, C.D., Dolan, R.J., 1999. Abnormal cingulate modulation of fronto-temporal connectivity in schizophrenia. *Neuroimage* 9, 337-342.

Fletcher, P.C., Frith, C.D., 2009. Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience* 10, 48-58.

Floresco, S.B., Zhang, Y., Enomoto, T., 2009. Neural circuits subserving behavioral flexibility and their relevance to schizophrenia. *Behavioural brain research* 204, 396-409.

Folley, B.S., Astur, R., Jagannathan, K., Calhoun, V.D., Pearson, G.D., 2010. Anomalous neural circuit function in schizophrenia during a virtual Morris water task. *Neuroimage* 49, 3373-3384.

Fone, K.C.F., Porkess, M.V., 2008. Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents - Relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 32, 1087-1102.

Ford, J.M., Gray, M., Faustman, W.O., Roach, B.J., Mathalon, D.H., 2007a. Dissecting corollary discharge dysfunction in schizophrenia. *Psychophysiology* 44, 522-529.

Ford, J.M., Mathalon, D.H., 2005. Corollary discharge dysfunction in schizophrenia: Can it explain auditory hallucinations? *International Journal of Psychophysiology* 58, 179-189.

Ford, J.M., Mathalon, D.H., 2012. Anticipating the future: Automatic prediction failures in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology* 83, 232-239.

Ford, J.M., Mathalon, D.H., Heinks, T., Kalba, S., Faustman, W.O., Roth, W.T., 2001. Neurophysiological evidence of corollary discharge dysfunction in schizophrenia. *Am. J. Psychiat.* 158, 2069-2071.

Ford, J.M., Roach, B.J., Faustman, W.O., Mathalon, D.H., 2007b. Synch before you speak: Auditory hallucinations in schizophrenia. *Am. J. Psychiat.* 164, 458-466.

Ford, J.M., Roach, B.J., Mathalon, D.H., 2012. Anticipating the future: Automatic prediction failures in schizophrenia. *Psychophysiology* 49, S23-S23.

Foucher, J.R., Lacambre, M., Pham, B.T., Giersch, A., Elliott, M.A., 2007. Low time resolution in schizophrenia Lengthened windows of simultaneity for visual, auditory and bimodal stimuli. *Schizophrenia Research* 97, 118-127.

Freedman, R., Adler, L.E., Waldo, M.C., Pachtman, E., Franks, R.D., 1983. Neurophysiological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: comparison of medicated and drug-free patients. *Biological Psychiatry* 18, 537-551.

Fries, P., 2005. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Sciences* 9, 474-480.

Fries, P., 2009. Neuronal Gamma-Band Synchronization as a Fundamental Process in Cortical Computation, *Annual Review of Neuroscience*, vol. 32, pp. 209-224.

Friston, K., 2005. A theory of cortical responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences* 360, 815-836.

Friston, K., 2012. Prediction, perception and agency. *International Journal of Psychophysiology* 83, 248-252.

Friston, K.J., 1998. The disconnection hypothesis. *Schizophrenia Research* 30, 115-125.

Friston, K.J., 1999. Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 99, 68-79.

Friston, K.J., Frith, C.D., 1995. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clinical Neuroscience* 3, 89-97.

Frith, C., 2005a. The neural basis of hallucinations and delusions. *Comptes Rendus Biologies* 328, 169-175.

Frith, C., 2005b. The self in action: Lessons from delusions of control. *Consciousness and Cognition* 14, 752-770.

Frith, C.D., 1992. *Neuropsychologie cognitive de la schizophrénie*.

Frith, C.D., Blakemore, S.J., Wolpert, D.M., 2000a. Abnormalities in the awareness and control of action. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences* 355, 1771-1788.

Frith, C.D., Blakemore, S.J., Wolpert, D.M., 2000b. Explaining the symptoms of schizophrenia: Abnormalities in the awareness of action. *Brain Research Reviews* 31, 357-363.

Frith, C.D., Friston, K.J., Herold, S., Silbersweig, D., Fletcher, P., Cahill, C., Dolan, R.J., Frackowiak, R.S.J., Liddle, P.F., 1995. Regional brain activity in chronic schizophrenic patients during the performance of a verbal fluency task. *British Journal of Psychiatry* 167, 343-349.

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

Gallagher, S., 2005. *How the body shape the mind*. Oxford University Press.

Garey, L.J., Ong, W.Y., Patel, T.S., Kanani, M., Davis, A., Mortimer, A.M., Barnes, T.R.E., Hirsch, S.R., 1998. Reduced dendritic spine density on cerebral cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 65, 446-453.

Garrido, M.I., Kilner, J.M., Kiebel, S.J., Stephan, K.E., Friston, K.J., 2007. Dynamic causal modelling of evoked potentials: A reproducibility study. *Neuroimage* 36, 571-580.

Garrido, M.I., Kilner, J.M., Stephan, K.E., Friston, K.J., 2009. The mismatch negativity: A review of underlying mechanisms. *Clinical Neurophysiology* 120, 453-463.

Gibson, J.J., 1958. Visually controlled locomotion and visual orientation in animals. *British Journal of Psychology* 49, 182-194.

Gibson, J.J., 1979. *The ecological approach to visual perception*. Houghton Mifflin, Boston.

Giersch, A., Rhein, V., 2008. Lack of flexibility in visual grouping in patients with schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 117, 132-142.

Giersch, A., Van Assche, M., Huron, C., Luck, D., 2010. Visuo-perceptual organization and working memory in patients with schizophrenia. *Neuropsychologia* Dec 15.

Glantz, L.A., Lewis, D.A., 2000. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 57, 65-73.

Goldman-Rakic, P.S., 1994. Working memory dysfunction in schizophrenia. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 6, 348-357.

Gottesman, I.I., 2001. *Schizophrenia: The epigenetic puzzle*. CUP Archive.

- Gottesman, I.I., Gould, T.D., 2003. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *Am. J. Psychiat.* 160, 636-645.
- Gottesman, I.I., Shields, J., 1972. *Schizophrenia and Genetics: a twin study vantage point*, New York: Academic.
- Grandchamp, N., Schenk, F., 2006. Adaptive changes in a radial maze task: Efficient selection of baited arms with reduced foraging in senescent hooded rats. *Behavioural brain research* 168, 161-166.
- Gray, C.M., Konig, P., Engel, A.K., Singer, W., 1989. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* 338, 334-337.
- Guillin, O., Abi-Dargham, A., Laruelle, M., 2007. Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *Integrating the Neurobiology of Schizophrenia* 78, 1-+.
- Gysin, R., Kraftsik, R., Sandell, J., Bovet, P., Chappuis, C., Conus, P., Deppen, P., Preisig, M., Ruiz, V., Steullet, P., Tosic, M., Werge, T., Cuenod, M., Do, K.Q., 2007. Impaired glutathione synthesis in schizophrenia: Convergent genetic and functional evidence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104, 16621-16626.
- Gysin, R., Tosic, M., Chappuis, C., Deppen, P., Ruiz, V., Bovet, P., Cuenod, M., Do, K.Q., 2005. Dysregulation of glutamate cysteine ligase in schizophrenia. *Society for Neuroscience Abstract Viewer and itinerary Planner*, 674.615.
- Haenschel, C., Bittner, R.A., Waltz, J., Haertling, F., Wibrall, M., Singer, W., Linden, D.E.J., Rodriguez, E., 2009. Cortical Oscillatory Activity Is Critical for Working Memory as Revealed by Deficits in Early-Onset Schizophrenia. *Journal of Neuroscience* 29, 9481-9489.
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M.B., Moser, E.I., 2005. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 436, 801-806.
- Hanlon, F.M., Weisend, M.P., Hamilton, D.A., Jones, A.P., Thoma, R.J., Huang, M.X., Martin, K., Yeo, R.A., Miller, G.A., Canive, J.M., 2006. Impairment on the hippocampal-dependent virtual Morris water task in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 87, 67-80.
- Harker, K.T., Whishaw, I.Q., 2004. Impaired place navigation in place and matching-to-place swimming pool tasks follows both retrosplenial cortex lesions and cingulum bundle lesions in rats. *Hippocampus* 14, 224-231.
- Harrison, P.J., 1999. The neuropathology of schizophrenia - A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 122, 593-624.
- Hashimoto, T., Volk, D.W., Eggan, S.M., Mirnics, K., Pierri, J.N., Sun, Z.X., Sampson, A.R., Lewis, D.A., 2003. Gene expression deficits in a subclass of GABA neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Journal of Neuroscience* 23, 6315-6326.
- Hassabis, D., Kumaran, D., Vann, S.D., Maguire, E.A., 2007. Patients with hippocampal amnesia cannot imagine new experiences. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104, 1726-1731.

Heerey, E.A., Matveeva, T.M., Gold, J.M., 2011. Imagining the Future: Degraded Representations of Future Rewards and Events in Schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 120, 483-489.

Henquet, C., Murray, R., Linszen, D., van Os, J., 2005. The environment and schizophrenia: The role of cannabis use. *Schizophrenia Bulletin* 31, 608-612.

Herken, H., Uz, E., Ozyurt, H., Sogut, S., Virit, O., Akyol, O., 2001. Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 6, 66-73.

Hermer, L., Spelke, E.S., 1994. A geometric process for spatial reorientation in young children *Nature* 370, 57-59.

Hida, H., Mouri, A., Noda, Y., 2013. Behavioral Phenotypes in Schizophrenic Animal Models With Multiple Combinations of Genetic and Environmental Factors. *Journal of Pharmacological Sciences* 121, 185-191.

Hooker, C., Park, S., 2000. Trajectory estimation in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 45, 83-92.

Horrobin, D.F., Manku, M.S., Hillman, H., Iain, A., Glen, M., 1991. Fatty-acid levels in the brains of schizophrenics and normal controls. *Biological Psychiatry* 30, 795-805.

Jacobs, L.F., Schenk, F., 2003. Unpacking the cognitive map: The parallel map theory of hippocampal function. *Psychological Review* 110, 285-315.

Jacobsen, J.P.R., Rodriguiz, R.M., Mork, A., Wetsel, W.C., 2005. Monoaminergic dysregulation in glutathione-deficient mice: Possible relevance to schizophrenia? *Neuroscience* 132, 1055-1072.

Javitt, D.C., 2000. Intracortical mechanisms of mismatch negativity dysfunction in schizophrenia. *Audiology and Neuro-Otology* 5, 207-215.

Javitt, D.C., 2007. Glutamate and schizophrenia: Phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Integrating the Neurobiology of Schizophrenia* 78, 69-+.

Javitt, D.C., Grochowski, S., Shelley, A.M., Ritter, W., 1998. Impaired mismatch negativity (MMN) generation in schizophrenia as a function of stimulus deviance, probability, and interstimulus/interdeviant interval. *Evoked Potentials-Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 108, 143-153.

Javitt, D.C., Steinschneider, M., Schroeder, C.E., Arezzo, J.C., 1996. Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: Implications for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, 11962-11967.

Javitt, D.C., Zukin, S.R., 1991. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am. J. Psychiat.* 148, 1301-1308.

- Jeannerod, M., 2009. The sense of agency and its disturbances in schizophrenia: a reappraisal. *Experimental Brain Research* 192, 527-532.
- Johnson, A., Redish, A.D., 2007. Neural ensembles in CA3 transiently encode paths forward of the animal at a decision point. *Journal of Neuroscience* 27, 12176-12189.
- Jonasson, Z., 2005. Meta-analysis of sex differences in rodent models of learning and memory: a review of behavioral and biological data. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 28, 811-825.
- 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, 623-625.
- Kantrowitz, J.T., Javitt, D.C., 2010. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: The final common pathway on the road to schizophrenia? *Brain Research Bulletin* 83, 108-121.
- Kapur, S., Mamo, D., 2003. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D-2 receptors. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 27, 1081-1090.
- Karlsson, M.P., Frank, L.M., 2009. Awake replay of remote experiences in the hippocampus. *Nature Neuroscience* 12, 913-U132.
- Kellendonk, C., Simpson, E.H., Polan, H.J., Malleret, G., Vronskaya, S., Winiger, V., Moore, H., Kandel, E.R., 2006. Transient and selective overexpression of dopamine D2 receptors in the striatum causes persistent abnormalities in prefrontal cortex functioning. *Neuron* 49, 603-615.
- Kendler, K.S., 1983. Overview: a current perspective on twin studies of schizophrenia. *Am. J. Psychiat.* 140, 1413-1425.
- Kendler, K.S., Diehl, S.R., 1993. The genetic of schizophrenia: a current genetic-epidemiologic perspective. *Schizophrenia Bulletin* 19, 261-285.
- Kim, J.S., Kornhuber, H.H., Schmid-Burgk, W., Holzmüller, B., 1980. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis of schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 20, 379-382.
- Klapproth, F., 2008. Time and decision making in humans. *Cognitive Affective & Behavioral Neuroscience* 8, 509-524.
- Knierim, J.J., Kudrimoti, H.S., McNaughton, B.L., 1995. Place cells, head direction cells, and the learning of landmark stability. *Journal of Neuroscience* 15, 1648-1659.
- Knierim, J.J., Kudrimoti, H.S., McNaughton, B.L., 1998. Interactions between idiothetic cues and external landmarks in the control of place cells and head direction cells. *Journal of Neurophysiology* 80, 425-446.
- Knight, R.A., 1992. Specifying cognitive deficiencies in poor premorbid schizophrenics, in: Walker, E.F., Dworkin, R., Comblatt, B. (Eds.), *Progress in experimental psychology and psychopathology*, vol. 15, New York, pp. 252-289.

Knight, R.A., Manoach, D.S., Elliott, D.S., Hershenson, M., 2000. Perceptual organization in schizophrenia: The processing of symmetrical configurations. *Journal of Abnormal Psychology* 109, 575-587.

Knight, R.A., Silverstein, S.M., 1998. The role of cognitive psychology in guiding research on cognitive deficits in schizophrenia: A process-oriented approach, *Origins and development of schizophrenia: Advances in experimental psychopathology*, vol. xxvii. American Psychological Association, Washington, DC, US, pp. 247-295.

Knight, R.A., Silverstein, S.M., 2001. A process-oriented approach for averting confounds resulting from general performance deficiencies in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 110, 15-30.

Kolluri, N., Sun, Z.X., Sampson, A.R., Lewis, D.A., 2005. Lamina-specific reductions in dendritic spine density in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Am. J. Psychiat.* 162, 1200-1202.

Kreitschmann-Andermahr, I., Rosburg, T., Demme, U., Gaser, E., Nowak, H., Sauer, H., 2001. Effect of ketamine on the neuromagnetic mismatch field in healthy humans. *Cognitive Brain Research* 12, 109-116.

Krystal, J.H., Karper, L.P., Seibyl, J.P., Freeman, G.K., Delaney, R., Bremner, J.D., Heninger, G.R., Bowers, M.B., Charney, D.S., 1994. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Archives of General Psychiatry* 51, 199-214.

Kubicki, M., McCarley, R., Westin, C.F., Park, H.J., Maier, S., Kikinis, R., Jolesz, F.A., Shenton, M.E., 2007. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 41, 15-30.

Kulak, A., Steullet, P., Cabungcal, J.-H., Werge, T., Ingason, A., Cuenod, M., Do, K.Q., 2013. Redox Dysregulation in the Pathophysiology of Schizophrenia and Bipolar Disorder: Insights from Animal Models. *Antioxidants & Redox Signaling* 18, 1428-1443.

Kumari, V., Sharma, T., 2002. Effects of typical and atypical antipsychotics on prepulse inhibition in schizophrenia: a critical evaluation of current evidence and directions for future research. *Psychopharmacology* 162, 97-101.

Kurylo, D.D., Pasternak, R., Silipo, G., Javitt, D.C., Butler, P.D., 2007. Perceptual organization by proximity and similarity in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 95, 205-214.

Kwon, J.S., O'Donnell, B.F., Wallenstein, G.V., Greene, R.W., Hirayasu, Y., Nestor, P.G., Hasselmo, M.E., Potts, G.F., Shenton, M.E., McCarley, R.W., 1999. Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 56, 1001-1005.

Lacroix, L., White, I., Feldon, J., 2002. Effect of excitotoxic lesions of rat medial prefrontal cortex on spatial memory. *Behavioural brain research* 133, 69-81.

Lahti, A.C., Weiler, M.A., Michaelidis, T., Parwani, A., Tamminga, C.A., 2001. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology* 25, 455-467.

Landgraf, S., Krebs, M.O., Olie, J.P., Committeri, G., van der Meer, E., Berthoz, A., Amado, I., 2010. Real world referencing and schizophrenia: Are we experiencing the same reality? *Neuropsychologia* 48, 2922-2930.

Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Gil, R., Kegeles, L., Innis, R., 1999. Increased dopamine transmission in schizophrenia: Relationship to illness phases. *Biological Psychiatry* 46, 56-72.

Lavenex, P., 1995. Importance des informations olfactives dans les comportements spatiaux chez le rat de laboratoire (*Rattus norvegicus*). Thèse de doctorat.

Lawrie, S.M., Buechel, C., Whalley, H.C., Frith, C.D., Friston, K.J., Johnstone, E.C., 2002. Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biological Psychiatry* 51, 1008-1011.

Lenggenhager, B., Mouthon, M., Blanke, O., 2009. Spatial aspects of bodily self-consciousness. *Consciousness and Cognition* 18, 110-117.

Lenggenhager, B., Tadi, T., Metzinger, T., Blanke, O., 2007. Virtual reality and telepresence - Response. *Science* 318, 1242-1242.

Leonard, B., McNaughton, B.L., 1990. Spatial representation in the rat: conceptual, behavioral, and neurophysiological perspectives in: P., K.R., Olton, D.S. (Eds.), *Neurobiology of Comparative Cognition*. Hillsdale, N. J. Erlbaum, L., p. 476.

Leung, A., Chue, P., 2000. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum* 401, 3-38.

Lewis, D.A., Gonzalez-Burgos, G., 2006. Pathophysiologically based treatment interventions in schizophrenia. *Nature Medicine* 12, 1016-1022.

Lewis, D.A., Hashimoto, T., Volk, D.W., 2005. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience* 6, 312-324.

Lewis, D.A., Levitt, P., 2002. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annual Review of Neuroscience* 25, 409-432.

Lewis, D.A., Lieberman, J.A., 2000. Catching up on schizophrenia: Natural history and neurobiology. *Neuron* 28, 325-334.

Lewis, D.A., Moghaddam, B., 2006. Cognitive dysfunction in schizophrenia - Convergence of gamma-aminobutyric acid and glutamate alterations. *Archives of Neurology* 63, 1372-1376.

Lipska, B.K., Aultman, J.M., Verma, A., Weinberger, D.R., Moghaddam, B., 2002. Neonatal damage of the ventral hippocampus impairs working memory in the rat. *Neuropsychopharmacology* 27, 47-54.

Lopez, C., Halje, P., Blanke, O., 2008. Body ownership and embodiment: Vestibular and multisensory mechanisms. *Neurophysiologie Clinique-Clinical Neurophysiology* 38, 149-161.

Luck, D., Foucher, J.R., Offerlin-Meyer, I., Lepage, M., Danion, J.M., 2008. Assessment of single and bound features in a working memory task in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 100, 153-160.

Luck, S.J., Vogel, E.K., 1997. The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature* 390, 279-281.

Mahadik, S.P., Mukherjee, S., Correnti, E.E., Kelkar, H.S., Wakade, C.G., Costa, R.M., Scheffer, R., 1994. Plasma-membrane phospholipid and cholesterol distribution of skin fibroblasts from drug-naive patients at the onset of psychosis. *Schizophrenia Research* 13, 239-247.

Matthysse, S., 1973. Antipsychotic drug actions: a clue to the neuropathology of schizophrenia? *Fed Proc* 32, 200-205.

Matussek, P., 1952. Untersuchungen über die Wahnwahrnehmung. 1. Mitteilung Veränderungen des Wahrnehmungswelt bei beginnendem, primären Whan. *Arch Psychiatr Zeitschr Gesamte Neurol* 71, 189-210.

Matussek, P., 1987. *Studies in delusional perception* (translated and condensed). University Press, Cambridge.

McCarley, R.W., Spencer, K.M., Nestor, P.G., Perlmutter, R., Niznikiewicz, M.A., Klump, M.C., Frumin, M., Shenton, M.E., 2005. Abnormal gamma band neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 31, 459-459.

McDonald, C., Murray, R.M., 2000. Early and late environmental risk factors for schizophrenia. *Brain Research Reviews* 31, 130-137.

McDonald, R.J., White, N.M., 1993. A triple dissociation of memory systems: hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behavioral Neuroscience* 107, 3-22.

McNaughton, B.L., Chen, L.L., Markus, E.J., 1991. "Dead reckoning", landmark learning, and the sense of direction: a neurophysiological and computational hypothesis *Journal of Cognitive Neuroscience* 3, 192-202.

McNeil, T., 1987. *Perinatal influences in the development of schizophrenia*, New York: Wiley.

Mechelli, A., Allen, P., Amaro, E., Fu, C.H.Y., Williams, S.C.R., Brammer, M.J., Johns, L.C., McGuire, P.K., 2007. Misattribution of speech and impaired connectivity in patients with auditory verbal hallucinations. *Human Brain Mapping* 28, 1213-1222.

Mednick, S.A., Machon, R.A., Huttunen, M.O., Bonett, D., 1988. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Archives of General Psychiatry* 45, 189-192.

Mednick, S.A., Schulsinger, F., 1968. Some premorbid characteristics related to breakdown in children with schizophrenic mothers. *Journal of Psychiatric Research* 6, 354-362.

Merriam, A.E., Kay, S.R., Opler, L.A., Ramirez, P.M., 1989. Information processing deficit in schizophrenia: a frontal lobe sign? *Archives of General Psychiatry* 46, 760-760.

Miall, R.C., Weir, D.J., Wolpert, D.M., Stein, J.F., 1993. Is the cerebellum a smith predictor? *Journal of Motor Behavior* 25, 203-216.

Miall, R.C., Wolpert, D.M., 1996. Forward models for physiological motor control. *Neural Networks* 9, 1265-1279.

Michie, P.T., 2001. What has MMN revealed about the auditory system in schizophrenia? *International Journal of Psychophysiology* 42, 177-194.

Minzenberg, M.J., Firl, A.J., Yoon, J.H., Gomes, G.C., Reinking, C., Carter, C.S., 2010. Gamma Oscillatory Power is Impaired During Cognitive Control Independent of Medication Status in First-Episode Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 35, 2590-2599.

Mishara, A.L., 2001. On Wolfgang Blankenburg, common sense, and schizophrenia. *Philos Psychiatr Psychol* 8, 317-322.

Moghaddam, B., 2003. Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron* 40, 881-884.

Moore, H., Jentsch, J.D., Ghajarnia, M., Geyer, M.A., Grace, A.A., 2006. A neurobehavioral systems analysis of adult rats exposed to methylazoxymethanol acetate on E17: Implications for the neuropathology of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 60, 253-264.

Morris, R.G.M., 2001. Episodic-like memory in animals: psychological criteria, neural mechanisms and the value of episodic-like tasks to investigate animal models of neurodegenerative disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences* 356, 1453-1465.

Moser, E.I., Kropff, E., Moser, M.-B., 2008. Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system, *Annual Review of Neuroscience*, vol. 31, pp. 69-89.

Moser, E.I., Moser, M.-B., 2008. A Metric for Space. *Hippocampus* 18, 1142-1156.

Mouri, A., Noda, Y., Enomoto, T., Nabeshima, T., 2007. Phencyclidine animal models of schizophrenia: Approaches from abnormality of glutamatergic neurotransmission and neurodevelopment. *Neurochemistry International* 51, 173-184.

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

Murray, R.M., Lewis, S.W., 1987. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)* September 19, 681-682.

Näätänen, R., Jacobsen, T., Winkler, I., 2005. Memory-based or afferent processes in mismatch negativity (MMN): A review of the evidence. *Psychophysiology* 42, 25-32.

Näätänen, R., Winkler, I., 1999. The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. *Psychological Bulletin* 125, 826-859.

Nakazawa, K., Quirk, M.C., Chitwood, R.A., Watanabe, M., Yeckel, M.F., Sun, L.D., Kato, A., Carr, C.A., Johnston, D., Wilson, M.A., Tonegawa, S., 2002. Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall. *Science* 297, 211-218.

Navon, D., 1977. Forest before trees: The precedence of global features in visual perception. *Cognitive Psychology* 9, 353-383.

O'Keefe, J., Conway, D.H., 1978. Hippocampal place units in the freely moving rat: why they fire where they fire. *Experimental Brain Research* 31, 573-590.

O'Keefe, J., Conway, D.H., 1980. On the trail of the hippocampal engram *Physiological Psychology* 8, 229-238.

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

O'Keefe, J., Nadel, L., 1978. *The hippocampus as a cognitive map*, Oxford, New York: Clarendon Press/Oxford University Press.

O'Keefe, J., Speakman, A., 1987. Single unit activity in the rat hippocampus during a spatial memory task. *Experimental Brain Research* 68, 1-27.

Olney, J.W., Newcomer, J.W., Farber, N.B., 1999. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 33, 523-533.

Olton, D.S., Handelmann, G.e., Walker, J.a., 1981. spatial memory and food searching strategies. In A.C. Kamil & T. D. Sargent, New York & London: Garland SPTM Press.

Olton, D.S., Samuelson, R.J., 1976. Remembrance of places passed: spatial memory in rats. *Journal of experimental Psychology. Animal Behavior Process* 2, 97-116.

Opitz, B., Rinne, T., Mecklinger, A., von Cramon, D.Y., Schroger, E., 2002. Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results. *Neuroimage* 15, 167-174.

Packard, M.G., 1999. Glutamate infused posttraining into the hippocampus or caudate-putamen differentially strengthens place and response learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96, 12881-12886.

Packard, 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. *Journal of Neuroscience* 9, 1465-1472.

Pakkenberg, B., 1990. Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus-accumbens in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 47, 1023-1028.

Pantazopoulos, H., Lange, N., Baldessarini, R.J., Berretta, S., 2007. Parvalbumin neurons in the entorhinal cortex of subjects diagnosed with bipolar disorder or schizophrenia. *Biological Psychiatry* 61, 640-652.

Park, S., Holzman, P.S., 1992. Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Archives of General Psychiatry* 49, 975-982.

Parnas, J., Bovet, P., Innocenti, G.M., 1996. Schizophrenic trait features, binding, and cortico-cortical connectivity: a neurodevelopmental pathogenetic hypothesis. *Neurology Psychiatry and Brain Research* 4, 185-196.

Parnas, J., Vianin, P., Saebye, D., Jansson, L., Volmer-Larsen, A., Bovet, P., 2001. Visual binding abilities in the initial and advanced stages of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 103, 171-180.

Pearce, J.M., Roberts, A.D.L., Good, M., 1998. Hippocampal lesions disrupt navigation based on cognitive maps but not heading vectors. *Nature* 396, 75-77.

Pearson, D.G., Sahraie, A., 2003. Oculomotor control and the maintenance of spatially and temporally distributed events in visuo-spatial working memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology Section a-Human Experimental Psychology* 56, 1089-1111.

Peled, A., Pressman, A., Geva, A.B., Modai, I., 2003. Somatosensory evoked potentials during a rubber-hand illusion in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 64, 157-163.

Peterson, M.A., Gibson, B.S., 1994a. Must shape recognition follow figure-ground organization? An assuption in peril. *Psychological Science* 5, 253-259.

Peterson, M.A., Gibson, B.S., 1994b. Object recognition contributions to figure-ground organization? Operations on outlines and subjective contours. *Perception & Psychophysics* 56, 551-564.

Petrides, M., 2005. Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences* 360, 781-795.

Pettegrew, J.W., Keshavan, M.S., Panchalingam, K., Strychor, S., Kaplan, D.B., Tretta, M.G., Allen, M., 1991. Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid-metabolism in 1st-episode, drug-naive schizophrenics - a pilot-study of the dorsal prefrontal cortex by *in vivo* phosphorus 31 nuclear-magnetic-resonance spectroscopy. *Archives of General Psychiatry* 48, 563-568.

Pettersson-Yeo, W., Allen, P., Benetti, S., McGuire, P., Mechelli, A., 2011. Dysconnectivity in schizophrenia: Where are we now? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35, 1110-1124.

Phillips, W.A., Silverstein, S.M., 2003. Convergence of biological and psychological perspectives on cognitive coordination in schizophrenia. *Behavioral and Brain Sciences* 26, 65-+.

Place, E.J.S., Gilmore, G.C., 1980. Perceptual organization in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 89, 409-418.

Popken, G.J., Bunney, W.E., Potkin, S.G., Jones, E.G., 2000. Subnucleus-specific loss of neurons in medial thalamus of schizophrenics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97, 9276-9280.

Poucet, B., 1989. Object exploration, habituation, and response to spatial change in rats following septal or medial frontal cortical damage. *Behavioral Neuroscience* 103, 1009-1016.

Poucet, B., Benhamou, S., 1997. The neuropsychology of spatial cognition in the rat. *Critical Reviews in Neurobiology* 11, 101-120.

Poucet, B., Save, E., Lenck-Santini, P.P., 2000. Sensory and memory properties of hippocampal place cells. *Reviews in the Neurosciences* 11, 95-111.

Preissmann, D., 2009. A la recherche de symptômes de désorientation dépendant d'un déficit d'intégration multisensorielle chez l'animal: un éclairage sur les mécanismes fondamentaux de la schizophrénie. Thèse de doctorat, Faculté des sciences sociales et Politiques, Université de Lausanne.

Preissmann, D., Bertholet, L., Sierro, G., Cabungcal, J.-H., Schenk, F., 2011. Accurate performance of a rat model of schizophrenia in the water maze depends on visual cue availability and stability: A distortion in cognitive mapping abilities? *Behavioural brain research* 223, 145-153.

Preissmann, D., Cocchi, L., Cabungcal, J.H., Schenk, F., 2009. Animal models of schizophrenia: in search of a common key neurological syndrome in rats and humans, in: Granon, S. (Ed.), *Endophenotypes of psychiatric and neurodegenerative disorders in animal models*. Research Signpost / Transworld Research Network, pp. 265-291.

Priebe, S., Rohricht, F., 2001. Specific body image pathology in acute schizophrenia. *Psychiatry Research* 101, 289-301.

Rabinowicz, E.F., Opler, L.A., Owen, D.R., Knight, R.A., 1996. Dot enumeration perceptual organization task (DEPOT): Evidence for a short-term visual memory deficit in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 105, 336-348.

Ragland, J.D., Yoon, J., Minzenberg, M.J., Carter, C.S., 2007. Neuroimaging of cognitive disability in schizophrenia: Search for a pathophysiological mechanism. *International Review of Psychiatry* 19, 419-429.

Rao, S.G., Williams, G.V., Goldman-Rakic, P.S., 2000. Destruction and creation of spatial tuning by disinhibition: GABA(A) blockade of prefrontal cortical neurons engaged by working memory. *Journal of Neuroscience* 20, 485-494.

Rapoport, J.C., Addington, A.M., Frangou, S., 2005. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005 (vol 10, pg 439, 2005). *Molecular Psychiatry* 10, 614-614.

Reddy, R., Keshavan, M., Yao, J.K., 2003. Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 62, 205-212.

Reynolds, G.P., Zhang, Z.J., Beasley, C.L., 2001. Neurochemical correlates of cortical GABAergic deficits in schizophrenia: Selective losses of calcium binding protein immunoreactivity. *Brain Research Bulletin* 55, 579-584.

Rodriguez, F., Lopez, J.C., Vargas, J.P., Broglio, C., Gomez, Y., Salas, C., 2002. Spatial memory and hippocampal pallium through vertebrate evolution: Insights from reptiles and teleost fish. *Brain Research Bulletin* 57, 499-503.

Roof, R.L., Stein, D.G., 1999. Gender differences in Morris water maze performance depend on task parameters. *Physiology & Behavior* 68, 81-86.

Rose, S.E., Chalk, J.B., Janke, A.L., Strudwick, M.W., Windus, L.C., Hannah, D.E., McGrath, J.J., Pantelis, C., Wood, S.J., Mowry, B.J., 2006. Evidence of altered prefrontal-thalamic circuitry in schizophrenia: An optimized diffusion MRI study. *Neuroimage* 32, 16-22.

Rosoklija, G., Toomayan, G., Ellis, S.P., Keilp, J., Mann, J.J., Latov, N., Hays, A.P., Dwork, A.J., 2000. Structural abnormalities of subicular dendrites in subjects with schizophrenia and mood disorders - Preliminary findings. *Archives of General Psychiatry* 57, 349-356.

Rougemont, M., Do, K.Q., Castagne, V., 2002. New model of glutathione deficit during development: Effect on lipid peroxidation in the rat brain. *Journal of Neuroscience Research* 70, 774-783.

Sams, M., Aulanko, R., Hamalainen, M., Hari, R., Lounasmaa, O.V., Lu, S.T., Simola, J., 1991. Seeing speech: visual information from lip movements modifies activity in the human auditory cortex. *Neuroscience Letters* 127, 141-145.

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

Sass, L.A., Parnas, J., 2003. Schizophrenia, consciousness, and the self. *Schizophrenia Bulletin* 29, 427-444.

Sautter, C.S., Cocchi, L., Schenk, F., 2008. Dynamic visual information plays a critical role for spatial navigation in water but not on solid ground. *Behavioural brain research* 194, 242-245.

Save, E., Buhot, M.C., Foreman, N., Thinusblanc, C., 1992a. Exploratory activity and response to a spatial change in rats with hippocampal or posterior parietal cortical lesions. *Behavioural brain research* 47, 113-127.

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

Save, E., Poucet, B., Foreman, N., Buhot, M.C., 1992b. Object exploration and reactions to spatial and nonspatial changes in hooded rats following damage to parietal cortex or hippocampal formation. *Behavioral Neuroscience* 106, 447-456.

Schacter, D.L., Addis, D.R., 2007. The cognitive neuroscience of constructive memory: remembering the past and imagining the future. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences* 362, 773-786.

Schacter, D.L., Addis, D.R., Buckner, R.L., 2007. Remembering the past to imagine the future: the prospective brain. *Nature Reviews Neuroscience* 8, 657-661.

Schacter, D.L., Addis, D.R., Hassabis, D., Martin, V.C., Spreng, R.N., Szpunar, K.K., 2012. The Future of Memory: Remembering, Imagining, and the Brain. *Neuron* 76, 677-694.

Schenk, F., 1998. The Morris water maze (is not a maze), in: Foreman, N., Gillet, R. (Eds.), "Interacting with the environment: a handbook of spatial research paradigms and methodologies.". Psychology Press, Hove.

Schenk, F., 2009. Les émotions de la raison. *Revue européenne des sciences sociales XLVII*, 151-162.

Schenk, F., Contant, B., Grobety, M.C., 1990a. Angle and directionality affect rat's organization of visit sequences and spatial learning in modular mazes. *Learning and Motivation* 21, 164-189.

Schenk, F., Contant, B., Werffeli, P., 1990b. Intrahippocampal cholinergic grafts in aged rats compensate impairments in radial maze and in a place learning task. *Experimental Brain Research* 82, 641-650.

Schenk, F., Grobety, M.C., 1992. Interactions between Directional and Visual Environmental Cues in Spatial Learning by Rats. *Learning and Motivation* 23, 80-98.

Schenk, F., Grobety, M.C., Gafner, M., 1997. Spatial learning by rats across visually disconnected environments. *Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B-Comparative and Physiological Psychology* 50, 54-78.

Schlaepfer, T.E., Harris, G.J., Tien, A.Y., Peng, L.W., Lee, S., Federman, E.B., Chase, G.A., Barta, P.E., Pearlson, G.D., 1994. Decreased regional cortical gray-matter volume in schizophrenia. *Am. J. Psychiat.* 151, 842-848.

Scoville, W.B., Milner, B., 1957. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 20, 11-21.

Selemon, L.D., Goldman-Rakic, P.S., 1999. The reduced neuropil hypothesis: A circuit based model of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 45, 17-25.

Selemon, L.D., Rajkowska, G., Goldman-Rakic, P.S., 1998. Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: Application of a three-dimensional, stereologic counting method. *Journal of Comparative Neurology* 392, 402-412.

Sharp, P.E., Kubie, J.L., Muller, R.U., 1990. Firing properties of hippocampal neurons in a visually symmetrical environment: contributions of multiple sensorx cues and mnemonic processes. *Journal of Neuroscience* 10, 3093-3105.

Silverstein, S.M., Keane, B.P., 2011. Perceptual Organization Impairment in Schizophrenia and Associated Brain Mechanisms: Review of Research from 2005 to 2010. *Schizophrenia Bulletin* 37, 690-699.

Silverstein, S.M., Knight, R.A., Schwarzkopf, S.B., West, L.L., Osborn, L.M., Kamin, D., 1996a. Stimulus configuration and context effects in perceptual organization in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 105, 410-420.

Silverstein, S.M., Kovacs, I., Corry, R., Valone, C., 2000. Perceptual organization, the disorganization syndrome, and context processing in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 43, 11-20.

Silverstein, S.M., Matteson, S., Knight, R.A., 1996b. Reduced top-down influence in auditory perceptual organization in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 105, 663-667.

Skinner, D.M., Martin, G.M., Scanlon, C.J., Thorpe, C.M., Barry, J., Evans, J.H., Harley, C.W., 2001. A two-platform task reveals a deficit in the ability of rats to return to the start location in the water maze. *Behavioral Neuroscience* 115, 220-228.

Spencer, K.M., McCarley, R.W., 2007. Cortical circuitry and hallucinations in schizophrenia: Insights from studies of gamma oscillations. *Schizophrenia Bulletin* 33, 412-412.

Spencer, K.M., Nestor, P.G., Niznikiewicz, M.A., Salisbury, D.F., Shenton, M.E., McCarley, R.W., 2003. Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *Journal of Neuroscience* 23, 7407-7411.

Spencer, K.M., Nestor, P.G., Perlmutter, R., Niznikiewicz, M.A., Klump, M.C., Frumin, M., Shenton, M.E., McCarley, R.W., 2004. Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, 17288-17293.

Spieker, E.A., Astur, R.S., West, J.T., Griego, J.A., Rowland, L.M., 2012. Spatial memory deficits in a virtual reality eight-arm radial maze in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 135, 84-89.

Stefani, M.R., Moghaddam, B., 2005. Transient N-methyl-D-aspartate receptor blockade in early development causes lasting cognitive deficits relevant to schizophrenia. *Biological Psychiatry* 57, 433-436.

Stephan, K.E., Baldeweg, T., Friston, K.J., 2006. Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 59, 929-939.

Stephan, K.E., Friston, K.J., Frith, C.D., 2009. Dysconnection in Schizophrenia: From Abnormal Synaptic Plasticity to Failures of Self-monitoring. *Schizophrenia Bulletin* 35, 509-527.

Steullet, P., Cabungcal, J.H., Kulak, A., Kraftsik, R., Chen, Y., Dalton, T.P., Cuenod, M., Do, K.Q., 2010. Redox Dysregulation Affects the Ventral But Not Dorsal Hippocampus: Impairment of Parvalbumin Neurons, Gamma Oscillations, and Related Behaviors. *Journal of Neuroscience* 30, 2547-2558.

Steullet, P., Lavoie, S., Kraftsik, R., Guidi, R., Gysin, R., Cuenod, M., Do, K.Q., 2008. A glutathione deficit alters dopamine modulation of L-type calcium channels via D2 and ryanodine receptors in neurons. *Free Radical Biology and Medicine* 44, 1042-1054.

Steullet, P., Neijt, H.C., Cuenod, M., Do, K.Q., 2006. Synaptic plasticity impairment and hypofunction of NMDA receptors induced by glutathione deficit: Relevance to schizophrenia. *Neuroscience* 137, 807-819.

Suzuki, S.W., Augerinos, G., Black, A.H., 1980. Stimulus control of spatial behaviour on the eight-arm radial maze in rats. *Learning and Motivation* 11, 1-18.

Swanson, L.W., 1983. The hippocampus and the concept of the limbic system, in: Seifert, W. (Ed.), *Neurobiology of the hippocampus*. Academic Press, New York, pp. 3-19.

Swanson, L.W., 1987. The hypothalamus, in: Hökfelt, T., Björklund, A., Swanson, L.W. (Eds.), *Handbook of Chemical Neuroanatomy*. Elsevier, Amsterdam, pp. 1-124.

Swerdlow, N.R., Braff, D.L., Hartston, H., Perry, W., Geyer, M.A., 1996. Latent inhibition in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 20, 91-103.

Swerdlow, N.R., Weber, M., Qu, Y., Light, G.A., Braff, D.L., 2008. Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. *Psychopharmacology* 199, 331-388.

Synofzik, M., Thier, P., Leube, D.T., Schlotterbeck, P., Lindner, A., 2010. Misattributions of agency in schizophrenia are based on imprecise predictions about the sensory consequences of one's actions. *Brain* 133, 262-271.

Synofzik, M., Thier, P., Lindner, A., 2006. Internalizing agency of self-action: Perception of one's own hand movements depends on an adaptable prediction about the sensory action outcome. *Journal of Neurophysiology* 96, 1592-1601.

Synofzik, M., Vosgerau, G., Voss, M., 2013. The experience of agency: an interplay between prediction and postdiction. *Frontiers in psychology* 4, 127.

Szpunar, K.K., Watson, J.M., McDermott, K.B., 2007. Neural substrates of envisioning the future. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104, 642-647.

Tamminga, C.A., Lahti, A.C., Medoff, D.R., Gao, X.M., Holcomb, H.H., 2003. Evaluating glutamatergic transmission in schizophrenia, in: Moghaddam, B., Wolf, M. (Eds.), *Glutamate and Disorders of Cognition and Motivation*, vol. 1003, pp. 113-118.

Taube, J.S., Muller, R.U., 1998. Comparisons of head direction cell activity in the postsubiculum and anterior thalamus of freely moving rats. *Hippocampus* 8, 87-108.

Taube, J.S., Muller, R.U., Ranck, J.B., 1990. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. II. Effects of environmental manipulations. *Journal of Neuroscience* 10, 436-447.

Thakkar, K.N., Nichols, H.S., McIntosh, L.G., Park, S., 2011. Disturbances in Body Ownership in Schizophrenia: Evidence from the Rubber Hand Illusion and Case Study of a Spontaneous Out-of-Body Experience. *Plos One* 6.

Tkachev, D., Mimmack, M.L., Ryan, M.M., Wayland, M., Freeman, T., Jones, P.B., Starkey, M., Webster, M.J., Yolken, R.H., Bahn, S., 2003. Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet* 362, 798-805.

Todd, J., Michie, P.T., Schall, U., Ward, P.B., Catts, S.V., 2012. Mismatch negativity (MMN) reduction in schizophrenia—Impaired prediction-error generation, estimation or salience? *International Journal of Psychophysiology* 83, 222-231.

- Tolman, E.C., 1948. Cognitive maps in rats and men. *Psychological Review* 55, 189-208.
- Tosic, M., Ott, J., Barral, S., Bovet, P., Deppen, P., Gheorghita, F., Matthey, M.L., Parnas, J., Preisig, M., Saraga, M., Solida, A., Timm, S., Wang, A.G., Werge, T., Cuenod, M., Do, K.Q., 2006. Schizophrenia and oxidative stress: Glutamate cysteine ligase modifier as a susceptibility gene. *American Journal of Human Genetics* 79, 586-592.
- Traub, R.D., Whittington, M.A., Stanford, I.M., Jefferys, J.G.R., 1996. A mechanism for generation of long-range synchronous fast oscillations in the cortex. *Nature* 383, 621-624.
- Tsakiris, M., Haggard, P., Franck, N., Mainy, N., Sirigu, A., 2005. A specific role for efferent information in self-recognition. *Cognition* 96, 215-231.
- Tsoory, M.M., 2002. Cooperative behavior in laboratory rats. Comparison of coordinated cooperation with non-coordinated and individual behaviors. Involvement of the monoaminergic neurotransmitters systems. University of Haifa.
- Tsoory, M.M., Youdim, M.B., Schuster, R., 2012. Social-cooperation differs from individual behavior in hypothalamic and striatal monoamine function: Evidence from a laboratory rat model. *Behavioural brain research* 232, 252-263.
- Tsuang, M., 2000. Schizophrenia: Genes and environment. *Biological Psychiatry* 47, 210-220.
- Tulving, E., 1983. *Elements of episodic memory*. Oxford University Press, New York.
- Tulving, E., 1984. *Précis of Elements of episodic memory*. *Behavioral and Brain Sciences* 7, 223-238.
- Tulving, E., 1985. Memory and consciousness. *Canadian Psychology-Psychologie Canadienne* 26, 1-12.
- Tulving, E., 2005. Episodic memory and autoevidence: uniquely human? In *The Missing Link in Cognition: Origins of Self-reflective Consciousness*. Oxford University Press, New York.
- Uhlhaas, P., Roux, F., Singer, W., 2011. The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 21, S217-S217.
- Uhlhaas, P.J., 2013. Dysconnectivity, large-scale networks and neuronal dynamics in schizophrenia. *Current Opinion in Neurobiology* 23, 283-290.
- Uhlhaas, P.J., Haenschel, C., Nikolic, D., Singer, W., 2008. The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 34, 927-943.
- Uhlhaas, P.J., Linden, D.E.J., Singer, W., Haenschel, C., Lindner, M., Maurer, K., Rodriguez, E., 2006. Dysfunctional long-range coordination of neural activity during Gestalt perception in schizophrenia. *Journal of Neuroscience* 26, 8168-8175.

Uhlhaas, P.J., Mishara, A.L., 2007. Perceptual anomalies in schizophrenia: Integrating phenomenology and cognitive neuroscience. *Schizophrenia Bulletin* 33, 142-156.

Uhlhaas, P.J., Phillips, W.A., Silverstein, S.M., 2005. The course and clinical correlates of dysfunctions in visual perceptual organization in schizophrenia during the remission of psychotic symptoms. *Schizophrenia Research* 75, 183-192.

Uhlhaas, P.J., Silverstein, S.M., 2005. Perceptual organization in schizophrenia spectrum disorders: Empirical research and theoretical implications. *Psychological Bulletin* 131, 618-632.

Uhlhaas, P.J., Singer, W., 2006. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron* 52, 155-168.

Uhlhaas, P.J., Singer, W., 2010. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience* 11, 100-113.

Uhlhaas, P.J., Singer, W., 2012. Neuronal Dynamics and Neuropsychiatric Disorders: Toward a Translational Paradigm for Dysfunctional Large-Scale Networks. *Neuron* 75, 963-980.

Umbrecht, D., Schmid, L., Koller, R., Vollenweider, F.X., Hell, D., Javitt, D.C., 2000. Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers - Implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 57, 1139-1147.

van Assche, M., Giersch, A., 2009. Visual Organization Processes in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 24.

van Assche, M., Giersch, A., 2011. Visual Organization Processes in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 37, 394-404.

Vianin, P., Posada, A., Hugues, E., Franck, N., Bovet, P., Parnas, J., Jeannerod, M., 2002. Reduced p300 amplitude in a visual recognition task in patients with schizophrenia. *Neuroimage* 17, 911-921.

Volk, D.W., Pierri, J.N., Fritschy, J.M., Auh, S., Sampson, A.R., Lewis, D.A., 2002. Reciprocal alterations in pre- and postsynaptic inhibitory markers at chandelier cell inputs to pyramidal neurons in schizophrenia. *Cerebral Cortex* 12, 1063-1070.

von Stein, A., Sarnthein, J., 2000. Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *International Journal of Psychophysiology* 38, 301-313.

von Weizsaecker, V., 1968. *Der Gestaltkreis. Theorie der Einheit von Wahrnehmung und Bewegung.* Georg Thieme Verlag, 4th Aulf. Stuttgart, Germany.

Voss, M., Moore, J., Hauser, M., Gallinat, J., Heinz, A., Haggard, P., 2010. Altered awareness of action in schizophrenia: a specific deficit in predicting action consequences. *Brain* 133, 3104-3112.

Weinberger, D.R., 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 44, 660-669.

Weniger, G., Irlé, E., 2008. Allocentric memory impaired and egocentric memory intact as assessed by virtual reality in recent-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research* 101, 201-209.

Whishaw, I.Q., Cassel, J.C., Jarrard, L.E., 1995. Rats with fimbria-fornix lesions display a place response in a swimming pool: a dissociation between getting there and knowing where. *Journal of Neuroscience* 15, 5779-5788.

Whishaw, I.Q., Pasztor, T.J., 2000. Rats alternate on a dry-land but not swimming-pool (Morris task) place task: Implications for spatial processing. *Behavioral Neuroscience* 114, 442-446.

Whittington, M.A., Faulkner, H.J., Doherty, H.C., Traub, R.D., 2000. Neuronal fast oscillations as a target site for psychoactive drugs. *Pharmacology & Therapeutics* 86, 171-190.

Williams, C.L., Meck, W.H., 1991. The organizational effects of gonadal steroids on sexually dimorphic spatial ability. *Psychoneuroendocrinology* 16, 155-176.

Williams, C.L., Meck, W.H., 1993. Organizational effects of gonadal hormones induce qualitative differences in visuospatial navigation. M Haug, R. E. Whalen, C. Aron & K.L. Olsen, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.

Wilson, F.A.W., Scialoja, S.P.O., Goldman-Rakic, P.S., 1994. Functional synergism between putative gamma-aminobutyrate-containing neurons and pyramidal neurons in prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91, 4009-4013.

Winter, C., Djodari-Irani, A., Sohr, R., Morgenstern, R., Feldon, J., Juckel, G., Meyer, U., 2009. Prenatal immune activation leads to multiple changes in basal neurotransmitter levels in the adult brain: implications for brain disorders of neurodevelopmental origin such as schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 12, 513-524.

Woerner, M.G., Pollack, M., Klein, D.F., 1973. Pregnancy and birth complication in psychiatric patients: a comparison of schizophrenic and personality disorders patients with their siblings. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 49, 712-721.

Wolfe, J.M., 1999. Inattentional amnesia, in: Coltheart, V. (Ed.), *Fleeting memories: cognition of brief visual stimuli*. MIT Press, Cambridge, pp. 71-94.

Wolfe, J.M., Cave, K.R., 1999. The psychophysical evidence for a binding problem in human vision. *Neuron* 24, 11-17.

Wolpert, D.M., Kawato, M., 1998. Multiple paired forward and inverse models for motor control. *Neural Networks* 11, 1317-1329.

Yao, J.K., Leonard, S., Reddy, R., 2006. Altered glutathione redox state in schizophrenia. *Disease Markers* 22, 83-93.

Yao, J.K., Reddy, R.D., van Kammen, D.P., 2001. Oxidative damage and schizophrenia - An overview of the evidence and its therapeutic implications. *Cns Drugs* 15, 287-310.

Zhang, Z.J., Reynolds, G.P., 2002. A selective decrease in the relative density of parvalbumin-immunoreactive neurons in the hippocampus in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 55, 1-10.

Zugaro, M.B., Tabuchi, E., Wiener, S.I., 2000. Influence of conflicting visual, inertial and substratal cues on head direction cell activity. *Experimental Brain Research* 133, 198-208.

Zuo, D.-Y., Wu, Y.-L., Yao, W.-X., Cao, Y., Wu, C.-F., Tanaka, M., 2007. Effect of MK-801 and ketamine on hydroxyl radical generation in the posterior cingulate and retrosplenial cortex of free-moving mice, as determined by in vivo microdialysis. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 86, 1-7.