

2m11.2929.7

Université de Montréal

Les effets d'une lésion au cortex préfrontal médian
sur l'orientation spatiale chez le rat

par
Katia Ethier
Département de psychologie
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc)
en sciences biomédicales

Décembre, 2000

© Katia Ethier, 2000



W
4
U58
2001
V.129

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

Les effets d'une lésion au cortex préfrontal médian
sur l'orientation spatiale chez le rat

présenté par:

Katia Ethier

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Mémoire accepté le _____

Sommaire

De façon générale, les lésions du cortex préfrontal chez les rongeurs produisent des déficits dans des tâches d'orientation spatiale. Ces déficits observés sont reliés à l'utilisation de stratégies infructueuses. Par ailleurs, il a été démontré que des lésions au cortex préfrontal médian n'affecte pas l'acquisition et la rétention d'une tâche de navigation spatiale allocentrique dans le labyrinthe aquatique de Morris. Pour cette étude, nous voulions vérifier si des lésions neurotoxiques au cortex préfrontal médian altèrent l'apprentissage d'une tâche d'alternance différée dans le labyrinthe aquatique de Morris.

Des rats lésés ont été soumis à deux types de tâche spatiale dans un milieu aquatique: une tâche allocentrique (mémoire de référence) et une tâche d'alternance différée (mémoire de travail). Les hypothèses sont que les rats porteurs d'une lésion au cortex préfrontal médian 1) montreront un déficit lors de l'acquisition de la tâche d'alternance différée dans le milieu aquatique et 2) montreront une persévération lors de cette tâche.

Nous avons observé des déficits chez les rats lésés au cortex préfrontal médian pour la tâche d'alternance différée dans le milieu aquatique. En effet, ils ont eu beaucoup moins de succès pour trouver la plate-forme que les rats témoins. De plus, les rats lésés ont eu une persévération pour le premier emplacement de la plate-forme lors de la tâche d'alternance différée. Les résultats suggèrent que les déficits d'apprentissage

des rats dont le cortex préfrontal médian a été lésé sont attribuables à un trouble de mémoire de travail.

Table des matières

Sommaire.....	iii
Table des matières.....	v
Remerciements	vii
INTRODUCTION.....	1
1 Contexte théorique	1
1.1 L'orientation spatiale.....	1
1.1.1 Introduction aux concepts.....	1
1.1.2 Dimension égocentrique.....	3
1.1.3 Dimension allocentrique	4
1.1.4 Dimension d'alternance	7
1.2 Substrats neuroanatomiques de l'orientation spatiale chez le rat....	9
1.2.1 Formation hippocampique	10
1.2.2 Le rôle du cortex pariétal dans l'orientation spatiale.....	12
1.2.3 Le rôle du cortex préfrontal dans l'orientation spatiale	13
2 Le cortex préfrontal.....	14
2.1 Subdivisions du cortex préfrontal médian.....	17
2.2 Cytoarchitecture du cortex préfrontal médian.....	17
2.3 Fonctions du cortex préfrontal médian	18
3 Notes méthodologiques sur les techniques de lésions	21
4 Hypothèses.....	22
MÉTHODOLOGIE.....	23

5	Brève description de la méthodologie: Déroulement de la recherche, matériel et conditions générales.....	23
6	Aspects déontologiques.....	24
	Effects of medial prefrontal cortex lesions on two water maze learning tasks in the rat.....	25
	DISCUSSION.....	52
7	Rappel des objectifs et hypothèses de travail.....	52
7.1	Performance et mémoire de travail	52
8	Recherche future	57
	Références.....	58

Remerciements

C'est avec toute ma gratitude que je remercie mon directeur de mémoire, Dr. Roger Godbout, pour m'avoir pris sous son aile et me transmettre son savoir. Il a une patience d'ange, une disponibilité incroyable et une humeur à toute épreuve. Je le remercie également de m'avoir fait confiance pour la rédaction de mon mémoire à distance et ainsi avoir eu l'opportunité de travailler en parallèle.

Je veux également remercier mon codirecteur, Dr. Pierre-Paul Rompré, pour son assistance et son jugement. Je ne pourrais passer sous silence la précieuse aide reçue par le Dre Nathalie Le Marec. Elle a été très disponible et patiente pour les analyses, les corrections et pour l'article. Merci pour tes conseils.

Un merci très spécial à mon mari Jean-François pour sa patience et sa tolérance à notre relation à distance durant plus d'un an. Je le remercie également pour ses encouragements, sa compréhension et ses corrections. Tu as été ma source d'inspiration. Merci de croire en moi.

Je remercie ma famille et mes amis pour leur soutien et leur intérêt à mon projet. Merci Nicolas et Julie pour m'avoir invitée à cohabiter avec vous, c'est une année que je n'oublierai pas. Je tiens également à remercier Sophie pour son hospitalité et son amitié.

Merci à Louis Chiocchio pour son aide lors des manipulations expérimentales, à Pierre Fortier pour sa patience et son assistance technique et à Annie Blackburn pour son enseignement des techniques de lésion. Je remercie également mon employeur, Dr. Hymie Anisman, pour sa compréhension.

INTRODUCTION

1 Contexte théorique

1.1 L'orientation spatiale

1.1.1 Introduction aux concepts

L'orientation spatiale est la capacité à se représenter l'environnement et à se situer à l'intérieur de celui-ci (Lynch, 1960; Appleyard, 1970). Pour déterminer leur orientation spatiale à l'intérieur de nouveaux environnements, les humains et les mammifères en général utilisent une combinaison d'indices directionnels et établissent une représentation cognitive de leur domaine spatial (Gallistel, 1990). La carte cognitive réfère à cette capacité que possède un sujet à réorganiser l'information spatiale de façon à élaborer des représentations cognitives de l'environnement qui dépassent son champs de perception (Tolman, 1948). Le concept d'orientation spatiale fait appel à la définition de différents types de mémoires. On trouvera ces définitions au tableau 1.

Les cartes cognitives sont flexibles, et stables dans l'environnement car elles ne dépendent pas d'indices externes ou des comportements du sujet (Poucet, 1993). La carte cognitive remplit trois fonctions principales qui sont dépendantes les unes des autres: 1) la reconnaissance et l'identification des caractéristiques des sites, 2) la localisation et la mémorisation des objets et 3) la planification des comportements (Poucet, 1993). Pour ce faire, l'individu doit 1) percevoir les objets qui l'entourent et identifier leurs

Terme	Définition
Mémoire	- Le processus par lequel il y a acquisition de nouvelles connaissances et celui par lequel il est possible de retrouver des informations dans le temps (Aubourg, 1995).
Mémoire à court-terme	- Réfère à un système où la capacité de prise de l'information et où le maintien de cette information est temporaire (de l'ordre de la minute) (Bachevalier, 1996).
Mémoire de travail	- Réfère aux événements se rapportant à un essai spécifique d'une tâche biaisant ainsi l'encodage mnémorique envers l'analyse des données présentes (Olton, 1983).
Mémoire à long-terme	- Se caractérise par une relative permanence de l'information et une forte organisation des traces mnésiques (Bachevalier, 1996).
Mémoire déclarative	- Réfère à l'information explicite facilement accessible et qui se rapporte à des faits/données spécifiques (Cohen, 1984).
Mémoire de référence	- Mémoire pour les événements reliés à tous les essais d'une tâche biaisant ainsi l'encodage mnémorique envers l'analyse des résultats attendus basés sur l'organisation de la mémoire existante (Olton, 1983).
Encodage	- Un processus de mémorisation qui permet la formation de traces mnésiques (Aubourg, 1995).

Tableau 1: Définitions générales des types de mémoire chez le rat.

caractéristiques et leur localisation; 2) tenir compte de leur propre position par rapport à la position de ces objets afin de pouvoir se déplacer efficacement et sécuritairement dans l'environnement. Ces deux stratégies correspondent respectivement aux dimensions allocentrique et égocentrique de l'orientation spatiale.

Tout changement dans ces paramètres constitue donc des contraintes auxquelles doivent répondre les individus lors de l'établissement de la carte cognitive. Plusieurs réseaux neuronaux participent à l'analyse des indices spatiaux. Certains auteurs ont émis l'hypothèse que le CPFm pourrait contribuer à l'apprentissage spatial et plus particulièrement à l'orientation nécessitant des réponses spatiales définies (Kolb et al., 1982; Silva et al., 1986). Le présent travail a donc évalué la stratégie allocentrique (indices stables) et la capacité de répondre à des changements d'indices (alternance de la cible) chez des rats porteurs de lésions au cortex préfrontal médian (CPFm).

1.1.2 Dimension égocentrique

Chez le rat, la dimension égocentrique de l'orientation spatiale est évaluée en faisant apprendre à des rats à naviguer en fonction de leur propre position par rapport à la cible. Dans la piscine de Morris par exemple, le rat devra apprendre que la plate-forme submergée se trouve toujours face à lui, peu importe le quadrant dans lequel il est mis dans l'eau. La dimension égocentrique est basée sur trois attributs: 1) la mémoire des réponses, qui

dépendent de l'orientation du corps de l'animal dans l'espace et non des indices externes; 2) la perspective de l'environnement que possède un animal par rapport à lui-même; 3) l'orientation des stimuli perceptibles dans l'environnement grâce aux récepteurs corporels (la vision, l'audition, etc.) de l'animal.

Plusieurs études ont démontré le rôle du CPFm dans le processus de l'orientation spatiale égocentrique chez plusieurs espèces de mammifères incluant les rats (Kesner et al., 1989), les primates non-humains (Pohl, 1973) et les humains (Semmes et al., 1963). Ainsi, des lésions au CPFm empêchent l'acquisition d'une tâche égocentrique dans le labyrinthe aquatique de Morris chez le rat (de Bruin et al., 1997). Par contre, avec des lésions hippocampiques, il reste possible à des rats d'apprendre à naviguer dans une configuration égocentrique. Dans de tels cas, ils prendront plus de temps à acquérir la tâche que les rats témoins, sans toutefois montrer des déficits moteurs primaires (Eichenbaum et al., 1990). Plusieurs études ont montré une possible prise en charge des facultés résiduelles par d'autres structures cérébrales, telles le cortex pariétal (voir Poucet, 1993).

1.1.3 Dimension allocentrique

L'orientation spatiale allocentrique réfère à l'utilisation des indices externes fixes dans l'environnement et qui sont indépendants du point de vue de l'individu pour se déplacer (Sanchez et al., 1997). Le labyrinthe aquatique de Morris est une tâche fréquemment utilisée pour étudier

l'orientation spatiale allocentrique. Dans le labyrinthe aquatique de Morris, le rat doit trouver une plate-forme submergée dans de l'eau teintée en blanc par du lait en poudre. Cette plate-forme est fixe et c'est le point de départ du rat qui change pour chaque essai. Le rat se retrouve donc à l'intérieur du domaine spatial et il s'y déplace. Ainsi, c'est par les indices externes que le rat s'oriente afin de s'élever sur la plate-forme (Morris et al., 1982) (Figure 1). Ce faisant, les perspectives du rat changent continuellement et il développe ainsi sa carte cognitive selon un schème de référence allocentrique (O'Keefe et Nadel, 1978). La carte cognitive et l'orientation spatiale allocentrique sont ainsi inter-reliés.

La formation hippocampique est la région du cerveau responsable de l'orientation spatiale allocentrique (Morris et al., 1982). Plusieurs études chez le rat ont démontré que des lésions à l'hippocampe ou à des structures qui y sont reliées (fimbria-fornix, septum, cortex entorhinal et subiculum: voir 1.2) induisent des déficits sévères et permanents dans une grande variété de tâches spatiales allocentriques (Rasmussen et al, 1989). Par exemple, des lésions causent des déficits au niveau de la navigation, plus spécifiquement dans les tâches qui requièrent une représentation interne de l'espace (Morris et al., 1982; Olton et al., 1982; Jarrard, 1993; Di Mattia & Kesner, 1988; Devan et al., 1996). Les lésions hippocampiques induisent aussi des déficits au niveau de l'exploration (Foreman & Stevens, 1987) et des réactions face à la nouveauté (Thinus-Blanc et al., 1991). Par ailleurs, il a été

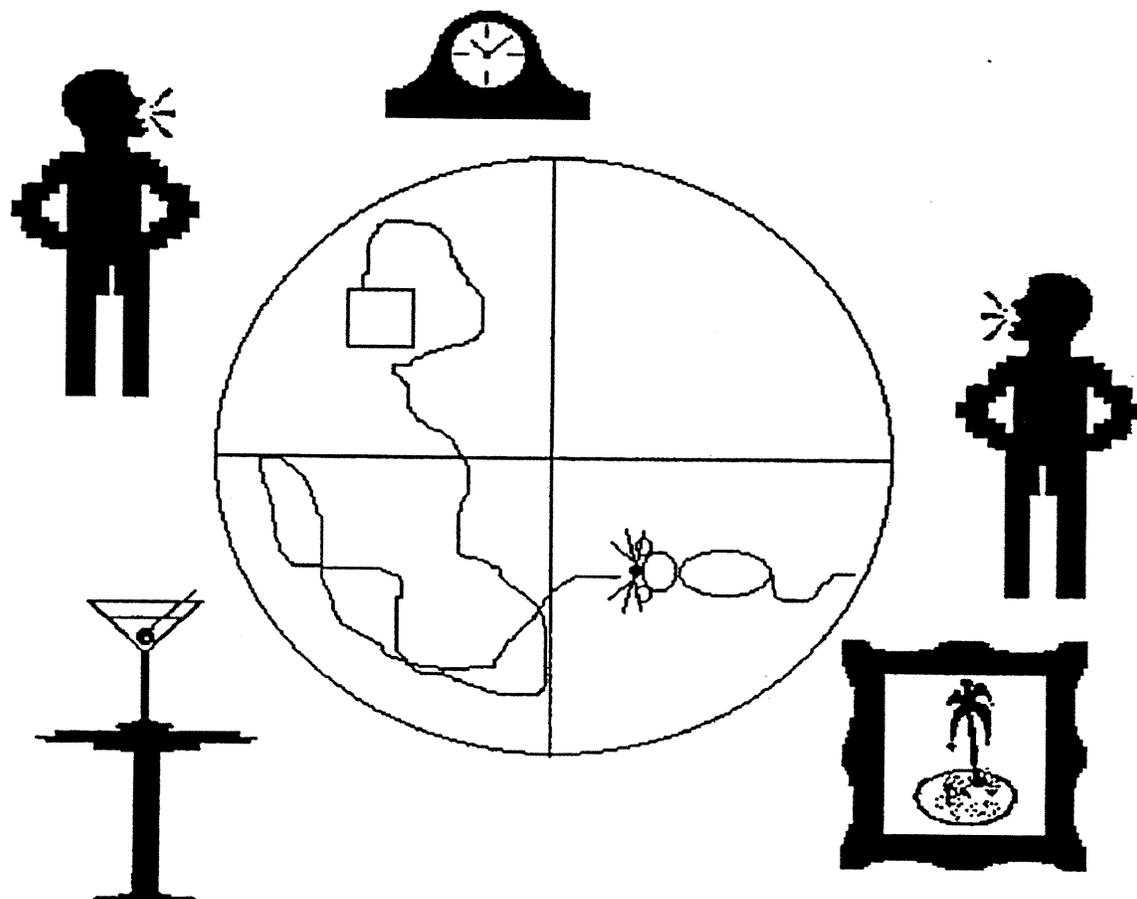


Figure 1: Schéma représentant la piscine utilisée pour la tâche du labyrinthe aquatique de Morris. La plate-forme est submergée sous de l'eau teintée en blanc par du lait en poudre. Selon le protocole, les points de départ et d'arrivée varient ou non (voir le texte).

démontré que des lésions au CPFm n'affecte pas l'acquisition et la rétention d'une tâche de navigation spatiale allocentrique dans le labyrinthe aquatique de Morris (de Bruin et al., 1994). Dans la présente étude, l'orientation spatiale allocentrique telle qu'évaluée par le labyrinthe aquatique de Morris servira de point de référence dans la performance spatiale de rats porteurs de lésions au CPFm.

1.1.4 Dimension d'alternance

Le déplacement des indices spatiaux exige de l'individu une adaptation à ces changements. Dans les cas les plus fréquents, il s'agit d'une séquence de déplacement en alternance du but à atteindre, tel qu'un renforcement alimentaire ou une plate-forme d'évitement. L'adaptation à ces changements se fait par l'entremise de la mémoire de travail. En effet, celle-ci réfère à un essai spécifique lors d'une série de tâches cognitives dont l'alternance.

Il existe trois principales formes d'alternance: l'alternance spontanée (De Brabander et al., 1991; Silva et al., 1986; Divac et al., 1975), les réponses spatiales différées avec ou sans renforcement (Kolb et al., 1974) et les apprentissages spatiaux inverses (Divac, 1971).

L'alternance spontanée est basée sur la tendance naturelle du rat de visiter alternativement l'un puis l'autre bras d'un espace linéaire lors d'une série d'essais successifs (Belotti et al., 1998; Hauss-Wegrzyniak et al., 1998; Richman et Dember, 1986; Mickley et al., 1989; Giovannini et al., 1998).

L'avantage de cette stratégie d'exploration est de systématiser de l'information additionnelle à propos de l'environnement en divisant celui-ci en sous-élément. Ainsi, une persévérance dans l'exploration d'un seul sous-ensemble limite la cueillette d'information, ne permet pas de suivre les changements (par exemple la présence ou non de nourriture dans un sous-ensemble) et réduit l'apprentissage (Mickley et al., 1989). Des lésions aux CPFm abolissent l'alternance spontanée chez le rat (Divac et al., 1975; Giovannini et al., 1998).

L'alternance différée se mesure généralement au moyen d'un labyrinthe en T. On peut également obtenir l'alternance différée avec renforcement positif. Avec de la nourriture, on incite le rat à alterner d'un bras du T à l'autre bras du T sans retourner dans le bras préalablement visité. Ainsi, le rat a accès à de la nourriture lorsque qu'il alterne (Loh et al., 1993). Un problème se pose en voulant comparer une tâche d'orientation spatiale allocentrique et une d'alternance différée: deux milieux différents. Beaulieu et Godbout (2000) ont développé un protocole d'alternance différée dans un milieu aquatique pour être en mesure de pouvoir comparer les deux tâches dans un même milieu. Dans ce cas, on parlera d'évitement plutôt que de renforcement positif avec la tâche aquatique.

Whishaw et Pazstor (2000) ont rapporté que les rats n'alternent pas dans le milieu aquatique mais ils alternent lorsque l'eau est absente du bassin. Cette expérience s'est faite avec des rats en privation de nourriture et par présence de renforcement positif (nourriture et/ou absence de l'eau)

versus renforcement négatif (évitement). Ces conditions, excepté l'évitement, sont absentes du protocole utilisé pour ce mémoire. De plus, pour la tâche d'alternance en milieu aquatique de Whishaw et Pazstor (2000), on retrouve double renforcements, c'est-à-dire la nourriture et l'échappement du milieu aquatique comparativement au milieu sec où il n'y a que la nourriture comme renforcement. Les variables utilisées ne sont pas équivalentes d'une condition à l'autre et l'approche dépend du type de renforcement.

Les apprentissages spatiaux inverses consistent en une modulation des informations déjà acquises. Ces apprentissages inverses sont principalement réalisés avec renforcement dans un labyrinthe (Divac, 1971). On peut donc penser qu'il s'agit d'une forme de transfert d'apprentissage et qu'il y a nécessité de flexibilité comportementale. Lors de lésion au CPFm, les rats sont incapables de faire un transfert d'apprentissage (Ragozzino et al., 1999).

Dans ce mémoire, nous voulons vérifier si des lésions au CPFm altèrent l'apprentissage d'une tâche d'alternance différée dans le labyrinthe aquatique de Morris.

1.2 Substrats neuroanatomiques de l'orientation spatiale chez le rat

Les structures et circuits neuronaux responsables des comportements liés à l'orientation spatiale ont été le sujet de nombreuses études au cours des dernières décennies. Les régions corticales qui ont principalement été identifiées comme jouant un rôle dans l'orientation spatiale sont la formation

hippocampique, le cortex pariétal et le cortex frontal. Par contre, la nature de leur participation ainsi que la sélectivité de leur relation avec les différentes stratégies d'orientation spatiale restent dans certain cas à démontrer. La présente étude vise justement à vérifier la relation entre le CPFm et l'alternance en piscine.

1.2.1 Formation hippocampique

Chez les rongeurs, la formation hippocampique occupe proportionnellement une très grande partie des hémisphères cérébraux. Le terme formation hippocampique décrit un ensemble de l'archicortex qui comprend le gyrus dentelé, l'hippocampe proprement dit et le subiculum. L'hippocampe reçoit des afférences sous-corticales et néocorticales qui transitent par le cortex entorhinal. Les efférences majeures de l'hippocampe se font principalement vers le cortex entorhinal via le subiculum (Brodal, 1981; MacLean, 1985).

La démonstration de la participation des structures hippocampiques au niveau de l'orientation spatiale provient principalement d'études électrophysiologiques et d'études se penchant sur les conséquences comportementales de lésions de ces structures chez le rat. Les études électrophysiologiques suggèrent que des neurones spatio-sensibles (« place cells ») sont présents au niveau de l'hippocampe où se forme possiblement une représentation neuronale de la localisation du rat dans l'espace (O'Keefe & Dostrovsky, 1971; O'Keefe, 1976).

Un deuxième type de neurones, appelés cellules de direction (head cells), a été découvert à proximité de l'hippocampe, dans le présubiculum dorsal (Taube et al, 1990) et à d'autres endroits comme le postsubiculum, le noyau dorso-latéral du thalamus et le cortex entorhinal (Mizumori & Williams, 1993; Taube, 1995). L'activité de ces neurones varie en fonction de la direction dans laquelle s'oriente la tête du rat, indépendamment de la localisation de l'animal lui-même dans l'environnement. Ces deux types de cellules (spatio-sensibles et de direction) permettent une représentation allocentrique de la localisation et de l'orientation de l'animal dans un environnement (O'Keefe & Nadel, 1978). Ces résultats accentuent la notion qu'il existe un système physiologiquement distinct qui intègre en mémoire la localisation spatiale en une seule représentation, d'où l'hypothèse de la carte cognitive (O'Keefe & Nadel, 1978).

Biegler & Morris (1993) suggèrent que la formation hippocampique sous-tend les processus d'apprentissage dans un contexte allocentrique grâce à trois séries d'indices: 1) la présence de neurones hippocampiques spatio-sensibles à l'emplacement et à la direction, 2) les relations métriques stables entre les indices au cours de l'apprentissage spatial et 3) les déficits profonds observés au cours d'un apprentissage spatial suite à des lésions hippocampiques. Dans la présente étude, nous utiliserons une tâche allocentrique (e.g. labyrinthe aquatique de Morris) qui met à contribution la formation hippocampique (Morris et al., 1982).

1.2.2 Le rôle du cortex pariétal dans l'orientation spatiale

Le cortex pariétal est composé du cortex pariétal antérieur qui regroupe les aires somatosensorielles primaires et du cortex pariétal postérieur qui reçoit les afférences des cortex moteurs et sensoriels. Le cortex pariétal postérieur est considéré comme une aire d'association sensori-motrice polymodale qui est essentiel à la perception de l'espace. La principale zone d'interaction entre le cortex pariétal et l'hippocampe a lieu dans les sous-zones périrhinales et parahippocampiques. Ces sous-zones projettent à leur tour vers le cortex entorhinal et de là, vers l'hippocampe.

Les lésions pariétales chez le rat produisent des déficits au niveau de la navigation spatiale (Di Mattia & Kesner, 1988; Kolb, 1990). Chez les rongeurs, la distinction principale entre les déficits observés suite à des lésions hippocampiques et pariétales lors de tâche de navigation spatiale (ex: labyrinthe aquatique) se retrouve au niveau de la stratégie employée par le sujet (Di Mattia & Kesner, 1988). Les rongeurs ayant des lésions hippocampiques utilisent une stratégie autre que celle de la carte cognitive (ex: nager le long de la piscine à une distance du bord égale à celle de l'emplacement de la plate-forme) afin de trouver la plate-forme. Lors de lésions pariétales, les rats déploient une stratégie désorganisée résultant en une augmentation de la durée nécessaire à trouver la plate-forme. En résumé, les lésions pariétales produisent des déficits lors de tâches qui sont allocentriques et égocentriques.

1.2.3 Le rôle du cortex préfrontal dans l'orientation spatiale

De façon générale, les lésions au CPFm chez les rongeurs produisent des déficits dans des tâches d'orientation spatiale. Les rats ayant des lésions restreintes au CPFm éprouvent des difficultés importantes d'encodage pour toutes les tâches spatiales (ex: labyrinthe aquatique de Morris, labyrinthe radial égocentrique, labyrinthe radial de Olton) (revue de littérature: Kolb et al., 1994). Par contre, Sutherland (1985) a démontré que les rats ayant appris des parcours avant de subir des lésions préfrontales ont tendance à réutiliser spontanément la stratégie apprise et résoudre efficacement la tâche spatiale lors d'épreuves de rappel.

D'autres auteurs ont proposé l'implication d'un système mnésique particulier pour expliquer les déficits d'orientation spatiale suite à des lésions du CPF, soit la mémoire de travail. En effet, il y aurait des déficits d'encodage et/ou d'utilisation/maîtrise de stratégies dans la mémoire de travail lors de la planification des séquences d'actions complexes requises dans la navigation spatiale (voir Poucet, 1990).

À la lumière de ces études chez le rongeur, il est possible de conclure que les déficits observés lors de l'apprentissage de tâches spatiales faisant suite à des atteintes préfrontales sont principalement reliés à l'élaboration de stratégies infructueuses et à la persévération des sujets (Kolb et al., 1974; Kolb et al., 1994).

En résumé, les études citées précédemment démontrent l'importance de trois structures cérébrales dans l'orientation spatiale: la formation

hippocampique, le cortex pariétal et le cortex préfrontal. La formation hippocampique a été identifiée comme étant une structure importante lors de l'apprentissage de tâches spatiales de type allocentrique. En effet, les neurones spatio-sensibles de l'hippocampe forment une représentation neuronale allocentrique de la localisation du rat. Quant au rôle du cortex préfrontal dans les opérations spatiales, les déficits observés suite à des lésions préfrontales chez le rongeur sont principalement reliés à l'utilisation de stratégies infructueuses. Quant aux études se penchant sur les effets de lésions au cortex pariétal chez le primate, les résultats suggèrent que cette structure joue un rôle à la fois lors de tâches allocentriques et égocentriques. Pour cette étude, nous évaluerons la contribution d'une lésion sélective des corps cellulaires du CPFm à l'apprentissage d'une tâche d'alternance différée en milieu aquatique. La section suivante s'attardera donc au CPFm.

2 Le cortex préfrontal

La nomenclature des régions du cerveau varie selon les auteurs et les espèces. Le Tableau 2 présente les principales équivalences pour le cortex préfrontal chez le rat et montre l'équivalence avec la topologie humaine telle que proposée originalement par Brodman (1909; voir Uylings & van Eden, 1990). Nous adopterons la nomenclature de Zilles (1985). La Figure 2 montre que chez le rat, le CPF se divise en deux parties; une région médiane et une région ventrolatérale. Le CPFm comprend le cortex infralimbique (IL), l'aire prélimbique (Cg3) et le cortex cingulaire (Cg1 et

Zilles	Brodman	Krettek & Price
IL	25	IL
Cg3	32	PL
Cg1 et Cg2	24	Ac_d et AC_v
Fr2	4 et 6	PrCm

Tableau 2: La nomenclature des différents auteurs pour les régions du cortex préfrontal médian. C'est la nomenclature de Zilles (1985) qui est utilisée pour ce mémoire.

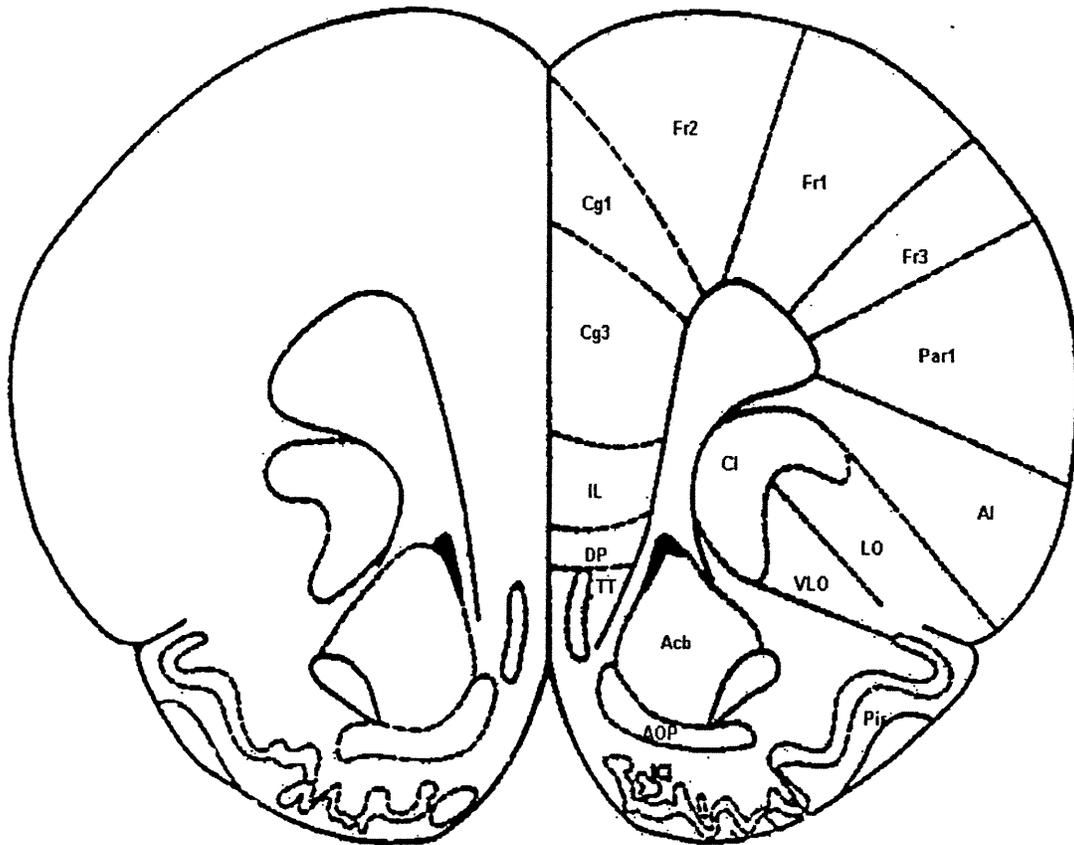


Figure 2: Schéma représentant une coupe coronale du cortex préfrontal. Il y a une région médiane (IL, Cg1, Cg2 et Cg3) et une région ventrolatérale (AI, LO, VLO, MO et VO). Coordonnées AP: -2.7. A noter que Cg2 est absent à ce niveau.

Cg2). Le cortex frontal (Fr2) est parfois inclus dans le CPFm. La partie ventrolatérale comprend toujours la région périrhinale antérieure du cortex insulaire agranulaire (AI) ventral et dorsal de même que l'aire préfrontale orbitale latérale (LO), ventrolatérale (VLO), médiane (MO) et ventrale (VO).

2.1 Subdivisions du cortex préfrontal médian

Le CPFm est défini comme étant le territoire cortical innervé par le noyau dorsomédian du thalamus (Leonard, 1969) (voir 1.2.2). Le CPFm se divise en deux parties: une partie dorsale et une partie ventrale (voir Figure 2). La partie dorsale comprend le cortex frontal (Fr2) et le cortex cingulaire (Cg1 et Cg2). La partie ventrale, quant à elle, comprend le cortex prélimbique (Cg3) et le cortex infralimbique (IL) (Jinks & McGregor, 1997; Fritts, 1998; Li et al, 1998).

2.2 Cytoarchitecture du cortex préfrontal médian

Krieg (1946) a fait une description des régions corticales chez le rat et a déterminé leur correspondance avec celles des primates. Pour ce faire, il a emprunté la nomenclature de Brodman (voir Kolb, 1984) pour identifier les homologues, basées principalement sur des localisations paramétriques physiques. Chez les primates, la région du CPF se distingue des autres régions corticales selon des critères cytoarchitectoniques car on y retrouve un cortex granulaire, c'est-à-dire la couche IV. Par contre, chez les rongeurs, on n'y retrouve pas cet aspect granulaire; il était alors difficile de définir cette

région comme étant le CPF et de la définir comme une structure homologue au CPF des primates. C'est pourquoi Rose et Woolsey (1948) ont utilisé des critères hodologiques pour définir le CPF comme étant la zone de projection néocorticale du noyau dorso-médian du thalamus. Ainsi, la relation entre le CPF et le noyau dorso-médian du thalamus est devenue un critère pour faire une homologie et définir l'aire préfrontale. Cependant, il y a d'autres noyaux du thalamus qui projettent au CPF: le noyau ventro-antérieur, le noyau rostral intralaminaire et le pulvinar (Figure 3). Toutes les afférences au CPF ne viennent pas seulement des neurones du thalamus. Le CPF reçoit aussi des inputs de l'hypothalamus, du subthalamus, du mésencéphale et d'autres noyaux du système limbique. Les efférences du CPF sont vers les structures qui lui envoient des afférences, à l'exception notable du striatum: cette structure reçoit des terminaisons du CPF mais ne lui en retourne pas. Ainsi, pour définir le CPFm chez le rat, il a été nécessaire d'utiliser des critères cytoarchitectoniques et les connexions thalamocorticales. Il est maintenant possible d'identifier les régions du CPFm chez le rat à partir de la nomenclature de Brodman ce qui permet de tracer les équivalences (voir Tableau 2).

2.3 Fonctions du cortex préfrontal médian

Par ses multiples connexions, le CPF est un lieu de convergence susceptible d'intégrer une grande variété d'informations. D'un autre côté, sa forte expansion au cours de l'évolution phylogénétique est en faveur de son

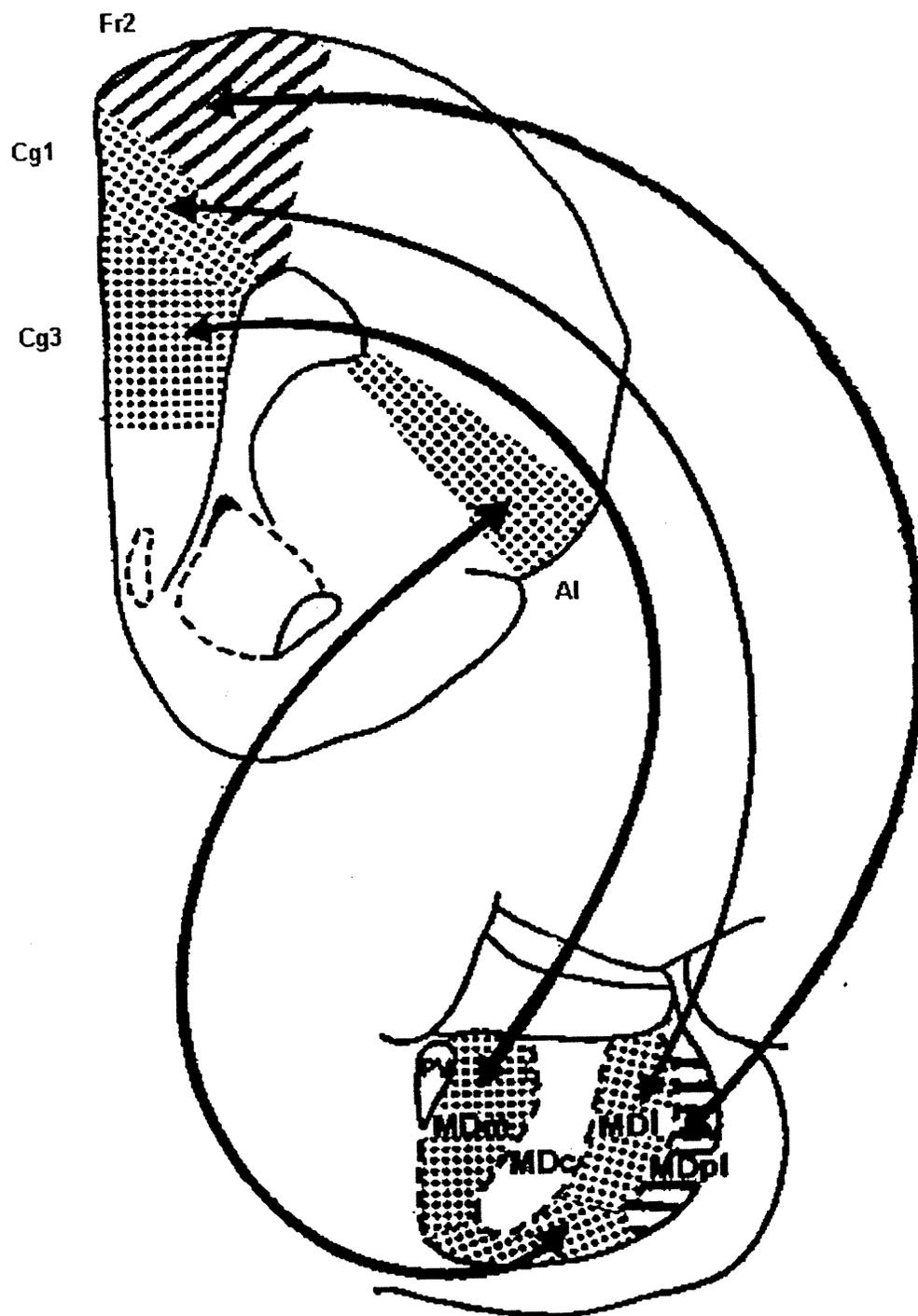


Figure 3: Schéma représentant les projections des noyaux dorso-médian du thalamus au cortex préfrontal de même que la région médiane de celui-ci (Cg1 et Cg3).

intervention dans des fonctions mentales supérieures. Le CPF intervient dans la réalisation de processus cognitifs (motivation, attention, mémoire), la régulation des émotions et le contrôle du comportement. De plus, les projections du CPFm sur la formation hippocampique suggèrent un rôle dans les fonctions spatiales également.

Le CPFm est impliqué dans le comportement d'alternance (voir section 1.1.4). Les difficultés à réaliser de telles tâches suite à une lésion du CPFm reflètent ainsi son incapacité à intégrer des comportements basés sur des événements ou des stimuli temporellement ou spatialement discontinus. Ce type d'opérations cognitives s'identifie à la mémoire de représentation et met en évidence l'intervention du CPFm dans une mémoire de travail (Pirot, 1994). En effet, selon Kolb et al. (1994) des rats ayant des lésions au CPFm éprouvent des difficultés à maintenir de l'information activement en mémoire de travail. Ils ajoutent que les tâches où l'on retrouve des délais de réponses ou d'exécution (ex: alternance différée) sont particulièrement difficiles pour ces rats puisqu'elles dépendent de la réactivation d'informations en mémoire de travail. Ainsi, une des fonctions principales du CPFm chez l'animal est de représenter l'information dans un système de mémoire de travail. Des lésions du CPF chez le rat interrompent la mémoire de travail dans des réponses spatiales avec délai, dans l'alternance spatiale avec délai et des tâches oculomotrices avec délai (Kesner et al., 1996).

3 Notes méthodologiques sur les techniques de lésions

Dans la présente étude, nous avons voulu mesurer l'effet de lésions au CPFm sur l'apprentissage de tâches d'orientation spatiale. Dans la littérature, on retrouve différentes techniques utilisées pour faire des lésions au cortex chez le rat. Les premières études utilisaient surtout les techniques de lésions électrolytiques, la radiofréquence et la succion (Coyle, 1982; Kohler et Schwarcz, 1983; McGeer et al., 1976). Ces techniques entraînaient toutefois beaucoup d'effets secondaires. En effet, les sites de lésions étaient vastes, impliquaient les fibres de passage de même que les régions avoisinantes au CPFm proprement dit. Plus tard, l'utilisation des acides aminés excitotoxiques a fait son apparition. Puisque ces acides peuvent détruire des corps cellulaires tout en conservant les fibres de passage dans le site de l'infusion, ils sont des outils plus spécifiques pour la production de lésions expérimentales sélectives dans le système nerveux central (Hastings et al., 1985). L'utilisation de l'acide iboténique, par exemple, a été démontrée comme étant une technique efficace pour produire des lésions des soma neuronaux du CPFm chez le rat (Jaskiw et al., 1990). Il faut toutefois procéder à des études minutieuses de courbes dose-réponse qui peuvent varier d'une structure à l'autre. Ainsi, les lésions avec l'acide iboténique sont que celles-ci sont restreintes au site d'infusion et qu'elles sont sélectives lorsque des concentrations appropriées sont utilisées (Hastings et al., 1985; Dewar et al., 1997). Pour ces caractéristiques, nous utilisons dans cette étude, l'acide iboténique aux concentrations utilisées par Dewar et al. (1997).

4 Hypothèses

L'objectif de cette recherche est de vérifier si la lésion sélective des corps cellulaires du CPFm a un effet sur l'apprentissage d'une tâche spatiale d'alternance différée. Les hypothèses sont les suivantes:

H1: Les rats porteurs d'une lésion au CPFm montreront un déficit lors de l'acquisition de la tâche d'alternance différée dans le labyrinthe aquatique de Morris;

H2: Les rats porteurs d'une lésion au CPFm ne montreront pas de déficit dans l'acquisition de la tâche allocentrique du labyrinthe aquatique de Morris;

H3: Les rats porteurs d'une lésion au CPFm montreront une persévération lors de la tâche d'alternance différée dans le labyrinthe aquatique de Morris;

H4: Les rats porteurs d'une lésion au CPFm ne montreront pas de déficit moteur pour les deux tâches aquatiques.

MÉTHODOLOGIE

5 Brève description de la méthodologie: Déroulement de la recherche, matériel et conditions générales

Des rats Sprague-Dawley pesant entre 225-300g ont été soumis à une des deux conditions expérimentales suivantes: lésion au CPFm par microinjection bilatérale de l'acide iboténique et contrôle par microinjection de saline. Dix-sept jours après la chirurgie, les rats ont été soumis à six essais dans une des deux tâches suivantes: labyrinthe aquatique de Morris ou alternance différée dans le labyrinthe aquatique. Dans la première tâche, le point de départ du rat varie entre quatre emplacements à partir duquel il doit trouver une plate-forme submergée et dont la position demeure toujours la même. Dans la deuxième tâche, le rat part toujours du même endroit et doit trouver la plate-forme submergée qui alterne entre deux emplacements d'un essai à l'autre. Le nombre de quadrants traversés, le temps avant de trouver la plate-forme et le nombre de succès sont enregistrés pour chaque rat lors de chacun des six essais.

Les deux personnes prenant part à l'expérience ont toujours fait la même tâche (manipulation des rats et enregistrement des données) et pris la même position lors des six essais pour chacun des rats.

6 Aspects déontologiques

Ce projet est conforme aux directives du Conseil Canadien de la Protection des Animaux et a été approuvé par le comité de bioéthique animale de l'Hôpital du Sacré-Cœur.

**Effects of medial prefrontal cortex lesions on two water maze
learning tasks in the rat**

Katia Ethier,¹ Nathalie Le Marec,^{1,3} Pierre-Paul Rompré^{2,3}
and Roger Godbout^{1,3,CA}

¹Centre de recherche, Hôpital du Sacré-Coeur

²Centre de recherche Fernand-Séguin, Hôpital Louis-Hippolyte Lafontaine

³Département de psychiatrie, Université de Montréal

Running head: mPFC lesions and spatial alternation

Corresponding author:
Roger Godbout, Ph.D.
Centre de recherche
Hôpital du Sacré-Coeur
5400 Boul. Gouin ouest
Montréal (Québec) Canada H4J 1C5
Phone: (514) 338-2222, ext. 2460
Fax: (514) 338-2694
E-mail: Roger.Godbout@UMontreal.ca

Abstract

The medial prefrontal cortex (mPFC) is thought to be involved in spatial learning in the rat. The present study verified whether mPFC lesions impairments in a delayed spatial alternation task performed in a water maze. Male adult rats underwent bilateral mPFC lesions; seventeen days following surgery, lesioned and sham-operated rats were tested in the alternation task, where the location of an escape dry platform alternated over six consecutive trials. Additionally, a standard allocentric version of the Morris Water Maze served as a control task. Compared to controls, mPFC-lesioned rats showed an impairment in finding the submerged platform in the alternation task, while performance on the allocentric task was comparable in the two groups. In conclusion, the present results show that alternation behavior in a water maze requires the integrity of the mPFC.

Keywords: alternation spatial orientation, prefrontal cortex, ibotenic acid

Introduction

The rat medial prefrontal cortex (mPFC) is both directly and indirectly involved in motor, social, sexual, vegetative, limbic, and cognitive functions (Kolb, 1990; Neafsey, 1990; Sesack et al., 1989; Van Groen & Wyss, 1990). Additionally, the mPFC has been implicated in various emotional processes (Fryszak & Neafsey, 1994; Holson, 1986) and in cognitive functions such as rule learning and the ability to use and shift between behavioral strategies (Becker et al., 1981; Kolb et al., 1974; Winocur & Moscovitch, 1990), sequential behavior, behavioral flexibility (Sanchez-Santed et al., 1997), and working memory (Kolb et al., 1974; Thomas & Brito, 1980). The mPFC also contributes to spatial learning (Kolb et al., 1982; Silva et al., 1986), and more particularly to spatial orientation requiring defined responses such as reversal (Divac, 1971), delayed responding (Kolb et al., 1974), and delayed alternation and spontaneous alternation in a T-maze (De Brabander et al., 1991; Divac, 1975; Silva et al., 1986).

Spontaneous alternation is an adaptive behavior that reflects a tendency to avoid stimulus re-exposure (Joel et al., 1997) and it provides an animal with extensive information about its environment (Belotti et al., 1998; Hauss-Wegrzyniak et al., 1998; Hölter et al., 1996; Mickley et al., 1989). There are several protocols to test the alternation ability in animals: the T or Y maze (Caston et al., 1997; Lalonde et al., 1988), the radial eight-arm maze (Hölter et al., 1996), or the delay non-matching to sample task (Granon et al., 1994). In spontaneous alternation tasks, the animal has to make spatial

choices upon repeated exposures to the same external stimulus configuration. It has been shown that prefrontal cortex injuries impair spontaneous alternation performance (Divac et al., 1975; Moscovitch and Winocur, 1992) exemplified by the finding that prefrontal lesioned animals have difficulties to shift toward adequate trajectories (Becker et al., 1981; Kolb et al., 1974; Winocur & Moscovitch, 1990). In rats, it is known that mPFC lesions do not impair the ability to use spatial information or to establish the relationship between different cues in the environment; rather these lesions impair the ability to learn the general rule for solving the task (Joel et al., 1997; Poucet, 1990; Poucet & Herrmann, 1990). In fact, the deficit encountered by prefrontal lesioned rats in spatial alternation can be interpreted as a result of working memory impairment and as a reduction in behavioral flexibility (Hunt & Aggleton, 1998; Kolb, 1990).

The aim of this study was to verify whether alternation learning in a water maze task is dependant on frontal lobe functions. For this purpose, mPFC-lesioned rats and sham-operated (control) rats were tested in the same tasks as those used by Beaulieu and Godbout (2000). The standard version of the Morris Water Maze was used as the control task since allocentric spatial orientation in a water maze is known to be sensitive to hippocampal damage (de Bruin et al., 1996; Morris et al., 1982) but not to PFC lesions (de Bruin et al., 1994). This was done to specify the behavioural consequences of the mPFC lesion.

Materials and Methods

Animals. Thirty-five male albino Sprague-Dawley rats (Charles River, St-Constant, Qc, Canada), weighing 225-300g at the start of the experiment, were used. The rats were individually housed in plastic cages (30 x 35 x 18 cm) in a temperature- and humidity-controlled room under a 12h light/dark cycle (lights on at 8:00 a.m.). Food and water were freely available.

Lesion surgery. Rats received atropine methylnitrate (0.4mg/kg, i.p.) and were anesthetized 10 min later using halothane ventilation (1.5% in O₂). They were then placed in a stereotaxic frame and a midsagittal incision was made. The vertical coordinates of bregma and lambda were measured in order to align them in the same horizontal plane according to Paxinos and Watson (1986). A small surface of cranial bone was removed (AP = 1.5 to 5.0, L = (1.0 from midline). Ibotenic acid (IA) (2 μ g/ μ l) was injected using a micromanipulator. The pipette was lowered into the mPFC at level-skull coordinates of AP = 3.0, 3.75, 4.5mm anterior to bregma, L = \pm 0.5 mm from midsagittal sinus, DV = 4.5, 5.0 mm below cortex (Paxinos & Watson, 1986) for a total of 6 injections sites, three on each hemisphere. A polyethylene tubing linked the pipette with the tip broken down to 80-100 μ m, to a 5 μ l Hamilton microsyringe. The rate of infusion was 1 μ l/6 min. The pipette was moved up by 0.5 mm after injection of 0.5 μ l (or 3 min). At the end of each injection, the pipette was left there for a minute for diffusion away from the tip of the pipette (Dewar et al., 1997).

Twenty one rats received IA (2 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$) (Research Biochemicals International, Natick, MA, USA) and 14 rats received an equal volume of saline. Animals use and surgeries were approved by animal care committee of the University of Montréal-Sacré Coeur research center where the experiments were performed.

Behavioral procedure. Seventeen days after surgery, animals were randomly submitted to one of two versions of the spatial water maze orientation task, i.-e. the alternation or the allocentric version.

Apparatus and general procedure: The water maze consisted of a circular open field of 150 cm in diameter, 50 cm deep, filled with 25 cm of water made opaque by the addition of powdered milk. A platform (20X20X23 high) was placed in one of the quadrants of the pool, submerged by 2 cm of water and 30 cm away from the wall of the pool. The top of the platform was white and was made invisible by the milk powder in the maze.

Animal were first familiarised with the equipment by being placed on the submerged platform, for a maximum of 2 minutes (Beaulieu & Godbout, 2000; Morris, 1981; Morris et al., 1982). If a rat left platform to the water, it was free to explore the water maze environment and positioned back to the platform for the last 15 seconds.

Five minutes following this first exposure to the equipment, rats were placed in the pool, face directed toward the wall, at the starting position and submitted to either the allocentric or alternate version of the Morris water maze.

Alternation procedure: The position of the hidden platform would alternate between two different quadrants and the rat was always placed at the same starting position located in front of the hidden platform.

Allocentric procedure: The rats were positioned to one of four different starting positions on each successive trial and the location of the hidden platform remained fixed. In this procedure, the animal generally relies on external cues to find the platform.

Rats were submitted to one of the two previously described conditions: the classical allocentric version (10 lesioned and 7 saline) or the alternate version of the water maze (11 lesioned and 7 saline).

Animals were tested individually one after another in groups of 2-4 with an inter trial interval of 5 minutes. The rat had 6 trials with a cut-off time of 60 seconds. If they did not succeed in time, they were positioned on the platform by the experimenter where they would remain for 30 seconds. Two experimenters were present in the testing room, always standing at the same place. One was responsible for timing the latency to locate the platform and drawing the rat's trajectory while the other manipulate the animals. The time and the number of quadrant entries needed by each rat to reach the platform. Experimenters were blind to the rat's condition.

Histology. At the end of the experiment, animals were given a lethal injection of sodium pentobarbital and perfused intracardially with 0.9% saline, followed by 10% formol. The brains were removed from the skull and stored in 10% formol/30% sucrose solution for cryoprotection. Coronal sections (40

μm) of the medial prefrontal cortex were cut on a cryostat and subsequently stained with a formal-thionin solution to evaluate the site and extension of the lesion under light microscopic examination.

Statistical analyses. A 2 x 6 (groups x trials) ANOVA with repeated measures on the second factor was conducted to analyze the time needed to reach the platform. Unpaired one-tailed t-test was used to compare the mean total number of success between sham-operated and lesion.

Results

Histology. The array of ibotenate acid lesion placements among rats in the mPFC are depicted in Figure 1. Only those rats with correctly placed lesions in the mPFC within the rostral-caudal range defined as 4.70 mm to 1.70 mm anterior to bregma and the lateral range defined as -1.75 mm to +1.75 mm lateral to the midsagittal suture were included in the present analysis. One rat from the alternate version of the water maze was excluded due to placement outside the aforementioned criteria.

Alternation performance. There was no significant group effect nor interaction for the time to reach platform or for the number of quadrant entries (Fig 2 A and B). However, there was a significant ($p < 0.01$) trial effect for the two groups under each condition indicating that performance would improve with successive trials. However, the number of successful trials was significantly inferior in mPFC-lesioned rats compared to sham-operated

animals ($t = 2.30$ and $p = 0.035$; 3.64 ± 0.49 , 5.14 ± 0.26 , respectively)(Fig 3).

We also analysed the occurrence of successful trials according to the status of the hidden platform, i.e., the initial (trials 1,3,5) or the alternate (trials 2,4,6) location. Lesioned rats accessed the alternate position less often than control rats, while both groups accessed the initial platform equally (Fig 4).

Allocentric performance. ANOVA did not show significant differences between groups for time needed to reach the platform or for the number of quadrant entries. There was a significant trial effect, that is an improvement in performances over the 6 trials for the two groups (Fig 5 A and B) indicating that performance improved with successive trials.

The t-test showed that prefrontal-lesioned animals were not different from sham-operated rats for the number of successes ($t = -0.21$ and $p = 0.84$; 4.60 ± 0.6 , 4.43 ± 0.48 , respectively) (Fig 3).

Discussion

These results demonstrate that while mPFC lesions do not impair the performance on the allocentric version of the water maze, they are associated with difficulties in resolving the alternate version of the water maze. These first results show that the lesion did not provoke motor deficits since lesioned rats were able to performed as well as sham-operated animals in allocentric version of the water maze. Moreover these results

indicated that the deficit induced by the mPFC lesion is not a global acquisition deficit since lesioned animals were able to localize an invisible target (the platform). Consequently, the deficit is really selective to the alternation task.

It is well established that lesions to the mPFC induce a complex pattern of deficits (for review see Kolb, 1990), including an alteration in the processing of spatial information (Kolb, 1984). Some reports have demonstrated that the version of the water maze which is the most impaired after mPFC lesion is the egocentric one, i.e., when rats need to locate the platform using internal cues (de Bruin et al., 1997; Kesner et al., 1989).

The allocentric task

The mPFC lesion did not impair the acquisition of the allocentric version of the water maze which is in agreement with previous results (de Bruin et al., 1994; Eichenbaum et al., 1990). This version of the water maze is known to be dependant on the integrity of the hippocampus or parietal area (Kesner et al., 1989; Morris et al., 1982; Save & Moghaddam, 1996). In fact, to successfully perform the task, animals need to integrate the spatial relationship between the location of the platform and several positions of the subject in absolute space to make a cognitive map. It has been demonstrated that prefrontal lesioned rats are not impaired at integrating the spatial allocentric environment (Poucet, 1990; Poucet & Herrmann, 1990). Our results are thus in agreement with previous work in this area. Moreover, it has been shown that the only deficit that mPFC-lesioned animals typically

display on the allocentric version of the water maze is in planning the adequate trajectory to reach the goal as a function of the starting position (Granon & Poucet, 1995). In our study, this deficit was or was not found for several reasons. First, our mPFC-lesioned animals were not submitted to the exact same lesions as in other studies (Poucet (1990) used radio frequencies lesions of the prelimbic region of the prefrontal cortex and we used ibotenic acid lesions of the medial prefrontal cortex). Second, because animal tested here were in the initial phase of the acquisition process (i.e. the first 6 trials of acquisition process), it is conceivable that this deficit was not present. Rats experiencing different starting positions more only once or twice is not sufficient to make a choice between the four possible trajectories and to plan the adequate one. On the other hand, it could be that mPFC-lesioned rats were able to reach the invisible goal as quickly as control rats do, since they showed the same rate of acquisition when compared to the sham-operated rats during the first 6 trials. Prefrontal-lesioned animals were able to elaborate on a strategy for completing the task as soon as the task begins in an allocentric environment, i.e: they were able to resolve the task by an active search of the invisible platform in the same manner as sham-operated animal.

The alternation task

Lesioned-animals were significantly less successful on the alternate version of water maze when compared to the control rats. These results are in agreement with studies on mPFC-lesioned animals that they were tested

on other alternate tasks including the T-Maze (Brito et al., 1989; De Brabander et al., 1991; Divac et al., 1975; Granon et al., 1996; Mogensen & Divac, 1993; Van Haaren et al., 1985; Wirkmark et al., 1973) or delayed non-matching task (Granon et al., 1995; Kesner et al., 1996). Our results could be explained by the difficulty the prefrontal-lesioned animals have in shifting their response. Moreover, mPFC-lesioned may have difficulty in memorizing several locations, i.e to memorize two different invisible targets. In fact, it has already been proposed that prefrontal-lesioned animal have difficulties in inhibiting the most recently-acquired information. It is possible then that lesioned animals were able to encode the first platform location but could not inhibit that information (which was no longer pertinent). This could be the basis of their behavioural flexibility deficit i.e. difficulties to plan a new trajectory relative to a new position of the goal.

The deficit observed in several tasks after mPFC lesion are usually interpreted in term of working memory deficit (Goldman-Rakic, 1987; 1990; Sanchez-Santed et al., 1997). This is generally an impairment in the short-term memory system, which is used in information manipulation (Baddley, 1992; Squire, 1987). Moreover, when the memory load is critical (for example, two platform localisations) and exceeds the minimum level of the memory span, working memory impairments tend to increase (Granon & Poucet, 1994). If prefrontal lesioned-rats indeed had a working memory impairment they should be impaired in finding the second invisible target, when compared to sham-operated rats. Indeed, the present study showed

that lesioned-animals have no deficit in locating the first platform position but they show a deficit in locating the position of the second platform. This deficit can be interpreted as a form of perseveration which may be associated with a deficit in working memory. MPFC-lesioned animals show no deficit in time needed to reach the platform on the allocentric task. This could be because the strategy utilized is in an elaboration stage (at the beginning of the acquisition process). All animals, regardless of lesion-type, reach the platform with a latency close to the maximum allowed, showing that they did not use a direct trajectory (or path) from the starting position to the platform. This might partly explain the lack of difference between the two groups. The mean total number of success in these conditions is critical because this variable is not time-dependant. In fact, mPFC-lesioned animals were impaired in the mean total number of success compared to sham-operated.

In conclusion, the alternate version of the water maze is partly dependant on the mPFC. MPFC-lesioned rats may have deficits in working memory which may provokes a certain form of behavioural rigidity.

REFERENCES

- Baddley, A. (1992). Working memory. *Science*, **255**, 556-559.
- Beaulieu, I., & Godbout, R. (2000). Spatial learning on the Morris Water Maze test after a short-term paradoxical sleep deprivation in the rat. *Brain & Cognition*, **40**, 27-31.
- Becker, J. T., Olton, D. S., Anderson, C. A., & Breitinger, E. R. P. (1981). Cognitive mapping in rats : The role of the hippocampal and frontal systems in retention and reversal. *Behavioural Brain Research*, **3**, 1-22.
- Belotti, M., Cagniard, B., Mano, M. P., & Galey, D. (1998). Modulation of spatial alternation and anxiety by septal scopolamine systemic diazepam in mice. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, **60**, 733-738.
- Caston, J., Vasseur, F., Delhay-Bouchaud, N., & Mariani, J. (1997). Delayed spontaneous alternation in intact and cerebellectomized control and lurcher mutant mice: differential role of cerebellar cortex and deep cerebellar nuclei. *Behavioral Neuroscience*, **111(1)**, 214-218.
- De Brabander, J. M., de Bruin, J. P. C., & Van Eden, C. G. (1991). Comparaison of the effects of neonatal and adult medial prefrontal cortex lesions on food hoarding and spatial delayed alternation. *Behavioural Brain Research*, **42**, 67-75.
- de Bruin, J. P. C., Swinkels, W. A., & De Brabander, J. M. (1997). Response learning of rats in a Morris water maze: Involvement of the medial prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, **85(1)**, 47-55.

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

de Bruin, J. P. C., Facchinetti, F., Toth, E., Balazs, R., & Joosten, R. N. J. M. A. (1996). Differential effects of learning and recall of a spatial task on phosphoinositide hydrolysis induced by the metabotropic glutamate receptor agonist 1_S,3_R-ACPD (1_S,3_R-1-amino- cyclopentane-1,3-dicarboxylic acid) in the hippocampus and the prefrontal cortex of rats. *Neuroscience Letters*, **204**, 57-60.

Dewar, K. M., Rompre, P. P., Stewart, J., & Warren, R. A. (1997). Excitotoxic lesions of the prefrontal cortex reduce dopamine D1-like receptors in the ventral tegmental area. *European Journal of Pharmacology*, **336(2-3)**, 155-158.

Divac, I. (1971). Frontal lobe system and spatial reversal in the rat. *Neuropsychologia*, **9**, 175-183.

Divac, I, Wirkmark, R. G. E., & Gade, A. (1975). Spontaneous alternation in rats with lesions in the frontal lobes: An extension of the frontal lobe syndrome. *Physiological Psychology*, **3(1)**, 39-42.

Eichenbaum, H., Stewart, C., & Morris, R. G. (1990). Hippocampal representation in place learning. *Journal of Neuroscience*, **10(11)**, 3531-42.

Fryszak, R. J., & Neafsey, E. J. (1994). The effect of medial frontal cortex lesions on cardiovascular conditioned emotional responses in the rat. *Brain Research*, **643**, 181-193.

Goldman-Rakic, P. S. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In F. Plum & V. Mountcastle (Eds.), *The nervous system* (pp. 373-417). Bethesda, MD: American Physiological Society.

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

Granon, S., Save, E., Buhot, M. C., & Poucet, B. (1996). Effortful information processing in a spontaneous spatial situation by rats with medial prefrontal lesions. *Behavioural Brain Research*, **78(2)**, 147-54.

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

Hauss-Wegrzyniak, B., Dobrzanski, P., Stoehr, J. D., & Wenk, G. L. (1998). Chronic neuroinflammation in rats reproduces components of the neurobiology of Alzheimer's disease. *Brain Research*, **780**, 294-303.

Holson, R. R. (1986). Mesial prefrontal cortical lesions and timidity in rats. 1. Reactivity to aversive stimuli, *Physiology & Behavior*, **37**, 221-230.

Hölter, S. M., Tzschentke, T. M., & Schmidt, W. J. (1996). Effects of amphetamine, morphine and dizocilpine (MK-801) on spontaneous alternation in the 8-arm radial maze. *Behavioural Brain Research*, **81**, 53-59.

Hunt, P. R., & Aggleton, J. P. (1998). Neurotoxic lesions of the dorsomedial thalamus impair the acquisition but not the performance of delayed matching to place by rats : A deficit in shifting response rules. *Journal of Neuroscience*, **18(23)**, 10045-10052.

Joel, D., Tarrasch, R., Feldon, J., & Weiner, I. (1997). Effects of electrolytic lesions of the medial prefrontal cortex or its subfields on 4-arm baited, 8-arm radial maze, two-way active avoidance and conditioned fear tasks in the rat. *Brain Research.*, **765**, 37-50.

Kesner, R. P., Farnsworth, G., & Di Mattia, B. V. (1989). Double dissociation of egocentric and allocentric space following medial prefrontal and parietal cortex lesions in the rat. *Behavioral Neuroscience*, **103(5)**, 956-961.

Kesner, R. P., Hunt, M. E., Williams, J. M., & Long, J. M. (1996). Prefrontal cortex and working memory for spatial response, spatial location and visual object information in the rat. *Cerebral Cortex*, **6**, 311-318.

Kolb, B. (1990). Prefrontal cortex. In B. Kolb & R. C. Tees, (Eds.), *The cerebral cortex of the rat* (pp. 437-458). Cambridge : MIT Press.

Kolb, B. (1984). Functions of the prefrontal cortex of the rat : A comparative review. *Brain Research Review*, **8**, 65-98.

Kolb, B., Pitman, K., Sutherland, R. J., & Wishaw, I. Q. (1982). Dissociation of the contributions of the prefrontal cortex and dorsomedial thalamic nucleus to spatially guided behavior in the rat. *Behavioural Brain Research*, **6**, 365-378.

Kolb, B., Nonneman, A. J., & Singh, R. K. (1974). Double dissociation of spatial impairments and preservation following selective prefrontal lesions in rats. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, **87**, 772-780.

Lalonde, R., Manseau, M., & Botez, M. I. (1988). Spontaneous alternation and exploration in staggerer mutant mice. *Behavioural Brain Research*, **27**, 273-276.

Mickley, G. A., Ferguson, J. L., Nemeth, T. J., Mulvihill, M. A., & Alderks, C. E. (1989). Spontaneous perseverative turning in rats with radiation-induced hippocampal damage, *Behavioral Neuroscience*, **103(4)**, 722-730.

Mogensen, J., & Divac, I. (1993). Behavioural changes after ablation of subdivisions of the rat prefrontal cortex. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, **53(3)**, 439-449.

Morris, R. G., Garrud, P., Rawlins, J. N., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions, *Nature*, **297**, 681-683.

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

Moscovitch, M., & Winocur, G. (1992). The neuropsychology of memory and aging. In F. Craik & T. Salthouse (Eds.), *Handbook of Aging and Cognition* (pp. 315-372). Hillsdale, NJ: L. Erlbaum.

Neafsey, E. J. (1990). Prefrontal control of the autonomic nervous system : Anatomical and physiological observations. *Progress in Brain Research*, **85**, 147-165.

Paxinos, G., & Watson, C. (1986). The rat brain in stereotaxic coordinates (2nd ed.). San Diego, CA: Academic Press.

Poucet, B. (1990). A further characterization of the spatial problem-solving deficit induced by lesions of the medial frontal cortex in the rat. *Behavioural Brain Research*, **41(3)**, 229-37.

Poucet, B., & Herrmann, T. (1990). Septum and medial frontal cortex contribution to spatial problem-solving. *Behavioural Brain Research*, **37(3)**, 269-80.

Sánchez-Santed, F., de Bruin, J. P., Heinsbroek, R. P., & Verwer, R. W. (1997). Spatial delayed alternation of rats in a T-maze: Effects of neurotoxic lesions of the medial prefrontal cortex and of T-maze rotations. *Behavioural Brain Research*, **84(1-2)**, 73-79.

Save, E., & Moghaddam, M. (1996). Effects of lesions of the associative parietal cortex on the acquisition and use of spatial memory in egocentric and allocentric navigation tasks in the rat. *Behavioral Neuroscience*, **110(1)**, 74-85.

Sesack, S. R., Deutsch, A. Y., Roth, R. H., & Bunney, B. S. (1989). Topographical organization of the efferent projections of the medial prefrontal cortex in the rat : An anterograde tract-tracing study with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Journal of Comparative Neurology*, **290**, 213-242.

Silva, M. G., Boyle, M. A., Finger, S., Numan, B., Bouzrara, A. A., & Almli, C. R. (1986). Behavioral effects of large and small lesions of the rat medial frontal cortex. *Experimental Brain Research*, **65**, 176-181.

Squire, L. R. (1987). *Memory and brain*. New York: Oxford University Press.

Thomas, G. J., & Brito, G. N. O. (1980). Recovery of delayed alternation in rats after lesions in medial frontal cortex and septum, *Journal of Comparative Physiology*, **94**, 808-818.

Van Groen, C. G., & Wyss, J. M. (1990). Extrinsic projections from area CA1 of the rat hippocampus : Olfactory, cortical, subcortical, and bilateral hippocampal formation projections. *Journal of Comparative Neurology*, **302**, 515-528.

Wikmark, R. G., Divac, I., & Weiss, R. (1973). Retention of spatial delayed alternation in rats with lesions in the frontal lobes. Implications for a comparative neuropsychology of the prefrontal system. *Brain, Behavior & Evolution*, **8(5)**, 329-39.

Winocur, F., & Moscovitch, M. (1990). Hippocampal and prefrontal cortex contribution to learning and memory : Analysis of lesion and aging effects on maze learning in rats. *Behavioral Neuroscience*, **104**, 544-551.

Figure 1. Array of ibotenate acid lesion placements. Dark area show the smaller lesion of mPFC than grey area show the larger one.

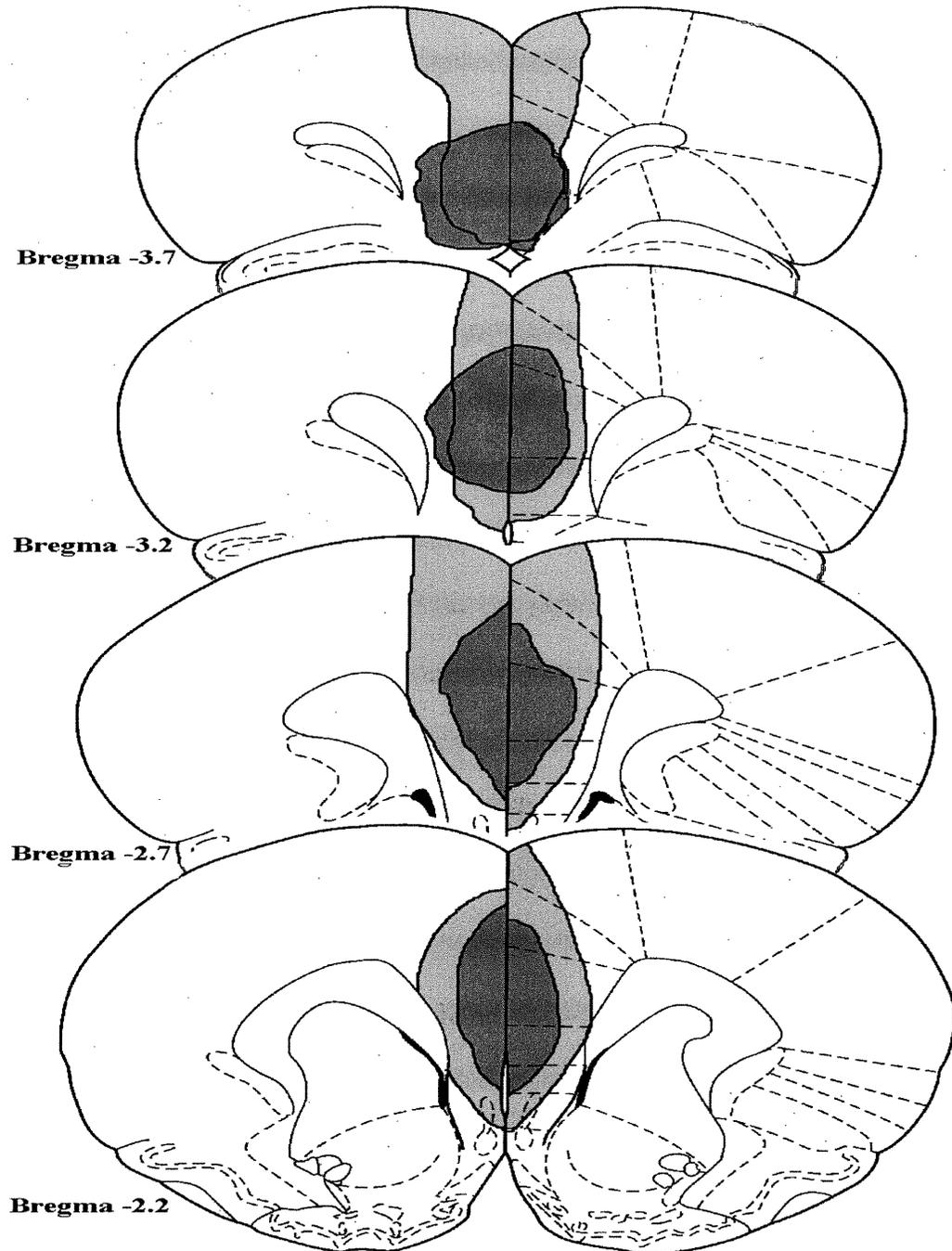


Figure 2. Alternate version of the water maze.

Figure 2.A : time needed, in seconds, to find the invisible platform as a function of trials (1 to 6) with a cut-off time of 60 sec. and

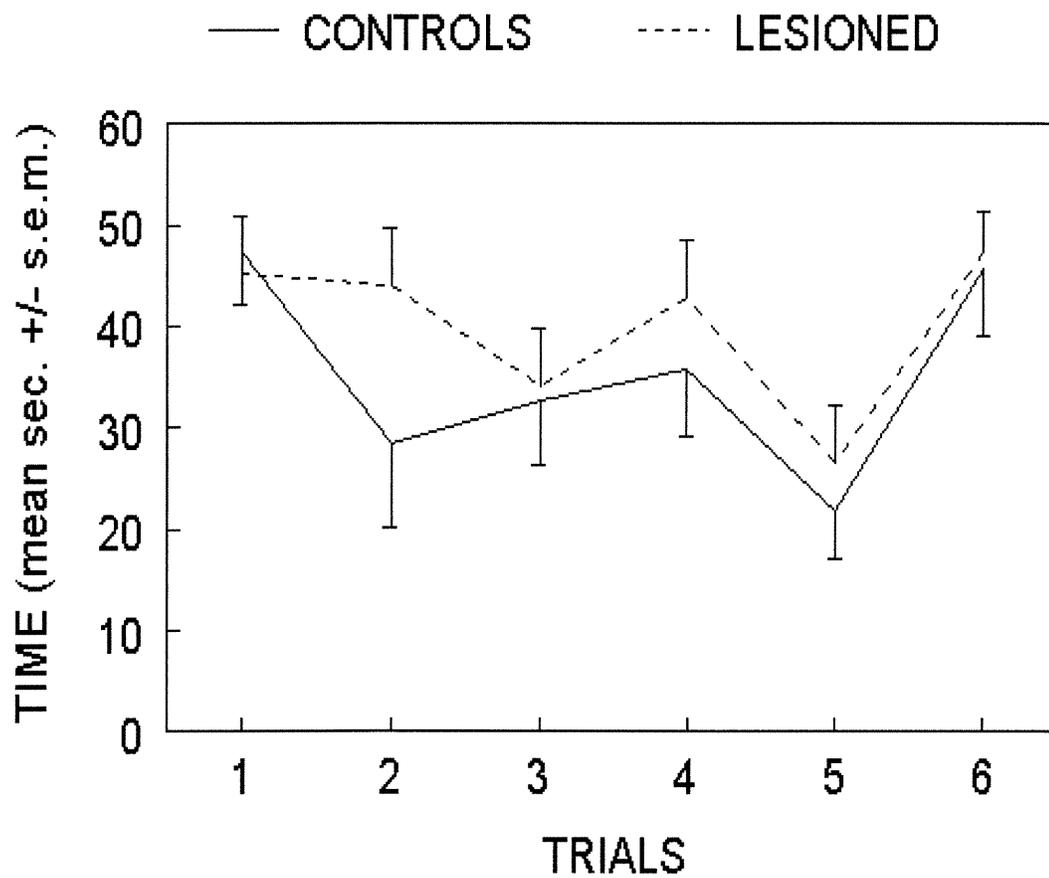


Figure 2.B : number of quadrant entries for each trial.

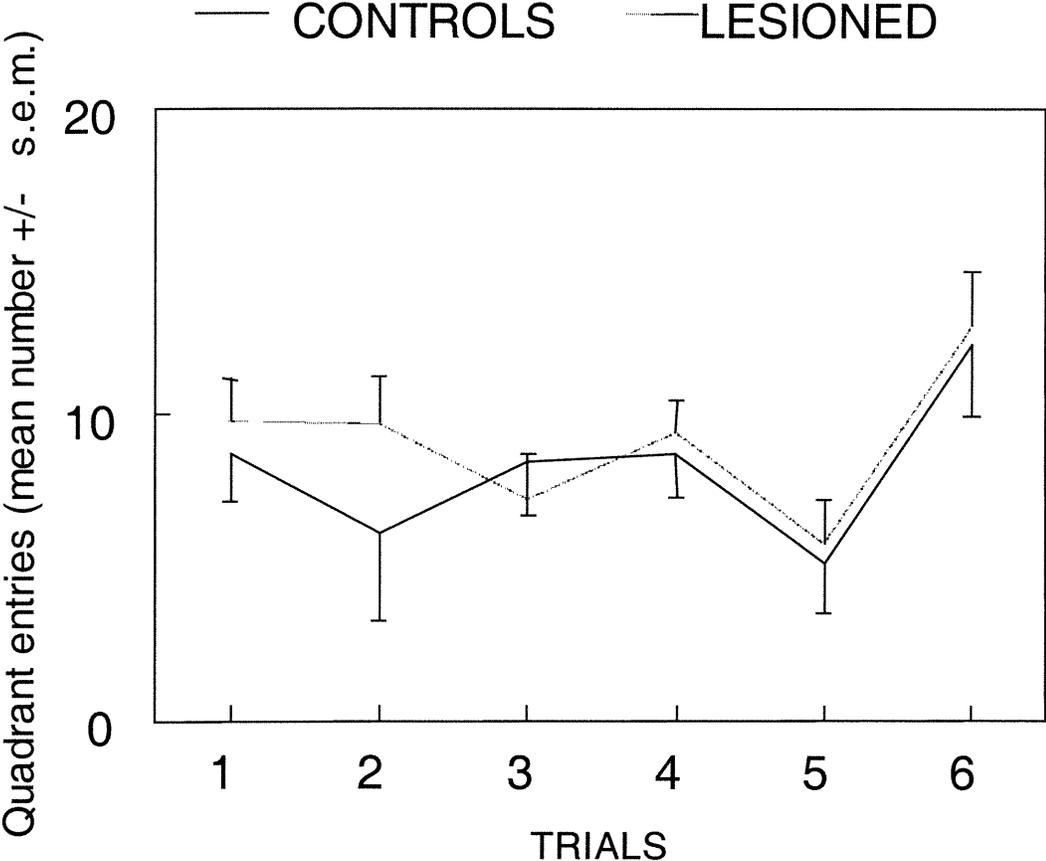


Figure 3. Mean total number of success, on the six trial of the learning session of the two versions of the Water Maze: allocentric and alternation. Y axis: mean number of successes \pm standard error of the mean. *: $p < 0.05$.

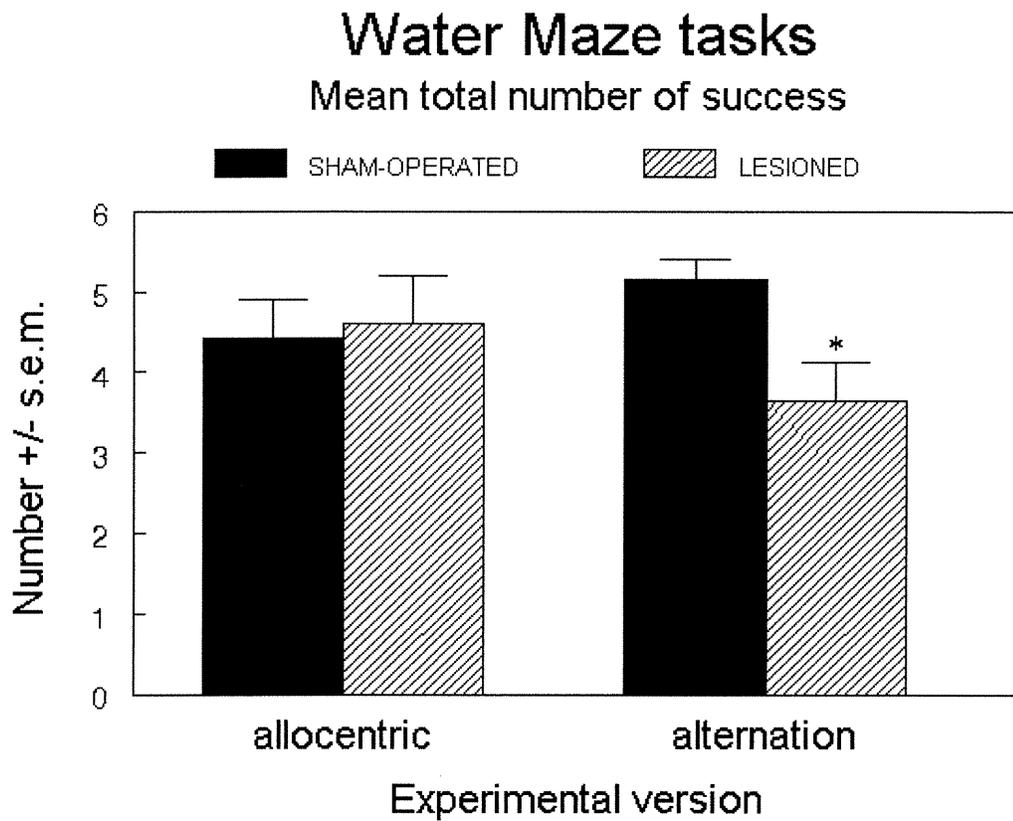


Figure 4. Mean cumulated time needed by animal to reach the target as a function of the position of the platform in the alternate version of the Water Maze. Y axis: mean number of successes \pm standard error of the mean. *: $p < 0.05$.

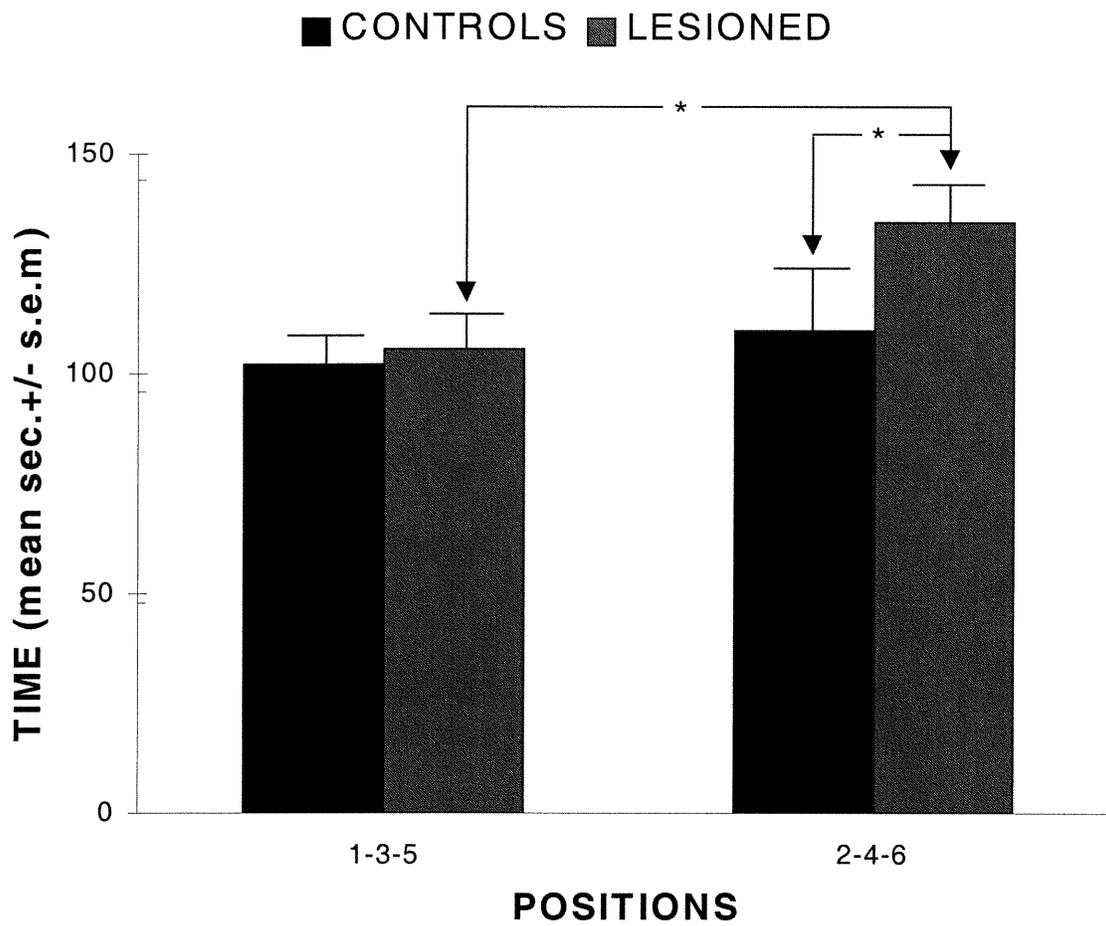


Figure 5. Allocentric version of the water maze.

Figure 5.A : time needed, in seconds, to find the invisible platform as a function of trials (1 to 6) with a cut-off time of 60 sec. and

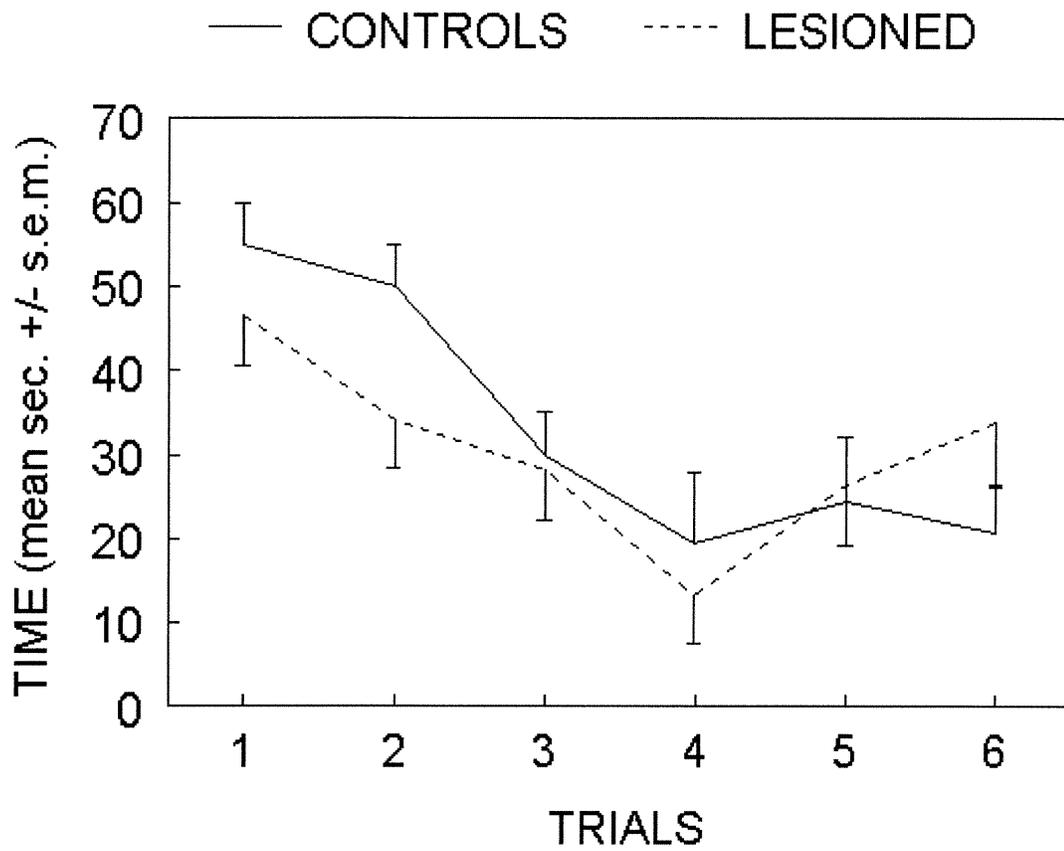
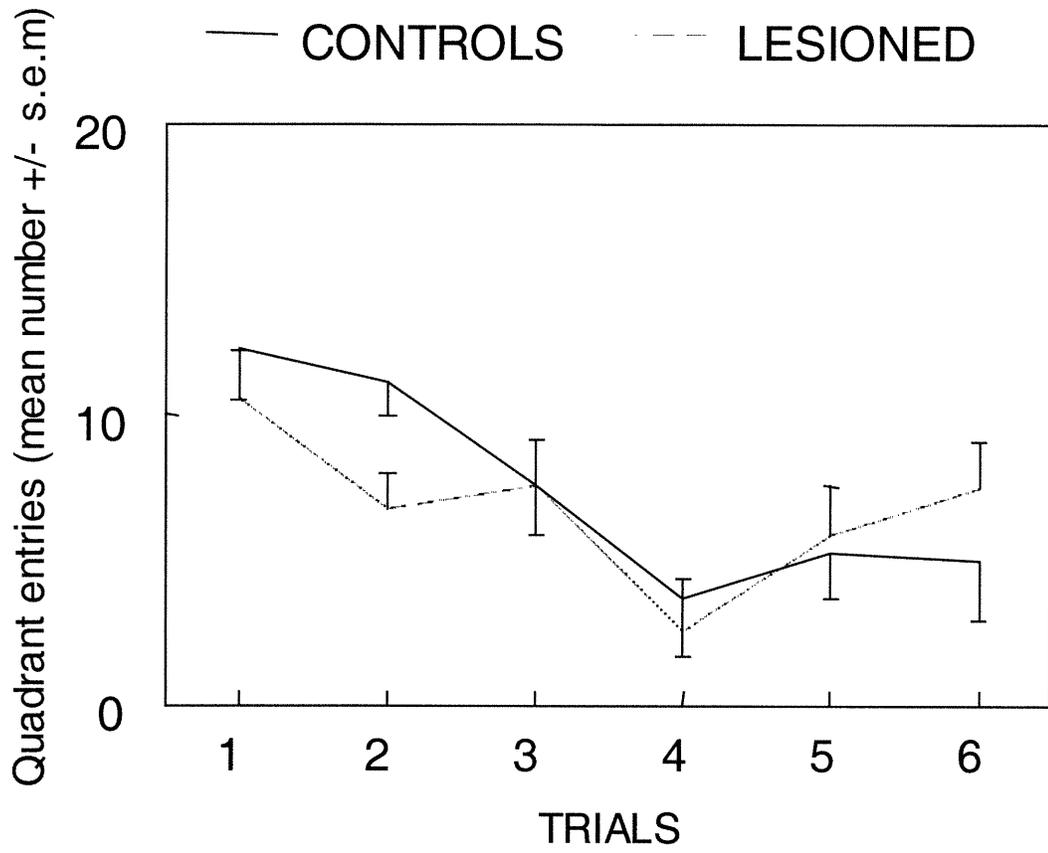


Figure 5.B : number of quadrant entries for each trial.



DISCUSSION

7 Rappel des objectifs et hypothèses de travail

Les résultats obtenus lors de l'expérience ont permis de confirmer les hypothèses suivantes: les rats porteurs d'une lésion au CPFm montrent un déficit lors de l'acquisition de la tâche d'alternance différée dans le labyrinthe aquatique de Morris (H1). Cependant, ceux-ci ne montrent pas de déficit dans l'acquisition de la tâche allocentrique (H2). De plus, les rats lésés montrent une persévérance lors de la tâche d'alternance différée (H3). Enfin, les rats lésés ne montrent pas un déficit moteur pour les deux tâches aquatiques (H4).

Les résultats suggèrent que les déficits d'apprentissage des rats dont le CPFm a été lésé, sont attribuables à un trouble de mémoire de travail. La discussion portera sur les grands concepts tels que performance et mémoire de travail. Pour ce qui est de la discussion des résultats, se référer à l'article faisant partie de ce mémoire.

7.1 Performance et mémoire de travail

La mémoire est le processus par lequel nous pouvons acquérir de nouvelles connaissances et celui par lequel nous pouvons retrouver des informations dans le temps (Aubourg, 1995). Dans le système des mémoires, on retrouve la mémoire à long terme et la mémoire à court-terme. Le présent travail a évalué la mémoire à court-terme et plus particulièrement

la mémoire de travail. La mémoire de travail est un système de capacité limitée destiné au maintien temporaire et à la manipulation des informations pendant la réalisation d'une série de tâches cognitives (voir Tableau 1). La suggestion faite que le CPFm est impliqué dans des fonctions de la mémoire de travail est basée sur des tâches nécessitant des processus de la mémoire à court-terme mais lesquels, la plupart du temps, comportent d'autres composantes notamment celles dites spatiales (Kolb et al., 1994; Sanchez et al., 1997) comme par exemple la tâche d'alternance différée du labyrinthe aquatique de Morris.

L'implication du CPFm dans les fonctions de la mémoire de travail est souvent considérée comme une fonction-clé du CPFm (Sanchez et al., 1997). Cet énoncé est basé sur plusieurs études chez les primates non-humains et chez les rongeurs, utilisant des tâches de type délai, lesquelles reflètent ces fonctions. Pour montrer un problème fonctionnel suite à une lésion du CPFm endommagé, on utilise l'alternance (alternance spatiale avec délai) spécialement lorsque le délai entre les essais est diminué, reflétant ainsi un déficit dans le processus de la mémoire de travail.

Lorsqu'il y a une lésion au CPFm, on observe un déficit général pour les tâches de mémoire de travail spatiales comme le labyrinthe radial (Becker et al., 1980; Harrison et Mair, 1996) et l'alternance spatiale (Granon et al., 1994; Koger et Mair, 1994; Larsen et Divac, 1978).

Il y a différentes sous-régions du CPF qui jouent un rôle dans la mémoire de travail: le cortex orbital ventrolatéral est impliqué au niveau de

l'information spatiale allocentrique, le cortex insulaire est responsable des réponses motivées (l'importance du renforcement), le CPFm (principalement le cortex cingulaire (Cg1 et Cg2) et Fr2) contrôle la réponse spatiale en tant que telle et le CPFm prélimbique (Cg3) et infralimbique (IL) retiennent l'identification des objets associés à une information (voir Kesner et al., 1996). Il y a également un circuit neuronal interconnecté comprenant le noyau dorso-médian du thalamus, le CPFm et le striatum ventral (accumbens) qui sous-tend certains types de mémoire à court-terme comme lors d'essais uniques où la mémoire de travail est utilisée lors des comportements de recherche (Floresco et al., 1999).

Au niveau neurochimique, le CPF est innervé par les grands systèmes monoaminergiques lesquels modulent son activité neuronale spontanée et évoquée (Godbout et al., 1991; Thierry et al., 1990). Il est entre autres la cible principale du système dopaminergique méso-cortical (Fallon et Loughlin, 1987). La lésion des terminaisons dopaminergiques corticales préfrontales entraîne une altération considérable de la capacité à exécuter des tâches d'alternance différées chez le rat et chez le singe (Simon, 1981; Brozoski et al., 1979). Il a également été démontré que la dopamine a une influence bénéfique dans les fonctions de la mémoire de travail spatiale du CPF chez le singe (Sawaguchi & Goldman-Rakic, 1991) et chez le rat (Zahrt et al., 1997).

Une afférence de l'hippocampe sert à déterminer des distinctions fonctionnelles entre les parties dorsales et ventrales du CPFm (Fantie et

Kolb, 1990; Brito et Brito, 1990). L'hippocampe a des projections sélectives au cortex prélimbique (Cg3) et au cortex IL mais pas au cortex frontal et au cortex cingulaire (Cg1 et Cg2). Ceci suggère une distinction des fonctions cognitives entre la partie ventrale et dorsale du CPFm (Li et Shao, 1998). Il a été montré que les cortex Cg3 et IL et non le cortex cingulaire antérieur sont importants pour la mémoire de travail spatiale (Jinks et McGregor, 1997; Ragozzino et al., 1998). Cependant, les cortex IL et Cg3 sont davantage impliqués dans les processus attentionnels et la flexibilité comportementale qui eux à leur tour sont importants dans le processus de l'information pour la mémoire de travail ainsi que pour la mémoire spatiale (Delatour et Gisquet-Verrier, 2000). Ainsi, il y a des évidences suggérant que les sous-régions préfrontales se partagent les différents types de mémoire de travail (Ragozzino et Kesner, 1999; DeCoteau et al., 1997).

Principalement, ce sont les régions du cortex cingulaire (Cg1) et du cortex prélimbique (Cg3) qui ont été lésées au cours de cette expérience. Celles-ci réfèrent au contrôle de la réponse spatiale finale en tant que telle ainsi qu'à la rétention de l'identification des objets associés à cette information. Les rats lésés au CPFm n'ont pas été en mesure d'alterner au même titre que les rats témoins car ils leur manquaient le contrôle de la spatialité que la tâche d'alternance requiert. En effet, la tâche d'alternance requièrent un mélange de deux aspects: un aspect allocentrique et un aspect égocentrique. De plus, Sutherland (1985) a démontré que les rats lésés au CPFm ont de la difficulté à planifier des séquences d'actions complexes

telles que requises dans la navigation spatiale et donc, à des stratégies infructueuses. Les régions qui n'ont pas été touchées par les lésions sont celles responsables des réponses motivées et de l'information spatiale allocentrique.

Cette étude montre donc que la tâche d'alternance différée relève de la mémoire de travail et que la tâche allocentrique relève de la mémoire de référence. Cette étude nous permet également de conclure que les déficits observés lors de la tâche d'alternance différée sont reliés aux lésions au CPFm.

8 Recherche future

Il serait intéressant lors de prochaines expériences de faire des lésions à l'hippocampe et de refaire les mêmes tests comportementaux: la tâche allocentrique et la tâche d'alternance dans le labyrinthe aquatique. Nous savons que l'hippocampe est responsable de l'orientation spatiale allocentrique. Étant donné que la tâche d'alternance semble requérir un aspect égocentrique et un aspect allocentrique, cela nous permettrait de voir si les rats lésés à l'hippocampe seraient capables d'alterner. Ces résultats éclaircirait davantage le rôle et l'implication du CPFm lors de la tâche d'alternance.

Pour d'autres recherches futures, il serait également intéressant de faire des lésions au CPFm chez les rats en bas âge. Nous savons que le CPFm atteint son volume maximum au jour 24 postnatal, peu de temps après que le rat ait acquis l'alternance différée (Green & Stanton, 1989). Ainsi, nous pourrions voir s'il y a une période de plasticité, i.e. une compensation ou un rétablissement avec le développement.

Références

Appleyard, D. (1970). Styles and methods of structuring a city. *Environment and Behavior*, **2**; 100-18.

Aubourg, P. (1995). La mémoire. *Médecine thérapeutique*, **1**, 91-103.

Bachevalier, J. (1996). Les systèmes de mémoire et leurs bases neurobiologiques in: MI Botez (Éd) *Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement*. Paris: Masson et Presse de l'Université de Montréal, 391-407.

Beaulieu, I., Godbout, R. (2000). Spatial learning on the Morris Water Maze test after a short-term paradoxical sleep deprivation in the rat. *Brain & Cognition*, **40**, 27-31.

Becker, JT, Olton, DS. (1980). Object discrimination by rats: The role of frontal and hippocampal systems in retention and reversal. *Physiology and Behavior*, **24**, 33-38.

Belotti, M., Cagniard, B., Mano, M-P., Galey, D. (1998). Modulation of spatial alternation and anxiety by septal scopolamine systemic diazepam in mice. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, **60** (3), 733-738.

Biegler, R., Morris, RGM. (1993). Landmark stability is a prerequisite for spatial but not discrimination learning. *Nature*, **361**, 631-633.

Brito, GNO, Brito, LSO, (1990). Septohippocampal system and the prelimbic sector of frontal cortex: a neuropsychological battery analysis in the rat. *Behavioural Brain Research*, **36**, 127-146.

Brodal, A. (1981). *Neurological Anatomy*. New York, Oxford University Press.

Brodman, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaus*. Leipzig : J.A. Barth.

Brozoski, TJ, Brown, RM, Rosvold, HE, Goldman, PS. (1979). Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science*, **205**, 929-932.

Cohen, N. (1984). Preserved learning capacity in amnesia: Evidence for multiple memory systems. In L.R. Squire & N. Butters (Eds.), *Neuropsychology of memory*, New York: Guilford Press.

Coyle, J.T. (1982). Excitatory amino acid neurotoxins. In Iverson, L.L., Iverson, S.D., Snyder, S.H. (1982). *Handbook of psychopharmacology*, **15**, Plenum, New York, 237-269.

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

De Brabander, JM, van Eden, CG, de Bruin, JPC, (1991). Neuroanatomical correlates of sparing of function after neonatal medial prefrontal cortex lesions, *Brain Research*, **568**, 24-34.

DeCoteau, WE, Kesner, RP, Williams, JM. (1997). Short-term memory for food reward magnitude: The rôle of the prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, **88**, 239-249.

Delatour, B., Gisquet-Verrrier, P. (1996). Prelimbic cortex specific lesions disrupt delayed-variable response tasks in the rat. *Behavioral Neuroscience*, **110(6)**, 1282-1298.

Devan, BD., Goad, EH., Petri, HL. (1996). Dissociation of hippocampal and striatal contributions to spatial navigation in the water maze. *Neurobiological Learning and Memory*, **66**, 305-323.

Dewar, KM, Rompré, PP, Stewart, J, Warren, RA. (1997). Excitotoxic lesions of the prefrontal cortex reduce dopamine D1-like receptors in the ventral tegmental area. *European Journal of Pharmacology*, **336**, 155-158.

Di Mattia, B. V., & Kesner, R. P. (1988). Spatial cognitive maps : Differential role of parietal and hippocampal formation. *Behavioral Neuroscience*, **102**, 471-480.

Divac, I. (1971). Frontal lobe system and spatial reversal in the rat. *Neuropsychologia*, **9**, 175-183.

Divac, I., Witmark, R.G.E., Gade, A. (1975). Spontaneous alternation in rats with lesions in the frontal lobes : An extension of the frontal lobe syndrome. *Physiological Psychology*, **3**, 39-42.

Eichenbaum, H., Stewart, C., Morris, RGM (1990). Hippocampal representation in place learning. *Journal of Neuroscience*, **10**, 3531-3542.

Fallon, JH, Loughlin, SE. (1987). Monoamine innervation of cerebral cortex and a theory of the rôle of monoamines in cerebral cortex and basal ganglia. In: John, EG, Peters, A. (Eds) *Cerebral cortex*. New York. Plenum, 41-127.

Fantie, BC, Kolb, B. (1990). An examination of prefrontal lesion size and the effects of cortical grafts on performance of the Morris water task by rats. *Psychobiology*, **18**, 74-80.

Floresco, SB, Braaksma, DN, Phillips, AG. (1999). Thalamic-cortical-striatal circuitry subserves working memory during delayed responding on a radial arm maze. *Journal of Neuroscience.*, **19(24)**, 11061-71.

Foreman, N., Stevens, R. (1987). Relationships between the superior colliculus and hippocampus: Neural and behavioral considerations. *Behavioral and Brain Sciences*, **10**, 101-152.

Fritts, ME, Asbury, ET, Horton, JE, Isaac, WL. (1998). Medial prefrontal lesion deficits involving or sparing the prelimbic area in the rat. *Physiology and Behavior*, **64(3)**, 373-380.

Gallistel, C. R. (1990). The organisation of learning. Cambridge, MA : MIT Press.

Giovannini, M.G., Bartolini, L., Kopf, S.R., Pepeu, G. (1998) Acetylcholine release from the frontal cortex during exploratory activity. *Brain Research*, **784**, 218-227.

Godbout, R., Mantz, J., Pirot, S., Glowinski, J., Thierry, A.M. (1991). Inhibitory influence of the mesocortical dopaminergic neurons on their target

cells : electrophysiological and pharmacological characterization. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **258(2)**, 728-738.

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

Harrison, LM, Mair, RG. (1996). A comparison of the effects of frontal cortical and thalamic lesions on measures of spatial learning and memory in the rat, *Behavioural Brain Research.*, **75**, 195-206.

Hastings, M.H., Winn, P., Dunnett, S.B. (1985). Neurotoxic amino acid lesions of the lateral hypothalamus : a parametric comparison of the effects of ibotenate, N-methyl-D,L-aspartate and quisqualate in the rat. *Brain Research*, **360**, 248-256.

Hauss-Wegrzyniak, B., Dobrzanski, P., Stoehr, J.D., Wenk, G.L. (1998). Chronic neuroinflammation in rats reproduces components of the neurobiology of Alzheimer's disease. *Brain Research*, **780**, 294-303.

Jarrard, LE. (1993). On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. *Behavioral and Neural Biology*, **60**, 9-26.

Jaskiw, GE, Karoum, F, Weinberger, DR. (1990). Persistent elevations in dopamine and its metabolites in the nucleus accumbens after mild subchronic stress in rats with ibotenic acid lesions of the medial prefrontal cortex. *Brain Research.*, **543**, 321-323.

Jinks, AL, McGregor, IS. (1997). Modulation of anxiety-related behaviours following lesions of the prelimbic or infralimbic cortex in the rat. *Brain Research*, **772**, 181-190.

Kesner, R.P., Farnsworth, G., Di Mattia, B.V. (1989). Double dissociation of egocentric and allocentric space following medial prefrontal and parietal cortex lesions in the rat. *Behavioral Neuroscience*, **103(5)**, 956-961.

Kesner, R.P., Hunt, M.E., Williams, J.M., Long, J.M. (1996). Prefrontal cortex and working memory for spatial response, spatial location, and visual object information in the rat. *Cerebral Cortex*, **6**, 311-318.

Koger, SM, Mair, RG. (1994). Comparison of the effects of frontal cortical and thalamic lesions on measures of olfactory learning and memory in the rat, *Behavioral Neuroscience*, **108**, 1088-1100.

Kohler, C., Schwarcz, R. (1983). Comparison of ibotenate and kainate neurotoxicity in rat brain : a histological study, *Neuroscience*, **8**, 819-835.

Kolb, B, Pittman, K, Sutherland, RJ, Whishaw, IQ, (1982). Dissociation of the contributions of the prefrontal cortex and dorsomedial thalamic nucleus to spatially guided behavior in the rat, *Behavioural Brain Research*, **6**, 365-378.

Kolb, B. (1984). Functions of the frontal cortex of the rat : a comparative review. *Brain Research Reviews*, **8**, 65-98.

Kolb, B. (1990). Prefrontal cortex. In Kolb, B., Tees, RC. (Eds). *The Cerebral Cortex of the Rat*. Cambridge, MA: MIT Press. 459-471.

Kolb, B., Buhrmann, K., McDonald, R., Sutherland, R.J. (1994). Dissociation of the medial prefrontal, posterior parietal, and posterior temporal cortex for spatial navigation and recognition memory in the rat. *Cerebral Cortex*, **4 (6)**, 664-680.

Kolb, B., Nonneman, A.J., Singh, R.K. (1974). Double dissociation of spatial impairments and perseveration following selective prefrontal lesions in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **87**, 772-789.

Krieg, W.J. (1946). Connections of the cerebral cortex. I. The albino rat. A. Topography of the cortical areas. *Journal of Comparative Neurology*, **84**, 221-275.

Larsen, J.K., Divac, I. (1978). Selective ablations within the prefrontal cortex of the rat and performance of delayed alternation. *Physiological Psychology*, **6**, 15-17.

Leonard, C.M. (1969). The PFC of the rat. I. Cortical projection of the mediodorsal nucleus. II. Efferent connections. *Brain Research*, **12**, 321-343.

Li, L., Shao, J. (1998). Restricted lesions to ventral prefrontal subareas block reversal learning but not visual discrimination learning in rats, *Physiology and Behavior*, **65(2)**, 371-379.

Loh, E.A., Smith, A.M., Roberts, D.C.S. (1993). Evaluation of response perseveration of rats in the radial arm maze following reinforcing and nonreinforcing drugs. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, **44**, 735-740.

Lynch, K. (1960). *The Image of the City*. MIT Press, Cambridge: Massachusset. In Passini et al. (sous-presse). Les déficits des opérations spatio-cognitives dans la démence de type Alzheimer. *Revue de Neuropsychologie*, **7(3)**, 247-279.

MacLean, P.D. (1985). Fiber systems of the forebrain. In *The rat nervous system, Forebrain and Midbrain*. Academic Press, Orlando, Florida, 417-440.

McGeer, E.G., Olney, J.W., McGeer, P.L. (1976). Kainic acid as a tool in Neurobiology, Raven, New York.

Mickley, G.A., Ferguson, J.L., Nemeth, T.J., Mulvihill, M.A., Alderks, C.E. (1989). Spontaneous perseverative turning in rats with radiation-induced hippocampal damage. *Behavioral Neuroscience*, **103 (4)**, 722-730.

Mizumori, SJY., Williams, JD. (1993). Directionally selective mnemonic properties of neurons in the lateral dorsal nucleus of the thalamus of rats. *Journal of Neuroscience*, **13**, 4015-4028.

Morris, R.G.M., Garrud, P., Rawlins, J.N.P., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation is impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, **297**, 681-683.

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

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*. New York: Oxford University Press.

Olton, DS. (1983). The use of animal models to evaluate the effects of neurotoxins on cognitive processes. *Neurobehavioral Toxicology Teratal*, **5(6)**, 635-640.

Olton, DS., Walker, JA., Wolf, WA. (1982). A disconnection analysis of hippocampal function. *Brain Research*, **233**, 241-53.

Pirot, S. (1994). Transfert des informations dans le CPF du rat: influence du système dopaminergique mésocortical. Thèse de doctorat de l'université Paris VI.

Pohl, W, (1973). Dissociation of spatial discrimination deficits following frontal and parietal lesions in monkeys, *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **82**, 227-239.

Poucet, B. (1993). Spatial cognitive maps in animals: New hypotheses on their structure and neural mechanisms. *Psychology Review*, **100**, 163-82.

Poucet, B. (1990). A further characterization of the spatial problem-solving deficit induced by lesions of the medial frontal cortex in the rat. *Behavioural Brain Research*, **41**, 229-237.

Ragozzino, ME, Adams, S, Kesner, RP. (1998). Differential involvement of the dorsal anterior cingulate and prelimbic-infralimbic areas of the rodent prefrontal cortex in spatial working memory. *Behavioral Neuroscience*, **112(2)**, 293-303.

Ragozzino, ME, Adams, S, Kesner, RP. (1999). The role of the agranular insular cortex in working memory for food reward value and allocentric space in rats. *Behavioural Brain Research*, **98(1)**, 103-112.

Rasmussen, M., Barnes, CA., McNaughton, BL. (1989). A systematic test of cognitive mapping, working memory, and temporal discontinuity theories of hippocampal functions. *Psychobiology*, **17**, 335-348.

Rose, JE, Woolsey, CN, (1948). The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat, *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, **27**, 210-232.

Sanchez-Santed, F., De Bruin, JP., Heinsbroek, RP., Verwer, RW., (1997). Spatial delayed alternation of rats in a T-maze: effects of neurotoxic lesions of the medial prefrontal cortex and of T-maze rotations. *Behavioural Brain Research*, **84(1-2)**, 73-9.

Sawaguchi, T., Goldman-Rakic, P.S. (1991). D[1] dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science*, **251**, 947-950.

Semmes, J, Winstein, S, Ghent, L, Teuber, HL. (1963). Correlates of impaired orientation in personal and extrapersonal space. *Brain*, **86**, 747-772.

Silva, M.G., Boyle, M.A., Finger, S., Numan, B., Bouzrara, A., Almlil, C.R. (1986). Behavioral effects of large and small lesions of the rat prefrontal cortex. *Experimental Brain Research*, **65**, 176-181.

Simon, H. (1981). Neurones dopaminergiques A-10 et système frontal. *Journal of Physiology*, **77**, 81-95.

Sutherland, R.J. (1985). The navigating hippocampus: An individual medley of movement, space, and memory. In G. Buzsaki & CH. Vanderwolf (Eds.), *Electrical activity of the archicortex*, Budapest: Akademiai Kiado, 255-279.

Taube, J.S. (1995). Head direction cells recorded in the anterior thalamic nuclei in freely moving rats. *Journal of Neuroscience*, **15**, 70-86

Taube, J.S., Muller, R.U., Ranck, J.B. (1990). Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely-moving rats. 1. Description and quantitative analysis. *Journal of Neuroscience*, **10**, 420-435.

Thinus-Blanc, C., Save, E., Buhot, M.C., Poucet, B. (1991). The hippocampus exploratory activity and spatial memory. In J. Paillard (Ed). *Brain and Space*. London: Oxford university Press. In Poucet, B. (1993). Spatial cognitive maps in animals: New hypotheses on their structure and neural mechanisms. *Psychological Review*, **100**, 163-82.

Tolman, E.C. (1948). Cognitive maps in rats and men. *Psychological Review*, **55**; 189-208.

Uylings, H.B.M., van Eden, C.G. (1990). Qualitative and quantitative comparison of the prefrontal cortex in rat and in primates, including humans. *Progress in Brain Research*, **85**, 31-52.

Whishaw, IQ, Pasztor, TJ. (2000). Rats alternate on a dry-land but not swimming-pool (Morris Task) Place task: Implications for spatial processing. *Behavioral Neuroscience*, **114 (2)**, 442-446.

Zilles, K, (1985). The cortex of the rat. *A stereotaxic Atlas*, Springer, Berlin.